

Mauro Leonelli

**RECEPTORES VANILÓIDES
TRPV1 NA RETINA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Luiz Roberto Giorgetti de Britto

São Paulo
2010

RESUMO

LEONELLI, M. **Receptores vanilóides TRPV1 na retina.** 2010. 126 f. Tese (Doutorado em Fisiologia e Biofísica) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Dentro da enorme diversidade de neuromediadores e neurorreceptores clonados e sequenciados nos últimos anos, destacamos neste estudo o sistema endovanilóide pelas suas complexas ações nos processos de multiplicação neuronal, maturação e modulação sináptica, resultando em uma série de respostas comportamentais e orgânicas, como o desenvolvimento neural e a excitotoxicidade, o controle da dor, o aprendizado, o controle do apetite e da temperatura corporal, entre diversas outras funções. Nossos resultados de imunoistoquímica, *immunoblotting*, RT-PCR em tempo real e DAF-2 geraram resultados a respeito do receptor de potencial receptor transiente, vanilóide 1 (TRPV1) tanto na retina íntegra como em retinas de ratos submetidos à lesão do nervo óptico. A expressão do TRPV1 começa em estágios pré-sinaptogênicos da retina. O bloqueio farmacológico desse receptor nesse período diminui a apoptose fisiológica que acontece durante esse processo, havendo possível envolvimento da sinalização de MAP-quinasas. Na retina do animal adulto, observamos que a expressão de TRPV1 é amplamente difundida, envolvendo neurônios, células endoteliais e células da microglia. A ativação dos receptores TRPV1 é potencialmente citotóxica, e os mecanismos que podem estar envolvidos incluem a liberação de glutamato e a excitotoxicidade, além da liberação excessiva de NO e o estresse nitrosativo, resultando na alteração da expressão de proteínas que indicam dano celular em células gliais de Müller. Pela utilização de um modelo de axotomia do nervo óptico que mimetiza certas características encontradas no glaucoma, evidenciamos que a lesão prévia de células ganglionares sensibiliza o tecido retiniano à citotoxicidade mediada pela estimulação de TRPV1. Porém, o bloqueio de TRPV1, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, não inibiu a morte de células ganglionares axotomizadas. Esses dados sugerem que o receptor TRPV1 parece estar associado com a atividade sináptica e a manutenção da homeostase retiniana, como também pode estar envolvido indiretamente com a degeneração celular que se segue à lesão de axônios de células ganglionares.

Palavras-Chave: Retina. Receptores vanilóides. Desenvolvimento. Axotomia do nervo óptico. Óxido nítrico. Ratos.

ABSTRACT

LEONELLI, M. Vanilloid TRPV1 receptors in the rat retina. 2010. 126 p. Ph. D. Thesis (Human Physiology) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Among the large number of neuromediators and neuropeptides that have been cloned and sequenced in the past decades, we have chosen in this study the vanilloid system due to its participation in neuronal division, maturation and synaptic modulation, thus resulting in the control of several processes, such as neuronal development and excitotoxicity, pain signaling, learning, feeding and the control of the temperature. We used immunohistochemistry, immunoblotting, real time RT-PCR and DAF-2 in order to study the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) receptors in the normal and in the axotomized rat retina. TRPV1 expression in the developing retina begins before retinal synaptogenesis. TRPV1 blockade reduced the normal apoptosis in this period, and MAPK signaling seems to be involved in this process. In the adult retina, TRPV1 are expressed in neuronal, endothelial and microglial cells. The activation of those receptors is potentially cytotoxic, and glutamate release and further excitotoxicity and nitrosative stress might be also involved. Axotomized retinal ganglion cells were sensitized to TRPV1 cytotoxicity, but TRPV1 antagonism, both in vitro and in vivo, did not reduce the loss of ganglion cell after axotomy. Our results suggest that TRPV1 receptors are involved in synaptic function and homeostatic control in the retina. Moreover, TRPV1 seems to be indirectly involved in cellular degeneration that follows the section of retinal ganglion cell axons.

Key words: Retina. Vanilloid receptors. Development. Optic nerve axotomy. Nitric oxide. Rats.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Organização celular da retina

A retina é um excelente modelo para o estudo da comunicação neuronal, visto que possui apenas cinco tipos básicos de neurônios, que podem ser facilmente localizados em três camadas celulares. Os fotorreceptores constituem a camada nuclear externa (ONL); as células horizontais, as bipolares, e as amácrinas formam a camada nuclear interna (INL); e uma última camada leva o nome das células que a compõem, a camada das células ganglionares (GCL) (RAMÓN Y CAJAL, 1952; WASSLE e BOYCOTT, 1991). Essas células estabelecem uma grande diversidade de sinapses químicas e elétricas, utilizando-se de uma enorme quantidade de neuromediadores, que apesar de concentrados em apenas duas camadas plexiformes, a camada plexiforme externa (OPL) e a camada plexiforme interna (IPL), geram uma exuberante gama de relações interneuronais (WASSLE e BOYCOTT, 1991).

Essas relações estendem-se também aos macrogliócitos presentes na retina, as chamadas células de Müller (NEWMAN e REICHENBACH, 1996) e os astrócitos (NORTON et al., 1992). Em estudos recentes de *immunoblotting* e ensaios funcionais para medir a produção de segundos mensageiros (KUBRUSLY et al., 2005), foi identificada a expressão de neuropeptídeos ativos como os dopaminérgicos D_{1A} e D_{1B}, e dos nicotínicos de acetilcolina contendo a subunidade β-2, em culturas purificadas de células de Müller extraídas da retina de embriões de pintos. Desta forma, aumentam as evidências de que as células de Müller, além das funções de sustentação da homeostase no tecido retiniano, sofram regulação de sua atividade também na dependência de moléculas classicamente envolvidas nos fenômenos de neurotransmissão. Recentemente, também foi demonstrado que essas células têm o potencial de adquirir características de células progenitoras da retina e, após lesão tecidual, podem servir como fonte de células para a regeneração da retina de aves (FISCHER e REH, 2003). Já os astrócitos retinianos encontram-se restritos à margem vítreia, e participam tanto da manutenção da barreira endotelial e do controle vasomotor da retina (METEA e NEWMAN, 2007), como também da manutenção de adequada comunicação interneuronal (RIDET et al., 1997).

Nos mamíferos, as células ganglionares da retina projetam a grande maioria de seus axônios para o núcleo geniculado dorsal e para o colículo superior (RAMÓN Y CAJAL, 1952), responsáveis pelo processamento central inicial da visão.

1.2 TRPV1

O receptor de potencial transiente vanilóide-1 (TRPV1) foi clonado em 1997 (CATERINA et al., 1997), sendo previamente conhecido por receptor vanilóide tipo 1 (VR1) ou como receptor de capsaicina (SZOLCSANYI, 2004). Atualmente, ele é agrupado na família dos receptores de potencial transiente (transient receptor potential – TRPs) que inclui os receptores vanilóides (TRPVs), os receptores canônicos (TRPCs), os receptores de melastatina (TRPMs), os receptores de mucolipinas (TRPMLs), os receptores de anquirinas (TRPAs), os receptores de policistinas (TRPPs), e os receptores C sem potencial mecanorreceptor (TRPN) (PEDERSEN; OWSIANIK; NILIUS, 2005).

A família TRPV consiste de seis membros (TRPV1 a TRPV-6). Os TRPVs formam tetrâmeros com o poro condutor de íons no centro dessa estrutura (JORDT e JULIUS, 2002), mas podem ser encontradas combinações homo e heteroméricas de até oito subunidades (KEDEI et al., 2001). Hellwig e colaboradores (HELLWIG et al., 2005), baseados em estudos de co-imunoprecipitação e ressonância de transferência de energia fluorescente, observaram que as subunidades TRPV1 a TRPV-4 formam uma quantidade muito maior de homomultímeros, enquanto que as subunidades TRPV-5 e TRPV-6 formam preferencialmente heteromultímeros. Estudos conduzidos em mamíferos indicam que as subunidades TRPV1 e o TRPV2 formam receptores heteroméricos em pequenas quantidades (HELLWIG et al., 2005; LIAPI e WOOD, 2005), o que pode modular a sensibilidade do multímero formado (CATERINA et al., 1999).

O TRPV1 foi caracterizado como um receptor ionotrópico excitatório, relativamente seletivo a cálcio e magnésio ($PCa/PNa \sim 9,6$; $PMg/PNa \sim 4,99$). O TRPV1 é um canal altamente promiscuo, e uma grande quantidade de ligantes pode ativá-lo. Os ligantes endógenos desse receptor são conhecidos como endovanilóides. Eles são ácidos graxos derivados direta ou indiretamente do ácido araquidônico. Entre eles, temos: a anandamida, que é uma etanol-amida do ácido araquidônico (DEVANE et al., 1992); a

N-araquidonoil-dopamina (NADA), que se acredita ser um conjugado direto entre ácido araquidônico e a dopamina (HU et al., 2009); e os produtos da oxidação do ácido araquidônico, como o ácido 12-(S)-hidroperoxi-eicosatetraenoíco (12-HPETE) e o leucotrieno B4 (DE PETROCELLIS e DI MARZO, 2009). Alguns desses compostos, como a anandamida e o NADA, podem ainda ativar o receptor cannabinóide 1 e, assim, são chamados também de endocannabinóides. O receptor TRPV1 também pode ser ativado por fatores alterados no microambiente neuronal, como o calor (temperatura maior que 43 °C), pH abaixo de 5,3 (CATERINA et al., 1997), e por estresse mecânico da membrana celular (LIEDTKE, 2007).

O controle da produção dos ligantes endógenos do TRPV1 ainda não está completamente elucidado. Sabe-se que a anandamida é sintetizada sob demanda, quando da estimulação neuronal. A anandamida é produzida pelas enzimas fosfolipase-D hidrolizante de N-acil-fosfatidiletanolamidas (*N*-acyl-phosphatidylethanolamine-hydrolyzing – NAPE-PLD), sendo degradada pela hidrolase de ácido graxo amidado (*fatty acid amide hidrolase* – FAAH) (DI MARZO e DEUTSCH, 1998). Por ser um composto lipossolúvel, pode alcançar o meio extracelular e inclusive sítios sinápticos, onde pode ser recaptada por um transportador de membrana (*anandamide membrane transporter* – AMT) (DI MARZO e DEUTSCH, 1998). A FAAH tem expressão ampla na retina de ratos adultos, localizando-se em bastonetes, células horizontais e células amácrinas GABAérgicas, indicando um complexo sistema de liberação e degradação de anandamida na retina (YAZULLA et al., 1999). Recentemente, foi relatado que há diminuição da atividade do AMT e aumento da atividade da FAAH em retinas de ratos que sofreram lesão aguda por hipóxia (NUCCI et al., 2007), o que pode ser traduzido funcionalmente como menor disponibilidade de anandamida nessas condições.

A atividade de TRPV1 tem sido correlacionada com uma plêiade de funções tanto no sistema nervoso central como nos outros sistemas do organismo (DE PETROCELLIS e DI MARZO, 2009; PEDERSEN; OWSIANIK; NILIUS, 2005). Em sítios pré-sinápticos, o TRPV1 pode modular liberação de neurotransmissores, como o glutamato (MARINELLI et al., 2002). Estudos de imunoistoquímica (TOTH et al., 2005) e RT-PCR (MEZEY et al., 2000) indicam uma ampla distribuição do TRPV1 em áreas como o hipocampo, córtex, cerebelo, bulbo olfatório, mesencéfalo e rombencéfalo, em neurônios, em pericitos e em astrócitos, o que pode indicar múltiplas

funções deste sistema nos processos sinápticos, como também na regulação da vasculatura cerebral.

As evidências iniciais da presença de receptores TRPV1 no sistema visual surgiram com os dados de Ritter e colaboradores. Nestes experimentos, foi observado em ratos neonatos que a aplicação intraperitoneal de capsaicina, um componente das pimentas vermelhas do gênero *Capsicum* e agonista exógeno de TRPV1, provocou a degeneração de células bipolares, ganglionares, de fibras axonais da retina (RITTER e DINH, 1990), bem como de regiões retinorrecipientes como o núcleo supraquiasmático, o núcleo geniculado ventral e o núcleo intergeniculado (RITTER e DINH, 1991). A presença do receptor TRPV1 na retina de mamíferos só foi evidenciada em 2007 (NUCCI et al., 2007) mas a localização específica desse receptor só foi demonstrada posteriormente. Hoje, sabe-se que o receptor TRPV1 pode levar à ativação de células senescentes da microglia retiniana (SAPPINGTON e CALKINS, 2008), bem como pode participar da morte de células ganglionares expostas à alta pressão hidrostática (SAPPINGTON et al., 2009).

1.3 Óxido nítrico e o sistema endovanilóide

O óxido nítrico (NO) é um gás de meia vida curta, de apenas alguns segundos (SNYDER e BREDT, 1992). O interesse sobre a função biológica do NO cresceu muito em estudos neurobiológicos desde a década de 90, quando se descobriu que o NO atua como neuromodulador (BREDT e SNYDER, 1992). Por todo o sistema nervoso, o NO pode modular diversos processos inerentes ao neurônio, como a transmissão sináptica (BREDT e SNYDER, 1992; DAWSON e SNYDER, 1994), a potenciação de longo-prazo (HALEY; WILCOX; CHAPMAN, 1992), a plasticidade neuronal (HOLSCHER, 1997), e a apoptose (LI e WOGAN, 2005). Ainda, o NO modula a atividade citotóxica de neutrófilos e macrófagos (SCHROEDER e KUO, 1995), a agregação plaquetária (STEWART; PHAN; GRIGORIADIS, 1994), e o fluxo sanguíneo (FARACI e BRIAN JR, 1994).

A produção de NO é mediada pelas suas enzimas de síntese (NOSs). Até o momento, foram descritas três diferentes isoformas de NOS, que são a NOS neuronal (nNOS ou NOS-1), a isoforma endotelial (eNOS ou NOS-3), e a isoforma induzível (iNOS ou NOS-2) (ALDERTON; COOPER; KNOWLES, 2001; GHOSH e SALERNO,

2003). Tanto a atividade da nNOS como da eNOS estão associadas com a calmodulina acoplada ao cálcio, enquanto que a atividade de iNOS não é dependente de cálcio. Por outro lado, as isoformas nNOS e eNOS são expressas constitutivamente no sistema nervoso central, enquanto que a iNOS não é expressa normalmente em neurônios (HENEKA e FEINSTEIN, 2001).

Todos os tipos de NOS utilizam a arginina para a produção de NO, e tem a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) como cofator necessário para a síntese de NO (ANDREW e MAYER, 1999). Historicamente, este cofator foi muito utilizado como meio de determinação de células que produzem NO, pois o NADPH conjugado à diaforase (NADPH-diaforase) é capaz de gerar sinal observado na histologia quando da presença de NOS no tecido (GROZDANOVIC; BAUMGARTEN; BRUNING, 1992). Recentemente, desenvolveu-se um método em que a presença de NO pode ser diretamente detectada pela diaminofluoresceína (DAF-2), que gera sinal fluorescente quando reage com o NO (KOJIMA et al., 1998).

O NO atua influenciando a função de diversas proteínas. Classicamente, a enzima guanilato ciclase solúvel (sGC) é tida como principal alvo de ação do NO (KOESELING et al., 2004). A sGC é ativada sob influência do NO, e assim a sGC cataliza a conversão de trifosfato de guanosina (GTP) em monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) (KRUMENACKER; HANAFY; MURAD, 2004). Por sua vez, o GMPc atua em diversas vias de sinalização, que inclui a ativação da quinase de proteínas do tipo G (PKG), a ativação do influxo de sódio e cálcio pelos canais dependentes de nucleotídeo cíclico (CNGs), e a ativação de diversas fosfodiesterases que limitam a ação da PKG (ESPLUGUES, 2002; KRUMENACKER; HANAFY; MURAD, 2004).

Diversos estudos reportam a presença de NO e suas enzimas de síntese na retina de vertebrados, pela utilização de métodos como a NADPH-diaforase (RIOS et al., 2000; ROUFAIL; STRINGER; REES, 1995) e a DAF-2 (BLUTE; LEE; ELDRED, 2000). Por métodos como a imunoistoquímica (KIM; OH; CHUN, 2000; KIM et al., 2000; NEUFELD; SHAREEF; PENA, 2000) e hibridação *in situ* (KIM; OH; CHUN, 2000), três subtipos de células amácrinas foram identificadas que expressam nNOS na retina de ratos, incluindo células amácrinas deslocadas, além de marcação proeminente em processos da IPL. eNOS foi encontrada na retina de ratos adultos, por imunoistoquímica, em células de Müller e em vasos sanguíneos (HAVERKAMP; KOLB; CUENCA, 1999).

Na retina, o NO pode ser encontrado modulando processos que envolvem a fototransdução, a comunicação sináptica nos plexos nervosos, ou ainda a relação entre as células nervosas e os vasos que suprem a retina, ou o epitélio pigmentar (GOLDSTEIN; OSTWALD; ROTH, 1996). Por exemplo, o NO pode alterar o processo de fototransdução ao modular a atividade da sGC, gerando maior quantidade de GMPc que pode atuar resensibilizando os canais de sódio dependentes de GMPc dos fotorreceptores, restaurando desta forma o influxo de sódio observado nas correntes de escuro (SCHMIDT; NOLL; YAMAMOTO, 1992; TSUYAMA; NOLL; SCHMIDT, 1993). O NO pode também alterar a atividade dos fotorreceptores, ao modular a comunicação destas células com as células bipolares e horizontais da retina. Neste caso, o NO pode modular o acoplamento elétrico de células horizontais (MIYACHI; MIYAKAWA; MURAKAMI, 1991).

O NO retiniano pode ser produzido também pelas células amácrinas, que por sua vez estimulam o aumento de GMPc em células ganglionares da retina, onde modulam a atividade de CNGs (AHMAD et al., 1994). Estudos recentes apontam ainda que o NO pode mobilizar cloreto intracelular em células amácrinas da retina de animais adultos. Desta forma, há aumento momentâneo do potencial de equilíbrio do cloreto, o que converte transitoriamente a sinalização de sinapses GABAérgicas de inibitórias para excitatórias. O mecanismo envolvido para a ação do NO em células amácrinas ainda permanece desconhecido (HOFFPAUIR; MCMAINS; GLEASON, 2006).

Estudos recentes indicam uma ligação estreita entre o sistema endovanilídeo e o NO. Foi demonstrado por microdiálise que a anandamida, via ativação de TRPV1, foi capaz de aumentar a produção de NO e de GMPc em vasos do mesentério de ratos (POBLETE et al., 2005). Em outro delineamento experimental, a administração sistêmica de capsaicina levou ao aumento da expressão de nNOS em células do gânglio dorsal da medula (DRG) (VIZZARD; ERDMAN; DE GROAT, 1995). Por outro lado, a indução prévia da expressão de nNOS neste tecido, pela utilização do modelo de ligadura do nervo ciático, demonstrou que as células nNOS-positivas diminuem em número absoluto no caso de desafio com capsaicina (REN e RUDA, 1995). Ainda permanece obscuro se houve diminuição do conteúdo protéico de nNOS nessas células, ou se elas morreram pela citotoxicidade causada pela capsaicina.

Desta forma, torna-se evidente a necessidade de estudos sobre a interação entre o sistema endovanilóide e o sistema nitrérgico, com a finalidade de compreender os mecanismos de inserção destes sistemas em processos fisiológicos e neuropatológicos.

1.4 Lesão do nervo óptico

O nervo óptico consiste dos axônios das células ganglionares, de astrócitos, de células microgliais e de vasos sanguíneos. As células ganglionares retinianas formam a via de saída de informação da retina, estendendo seus axônios pelo nervo óptico até seus alvos em áreas distintas do encéfalo. Os axônios das células ganglionares não são mielinizados até a passagem pela lâmina crivosa, na saída do nervo óptico do globo ocular, e em sequência tornam-se mielinizados por oligodendrócitos (RAFF; FFRENCH-CONSTANT; MILLER, 1987).

Doenças que envolvem axônios de células ganglionares são comuns, como as retinopatias diabéticas, os descolamentos de retina, as infecções virais como citomegalovirose e a neuropatia tardia causada pelo HIV, entre outros agentes causadores de lesão. Nestes casos, a perda de axônios das células ganglionares ocorre sempre em consequência de uma lesão prévia do tecido retiniano, ou pela própria morte da célula ganglionar (MILLER e NEWMAN, 2004). No caso do glaucoma, entretanto, a perda neuronal parece ser decorrente da lesão inicial do axônio da célula ganglionar, na região da lâmina crivosa (OSBORNE et al., 2004). A degeneração retrógrada seria a explicação para a perda de células ganglionares neste caso (QUIGLEY, 1999). A causa da degeneração axonal ainda é discutível, mas há grandes evidências de que o aumento progressivo da pressão intraocular pode levar a trauma na região da cabeça do nervo óptico (QUIGLEY, 1999), ou ainda causar diminuição do fluxo sanguíneo no local, culminando na degeneração do axônio por hipóxia (FLAMMER et al., 2002; OSBORNE et al., 2001). Porém, é importante ressaltar que a pressão intraocular elevada é apenas um fator predisponente para o desenvolvimento da doença (NEUFELD e LIU, 2003), que é primariamente identificada pela perda de células ganglionares da retina e consequente trauma na cabeça do nervo óptico.

Os axônios das células ganglionares não possuem grande capacidade de regeneração (OSBORNE et al., 2004), e exatamente por isso são estudados os mecanismos que a regulam em diversos modelos de lesão do nervo óptico, onde são

abordados aspectos como a reestruturação axonal (CHIERZI e FAWCETT, 2001), a formação da cicatriz glial no sítio de lesão (FRANK e WOLBURG, 1996; OHLSSON; MATTSSON; SVENSSON, 2004), a resposta da microglia (GARCIA-VALENZUELA; SHARMA; PINA, 2005), a sobrevivência de células ganglionares propriamente ditas (BERKELAAR et al., 1994; OHLSSON; MATTSSON; SVENSSON, 2004; SELLES-NAVARRO et al., 2001), e os eventos neuroplásticos observados na retina após a lesão (MIYAHARA et al., 2003). Ainda, há um grande número de evidências indicando que a reação das células gliais retinianas pode intensificar e cronificar processos lesivos primários, como os causados por traumas mecânicos (BRAY et al., 1991) e os distúrbios vasculares (BRINGMANN et al., 2006) que atinjam o tecido retiniano.

Diversos modelos que geram lesão do nervo óptico direta ou indiretamente são rotineiramente adotados na tentativa de simular a lesão observada nas células ganglionares nos casos de glaucoma. Em alguns, é utilizado o aumento da pressão intraocular pela lesão de veias que drenam o fluxo sanguíneo da retina (ATTARIWALA; JENSEN; GLUCKSBERG, 1997). Em outros, opta-se por comprimir o nervo óptico mecanicamente (SWANSON et al., 2005). Finalmente, há os métodos em que se opta pela transecção do nervo óptico intracranialmente (FRANK e WOLBURG, 1996; MOORE e THANOS, 1996; OHLSSON; MATTSSON; SVENSSON, 2004; SELLES-NAVARRO et al., 2001), ou intraorbitalmente (BERKELAAR et al., 1994; CHENG et al., 2002; FRANKLIN et al., 2006; GARCIA-VALENZUELA; SHARMA; PINA, 2005; KERMER et al., 2001; MOORE e THANOS, 1996; PERNET e DI POLO, 2006).

Neste estudo, optamos pelo modelo de lesão intraorbital do nervo óptico, por tratar-se de um modelo de simples execução e alta reproduzibilidade, e por levar a lesão axonal concreta o mais próximo possível do globo ocular, sem que haja comprometimento vascular (KERMER et al., 2001).

5 CONCLUSÕES

Nossos resultados com imunoistoquímica, *immunoblotting*, DAF-2, TUNEL, *fluorogold* e Fluoro-Jade B geraram diversos dados a respeito do sistema endovanilóide na retina de ratos. Foi demonstrada a presença dos receptores TRPV1 durante o desenvolvimento retiniano, e que sua função está correlacionada com o controle da ativação de MAP-quinases, assim controlando a apoptose na retina em desenvolvimento. Também foi demonstrado que a ativação de TRPV1 pode levar à morte celular, o que parece ser dependente tanto da liberação de glutamato e da ativação de receptores NMDA, como também do aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Ainda, a ativação de TRPV1 pode levar a alteração da síntese de proteínas envolvidas com mecanismos plásticos da retina, como a nNOS e a iNOS. Além disso, nossos dados iniciais com DAF-2 indicaram uma importante participação do receptor TRPV1 na modulação da produção de NO em vasos retinianos. Verificamos que o receptor TRPV1 parece não estar envolvido na morte aguda de células ganglionares axotomizadas. Entretanto, visto que o bloqueio de TRPV1 reduziu a nitração proteica e a reação de células de Müller, não podemos descartar um possível papel secundário desse receptor na morte celular de células ganglionares. Finalmente, a lesão prévia do nervo óptico parece sensibilizar o receptor TRPV1 nas camadas nuclear interna e ganglionar da retina, o que, associado com a alta pressão intraocular observada em grande parte dos casos de glaucoma, poderia predispor as células que expressam o receptor TRPV1 à morte celular.

REFERÊNCIAS*

AHMAD, I. et al. Retinal ganglion cells express a cGMP-gated cation conductance activatable by nitric oxide donors. **Neuron**, v. 12, n. 1, p. 155-165, 1994.

AKERMAN, S.; KAUBE, H.; GOADSBY, P. J. Anandamide acts as a vasodilator of dural blood vessels in vivo by activating TRPV1 receptors. **Br. J. Pharmacol.**, v. 142, n. 8, p. 1354-1360, 2004.

ALDERTON, W. K.; COOPER, C. E.; KNOWLES, R. G. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. **Biochem. J.**, v. 357, n. 1, pt. 3, p. 593-615, 2001.

AMANTINI, C. et al. Capsaicin-induced apoptosis of glioma cells is mediated by TRPV1 vanilloid receptor and requires p38 MAPK activation. **J. Neurochem.**, v. 102, n. 3, p. 977-990, 2007.

ANAND, U. et al. The effect of neurotrophic factors on morphology, TRPV1 expression and capsaicin responses of cultured human DRG sensory neurons. **Neurosci. Lett.**, v. 399, n. 1-2, p. 51-56, 2006.

ANDREW, P. J.; MAYER, B. Enzymatic function of nitric oxide synthases. **Cardiovasc. Res.**, v. 43, n. 3, p. 521-531, 1999.

ASLAN, M.; CORT, A.; YUCEL, I. Oxidative and nitrative stress markers in glaucoma. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 45, n. 4, p. 367-376, 2008.

ASLAN, M. et al. Nitrotyrosine formation and apoptosis in rat models of ocular injury. **Free Radic. Res.**, v. 40, n. 2, p. 147-153, 2006.

ATHANASIOU, A. et al. Vanilloid receptor agonists and antagonists are mitochondrial inhibitors: How vanilloids cause non-vanilloid receptor mediated cell death. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 354, n. 1, p. 50-55, 2007.

ATTARIWALA, R.; JENSEN, P. S.; GLUCKSBERG, M. R. The effect of acute experimental retinal vein occlusion on cat retinal vein pressures. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 38, n. 13, p. 2742-2749, 1997.

* De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação. Rio de Janeiro, 2002.

AWASTHI, Y. C. et al. Regulation of 4-hydroxynonenal-mediated signaling by glutathione S-transferases. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 37, n. 5, p. 607-619, 2004.

BAE, Y. C. et al. Expression of vanilloid receptor TRPV1 in the rat trigeminal sensory nuclei. **J. Comp. Neurol.**, v. 478, n. 1, p. 62-71, 2004.

BANDYOPADHYAY, A.; CHAKDER, S.; RATTAN, S. Regulation of inducible and neuronal nitric oxide synthase gene expression by interferon-gamma and VIP. **Am. J. Physiol.**, v. 272, n. 6, pt. 1, p. C1790-1797, 1997.

BAREYRE, F. M. et al. Transgenic labeling of the corticospinal tract for monitoring axonal responses to spinal cord injury. **Nat. Med.**, v. 11, n. 12, p. 1355-1360, 2005.

BEAZLEY, L. D. et al. An investigation into the role of ganglion cells in the regulation of division and death of other retinal cells. **Brain Res.**, v. 430, n. 2, p. 169-184, 1987.

BECKMAN, J. S. et al. Apparent Hydroxyl Radical Production by Peroxynitrite - Implications for Endothelial Injury from Nitric-Oxide and Superoxide. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 87, n. 4, p. 1620-1624, 1990.

BERKELAAR, M. et al. Axotomy results in delayed death and apoptosis of retinal ganglion cells in adult rats. **J. Neurosci.**, v. 14, n. 7, p. 4368-4374, 1994.

BERRA, E.; DIAZ-MECO, M. T.; MOSCAT, J. The activation of p38 and apoptosis by the inhibition of Erk is antagonized by the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway. **J. Biol. Chem.**, v. 273, n. 17, p. 10792-10797, 1998.

BLUTE, T. A.; LEE, M. R.; ELDRED, W. D. Direct imaging of NMDA-stimulated nitric oxide production in the retina. **Vis. Neurosci.**, v. 17, n. 4, p. 557-566, 2000.

BRANDSTATTER, J. H. et al. Distributions of two homologous synaptic vesicle proteins, synaptoporin and synaptophysin, in the mammalian retina. **J. Comp. Neurol.**, v. 370, n. 1, p. 1-10, 1996.

BRAY, G. M. et al. Neuronal and nonneuronal influences on retinal ganglion cell survival, axonal regrowth, and connectivity after axotomy. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 633, p. 214-228, 1991.

BREDT, D. S.; SNYDER, S. H. Nitric oxide, a novel neuronal messenger. **Neuron**, v. 8, n. 1, p. 3-11, 1992.

BRINGMANN, A. et al. Muller cells in the healthy and diseased retina. **Prog. Retin. Eye Res.**, v. 25, n. 4, p. 397-424, 2006.

BROWN, G. C.; NEHER, J. J. Inflammatory neurodegeneration and mechanisms of microglial killing of neurons. **Mol. Neurobiol.**, v. 41, n. 2-3, p. 242-247, 2010.

CAMPOS, C. B.; BEDARD, P. A.; LINDEN, R. Requirement of p38 stress-activated MAP kinase for cell death in the developing retina depends on the stage of cell differentiation. **Neurochem. Int.**, v. 49, n. 5, p. 494-499, 2006.

CATERINA, M. J. et al. A capsaicin-receptor homologue with a high threshold for noxious heat. **Nature**, v. 398, n. 6726, p. 436-441, 1999.

CATERINA, M. J. et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. **Nature**, v. 389, n. 6653, p. 816-824, 1997.

CHARD, P. S. et al. Capsaicin-induced neurotoxicity in cultured dorsal root ganglion neurons: involvement of calcium-activated proteases. **Neuroscience**, v. 65, n. 4, p. 1099-1108, 1995.

CHAVEZ, A. E.; DIAMOND, J. S. Diverse mechanisms underlie glycinergic feedback transmission onto rod bipolar cells in rat retina. **J. Neurosci.**, v. 28, n. 31, p. 7919-7928, 2008.

CHEN, J. et al. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 330, n. 4, p. 1062-1067, 2005.

CHENG, L. et al. TrkB gene transfer protects retinal ganglion cells from axotomy-induced death in vivo. **J. Neurosci.**, v. 22, n. 10, p. 3977-3986, 2002.

CHIDLOW, G. et al. Measurement of retinal injury in the rat after optic nerve transection: an RT-PCR study. **Mol. Vis.**, v. 11, p. 387-396, 2005.

CHIERZI, S.; FAWCETT, J. W. Regeneration in the mammalian optic nerve. **Restor. Neurol. Neurosci.**, v. 19, n. 1-2, p. 109-118, 2001.

CIZKOVA, D. et al. Neuropathic pain is associated with alterations of nitric oxide synthase immunoreactivity and catalytic activity in dorsal root ganglia and spinal dorsal horn. **Brain Res. Bull.**, v. 58, n. 2, p. 161-171, 2002.

CONTASSOT, E. et al. Arachidonylethanolamide induces apoptosis of human glioma cells through vanilloid receptor-1. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, v. 63, n. 9, p. 956-963, 2004.

CUEVA, J. G. et al. Vesicular gamma-aminobutyric acid transporter expression in amacrine and horizontal cells. **J. Comp. Neurol.**, v. 445, n. 3, p. 227-237, 2002.

DAVIES, J. W. et al. Pharmacology of capsaicin-, anandamide-, and N-arachidonoyl-dopamine-evoked cell death in a homogeneous transient receptor potential vanilloid subtype 1 receptor population. **Br. J. Anaesth.**, v. 104, n. 5, p. 596-602, 2010.

DAWSON, T. M.; SNYDER, S. H. Gases as biological messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain. **J. Neurosci.**, v. 14, n. 9, p. 5147-5159, 1994.

DE PETROCELLIS, L. et al. The activity of anandamide at vanilloid VR1 receptors requires facilitated transport across the cell membrane and is limited by intracellular metabolism. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 16, p. 12856-12863, 2001.

DE PETROCELLIS, L.; DI MARZO, V. Role of endocannabinoids and endovanilloids in Ca²⁺ signalling. **Cell Calcium**, v. 45, n. 6, p. 611-624, 2009.

DEDOV, V. N.; ROUFOGALIS, B. D. Mitochondrial calcium accumulation following activation of vanilloid (VR1) receptors by capsaicin in dorsal root ganglion neurons. **Neuroscience**, v. 95, n. 1, p. 183-188, 2000.

DEMAUREX, N.; DISTELHORST, C. Cell biology. Apoptosis--the calcium connection. **Science**, v. 300, n. 5616, p. 65-67, 2003.

DEVANE, W. A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992.

DI MARZO, V.; BLUMBERG, P. M.; SZALLASI, A. Endovanilloid signaling in pain. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 12, n. 4, p. 372-379, 2002.

DI MARZO, V.; DEUTSCH, D. G. Biochemistry of the endogenous ligands of cannabinoid receptors. **Neurobiol. Dis.**, v. 5, n. 6, pt. B, p. 386-404, 1998.

DOLY, S. et al. The vanilloid receptor-1 is expressed in rat spinal dorsal horn astrocytes. **Neurosci. Lett.**, v. 357, n. 2, p. 123-126, 2004.

ENGERT, F.; BONHOEFFER, T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. **Nature**, v. 399, n. 6731, p. 66-70, 1999.

ESPLUGUES, J. V. NO as a signalling molecule in the nervous system. **Br. J. Pharmacol.**, v. 135, n. 5, p. 1079-1095, 2002.

FARACI, F. M.; BRIAN JR, J. E. Nitric oxide and the cerebral circulation. **Stroke**, v. 25, n. 3, p. 692-703, 1994.

FERRINI, F. et al. Vanilloid receptor-1 (TRPV1)-dependent activation of inhibitory neurotransmission in spinal substantia gelatinosa neurons of mouse. **Pain**, v. 129, n. 1-2, p. 195-209, 2007.

FOIRE, R. S. et al. Activation of p42 mitogen-activated protein kinase by glutamate receptor stimulation in rat primary cortical cultures. **J. Neurochem.**, v. 61, n. 5, p. 1626-1633, 1993.

FISCHER, A. J.; REH, T. A. Potential of Muller glia to become neurogenic retinal progenitor cells. **Glia**, v. 43, n. 1, p. 70-76, 2003.

FLAMMER, J. et al. The impact of ocular blood flow in glaucoma. **Prog. Retin. Eye Res.**, v. 21, n. 4, p. 359-393, 2002.

FORMAN, H. J.; DICKINSON, D. A. Introduction to serial reviews on 4-hydroxy-2-nonenal as a signaling molecule. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 37, n. 5, p. 594-596, 2004.

FRANK, M.; WOLBURG, H. Cellular reactions at the lesion site after crushing of the rat optic nerve. **Glia**, v. 16, n. 3, p. 227-240, 1996.

FRANKLIN, T. B. et al. Enriched environment during adolescence changes brain-derived neurotrophic factor and TrkB levels in the rat visual system but does not offer neuroprotection to retinal ganglion cells following axotomy. **Brain Res.**, v. 1095, n. 1, p. 1-11, 2006.

GAO, Z. G. et al. Determination of capsazepine in rat plasma by high performance liquid chromatography. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 23, n. 12, p. 1865-1872, 2000.

GARCIA-VALENZUELA, E.; SHARMA, S. C.; PINA, A. L. Multilayered retinal microglial response to optic nerve transection in rats. **Mol. Vis.**, v. 11, p. 225-231, 2005.

GARTHWAITE, J. Concepts of neural nitric oxide-mediated transmission. **Eur. J. Neurosci.**, v. 27, n. 11, p. 2783-2802, 2008.

GDALYAHU, A. et al. DCX, a new mediator of the JNK pathway. **EMBO J.**, v. 23, n. 4, p. 823-832, 2004.

GELLER, D. A.; BILLIAR, T. R. Molecular biology of nitric oxide synthases. **Cancer Metastasis Rev.**, v. 17, n. 1, p. 7-23, 1998.

GHOSH, D. K.; SALERNO, J. C. Nitric oxide synthases: domain structure and alignment in enzyme function and control. **Front. Biosci.**, v. 8, p. d193-209, 2003.

GLASER, S. T.; KACZOCHA, M.; DEUTSCH, D. G. Anandamide transport: a critical review. **Life Sci.**, v. 77, n. 14, p. 1584-1604, 2005.

GOLDSTEIN, I. M.; OSTWALD, P.; ROTH, S. Nitric oxide: a review of its role in retinal function and disease. **Vision Res.**, v. 36, n. 18, p. 2979-2994, 1996.

GROPPE, M. et al. Measurement of nitric oxide production by the lesioned rat retina with a sensitive nitric oxide electrode. **Anal. Bioanal. Chem.**, v. 376, n. 6, p. 797-807, 2003.

GROZDANOVIC, Z.; BAUMGARTEN, H. G.; BRUNING, G. Histochemistry of NADPH-diaphorase, a marker for neuronal nitric oxide synthase, in the peripheral autonomic nervous system of the mouse. **Neuroscience**, v. 48, n. 1, p. 225-235, 1992.

HACK, N. J. et al. Developmental changes in the subcellular localization of calretinin. **J. Neurosci.**, v. 20, n. 7, p. RC67, 2000.

HAEUSGEN, W. et al. Specific activities of individual c-Jun N-terminal kinases in the brain. **Neuroscience**, v. 161, n. 4, p. 951-959, 2009.

HAIL JR, N. Mechanisms of vanilloid-induced apoptosis. **Apoptosis**, v. 8, n. 3, p. 251-262, 2003.

HALEY, J. E.; WILCOX, G. L.; CHAPMAN, P. F. The role of nitric oxide in hippocampal long-term potentiation. **Neuron**, v. 8, n. 2, p. 211-216, 1992.

HAMANO, K. et al. Localization of two calcium binding proteins, calbindin (28 kD) and parvalbumin (12 kD), in the vertebrate retina. **J. Comp. Neurol.**, v. 302, n. 2, p. 417-424, 1990.

HANGAI, M. et al. Roles of constitutive nitric oxide synthase in postischemic rat retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 40, n. 2, p. 450-458, 1999.

HANKINS, M. W.; IKEDA, H. Non-NMDA type excitatory amino acid receptors mediate rod input to horizontal cells in the isolated rat retina. **Vision Res.**, v. 31, n. 4, p. 609-617, 1991.

HARTWICK, A. T.; HAMILTON, C. M.; BALDRIDGE, W. H. Glutamatergic calcium dynamics and deregulation of rat retinal ganglion cells. **J. Physiol.**, v. 586, n. 14, p. 3425-3446, 2008.

HAVERKAMP, S.; KOLB, H.; CUENCA, N. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) is localized to Muller cells in all vertebrate retinas. **Vision Res.**, v. 39, n. 14, p. 2299-2303, 1999.

HELLWIG, N. et al. Homo- and heteromeric assembly of TRPV channel subunits. **J. Cell Sci.**, v. 118, pt. 5, p. 917-928, 2005.

HELYES, Z. et al. Role of transient receptor potential vanilloid 1 receptors in endotoxin-induced airway inflammation in the mouse. **Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.**, v. 292, n. 5, p. L1173-1181, 2007.

HENEKA, M. T.; FEINSTEIN, D. L. Expression and function of inducible nitric oxide synthase in neurons. **J. Neuroimmunol.**, v. 114, n. 1-2, p. 8-18, 2001.

HIURA, A. Neuroanatomical effects of capsaicin on the primary afferent neurons. **Arch. Histol. Cytol.**, v. 63, n. 3, p. 199-215, 2000.

HIURA, A.; ISHIZUKA, H. Changes in features of degenerating primary sensory neurons with time after capsaicin treatment. **Acta Neuropathol. (Berl.)**, v. 78, n. 1, p. 35-46, 1989.

HIURA, A.; NAKAE, Y.; NAKAGAWA, H. Cell death of primary afferent nerve cells in neonatal mice treated with capsaicin. **Anat Sci Int**, v. 77, n. 1, p. 47-50, 2002.

HOFFPAUIR, B.; MCMAINS, E.; GLEASON, E. Nitric oxide transiently converts synaptic inhibition to excitation in retinal amacrine cells. **J. Neurophysiol.**, v. 95, n. 5, p. 2866-2877, 2006.

HOLSCHER, C. Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. **Trends Neurosci.**, v. 20, n. 7, p. 298-303, 1997.

HU, J.; VAN ELDIK, L. J. S100 beta induces apoptotic cell death in cultured astrocytes via a nitric oxide-dependent pathway. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1313, n. 3, p. 239-245, 1996.

HU, S. S. et al. The biosynthesis of N-arachidonoyl dopamine (NADA), a putative endocannabinoid and endovanilloid, via conjugation of arachidonic acid with dopamine. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 81, n. 4, p. 291-301, 2009.

IKEDA, H. et al. Generation of Rx+/Pax6+ neural retinal precursors from embryonic stem cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 102, n. 32, p. 11331-11336, 2005.

JACQUEMIN, E. et al. Expression of inducible nitric oxide synthase in the eye from endotoxin-induced uveitis rats. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 37, n. 6, p. 1187-1196, 1996.

JANCSO, G. et al. Neurotoxin induced nerve cell degeneration: possible involvement of calcium. **Brain Res.**, v. 295, n. 2, p. 211-216, 1984.

JI, R. R. et al. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. **Neuron**, v. 36, n. 1, p. 57-68, 2002.

JORDT, S. E.; JULIUS, D. Molecular basis for species-specific sensitivity to "hot" chili peppers. **Cell**, v. 108, n. 3, p. 421-430, 2002.

JUNG, J. et al. Phosphorylation of vanilloid receptor 1 by Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II regulates its vanilloid binding. **J. Biol. Chem.**, v. 279, n. 8, p. 7048-7054, 2004.

JUNTTILA, M. R.; LI, S. P.; WESTERMARCK, J. Phosphatase-mediated crosstalk between MAPK signaling pathways in the regulation of cell survival. **FASEB J.**, v. 22, n. 4, p. 954-965, 2008.

KAWASAKI, A.; OTORI, Y.; BARNSTABLE, C. J. Muller cell protection of rat retinal ganglion cells from glutamate and nitric oxide neurotoxicity. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 41, n. 11, p. 3444-3450, 2000.

KAWAUCHI, T. et al. The in vivo roles of STEF/Tiam1, Rac1 and JNK in cortical neuronal migration. **EMBO J.**, v. 22, n. 16, p. 4190-4201, 2003.

KEDEI, N. et al. Analysis of the native quaternary structure of vanilloid receptor 1. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 30, p. 28613-28619, 2001.

KENNEDY, P. G. Neural cell markers and their applications to neurology. **J. Neuroimmunol.**, v. 2, n. 1, p. 35-53, 1982.

KERMER, P. et al. Transection of the optic nerve in rats: studying neuronal death and survival in vivo. **Brain Res. Brain Res. Protoc.**, v. 7, n. 3, p. 255-260, 2001.

KIM, I. B.; OH, S. J.; CHUN, M. H. Neuronal nitric oxide synthase immunoreactive neurons in the mammalian retina. **Microsc. Res. Tech.**, v. 50, n. 2, p. 112-123, 2000.

KIM, K. Y. et al. The immunocytochemical localization of neuronal nitric oxide synthase in the developing rat retina. **Exp. Brain Res.**, v. 133, n. 4, p. 419-424, 2000.

KIM, S. R. et al. Transient receptor potential vanilloid subtype 1 mediates microglial cell death in vivo and in vitro via Ca²⁺-mediated mitochondrial damage and cytochrome c release. **J. Immunol.**, v. 177, n. 7, p. 4322-4329, 2006.

KIMURA, C. et al. Constitutive nitric oxide production in bovine aortic and brain microvascular endothelial cells: a comparative study. **J Physiol**, v. 554, n. 1, pt. 3, p. 721-730, 2004.

KITAOKA, Y. et al. TNF-alpha-induced optic nerve degeneration and nuclear factor-kappaB p65. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 47, n. 4, p. 1448-1457, 2006.

KOEBERLE, P. D.; BALL, A. K. Nitric oxide synthase inhibition delays axonal degeneration and promotes the survival of axotomized retinal ganglion cells. **Exp. Neurol.**, v. 158, n. 2, p. 366-381, 1999.

KOEBERLE, P. D.; GAULDIE, J.; BALL, A. K. Effects of adenoviral-mediated gene transfer of interleukin-10, interleukin-4, and transforming growth factor-beta on the survival of axotomized retinal ganglion cells. **Neuroscience**, v. 125, n. 4, p. 903-920, 2004.

KOESLING, D. et al. Nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase: structure and regulation. **Neurochem. Int.**, v. 45, n. 6, p. 813-819, 2004.

KOJIMA, H. et al. Detection and imaging of nitric oxide with novel fluorescent indicators: diaminofluoresceins. **Anal. Chem.**, v. 70, n. 13, p. 2446-2453, 1998.

KRUMENACKER, J. S.; HANAFY, K. A.; MURAD, F. Regulation of nitric oxide and soluble guanylyl cyclase. **Brain Res. Bull.**, v. 62, n. 6, p. 505-515, 2004.

KUAN, C. Y. et al. The Jnk1 and Jnk2 protein kinases are required for regional specific apoptosis during early brain development. **Neuron**, v. 22, n. 4, p. 667-676, 1999.

KUBRUSLY, R. C. et al. Expression of functional receptors and transmitter enzymes in cultured Muller cells. **Brain Res.**, v. 1038, n. 2, p. 141-149, 2005.

KUNZEVITZKY, N. J.; ALMEIDA, M. V.; GOLDBERG, J. L. Amacrine cell gene expression and survival signaling: differences from neighboring retinal ganglion cells. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 51, n. 7, p. 3800-3812, 2010.

LAM, P. M. et al. Activation of recombinant human TRPV1 receptors expressed in SH-SY5Y human neuroblastoma cells increases $[Ca(2+)](i)$, initiates neurotransmitter release and promotes delayed cell death. **J. Neurochem.**, v. 102, n. 3, p. 801-811, 2007.

LEE, E. J. et al. Neuronal nitric oxide synthase is expressed in the axotomized ganglion cells of the rat retina. **Brain Res.**, v. 986, n. 1-2, p. 174-180, 2003.

LEE, E. S.; LEE, J. Y.; JEON, C. J. Types and density of calretinin-containing retinal ganglion cells in mouse. **Neurosci. Res.**, v. 66, n. 2, p. 141-150.

LEONELLI, M. et al. Ontogenetic expression of the vanilloid receptors TRPV1 and TRPV2 in the rat retina. **Int. J. Dev. Neurosci.**, v. 27, n. 7, p. 709-718, 2009.

LEVY, D.; ZOCHODNE, D. W. Local nitric oxide synthase activity in a model of neuropathic pain. **Eur. J. Neurosci.**, v. 10, n. 5, p. 1846-1855, 1998.

LEWIS, G. P.; FISHER, S. K. Up-regulation of glial fibrillary acidic protein in response to retinal injury: its potential role in glial remodeling and a comparison to vimentin expression. **Int. Rev. Cytol.**, v. 230, p. 263-290, 2003.

LI, C. Q.; WOGAN, G. N. Nitric oxide as a modulator of apoptosis. **Cancer Lett.**, v. 226, n. 1, p. 1-15, 2005.

LI, D. P.; CHEN, S. R.; PAN, H. L. VR1 receptor activation induces glutamate release and postsynaptic firing in the paraventricular nucleus. **J. Neurophysiol.**, v. 92, n. 3, p. 1807-1816, 2004.

LIAPI, A.; WOOD, J. N. Extensive co-localization and heteromultimer formation of the vanilloid receptor-like protein TRPV2 and the capsaicin receptor TRPV1 in the adult rat cerebral cortex. **Eur. J. Neurosci.**, v. 22, n. 4, p. 825-834, 2005.

LIEDTKE, W. Role of TRPV ion channels in sensory transduction of osmotic stimuli in mammals. **Exp. Physiol.**, v. 92, n. 3, p. 507-512, 2007.

LINDEN, R.; MARTINS, R. A.; SILVEIRA, M. S. Control of programmed cell death by neurotransmitters and neuropeptides in the developing mammalian retina. **Prog. Retin. Eye Res.**, v. 24, n. 4, p. 457-491, 2005.

LIU, B.; NEUFELD, A. H. Expression of nitric oxide synthase-2 (NOS-2) in reactive astrocytes of the human glaucomatous optic nerve head. **Glia**, v. 30, n. 2, p. 178-186, 2000.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 402-408, 2001.

LOELIGER, M.; REES, S. Immunocytochemical development of the guinea pig retina. **Exp. Eye Res.**, v. 80, n. 1, p. 9-21, 2005.

MACCARRONE, M. et al. Anandamide induces apoptosis in human cells via vanilloid receptors. Evidence for a protective role of cannabinoid receptors. **J. Biol. Chem.**, v. 275, n. 41, p. 31938-31945, 2000.

MACCARRONE, M. et al. Anandamide inhibits metabolism and physiological actions of 2-arachidonoylglycerol in the striatum. **Nat. Neurosci.**, v. 11, n. 2, p. 152-159, 2008.

MACHO, A. et al. Induction of apoptosis by vanilloid compounds does not require de novo gene transcription and activator protein 1 activity. **Cell Growth Differ.**, v. 9, n. 3, p. 277-286, 1998.

MACHO, A. et al. Selective induction of apoptosis by capsaicin in transformed cells: the role of reactive oxygen species and calcium. **Cell Death Differ.**, v. 6, n. 2, p. 155-165, 1999.

MANDELL, J. W. et al. Synapsins in the vertebrate retina: absence from ribbon synapses and heterogeneous distribution among conventional synapses. **Neuron**, v. 5, n. 1, p. 19-33, 1990.

MARINELLI, S. et al. Capsaicin activation of glutamatergic synaptic transmission in the rat locus coeruleus in vitro. **J Physiol**, v. 543, n. 1, pt. 2, p. 531-540, 2002.

MCKINNON, S. J.; SCHLAMP, C. L.; NICKELLS, R. W. Mouse models of retinal ganglion cell death and glaucoma. **Exp. Eye Res.**, v. 88, n. 4, p. 816-824, 2009.

MEDVEDEVA, Y. V.; KIM, M. S.; USACHEV, Y. M. Mechanisms of prolonged presynaptic Ca²⁺ signaling and glutamate release induced by TRPV1 activation in rat sensory neurons. **J. Neurosci.**, v. 28, n. 20, p. 5295-5311, 2008.

MELOCHE, S.; POUYSSEGUR, J. The ERK1/2 mitogen-activated protein kinase pathway as a master regulator of the G1- to S-phase transition. **Oncogene**, v. 26, n. 22, p. 3227-3239, 2007.

METEA, M. R.; NEWMAN, E. A. Glial cells dilate and constrict blood vessels: a mechanism of neurovascular coupling. **J. Neurosci.**, v. 26, n. 11, p. 2862-2870, 2006.

METEA, M. R.; NEWMAN, E. A. Signalling within the neurovascular unit in the mammalian retina. **Exp. Physiol.**, v. 92, n. 4, p. 635-640, 2007.

MEZEY, E. et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 97, n. 7, p. 3655-3660, 2000.

MICHAEL, G. J.; PRIESTLEY, J. V. Differential expression of the mRNA for the vanilloid receptor subtype 1 in cells of the adult rat dorsal root and nodose ganglia and its downregulation by axotomy. **J. Neurosci.**, v. 19, n. 5, p. 1844-1854, 1999.

MILLER, N. R.; NEWMAN, N. J. The eye in neurological disease. **Lancet**, v. 364, n. 9450, p. 2045-2054, 2004.

MIYACHI, E.; MIYAKAWA, A.; MURAKAMI, M. Modulation of electrical coupling between retinal horizontal cells by intracellular messengers. **Neurosci. Res. Suppl.**, v. 15, p. S41-49, 1991.

MIYAHARA, T. et al. Gene microarray analysis of experimental glaucomatous retina from cynomolgous monkey. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 44, n. 10, p. 4347-4356, 2003.

MOJUMDER, D. K.; WENSEL, T. G.; FRISHMAN, L. J. Subcellular compartmentalization of two calcium binding proteins, calretinin and calbindin-28 kDa, in ganglion and amacrine cells of the rat retina. **Mol. Vis.**, v. 14, p. 1600-1613, 2008.

MOLDOVAN, G. L.; PFANDER, B.; JENTSCH, S. PCNA, the maestro of the replication fork. **Cell**, v. 129, n. 4, p. 665-679, 2007.

MOORE, S.; THANOS, S. Differential increases in rat retinal ganglion cell size with various methods of optic nerve lesion. **Neurosci. Lett.**, v. 207, n. 2, p. 117-120, 1996.

MOROOKA, T.; NISHIDA, E. Requirement of p38 mitogen-activated protein kinase for neuronal differentiation in PC12 cells. **J. Biol. Chem.**, v. 273, n. 38, p. 24285-24288, 1998.

MORRISON, J. C. et al. Limbal microvasculature of the rat eye. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 36, n. 3, p. 751-756, 1995.

MOVAHED, P. et al. Vascular effects of anandamide and N-acylvanillylamines in the human forearm and skin microcirculation. **Br. J. Pharmacol.**, v. 146, n. 2, p. 171-179, 2005.

MUSELLA, A. et al. TRPV1 channels facilitate glutamate transmission in the striatum. **Mol. Cell. Neurosci.**, v. 40, n. 1, p. 89-97, 2009.

NAG, T. C.; WADHWA, S. Developmental expression of calretinin immunoreactivity in the human retina and a comparison with two other EF-hand calcium binding proteins. **Neuroscience**, v. 91, n. 1, p. 41-50, 1999.

NEUFELD, A. H.; LIU, B. Glaucomatous optic neuropathy: when glia misbehave. **Neuroscientist**, v. 9, n. 6, p. 485-495, 2003.

NEUFELD, A. H.; SAWADA, A.; BECKER, B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 96, n. 17, p. 9944-9948, 1999.

NEUFELD, A. H.; SHAREEF, S.; PENA, J. Cellular localization of neuronal nitric oxide synthase (NOS-1) in the human and rat retina. **J. Comp. Neurol.**, v. 416, n. 2, p. 269-275, 2000.

NEWMAN, E.; REICHENBACH, A. The Muller cell: a functional element of the retina. **Trends Neurosci.**, v. 19, n. 8, p. 307-312, 1996.

NITZAN, A. et al. Examination of cellular and molecular events associated with optic nerve axotomy. **Glia**, v. 54, n. 6, p. 545-556, 2006.

NORTON, W. T. et al. Quantitative aspects of reactive gliosis: a review. **Neurochem. Res.**, v. 17, n. 9, p. 877-885, 1992.

NUCCI, C. et al. Involvement of the endocannabinoid system in retinal damage after high intraocular pressure-induced ischemia in rats. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 48, n. 7, p. 2997-3004, 2007.

NUMAZAKI, M. et al. Structural determinant of TRPV1 desensitization interacts with calmodulin. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 100, n. 13, p. 8002-8006, 2003.

OHLSSON, M.; MATTSSON, P.; SVENSSON, M. A temporal study of axonal degeneration and glial scar formation following a standardized crush injury of the optic nerve in the adult rat. **Restor Neurol Neurosci**, v. 22, n. 1, p. 1-10, 2004.

OKERE, C. O.; WATERHOUSE, B. D. Capsaicin increases GFAP and glutamine synthetase immunoreactivity in rat arcuate nucleus and median eminence. **Neuroreport**, v. 15, n. 2, p. 255-258, 2004.

OKU, H. et al. Gene expression of neurotrophins and their high-affinity Trk receptors in cultured human Muller cells. **Ophthalmic Res.**, v. 34, n. 1, p. 38-42, 2002.

OLIVEIRA, C. S. et al. The activation of ERK1/2 and p38 mitogen-activated protein kinases is dynamically regulated in the developing rat visual system. **Int. J. Dev. Neurosci.**, v. 26, n. 3-4, p. 355-362, 2008.

OPPENHEIM, R. W. Cell death during development of the nervous system. **Annu. Rev. Neurosci.**, v. 14, p. 453-501, 1991.

OSBORNE, N. N. et al. Optic nerve and neuroprotection strategies. **Eye**, v. 18, n. 11, p. 1075-1084, 2004.

OSBORNE, N. N. et al. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma. **Br. J. Ophthalmol.**, v. 85, n. 10, p. 1252-1259, 2001.

PACHER, P.; BECKMAN, J. S.; LIAUDET, L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. **Physiol. Rev.**, v. 87, n. 1, p. 315-424, 2007.

PALAZZO, E. et al. Interaction between vanilloid and glutamate receptors in the central modulation of nociception. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 439, n. 1-3, p. 69-75, 2002.

PANG, I. H. et al. Evaluation of inducible nitric oxide synthase in glaucomatous optic neuropathy and pressure-induced optic nerve damage. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 46, n. 4, p. 1313-1321, 2005.

PASTEELS, B. et al. Calbindin and calretinin localization in retina from different species. **Vis. Neurosci.**, v. 5, n. 1, p. 1-16, 1990.

PEDERSEN, S. F.; OWSIANIK, G.; NILIUS, B. TRP channels: an overview. **Cell Calcium**, v. 38, n. 3-4, p. 233-252, 2005.

PERNET, V.; DI POLO, A. Synergistic action of brain-derived neurotrophic factor and lens injury promotes retinal ganglion cell survival, but leads to optic nerve dystrophy in vivo. **Brain**, v. 129, n. 1, pt. 4, p. 1014-1026, 2006.

PILYAVSKII, A. I. et al. Capsaicin-induced effects on c-fos expression and NADPH-diaphorase activity in the feline spinal cord. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 521, n. 1-3, p. 70-78, 2005.

POBLETE, I. M. et al. Anandamide elicits an acute release of nitric oxide through endothelial TRPV1 receptor activation in the rat arterial mesenteric bed. **J Physiol**, v. 568, n. 1, pt. 2, p. 539-551, 2005.

PRIESTLEY, J. V. et al. Regulation of nociceptive neurons by nerve growth factor and glial cell line derived neurotrophic factor. **Can. J. Physiol. Pharmacol.**, v. 80, n. 5, p. 495-505, 2002.

PRILLOFF, S. et al. Two faces of calcium activation after optic nerve trauma: life or death of retinal ganglion cells in vivo depends on calcium dynamics. **Eur. J. Neurosci.**, v. 25, n. 11, p. 3339-3346, 2007.

PUNTAMBEKAR, P. et al. Essential role of Rac1/NADPH oxidase in nerve growth factor induction of TRPV1 expression. **J. Neurochem.**, v. 95, n. 6, p. 1689-1703, 2005.

QIAO, S. et al. Involvement of peroxynitrite in capsaicin-induced apoptosis of C6 glioma cells. **Neurosci. Res.**, v. 51, n. 2, p. 175-183, 2005.

QUIGLEY, H. A. Neuronal death in glaucoma. **Prog. Retin. Eye Res.**, v. 18, n. 1, p. 39-57, 1999.

RAFF, M. C.; FFRENCH-CONSTANT, C.; MILLER, R. H. Glial cells in the rat optic nerve and some thoughts on remyelination in the mammalian CNS. **J. Exp. Biol.**, v. 132, p. 35-41, 1987.

RAMÓN Y CAJAL, S. **Histologie du systeme nerveux de l'homme & des vertebres**. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Cientificas, Instituto Ramon y Cajal, 1952.

REN, K.; RUDA, M. A. Nitric oxide synthase-containing neurons in sensory ganglia of the rat are susceptible to capsaicin-induced cytotoxicity. **Neuroscience**, v. 65, n. 2, p. 505-511, 1995.

RIDET, J. L. et al. Reactive astrocytes: cellular and molecular cues to biological function. **Trends Neurosci.**, v. 20, n. 12, p. 570-577, 1997.

RIOS, H. et al. Development of nitric oxide neurons in the chick embryo retina. **Brain Res. Dev. Brain Res.**, v. 120, n. 1, p. 17-25, 2000.

RITTER, S.; DINH, T. T. Capsaicin-induced neuronal degeneration in the brain and retina of preweanling rats. **J. Comp. Neurol.**, v. 296, n. 3, p. 447-461, 1990.

RITTER, S.; DINH, T. T. Prior optic nerve transection reduces capsaicin-induced degeneration in rat subcortical visual structures. **J. Comp. Neurol.**, v. 308, n. 1, p. 79-90, 1991.

ROCHA, M.; MARTINS, R. A.; LINDEN, R. Activation of NMDA receptors protects against glutamate neurotoxicity in the retina: evidence for the involvement of neurotrophins. **Brain Res.**, v. 827, n. 1-2, p. 79-92, 1999.

RODRIGUES, M. et al. Retinal insulin receptors: localization using a polyclonal anti-insulin receptor antibody. **Brain Res.**, v. 443, n. 1-2, p. 389-394, 1988.

ROUFAIL, E.; STRINGER, M.; REES, S. Nitric oxide synthase immunoreactivity and NADPH diaphorase staining are co-localised in neurons closely associated with the vasculature in rat and human retina. **Brain Res.**, v. 684, n. 1, p. 36-46, 1995.

SANCHEZ, J. F.; KRAUSE, J. E.; CORTRIGHT, D. N. The distribution and regulation of vanilloid receptor VR1 and VR1 5' splice variant RNA expression in rat. **Neuroscience**, v. 107, n. 3, p. 373-381, 2001.

SAPPINGTON, R. M.; CALKINS, D. J. Contribution of TRPV1 to microglia-derived IL-6 and NF κ B translocation with elevated hydrostatic pressure. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 49, n. 7, p. 3004-3017, 2008.

SAPPINGTON, R. M. et al. TRPV1: contribution to retinal ganglion cell apoptosis and increased intracellular Ca²⁺ with exposure to hydrostatic pressure. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 50, n. 2, p. 717-728, 2009.

SCHMIDT-KASTNER, R. et al. Immunohistochemical staining for glial fibrillary acidic protein (GFAP) after deafferentation or ischemic infarction in rat visual system: features of reactive and damaged astrocytes. **Int. J. Dev. Neurosci.**, v. 11, n. 2, p. 157-174, 1993.

SCHMIDT, K. F.; NOLL, G. N.; YAMAMOTO, Y. Sodium nitroprusside alters dark voltage and light responses in isolated retinal rods during whole-cell recording. **Vis. Neurosci.**, v. 9, n. 2, p. 205-209, 1992.

SCHMUED, L. C.; ALBERTSON, C.; SLIKKER, W., JR. Fluoro-Jade: a novel fluorochrome for the sensitive and reliable histochemical localization of neuronal degeneration. **Brain Res.**, v. 751, n. 1, p. 37-46, 1997.

SCHMUED, L. C.; HOPKINS, K. J. Fluoro-Jade B: a high affinity fluorescent marker for the localization of neuronal degeneration. **Brain Res.**, v. 874, n. 2, p. 123-130, 2000.

SCHROEDER, R. A.; KUO, P. C. Nitric oxide: physiology and pharmacology. **Anesth. Analg.**, v. 81, n. 5, p. 1052-1059, 1995.

SCHUTTE, M.; WERNER, P. Redistribution of glutathione in the ischemic rat retina. **Neurosci. Lett.**, v. 246, n. 1, p. 53-56, 1998.

SELLS-NAVARRO, I. et al. Retinal ganglion cell and nonneuronal cell responses to a microcrush lesion of adult rat optic nerve. **Exp. Neurol.**, v. 167, n. 2, p. 282-289, 2001.

SHIRAKAWA, H. et al. TRPV1 stimulation triggers apoptotic cell death of rat cortical neurons. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 377, n. 4, p. 1211-1215, 2008.

SIKAND, P.; PREMKUMAR, L. S. Potentiation of glutamatergic synaptic transmission by protein kinase C-mediated sensitization of TRPV1 at the first sensory synapse. **J Physiol**, v. 581, pt. 2, p. 631-647, 2007.

SNYDER, S. H.; BREDT, D. S. Biological roles of nitric oxide. **Sci. Am.**, v. 266, n. 5, p. 68-71, 1992.

STARKOV, A. A.; CHINOPoulos, C.; FISKUM, G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. **Cell Calcium**, v. 36, n. 3-4, p. 257-264, 2004.

STEWART, A. G.; PHAN, L. H.; GRIGORIADIS, G. Physiological and pathophysiological roles of nitric oxide. **Microsurgery**, v. 15, n. 10, p. 693-702, 1994.

SUCHER, N. J.; LEI, S. Z.; LIPTON, S. A. Calcium channel antagonists attenuate NMDA receptor-mediated neurotoxicity of retinal ganglion cells in culture. **Brain Res.**, v. 551, n. 1-2, p. 297-302, 1991.

SUGIMOTO, T.; XIAO, C.; ICHIKAWA, H. Neonatal primary neuronal death induced by capsaicin and axotomy involves an apoptotic mechanism. **Brain Res.**, v. 807, n. 1-2, p. 147-154, 1998.

SUNICO, C. R. et al. Nitric-oxide-directed synaptic remodeling in the adult mammal CNS. **J. Neurosci.**, v. 25, n. 6, p. 1448-1458, 2005.

SWANSON, K. I. et al. Neuroprotective effect of sulphhydryl reduction in a rat optic nerve crush model. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 46, n. 10, p. 3737-3741, 2005.

SZOLCSANYI, J. Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. **Neuropeptides**, v. 38, n. 6, p. 377-384, 2004.

THOMAS, G. M.; HUGANIR, R. L. MAPK cascade signalling and synaptic plasticity. **Nat Rev Neurosci**, v. 5, n. 3, p. 173-183, 2004.

TOHDA, C. et al. Axonal transport of VR1 capsaicin receptor mRNA in primary afferents and its participation in inflammation-induced increase in capsaicin sensitivity. **J. Neurochem.**, v. 76, n. 6, p. 1628-1635, 2001.

TONI, N. et al. LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. **Nature**, v. 402, n. 6760, p. 421-425, 1999.

TOTH, A. et al. Expression and distribution of vanilloid receptor 1 (TRPV1) in the adult rat brain. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 135, n. 1-2, p. 162-168, 2005.

TSUYAMA, Y.; NOLL, G. N.; SCHMIDT, K. F. L-arginine and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate alter dark voltage and accelerate light response recovery in isolated retinal rods of the frog (*Rana temporaria*). **Neurosci. Lett.**, v. 149, n. 1, p. 95-98, 1993.

VAN DEN WORM, E.; NIJKAMP, F. P.; ENGELS, F. Nerve growth factor and the vanilloid receptor: partners in crime? **Clin. Exp. Allergy**, v. 34, n. 7, p. 996-1000, 2004.

VARGA, A. et al. Relative roles of protein kinase A and protein kinase C in modulation of transient receptor potential vanilloid type 1 receptor responsiveness in rat sensory neurons in vitro and peripheral nociceptors in vivo. **Neuroscience**, v. 140, n. 2, p. 645-657, 2006.

VERSAUX-BOTTERI, C.; POCHET, R.; NGUYEN-LEGROS, J. Immunohistochemical localization of GABA-containing neurons during postnatal development of the rat retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 30, n. 4, p. 652-659, 1989.

VERUKI, M. L.; WASSLE, H. Immunohistochemical localization of dopamine D1 receptors in rat retina. **Eur. J. Neurosci.**, v. 8, n. 11, p. 2286-2297, 1996.

VIDAL, L. et al. Nitric oxide synthase in retina and optic nerve head of rat with increased intraocular pressure and effect of timolol. **Brain Res. Bull.**, v. 70, n. 4-6, p. 406-413, 2006.

VIZZARD, M. A.; ERDMAN, S. L.; DE GROAT, W. C. Increased expression of neuronal nitric oxide synthase in dorsal root ganglion neurons after systemic capsaicin administration. **Neuroscience**, v. 67, n. 1, p. 1-5, 1995.

VOILLEY, N. et al. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptors. **J. Neurosci.**, v. 21, n. 20, p. 8026-8033, 2001.

VON KRIEGSTEIN, K. et al. Distribution of synaptic vesicle proteins in the mammalian retina identifies obligatory and facultative components of ribbon synapses. **Eur. J. Neurosci.**, v. 11, n. 4, p. 1335-1348, 1999.

WANG, L. H. et al. Impaired vasodilation in response to perivascular nerve stimulation in mesenteric arteries of TRPV1-null mutant mice. **J. Hypertens.**, v. 24, n. 12, p. 2399-2408, 2006.

WASSLE, H.; BOYCOTT, B. B. Functional architecture of the mammalian retina. **Physiol. Rev.**, v. 71, n. 2, p. 447-480, 1991.

WIEDENMANN, B.; FRANKE, W. W. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of Mr 38,000 characteristic of presynaptic vesicles. **Cell**, v. 41, n. 3, p. 1017-1028, 1985.

WILLIAMS, R. R. et al. Organization of the inner retina following early elimination of the retinal ganglion cell population: effects on cell numbers and stratification patterns. **Vis. Neurosci.**, v. 18, n. 2, p. 233-244, 2001.

WU, G. Y.; DEISSEROTH, K.; TSIEN, R. W. Spaced stimuli stabilize MAPK pathway activation and its effects on dendritic morphology. **Nat. Neurosci.**, v. 4, n. 2, p. 151-158, 2001.

XIA, Z. et al. Opposing effects of ERK and JNK-p38 MAP kinases on apoptosis. **Science**, v. 270, n. 5240, p. 1326-1331, 1995.

XING, J.; LI, J. TRPV1 receptor mediates glutamatergic synaptic input to dorsolateral periaqueductal gray (dl-PAG) neurons. **J. Neurophysiol.**, v. 97, n. 1, p. 503-511, 2007.

YAZULLA, S. et al. Immunocytochemical localization of cannabinoid CB1 receptor and fatty acid amide hydrolase in rat retina. **J. Comp. Neurol.**, v. 415, n. 1, p. 80-90, 1999.

YU, J. et al. Endothelial nitric oxide synthase is critical for ischemic remodeling, mural cell recruitment, and blood flow reserve. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v. 102, n. 31, p. 10999-11004, 2005.

ZHAN, X. et al. Targets of tyrosine nitration in diabetic rat retina. **Mol Cell Proteomics**, v. 7, n. 5, p. 864-874, 2008.

ZHANG, C.; TSO, M. O. Characterization of activated retinal microglia following optic axotomy. **J. Neurosci. Res.**, v. 73, n. 6, p. 840-845, 2003.

ZIMOV, S.; YAZULLA, S. Localization of vanilloid receptor 1 (TRPV1/VR1)-like immunoreactivity in goldfish and zebrafish retinas: restriction to photoreceptor synaptic ribbons. **J. Neurocytol.**, v. 33, n. 4, p. 441-452, 2004.

ZIMOV, S.; YAZULLA, S. Vanilloid receptor 1 (TRPV1/VR1) co-localizes with fatty acid amide hydrolase (FAAH) in retinal amacrine cells. **Vis. Neurosci.**, v. 24, n. 4, p. 581-591, 2007.