



FACULTAD DE CIENCIAS  
PROGRAMA DE MAGÍSTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS  
MENCIÓN NEUROCIENCIA

**“Péptido intestinal vasoactivo y regulación del crecimiento axial ocular: revisión narrativa de la evidencia genética, experimental y clínica sobre su vínculo con la miopía”**

**CAMILA FRANCISCA GRUBSIC URIARTE**

Tesis para optar al grado de  
Magíster en Ciencias Biológicas Mención Neurociencias

Director(a) de Tesis:  
DR. OLIVER SCHMACHTENBERG

Co- Tutor:  
DR. FELIPE TAPIA

2025

## **AGRADECIMIENTOS**

A todas las personas que forman parte del Laboratorio de Fisiología Sensorial de la Universidad de Valparaíso; Ricardo, Bárbara, Alejandra, Pablo y Felipe, agradezco sinceramente su buena disposición, compañerismo y ayuda en todos mis experimentos. Al profesor Oliver, gracias por brindarme la libertad y el tiempo que necesité para llevar adelante esta tesis y por su apoyo incondicional en todos mis proyectos, tanto en los que tuvieron éxito como en los que no, de todos ellos y de todos ustedes aprendí muchísimo.

## INDICE

1.	RESUMEN .....	4
2.	ABSTRACT .....	5
3.	INTRODUCCIÓN.....	6
3.1	Miopía.....	6
3.2	Factores genéticos de la miopía.....	8
3.3	Factores ambientales de la miopía.....	9
3.4	Manejo de la miopía.....	9
3.5	Regulación del crecimiento ocular.....	11
3.6	Rol del Epitelio pigmentario y coroides en el crecimiento ocular.....	13
3.7	Moléculas relacionadas con el crecimiento ocular .....	16
3.7.1	Dopamina .....	16
3.7.2	Glucagón .....	16
3.7.3	Ácido retinoico.....	17
3.7.4	Acetilcolina .....	18
3.7.5	Péptido intestinal vasoactivo.....	19
4.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	20
5.	OBJETIVOS .....	20
5.1	OBJETIVO GENERAL.....	20
5.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	20
6.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	21
6.1	Diseño de la revisión .....	22
6.2	Fuentes de información y estrategia de búsqueda .....	23
6.3	Criterios de inclusión y exclusión.....	23
6.4	Proceso de selección y extracción de datos .....	23
6.5	Evaluación narrativa de la calidad.....	24
6.6	Síntesis de la evidencia.....	24
7.	RESULTADOS .....	25
7.1	Polipéptido intestinal vasoactivo y Péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria. ....	25
7.2	VIP en la retina.....	26
7.3	VIP y miopía .....	27
7.3.1	FDM en polluelos y la importancia de VIP.....	28
7.3.2	VIP y ritmos circadianos.....	29
7.3.3	Gen VIPR2, su asociación con la miopía y la interacción con el ambiente.....	30
7.3.4	Mecanismos de atropina y VIP .....	31
8.	CONCLUSIONES.....	34
9.	BIBLIOGRAFÍA.....	37

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** La miopía es el error refractivo más prevalente y su incidencia podría alcanzar al 50% de la población mundial en 2050, de los cuales el 10% presentaría alta miopía, con riesgo de padecer complicaciones visuales más graves como ceguera. Más de 500 loci genéticos, incluidas variantes en *VIPR2*, se han asociado a la miopía y factores ambientales como el trabajo en visión cercana y el escaso tiempo al aire libre modulan su expresión clínica. Estudios experimentales demuestran que el polipéptido intestinal vasoactivo y su receptor *VIPR2* participan en la regulación del crecimiento ocular, aunque los resultados varían según especie y modelo de miopía estudiados.

**Objetivo:** Sintetizar la evidencia publicada hasta marzo de 2025 sobre el papel de la vía *VIP/VIPR2* en la elongación axial y el desarrollo de la miopía, integrando hallazgos moleculares, genéticos, farmacológicos y ambientales.

**Método:** Revisión narrativa de la literatura PubMed, Web of Science y Scopus (1970-2025). Se seleccionaron 48 artículos que abordaban la biología de *VIP/VIPR2* en la retina, de los cuales 18 examinaban directamente la relación de esta vía y la miopía. Se extrajeron datos sobre modelos experimentales, moduladores farmacológicos, polimorfismos genéticos y resultados refractivos.

**Resultados:** (1) En polluelos, los antagonistas de *VIPR2* reducen la miopía por privación y la elongación axial ocular hasta 70%, mientras que la administración exógena de *VIP* produce efectos bidireccionales según la dosis y el tiempo de exposición. (2) En primates jóvenes, la inmunorreactividad a *VIP* aumenta tras la sutura palpebral, pero persiste aun cuando el error refractivo se normaliza. (3) En ratón, la señalización *VIP* exhibe oscilaciones circadianas y su bloqueo genético (knockout *VIPR2*) atenúa la miopía inducida por lentes negativos. (4) Meta-análisis de seis estudios de asociación ( $n = 18.742$ ) identificó haplotipos de *VIPR2* de riesgo (OR 1,32) y protectores (OR 0,78), cuyos efectos se modulan por la exposición lumínica diaria. (5) En cobayos, la atropina 0,01% revierte la sobreexpresión de *VIP* y reduce la miopía inducida un 40%, sugiriendo una interacción colinérgica-*VIPR2*.

**Conclusiones:** Los datos analizados indican que la señalización *VIP/VIPR2* participa en los cambios coroides y esclerales que controlan la elongación axial ocular en el desarrollo de la miopía, perfilándose como una posible diana terapéutica. No obstante, la dirección y magnitud de sus efectos dependen de la especie y la interacción con otras vías retinianas (dopaminérgica, colinérgica y ácido retinoico). Se requieren estudios longitudinales en humanos que integren genética, perfil de exposición lumínica y biomarcadores de *VIP/VIPR2* para validar intervenciones farmacológicas de precisión y optimizar estrategias combinadas con atropina o intervenciones ópticas.

### **PALABRAS CLAVES**

*Miopía, Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP), Receptor VIPR2, Emetropización, elongación axial, retina y coroides, ritmos circadianos, dopamina, atropina, genética de la miopía, factores ambientales en miopía, Miopía por privación, Miopía inducida por lente.*

## 2. ABSTRACT

**Background:** Myopia is the most prevalent refractive error worldwide and may affect up to 50% of the global population by 2050, with 10% progressing to high myopia and a markedly increased risk of vision-threatening complications such as blindness. More than 500 genetic loci, including variants in VIPR2, have been linked to myopia, and environmental factors such as prolonged near work and limited time outdoors modulate its clinical expression. Experimental studies show that vasoactive intestinal peptide (VIP) and its receptor VIPR2 participate in ocular growth regulation, although findings vary by species and myopia model.

**Objective:** To synthesize all evidence published up to March 2025 on the role of the VIP/VIPR2 pathway in axial elongation and myopia development, integrating molecular, genetic, pharmacological and environmental findings.

**Methods:** Narrative review of the literature from PubMed, Web of Science, and Scopus (1970–2025). A total of 48 articles addressing VIP/VIPR2 biology in the retina were selected, of which 18 directly examined the relationship between this pathway and myopia. Data were extracted on experimental models, pharmacological modulators, genetic polymorphisms, and refractive outcomes.

**Results:** (1) In chicks, VIPR2 antagonists reduced form-deprivation myopia and axial elongation by up to 70%, whereas exogenous VIP produced bidirectional effects depending on dose and exposure time. (2) In young primates, VIP immunoreactivity increased after eyelid suture and remained high even after refractive error normalized. (3) In mice, VIP signaling showed circadian oscillations, and genetic ablation of *Vipr2* attenuated lens-induced myopia. (4) A meta-analysis of six association studies ( $n = 18\,742$ ) identified risk (OR 1.32) and protective (OR 0.78) VIPR2 haplotypes whose effects were modified by daily light exposure. (5) In guinea pigs, 0.01 % atropine reversed VIP over-expression and reduced induced myopia by 40%, suggesting a cholinergic–VIPR2 interaction.

**Conclusions:** The data reviewed indicate that VIP/VIPR2 signaling is involved in the choroidal and scleral changes that govern axial elongation in myopia development, positioning this pathway as a potential therapeutic target. However, the direction and magnitude of its effects vary by species and through crosstalk with other retinal pathways (dopaminergic, cholinergic, and retinoic acid signaling). Longitudinal human studies that integrate genetics, detailed light-exposure profiles, and VIP/VIPR2 biomarkers are needed to validate precision pharmacological interventions and to refine combined strategies with low-dose atropine or optical approaches.

### Keywords

Myopia; Vasoactive Intestinal Peptide (VIP); VIPR2 Receptor; emmetropization; Axial Elongation; Retina and Choroid; Circadian Rhythms; Dopamine; Atropine; Myopia Genetics; Environmental Factors in Myopia, Deprivation myopia, Lens induced myopia.

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 Miopía

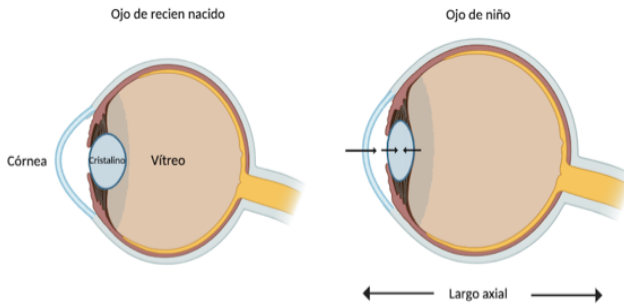
La miopía es el error refractivo más común que suele manifestarse durante la infancia o adolescencia temprana (Lee and Mackey 2022). En la mayoría de los casos, esta condición se debe a un crecimiento excesivo del globo ocular, lo que se conoce como miopía axial. Este alargamiento provoca que, cuando la acomodación está relajada, los rayos de luz que ingresan paralelos al eje óptico se enfoquen por delante de la retina, causando visión borrosa de objetos distantes (Jong et al. 2021). Aunque menos comunes, existen otras formas de miopía asociadas con una curvatura y potencia corneal excesivas o con un aumento en la densidad del cristalino. Si bien patologías de córnea, como el queratocono, o de cristalino, como cataratas nucleares, pueden inducir una miopización secundaria, éstas difieren en sus causas, factores de riesgo y tratamientos con la miopía axial (Brown et al. 1999; Wong et al. 2001; Deshmukh et al. 2023).

La miopía se puede clasificar cuantitativamente según su equivalente esférico. Se considera miopía cuando este es igual o superior a  $-0.50$  dioptrías (D). Un error refractivo entre  $-0.50$  D y hasta  $-6.00$  D se define como miopía baja o moderada, mientras que valores superiores a  $-6.00$  D se consideran alta miopía (Flitcroft et al. 2019; Jong et al. 2021). Con el aumento de la edad, la alta miopía puede presentar complicaciones estructurales en el fondo de ojo, tales como el estafiloma posterior, maculopatía miópica, maculopatía traccional miópica y neuropatía óptica similar al glaucoma asociada a alta miopía, lo que se conoce como miopía patológica y puede provocar deterioro visual importante, incluyendo en casos más severos la ceguera (Saw et al. 2005; Jong et al. 2021). Las complicaciones relacionadas a la miopía patológica tienen una prevalencia del 0,2% al 1,5% en asiáticos y entre 0,1% al 0,5% en población europea (Wong et al. 2014; Ohno-Matsui et al. 2021). Además, el aumento de 1 D en la miopía se asocia con un aumento del 67% en la prevalencia de miopía patológica (Bullimore and Brennan 2019).

El 2015, la prevalencia global de miopía se estimó en 1406 millones de personas, equivalente al 22,9% de la población mundial. Según las proyecciones, para el 2050 esta cifra alcanzará los 4758 millones de personas, representando casi el 50% de la población global, 9,8% de las cuales presentará alta miopía (Holden et al. 2016). Para ese mismo año, se prevé que la incidencia mundial de miopía infantil supere los 740 millones de casos. Actualmente, las personas que residen en Asia Oriental (35,22%) y áreas urbanas (28,55%), el género femenino (33,57%), los adolescentes y estudiantes de secundaria (47% y 45,71% respectivamente) presentan la mayor prevalencia de miopía (Liang et al. 2025).

Figura N.º 1. “ De la emetropía a la remodelación patológica”

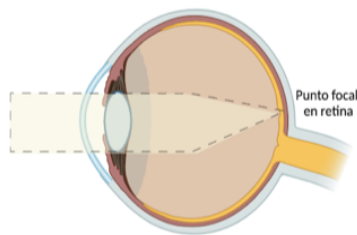
1.A



**1.A Periodo crítico de crecimiento ocular.**

Durante los dos primeros años de vida, el ojo experimenta el proceso de emetropización, el cual consiste en un aumento de la longitud axial, adelgazamiento y aplanamiento del cristalino y disminución del poder refractivo de la córnea y el vítreo.

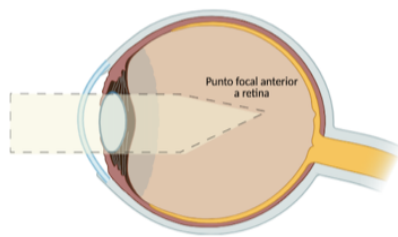
1.B



**1.B Ojo emétrepe.**

Cuando la acomodación está relajada, los rayos de luz que entran al globo ocular paralelos al eje óptico atraviesan varios medios transparentes, como la córnea, el cristalino y el vítreo, para llegar a un punto focal en la retina.

1.C



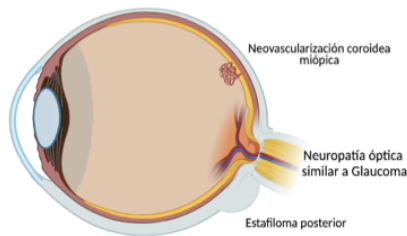
**1.C Ojo miope**

Cuando la acomodación está relajada, los rayos de luz que entran al globo ocular paralelos al eje óptico se enfocan en un punto anterior a la retina. Esto usualmente ocurre debido al aumento en la longitud axial ocular, causando visión borrosa.

**Equivalente esférico:**

-0.50 a -6.00 D      Miopía moderada  
> -6.00 D            Miopía alta

1.D



**1.D Miopía patológica**

Con el aumento de la edad y de la miopía, pueden presentarse complicaciones estructurales en el fondo de ojo, como el estafiloma posterior, maculopatía miópica y la neuropatía óptica similar al glaucoma, entre otras. Esto se conoce como miopía patológica y puede causar deterioro visual importante, incluso ceguera.

### 3.2 Factores genéticos de la miopía

La miopía es una condición compleja influida por la interacción de factores genéticos y ambientales. Desde el primer estudio de asociación del genoma completo (GWAS) en 2010 se han identificado más de 500 loci vinculados al error refractivo (Wojciechowski and Cheng 2018; Tedja et al. 2018). La evidencia respalda la influencia genética en la miopía, demostrada por su mayor prevalencia en hijos de padres miopes y en familias con antecedentes cercanos (Mutti et al. 2002; Jones et al. 2007). También se observa una mayor concordancia en los valores de equivalente esférico y longitud axial en gemelos monocigóticos frente a dicigóticos (Dirani et al. 2006). Técnicas genéticas más avanzadas, como la secuenciación de exomas y genomas han vinculado variantes raras, como las presentes en los genes *ARR3*, *BSG*, *LEPREL1* y *ZNF644*, con la alta miopía (Tedja et al. 2018). *ARR3* se asocia con la fototransducción en los conos, *BSG* participa en la remodelación tisular al regular metaloproteinasas de la matriz extracelular, *LEPREL1* es esencial para la maduración del colágeno y *ZNF644* codifica un factor de transcripción implicado en la morfogénesis ocular. La mayoría de estos genes tienen un patrón de herencia autosómica dominante, aunque algunos como *ARR3* se heredan ligados al cromosoma X y *LEPREL1* presenta un patrón de herencia autosómico recesivo.

La relación entre la longitud axial y el radio de curvatura corneal (LA/CR) se ha propuesto como un indicador morfológico clave en el desarrollo de la miopía. Esta proporción refleja la forma del globo ocular y la capacidad de la córnea para compensar los incrementos de longitud axial. La longitud axial sería la principal variable asociada a miopía, mientras que la córnea, a través de su radio de curvatura, puede contrarrestar parcialmente los efectos de un alargamiento axial ligero o moderado. Sin embargo, cuando la elongación es excesiva, dicha compensación corneal disminuye y la miopía se agrava (González Blanco et al. 2008). En ese sentido, se ha identificado que los genes *GJD2*, *CHRNA4* y *ZIC2* están relacionados con un aumento en la relación LA/CR en individuos menores de 10 años, mientras que *BMP2*, *KCNQ5*, *A2BP1* y *CACNA1D* están vinculados con este índice en personas entre 10 y 25 años. Otros loci genéticos han sido vinculados con adultos mayores de 25 años (Tideman et al. 2016), lo que sugiere que la gravedad de la miopía puede depender de su edad de inicio.

Hay también genes relacionados con la miopía que participan en diversas vías biológicas cruciales para el desarrollo ocular, como la neurotransmisión (*GJD2*, *GRIA4*), el transporte de iones (*KCNQ5*), el metabolismo del ácido retinoico (*RDH5*), la remodelación de la matriz extracelular (*LAMA2*, *BMP2*) y el desarrollo ocular (*SIX6*, *PRSS56*) (Baird et al. 2020). Se han identificado también conexiones inesperadas con distrofias retinianas y corneales, anomalías del cristalino, ritmos circadianos y pigmentación en el desarrollo de la miopía (Hysi et al. 2020). La creciente comprensión de los factores genéticos involucrados en la miopía subraya su naturaleza heterogénea y la influencia de variantes raras en su manifestación.

### 3.3 Factores ambientales de la miopía

La miopía presenta una asociación significativa con el nivel educativo y la intensidad de la actividad académica. Las tasas de miopía son considerablemente más altas en poblaciones con mayor nivel de escolaridad (Morgan and Rose 2013; Williams et al. 2015; Martínez-Albert et al. 2023). Asimismo, las diferencias entre áreas rurales y urbanas, junto con un estatus socioeconómico elevado, vinculado a un mayor acceso a la educación, también parecen ser factores de riesgo para el desarrollo de miopía (He et al. 2009; Uzma et al. 2009). El trabajo en visión cercana aumenta el riesgo en el desarrollo y progreso de la miopía, especialmente en niños. Se ha demostrado que una menor distancia (menor a 30 cm) y mayor tiempo en estas actividades aumentan el riesgo de miopía (Ip et al. 2008; Huang et al. 2015; Tideman et al. 2016). Por el contrario, el tiempo al aire libre se ha reconocido como un factor protector clave contra la incidencia de miopía. Estudios longitudinales y ensayos clínicos aleatorizados han evidenciado que dedicar entre 40 y 80 minutos diarios al aire libre puede reducir la incidencia de miopía en niños de 6 a 15 años entre un 20% y 39,5% (He et al. 2015; Wu et al. 2018b). Este efecto protector parece estar relacionado con la exposición a luz intensa, que estimula la liberación de dopamina en la retina, un neurotransmisor que podría inhibir el crecimiento axial ocular (Feldkaemper and Schaeffel 2013; French et al. 2013). Además de la dopamina, se han planteado otras hipótesis que podrían explicar este efecto protector. Entre ellas, se destaca la exposición a luz de longitud de onda corta, como luz azul y ultravioleta, que han mostrado inhibir la elongación axial mediante la regulación del gen EGR1 (Rucker et al. 2015; Torii et al. 2017) y la síntesis de vitamina D (Yu et al. 2024). La relación entre niveles elevados de vitamina D sérica y un menor riesgo de miopía parece estar mediada por el tiempo al aire libre, sin embargo, la evidencia actual no respalda una conexión directa entre niveles séricos de vitamina D y el desarrollo de la miopía (Zhang et al. 2023; Wang et al. 2024a; Li et al. 2025).

### 3.4 Manejo de la miopía

La evidencia creciente demuestra que es posible ralentizar la progresión de la miopía durante el periodo crítico del crecimiento, lo que ha impulsado cada vez más su manejo en la práctica clínica. Los tratamientos con mayor efectividad incluyen fármacos de administración tópica y correcciones ópticas especiales.

*La atropina tópica* es un agente anticolinérgico eficaz para controlar la miopía, aunque su mecanismo exacto sigue en debate. Se cree que actúa bloqueando receptores muscarínicos, desacelerando el crecimiento escleral y alargamiento axial ocular (McBrien et al. 2013), sin embargo, se ha demostrado que la atropina también puede afectar la acción de los receptores de dopamina, receptores alfa-2-adrenérgicos y receptores de ácido gamma-aminobutírico y citoquinas para frenar la progresión de miopía (Horn et al.

2025). En el estudio “*Atropine for the Treatment of Myopia (ATOM) 2*”, la atropina al 0,01 % logró reducir en un 59 % la progresión de la miopía tras dos años de tratamiento, en comparación con el placebo utilizado en el estudio ATOM 1. Este efecto se alcanzó con mínimos efectos secundarios en contraste con las concentraciones más altas de atropina (0,1 % y 0,5 %) (Chua et al. 2006). Por otro lado, el ensayo “*Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP)*” realizado en Hong Kong demostró una respuesta dependiente de la dosis: la atropina al 0,01 % redujo la progresión de la miopía en un 27 % y un 27,7 % tras uno y dos años de tratamiento, respectivamente, aunque su eficacia fue inferior a las concentraciones más altas, como la atropina al 0,5% que resultó la más eficaz en el control de la miopía (Yam et al. 2019). Aunque la atropina al 0,01% se ha consolidado con una opción eficaz y segura de tratamiento, una pequeña proporción de pacientes muestra poca respuesta al tratamiento. En ese sentido, los mejores resultados de tratamiento se han conseguido en niños menores de 9 años con refracción miópica inferior a -1,5 D (Lee et al. 2022).

Las *intervenciones ópticas* están diseñadas para reducir el retraso acomodativo y/o producir desenfoque hipermetrópico central y periférico. La prescripción de lentes con corrección insuficiente, antes utilizada para reducir la demanda acomodativa cayó en desuso tras comprobarse que podía agravar la miopía, al igual que las gafas monofocales con desenfoque hipermetrópico periférico, que no han mostrado beneficio significativo (Dhiman et al. 2022). Los diseños de lentes bifocales prismáticos, destinados a reducir el retraso acomodativo durante tareas cercanas han logrado retardar la progresión de la miopía en niños luego de 3 años, en comparación a los lentes monofocales y bifocales no prismáticos (Cheng et al. 2014). Un ensayo realizado el 2020 evaluó las gafas *Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS)* diseñadas con una zona central para visión a distancia y segmentos periféricos de +3,5 D para inducir desenfoque miópico. Estas gafas probaron disminuir la progresión de la miopía en un 52% y la elongación axial en un 62% en comparación con usuarios de lentes monofocales (Lam et al. 2020). Las lentes de contacto multifocales, que combinan zonas de corrección para visión cercana y lejana, corrigen el desenfoque hipermetrópico periférico sin afectar la visión a distancia. Ensayos controlados han mostrado que reducen progresión de la miopía hasta en un 38% y disminuyen a su vez la elongación axial (Dhiman et al. 2022). Según estudios a corto plazo, la ortoqueratología, tratamiento no quirúrgico que utiliza lentes de contacto rígidos convencionales y variantes permeables al gas, que están diseñados para usarse durante la noche y moldear temporalmente la curvatura de córnea mientras se duerme, parecen ser el tratamiento óptico más eficaz para frenar el alargamiento del globo ocular. Sin embargo, a menudo estos lentes son difíciles de tolerar y muchos niños no son capaces de continuar el tratamiento (Lawrenson et al. 2023).

El *tratamiento quirúrgico* de la miopía tiene como objetivo corregir el error refractivo en adultos con miopía estable y reducir la dependencia de lentes ópticos, dividiéndose en procedimientos keratorefractivos e

intraoculares (Anderle and Ventruba 2013). Los procedimientos keratorefractivos modifican la curvatura de la córnea mediante láseres excimer o de femtosegundo, e incluyen técnicas como queratomileusis in situ (LASIK), ablación de superficie y Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) (Wen et al. 2017). De éstas, LASIK es el método más popular debido a su alta eficacia para corregir miopías bajas, moderadas y altas, ofreciendo una rápida recuperación visual, alta predictibilidad y un bajo índice de complicaciones (Kamiya et al. 2017). Por otro lado, los procedimientos intraoculares, como la implantación de lentes intraoculares fáquicos, permiten corregir miopías elevadas y son especialmente útiles en pacientes con córneas delgadas o topografías irregulares (Güell et al. 2010), sin embargo, estas técnicas pueden conllevar riesgos intraoculares más graves, tales como endoftalmitis, cataratas y glaucoma (Fernandes et al. 2011). Hace menos de una década, se introdujo en China el lente de colámero implantable, que se implanta en el surco ciliar y gracias a su diseño arqueado, reduce el contacto con la cápsula del cristalino, minimizando así la formación de cataratas y presentando menos complicaciones postoperatorias, convirtiéndose en una opción eficaz y segura para la corrección de la alta miopía (Wan et al. 2025).

### 3.5 Regulación del crecimiento ocular

La mayoría de los niños al nacer presentan hipermetropía y pocos miopía. Sin embargo, durante los dos primeros años de vida el ojo experimenta un proceso de emetropización, ajustando su capacidad refractiva para alcanzar un estado cercano a la emetropía y, de esta manera, permitir que los rayos de luz sean enfocados de forma óptima en la retina; esto se conoce como periodo crítico. Este ajuste incluye una reducción del poder dióptrico corneal y del cristalino, junto con un aumento de la longitud axial ocular (Brown et al. 1999; Mutti et al. 2005). En la infancia, el desarrollo normal del ojo conduce al cese de los cambios en el poder dióptrico corneal, mientras que el poder del cristalino disminuye y la longitud axial aumenta (Mutti et al. 2018). El equilibrio entre el alargamiento axial y la pérdida del poder óptico del cristalino se mantiene a menos que se desarrolle miopía.

El crecimiento ocular parece estar fuertemente guiado por errores refractivos y tanto el aumento como disminución de su tamaño ha sido estudiado en varios modelos animales anteponiendo lentes correctoras positivas o negativas. Un lente positivo produce un desenfoque miópico, es decir, el plano focal se localiza anterior a la retina, la cual debe desplazarse hacia adelante para recuperar el enfoque nítido, provocando hipermetropía. Por el contrario, al anteponer un lente negativo se produce un desenfoque hipermetrópico y el plano focal se localiza por detrás de la retina (Schaeffel et al. 1988; Irving et al. 1992), la que se desplaza hacia atrás provocando **miopía inducida por lente (LIM)**. La miopía se logra mediante dos mecanismos: por un lado, el ojo se alarga aumentando la tasa de crecimiento y remodelación de la esclera en el polo posterior y, por otro lado, la retina se retrae al interior del ojo por adelgazamiento de la coroides (Wildsoet

and Wallman 1995; Wallman and Winawer 2004). Además de los lentes positivos y negativos utilizados para provocar desenfoque, las imágenes pueden desenfocarse u oscurecerse en la retina utilizando difusores de imagen o suturas en los párpados en modelos animales. Como resultado, los ojos se alargan en la mayoría de especies estudiadas, provocando **miopía por privación (FDM)** (Wiesel and Raviola 1977; Sherman et al. 1977; Troilo and Judge 1993; Schaeffel et al. 2004). En todos los casos de miopía inducida, cuando se elimina el lente, el difusor o la sutura de los párpados, la elongación ocular disminuye y se recupera el estado refractivo. Sin embargo, la LIM y la FDM presentan diferencias en la evolución de los cambios bioquímicos esclerales, metabolismo de la dopamina y la respuesta electrofisiológica retiniana (Wallman and Winawer 2004). Estos ajustes dinámicos destacan el papel crucial de la retroalimentación visual para regular el crecimiento ocular y respaldan la posible relación entre la miopía infantil influenciada por factores ambientales.

La elongación ocular depende de un conjunto de mecanismos y señales que se inician en la retina, atraviesan el epitelio pigmentario y la coroides, y finalmente repercuten en la arquitectura, la bioquímica y la mecánica de la esclera, propiciando cambios en la longitud axial para corregir los errores refractivos. Hasta el momento, no se sabe con exactitud cómo el ojo reconoce el signo del desenfoque. Se cree que los mecanismos involucrados para interpretar si el desenfoque es de tipo miópico o hipermetrópico, podrían estar relacionados con diversas pistas visuales. La *aberración cromática* sería una de las más relevantes, ya que la luz azul (longitud de onda más corta) se enfoca delante de la retina y la roja (longitud de onda más larga) por detrás, por tanto, si un ojo es miope, los bordes rojos de la imagen estarán más enfocados que los azules, mientras que si es hipermetrope, ocurrirá lo contrario, permitiendo que las células ganglionares de la retina sensibles al color infieran el estado refractivo (Wallman and Winawer 2004). Además, las *aberraciones monocromáticas*, como el astigmatismo y la aberración esférica, generan asimetrías ópticas que los humanos pueden aprender a reconocer y que podrían identificar el desenfoque (Wilson et al. 2002).

Finalmente, la *acomodación* también se ha propuesto como indicador, debido a que un ojo hipermetrope requiere acomodación constante mientras que un ojo miope apenas la necesita. No obstante, la evidencia ha demostrado que la LIM y la emetropización pueden ocurrir incluso cuando la acomodación está bloqueada, pudiendo no ser un factor imprescindible (Wiesel and Raviola 1977; Wallman and Winawer 2004). Además, las modificaciones del largo axial en respuesta a la LIM ocurren incluso cuando la conexión del nervio óptico se interrumpe, lo que sugiere que la retina regula el crecimiento ocular a nivel local, sin necesidad de un vínculo intacto entre la retina y el cerebro para compensar el desenfoque causado por la miopía (Raviola and Wiesel 1985; Wildsoet 2003).

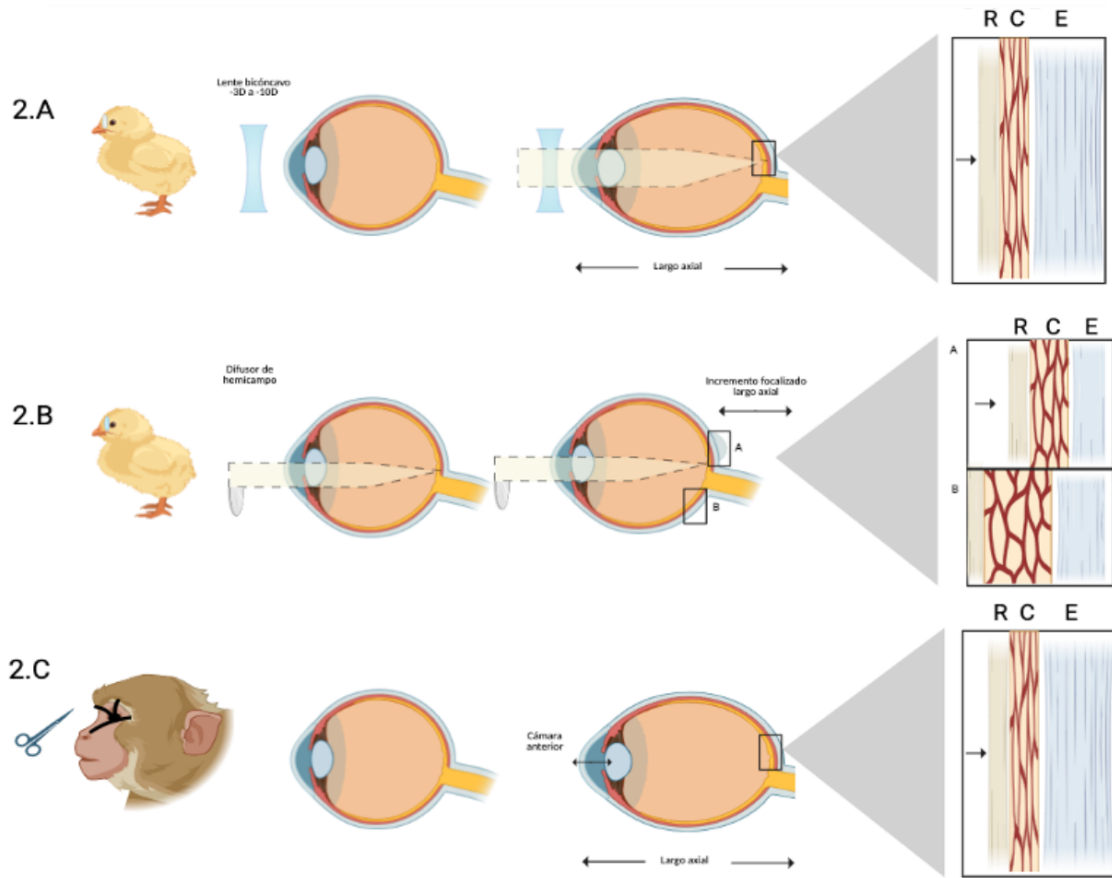
### 3.6 Rol del Epitelio pigmentario y coroides en el crecimiento ocular

El epitelio pigmentario de la retina (EPR) juega un papel importante a nivel ocular al actuar como intermediario en la transmisión de señales entre la retina y la coroides, además de poseer receptores para diversas moléculas que han sido vinculadas con el crecimiento ocular, como la dopamina, acetilcolina, glucagón y péptido intestinal vasoactivo (VIP) (Rymer and Wildsoet 2005). Distintos modelos experimentales de miopía han evidenciado alteraciones en el EPR asociadas al alargamiento axial del globo ocular. En polluelos con privación visual, se ha descrito un aumento del área de las células del EPR en ausencia de mitosis, lo que sugiere que el estiramiento de dichas células se debe principalmente a mecanismos pasivos (Lin et al. 1993). De manera similar, la sutura palpebral en ualabíes quokka promueve una expansión ocular acompañada de células del EPR más grandes, sin incremento en la cantidad total de células ni en su volumen global, y sin la multinucleación observada en animales de mayor edad (Fleming et al. 1997). El EPR regula el transporte de iones y fluidos entre retina y coroides, lo que resulta clave para mantener la homeostasis retinal y modular el espesor coroidal, sugiriendo un control en el crecimiento ocular (Rymer and Wildsoet 2005; Strauss 2005). El EPR produce además factores de crecimiento y citocinas importantes, como IGF-1, TGF- $\beta$ , FGF y VEGF. Estos factores pueden influir en el crecimiento ocular dependiendo de su dirección de secreción, afectando tanto la retina como a la coroides o la esclera, sin embargo, los estudios sobre este proceso son limitados (Zhang and Wildsoet 2015). Además, el EPR ha sido identificado como un posible sitio de acción de VIP. Estudios en pollos demostraron que VIP aumenta significativamente los niveles de AMPc en EPR, provocando un cierre de los canales de cloruro basolaterales en estas células (Nao-i et al. 1990; Koh 1991). En el contexto de la FDM, este mecanismo podría contribuir al adelgazamiento coroidal observado, reduciendo el movimiento de fluido hacia la coroides.

La coroides, es la capa vascular ocular situada entre el EPR y la esclera. Tradicionalmente, se le atribuyen funciones como el suministro de oxígeno y nutrientes de la retina externa, absorción de la luz, termorregulación y modulación de la presión ocular (Nickla and Wallman 2010). Sin embargo, algunos estudios sugieren que también participa en la regulación del crecimiento ocular. Se ha observado que su grosor varía en respuesta a los estímulos visuales: ante el desenfoque miópico, se engrosa para compensarlo, mientras que ante el desenfoque hipermetrópico se adelgaza, moviendo la retina hacia el nuevo plano focal (Wildsoet and Wallman 1995; Wallman and Winawer 2004). Estos cambios han sido documentados en pollos, cobayas, primates no humanos y humanos, aunque en menor magnitud (Nickla and Wallman 2010; Chakraborty et al. 2012). Los mecanismos que regulan estas variaciones no están completamente comprendidos. Se ha reportado que la perfusión y permeabilidad vascular coroidal varía con la FDM y durante su recuperación (Hirata and Negi 1998). En polluelos, se ha observado que el líquido supracoroidal normalmente contiene proteínas equivalentes a alrededor del 9% de la concentración

plasmática, sin embargo, en ojos miopes dicha proporción disminuye hasta el 1,5%, mientras que en ojos en recuperación de la miopía se eleva al 30% (Pendrak et al. 2000). Estos cambios sugieren un importante ajuste en la dinámica circulatoria y la permeabilidad capilar coroidea, probablemente modulados por mecanismos osmóticos ligados a las variaciones en el contenido proteico del líquido supracoroideo. Además, se ha reportado que factores neuroquímicos influyen también en el grosor coroideo: agonistas dopaminérgicos como la apomorfina y quinpirol inducen un engrosamiento transitorio de la coroides e inhiben la LIM (Nickla et al. 2010). De manera similar, los niveles de glucagón retiniano aumentan con lentes positivos, lo que favorece el engrosamiento coroideo (Vessey et al. 2005a). Por otro lado, la insulina, con efectos opuestos, induce su adelgazamiento (Zhu and Wallman 2009). El ácido retinoico también muestra una respuesta bidireccional: su concentración aumenta frente al desenfoque miópico y en la recuperación de la FDM, lo que ralentiza el crecimiento ocular, mientras que disminuye en la LIM y la FDM, acelerando la elongación axial. Además, el ácido retinoico sintetizado en la coroides puede alcanzar la esclera y modular la formación de proteoglicanos esclerales afectando la estructura del globo ocular (Mertz and Wallman 2000a). En modelos de miopía, esta señalización reduce la síntesis de colágeno, aumenta la actividad de enzimas degradadoras y debilita la matriz extracelular escleral (Siegwart and Norton 1999). La hipoxia también podría cumplir un papel determinante en la progresión miópica. En modelos experimentales de miopía, la disminución del grosor y la perfusión coroidea conduce a hipoxia en la esclera avascular vecina, promoviendo el aumento de HIF-1 $\alpha$  y la transdiferenciación de miofibroblastos, lo que reduce la producción de colágeno y favorece la elongación axial excesiva (Wu et al. 2018a). Finalmente, factores de crecimiento como VEGF también parecen estar involucrados en la regulación del crecimiento ocular. Estudios en polluelos han demostrado que la inhibición de VEGF con inyecciones intravítreas de bevacizumab bloquea tanto el desarrollo de la FDM como el engrosamiento coroideo durante la recuperación de la miopía (Mathis et al. 2014).

Figura N.º 2. “ Modelos experimentales de miopía y remodelación tisular”.



**2.A Miopía inducida por lente (LIM).** Cuando se antepone un lente biconcavo (negativo) en el ojo del polluelo, los rayos de luz que entran paralelos convergen en un punto focal por detrás de la retina, causando un desenfoco hipermetrópico. Para compensar el desenfoco, el ojo se alarga aumentando la tasa de crecimiento y remodelación de la esclera en el polo posterior y la retina se retrae por el adelgazamiento de la coroides.

**2B. Miopía focalizada.** Anteponer un difusor de imagen en el ojo del polluelo que provoca un desenfoco de los rayos de luz que ingresan en un área focalizada de la retina, provoca un aumento en la longitud axial ocular solo en el área donde ocurre el desenfoco hipermetrópico. La coroides se adelgaza, la retina se retrae y la remodelación escleral aumenta, mientras que el resto del polo posterior permanece normal.

**2C. Miopía por privación (FDM).** Cuando se sutura uno de los párpados del mono al nacer y se mantiene durante el periodo crítico de crecimiento ocular (aproximadamente 18 meses), el ojo suturado muestra una marcada distensión del hemisferio post ecuatorial, adelgazamiento de la esclera y coroides y un aumento en la longitud de la cámara anterior ocular, comparado con el ojo no suturado.

R: retina C: coroides E: esclera

### 3.7 Moléculas relacionadas con el crecimiento ocular

#### 3.7.1 Dopamina

La evidencia indica que la dopamina desempeña un papel crucial en la regulación del crecimiento ocular y el desarrollo de la miopía. En la retina, la dopamina es liberada por células amacrinas dopaminérgicas de manera dependiente de la iluminación (Landis et al. 2021) y se ha observado que la exposición a luz brillante incrementa tanto su síntesis como su liberación (Iuvone et al. 1978; Pérez-Fernández et al. 2019). En modelos animales, la exposición a luz brillante durante el período crítico de crecimiento ocular atenúa la FDM y la LIM (Ashby et al. 2009; Smith et al. 2012; Wang et al. 2015; Chen et al. 2017), mientras que en niños se reduce la incidencia y progresión de la miopía frente a una mayor exposición a la luz al aire libre (He et al. 2015; Wu et al. 2018b). Además, se ha documentado que los niveles retinianos de dopamina disminuyen en condiciones de miopía inducida (Iuvone et al. 1989; Stone et al. 1989; Dong et al. 2011; Feldkaemper and Schaeffel 2013; Yan et al. 2015), lo que sugiere que una liberación insuficiente de dopamina puede facilitar un crecimiento ocular excesivo. La dopamina ejerce sus efectos a través de dos familias de receptores: los de tipo D1 (D1R y D5R) y los de tipo D2 (D2R, D3R y D4R). Aunque estudios iniciales en pollos sugerían que únicamente los D2R participaban en la regulación del crecimiento ocular (Rohrer et al. 1993; Nickla and Totonelly 2011), investigaciones recientes han destacado la importancia de los D1R en la retina. La activación de los D1R retinianos con el agonista SKF38393 inhibe la FDM, mientras que su bloqueo con el antagonista SCH39166 potencia la miopía; dichos efectos desaparecen en ratones knockout de D1R en la retina. Sin embargo, la ausencia de estos receptores no altera el desarrollo refractivo normal y los cambios refractivos ocurren sin variaciones en los niveles totales de dopamina (Shu et al. 2023), indicando que los D1R ejercen su efecto protector principalmente mediante la modulación de vías intracelulares en la retina.

#### 3.7.2 Glucagón

La evidencia en polluelos indica que el glucagón, a través de su receptor GCGR (Glucagon receptor, por sus siglas en inglés) desempeña un papel fundamental en la modulación del crecimiento ocular al actuar sobre la retina, coroides y EPR. La administración intravítrea de agonistas de glucagón reduce la LIM y la elongación axial, mientras que los antagonistas atenúan la hipermetropía inducida por lentes positivas, lo que se refleja en respuestas de expresión opuestas en la retina y la coroides (Feldkaemper and Schaeffel 2002). En paralelo, se ha observado que el gen inmediato temprano ZENK, expresado en células amacrinas productoras de glucagón, aumenta frente al desenfoque positivo y disminuye en condiciones de FDM y LIM, lo que sugiere que estas células detectan el signo del desenfoque (Fischer et al. 1999). Además, cuando el ácido quiscuálico destruye gran parte de la retina interna, la expresión de ZENK disminuye y el ojo pierde la capacidad de distinguir entre desenfoque miópico o hipermetrópico (Bitzer and Schaeffel

2004). Estos hallazgos destacan la relevancia de las células amacrinas de glucagón y sus conexiones internas para determinar el tipo de desenfoque. La amplia distribución del GCGR en la retina de pollo, cuya transcripción se regula negativamente tras la administración de un agonista de glucagón, sugiere la existencia de un mecanismo de retroalimentación en el control del crecimiento ocular (Feldkaemper et al. 2004). Además, péptidos derivados del proglucagón han demostrado inhibir el alargamiento ocular y ciertos antagonistas bloquear la compensación refractiva inducida por lentes (Vessey et al. 2005a, b), mientras que la modulación de ZENK por antagonistas muscarínicos apunta a la participación de mecanismos retinianos no colinérgicos (Bitzer et al. 2006). La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) ha detectado transcritos de proglucagón y su receptor GCGR en la retina de ratón (Mathis and Schaeffel 2007), pero la presencia de células glucagonérgicas en retinas de mamíferos adultos sigue siendo controvertida: varios grupos no han podido demostrar inmunorreactividad para glucagón en especies como rata y conejo, aun así, estudios funcionales indican que el glucagón y la insulina tienen efectos opuestos sobre el crecimiento ocular, ya que el primero retrasa la elongación axial e induce un engrosamiento coroidal, mientras que la insulina acelera el crecimiento (Zhu and Wallman 2009). La rápida disminución de los niveles de ZENK y proglucagón tras la FDM o LIM, reversible con atropina o agonistas dopaminérgicos, destaca la interacción entre diversas vías neuromoduladoras (Ashby et al. 2010). En condiciones fotópicas, el glucagón incrementa la actividad inhibitoria en células bipolares de bastón en ratón de forma dependiente del receptor dopaminérgico D1, efecto que se pierde tras exposición prolongada a lentes negativas y se recupera con un agonista D1 (Tapia et al. 2024). Por otro lado, se ha detectado ARNm del GCGR en el EPR en concentraciones mayores que en la retina o la coroides (Buck et al. 2004) y se ha demostrado que el glucagón incrementa la concentración intracelular de AMPc en el EPR de pollo (Koh and Chader 1984), aunque en condiciones de miopía inducida, donde se observa adelgazamiento coroidal, podrían predominar otras vías, como el aumento del  $Ca^{2+}$  intracelular (Wakelam et al. 1986; Gromada et al. 1995; Li et al. 1997).

### 3.7.3 Ácido retinoico

Se ha propuesto al ácido retinoico como mediador clave en la regulación del crecimiento ocular y el desarrollo de miopía, ya que actuaría como puente entre la estimulación visual y los procesos de remodelación tisular escleral. En modelos animales, la FDM induce a un incremento en los niveles de ácido retinoico en retina, coroides y esclera, además de una sobreexpresión de CRABP-I (cellular retinoic acid binding protein I, por sus siglas en inglés), del receptor retinoide  $RAR\beta$  y modificaciones en la proliferación y diferenciación de condrocitos y fibroblastos esclerales. Estos hallazgos han sido reportados en pollos y cobayas (Seko et al. 1996, 1998; McFadden et al. 2004, 2006; Huang et al. 2011; Wu et al. 2023). La síntesis de ácido retinoico está regulada por enzimas como RALDH2, cuya actividad en la coroides se eleva en

respuesta a la manipulación visual (FDM o LIM) y durante la recuperación de la miopía, lo que sugiere su rol en la modulación de la síntesis de proteoglicanos y en la remodelación escleral (Mertz and Wallman 2000a; Troilo et al. 2006; Rada et al. 2012; Harper et al. 2016; Summers et al. 2020). De forma paralela, estudios in vitro han demostrado que en fibroblastos esclerales humanos, la presencia de diversos subtipos de receptores retinoides permite que el ácido retinoico inhiba la proliferación celular y regule la expresión de proteínas de la matriz extracelular, como fibulina-1, apoyando su posible función en la progresión de la miopía (Yan et al. 2007; Li et al. 2010). Aunque algunas investigaciones genéticas no han evidenciado asociaciones directas entre variantes de genes RARA (gen que codifica receptor alfa de ácido retinoico) o RARB (gen que codifica el receptor beta del ácido retinoico) y la miopía en población humana (Veerappan et al. 2009; Ding et al. 2010; Yu et al. 2010; Verhoeven et al. 2013), se sugiere que el ácido retinoico puede influir en la secreción de factores de crecimiento, como el TGF- $\beta$ 2, a través de la vía fosfolipasa C (Zhang et al. 2019) y en la modulación de microARN implicados en la regulación de genes críticos para el desarrollo ocular, como PAX6 (Chen et al. 2012). Se ha observado también que la calidad de la luz, como su longitud de onda, intensidad y tiempo de exposición y su interacción con la dopamina, pueden alterar los niveles y la señalización de ácido retinoico, modulando la respuesta ocular a diferentes condiciones lumínicas (Zou et al. 2024; Talwar et al. 2024). Finalmente, se ha demostrado que el ácido retinoico producido en la coriocapilar difunde eficazmente hacia la esclera confirmando su rol en la señalización miopigénica, abriendo nuevas perspectivas para estrategias terapéuticas en el manejo de la miopía (Mao et al. 2012; Mao and Liu 2014; Harper et al. 2015; Dvoriashyna et al. 2025)

#### 3.7.4 Acetilcolina

A partir de los primeros hallazgos que indicaban que la atropina, antagonista muscarínico, inhibía la FDM en aves y primates (Bedrossian 1979; Stone et al. 1991; McBrien et al. 1993; Schwahn et al. 2000), se planteó la existencia de una vía colinérgica en la regulación del crecimiento ocular. Este efecto anti miopía cuenta con una base farmacológica que relaciona la transmisión colinérgica, tanto muscarínica como nicotínica, con la modulación de la elongación ocular, aunque sus mecanismos exactos siguen sin dilucidarse. En polluelos, se observó una reducción de la actividad de la colina acetiltransferasa (AChT) en el ganglio ciliar y la coroides de ojos con privación visual, lo que sugiere una regulación neuronal del crecimiento ocular (Pendrak et al. 1995; Fischer et al. 1998a). Fischer y colaboradores identificaron varios subtipos de receptores muscarínicos (M2, M3 y M4) en retina, coroides, cuerpo ciliar y EPR, y en un estudio posterior, constataron que la ablación masiva de células amacrinas colinérgicas en retina no impedía ni la FDM ni el efecto de la atropina, lo cual señala un sitio de acción extrarretiniano (Fischer et al. 1998b). La posible participación de la esclerótica cobró fuerza cuando Lind y colaboradores demostraron que los antagonistas muscarínicos (atropina y pirenzepina) inhibían la proliferación de condrocitos esclerales

mediante receptores M1 (Lind et al. 1998), mientras que en la retina, dosis altas de atropina provocaba efectos inespecíficos graves, como depresión propagada en el electroretinograma (Schwahn et al. 2000). Varios estudios en pollos han implicado los subtipos de receptores M1 y M4, más que M2 y M3, en la inhibición de la miopía (Stone et al. 1991; Leech et al. 1995; Cottrill et al. 1999, 2001; Luft et al. 2003). Aun así, se discute si el EPR, coroides o esclera serían los blancos principales, ya que en cultivos de EPR la activación de mAChR (receptor muscarínico de acetilcolina) eleva el calcio intracelular y activa canales de Cl<sup>-</sup> basolaterales (Friedman et al. 1988; Nao-i et al. 1990; Koh 1991), un efecto que contrasta con el engrosamiento coroidal asociado a la supresión del crecimiento ocular (Rymer and Wildsoet 2005). En mamíferos, se han detectado receptores M1 en fibroblastos esclerales humanos (Zhou et al. 2005) y los subtipos M1 y M5 en tejido esclerótico (J et al. 2006), lo que sugiere que los antimuscarínicos podrían actuar directamente sobre la esclera (McBrien et al. 2001; Liu et al. 2007). De hecho, fármacos como la pirenzepina y atropina se han mostrado eficaces para frenar la progresión de la miopía (Stone et al. 1991; Lind et al. 1998; Tan et al. 2010), mientras que estudios más recientes recalcan el rol del gen CHRM3, que codifica el receptor M3 (Lin et al. 2012) y proponen rutas adrenérgicas o coroides como posibles coadyuvantes (Nickla et al. 2013; Carr et al. 2018, 2019). Además, en cobayas se observa que determinados estímulos luminosos y fármacos como el benzadrol, modifican la expresión de receptores M1 en la retina y la esclera, potenciando o suprimiendo la miopía (Tao et al. 2018).

### 3.7.5 Péptido intestinal vasoactivo

El posible rol del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) en la regulación del crecimiento ocular comenzó a considerarse tras diversas observaciones anatómicas y funcionales en especies animales y humanos. Inicialmente, la presencia de VIP fue documentada en la retina de rata, donde es secretado principalmente por células amacrinas (Lorén et al. 1980). Posteriormente, se identificó su distribución en estructuras periféricas como la coroides, el iris y el cuerpo ciliar en polluelos, lo que sugirió una potencial influencia de VIP sobre el flujo sanguíneo coroidal y el crecimiento ocular (Pickett Seltner and Stell 1995). No obstante, fue a partir de los estudios en primates realizados por Stone y colaboradores (Stone et al. 1988a) y ampliados por Tkatchenko (Tkatchenko et al. 2006) que surgió con más fuerza la hipótesis sobre la importancia de VIP en la miopía. En estos trabajos, la miopía por fusión palpebral provocó un aumento sostenido en la inmunorreactividad de VIP en células amacrinas del ojo cerrado, especialmente en la capa plexiforme interna (IPL), persistiendo incluso tras la reapertura del ojo, momento en que ya no se observaba progresión miopizante. Este hallazgo planteó dudas sobre el papel causal directo de VIP en la elongación ocular, abriendo nuevas líneas de investigación sobre su función moduladora en los distintos mecanismos visuales.

#### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Qué evidencia genética, experimental y clínica respalda la participación de la vía del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y su receptor VIPR2 en la regulación del crecimiento axial ocular en la génesis y/o progresión de la miopía y de qué manera esta señalización se ve modulada por factores ambientales e interacción con otras vías neuromoduladoras retinianas?

#### **5. OBJETIVOS**

##### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

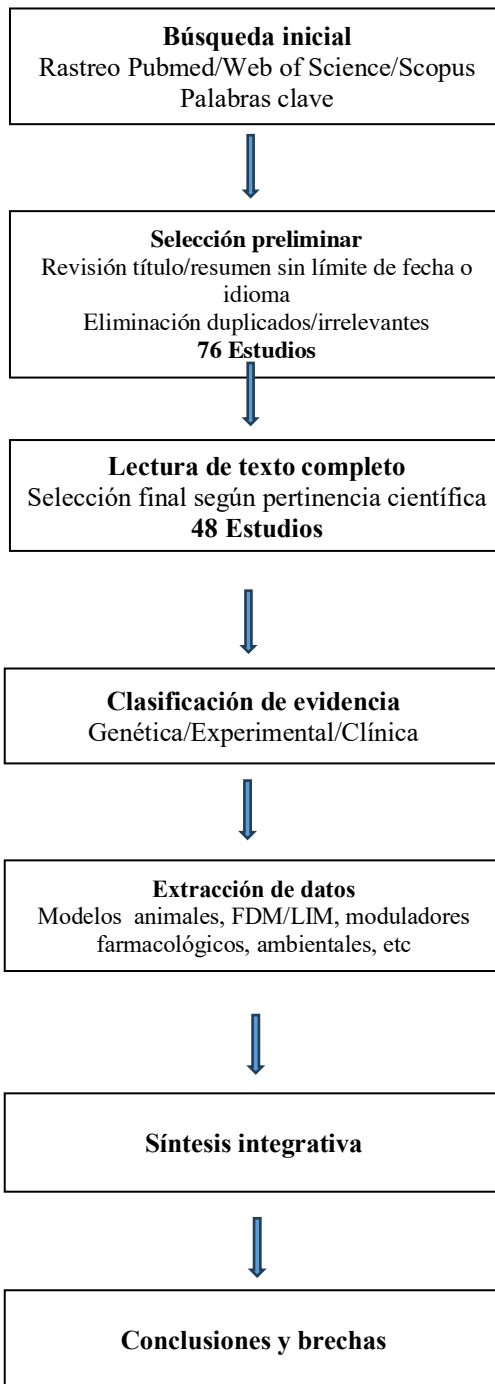
Analizar la evidencia genética, experimental y clínica disponible sobre el papel de la vía del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y sus receptores en la regulación del crecimiento axial ocular y la génesis o progresión de la miopía, evaluando cómo su señalización se modula por factores ambientales, como la intensidad y espectro de luz o el trabajo en visión próxima, y por su interacción con otras rutas neuromoduladoras retinianas.

##### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- i) Reunir y resumir los estudios genéticos que relacionen el VIP y sus receptores con la miopía axial.
- ii) Analizar los hallazgos in vitro e in vivo sobre la manipulación del VIP y sus receptores y sus efectos en la longitud axial y la remodelación escleral y corioidea.
- iii) Determinar cómo la intensidad/espectro de luz y el trabajo en visión próxima modulan el VIP y cómo esta vía interactúa con las señalizaciones dopaminérgica, colinérgica y del ácido retinoico.
- iv) Detectar inconsistencias o áreas poco exploradas y sugerir enfoques experimentales o clínicos que permitan avanzar hacia intervenciones terapéuticas basadas en la modulación selectiva de VIP y sus receptores.

## 6. DISEÑO DEL ESTUDIO

La presente revisión se desarrolló en ocho etapas. Primero se efectuó una búsqueda exhaustiva en PubMed, Web of Science y Scopus utilizando las palabras claves “Vasoactive intestinal peptide”, “VIP/VIPR2” combinados con “Myopia”, “axial length” y “ocular growth”, sin restricción de fecha ni idioma, luego se aplicó un filtrado preliminar de los títulos y resúmenes para descartar duplicados y trabajos claramente irrelevantes. Los textos potencialmente útiles se leyeron íntegramente y se incluyeron en la revisión solo si aportaban evidencia genética, experimental o clínica de calidad. Los artículos seleccionados se clasificaron en tres bloques temáticos: genética, experimental y clínica; antes de extraer de forma estandarizada los datos clave sobre el modelo, moduladores ambientales, efectos sobre longitud axial y cambios en la expresión o función de VIP, así como sus interacciones con las vías dopaminérgica, colinérgica y del ácido retinoico. Cada trabajo se valoró narrativamente en cuanto al diseño, tamaño muestral, controles y replicación para ponderar su peso interpretativo, lo que permitió elaborar una síntesis integrativa que traza los factores que modifican la señalización de VIP/VIPR2 y su diálogo con otras rutas neuromoduladoras. Finalmente, se identificaron las certezas, las lagunas y las prioridades experimentales y traslacionales. Este proceso arrojó un total de 48 estudios centrados en la biología de VIP/VIPR2 en la retina, de los cuales 18 examinaban directamente la relación de esta vía y la miopía.



### **6.1 Diseño de la revisión**

Se realizó una *revisión narrativa* orientada a integrar la evidencia disponible sobre la vía del péptido intestinal vasoactivo (VIP/VIPR<sub>2</sub>) y su participación en el crecimiento axial ocular y la miopía. A diferencia de una revisión sistemática, el propósito fue generar una visión panorámica y crítica, por lo que se admitieron estudios de cualquier fecha, idioma, especie o diseño.

### **6.2 Fuentes de información y estrategia de búsqueda**

Entre enero y marzo de 2025 se consultaron las bases PubMed, Web of Science y Scopus. Se usaron términos libres “Vasoactive intestinal peptide”, “VIP”, “VIPR<sub>2</sub>” y combinados con “Myopia”, “axial length” y “ocular growth”. Para los bloques comparativos se añadieron “Dopamine”, “Acetylcholine”, “retinoic acid” y “glucagon”. No se aplicaron restricciones de fecha, tipo de estudio ni idioma. Los textos no ingleses o españoles fueron traducidos con DeepL<sup>©</sup> cuando fue necesario.

### **6.3 Criterios de inclusión y exclusión**

Se incluyeron artículos originales o revisiones que:

- I. Describieran aspectos genéticos, moleculares, experimentales o clínicos de VIP y sus receptores en retina, coroides o esclera.
- II. Evaluaran longitud axial, errores refractivos o modelos de miopía (FDM o LIM).
- III. Aportaran información sobre moduladores ambientales o interacción con otras vías neuromoduladoras.

Se excluyeron:

- I. Informes duplicados.
- II. Resúmenes sin texto completo.
- III. Estudios sin validación experimental.

### **6.4 Proceso de selección y extracción de datos**

Se filtraron títulos y resúmenes. Los artículos potencialmente elegibles se leyeron íntegramente. De cada estudio se extrajo: año, país, modelo (humano, animal, *in vitro*), diseño, intervención/exposición,

principales hallazgos sobre VIP/VIPR2, moduladores evaluados y resultados sobre crecimiento ocular. La información se volcó en una matriz de Microsoft Excel para facilitar la comparación cualitativa.

### **6.5 Evaluación narrativa de la calidad**

Dado el carácter heterogéneo de los diseños, se aplicó una escala descriptiva (alta, moderada, baja) atendiendo a: tamaño muestral, controles apropiados, replicabilidad y transparencia metodológica. No se empleó una herramienta cuantitativa estándar porque muchas investigaciones eran prueba de concepto o tenían diseño exploratorio.

### **6.6 Síntesis de la evidencia**

No se efectuó meta-análisis ni pruebas estadísticas inferenciales, pues los estudios difieren en objetivos, modelos y métricas. Se optó por:

- i. Conteo simple de la frecuencia de estudios por categoría (genética, experimental, clínica).
- ii. Tabulación de los moduladores ambientales o farmacológicos y su efecto (aumento/ disminución longitud axial, cambio en la expresión de VIP/VIPR2).
- iii. Elaboración de mapas conceptuales y figuras de flujo para visualizar la interacción VIP dopamina/acetilcolina/ácido retinoico.

Los resultados se integraron de manera narrativa destacando concordancias, discrepancias y vacíos de conocimiento.

Al tratarse de una revisión narrativa sin síntesis cuantitativa de efectos, no se aplicaron métodos estadísticos inferenciales. Todas las cifras presentadas, como el número total de artículos, de los cuales 48 tratan sobre “VIP/VIPR2” en retina o SCN y 18 relacionan “VIP y miopía” son descriptivas y tienen el único propósito de contextualizar el peso relativo de la evidencia.

## 7.RESULTADOS

### 7.1 Polipéptido intestinal vasoactivo y Péptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria.

El polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) fue aislado por primera vez en 1970 a partir de intestino delgado de cerdo como un péptido de 28 aminoácidos, capaz de provocar vasodilatación, hipotensión arterial (Said and Mutt 1970) y relajación del músculo liso en tejidos intestinales y respiratorios (Piper et al. 1970). El polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitaria (PACAP) fue aislado unos años más tarde a partir de hipotálamo ovino, mostrando una gran capacidad de aumentar la producción de AMPc en células pituitarias de rata (Miyata et al. 1989). Su forma principal consta de 38 aminoácidos (PACAP-38), pero unos meses más tarde de su descubrimiento, se aisló una segunda isoforma alfa-amidada más corta (PACAP-27) generada por escisión-amidación interna. Esta forma corresponde a la porción N-terminal de PACAP-38 y presenta la misma actividad PACAP presenta una alta homología con el VIP, compartiendo casi un 70% de identidad en sus secuencias de aminoácidos (Miyata et al. 1990).

Ambos neuropéptidos, así como sus receptores, se encuentran distribuidos ampliamente en todo el cuerpo, incluido el sistema nervioso central (SNC) y tejidos no neuronales periféricos. VIP presenta una expresión considerable en corteza cerebral, hipocampo, amígdala, núcleo supraquiasmático (SCN) e hipotálamo, mientras que los niveles más altos de PACAP se encuentran en hipotálamo, núcleos del tronco encefálico, núcleo arqueado, amígdala, corteza cerebral, bulbo raquídeo e hipófisis posterior (Dickson and Finlayson 2009). Ambos péptidos se coexpresan en todo el tracto digestivo y urinario, se ha detectado también su expresión en el timo, bazo y ganglios linfáticos, así como en linfocitos y timocitos (Vaudry et al. 2000). VIP y PACAP se encuentran involucrados en múltiples procesos biológicos que incluyen: el crecimiento y desarrollo, respuesta inmunitaria, ritmo cardíaco, digestión, respiración, control neuronal y endocrino (Dickson and Finlayson 2009; Delgado and Ganea 2013; Lu et al. 2022).

VIP y PACAP interactúan con tres receptores de la subfamilia PACAP acoplados a proteína G del grupo B. Este grupo incluye receptores de hormonas peptídicas y neuropéptidos como los receptores de secretina, calcitonina, VIP y PACAP (Dickson and Finlayson 2009). Específicamente VIP y PACAP ejercen su efecto biológico sobre el receptor VIP 1 (VIPR1), receptor VIP 2 (VIPR2) y receptor PACAP tipo 1 (PAC1R), los cuales presentan un 60% de homología en sus regiones transmembrana (Lu et al. 2022). PACAP se une con gran afinidad a los tres receptores, mientras que VIP presenta más afinidad por VIPR1 y VIPR2 y mil veces menos afinidad por PAC1R en comparación con PACAP (Buscail et al. 1990; Suda et al. 1992). Al igual que otros receptores unidos a proteína G (GPCR) de la clase B, los receptores de la familia PACAP están principalmente vinculados a proteína G<sub>s</sub>, lo que activa la enzima adenilato ciclasa y lleva a la producción de

AMPC. Sin embargo, algunos receptores también pueden interactuar con las proteínas  $G_{q/11}$  y  $G_{i/o}$  promoviendo la activación de la fosfolipasa C y la movilización de  $Ca^{2+}$  intracelular (Mayo et al. 2003; Qiao et al. 2020; Lu et al. 2022). Además, muchos GPCR de la clase B1 transmiten señales a través de proteínas de andamiaje, como la  $\beta$ -arrestina y las proteínas de anclaje de la A-quinasa (AKAP) (Wootten et al. 2018). También se ha observado que ciertos receptores de esta familia pueden asociarse con proteínas modificadoras de la actividad del receptor (RAMP), lo que permite modular tanto la señalización como el tráfico del receptor (McLatchie et al. 1998; Christopoulos et al. 2003).

## 7.2 VIP en la retina

El VIP fue identificado en la retina hace más de 40 años, inicialmente en aves (Brecha et al. 1979) y más tarde en ratones, donde se localizó en un grupo específico de células amacrinas (Lorén et al. 1980). Posteriormente, se reportó su presencia en otras especies (Pachter and Lam 1986; Stone et al. 1988a; Li and Lam 1990). Estas células, de naturaleza GABAérgica y de campo medio o amplio (Casini and Brecha 1992; Lee et al. 2002; Park et al. 2015; Perez de Sevilla Muller et al. 2019) se clasifican en tres subtipos principales: VIP1-AC, VIP2-AC y VIP3-AC (Akrouh and Kerschensteiner 2015; Perez de Sevilla Muller et al. 2019; Yan et al. 2020). VIP1-AC y VIP2-AC presentan somas en la capa nuclear interna (INL), mientras que las VIP3-AC se localizan en capa de células ganglionares (GCL), con diferencias en el tamaño de sus campos dendríticos y su estratificación en la capa plexiforme interna (IPL) (Seki et al. 1998; Akrouh and Kerschensteiner 2015). En ratones, su densidad y complejidad dendrítica incrementa progresivamente entre los días postnatales P0 y P35, alcanzando niveles adultos alrededor de P14-P28 (Zhang et al. 2024).

El procesamiento visual en la retina depende de una compleja red de interneuronas que modulan las señales transmitidas desde los fotorreceptores a las células ganglionares y en ese contexto, las células amacrinas juegan un papel crucial al afinar la integración de la excitación e inhibición en las vías ON y OFF (Wässle 2004). Funcionalmente, las células VIP1-AC responden con fuertes despolarizaciones a incrementos de luz (ON) y exhiben respuestas dependientes del tamaño durante decrementos de luz (OFF). En contraste, las células VIP2-AC y VIP3-AC muestran despolarizaciones pequeñas ante estímulos ON y respuestas marcadas por hiperpolarización ante estímulos OFF (Park et al. 2015). Además, las VIP-AC forman sinapsis con otras células amacrinas, bipolares y ganglionares, contribuyendo a modular las sinapsis neuronales en la retina interna (Lee et al. 2002; Perez de Sevilla Muller et al. 2019). A nivel molecular, estudios señalan que el VIP puede activar la enzima adenilato ciclasa y la vía del AMPc, proceso potencialmente compartido con receptores dopaminérgicos (Christophe et al. 1986; Pachter and Lam 1986). Esta activación podría modular la función de los receptores GABAA en células ganglionares de conejo y rata (Veruki and Yeh 1992, 1994), así como en células horizontales de carpa (Lasater et al. 1983).

Por otro lado, en retinas de conejo se ha observado que el VIP puede potenciar la actividad de ciertas células ganglionares y contrarrestar o potenciar la acción de la dopamina, al estimular la misma adenilato ciclasa (Pachter and Lam 1986; Jensen 1993). Asimismo, la dopamina regularía la permeabilidad de las uniones de hendidura que las VIP-AC establecen tanto de forma homóloga como heteróloga, lo que sugiere un control dinámico de esta red inhibitoria según las condiciones de iluminación (Hampson et al. 1992; MILLS et al. 2007; Perez de Sevilla Muller et al. 2019). En conjunto, estos hallazgos apuntan a que la liberación simultánea de VIP y GABA por las VIP-AC podría refinar la transmisión sináptica en circuitos clave, incluidas las células ganglionares selectivas de dirección (Bleckert et al. 2018). De este modo, las VIP-AC ejercerían un rol neuromodulador relevante, integrando múltiples vías de señalización, afinando el balance excitación-inhibición y la sincronía entre interneuronas y células ganglionares.

### 7.3 VIP y miopía

La hipótesis de que la miopía surge por alteraciones en el desarrollo ocular postnatal, con el crecimiento axial regulado por señales visuales y factores retinianos, se consolidó en la década de los ochenta (Raviola and Wiesel 1988). Estudios previos demostraron una elongación axial excesiva en macacos con párpados suturados al nacer (Wiesel and Raviola 1977), con variaciones entre especies. En *Macaca arctoides*, la elongación ocular inducida por la sutura palpebral parecía depender de la acomodación y pudo prevenirse con atropina, mientras que en *Macaca mulatta* ocurrió de manera independiente de la acomodación e incluso persistía tras la interrupción de la vía óptica (Raviola and Wiesel 1985). Esta idea cobró fuerza cuando se observó un mecanismo similar en polluelos, en los que la privación visual no solo provocó miopía sino que además indujo un alargamiento vítreo específico en la zona privada de estímulo visual (Wallman et al. 1987). Tales hallazgos reforzaron el postulado que el crecimiento ocular puede regularse localmente por estímulos visuales.

Estudios en primates que investigaron cambios químicos en la retina tras la fusión palpebral mostraron un aumento significativo en la inmunoreactividad de VIP en células amacrinas del ojo cerrado, especialmente en la IPL. Estos niveles elevados de VIP se mantuvieron incluso después de la reapertura del ojo, sin progreso de la miopía (Stone et al. 1988a; Tkatchenko et al. 2006), lo que generó interrogantes sobre su papel causal directo en la regulación del crecimiento ocular. Con anterioridad, la presencia de VIP ya había sido documentada en la retina de rata, siendo secretado principalmente por las células amacrinas (Lorén et al. 1980). En polluelos, se reportó VIP en la retina y en estructuras periféricas como coroides, iris y cuerpo ciliar, lo que sugirió su posible influencia en el crecimiento ocular y el flujo sanguíneo coroideo (Pickett Seltner and Stell 1995). En humanos, se observó que la coroides presenta un denso suministro perivascular de fibras nerviosas inmunorreactivas a VIP, que ingresan a través de nervios ciliares y rodean las arterias ciliares, observándose también cuerpos celulares VIP-positivos en el cuerpo ciliar (Miller et al. 1983). Estos

hallazgos iniciales señalaron que VIP podría desempeñar un papel relevante en múltiples funciones oculares.

En relación con la transmisión sináptica en la retina, se encontró que algunos sitios de unión en las capas sinápticas se co-estratificaban con neuritas de células amacrinas que contienen dopamina, VIP y encefalina, y que además, el factor de crecimiento básico de fibroblastos-2 (bFGF-2) podría modular la transmisión sináptica hacia o desde estas células (Rohrer et al. 1997). Asimismo, se ha demostrado que la retina de polluelos sometida a FDM presenta cambios en la expresión de receptores de VIP. Liu y colaboradores encontraron una fuerte expresión de VIPR2 en retina y coroides de polluelos miopes en comparación con los controles, destacando su posible rol en la formación y desarrollo de la miopía (Liu et al. 2005). Por otro lado, un estudio molecular que comparó la expresión génica en retinas de monos jóvenes (*Macaca mulatta* y *Chlorocebus aethiops*) con fusión de párpados, observó una regulación positiva de 119 genes asociados con la división celular en la retina de ojos cerrados y la expresión de seis genes ubicados en loci cromosómicos vinculados a miopía hereditaria humana. Asimismo, corroboró la observación previa del aumento en la síntesis de VIP tras la fusión de párpados, postulando que podría ser la molécula responsable de estimular el crecimiento ocular (Tkatchenko et al. 2006).

### **7.3.1 FDM en polluelos y la importancia de VIP**

Los polluelos domésticos (*Gallus gallus*) han sido ampliamente utilizados como modelo para estudiar la emetropización. Las células amacrinas glucagonérgicas de la retina juegan un papel clave en dicho proceso, pues expresan ZENK en correlación con el desenfoque visual (Fischer et al. 1999; Bitzer and Schaeffel 2002). El glucagón parece actuar como señal que inhibe el crecimiento axial del ojo. Sin embargo, no se ha detectado glucagón en la retina de mamíferos. Mathis y Schaeffel investigaron la expresión de diferentes miembros de la familia de hormonas del glucagón en un modelo de miopía de ratón y no lo hallaron en la retina, sin embargo, localizaron VIP, PACAP, péptido histidina isoleucina (PHI), polipéptido insulínico dependiente de glucosa (GIP) y la proteína Egr-1 (ortólogo mamífero de ZENK). VIP se encontró junto a PHI y Egr-1, regulados por la iluminación de la retina pero no se observaron diferencias en la expresión de VIP entre ojos miopes y controles (Mathis and Schaeffel 2007).

Un análisis del transcriptoma de la retina de polluelos con FDM detectó pequeños cambios en los genes diferencialmente expresados en ojos con FDM, usando gafas por 3 días se validó una regulación negativa de VIP, de la proteína morfogenética ósea 2 (BMP2), del péptido relacionado con la prepro-urotensina II y de la fosfatasa 2, así como una regulación positiva del receptor de endotelina tipo B (ETB) e interleucina-18 (IL-18) (McGlenn et al. 2007). Por su parte, Pickett Seltner y Stell utilizando antagonistas de VIP,

observaron un bloqueo casi completo del desarrollo de la miopía, respaldando la idea de que el VIP endógeno desempeña un papel crucial en la FDM. A pesar de ello, no se encontraron diferencias significativas en la expresión de VIP entre ojos miopes y controles, sugiriendo que la relación entre la cantidad de VIP y la progresión de la miopía no es lineal (Pickett Seltner and Stell 1995).

Wang y colaboradores investigaron el efecto de un antagonista selectivo de los receptores de VIP (VIPhybrid) en polluelos con FDM, observando que reducía significativamente la miopía y la elongación axial. Además, la expresión de VIP en retina y coroides descendía conforme aumentaba la dosis de VIPhybrid, subrayando la relevancia de la vía de señalización de VIP en la FDM y su posible valor terapéutico (Wang et al. 2008). Por su parte, Cakman y colaboradores demostraron que las inyecciones intravítreas de VIP también disminuyen la miopía y la longitud axial en polluelos, a la vez que reducen la expresión de ZENK y regulan a la baja el receptor VIPR2 (Cakmak et al. 2017). Los autores sugieren que VIP podría actuar como agonista, simulando la acción de la dopamina al elevar niveles de AMPc, o como antagonista, por fragmentos resultantes de su hidrólisis, generando un efecto combinado que derivaría en la protección frente a la FDM. Estos hallazgos ilustran la naturaleza contradictoria de la bibliografía, mientras algunos trabajos señalan al VIP como promotor de la miopía, otros, incluidos Cakmak 2017 y el estudio de Zhao 2022 (Zhao et al. 2022) en ratones sugieren un papel protector que parece depender de especie, dosis y modelo experimental. Otro trabajo en polluelos identificó cambios en la expresión génica de la retina durante la LIM a las 24 horas de tratamiento con lentes de -10 D. Genes como VIP y UTS2B se regularon negativamente (Shan et al. 2022) sugiriendo que ciertas moléculas, entre ellas VIP, participan en etapas muy tempranas de la elongación axial.

### **7.3.2 VIP y ritmos circadianos**

En contraste, Brand y colaboradores evaluaron la expresión de Egr-1, VIP y sonic hedgehog (Shh) en retinas de ratón y concluyeron que los niveles de VIP no se modificaban significativamente en condiciones de FDM, sino que fluctuaban conforme a la hora del día, lo cual señala una posible regulación circadiana, más que una regulación estrictamente ligada a la privación sensorial (Brand et al. 2005). Esta idea concuerda con estudios previos realizados en el núcleo supraquiasmático (SCN), principal reloj circadiano en mamíferos, que muestra que la expresión de VIP exhibe patrones diarios marcados en un ciclo luz-oscuridad, pero no en oscuridad constante (Shinohara et al. 1993). De hecho, la sobreexpresión del receptor VIPR2, acelera la sincronización de ritmos circadianos en modelos murinos (Shen et al. 2000; Harmar et al. 2002), mientras que su ausencia desorganiza la actividad eléctrica del SCN (Reed et al. 2002; Hughes et al. 2008). La relevancia funcional de estas oscilaciones se puso de manifiesto en polluelos: Nickla y colaboradores comprobaron que exponer a los polluelos a 2 h de desenfoque miópico al atardecer frena el crecimiento

axial con mucha mayor eficacia que aplicarlo por la mañana (Nickla et al. 2017). Ese estímulo vespertino adelantó varias horas el pico del ritmo circadiano de la longitud axial y casi duplicó la amplitud de su oscilación día-noche. En la coroides, la fase del ritmo permaneció intacta, pero su amplitud aumentó, de modo que el engrosamiento diurno y el adelgazamiento nocturno se hicieron más pronunciados. Estos hallazgos, junto con la evidencia previa en modelos animales de miopía donde, al alterar los ciclos de luz/oscuridad, se afecta el crecimiento ocular e incluso se desincronizan otros ritmos fisiológicos, como grosor coroidal, presión intraocular, liberación de dopamina y melatonina (Nickla 2013), refuerzan la hipótesis de que VIP actúa como mensajero clave entre señales luminosas y los mecanismos de emetropización y progresión de la miopía. Sin embargo, para confirmar si VIPR2 tiene una función similar en la retina y SCN se necesitan más estudios.

### **7.3.3 Gen VIPR2, su asociación con la miopía y la interacción con el ambiente**

Desde la perspectiva genética, el receptor VIPR2 es un receptor acoplado a proteína G localizado en el cromosoma 7q36, posición que coincide con un locus putativo para la miopía de alta graduación autosómica dominante (Naiglin et al. 2002; Li et al. 2009). Múltiples estudios han examinado su potencial participación como gen de susceptibilidad a la miopía. Por ejemplo, Yiu y colaboradores investigaron cinco genes: EGR1, FOS, JUN, VIP y VIPR2, y no encontraron evidencia que implicara directamente a VIP en la susceptibilidad genética, pero sí hallaron una asociación significativa de VIPR2 con la alta miopía en análisis de haplotipos (Yiu et al. 2013). Posteriormente, Leung y colaboradores realizaron un estudio genético en cuatro etapas para mapear el gen VIPR2 y lograron identificar dos grupos de haplotipos: uno asociado a un mayor riesgo y otro protector. En este estudio se detectaron variantes genéticas conocidas como SNPs (polimorfismos de un solo nucleótido), por ejemplo, la variante rs74699763 se asoció con regiones reguladoras del gen VIPR2. Además, las variantes protectoras se correlacionaron con cambios en la expresión de VIPR2, fenómeno denominado eQTL (loci de expresión cuantitativa), lo que indica que estas variantes pueden influir en la cantidad de proteína producida y, en consecuencia, en el riesgo de desarrollar miopía (Leung et al. 2019). Asimismo, Cheong y colaboradores analizaron en una población china de Singapur la relación de dos loci, VIPR2 y ZMAT4, con la miopía alta; describieron un efecto de riesgo en el locus VIPR2 (SNP rs885863) y uno protector en ZMAT4 (Cheong et al. 2020). Por el contrario, Liu y colaboradores, trabajando con una población del sur de China, no hallaron asociación significativa de VIPR2 con la miopía, lo que pone en evidencia la heterogeneidad genética y la influencia de factores poblacionales (Liu et al. 2021). En esta misma línea, He y colaboradores estudiaron la interacción de SNPs de VIPR2 (rs2071623, rs2730220 y rs885863) con el tiempo al aire libre en niños chinos Han, concluyendo

que la exposición ambiental podría modular el efecto genético de VIPR2 sobre la longitud axial (He et al. 2023).

Un análisis reciente en ratones investigó la relación entre VIP y VIPR2 en el desarrollo de la miopía, combinando técnicas de asociación genética, secuenciación de transcriptoma a nivel celular, manipulación farmacológica y ratones knockout de VIPR2. Los resultados confirman la asociación de VIPR2 con la miopía alta en diversas cohortes de población china Han, sugiriendo que la expresión de VIP en las primeras etapas de la FDM resulta crucial. Además, la modulación de VIPR2 mediante agonistas o antagonistas afecta el desarrollo miópico, reforzando su papel causal. Se observó que la inhibición de VIPR2 altera la señal visual en células bipolares, si bien aún no se ha determinado plenamente la variante genómica responsable ni la contribución específica de dichos subtipos celulares (Zhao et al. 2022).

#### **7.3.4 Mecanismos de atropina y VIP**

Estudios en modelos animales sugieren que la atropina podría ejercer parte de su efecto protector frente a la miopía regulando la vía VIP. Wang y colaboradores demostraron en cobayos con FDM que la privación visual monocular provocaba un aumento significativo en la expresión retiniana de VIP, así como alteraciones en estructuras oculares como la retina, la coroides y la esclera. El tratamiento con atropina redujo tanto la progresión de la miopía como la expresión de VIP, lo que sugiere que VIP podría estar involucrado en el mecanismo por el cual la atropina ejerce sus efectos protectores, posiblemente modulando vías de señalización relacionadas con el crecimiento ocular (Wang et al. 2024b). En esta misma línea, estudios previos en primates también destacaron el papel diferencial de la acomodación ocular en la FDM. En *Macaca arctoides* con FDM, se observó que el alargamiento axial dependía estrechamente de la acomodación y era prevenible mediante atropina, mientras que en *Macaca mulatta* este fenómeno era independiente de la acomodación y persistía incluso tras la interrupción completa de la vía óptica (Raviola and Wiesel 1985). En conjunto, estos hallazgos indican que la atropina podría regular el crecimiento ocular, al menos parcialmente, a través de la modulación de la vía VIP, aunque el impacto de este mecanismo podría depender de la especie y del grado de implicación del sistema acomodativo en la miopización.

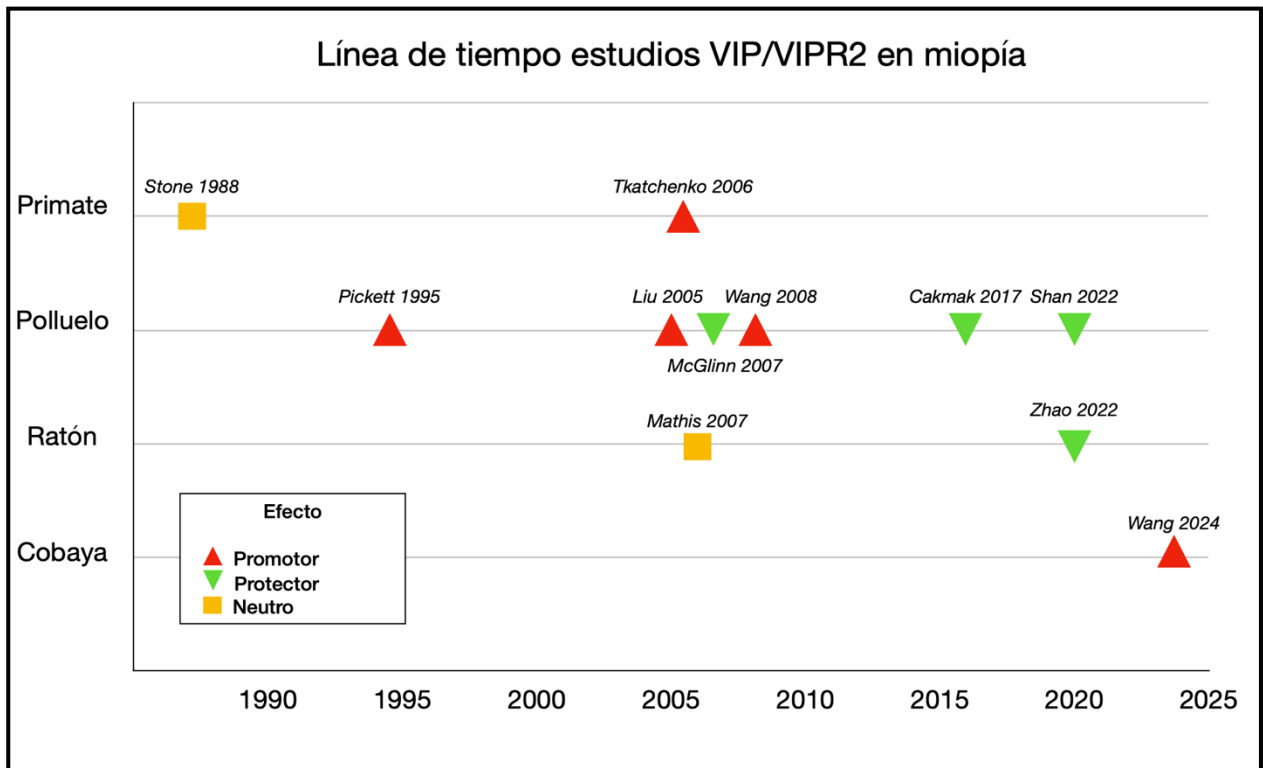
**Figura 3. Cronología de los estudios que relacionan la señalización VIP/VIPR2 con la progresión o protección de la miopía**

Leyenda ▲ = VIP/ VIPR2 aumenta ▼ = VIP/VIPR2 disminuye ↔ = VIP/VIPR2 sin cambios

↑↓ = VIP/VIPR2 aumenta con el modelo, disminuye tras intervención

Estudio/año	Modelo animal	Inducción de miopía	Medición o manipulación de la vía VIP	VIP ▲ / ▼ / ↔ / ↑↓	Hallazgo clave	Rol VIP
(Wang et al. 2024b)	Cobayas	FDM + atropina tópica 0,1%	IHQ+ISH retina	↑↓	FDM aumenta VIP atropina disminuye VIP y frena miopía.	Promotor
(Zhao et al. 2022)	Ratón WT y VIPR2 KO	FDM	KO VIPR2 / agonista / antagonista/RNA-seq retina	↑↓	KO o antagonista agravan miopía; agonista atenúa miopía.	Protector
(Shan et al. 2022)	Polluelo	LIM -10 D	RNA-seq retina, qPCR	▼	Descenso precoz VIP (24h) antecede elongación axial.	Protector
(Cakmak et al. 2017)	Polluelos	FDM+ inyección intravítrea VIP	RT-PCR	▲	VIP exógeno disminuye longitud axial y ZENK.	Protector
(Wang et al. 2008)	Polluelos	FDM + inyección agonista y antagonista VIP	IHC retina	▼	Antagonista VIPhybrid disminuye VIP y elongación axial.	Promotor
(McGlinn et al. 2007)	Polluelo	FDM	RNA-seq, qPCR retina	▼	VIP disminuye mientras progresa la elongación axial.	Protector
(Mathis and Schaeffel 2007)	Ratón WT	FDM	IHC- IFI retina	↔	VIP sin cambios entre ojo con FDM y sin FDM.	Neutro
(Tkatchenko et al. 2006)	Primates no humanos (Macacos Rhesus y mono verde)	FDM sutura palpebral	Sustracciones de ADNc, perfiles de microarrays, qPCR, IHC retina.	▲	VIP+ genes aumenta división celular, aumenta elongación axial.	Promotor
(Liu et al. 2005)	Polluelos	FDM	qPCR, IHC retina	▲	VIPR2 aumenta en retina y coroides de ojo FDM vs no tratado.	Promotor
(Pickett Seltner and Stell 1995)	Polluelos	FDM + inyección intravítrea de VIP y agonistas y antagonistas selectivos.	IHC retina	↔	Antagonista de VIP bloquea la FDM.	Promotor
(Stone et al. 1988b)	Primates no humanos (Macaca mulatta y Macaca arctoides)	FDM sutura palpebral	IHQ retina	▲	Aumento VIP persiste, sin embargo miopía no progresa tras reapertura de párpados.	Indeterminado

Figura 3.1. Cronología resumen de los estudios que relacionan la señalización VIP/VIPR2 con la progresión o protección de la miopía



## 8. CONCLUSIONES

La miopía se ha convertido en el error refractivo más común en todo el mundo y su prevalencia parece aumentar de forma sostenida en numerosos contextos (Young et al. 2007; Holden et al. 2016). Este ascenso obedece a la interacción de factores genéticos, con cientos de loci genéticos asociados en estudios GWAS, y ambientales, como la intensa actividad en visión cercana y la limitada exposición a la luz natural (Morgan and Rose 2013; He et al. 2015; Wojciechowski and Cheng 2018; Tedja et al. 2018; Wu et al. 2018b).

Además, se han descrito diversas vías neuromoduladoras que participarían en la regulación del crecimiento axial ocular que experimenta el ojo con miopía: la vía dopaminérgica, la vía del glucagón, el ácido retinoico, la vía colinérgica y el VIP junto a su receptor VIPR2 (Fischer et al. 1999; McFadden et al. 2006; Feldkaemper and Schaeffel 2013).

El VIP, que se expresa en células amacrinas GABAérgicas en la retina, coroides y EPR, actúa sobre receptores VIPR1 y VIPR2, incrementando el AMPc y modulando la permeabilidad de uniones intercelulares de hendidura que enlazan de forma homotípica a células amacrinas VIP vecinas y de forma heterotípica, a células amacrinas dopaminérgicas, glucagonérgicas, células ganglionares y bipolares, modulando así el balance de señales excitatorias e inhibitorias que inciden sobre el crecimiento axial ocular (Lorén et al. 1980; Pachter and Lam 1986; Pickett Seltner and Stell 1995; Perez de Sevilla Muller et al. 2019).

En polluelos, la administración de antagonistas de VIP, bloquea casi por completo la FDM y la inhibición farmacológica del receptor VIPR2 modula la elongación axial (Pickett Seltner and Stell 1995; Wang et al. 2008; Cakmak et al. 2017). En humanos, variantes de VIPR2 se asocian con alta miopía en distintas cohortes, mientras que ciertos haplotipos parecen ejercer un efecto protector para la miopía (Naiglin et al. 2002; Li et al. 2009; Leung et al. 2019; Cheong et al. 2020). La atropina, fármaco clásico utilizado para frenar la progresión de la miopía, podría actuar, al menos en parte, modulando la vía de señalización de VIP (Wang et al. 2024b).

No obstante, la literatura presenta discrepancias importantes. En polluelos, la evidencia sugiere que el VIP promueve la elongación axial y en primates no humanos, los niveles de VIP han permanecido elevados incluso después de revertir la privación sensorial que causa miopía, lo que cuestiona si el aumento de VIP es causal o compensatorio (Stone et al. 1988a; Tkatchenko et al. 2006). En roedores por su parte, la expresión de VIP ha mostrado un patrón marcadamente circadiano más que una variación específica ligada a la inducción miópica (Brand et al. 2005). Estas diferencias podrían derivar de variaciones dependientes de la especie, metodológicas o incluso de la superposición con otras rutas como la colinérgica,

dopaminérgica o retinoide, que podrían modular o incluso enmascarar la señalización de VIP. Lamentablemente, la heterogeneidad de modelos animales utilizados en los estudios y de métodos de inducción miópica (lentes negativas, difusores, sutura palpebral) dificulta la comparación de resultados y no permiten reproducir con exactitud los factores sociales, económicos y conductuales presentes en humanos (He et al. 2009; Morgan et al. 2018). Además, no hay consenso sobre si el VIP aumenta o disminuye bajo determinados estímulos ni sobre la jerarquía temporal entre rutas. Tampoco está claro cuánto influyen las variantes de VIPR2 en presencia de factores ambientales como la luz o el trabajo cercano.

Cuando se analiza en conjunto todas estas vías, emerge una red integrada de control del crecimiento ocular que comparten segundos mensajeros como el AMPc y  $Ca^{2+}$ . Si bien la secuencia temporal entre estas rutas aún no está clara, la dopamina parece actuar como un detector luminoso de acción rápida. En retina de polluelos, ratones y monos, la exposición a luz intensa eleva la liberación de dopamina en la retina en cuestión de minutos y aumenta su metabolito DOPAC (Iuvone et al. 1978; Landis et al. 2021). La aplicación intravítrea de agonistas D1 o D2 disminuye la FDM y la LIM, mientras que los antagonistas de la dopamina potencian la miopía. Estos efectos aparecen en horas y desaparecen cuando los receptores D1 retinianos se suprimen genéticamente (Ashby et al. 2009; Smith et al. 2012; Shu et al. 2023).

Las células amacrinas glucagonérgicas por su parte, actuarían como freno frente al desenfoque miópico, ya que aumentan de forma aguda la expresión de ZENK frente al desenfoque miópico. La inyección de agonistas del receptor GCGR en polluelos impide la elongación axial mientras que los antagonistas revierten el efecto e incluso inhiben la hipermetropía inducida por lentes positivas (Fischer et al. 1999; Feldkaemper and Schaeffel 2002). Esta respuesta, más lenta que la dopaminérgica, podría actuar como mecanismo de contención o freno contra el desarrollo de miopía.

El ácido retinoico actuaría más bien como un modulador a largo plazo. En la FDM, su concentración en coroides y esclera comienza a subir tras 24-48h, se mantiene durante días y regula la transcripción de genes que controlan la síntesis y degradación de proteoglicanos del estroma escleral (Mertz and Wallman 2000b; Harper et al. 2016) lo que respalda su papel como mediador en la adaptación y remodelación tisular.

Los receptores muscarínicos M1 y M4, se expresan con alta densidad en fibroblastos esclerales y del cuerpo ciliar y podrían actuar como un regulador periférico adicional en el desarrollo de la miopía. Antagonistas como atropina o pirenzepina disminuyen la proliferación de condrocitos esclerales y la velocidad de la elongación axial sin alterar de forma significativa la actividad retiniana (Lind et al. 1998; Carr et al. 2019).

En todas estas rutas, VIP y VIPR2 actuarían como punto de articulación entre señales rápidas y lentas. El VIP liberado por células amacrinas GABAérgicas eleva el AMPc en retina, coroides y EPR, donde también modula canales de Cl<sup>-</sup> y el espesor coroidal. Su bloqueo frena casi por completo la FDM en polluelos y variantes VIPR2 confieren riesgo o protección de miopía alta en humanos (Pickett Seltner and Stell 1995; Wang et al. 2008; Leung et al. 2019). Esta posición intermedia, influida por la luz a través de la dopamina y capaz de remodelar tejidos profundos como la esclera, convierte al sistema VIP/VIPR2 en un vínculo que podría enlazar la detección luminosa rápida con los remodeladores estructurales más lentos.

En cuanto a la interacción cruzada entre vías, la evidencia respalda que la dopamina reduce el acoplamiento eléctrico entre células amacrinas de VIP y glucagón (Ashby et al. 2010). El glucagón refuerza la acción inhibitoria de la dopamina en células bipolares de bastón bajo condiciones fotópicas (Tapia et al. 2024) y en EPR, los receptores muscarínicos modifican los flujos de Cl<sup>-</sup> que VIP ya controla mediante AMPc (Rymer and Wildsoet 2005). Además, dopamina y VIP presentan ritmos circadianos concordantes en retina y SCN, lo que sugiere que las oscilaciones circadianas reajustan a diario el equilibrio entre la elongación y el frenado axial (Brand et al. 2005; Nickla 2013)

Con toda esta evidencia, VIP/VIPR2 ofrece nuevas oportunidades terapéuticas, ya que agonistas o antagonistas selectivos podrían resultar menos invasivos que la atropina y, combinados con moduladores dopaminérgicos o retinoides, tal vez puedan lograr mayor eficacia y menos efectos adversos, como la fotofobia causada por la dilatación pupilar y visión borrosa tras el uso de atropina. La identificación de haplotipos de riesgo o protección también abre la puerta a estrategias personalizadas según el genotipo de cada paciente.

En resumen, el VIP y su receptor VIPR2 constituyen un eje clave para conservar la homeostasis ocular y el desarrollo de la miopía. Convergen sobre ellos datos genéticos, fisiológicos y farmacológicos, aunque persisten vacíos significativos: la secuencia exacta de activación de las vías, su redundancia o sinergia frente a distintos estímulos y el impacto de la variabilidad genética en contextos ambientales diversos. Abordar estas lagunas mediante estudios de asociación genética a gran escala, experimentos comparativos entre especies y ensayos traslacionales permitirá diseñar intervenciones más eficaces y personalizadas para frenar la miopía, un problema que, por su elevada prevalencia y potencial para causar discapacidad visual severa, ya constituye una prioridad de salud pública.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- Akrouh A, Kerschensteiner D (2015) Morphology and function of three VIP-expressing amacrine cell types in the mouse retina. *J Neurophysiol* 114:2431–2438. <https://doi.org/10.1152/jn.00526.2015>
- Anderle R, Ventruba J (2013) The current state of refractive surgery. *Coll Antropol* 37 Suppl 1:237–241
- Ashby R, Kozulin P, Megaw PL, Morgan IG (2010) Alterations in ZENK and glucagon RNA transcript expression during increased ocular growth in chickens. *Mol Vis* 16:639–649
- Ashby R, Ohlendorf A, Schaeffel F (2009) The effect of ambient illuminance on the development of deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:5348–5354. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3419>
- Baird PN, Saw S-M, Lanca C, et al (2020) Myopia. *Nat Rev Dis Primer* 6:99. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00231-4>
- Bedrossian RH (1979) The effect of atropine on myopia. *Ophthalmology* 86:713–719. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(79\)35455-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(79)35455-0)
- Bitzer M, Kovacs B, Feldkaemper M, Schaeffel F (2006) Effects of muscarinic antagonists on ZENK expression in the chicken retina. *Exp Eye Res* 82:379–388. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.07.010>
- Bitzer M, Schaeffel F (2004) Effects of quisqualic acid on retinal ZENK expression induced by imposed defocus in the chick eye. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 81:127–136. <https://doi.org/10.1097/00006324-200402000-00011>
- Bitzer M, Schaeffel F (2002) Defocus-induced changes in ZENK expression in the chicken retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:246–252
- Bleckert A, Zhang C, Turner MH, et al (2018) GABA release selectively regulates synapse development at distinct inputs on direction-selective retinal ganglion cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:E12083–E12090. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803490115>
- Brand C, Burkhardt E, Schaeffel F, et al (2005) Regulation of Egr-1, VIP, and Shh mRNA and Egr-1 protein in the mouse retina by light and image quality. *Mol Vis* 11:309–320
- Brecha N, Karten HJ, Laverack C (1979) Enkephalin-containing amacrine cells in the avian retina: immunohistochemical localization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:3010–3014. <https://doi.org/10.1073/pnas.76.6.3010>
- Brown NP, Koretz JF, Bron AJ (1999) The development and maintenance of emmetropia. *Eye* 13:83–92. <https://doi.org/10.1038/eye.1999.16>
- Buck C, Schaeffel F, Simon P, Feldkaemper M (2004) Effects of positive and negative lens treatment on retinal and choroidal glucagon and glucagon receptor mRNA levels in the chicken. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:402–409. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0789>
- Bullimore MA, Brennan NA (2019) Myopia Control: Why Each Diopter Matters. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 96:463–465. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001367>

- Buscail L, Gourlet P, Cauvin A, et al (1990) Presence of highly selective receptors for PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide) in membranes from the rat pancreatic acinar cell line AR 4-2J. *FEBS Lett* 262:77–81. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(90\)80158-F](https://doi.org/10.1016/0014-5793(90)80158-F)
- Cakmak AI, Basmak H, Gursoy H, et al (2017) Vasoactive intestinal peptide, a promising agent for myopia? *Int J Ophthalmol* 10:211–216. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.02.05>
- Carr BJ, Mihara K, Ramachandran R, et al (2018) Myopia-Inhibiting Concentrations of Muscarinic Receptor Antagonists Block Activation of Alpha2A-Adrenoceptors In Vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 59:2778–2791. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22562>
- Carr BJ, Nguyen CT, Stell WK (2019) Alpha2 -adrenoceptor agonists inhibit form-deprivation myopia in the chick. *Clin Exp Optom* 102:418–425. <https://doi.org/10.1111/cxo.12871>
- Casini G, Brecha NC (1992) Colocalization of vasoactive intestinal polypeptide and GABA immunoreactivities in a population of wide-field amacrine cells in the rabbit retina. *Vis Neurosci* 8:373–378. <https://doi.org/10.1017/s0952523800005113>
- Chakraborty R, Read SA, Collins MJ (2012) Monocular myopic defocus and daily changes in axial length and choroidal thickness of human eyes. *Exp Eye Res* 103:47–54. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.08.002>
- Chen K-C, Hsi E, Hu C-Y, et al (2012) MicroRNA-328 may influence myopia development by mediating the PAX6 gene. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:2732–2739. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9272>
- Chen S, Zhi Z, Ruan Q, et al (2017) Bright Light Suppresses Form-Deprivation Myopia Development With Activation of Dopamine D1 Receptor Signaling in the ON Pathway in Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 58:2306–2316. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20402>
- Cheng D, Woo GC, Drobe B, Schmid KL (2014) Effect of bifocal and prismatic bifocal spectacles on myopia progression in children: three-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 132:258–264. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7623>
- Cheong KX, Yong RYY, Tan MMH, et al (2020) Association of VIPR2 and ZMAT4 with high myopia. *Ophthalmic Genet* 41:41–48. <https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1737951>
- Christophe J, Svoboda M, Lambert M, et al (1986) Effector mechanisms of peptides of the VIP family. *Peptides* 7 Suppl 1:101–107. [https://doi.org/10.1016/0196-9781\(86\)90171-3](https://doi.org/10.1016/0196-9781(86)90171-3)
- Christopoulos A, Christopoulos G, Morfis M, et al (2003) Novel receptor partners and function of receptor activity-modifying proteins. *J Biol Chem* 278:3293–3297. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200629200>
- Chua W-H, Balakrishnan V, Chan Y-H, et al (2006) Atropine for the treatment of childhood myopia. *Ophthalmology* 113:2285–2291. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.062>
- Cottrill CL, McBrien NA, Annies R, Leech EM (1999) Prevention of form-deprivation myopia with pirenzepine: a study of drug delivery and distribution. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 19:327–335
- Cottrill CL, Truong HT, McBrien NA (2001) Inhibition of myopia development in chicks using himbacine: a role for M(4) receptors? *Neuroreport* 12:2453–2456. <https://doi.org/10.1097/00001756-200108080-00033>

- Delgado M, Ganea D (2013) Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions. *Amino Acids* 45:10.1007/s00726-011-1184-8. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1184-8>
- Deshmukh R, Ong ZZ, Rampat R, et al (2023) Management of keratoconus: an updated review. *Front Med* 10:1212314. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1212314>
- Dhiman R, Rakheja V, Gupta V, Saxena R (2022) Current concepts in the management of childhood myopia. *Indian J Ophthalmol* 70:2800–2815. [https://doi.org/10.4103/ijo.IJO\\_2098\\_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2098_21)
- Dickson L, Finlayson K (2009) VPAC and PAC receptors: From ligands to function. *Pharmacol Ther* 121:294–316. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.11.006>
- Ding Y, Chen X, Yan D, et al (2010) Association analysis of retinoic acid receptor beta (RARbeta) gene with high myopia in Chinese subjects. *Mol Vis* 16:855–861
- Dirani M, Chamberlain M, Shekar SN, et al (2006) Heritability of refractive error and ocular biometrics: the Genes in Myopia (GEM) twin study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:4756–4761. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0270>
- Dong F, Zhi Z, Pan M, et al (2011) Inhibition of experimental myopia by a dopamine agonist: different effectiveness between form deprivation and hyperopic defocus in guinea pigs. *Mol Vis* 17:2824–2834
- Dvoriashyna M, Bentley-Ford M, Yu J, et al (2025) All-trans retinoic acid and fluid transport in myopigenesis. *BioRxiv Prepr Serv Biol* 2025.02.05.636685. <https://doi.org/10.1101/2025.02.05.636685>
- Feldkaemper M, Schaeffel F (2013) An updated view on the role of dopamine in myopia. *Exp Eye Res* 114:106–119. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.02.007>
- Feldkaemper MP, Burkhardt E, Schaeffel F (2004) Localization and regulation of glucagon receptors in the chick eye and preproglucagon and glucagon receptor expression in the mouse eye. *Exp Eye Res* 79:321–329. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.04.009>
- Feldkaemper MP, Schaeffel F (2002) Evidence for a potential role of glucagon during eye growth regulation in chicks. *Vis Neurosci* 19:755–766. <https://doi.org/10.1017/s0952523802196064>
- Fernandes P, González-Méijome JM, Madrid-Costa D, et al (2011) Implantable collamer posterior chamber intraocular lenses: a review of potential complications. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995 27:765–776. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20110617-01>
- Fischer AJ, McGuire JJ, Schaeffel F, Stell WK (1999) Light- and focus-dependent expression of the transcription factor ZENK in the chick retina. *Nat Neurosci* 2:706–712. <https://doi.org/10.1038/11167>
- Fischer AJ, McKinnon LA, Nathanson NM, Stell WK (1998a) Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptors in the ocular tissues of the chick. *J Comp Neurol* 392:273–284
- Fischer AJ, Miethke P, Morgan IG, Stell WK (1998b) Cholinergic amacrine cells are not required for the progression and atropine-mediated suppression of form-deprivation myopia. *Brain Res* 794:48–60. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00188-7](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00188-7)
- Fleming PA, Harman AM, Beazley LD (1997) Changing topography of the RPE resulting from experimentally induced rapid eye growth. *Vis Neurosci* 14:449–461. <https://doi.org/10.1017/s0952523800012128>

- Flitcroft DI, He M, Jonas JB, et al (2019) IMI - Defining and Classifying Myopia: A Proposed Set of Standards for Clinical and Epidemiologic Studies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60:M20–M30. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25957>
- French AN, Ashby RS, Morgan IG, Rose KA (2013) Time outdoors and the prevention of myopia. *Exp Eye Res* 114:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.04.018>
- Friedman Z, Hackett SF, Campochiaro PA (1988) Human retinal pigment epithelial cells possess muscarinic receptors coupled to calcium mobilization. *Brain Res* 446:11–16. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91291-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91291-7)
- González Blanco F, Sanz Fernández JC, Muñoz Sanz MA (2008) Axial length, corneal radius, and age of myopia onset. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 85:89–96. <https://doi.org/10.1097/OPX.ob013e3181622602>
- Gromada J, Rorsman P, Dissing S, Wulff BS (1995) Stimulation of cloned human glucagon-like peptide 1 receptor expressed in HEK 293 cells induces cAMP-dependent activation of calcium-induced calcium release. *FEBS Lett* 373:182–186. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)01070-u](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)01070-u)
- Güell JL, Morral M, Kook D, Kohnen T (2010) Phakic intraocular lenses part 1: historical overview, current models, selection criteria, and surgical techniques. *J Cataract Refract Surg* 36:1976–1993. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.08.014>
- Hampson EC, Vaney DI, Weiler R (1992) Dopaminergic modulation of gap junction permeability between amacrine cells in mammalian retina. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 12:4911–4922. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.12-12-04911.1992>
- Harmar AJ, Marston HM, Shen S, et al (2002) The VPAC(2) receptor is essential for circadian function in the mouse suprachiasmatic nuclei. *Cell* 109:497–508. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00736-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00736-5)
- Harper AR, Wang X, Moiseyev G, et al (2016) Postnatal Chick Choroids Exhibit Increased Retinaldehyde Dehydrogenase Activity During Recovery From Form Deprivation Induced Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 57:4886–4897. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19395>
- Harper AR, Wiechmann AF, Moiseyev G, et al (2015) Identification of active retinaldehyde dehydrogenase isoforms in the postnatal human eye. *PloS One* 10:e0122008. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122008>
- He M, Xiang F, Zeng Y, et al (2015) Effect of Time Spent Outdoors at School on the Development of Myopia Among Children in China: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314:1142–1148. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10803>
- He M, Zheng Y, Xiang F (2009) Prevalence of myopia in urban and rural children in mainland China. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 86:40–44. <https://doi.org/10.1097/OPX.ob013e3181940719>
- He X, Lin C, Zhang F, et al (2023) zhao. *Mol Vis* 29:266–273
- Hirata A, Negi A (1998) Morphological changes of choriocapillaris in experimentally induced chick myopia. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 236:132–137. <https://doi.org/10.1007/s004170050053>

- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al (2016) Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology* 123:1036–1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- Horn D, Salzano AD, Jenewein EC, et al (2025) Topical review: Potential mechanisms of atropine for myopia control. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom*. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000002249>
- Huang H-M, Chang DS-T, Wu P-C (2015) The Association between Near Work Activities and Myopia in Children-A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS One* 10:e0140419. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140419>
- Huang J, Qu X-M, Chu R-Y (2011) Expressions of cellular retinoic acid binding proteins I and retinoic acid receptor- $\beta$  in the guinea pig eyes with experimental myopia. *Int J Ophthalmol* 4:131–136. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2011.02.04>
- Hughes ATL, Guilding C, Lennox L, et al (2008) Live imaging of altered period1 expression in the suprachiasmatic nuclei of *Vipr2*<sup>-/-</sup> mice. *J Neurochem* 106:1646–1657. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05520.x>
- Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al (2020) Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia. *Nat Genet* 52:401–407. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0599-0>
- Ip JM, Saw S-M, Rose KA, et al (2008) Role of near work in myopia: findings in a sample of Australian school children. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:2903–2910. <https://doi.org/10.1167/iovs.07-0804>
- Irving EL, Sivak JG, Callender MG (1992) Refractive plasticity of the developing chick eye. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 12:448–456
- Iuvone PM, Galli CL, Garrison-Gund CK, Neff NH (1978) Light stimulates tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in retinal amacrine neurons. *Science* 202:901–902. <https://doi.org/10.1126/science.30997>
- Iuvone PM, Tigges M, Fernandes A, Tigges J (1989) Dopamine synthesis and metabolism in rhesus monkey retina: development, aging, and the effects of monocular visual deprivation. *Vis Neurosci* 2:465–471. <https://doi.org/10.1017/S0952523800012360>
- J Q, X Z, R X, et al (2006) The presence of m1 to m5 receptors in human sclera: evidence of the sclera as a potential site of action for muscarinic receptor antagonists. *Curr Eye Res* 31:. <https://doi.org/10.1080/02713680600770609>
- Jensen RJ (1993) Effects of vasoactive intestinal peptide on ganglion cells in the rabbit retina. *Vis Neurosci* 10:181–189. <https://doi.org/10.1017/S0952523800003308>
- Jones LA, Sinnott LT, Mutti DO, et al (2007) Parental History of Myopia, Sports and Outdoor Activities, and Future Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3524–3532. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1118>
- Jong M, Jonas JB, Wolffsohn JS, et al (2021) IMI 2021 Yearly Digest. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 62:7. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.5.7>
- Kamiya K, Igarashi A, Hayashi K, et al (2017) A Multicenter Retrospective Survey of Refractive Surgery in 78,248 Eyes. *J Refract Surg Thorofare NJ* 1995 33:598–602. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20170621-01>

- Koh SW (1991) VIP stimulation of polarized macromolecule secretion in cultured chick embryonic retinal pigment epithelium. *Exp Cell Res* 197:1–7. [https://doi.org/10.1016/0014-4827\(91\)90472-7](https://doi.org/10.1016/0014-4827(91)90472-7)
- Koh SW, Chader GJ (1984) Elevation of intracellular cyclic AMP and stimulation of adenylate cyclase activity by vasoactive intestinal peptide and glucagon in the retinal pigment epithelium. *J Neurochem* 43:1522–1526. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1984.tb06072.x>
- Lam CSY, Tang WC, Tse DY-Y, et al (2020) Defocus Incorporated Multiple Segments (DIMS) spectacle lenses slow myopia progression: a 2-year randomised clinical trial. *Br J Ophthalmol* 104:363–368. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313739>
- Landis EG, Park HN, Chrenek M, et al (2021) Ambient Light Regulates Retinal Dopamine Signaling and Myopia Susceptibility. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 62:28. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.1.28>
- Lasater EM, Watling KJ, Dowling JE (1983) Vasoactive Intestinal Peptide Alters Membrane Potential and Cyclic Nucleotide Levels in Retinal Horizontal Cells. *Science* 221:1070–1072. <https://doi.org/10.1126/science.6308770>
- Lawrenson JG, Shah R, Huntjens B, et al (2023) Interventions for myopia control in children: a living systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023:CD014758. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014758.pub2>
- Lee E-J, Park S-H, Kim I-B, et al (2002) Light- and electron-microscopic analysis of vasoactive intestinal polypeptide-immunoreactive amacrine cells in the guinea pig retina. *J Comp Neurol* 445:325–335. <https://doi.org/10.1002/cne.10181>
- Lee L-C, Hsieh M-W, Chen Y-H, et al (2022) Characteristics of responders to atropine 0.01% as treatment in Asian myopic children. *Sci Rep* 12:7380. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10978-3>
- Lee SS-Y, Mackey DA (2022) Prevalence and Risk Factors of Myopia in Young Adults: Review of Findings From the Raine Study. *Front Public Health* 10:861044. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.861044>
- Leech EM, Cottrill CL, McBrien NA (1995) Pirenzepine prevents form deprivation myopia in a dose dependent manner. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 15:351–356
- Leung KH, Luo S, Kwarteng R, et al (2019) The myopia susceptibility locus vasoactive intestinal peptide receptor 2 (VIPR2) contains variants with opposite effects. *Sci Rep* 9:18165. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54619-8>
- Li C, McFadden SA, Morgan I, et al (2010) All-trans retinoic acid regulates the expression of the extracellular matrix protein fibulin-1 in the guinea pig sclera and human scleral fibroblasts. *Mol Vis* 16:689–697
- Li HB, Lam DM (1990) Localization of neuropeptide-immunoreactive neurons in the human retina. *Brain Res* 522:30–36. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91573-y](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91573-y)
- Li J, Larocca JN, Rodriguez-Gabin AG, Charron MJ (1997) Expression and signal transduction of the glucagon receptor in betaTC3 cells. *Biochim Biophys Acta* 1356:229–236. [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(96\)00170-x](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(96)00170-x)
- Li J-H, Chen H-M, Su K-W, et al (2025) Correlation between longitudinal serum vitamin D levels and myopia in children: a prospective birth cohort analysis. *BMC Ophthalmol* 25:143. <https://doi.org/10.1186/s12886-025-03960-w>

- Li Y-J, Guggenheim JA, Bulusu A, et al (2009) An international collaborative family-based whole-genome linkage scan for high-grade myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:3116–3127. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2781>
- Liang J, Pu Y, Chen J, et al (2025) Global prevalence, trend and projection of myopia in children and adolescents from 1990 to 2050: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol* 109:362–371. <https://doi.org/10.1136/bjo-2024-325427>
- Lin H-J, Wan L, Chen W-C, et al (2012) Muscarinic acetylcholine receptor 3 is dominant in myopia progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:6519–6525. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9031>
- Lin T, Grimes PA, Stone RA (1993) Expansion of the retinal pigment epithelium in experimental myopia. *Vision Res* 33:1881–1885. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(93\)90015-0](https://doi.org/10.1016/0042-6989(93)90015-0)
- Lind GJ, Chew SJ, Marzani D, Wallman J (1998) Muscarinic acetylcholine receptor antagonists inhibit chick scleral chondrocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 39:2217–2231
- Liu J, Zhang R, Sun L, et al (2021) Genotype-phenotype correlation and interaction of 4q25, 15q14 and MIPEP variants with myopia in southern Chinese population. *Br J Ophthalmol* 105:869–877. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314782>
- Liu Q, Wu J, Wang X, Zeng J (2007) Changes in muscarinic acetylcholine receptor expression in form deprivation myopia in guinea pigs. *Mol Vis* 13:1234–1244
- Liu S, Wang H, Jiang J, et al (2005) [Dynamic expression of VIPR2 in form deprivation myopia]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 30:456–459
- Lorén I, Tornqvist K, Alumets J (1980) VIP (vasoactive intestinal polypeptide)-immunoreactive neurons in the retina of the rat. *Cell Tissue Res* 210:167–170. <https://doi.org/10.1007/BF00232152>
- Lu J, Piper SJ, Zhao P, et al (2022) Targeting VIP and PACAP Receptor Signaling: New Insights into Designing Drugs for the PACAP Subfamily of Receptors. *Int J Mol Sci* 23:8069. <https://doi.org/10.3390/ijms23158069>
- Luft WA, Ming Y, Stell WK (2003) Variable effects of previously untested muscarinic receptor antagonists on experimental myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44:1330–1338. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0796>
- Mao J, Liu S (2014) Regulation of RPE barrier function by all-trans retinoic acid in myopia. *Neurosci Lett* 568:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.03.026>
- Mao J-F, Liu S-Z, Dou X-Q (2012) Retinoic acid metabolic change in retina and choroid of the guinea pig with lens-induced myopia. *Int J Ophthalmol* 5:670–674. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.04>
- Martínez-Albert N, Bueno-Gimeno I, Gené-Sampedro A (2023) Risk Factors for Myopia: A Review. *J Clin Med* 12:6062. <https://doi.org/10.3390/jcm12186062>
- Mathis U, Schaeffel F (2007) Glucagon-related peptides in the mouse retina and the effects of deprivation of form vision. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 245:267–275. <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0282-x>

- Mathis U, Ziemssen F, Schaeffel F (2014) Effects of a human VEGF antibody (Bevacizumab) on deprivation myopia and choroidal thickness in the chicken. *Exp Eye Res* 127:161–169. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2014.07.022>
- Mayo KE, Miller LJ, Bataille D, et al (2003) International Union of Pharmacology. XXXV. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* 55:167–194. <https://doi.org/10.1124/pr.55.1.6>
- McBrien NA, Cottrill CL, Annes R (2001) Retinal acetylcholine content in normal and myopic eyes: a role in ocular growth control? *Vis Neurosci* 18:571–580. <https://doi.org/10.1017/S0952523801184075>
- McBrien NA, Moghaddam HO, Reeder AP (1993) Atropine reduces experimental myopia and eye enlargement via a nonaccommodative mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34:205–215
- McBrien NA, Stell WK, Carr B (2013) How does atropine exert its anti-myopia effects? *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 33:373–378. <https://doi.org/10.1111/opo.12052>
- McFadden SA, Howlett MHC, Mertz JR (2004) Retinoic acid signals the direction of ocular elongation in the guinea pig eye. *Vision Res* 44:643–653. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2003.11.002>
- McFadden SA, Howlett MHC, Mertz JR, Wallman J (2006) Acute effects of dietary retinoic acid on ocular components in the growing chick. *Exp Eye Res* 83:949–961. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.05.002>
- McGlenn AM, Baldwin DA, Tobias JW, et al (2007) Form-Deprivation Myopia in Chick Induces Limited Changes in Retinal Gene Expression. *Investig Ophthalmology Vis Sci* 48:3430. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1538>
- McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al (1998) RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature* 393:333–339. <https://doi.org/10.1038/30666>
- Mertz JR, Wallman J (2000a) Choroidal retinoic acid synthesis: a possible mediator between refractive error and compensatory eye growth. *Exp Eye Res* 70:519–527. <https://doi.org/10.1006/exer.1999.0813>
- Mertz JR, Wallman J (2000b) Choroidal retinoic acid synthesis: a possible mediator between refractive error and compensatory eye growth. *Exp Eye Res* 70:519–527. <https://doi.org/10.1006/exer.1999.0813>
- Miller AS, Coster DJ, Costa M, Furness JB (1983) Vasoactive intestinal polypeptide immunoreactive nerve fibres in the human eye. *Aust J Ophthalmol* 11:185–193. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.1983.tb01077.x>
- MILLS SL, XIA X-B, HOSHI H, et al (2007) Dopaminergic modulation of tracer coupling in a ganglion-amacrine cell network. *Vis Neurosci* 24:593–608. <https://doi.org/10.1017/S0952523807070575>
- Miyata A, Arimura A, Dahl RR, et al (1989) Isolation of a novel 38 residue-hypothalamic polypeptide which stimulates adenylate cyclase in pituitary cells. *Biochem Biophys Res Commun* 164:567–574. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)91757-9](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)91757-9)
- Miyata A, Jiang L, Dahl RD, et al (1990) Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun* 170:643–648. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(90\)92140-u](https://doi.org/10.1016/0006-291x(90)92140-u)

- Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al (2018) The epidemics of myopia: Aetiology and prevention. *Prog Retin Eye Res* 62:134–149. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.09.004>
- Morgan IG, Rose KA (2013) Myopia and international educational performance. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 33:329–338. <https://doi.org/10.1111/opo.12040>
- Mutti DO, Mitchell GL, Jones LA, et al (2005) Axial growth and changes in lenticular and corneal power during emmetropization in infants. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3074–3080. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1040>
- Mutti DO, Mitchell GL, Moeschberger ML, et al (2002) Parental myopia, near work, school achievement, and children's refractive error. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:3633–3640
- Mutti DO, Sinnott LT, Lynn Mitchell G, et al (2018) Ocular Component Development during Infancy and Early Childhood. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 95:976–985. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001296>
- Naiglin L, Gazagne C, Dallongeville F, et al (2002) A genome wide scan for familial high myopia suggests a novel locus on chromosome 7q36. *J Med Genet* 39:118–124. <https://doi.org/10.1136/jmg.39.2.118>
- Nao-i N, Gallemore RP, Steinberg RH (1990) Effects of cAMP and IBMX on the chick retinal pigment epithelium. Membrane potentials and light-evoked responses. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 31:54–66
- Nickla DL (2013) Ocular diurnal rhythms and eye growth regulation: where we are 50 years after Lauber. *Exp Eye Res* 114:25–34. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2012.12.013>
- Nickla DL, Thai P, Trahan RZ, Totonelly K (2017) Myopic defocus in the evening is more effective at inhibiting eye growth than defocus in the morning: Effects on rhythms in axial length and choroid thickness in chicks. *Exp Eye Res* 154:104–115. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.11.012>
- Nickla DL, Totonelly K (2011) Dopamine antagonists and brief vision distinguish lens-induced- and form-deprivation-induced myopia. *Exp Eye Res* 93:782–785. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.08.001>
- Nickla DL, Totonelly K, Dhillon B (2010) Dopaminergic agonists that result in ocular growth inhibition also elicit transient increases in choroidal thickness in chicks. *Exp Eye Res* 91:715–720. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2010.08.021>
- Nickla DL, Wallman J (2010) THE MULTIFUNCTIONAL CHOROID. *Prog Retin Eye Res* 29:144–168. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.12.002>
- Nickla DL, Zhu X, Wallman J (2013) Effects of muscarinic agents on chick choroids in intact eyes and eyecups: evidence for a muscarinic mechanism in choroidal thinning. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 33:245–256. <https://doi.org/10.1111/opo.12054>
- Ohno-Matsui K, Wu P-C, Yamashiro K, et al (2021) IMI Pathologic Myopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 62:5. <https://doi.org/10.1167/iovs.62.5.5>
- Pachter JA, Lam DM (1986) Interactions between vasoactive intestinal peptide and dopamine in the rabbit retina: stimulation of a common adenylate cyclase. *J Neurochem* 46:257–264. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1986.tb12955.x>
- Park SJH, Borghuis BG, Rahmani P, et al (2015) Function and Circuitry of VIP+ Interneurons in the Mouse Retina. *J Neurosci* 35:10685–10700. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0222-15.2015>

- Pendrak K, Lin T, Stone RA (1995) Ciliary ganglion choline acetyltransferase activity in avian macrophthalmos. *Exp Eye Res* 60:237–243. [https://doi.org/10.1016/S0014-4835\(05\)80106-x](https://doi.org/10.1016/S0014-4835(05)80106-x)
- Pendrak K, Papastergiou GI, Lin T, et al (2000) Choroidal vascular permeability in visually regulated eye growth. *Exp Eye Res* 70:629–637. <https://doi.org/10.1006/exer.2000.0825>
- Perez de Sevilla Muller L, de los Santos J, Brecha N (2019) MODULATION OF VIP-1 AMACRINE CELL COUPLING BY DOPAMINE IN THE MOUSE RETINA. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 60:543
- Pérez-Fernández V, Milosavljevic N, Allen AE, et al (2019) Rod Photoreceptor Activation Alone Defines the Release of Dopamine in the Retina. *Curr Biol CB* 29:763-774.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.01.042>
- Pickett Seltner RL, Stell WK (1995) The effect of vasoactive intestinal peptide on development of form deprivation myopia in the chick: a pharmacological and immunocytochemical study. *Vision Res* 35:1265–1270. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00244-G](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)00244-G)
- Piper PJ, Said SI, Vane JR (1970) Effects on smooth muscle preparations of unidentified vasoactive peptides from intestine and lung. *Nature* 225:1144–1146. <https://doi.org/10.1038/2251144a0>
- Qiao A, Han S, Li X, et al (2020) Structural basis of Gs and Gi recognition by the human glucagon receptor. *Science* 367:1346–1352. <https://doi.org/10.1126/science.aaz5346>
- Rada JAS, Hollaway LR, Lam W, et al (2012) Identification of RALDH2 as a visually regulated retinoic acid synthesizing enzyme in the chick choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:1649–1662. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8444>
- Raviola E, Wiesel TN (1985) An animal model of myopia. *N Engl J Med* 312:1609–1615. <https://doi.org/10.1056/NEJM198506203122505>
- Raviola E, Wiesel TN (1988) The mechanism of lid-suture myopia. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 66:91–92. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1988.tb02675.x>
- Reed HE, Cutler DJ, Brown TM, et al (2002) Effects of vasoactive intestinal polypeptide on neurones of the rat suprachiasmatic nuclei in vitro. *J Neuroendocrinol* 14:639–646. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2002.00826.x>
- Rohrer B, Spira AW, Stell WK (1993) Apomorphine blocks form-deprivation myopia in chickens by a dopamine D2-receptor mechanism acting in retina or pigmented epithelium. *Vis Neurosci* 10:447–453. <https://doi.org/10.1017/S0952523800004673>
- Rohrer B, Tao J, Stell WK (1997) Basic fibroblast growth factor, its high- and low-affinity receptors, and their relationship to form-deprivation myopia in the chick. *Neuroscience* 79:775–787. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(97\)00042-0](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(97)00042-0)
- Rucker F, Britton S, Spatcher M, Hanowsky S (2015) Blue Light Protects Against Temporal Frequency Sensitive Refractive Changes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:6121–6131. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-17238>
- Rymer J, Wildsoet CF (2005) The role of the retinal pigment epithelium in eye growth regulation and myopia: a review. *Vis Neurosci* 22:251–261. <https://doi.org/10.1017/S0952523805223015>

- Said SI, Mutt V (1970) Polypeptide with Broad Biological Activity: Isolation from Small Intestine. *Science* 169:1217–1218. <https://doi.org/10.1126/science.169.3951.1217>
- Saw S-M, Gazzard G, Shih-Yen EC, Chua W-H (2005) Myopia and associated pathological complications. *Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom* 25:381–391. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2005.00298.x>
- Schaeffel F, Burkhardt E, Howland HC, Williams RW (2004) Measurement of refractive state and deprivation myopia in two strains of mice. *Optom Vis Sci Off Publ Am Acad Optom* 81:99–110. <https://doi.org/10.1097/00006324-200402000-00008>
- Schaeffel F, Glasser A, Howland HC (1988) Accommodation, refractive error and eye growth in chickens. *Vision Res* 28:639–657. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(88\)90113-7](https://doi.org/10.1016/0042-6989(88)90113-7)
- Schwahn HN, Kaymak H, Schaeffel F (2000) Effects of atropine on refractive development, dopamine release, and slow retinal potentials in the chick. *Vis Neurosci* 17:165–176. <https://doi.org/10.1017/s0952523800171184>
- Seki T, Shioda S, Nakai Y, et al (1998) Distribution and ultrastructural localization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) and its receptor in the rat retina. *Ann N Y Acad Sci* 865:408–411. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb11205.x>
- Seko Y, Shimizu M, Tokoro T (1998) Retinoic acid increases in the retina of the chick with form deprivation myopia. *Ophthalmic Res* 30:361–367. <https://doi.org/10.1159/000055496>
- Seko Y, Shimokawa H, Tokoro T (1996) In vivo and in vitro association of retinoic acid with form-deprivation myopia in the chick. *Exp Eye Res* 63:443–452. <https://doi.org/10.1006/exer.1996.0134>
- Shan SW, Wang PF, Cheung JKW, et al (2022) Transcriptional profiling of the chick retina identifies down-regulation of VIP and UTS2B genes during early lens-induced myopia. *Mol Omics* 18:449–459. <https://doi.org/10.1039/d1m000407g>
- Shen S, Spratt C, Sheward WJ, et al (2000) Overexpression of the human VPAC2 receptor in the suprachiasmatic nucleus alters the circadian phenotype of mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97:11575–11580
- Sherman SM, Norton TT, Casagrande VA (1977) Myopia in the lid-sutured tree shrew (*Tupaia glis*). *Brain Res* 124:154–157. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(77\)90872-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(77)90872-1)
- Shinohara K, Tominaga K, Isobe Y, Inouye ST (1993) Photic regulation of peptides located in the ventrolateral subdivision of the suprachiasmatic nucleus of the rat: daily variations of vasoactive intestinal polypeptide, gastrin-releasing peptide, and neuropeptide Y. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 13:793–800. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.13-02-00793.1993>
- Shu Z, Chen K, Wang Q, et al (2023) The Role of Retinal Dopamine D1 Receptors in Ocular Growth and Myopia Development in Mice. *J Neurosci* 43:8231–8242. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1196-23.2023>
- Sieglwart JT, Norton TT (1999) Regulation of the mechanical properties of tree shrew sclera by the visual environment. *Vision Res* 39:387–407. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(98\)00150-3](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(98)00150-3)

- Smith EL, Hung L-F, Huang J (2012) Protective effects of high ambient lighting on the development of form-deprivation myopia in rhesus monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53:421–428. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-8652>
- Stone RA, Laties AM, Raviola E, Wiesel TN (1988a) Increase in retinal vasoactive intestinal polypeptide after eyelid fusion in primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:257–260. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.1.257>
- Stone RA, Laties AM, Raviola E, Wiesel TN (1988b). *Proc Natl Acad Sci U S A* 85:257–260. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.1.257>
- Stone RA, Lin T, Laties AM (1991) Muscarinic antagonist effects on experimental chick myopia. *Exp Eye Res* 52:755–758. [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(91\)90027-c](https://doi.org/10.1016/0014-4835(91)90027-c)
- Stone RA, Lin T, Laties AM, Iuvone PM (1989) Retinal dopamine and form-deprivation myopia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86:704–706. <https://doi.org/10.1073/pnas.86.2.704>
- Strauss O (2005) The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev* 85:845–881. <https://doi.org/10.1152/physrev.00021.2004>
- Suda K, Smith DM, Ghatei MA, Bloom SR (1992) Investigation of the interaction of VIP binding sites with VIP and PACAP in human brain. *Neurosci Lett* 137:19–23. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(92\)90288-i](https://doi.org/10.1016/0304-3940(92)90288-i)
- Summers JA, Cano EM, Kaser-Eichberger A, Schroedl F (2020) Retinoic acid synthesis by a population of choroidal stromal cells. *Exp Eye Res* 201:108252. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108252>
- Talwar S, Mazade R, Bentley-Ford M, et al (2024) Modulation of all- trans retinoic acid by light and dopamine in the murine eye. *BioRxiv Prepr Serv Biol* 2024.12.06.627245. <https://doi.org/10.1101/2024.12.06.627245>
- Tan J, Deng Z, Liu S, et al (2010) TGF-beta2 in human retinal pigment epithelial cells: expression and secretion regulated by cholinergic signals in vitro. *Curr Eye Res* 35:37–44. <https://doi.org/10.3109/02713680903374190>
- Tao Y, Li X-L, Sun L-Y, et al (2018) Effect of green flickering light on myopia development and expression of M1 muscarinic acetylcholine receptor in guinea pigs. *Int J Ophthalmol* 11:1755–1760. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.11.04>
- Tapia F, Peñaloza V, Silva-Olivares F, et al (2024) Glucagon Increases Retinal Rod Bipolar Cell Inhibition Through a D1 Dopamine Receptor-Dependent Pathway That Is Altered After Lens-Defocus Treatment in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 65:46. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.1.46>
- Tedja MS, Wojciechowski R, Hysi PG, et al (2018) Genome-wide association meta-analysis highlights light-induced signaling as a driver for refractive error. *Nat Genet* 50:834–848. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0127-7>
- Tideman JWL, Fan Q, Polling JR, et al (2016) When do myopia genes have their effect? Comparison of genetic risks between children and adults. *Genet Epidemiol* 40:756–766. <https://doi.org/10.1002/gepi.21999>

- Tkatchenko AV, Walsh PA, Tkatchenko TV, et al (2006) Form deprivation modulates retinal neurogenesis in primate experimental myopia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:4681–4686. <https://doi.org/10.1073/pnas.0600589103>
- Torii H, Kurihara T, Seko Y, et al (2017) Violet Light Exposure Can Be a Preventive Strategy Against Myopia Progression. *EBioMedicine* 15:210–219. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.12.007>
- Troilo D, Judge SJ (1993) Ocular development and visual deprivation myopia in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Vision Res* 33:1311–1324. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(93\)90039-y](https://doi.org/10.1016/0042-6989(93)90039-y)
- Troilo D, Nickla DL, Mertz JR, Summers Rada JA (2006) Change in the synthesis rates of ocular retinoic acid and scleral glycosaminoglycan during experimentally altered eye growth in marmosets. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47:1768–1777. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0298>
- Uzma N, Kumar BS, Khaja Mohinuddin Salar BM, et al (2009) A comparative clinical survey of the prevalence of refractive errors and eye diseases in urban and rural school children. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol* 44:328–333. <https://doi.org/10.3129/i09-030>
- Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M, et al (2000) Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide and Its Receptors: From Structure to Functions. *Pharmacol Rev* 52:269–324. [https://doi.org/10.1016/S0031-6997\(24\)01449-2](https://doi.org/10.1016/S0031-6997(24)01449-2)
- Veerappan S, Schäche M, Pertile KK, et al (2009) The retinoic acid receptor alpha (RARA) gene is not associated with myopia, hypermetropia, and ocular biometric measures. *Mol Vis* 15:1390–1397
- Verhoeven VJM, Hysi PG, Wojciechowski R, et al (2013) Genome-wide meta-analyses of multiethnic cohorts identify multiple new susceptibility loci for refractive error and myopia. *Nat Genet* 45:314–318. <https://doi.org/10.1038/ng.2554>
- Veruki ML, Yeh HH (1992) Vasoactive intestinal polypeptide modulates GABAA receptor function in bipolar cells and ganglion cells of the rat retina. *J Neurophysiol* 67:791–797. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.4.791>
- Veruki ML, Yeh HH (1994) Vasoactive intestinal polypeptide modulates GABAA receptor function through activation of cyclic AMP. *Vis Neurosci* 11:899–908. <https://doi.org/10.1017/S0952523800003850>
- Vessey KA, Lencses KA, Rushforth DA, et al (2005a) Glucagon receptor agonists and antagonists affect the growth of the chick eye: a role for glucagonergic regulation of emmetropization? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3922–3931. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1026>
- Vessey KA, Rushforth DA, Stell WK (2005b) Glucagon- and secretin-related peptides differentially alter ocular growth and the development of form-deprivation myopia in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:3932–3942. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1027>
- Wakelam MJ, Murphy GJ, Hruba VJ, Houslay MD (1986) Activation of two signal-transduction systems in hepatocytes by glucagon. *Nature* 323:68–71. <https://doi.org/10.1038/323068a0>
- Wallman J, Gottlieb MD, Rajaram V, Fugate-Wentzek LA (1987) Local retinal regions control local eye growth and myopia. *Science* 237:73–77. <https://doi.org/10.1126/science.3603011>
- Wallman J, Winawer J (2004) Homeostasis of Eye Growth and the Question of Myopia. *Neuron* 43:447–468. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.08.008>

- Wan Q, Chen L, He P, et al (2025) Five years comparison of efficacy and safety after ICL-V4c implantation for high and super high myopia correction. *Ann Med* 57:2448282. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2448282>
- Wang H, Wei R, Yan H (2024a) Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and myopia in the U.S. Population - Results from the NHANES 2001-2008. *Nutr Hosp* 41:1044-1051. <https://doi.org/10.20960/nh.04704>
- Wang P, Wang H, Liu S, Jiang J (2008) [Effect of vasoactive intestinal peptide receptor antagonist VIPhybrid on the development of form deprivation myopia in chicks]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 33:669-675
- Wang Y, Ding H, Stell WK, et al (2015) Exposure to sunlight reduces the risk of myopia in rhesus monkeys. *PLoS One* 10:e0127863. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127863>
- Wang Y, Li L, Tang X, et al (2024b) The role of vasoactive intestinal peptide (VIP) in atropine-related inhibition of the progression of myopia. *BMC Ophthalmol* 24:41. <https://doi.org/10.1186/s12886-024-03309-9>
- Wässle H (2004) Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci* 5:747-757. <https://doi.org/10.1038/nrn1497>
- Wen D, McAlinden C, Flitcroft I, et al (2017) Postoperative Efficacy, Predictability, Safety, and Visual Quality of Laser Corneal Refractive Surgery: A Network Meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 178:65-78. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.013>
- Wiesel TN, Raviola E (1977) Myopia and eye enlargement after neonatal lid fusion in monkeys. *Nature* 266:66-68. <https://doi.org/10.1038/266066a0>
- Wildsoet C (2003) Neural pathways subserving negative lens-induced emmetropization in chicks—insights from selective lesions of the optic nerve and ciliary nerve. *Curr Eye Res* 27:371-385. <https://doi.org/10.1076/ceyr.27.6.371.18188>
- Wildsoet C, Wallman J (1995) Choroidal and scleral mechanisms of compensation for spectacle lenses in chicks. *Vision Res* 35:1175-1194. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(94\)00233-c](https://doi.org/10.1016/0042-6989(94)00233-c)
- Williams KM, Bertelsen G, Cumberland P, et al (2015) Increasing Prevalence of Myopia in Europe and the Impact of Education. *Ophthalmology* 122:1489-1497. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.03.018>
- Wilson BJ, Decker KE, Roorda A (2002) Monochromatic aberrations provide an odd-error cue to focus direction. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* 19:833-839. <https://doi.org/10.1364/josaa.19.000833>
- Wojciechowski R, Cheng C-Y (2018) INVOLVEMENT OF MULTIPLE MOLECULAR PATHWAYS IN THE GENETICS OF OCULAR REFRACTION AND MYOPIA. *Retina Phila Pa* 38:91-101. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001518>
- Wong TY, Ferreira A, Hughes R, et al (2014) Epidemiology and disease burden of pathologic myopia and myopic choroidal neovascularization: an evidence-based systematic review. *Am J Ophthalmol* 157:9-25.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.08.010>
- Wong TY, Klein BEK, Klein R, et al (2001) Refractive Errors and Incident Cataracts: The Beaver Dam Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:1449-1454

- Wootten D, Christopoulos A, Marti-Solano M, et al (2018) Mechanisms of signalling and biased agonism in G protein-coupled receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19:638–653. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0049-3>
- Wu H, Chen W, Zhao F, et al (2018a) Scleral hypoxia is a target for myopia control. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115:E7091–E7100. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721443115>
- Wu P-C, Chen C-T, Lin K-K, et al (2018b) Myopia Prevention and Outdoor Light Intensity in a School-Based Cluster Randomized Trial. *Ophthalmology* 125:1239–1250. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.011>
- Wu Y, Feng Y, Yang J, et al (2023) Effects of exogenous retinoic acid on ocular parameters in Guinea pigs with form deprivation myopia. *Front Cell Dev Biol* 11:1160897. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1160897>
- Yam JC, Jiang Y, Tang SM, et al (2019) Low-Concentration Atropine for Myopia Progression (LAMP) Study: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of 0.05%, 0.025%, and 0.01% Atropine Eye Drops in Myopia Control. *Ophthalmology* 126:113–124. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.029>
- Yan D, Zhou X, Chen X, et al (2007) [Expression of retinoid acid receptors in human scleral fibroblasts and regulation of growth of fibroblasts by retinoic acid]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol* 43:750–753
- Yan T, Xiong W, Huang F, et al (2015) Daily Injection But Not Continuous Infusion of Apomorphine Inhibits Form-Deprivation Myopia in Mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56:2475–2485. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12361>
- Yan W, Laboulaye MA, Tran NM, et al (2020) Mouse Retinal Cell Atlas: Molecular Identification of over Sixty Amacrine Cell Types. *J Neurosci* 40:5177–5195. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0471-20.2020>
- Yiu WC, Yap MKH, Fung WY, et al (2013) Genetic Susceptibility to Refractive Error: Association of Vasoactive Intestinal Peptide Receptor 2 (VIPR2) with High Myopia in Chinese. *PLoS ONE* 8:e61805. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061805>
- Young TL, Metlapally R, Shay AE (2007) Complex trait genetics of refractive error. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 125:38–48. <https://doi.org/10.1001/archophth.125.1.38>
- Yu C-Y, Dong L, Li Y-F, Wei W-B (2024) Vitamin D and myopia: a review. *Int Ophthalmol* 44:95. <https://doi.org/10.1007/s10792-024-03009-9>
- Yu Y, Wang L, Shen Y, et al (2010) Investigation of the association between all-trans-retinol dehydrogenase (RDH8) polymorphisms and high myopia in Chinese. *J Zhejiang Univ Sci B* 11:836–841. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1000001>
- Zhang D, Deng Z, Tan J, et al (2019) All-trans retinoic acid stimulates the secretion of TGF- $\beta$ 2 via the phospholipase C but not the adenylyl cyclase signaling pathway in retinal pigment epithelium cells. *BMC Ophthalmol* 19:23. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-1017-6>
- Zhang R-H, Yang Q, Dong L, et al (2023) Association between vitamin D and myopia in adolescents and young adults: Evidence of national cross-sectional study. *Eur J Ophthalmol* 33:1883–1891. <https://doi.org/10.1177/11206721231161498>

- Zhang X, Wang X, Zhu J, et al (2024) Retinal VIP-amacrine cells: their development, structure, and function. *Eye Lond Engl* 38:1065–1076. <https://doi.org/10.1038/s41433-023-02844-x>
- Zhang Y, Wildsoet CF (2015) RPE and Choroid Mechanisms Underlying Ocular Growth and Myopia. *Prog Mol Biol Transl Sci* 134:221–240. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.06.014>
- Zhao F, Li Q, Chen W, et al (2022) Dysfunction of VIPR2 leads to myopia in humans and mice. *J Med Genet* 59:88–100. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2020-107220>
- Zhou X, Zhang L, Lü F, et al (2005) [Expression of muscarinic acetylcholine receptor-1 in human scleral fibroblasts]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol* 41:995–999
- Zhu X, Wallman J (2009) Opposite effects of glucagon and insulin on compensation for spectacle lenses in chicks. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50:24–36. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1708>
- Zou L, Fang C, Liu H, et al (2024) Monochromatic light effects on refractive error, cone cell density and retinoic acid signaling in dorsal and ventral retina in guinea pigs. *Exp Eye Res* 249:110155. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2024.110155>