

KELLY CRISTINA SAITO

**Envolvimento de Rac1 na excitotoxicidade
induzida por NMDA na retina de ratos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Tecidual do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração:
Biologia Celular e Tecidual

Orientadora:
Dânia Emi Hamassaki

Versão Original

**São Paulo
2011**

RESUMO

SAITO, K. C. **Envolvimento de Rac1 na excitotoxicidade induzida por NMDA na retina de ratos** 2011. 102 f. (Doutorado em Biologia Celular e Tecidual) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2011.

A ativação excessiva dos receptores NMDA tem sido relacionada com a morte neuronal que ocorre em doenças, como o glaucoma e a retinopatia diabética. É possível que a combinação das subunidades (NR2A/D) possa ativar distintas vias de sinalização que resultam na morte ou sobrevivência. Nosso objetivo foi investigar o envolvimento de subunidades NR2 e Rac1, um membro da família GTPases Rho, na morte e/ ou sobrevivência de neurônios da retina de ratos *in vitro* e *in vivo*. A excitotoxicidade induzida por glutamato e NMDA foi detectada *in vitro* pelo ensaio de lactato desidrogenase e *in vivo* por TUNEL. A morte celular foi parcialmente reduzida *in vitro* e *in vivo* pelo bloqueio da subunidade NR2B (Ro 25-6981) e inibição das GTPases Rho (Toxina A) e Rac1 (NSC 23766). Nenhuma diferença foi observada após o uso PPDA (bloqueador de NR2C/D). Interessantemente, Rac1 ativo detectado em processos das células de Müller após o tratamento NMDA, não foi evidente após o bloqueio NR2B, sugerindo que esta célula glial pode mediar a morte de células ganglionares. Medições por ELISA mostraram que a produção de TNF- α após o NMDA foi reduzida pelo bloqueio NR2B e Rac1. Em conjunto, nossos resultados sugerem que a ativação de receptores NMDA formados pela subunidade NR2B pode desencadear a excitotoxicidade na retina, e que Rac1 participa da morte de células ganglionares através da liberação de TNF- α por células da glia de Müller.

PALAVRAS-CHAVE: Retina. Receptores NMDA. GTPases Rho. Rac1. Células gliais de Müller. Morte neuronal.

ABSTRACT

SAITO, K. C. **Involvement of Rac1 in NMDA-induced excitotoxicity in the rat retina.** 2011. 102 p. (Ph. D. Tissue and Cell Biology) - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2011.

Overactivation of NMDA receptors has been described to trigger neuronal death that occurs in diseases, such as glaucoma and diabetic retinopathy. It is possible that the combination of subunits (NR2A-D) activate intracellular signaling pathways that result in death or survival. Our aim was to investigate the involvement of NR2 subunits and Rac1, a member of Rho GTPase family, in retinal neuronal death and/or survival of rat retinal neurons in vitro and in vivo. Glutamate and NMDA -induced excitotoxicity were detected in vitro by lactate dehydrogenase and in vivo by TUNEL assays. Cell death was partially reduced in vitro and in vivo by NR2B subunit blockade (Ro 25-6981) and inhibition of Rho GTPases (Toxin A) and Rac1 (NSC 23766). No difference was observed after using PPDA (NR2C/D antagonist). Interestingly, Active Rac1 was present in Müller cell processes after NMDA treatment, but it was not so evident after NR2B blockade, suggesting that this glial cell could mediate ganglion cell death. Measurements by ELISA showed that TNF- α production induced by NMDA treatment was reduced by blocking NR2B and Rac1. Taken together, our results suggest that NR2B-containing NMDA receptors activation may trigger excitotoxicity in the retina, and that Rac1 mediates ganglion cell death via TNF- α release by Müller glial cells.

KEYWORDS: Retina. NMDA receptor. Rho GTPases. Rac1. Müller glial cells. Neuronal cell death.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Retina

A retina exerce um papel imprescindível na percepção visual de vertebrados. Este tecido neural possui organização laminar composta por três camadas de corpos celulares que estabelecem sinapses entre si através de camadas constituídas por seus processos (KOLB, 1994; BOYCOTT e WÄSSLE, 1999). Diversos tipos e subtipos neuronais altamente especializados estão presentes: cones e bastonetes (camada nuclear externa), células horizontais, bipolares, amácrinas e ganglionares deslocadas (camada nuclear interna), e ganglionares e amácrinas deslocadas (camada de células ganglionares) (KOLB, 1994; BOYCOTT e WÄSSLE, 1999; RANDLETT et al., 2011) (**Figura 1**).

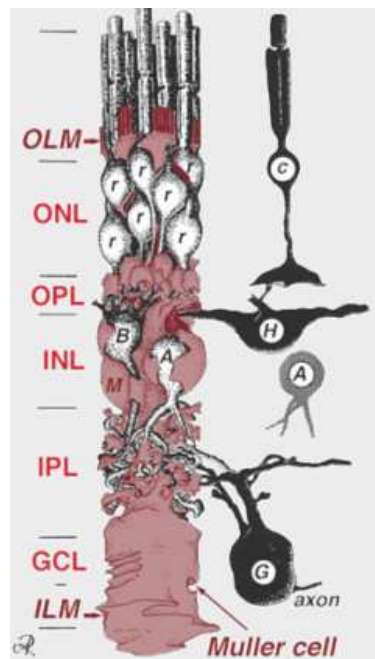


Figura 1. Organização estrutural da retina. OLM= membrana limitante externa; ONL= camada nuclear externa; OPL= camada plexiforme externa; INL= camada nuclear interna; IPL= camada plexiforme interna; GCL= camada de células ganglionares; ILM= membrana limitante interna. (KOLB, 2011).

Mais de 50 subtipos neuronais compreendem as populações acima descritas que podem variar, por exemplo, em forma, tamanho e arborização dendrítica (MASLAND, 2001; GOLLISCH e MEISTER, 2009; RANDLETT et al., 2011) (**Figura 2**).

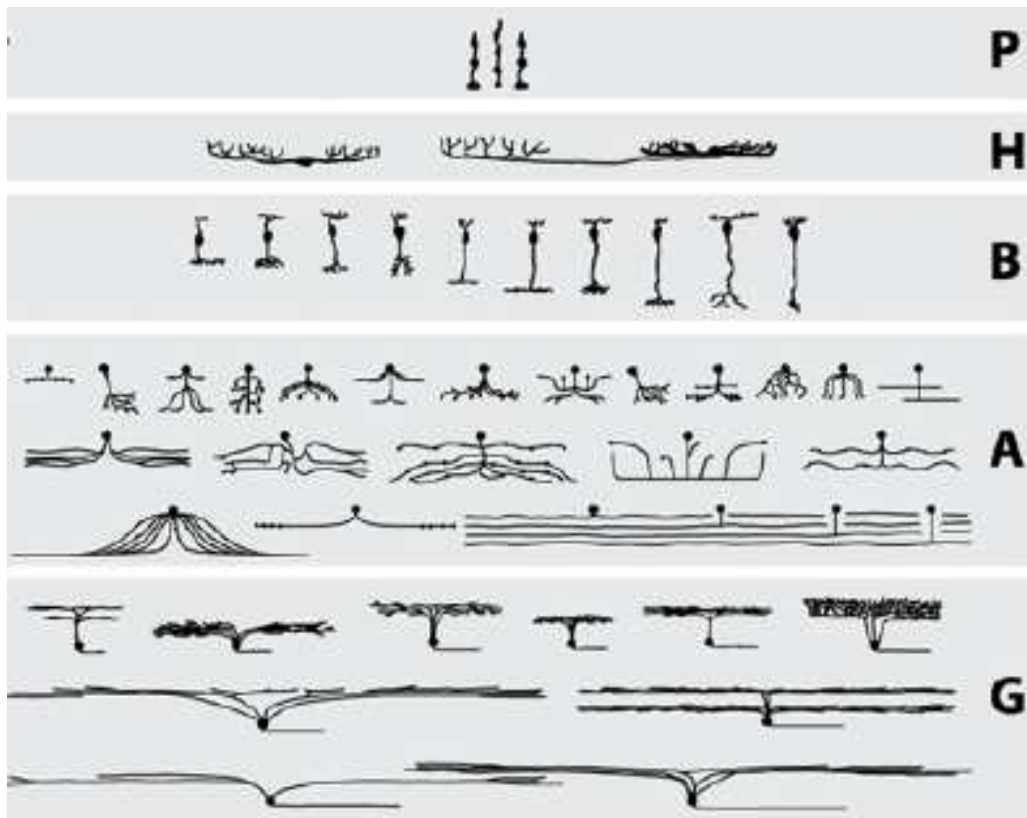


Figura 2. Diferentes subtipos de fotorreceptores (P), células horizontais (H), bipolares (B), amácrinas (A) e ganglionares (G) compõem a diversidade neuronal da retina. (Fonte: MASLAND, 2001).

Além dos neurônios anteriormente descritos, a retina possui ainda na camada nuclear interna, os corpos celulares das células gliais de Müller, cujos processos se estendem radialmente entre a membrana limitante interna e externa (**Figura 1**). Sua presença é essencial para a atividade normal da retina, devido às suas funções de manutenção estrutural, tamponamento de potássio, seqüestro e inativação de glutamato (NEWMAN, 2004), e mais recentemente descrita, a regeneração (FISCHER e REH, 2003; FISCHER, 2005; FISCHER e BONGINI, 2010).

A fototransdução tem início no segmento externo dos fotorreceptores (cones e bastonetes), e posteriormente este sinal é transmitido para outros neurônios através do terminal sináptico. Nas esférulas dos bastonetes e pedículos dos cones podem ser encontradas as sinapses em fita (*ribbon*), compostas em geral, por dois dendritos centrais provenientes das células bipolares e dois processos laterais de células horizontais. Diferentemente dos bastonetes, os cones podem estabelecer contato com um número maior de células bipolares (EULER e WÄSSLER, 1995; BOYCOTT e WÄSSLER, 1999; BRANDSTÄTTER, 2002).

Bastonetes e cones eram conhecidos por convergirem seus sinais para populações distintas de células bipolares: bipolares de bastonetes do tipo ON, e bipolares de cone tipo ON e OFF, respectivamente. Entretanto, na retina de ratos e camundongos as células bipolares OFF de cones também estabelecem contato com os bastonetes (TSUKAMOTO et al., 2001; BRANDSTÄTTER, 2002).

Através das células bipolares e de outros neurônios intermediários, como as células amácrinas e algumas células horizontais, é que as células ganglionares recebem os sinais provenientes dos fotorreceptores. Os axônios, dos diferentes subtipos de células ganglionares (**Figura 3**), formam o nervo óptico pelo qual a informação processada na retina prossegue em direção ao sistema nervoso central. Um pequeno grupo de células ganglionares expressa o fotorreceptor denominado de melanopsina que auxilia em algumas funções, tais como: controle do ciclo circadiano e constrição da pupila (PROVENCIO et al., 1998, 2000; HANKINS et al., 2008; HATORI e PANDA, 2010).

Essa descrição apresenta uma visão bem simplificada da retina, pois sua organização funcional é bastante complexa, incluindo circuitarias sinápticas muito elaboradas e atuação concomitante de diversos neurotransmissores e receptores.

No escuro, o glutamato liberado pelos fotorreceptores na fenda sináptica se liga aos seus receptores específicos expressos na membrana do neurônio pós-sináptico, que podem ser classificados em metabotrópicos (que se acoplam a proteínas G, ativando segundos mensageiros) e ionotrópicos (que formam canais catiônicos não seletivos) (HOLLMANN e HEINEMANN, 1994; DINGLELINE et al., 1999; DE BLASI et al., 2001; BRANDSTÄTTER, 2002; VANDENBERGHE e BREDT, 2004; STAWSKI et al., 2010). A ligação do glutamato é um processo dinâmico que envolve a mudança transiente na conformação protéica dos seus receptores (KUBO e ITO, 2004).

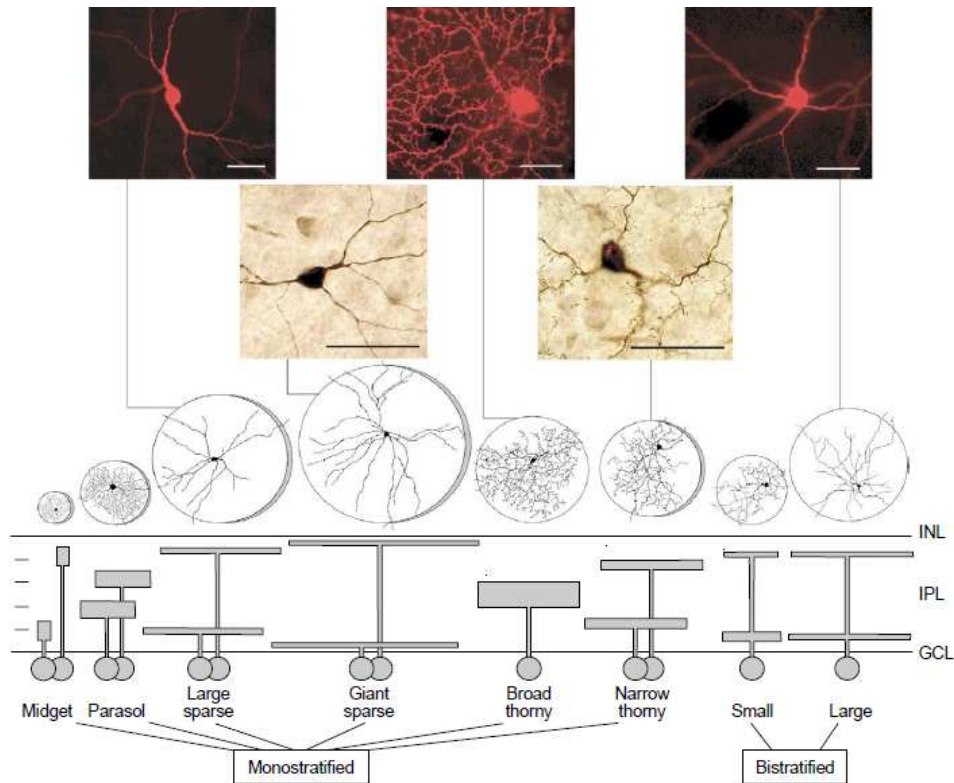


Figura 3. Diferentes subtipos de células ganglionares (Fonte: DACEY e PACKER, 2003).

O excesso desse neurotransmissor na fenda é sequestrado pelas células gliais de Müller que o converte em glutamina, através da enzima glutamina sintetase (RIEPE e NOREMBERG, 1977; POW e ROBINSON, 1994).

Os receptores metabotrópicos diferem dos ionotrópicos, dentre outras razões, por constituírem um receptor funcional com apenas uma proteína. Múltiplos subtipos de receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR1-mGluR8) com diferentes isoformas foram clonados (MASU et al., 1991; HOUAMED et al., 1991; DE BLASI et al., 2001, BRANDSTÄTTER et al., 2002; JINGAMI et al., 2003; CASTILLO et al., 2010; DUNCAN e LAWRENCE, 2011) e, similarmente a outros receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas, possuem sete domínios que atravessam a membrana plasmática. Entretanto, os receptores metabotrópicos de glutamato, diferem dos GPCRs (receptores acoplados à proteína G) clássicos por apresentarem um amplo domínio extracelular e nenhuma conservação aparente na seqüência de amino-ácidos do domínio transmembrana (NAKANISHI e MASU, 1994; BOCKAERT e PIN, 1999; JINGAMI et al., 2003).

Os receptores ionotrópicos de glutamato são codificados a partir de 18 genes (MAYER, 2005; TRAYNELIS et al., 2010) e de acordo com as suas características farmacológicas, esses receptores foram subdivididos em três classes principais:

AMPA (ácido alfa-amino-3-hidróxi-5-metil-isoxazol-4-propiónico; subunidades GluR1-4), KA (cainato; subunidades GluR5-7, KA1-2), NMDA (N-metil-D-aspartato; subunidades NR1, NR2A-D, NR3A-B) e duas subunidades órfãs $\delta 1$ e 2 (WISDEN e SEEBURG, 1993; HOLLMANN e HEINEMANN, 1994; DINGLEDINE et al., 1999; CULL-CANDY et al., 2001, MADDEN, 2002; CARROL e ZUKIN, 2002; BRANDSTÄTTER, 2002; MAYER, 2005; STWASKI et al., 2010).

Além da via excitatória direta e vertical (fotorreceptores-células bipolares-células ganglionares) mediada pelo glutamato (THORENSEN e WITKOVSKY, 1999; KALLONIATIS e TOMISICH, 1999; BRANDSTÄTTER, 2002), interações inibitórias laterais são promovidas por células horizontais e amácrinas através da liberação de GABA e glicina (EHINGER, 1983). Uma grande variedade de outros neuromediadores, tais como a acetilcolina, dopamina e neuropeptídeos em geral, também é encontrada em células amácrinas, participando dos campos receptivos, controle dos sinais sinápticos (MASLAND, 2001), sensibilidade ao movimento (YOSHIDA et al., 2001), entre outros.

1.2 Excitotoxicidade

Apesar de desempenhar um importante papel como neurotransmissor, em altas concentrações o glutamato também pode atuar como uma potente neurotoxina do sistema nervoso central (LUCAS e NEWHOUSE, 1957; CHOI, 1988, 1992; NICHOLLS, 1999; SATTLER e TYMIANSKI, 2001), do qual a retina faz parte. A ativação excessiva dos receptores de glutamato está relacionada, pelo menos em parte, com a morte neuronal (excitotoxicidade) (OLNEY, 1970, 1971) que ocorre em diversas doenças degenerativas, como o glaucoma e retinopatia diabética (DREYER et al., 1996; DINGLEDINE et al., 1999; CARTER-DAWSON, 2002; KOWLURU, 2002).

Embora não seja a única via envolvida, muitos autores relatam que o evento central da morte neuronal induzida por glutamato seja a elevação dos níveis intracelulares de cálcio (FERREIRA et al., 1996; SATTLER e TYMIANSKI, 2003) que ocasiona desarranjos metabólicos, como a ativação de proteases, fosfolipases, fosfatases, endonucleases e formação de radicais livres (SATTLER e TYMIANSKI, 2001).

A ativação dos receptores AMPA e metabotrópicos de glutamato modulam os níveis de cálcio na célula, entretanto o fluxo gerado não é frequentemente associado ao processo de excitotoxicidade (LYNCH e GUTTMANN, 2002).

Neste sentido, devido a sua maior permanência no estado sensibilizado, os receptores NMDA são descritos como os maiores mediadores da morte neuronal, por promover o alto fluxo de cálcio intracelular durante a presença prolongada de glutamato (WAXMAN e LYNCH, 2005).

1.3 Receptores NMDA

Ao longo dos anos, diferentes nomenclaturas foram utilizadas para identificar uma única subunidade pertencente à classe dos receptores do tipo NMDA: NR1 (NMDAR1, GluN1, GluR ξ 1), NR2A (NMDAR2A, GluN2A, GluR ϵ 1) NR2B (NMDAR2B, GluN2B, GluR ϵ 2), NR2C (NMDAR2C, GluN2C, GluR ϵ 3), NR2D (NMDAR2D, GluN2D, GluR ϵ 4), NR3A (GluN3A), NR3B (GluN3B) e as subunidades órfãs δ 1 (GluD1) e 2 (GluD2) (IKEDA et al., 1992; KUTSUWADA et al., 1992; TRAYNELIS et al., 2010; STWASKI et al., 2010).

De modo geral, cada subunidade é composta por um domínio amino-terminal extracelular, quatro segmentos hidrofóbicos (TMI-TMIV), sendo TMII margeando a parte interna do canal, e um domínio carboxi-terminal intracelular (DINGLELINE et al., 1999; STONE e ADDAE, 2002; MAYER e ARMSTRONG, 2004; CHEN e WYLIE, 2006; STWASKI et al., 2010). Na região amino-terminal, encontram-se os segmentos S1 e S2 de ligação para o agonista (LAUBE et al., 1998; FURUKAWA e GOAUX, 2003; MAYER et al., 2005).

A combinação de quatro subunidades forma a composição tetramérica do receptor (LAUBE et al., 1998; ROSENMUND et al., 1998; CULL-CANDY et al., 2001; BRANDSTÄTTER, 2002; GOUAUX, 2004), sendo em sua maioria dímeros de NR1 com homo-dímeros de NR2A-D (LAUBE et al., 1998; CULL-CANDY et al., 2001; PRYBYLOWSKI e WENTHOLD, 2004).

A subunidade NR1 é essencial para a funcionalidade do receptor e possui o sítio de ligação para glicina (KURYATOV et al., 1994; HIRAI et al., 1996), já as subunidades NR2A-D possuem o sítio de ligação para o glutamato (ANSON et al., 1998; LAUBE et al., 1997). A combinação das subunidades NR1 e NR3 formam um

receptor excitatório responsivo à glicina mesmo na ausência de glutamato (CHATTERTON et al., 2002).

Além da combinação entre as subunidades, as alterações pós-transcrição e tradução aumentam ainda mais a diversidade estrutural e funcional dos receptores ionotrópicos de glutamato (DINGLELINE et al., 1999; BREDT e NICOLL, 2003).

Neste sentido, o gene que codifica a subunidade NR1 consiste de 22 éxons, sendo que o 5, 21 e 22 podem sofrer splices alternativos produzindo as 8 isoformas da proteína (SUGIHARA et al., 1992; LAURIE e SEEBURG, 1994). Assim, com relação ao complexo formado entre as subunidades NR1 e NR2, a heterogeneidade farmacológica é determinada pela combinação de NR2A-D com os splicings alternativos de NR1 (MONAGHAM e JANE, 2009). A fosforilação dos sítios específicos de cada subunidade é outro mecanismo regulatório importante da plasticidade sináptica, pois está diretamente relacionado com o aumento da afinidade do receptor ao agonista (DINGLELINE et al., 1999).

A presença e distribuição dos RNAm e protéica das subunidades de receptores NMDA já foram descritas na retina de vertebrados em geral (HAMASSAKI-BRITTO et al., 1993; ZHANG et al., 1996; BRANDSTÄTTER et al., 1998; THORESON e WITKOWSKI, 1999; SILVEIRA DOS SANTOS BREDARIOL e HAMASSAKI-BRITTO, 2001), desde o desenvolvimento embrionário até a fase adulta (ZHANG et al., 1996; SILVEIRA DOS SANTOS BREDARIOL e HAMASSAKI-BRITTO, 2001).

Essa expressão e distribuição dos receptores não constituem um sistema estático e fixo. Os receptores podem se mover na membrana neuronal (CARROL e ZUKIN, 2002; GROG et al., 2006) translocando de regiões sinápticas para não sinápticas, ou sendo exo e endocitados dependendo do estímulo e das proteínas sinalizadoras envolvidas (MALINOW e MALENKA, 2002; WENTHOLD et al., 2003; NONG et al., 2004).

1.4 Vias de sinalização disparadas pelos receptores NMDA

Os receptores NMDA foram amplamente descritos com participação direta na perda neuronal com o envolvimento de MAP cinases (p38 e c-JNK) (MANABE e LIPTON, 2003; MUNEMASA et al., 2006), caspase-3 (KWONG e LAM, 2000; CHEN et al., 2001; ALAVEZ et al., 2006) entre outras. Sendo assim, o bloqueio dos

receptores NMDA poderia, então, ser utilizado do tratamento de diversas doenças. Entretanto, a administração de antagonistas desses receptores também pode resultar no aumento da morte neuronal (IKONOMIDOU e TURSKI, 2002).

Outro aspecto interessante é que apesar das células ganglionares serem as que mais expressam receptores NMDA, a morte não ocorre simultaneamente em todas as células após o estímulo degenerativo (OSBORNE et al., 1999; ULLIAN et al., 2004), ou seja, é possível que outras vias além da morte possam ser disparadas.

Neste sentido, foi demonstrado que a ativação crônica dos receptores NMDA é capaz de proteger as células retinianas diferenciadas contra a exposição ao glutamato (ROCHA et al., 1999). Reforçando essa idéia alguns fatores, tais como o BDNF (MARTINS et al., 2005) e as proteínas PI3-K-Akt (LUO et al., 2003; MANABE e LIPTON, 2003) e ERK1/2-CREB (YING et al., 2002) foram disparados após ativação desses receptores, resultando na sobrevivência neuronal.

Por muitos anos acreditou-se que o influxo de cálcio gerado pela ativação dos receptores NMDA era o único responsável por controlar e disparar a resposta na célula. Assim, níveis moderados de ativação eram considerados benéficos enquanto a sua ativação excessiva, e subsequente alto influxo de cálcio, degenerativo (HARDINGHAM e BADING, 2011).

Entretanto, atualmente o paradoxo dos receptores NMDA tem sido explicado por alguns autores pela combinação das subunidades que formam o receptor e a sua localização, e neste sentido é descrito que sua presença na região sináptica desencadeia a sobrevivência, enquanto a extra-sináptica a morte (TOVAR e WESTBROOK, 1999; PAPADIA, 2008).

Com relação à combinação das subunidades, o disparo das vias de sinalização de morte e de sobrevivência pode ser reflexo da presença de subunidades específicas (NR1, NR2A-D, NR3A-B) no receptor (CULL-CANDY e LESZKIEWICZ, 2004; PAOLETTI e NEYTON, 2006). Essa possibilidade poderia ser justificada pelo seguinte fato: o domínio C-terminal intracelular das subunidades NR2A-D é a região menos conservada na seqüência de amino ácidos (IKEDA et al., 1992) e é ela a responsável por promover a interação com diversas proteínas intracelulares.

No caso da proteína PSD-95, a inibição da sua associação com NR2 aumenta a excitotoxicidade, sugerindo a sua participação na neuroproteção (GARDONI et al.,

2002). Entretanto, uma análise mais específica revelou que a interação entre PSD-95 com NR2B potencializa a morte neuronal (AARTS et al., 2002). Além disso, PTEN, conhecida por desencadear a morte celular pela inibição da via Akt, é capaz de interagir com NR2B, mas não com NR2A (NING et al., 2004). Ou seja, cada subunidade pode disparar mecanismos moleculares distintos dependendo da proteína que está associada a ela.

Assim como as proteínas acima descritas, muitas outras podem se ligar ao domínio C-terminal das subunidades dos receptores NMDA após a sua ativação, gerando diferentes respostas celulares. Por exemplo, os receptores NMDA podem interagir com proteínas que controlam a atividade das GTPases Rho, participando de eventos, como a regulação dendrítica (TOLIAS et al., 2005; NAKAZAWA et al., 2008).

1.5 GTPases Rho

Atualmente, mais de 20 membros da família das GTPases Rho (*Ras-homology*) já foram descritos, sendo RhoA (*Ras homologous member A*), Rac1 (*Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1*) e Cdc42 (*Cell division cycle 42*) as mais estudadas.

Essas proteínas possuem baixo peso molecular (21-25 kDa) e ciclam entre um estado ativo (ligadas ao GTP) e inativo (ligadas ao GDP) reguladas pelos GEFs (*guanine nucleotide exchange factors*) e GAPs (*GTPase-activating proteins*), respectivamente (RIDLEY, 2001; ETIENNE-MANNEVILLE e HALL, 2002; BOS et al., 2007). Os GEFs são mediadores do desligamento de GDP associado às GTPases Rho, facilitando a ligação do GTP; e os GAPs, por sua vez, promovem a atividade catalítica intrínseca, inativando essas proteínas (SCHMIDT e HALL, 2002) (**Figura 4**).

No entanto, existe outro mecanismo de regulação das GTPases Rho através dos GDIs (**GDP dissociation inhibitors**). Esses inibidores possuem a capacidade de interagir com as GTPases Rho formando um complexo que impede a dissociação do GDP (UEDA et al., 1990), ou ainda inibem a atividade catalítica intrínseca (OLOFSSON, 1999) dessas proteínas (**Figura 4**).

A ligação de GTP ou GDP nas GTPases Rho promove variações na conformação da proteína em dois loops chamados de região I e II, que corresponde no caso de Cdc42 aos aminoácidos 26-45 e de Rac 59-74 (IHARA et al., 1998).

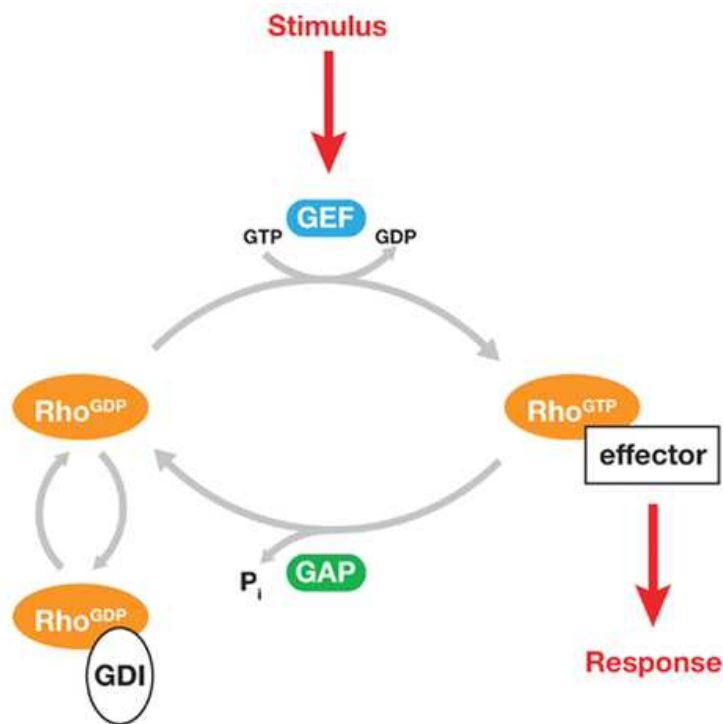


Figura 4. As GTPases Rho ciclam entre o estado ativo e inativo controlado por GEFs e GAPs, respectivamente. Além disso, os GDIs atuam como moduladores destas proteínas (Fonte: JAFE e HALL, 2005).

Uma vez ativada, a proteína Rho é translocada do citoplasma para a membrana da célula, onde se associa com seus efetores, prosseguindo a via de sinalização (MOLNÁR et al., 1997; HALL, 2005).

Inicialmente essas proteínas foram descritas como reguladoras da polimerização do citoesqueleto de actina, mas atualmente sabe-se que podem estar envolvidas na regulação de vários outros processos celulares, tais como: ciclo celular, diferenciação, tráfego de vesículas, sobrevivência e apoptose (HALL, 1998; ETIENNE-MANNEVILLE e HALL, 2002; SCHMIDT e HALL, 2010).

Em vista do envolvimento das GTPases Rho em diversos processos celulares, grandes esforços estão sendo realizados para identificar os seus diferentes efetores. Aproximadamente mais de 30 potenciais efetores das GTPases Rho já foram identificados (BISHOP e HALL, 2000).

Dentre os efetores de Rac, PAK (*p21-activated kinase*) é o mais bem caracterizado (WELLS e JONES, 2010). Em mamíferos são conhecidas 6 isoformas PAK1-6 (ARIAS-ROMERO e CHERNOFF, 2008) que estão divididas em duas classes principais, Grupo I (PAK1-3) e Grupo II (PAK4-6) de acordo com a semelhança estrutural (JAFFER e CHERNOFF, 2002; KREIS e BARNIER, 2009).

Rac interage com as PAKs e com p67 (componente de NADPH oxidase) através de uma região próxima ao domínio carboxi-terminal (aminoácido 143-175). A análise estrutural dessa interação revelou ainda que essas proteínas ativas inibem a interação intramolecular autoinibitória, promovendo a exposição do domínio que se liga ao substrato (BAGRODIA e CERIONE, 1999; TU e WIGLER, 1999).

Algumas vias de sinalização conhecidas das GTPases Rho como a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) (CHENG et al., 2004; CACICEDO et al., 2005; VERMA et al., 2002; CHUNG et al., 2003) e JNK (LINSEMAN et al., 2001; LE et al., 2005) foram observadas regulando a morte celular, enquanto PI3-K, PKB e Akt, a sobrevivência (OZAKI et al., 2003; JIANG et al., 2003; KANEKURA et al., 2005).

Na retina, estudos do nosso laboratório demonstraram que Rac1 esteve presente em núcleos apoptóticos de fotorreceptores nos modelos de degenerações induzida por luz ou hereditária (BELMONTE et al., 2006), e que a expressão gênica dos seus efetores PAK3 e PAK4 foi aumentada, enquanto PAK5 permaneceu inalterada. Posteriormente, Haruta et al. (2010) confirmaram a participação de Rac1 na degeneração dos fotorreceptores através do animal *knockout* condicional para esta proteína.

De modo geral, até recentemente, a correlação existente entre os receptores de glutamato e as GTPases Rho no sistema nervoso central abordava os processos de sinaptogênese e dendritogênese que ocorrem durante o desenvolvimento (WONG et al., 2000; HENLE et al., 2006). Apesar de ter sido demonstrado que a excitotoxicidade por glutamato pode ocasionar a morte celular com o envolvimento de RhoA em cultura de neurônios corticais (SEMENOVA et al., 2007) e na retina de ratos (REF), ainda não existem evidências do envolvimento da GTPase Rac1 nesse processo.

6 CONCLUSÕES

- Os receptores NMDA formados pelas subunidades NR2B, mas não pelas subunidades NR2C/D participam da morte neuronal induzida por glutamato e NMDA. O antagonista de NR2B (Ro 25-6981), mas não de NR2C/D (PPDA) reduziu a liberação de LDH e o aparecimento de células TUNEL.
- Rac1 parece desempenhar o papel de proteína sinalizadora da via de morte neuronal. O NSC 23766 reduziu a liberação de LDH e o aparecimento de células TUNEL-positivas induzida por excitotoxicidade.
- As células gliais de Müller participam da morte neuronal induzida pela excitotoxicidade, possivelmente via liberação de TNF- α produzida pela ativação de Rac1. A imunohistoquímica revelou que a distribuição de Rac1 ativo nos processos da glia e a sua inibição reduz a produção de TNF- α e a morte neuronal após o tratamento com NMDA.
- A ativação dos receptores NMDA formados pelas subunidades NR2B controlam a ativação de Rac1 e a produção de TNF- α pelas células de Müller, o que resulta na morte neuronal.

REFERÊNCIAS

AARTS, M.; LIU, Y.; LIU, L.; BESSHOH, S.; ARUNDINE, M.; GURD, J. W.; WANG, Y. T.; SALTER, M. W.; TYMIANSKI, M. Treatment of ischemic brain damage by perturbing NMDA receptor-PSD-95 protein interactions. **Science**, v. 298, n. 5594, p. 846-50, 2002.

AARTS, M. M.; TYMIANSKI, M. Novel treatment of excitotoxicity: targeted disruption of intracellular signalling from glutamate receptors. **Biochem. Pharmacol.**, v. 15, n. 66, p. 877-86, 2003.

ADAMS, S. M.; DE RIVERO VACCARI, J. C.; CORRIVEAU, R. A. Pronounced cell death in the absence of NMDA receptors in the developing somatosensory thalamus. **J. Neurosci.**, v. 24, n. 42, p. 9441-50, 2004.

ALAVEZ, S.; BLANCAS, S.; MORÁN, J. Effect of N-methyl-D-aspartate receptor blockade on caspase activation and neuronal death in the developing rat cerebellum. **Neurosci. Lett.**, v. 404, n.1-2, p. 176-81, 2006.

ANSON, L. C.; CHEN, P. E.; WYLLIE, D. J.; COLQUHOUN, D.; SCHOEPFER, R. Identification of amino acid residues of the NR2A subunit that control glutamate potency in recombinant NR1/NR2A NMDA receptors. **J. Neurosci.**, 18(2):581-9 p.

AOUN, P.; SIMPKINS, J. W.; AGARWAL, N. Role of PPAR-gamma ligands in neuroprotection against glutamate-induced cytotoxicity in retinal ganglion cells. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 44, n. 7, p. 2999-3004, 2003.

ARIAS-ROMERO, L. E.; CHERNOFF, J. A tale of two Paks. **Biol. Cell.**, v. 100, n. 2, p. 97-108, 2008.

BAGRODIA, S.; CERIONE, R. A. Pak to the future. **Trends Cell Biol.**, v. 9, n. 9, p. 350-5, 1999.

BAGRODIA, S.; DÉRIJARD, B.; DAVIS, R. J.; CERIONE, R. A. Cdc42 and PAK-mediated signaling leads to Jun kinase and p38 mitogen-activated protein kinase activation. **J. Biol. Chem.**, v. 270, n. 47, p. 27995-8, 1995.

BARBER, A. J.; LIETH, E.; KHIN, S. A.; ANTONETTI, D. A.; BUCHANAN, A. G.; GARDNER, T. W. Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. **J. Clin. Invest.** v. 102, n. 4, p. 783-91, 1998.

BARNSTABLE, C. J.; DRÄGER, U. C. Thy-1 antigen: a ganglion cell specific marker in rodent retina. **Neuroscience**, v. 11, n. 4, p. 847-55, 1984.

BEALE, R.; OSBORNE, N. N. Localization of the Thy-1 antigen to the surfaces of rat retinal ganglion cells. **Neurochem. Int.**, v. 4, n. 6, p. 587-95, 1982.

BELMONTE, M. A.; SANTOS, M. F.; KIHARA, A. H.; YAN, C. Y.; HAMASSAKI, D. E. Light-Induced photoreceptor degeneration in the mouse involves activation of the small GTPase Rac1. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 47, n. 3, p. 1193-200, 2006.

BERTRAND, J.; WINTON, M. J.; RODRIGUEZ-HERNÁNDEZ, N.; CAMPENOT, R. B.; MCKERRACHER, L. Application of Rho antagonist to neuronal cell bodies promotes neurite growth in compartmented cultures and regeneration of retinal ganglion cell axons in the optic nerve of adult rats. **J. Neurosci.**, v. 25, n. 5, p. 1113-21, 2005.

BISHOP, A. L.; HALL, A. Rho GTPases and their effector proteins. **Biochem. J.**, v. 348, n. 2, p. 241-55, 2000.

BOCKAERT, J.; PIN, J. P. Molecular tinkering of G protein-coupled receptors: an evolutionary success. **EMBO J.**, v. 18, n. 7, p. 1723-9, 1999.

BOLDIN, M. P.; GONCHAROV, T. M.; GOLTSEV, Y. V.; WALLACH, D. Involvement of MACH, a novel MORT1/FADD-interacting protease, in Fas/APO-1- and TNF receptor-induced cell death. **Cell**, v. 85, n. 6, p. 803-15, 1996.

BOS, J. L.; REHMANN, H.; WITTINGHOFER, A. GEFs and GAPs: Critical Elements in the Control of Small G Proteins. **Cell**, v. 129, n. 5, p. 865-877, 2007.

BOYCOTT, B.; WÄSSLE, H. Parallel processing in the mammalian retina: the Proctor Lecture. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 40, n. 7, p. 1313-1327, 1999.

BRANDSTÄTTER, J. H. Glutamate receptors in the retina: the molecular substrate for visual signal processing. **Curr. Eye Res.**, v. 25, n. 6, p. 327-31, 2002.

BRANDSTÄTTER, J. H.; KOULEN, P.; WÄSSLE, H. Diversity of glutamate receptors in the mammalian retina. **Vision Res.**, v. 38, n. 10, p. 1385-97, 1998.

BREDDT, D. S.; NICOLL, R. A. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. **Neuron**, v. 40, n. 2, p. 361-379, 2003.

BREWER, G. J.; TORRICELLI, J. R.; EVEGE, E. K.; PRIVE, P. J. Optimized survival of hippocampal neurons in B27-supplemented Neurobasal, a new serum-free medium combination. **J. Neurosci. Res.**, v. 35, n. 5, p. 567-576, 1993.

BRINGMANN, A.; IANDIEV, I.; PANNICKE, T.; WURM, A.; HOLLBORN, M.; WIEDEMANN, P.; OSBORNE, N. N.; REICHENBACH, A. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. **Prog. Retina Eye Res.**, v. 28, n. 6, p. 423-451, 2009.

BUI, B. V.; HU, R. G.; ACOSTA, M. L.; DONALDSON, P.; VINGRYS, A. J.; KALLONIATIS, M. Glutamate metabolic pathways and retinal function. **J. Neurochem.**, v. 111, n. 2, p. 589-99, 2009.

BURNASHEV, N.; KHODOROVA, A.; JONAS, P.; HELM, P. J.; WISDEN, W.; MONYER, H.; SEEBURG, P. H.; SAKMANN, B. Calcium-permeable AMPA-kainate

receptors in fusiform cerebellar glial cells. **Science**, v. 256, n. 5063, p. 1566-70, 1992.

CACICEDO, J. M.; BENJACHAREOWONG, S.; CHOU, E.; RUDERMAN, N. B.; IDO, Y. Palmitate-induced apoptosis in cultured bovine retinal pericytes: roles of NAD(P)H oxidase, oxidant stress, and ceramide. **Diabetes**, v. 54, n. 6, p. 1838-1845, 2005.

CARROLL, R. C.; ZUKIN, R. S. NMDA-receptor trafficking and targeting: implications for synaptic transmission and plasticity. **Trends Neurosci.** v. 25, n. 11, p. 571-7, 2002.

CARTER-DAWSON, L.; CRAWFORD, M. L.; HARWERTH, R. S.; SMITH, E. L.; FELDMAN, R.; SHEN, F. F.; MITCHELL, C. K.; WHITETREE, A. Vitreal glutamate concentration in monkeys with experimental glaucoma. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 43, n. 8, p. 2633-7, 2002.

CASTILLO, C. A.; LEÓN, D. A.; BALLESTEROS-YÁÑEZ, I.; IGLESIAS, I.; MARTÍN, M.; ALBASANZ, J. L. Glutamate differently modulates metabotropic glutamate receptors in neuronal and glial cells. **Neurochem. Res.**, v. 35, n. 7, p. 1050-63, 2010.

CHATTERTON, J. E.; AWOBULUYI, M.; PREMKUMAR, L. S.; TAKAHASHI, H.; TALANTOVA, M.; SHIN, Y.; CUI, J.; TU, S.; SEVARINO, K. A.; NAKANISHI, N.; TONG, G.; LIPTON, S. A.; ZHANG, D. Excitatory glycine receptors containing the NR3 family of NMDA receptor subunits. **Nature**, v. 415, n. 6873, p. 793-798, 2002.

CHAUDHARY, P.; AHMED, F.; SHARMA, S. C. MK801-a neuroprotectant in rat hypertensive eyes. **Brain Res.**, v. 792, n. 1, p. 154-8, 1998.

CHEN, H. S.; LIPTON, S. A. Pharmacological implications of two distinct mechanisms of interaction of memantine with N-methyl-D-aspartate-gated channels. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 314, n. 3, p. 961-71, 2005.

CHEN, H. S.; LIPTON, S. A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists. **J. Neurochem.**, v. 97, n. 6, p. 1611-26, 2006.

CHEN, M.; LU, T. J.; CHEN, X. J.; ZHOU, Y.; CHEN, Q.; FENG, X. Y.; XU, L.; DUAN, W. H.; XIONG, Z. Q. Differential roles of NMDA receptor subtypes in ischemic neuronal cell death and ischemic tolerance. **Stroke**, v. 39, n. 11, p. 3042-3048, 2008.

CHEN, P. E.; WYLLIE, D. J. Pharmacological insights obtained from structure-function studies of ionotropic glutamate receptors. **Br. J. Pharmacol.**, v. 147, n. 8, p. 839-53, 2006.

CHEN, T. A.; YANG, F.; COLE, G. M.; CHAN, S. O. Inhibition of caspase-3-like activity reduces glutamate induced cell death in adult rat retina. **Brain Res.**, v. 904, n. 1, p. 177-88, 2001.

CHENARD, B. L.; MENNITI, F. S. Antagonists selective for NMDA receptors containing the NR2B subunit. **Curr. Pharm. Des.**, v. 5, n. 5, p. 381-404, 1999.

CHENG, T. L.; SYMONS, M.; JOU, T. S. Regulation of anoikis by Cdc42 and Rac1. **Exp. Cell Res.**, v. 295, n. 2, p. 497-511, 2004.

CHOI, D. W. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. **Trends Neurosci.**, v. 11, n. 10, p. 465-469, 1998.

CHOI, D. W. Excitotoxic cell death. **J. Neurobiol.**, v. 23, n. 9, p. 1261-76. 1992.

CHUNG, H. J.; HUANG, Y. H.; LAU, L. F.; HUGANIR, R. L. Regulation of the NMDA receptor complex and trafficking by activity-dependent phosphorylation of the NR2B subunit PDZ ligand. **J. Neurosci.**, v. 24, n. 45, p. 10248-59, 2004.

CHUNG, Y. M.; BAE, Y. S.; LEE, S. Y. Molecular ordering of ROS production, mitochondrial changes, and caspase activation during sodium salicylate-induced apoptosis. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 34, n. 4, p. 434-42, 2003.

COTINET, A.; GOUREAU, O.; HICKS, D.; THILLAYE-GOLDENBERG, B.; DE KOZAK, Y. Tumor necrosis factor and nitric oxide production by retinal Müller glial cells from rats exhibiting inherited retinal dystrophy. **Glia**, v. 20, n. 1, p. 59-69. 1997.

CULL-CANDY, S.; BRICKLEY, S.; FARRANT, M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 11, n. 3, p. 327-35, 2001.

CULL-CANDY, S. G.; LESZKIEWICZ, D. N. Role of distinct NMDA receptor subtypes at central synapses. **Sci. STKE.**, v. 2004, n. 255, p. 1-9, 2004.

DE BLASI, A.; CONN, P. J.; PIN, J.; NICOLETTI, F. Molecular determinants of metabotropic glutamate receptor signaling. **Trends. Pharmacol. Sci.**, v. 22, n. 3, p. 114-20, 2001.

DE KOZAK, Y.; NAUD, M. C.; BELLOT, J.; FAURE, J. P.; HICKS, D. Differential tumor necrosis factor expression by resident retinal cells from experimental uveitis-susceptible and -resistant rat strains. **J. Neuroimmunol.**, v. 55, n. 1, p. 1-9, 1994.

DI POLO, A.; AIGNER, L. J.; DUNN, R. J.; BRAY, G. M.; AGUAYO, A. J. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Müller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 95, n. 7, p. 3978-83, 1998.

DI, X.; BULLOCK, R.; WATSON, J.; FATOUROS, P.; CHENARD, B.; WHITE, F.; CORWIN, F. Effect of CP101,606, a novel NR2B subunit antagonist of the N-methyl-D-aspartate receptor, on the volume of ischemic brain damage of cytotoxic brain edema after middle cerebral artery occlusion in the feline brain. **Stroke**, v. 28, n. 11, p. 2244-2251, 1997.

DINGLEDINE, R.; BORGES, K.; BOWIE, D.; TRAYNELIS, S. F. The glutamate receptor ion channels. **Pharmacol. Rev.**, v. 51, n. 1, p. 7-61, 1999.

DONG, Y.; BENVENISTE, E. N. Immune function of astrocytes. **Glia**, v. 36, n. 2, p. 180-90. 2001.

DREYER, E. B.; ZURAKOWSKI, D.; SCHUMER, R. A.; PODOS, S. M.; LIPTON, S. A. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. **Arch. Ophthalmol.**, v. 114, n. 3, p. 299-305, 1996.

DUNCAN, J. R.; LAWRENCE, A. J. The role of metabotropic glutamate receptors in addiction: Evidence from preclinical models. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 2011.

EHINGER, B. Connexions between retinal neurons with identified neurotransmitters. **Vision Res.**, v. 23, n. 11, p. 1281-91, 1983.

ETIENNE-MANNEVILLE, S.; HALL, A. Rho GTPases in cell biology. **Nature**, v. 420, n. 6916, p. 629-35, 2002.

EULER, T.; WÄSSLE, H. Immunocytochemical identification of cone bipolar cells in the rat retina. **J. Comp. Neurol.**, v. 361, n. 3, p. 461-78, 1995.

FADEN, A. I.; DEMEDIUK, P.; PANTER, S. S.; VINK, R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. **Science**, v. 244, n. 4906, p. 798-800, 1989.

FADEN, A. I.; LEMKE, M.; SIMON, R. P.; NOBLE, L. J. N-methyl-D-aspartate antagonist MK801 improves outcome following traumatic spinal cord injury in rats: behavioral, anatomic, and neurochemical studies. **J. Neurotrauma.**, v. 5, n. 1, p. 33-45, 1988.

FAN, W.; AGARWAL, N.; KUMAR, M. D.; COOPER, N. G. Retinal ganglion cell death and neuroprotection: Involvement of the CaMKII α gene. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 139, n. 2, p. 306-316, 2005.

FERREIRA, I. L.; DUARTE, C. B.; CARVALHO, A. P. Ca²⁺ influx through glutamate receptor-associated channels in retina cells correlates with neuronal cell death. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 302, n. 1-3, p. 153-62, 1996.

FISCHER, A. J. Neural regeneration in the chick retina. **Prog. Retin. Eye Res.**, v. 24, n. 2, p. 161-182, 2005.

FISCHER, A. J.; BONGINI, R. Turning Müller glia into neural progenitors in the retina. **Mol. Neurobiol.**, v. 42, n. 3, p. 199-209, 2010.

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

FISCHER, G.; MUTEL, V.; TRUBE, G.; MALHERBE, P.; KEW, J. N.; MOHACSI, E.; HEITZ, M. P.; KEMP, J. A. Ro 25-6981, a highly potent and selective blocker of N-methyl-D-aspartate receptors containing the NR2B subunit. Characterization *in vitro*. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 283, n. 3, p. 1285-92, 1997.

FLETCHER, E. L.; HACK, I.; BRANDSTÄTTER, J. H.; WÄSSLE, H. Synaptic localization of NMDA receptor subunits in the rat retina. **J. Comp. Neurol.**, v. 420, n. 1, p. 98-112, 2000.

FONTAINE, V.; MOHAND-SAID, S.; HANOTEAU, N.; FUCHS, C.; PFIZENMAIER, K.; EISEL, U. Neurodegenerative and neuroprotective effects of tumor Necrosis factor (TNF) in retinal ischemia: opposite roles of TNF receptor 1 and TNF receptor 2. **J. Neurosci.**, v. 22, n. 7, p. 216, 2002.

FRANSEN, A.; SCHOUSBOE, A. AMPA receptor-mediated neurotoxicity: role of Ca²⁺ and desensitization. **Neurochem. Res.**, v. 28, n. 10, p. 1495-1499, 2003.

FURUKAWA, H.; GOUAUX, E. Mechanisms of activation, inhibition and specificity: crystal structures of the NMDA receptor NR1 ligand-binding core. **EMBO J.**, v. 22, n. 12, p. 2873-85, 2003.

GANESH, B. S.; CHINTALA, S. K. Inhibition of reactive gliosis attenuates excitotoxicity-mediated death of retinal ganglion cells. **PLoS One.**, v. 6, n. 3, p. 18305, 2011.

GARCIA-VALENZUELA, E.; SHAREEF, S.; WALSH, J.; SHARMA, S. C. Programmed cell death of retinal ganglion cells during experimental glaucoma. **Exp. Eye Res.**, v. 61, n. 1, p. 33-44, 1995.

GARDONI, F.; BELLONE, C.; VIVIANI, B.; MARINOVICH, M.; MELI, E.; PELLEGRINI-GIAMPIETRO, D. E.; CATTABENI, F.; DI LUCA, M. Lack of PSD-95 drives hippocampal neuronal cell death through activation of an alpha CaMKII transduction pathway. **Eur. J. Neurosci.**, v. 16, n. 5, p. 777-86, 2002.

GILLING, K.; JATZKE, C.; WOLLENBURG, C.; VANEJEVS, M.; KAUSS, V.; JIRGENSONS, A.; PARSONS, C. G. A novel class of amino-alkylcyclohexanes as uncompetitive, fast, voltage-dependent, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists *in vitro* characterization. **J. Neural. Transm.**, v. 114, n. 12, p. 1529-1537, 2007.

GOEBEL, D. J.; POOSCH, M. S. Transient down-regulation of NMDA receptor subunit gene expression in the rat retina following NMDA-induced neurotoxicity is attenuated in the presence of the non-competitive NMDA receptor antagonist MK-801. **Exp. Eye Res.**, v. 72, n. 5, p. 547-58, 2001.

GOGAS, K. R. Glutamate-based therapeutic approaches: NR2B receptor antagonists. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 6, n. 1, p. 68-74, 2006.

GOHDO, T.; UEDA, H.; OHNO, S.; IJIMA, H.; TSUKAHARA, S. Heat shock protein 70 expression increased in rabbit Müller cells in the ischemia-reperfusion model. **Ophthalmic. Res.**, v. 33, n. 5, p. 298-302, 2001.

GOLLISCH, T.; MEISTER, M. Modeling convergent ON and OFF pathways in the early visual system. **Biol. Cybern.**, v. 99, n. 4-5, p. 263-78, 2008.

GOUAUX, E. Structure and function of AMPA receptors. **J. Physiol.**, v. 15, n. 554, p. 249-53, 2004.

GOUREAU, O.; HICKS, D.; COURTOIS, Y.; DE KOZAK, Y. Induction and regulation of nitric oxide synthase in retinal Müller glial cells. **J. Neurochem.**, v. 63, n. 1, p. 310-7, 1994.

GROC, L.; HEINE, M.; COUSINS, S. L.; STEPHENSON, F. A.; LOUNIS, B.; COGNET, L.; CHOQUET, D. NMDA receptor surface mobility depends on NR2A-2B subunits. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 103, n. 49, p. 18769-74, 2006.

GRÜNDER, T.; KOHLER, K.; KALETTA, A.; GUENTHER, E. The distribution and developmental regulation of NMDA receptor subunit proteins in the outer and inner retina of the rat. **J. Neurobiol.** v. 44, n. 3, p. 333-42, 2000.

GUENTHER, E.; SCHMID, S.; GRANTYN, R.; ZRENNER, E. *In vitro* identification of retinal ganglion cells in culture without the need of dye labeling. **J. Neurosci. Methods.**, v. 51, n. 2, p. 177-81, 1994.

HABERECHE, M. F.; MITCHELL, C. K.; LO, G. J.; REDBURN, D. A. N-methyl-D-aspartate-mediated glutamate toxicity in the developing rabbit retina. **J. Neurosci. Res.**, v. 47, n. 4, p. 416-426, 1997.

HAHN, J. S.; AIZENMAN, E.; LIPTON, S. A. Central mammalian neurons normally resistant to glutamate toxicity are made sensitive by elevated extracellular Ca²⁺: toxicity is blocked by the N-methyl-D-aspartate antagonist MK-801. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 85, n. 17, p. 6556-6560, 1988 .

HAKOSHIMA, T.; SHIMIZU, T.; MAESAKI, R. Structural basis of the Rho GTPase signaling. **J. Biochem.**, v. 134, n. 3, p. 327-31, 2003.

HALL A. Rho GTPases and the actin cytoskeleton. **Science**, v. 279, n. 5350, p. 509-514, 1998.

HALL, A. Rho GTPases and the control of cell behaviour. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 33, n. 5, p. 891-895, 2005.

HAMA, Y.; KATSUKI, H.; SUMINAKA, C.; KUME, T.; AKAIKE, A. Chloride-dependent acute excitotoxicity in adult rat retinal ganglion cells. **Neuropharmacology**, v. 55, n. 5, p. 677-686, 2008.

HAMASSAKI-BRITTO, D. E.; HERMANS-BORGMEYER, I.; HEINEMANN, S.; HUGHES, T. E. Expression of glutamate receptor genes in the mammalian retina: the localization of GluR1 through GluR7 mRNAs. **J. Neurosci.**, v. 13, n. 5, p. 1888-1898, 1993.

HANKINS, M. W.; PEIRSON, S. N.; FOSTER, R. G. Melanopsin: an exciting photopigment. **Trends. Neurosci.** v. 31, n. 1, p. 27-36, 2008.

HARADA, C.; GUO, X.; NAMEKATA, K.; KIMURA, A.; NAKAMURA, K.; TANAKA, K.; PARADA, L. F.; HARADA, T. Glia- and neuron-specific functions of TrkB signalling during retinal degeneration and regeneration. **Nat. Commun.**, n. 2, p. 189, 2011.

HARADA, T.; HARADA, C.; KOHSAKA, S.; WADA, E.; YOSHIDA, K.; OHNO, S.; MAMADA, H.; TANAKA, K.; PARADA, L. F.; WADA, K. Microglia-Müller glia cell interactions control neurotrophic factor production during light-induced retinal degeneration. **J. Neurosci.**, v. 22, n. 21, p. 9228-36, 2002.

HARDINGHAM, G. E. Pro-survival signalling from the NMDA receptor. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 34, n. 5, p. 936-8, 2006.

HARDINGHAM, G. E.; BADING, H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 11, n. 10, p. 682-696, 2010.

HARUTA, M.; BUSH, R. A.; KJELLSTROM, S.; VIJAYASARATHY, C.; ZENG, Y.; LE, Y. Z.; SIEVING, P. A. Depleting Rac1 in mouse rod photoreceptors protects them from photo-oxidative stress without affecting their structure or function. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 106, n. 23, p. 9397-402, 2009.

HATORI, M.; PANDA, S. The emerging roles of melanopsin in behavioral adaptation to light. **Trends. Mol. Med.**, v. 16, n. 10, p. 435-446, 2010.

HATTON, C. J.; PAOLETTI, P. Modulation of triheteromeric NMDA receptors by N-terminal domain ligands. **Neuron**, v. 46, n. 2, p. 261-274, 2005.

HEHLGANS, T.; PFEFFER, K. The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. **Immunology**, v. 115, n. 1, p. 1-20, 2005.

HENLE, F.; FISCHER, C.; MEYER, D.K.; LEEMHUIS, J. Vasoactive intestinal peptide and PACAP38 control N-methyl-D-aspartic acid-induced dendrite motility by modifying the activities of Rho GTPases and phosphatidylinositol 3-kinases. **J. Biol. Chem.**, v. 281, n. 34, p. 24955-69, 2006.

HERNÁNDEZ, M.; GUERRIKAGOITIA, I.; MARTÍNEZ-MILLAN, L.; VECINO, E. NMDA-receptor blockade enhances cell apoptosis in the developing retina of the postnatal rat. **Int. J. Dev. Biol.**, v. 51, n. 2, p. 117-22, 2007.

HICKS, D.; COURTOIS Y. The growth and behaviour of rat retinal Müller cells in vitro 1: an improved method for isolation and culture. **Exp. Eye Res.**, v. 51, n. 2, p. 119-129, 1990.

HIRAI, H.; KIRSCH, J.; LAUBE, B.; BETZ, H.; KUHSE, J. The glycine binding site of the N-methyl-D-aspartate receptor subunit NR1: identification of novel determinants of co-agonist potentiation in the extracellular M3-M4 loop region. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 93, n. 12, p. 6031-6, 1996.

HOFMANN, H. D.; SCHULZ-KEY, S.; HERTLE, D.; KIRSCHNEW, M. Organotypic Cultures of the Rat Retina. New Methods for Culturing Cells from Nervous Tissues. **BioValley Monogr. Basel Karger**. p. 58-73, 2005.

HOLLMANN, M.; HEINEMANN, S. Cloned glutamate receptors. **Annu. Rev. Neurosci.**, n. 17, p. 31-108, 1994.

HOUAMED, K. M.; KUIJPER, J. L.; GILBERT, T. L.; HALDEMAN, B. A.; O'HARA, P. J.; MULVIHILL, E. R.; ALMERS, W.; HAGEN, F. S. Cloning, expression, and gene structure of a G protein-coupled glutamate receptor from rat brain. **Science**, v. 252, n. 5010, p. 1318-21, 1991.

HUANG, W.; FILETA, J.; GUO, Y.; GROSSKREUTZ, C. L. Downregulation of Thy1 in retinal ganglion cells in experimental glaucoma. **Curr. Eye Res.**, v. 31, n. 3, p. 265-71, 2006.

HUETTNER, J. E.; BEAN, B. P. Block of N-methyl-D-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: selective binding to open channels. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 85, n. 4, p. 1307-11, 1988.

HUME, R.I.; DINGLEDINE, R.; HEINEMANN, S. F. Identification of a site in glutamate receptor subunits that controls calcium permeability. **Science**, v. 253, n. 5023, p. 1028-31, 1991.

IHARA, K.; MURAGUCHI, S.; KATO, M.; SHIMIZU, T.; SHIRAKAWA, M.; KURODA, S.; KAIBUCHI, K.; HAKOSHIMA, T. Crystal structure of human RhoA in a dominantly active form complexed with a GTP analogue. **J. Biol. Chem.**, v. 273, n. 16, p. 9656-66, 1998.

IKEDA, K.; NAGASAWA, M.; MORI, H.; ARAKI, K.; SAKIMURA, K.; WATANABE, M.; INOUE, Y.; MISHINA, M. Cloning and expression of the epsilon 4 subunit of the NMDA receptor channel. **FEBS Lett.**, v. 313, n. 1, p. 34-8, 1992.

IKEDA, K.; TANIHARA, H.; HONDA, H.; TATSUNO, T.; NOGUCHI, H.; NAKAYAMA, C. BDNF attenuates retinal cell death caused by chemically induced hypoxia in rats. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 40, n. 9, p. 2130-40, 1999.

IKONOMIDOU, C.; BOSCH, F.; MIKSA, M.; BITTIGAU, P.; VOCKLER, J.; DIKRANIAN, K.; TENKOVA, T. I.; STEFOVSKA, V.; TURSKI, L.; OLNEY, J. W. Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. **Science**, v. 83, n. 5398, p. 70-4, 1999.

IKONOMIDOU, C.; STEFOVSKA, V.; TURSKI, L. Neuronal death enhanced by N-methyl-D-aspartate antagonists. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 97, n. 23, p. 12885-90, 2000.

IKONOMIDOU, C.; TURSKI, L. Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? **Lancet. Neurol.** v. 1, n. 6, p. 383-6, 2002.

JAFFER, Z.M.; CHERNOFF, J. p21-activated kinases: three more join the Pak. **Int. J. Biochem. Cell Biol.** v. 34, n. 7, p. 713-7, 2002.

JIANG, K.; ZHONG, B.; RITCHEY, C.; GILVARY, D.L.; HONG-GELLER, E.; WEI, S.; DJEU, J.Y. Regulation of Akt-dependent cell survival by Syk and Rac. **Blood**, v. 101, n. 1, p. 236-44, 2003.

JIN, S.; RAY, R. M.; JOHNSON, L. R. TNF-alpha/cycloheximide-induced apoptosis in intestinal epithelial cells requires Rac1-regulated reactive oxygen species. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.**, v. 294, n. 4, p. 928-937, 2008.

JINGAMI, H.; NAKANISHI, S.; MORIKAWA, K. Structure of the metabotropic glutamate receptor. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 13, n. 3, p. 271-8, 2003.

KALLONIATIS, M.; TOMISICH, G. Amino acid neurochemistry of the vertebrate retina. **Prog. Retina Eye Res.**, v. 18, n. 6, p. 811-66, 1999.

KANEKURA, K.; HASHIMOTO, Y.; KITA, Y.; SASABE, J.; AISO, S.; NISHIMOTO, I.; MATSUOKA, M. A Rac1/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt3 anti-apoptotic pathway, triggered by AlsinLF, the product of the ALS2 gene, antagonizes Cu/Zn-superoxide dismutase (SOD1) mutant-induced motoneuronal cell death. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 6, p. 4532-43, 2005.

KAPIN, M. A.; DOSHI, R.; SCATTON, B.; DESANTIS, L. M.; CHANDLER, M. L. Neuroprotective effects of eliprodil in retinal excitotoxicity and ischemia. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 40, n. 6, p. 1177-82, 1999.

KATO, H.; NARITA, M.; MIYATAKE, M.; YAJIMA, Y.; SUZUKI, T. Role of neuronal NR2B subunit-containing NMDA receptor-mediated Ca²⁺ influx and astrocytic activation in cultured mouse cortical neurons and astrocytes. **Synapse**, v. 59, n. 1, p. 10-7, 2006.

KEMP, J. A.; MCKERNAN, R. M. NMDA receptor pathways as drug targets. **Nat. Neurosci.**, v. 5, p. 1039-42, 2002.

KERN, T. S.; BARBER, A. J. Retinal ganglion cells in diabetes. **J. Physiol.**, v. 586, n. 18, p. 4401-8, 2008.

KEW, J. N.; KEMP, J. A. An allosteric interaction between the NMDA receptor polyamine and ifenprodil sites in rat cultured cortical neurones. **J. Physiol.**, v. 512, n. 1, p. 17-28, 1998.

KINNEY, W. A.; ABOU-GHARBIA, M.; GARRISON, D. T.; SCHMID, J.; KOWAL, D. M.; BRAMLETT, D. R.; MILLER, T. L.; TASSE, R. P.; ZALESKA, M. M.; MOYER, J. A. Design and synthesis of [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)-ethyl]phosphonic acid (EAA-090), a potent N-methyl-D-aspartate antagonist, via the use of 3-cyclobutene-1,2-dione as an achiral alpha-amino acid bioisostere. **J. Med. Chem.**, n. 41, p. 236-246, 1998.

KITAOKA, Y.; KITAOKA, Y.; KUMAI, T.; LAM, T. T.; KURIBAYASHI, K.; ISENOUMI, K.; MUNEMASA, Y.; MOTOKI, M.; KOBAYASHI, S.; UENO, S. Involvement of RhoA and possible neuroprotective effect of fasudil, a Rho kinase inhibitor, in NMDA-induced neurotoxicity in the rat retina. **Brain Res.**, v. 1018, n. 1, p. 111-118, 2004.

KÖHR, G.; JENSEN, V.; KOESTER, H.J.; MIHALJEVIC, A.L.; UTVIK, J.K.; KVELLO, A.; OTTERSEN, O.P.; SEEBURG, P.H.; SPRENGEL, R.; HVALBY, O. Intracellular domains of NMDA receptor subtypes are determinants for long-term potentiation induction. **J. Neurosci.**, v. 23, n. 34, p. 10791-9, 2003.

KOLB, H. The architecture of functional neural circuits in the vertebrate retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.** 35:2385-404 p. 1994.

KOLB, H. 2011. (<http://webvision.med.utah.edu/>).

KOWLURU, R. A.; KOPPOLU, P. Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: effect of antioxidant therapy. **Free Radic. Res.**, v. 36, n. 9, p. 993-9, 2002

KRAPIVINSKY, G.; KRAPIVINSKY, L.; MANASIAN, Y.; IVANOV, A.; TYZIO, R.; PELLEGRINO, C.; BEN-ARI, Y.; CLAPHAM, D. E.; MEDINA, I. The NMDA receptor is coupled to the ERK pathway by a direct interaction between NR2B and RasGRF1. **Neuron**, v. 40, n. 4, p. 775-84, 2003.

KREIS, P.; BARNIER, J. V. PAK signalling in neuronal physiology. **Cell Signal.**, v. 21, n. 3, p. 384-93, 2009.

KRISHNAMOORTHY, R. R.; AGARWAL, P.; PRASANNA, G.; VOPAT, K.; LAMBERT, W.; SHEEDLO, H. J.; PANG, I. H.; SHADE, D.; WORDINGER, R. J.; YORIO, T.; CLARK, A. F.; AGARWAL, N. Characterization of a transformed rat retinal ganglion cell line. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 86, n. 1-2, p.1-12, 2001.

KUBO, M.; ITO, E. Structural dynamics of an ionotropic glutamate receptor. **Proteins**, v. 56, n. 3, p. 411-9, 2004.

KURYATOV, A.; LAUBE, B.; BETZ, H.; KUHSE, J. Mutational analysis of the glycine-binding site of the NMDA receptor: structural similarity with bacterial amino acid-binding proteins. **Neuron**, v. 12, n. 6, p. 1291-300, 1994.

KUTSUWADA, T.; KASHIWABUCHI, N.; MORI, H.; SAKIMURA, K.; KUSHIYA, E.; ARAKI, K.; LAUBE, B.; KUHSE, J.; BETZ, H. Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors. **J Neurosci.**, v. 18, n. 8, p. 2954-61, 1998.

KWONG, J. M.; LAM, T. T. N -methyl- D -aspartate (NMDA) induced apoptosis in adult rabbit retinas. **Exp. Eye Res.**, v. 71, n. 4, p. 437-44, 2000.

LAABICH, A.; LI, G.; COOPER, N. G. Enhanced expression of TNF-R1 protein in NMDA-mediated cell death in the retina. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, v. 109, n. 1-2, p. 239-46, 2002.

LAGRÈZE, W. A.; DARSTEIN, M.; FEUERSTEIN, T. J.; OTTO, T.; LANDWEHRMEYER, G. B. N-methyl-D-aspartate receptor subunit mRNA expression in human retinal ganglion cells. **Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.**, v. 238, n. 6, p. 486-90, 2000.

LAMAS, M.; LEE-RIVERA, I.; LÓPEZ-COLOMÉ, A. M. Cell-specific expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in Müller glia and neurons from the chick retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 46, n. 10, p. 3570-7, 2005.

LAUBE, B.; KUHSE, J.; BETZ H. Evidence for a tetrameric structure of recombinant NMDA receptors. **J. Neurosci.**, v. 18, n. 8, p. 2954-61, 1998.

LAURIE, D. J.; SEEBURG, P. H. Ligand affinities at recombinant N-methyl-D-aspartate receptors depend on subunit composition. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 268, n. 3, p. 335-45, 1994.

LE, S. S.; LOUCKS, F. A.; UDO, H.; RICHARDSON-BURNS, S.; PHELPS, R. A.; BOUCHARD, R. J.; BARTH, H.; AKTORIES, K.; TYLER, K. L.; KANDEL, E. R.; HEIDENREICH, K. A.; LINSEMAN, D. A. Inhibition of Rac GTPase triggers a c-Jun- and Bim-dependent mitochondrial apoptotic cascade in cerebellar granule neurons. **J. Neurochem.**, v. 94, n. 4, p. 1025-39, 2005.

LEBRUN-JULIEN, F.; DUPLAN, L.; PERNET, V.; OSSWALD, I.; SAPIEHA, P.; BOURGEOIS, P.; DICKSON, K.; BOWIE, D; BARKER, P. A.; DI POLO, A. Excitotoxic death of retinal neurons *in vivo* occurs via a non-cell-autonomous mechanism. **J. Neurosci.**, v. 29, n. 17, p. 5536-45, 2009.

LEE, N. K.; CHOI, Y. G.; BAIK, J. Y.; HAN, S. Y.; JEONG, D. W.; BAE, Y. S.; KIM, N.; LEE, S. Y. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. **Blood**, v. 106, n. 3, p. 852-9, 2005.

LEHMANN, M.; FOURNIER, A.; SELLES-NAVARRO, I.; DERGHAM, P.; SEBOK, A.; LECLERC, N.; TIGYI, G.; MCKERRACHER, L. Inactivation of Rho signaling pathway promotes CNS axon regeneration. **J. Neurosci.**, v. 19, n. 17, p. 7537-47, 1999.

LEVY, D. I.; LIPTON, S. A. Comparison of delayed administration of competitive and uncompetitive antagonists in preventing NMDA receptor-mediated neuronal death. **Neurology**, n. 40, p. 852-855, 1990.

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.**, n. 24, p. 457-9, 2005.

LINSEMAN, D. A.; LAESSIG, T.; MEINTZER, M. K.; MCCLURE, M.; BARTH, H.; AKTORIES, K.; HEIDENREICH, K. A. An essential role for Rac/Cdc42 GTPases in cerebellar granule neuron survival. **J. Biol. Chem.**, v. 276, n. 42, p. 39123-31, 2001.

LIPTON, S. A. Freshly dissociated and cultured rodent retinal ganglion cells. In: Kettenman, H.; Grantyn, R. Practical electrophysiological methods. **Wiley Press**. P. 7-83, 1993.

LIPTON, S. A. NMDA receptors, glial cells, and clinical medicine. **Neuron**, v. 50, n. 1, p. 9-11, 2006.

LIPTON, S. A.; NICOTERA, P. Calcium, free radicals and excitotoxins in neuronal apoptosis. **Cell Calcium**, v. 23, n. 2-3, p. 165-71, 1998.

LIPTON, S. A.; NICOTERA, P. Calcium, free radicals and excitotoxins in neuronal apoptosis. **Cell Calcium**, v. 23, n. 2-3, p. 165-71, 1998.

LIU, Y.; WONG, T. P.; AARTS, M.; ROOYAKKERS, A.; LIU, L.; LAI, T. W.; WU, D. C.; LU, J.; TYMIANSKI, M.; CRAIG, A. M.; WANG, Y. T. NMDA receptor subunits have differential roles in mediating excitotoxic neuronal death both *in vitro* and *in vivo*. **J. Neurosci.**, v. 27, n. 11, p. 2846-57, 2007.

LUCAS, D. R.; NEWHOUSE, J. P. The toxic effect of sodium L-glutamate on the inner layers of the retina. **Am. Med. Assoc. Arch. Ophthalmol.**, n. 58, p. 193-201, 1957.

LUO, H. R.; HATTORI, H.; HOSSAIN, M. A.; HESTER, L.; HUANG, Y.; LEE-KWON, W.; DONOWITZ, M.; NAGATA, E.; SNYDER, S. H. Akt as a mediator of cell death. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 100, n. 20, p. 11712-7, 2003.

LYNCH, D. R.; GUTTMANN, R. P. Excitotoxicity: perspectives based on N-methyl-D-aspartate receptor subtypes. **J. Pharmacol. Exp Ther.**, v. 300, n. 3, p. 717-23, 2002.

LYNCH, D. R.; GUTTMANN, R. P. NMDA receptor pharmacology: perspectives from molecular biology. **Curr. Drug Targets.**, v. 2, n. 3, p. 215-31, 2001.

LYNCH, D. R.; SHIM, S. S.; SEIFERT, K. M.; KURAPATHI, S.; MUTEL, V.; GALLAGHER, M. J.; GUTTMANN, R. P. Pharmacological characterization of interactions of RO 25-6981 with the NR2B (epsilon2) subunit. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 416, n. 3, p. 185-95, 2001.

MADDEN, K. NMDA receptor antagonists and glycine site NMDA antagonists. **Curr. Med. Res. Opin.**, n. 2, p. 27-31, 2002.

MAHER, P.; HANNEKEN, A. The molecular basis of oxidative stress-induced cell death in an immortalized retinal ganglion cell line. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 46, n. 2, p. 749-57, 2005.

MALHERBE, P.; MUTEL, V.; BROGER, C.; PERIN-DUREAU, F.; KEMP, J. A.; NEYTON, J.; PAOLETTI, P.; KEW, J. N. Identification of critical residues in the amino terminal domain of the human NR2B subunit involved in the RO 25-6981 binding pocket. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 307, n. 3, p. 897-905, 2003.

MALINOW, R.; MALENKA, R. C. AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity. **Annu. Rev. Neurosci.**, n. 25, p. 103-26, 2002.

MANABE, S.; LIPTON, S. A. Divergent NMDA signals leading to proapoptotic and antiapoptotic pathways in the rat retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 44, n. 1, p. 385-92, 2003.

MARTEL, M. A.; WYLLIE, D. J.; HARDINGHAM, G. E. In developing hippocampal neurons, NR2B-containing N-methyl-D-aspartate receptors (NMDARs) can mediate signaling to neuronal survival and synaptic potentiation, as well as neuronal death. **Neuroscience**, n. 158, p. 334–343, 2009.

MARTINS, R. A.; SILVEIRA, M. S.; CURADO, M. R.; POLICE, A. I.; LINDEN, R. NMDA receptor activation modulates programmed cell death during early post-natal retinal development: a BDNF-dependent mechanism. **J. Neurochem.**, n. 95, p. 244-53, 2005.

MASLAND, R. H. Neuronal diversity in the retina. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 11, n. 4, p. 431-6, 2001.

MASU, M.; TANABE, Y.; TSUCHIDA, K.; SHIGEMOTO, R.; NAKANISHI, S. Sequence and expression of a metabotropic glutamate receptor. **Nature**, v. 349, n. 6312, p. 760-5, 1991.

MATHEW, S. J.; HAUBERT, D.; KRÖNKE, M.; LEPTIN, M. Looking beyond death: a morphogenetic role for the TNF signalling pathway. **J. Cell Sci.**, v. 122, n. 12, p. 1939-46, 2009.

MATUTE, C.; ALBERDI, E.; IBARRETXE, G.; SÁNCHEZ-GÓMEZ, M. V. Excitotoxicity in glial cells. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 447, n. 2-3, p. 239-46, 2002.

MAYER, M.L. Glutamate receptor ion channels. **Curr. Opin. Neurobiol.**, n. 15, p. 282-8, 2005.

MAYER, M. L.; ARMSTRONG, N. Structure and function of glutamate receptor ion channels. **Annu. Rev. Physiol.**, n. 66, p. 161-81, 2004.

MEGURO, H.; MASAKI, H.; KUMANISHI, T.; ARAKAWA, M.; MISHINA, M. Molecular diversity of the NMDA receptor channel. **Nature**, v. 358, n. 6381, p. 36-41, 1992.

MENNITI, F.; CHENARD, B.; COLLINS, M.; DUCAT, M.; SHALABY, I.; WHITE, F. CP-101,606, a potent neuroprotectant selective for forebrain neurons. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 331, n. 2-3, p. 117-26, 1997.

MICHEAU, O.; TSCHOPP, J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes. **Cell**, v. 114, n. 2, p. 181-90, 2003.

MOLNÁR, A.; THEODORAS, A.M.; ZON, L.I.; KYRIAKIS, J.M. Cdc42Hs, but not Rac1, inhibits serum-stimulated cell cycle progression at G1/S through a mechanism requiring p38/RK. **J. Biol.Chem.**, v. 272, n. 20, p. 13229-35, 1997.

MONYER, H.; BURNASHEV, N.; LAURIE, D.J.; SAKMANN, B.; SEEBURG, P.H. Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors. **Neuron**, v. 12, n. 3, p. 529-40, 1994.

MONYER, H.; SPRENGEL, R.; SCHOEPFER, R.; HERB, A.; HIGUCHI, M.; LOMELI, H.; BURNASHEV, N.; SAKMANN, B.; SEEBURG, P.H. Heteromeric NMDA

receptors: molecular and functional distinction of subtypes. **Science**, v. 256, n. 5060, p. 1217-21, 1992.

MORREALE, A.; VENKATESAN, M.; MOTT, H. R.; OWEN, D.; NIETLISPACH, D.; LOWE, P. N.; LAUE, E. D. Structure of Cdc42 bound to the GTPase binding domain of PAK. **Nat. Struct. Biol.**, v. 7, n. 5, p. 384-8, 2000.

MOTT, D. D.; DOHERTY, J. J.; ZHANG, S.; WASHBURN, M. S.; FENDLEY, M. J.; LYUBOSLAVSKY, P.; TRAYNELIS, S. F.; DINGLEDINE, R. Phenylethanolamines inhibit NMDA receptors by enhancing protein inhibition. **Nat. Neurosci.**, n. 8, p. 659-667, 1998.

MUNEMASA, Y.; OHTANI-KANEKO, R.; KITAOKA, Y.; KUMAI, T.; KITAOKA, Y.; HAYASHI, Y.; WATANABE, M.; TAKEDA, H.; HIRATA, K.; UENO, S. Pro-apoptotic role of c-Jun in NMDA-induced neurotoxicity in the rat retina. **J. Neurosci. Res.**, v. 83, n. 5, p. 907-18, 2006.

MUNEMASA, Y.; OHTANI-KANEKO, R.; KITAOKA, Y.; KURIBAYASHI, K.; ISENOUMI, K.; KOGO, J.; YAMASHITA, K.; KUMAI, T.; KOBAYASHI, S.; HIRATA, K.; UENO, S. Contribution of mitogen-activated protein kinases to NMDA-induced neurotoxicity in the rat retina. **Brain Res.**, v. 1044, n. 2, p. 227-240, 2005.

MUTEL, V.; BUCHY, D.; KLINGELSCHMIDT, A.; MESSER, J.; BLEUEL, Z.; KEMP, J. A.; RICHARDS, J. G. *In vitro* binding properties in rat brain of [3H]Ro 25-6981, a potent and selective antagonist of NMDA receptors containing NR2B subunits. **J. Neurochem.**, v. 70, n. 5, p. 2147-55, 1998.

NAKANISHI, N.; TU, S.; SHIN, Y.; CUI, J.; KUROKAWA, T.; ZHANG, D.; CHEN, H. S.; TONG, G.; LIPTON, S. A. Neuroprotection by the NR3A subunit of the NMDA receptor. **J. Neurosci.**, v. 29, n. 16, p. 5260-5, 2009.

NAKANISHI, S.; MASU, M. Molecular diversity and functions of glutamate receptors. **Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.**, n. 23, p. 319-48, 1994.

NAKAZAWA, T.; MATSUBARA, A.; NODA, K.; HISATOMI, T.; SHE, H.; SKONDRA, D.; MIYAHARA, S.; SOBRIN, L.; THOMAS, K. L.; CHEN, D. F.; GROSSKREUTZ, C. L.; HAFEZI-MOGHADAM, A.; MILLER, J. W. Characterization of cytokine responses to retinal detachment in rats. **Mol. Vis.**, n. 12, p. 867-78, 2006.

NAKAZAWA, T.; SHIMURA, M.; RYU, M.; NISHIDA, K.; PAGÈS, G.; POUYSSÉGUR, J.; ENDO, S. ERK1 plays a critical protective role against N-methyl-D-aspartate-induced retinal injury. **J. Neurosci. Res.**, v. 86, n. 1, p. 136-44, 2008.

NEUFELD, A. H.; LIU, B. Glaucomatous optic neuropathy: when glia misbehave. **Neuroscientist.**, n. 9, n. 6, p. 485-95, 2003.

NEWMAN, E. A. A dialogue between glia and neurons in the retina: modulation of neuronal excitability. **Neuron. Glia Biol.**, v. 1, n. 3, p. 245-252, 2004.

NEWMAN, E. A. Glial modulation of synaptic transmission in the retina. **Glia**, v. 47, n. 3, p. 268-74, 2004.

NICHOLLS, D. G.; BUDD, S. L.; CASTILHO, R. F.; WARD, M. W. Glutamate excitotoxicity and neuronal energy metabolism. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, n. 893, p. 1-12, 1999.

NICKELLS, R. W. Retinal ganglion cell death in glaucoma: the how, the why, and the maybe. **J. Glaucoma**, v. 5, n. 5, p. 345-56, 1996.

NING, K.; PEI, L.; LIAO, M.; LIU, B.; ZHANG, Y.; JIANG, W.; MIELKE, J. G.; LI, L.; CHEN, Y.; EL-HAYEK, Y. H.; FEHLINGS, M. G.; ZHANG, X.; LIU, F.; EUBANKS, J.; WAN, Q. Dual neuroprotective signaling mediated by downregulating two distinct phosphatase activities of PTEN. **J. Neurosci.**, v. 24, n. 16, p. 4052-60, 2004.

NONG, Y.; HUANG, Y. Q.; SALTER, M.W. NMDA receptors are movin' in. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 14, n. 3, p. 353-61, 2004.

OLOFSSON, B. Rho guanine dissociation inhibitors: pivotal molecules in cellular signalling. **Cell Signal**, v. 11, n. 8, p. 545-54, 1999.

OLNEY, J.; PRICE, M.; SALLES, K. S.; LABRUYERE, J.; FRIERDICH, G. MK-801 powerfully protects against N-methyl aspartate neurotoxicity. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 141, n. 3, p. 357-61, 1987.

OLNEY, J. W. Glutamate-induced retinal degeneration in neonatal mice: electron microscopy of the acutely evolving lesion. **J. Neuropathol. Exp. Neurol.**, n. 28, p. 455-474, 1969.

OLNEY, J. W.; ADAMO, N. J.; RATNER, A. Monosodium glutamate effects. **Science**, v. 172, n. 980, p. 294, 1971.

OLNEY, J. W.; HO, O. L. Brain damage in infant mice following oral intake of glutamate, aspartate or cysteine. **Nature**, n. 227, p. 609-611, 1970.

OLNEY, J. W.; IKONOMIDOU, C.; MOSINGER, J. L.; FRIERDICH, G. MK-801 prevents hypobaric-ischemic neuronal degeneration in infant rat brain. **J. Neurosci.**, n. 9, p. 1701-4, 1989.

OTO, S.; AKAGI, T.; KAGEYAMA, R.; AKITA, J.; MANDAI, M.; HONDA, Y.; TAKAHASHI, M. Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 101, n. 37, p. 13654-9, 2004.

OSBORNE, N. N.; DESANTIS, L.; BAE, J. H.; UGARTE, M.; WOOD, J. P.; NASH, M. S.; CHIDLOW, G. Topically applied betaxolol attenuates NMDA-induced toxicity to ganglion cells and the effects of ischaemia to the retina. **Exp. Eye Res.**, v. 69, n. 3, p. 331-42, 1999.

OZAKI, M.; HAGA, S.; ZHANG, H. Q.; IRANI, K.; SUZUKI, S. Inhibition of hypoxia/reoxygenation-induced oxidative stress in HGF-stimulated antiapoptotic

signaling: role of PI3-K and Akt kinase upon Rac1. **Cell Death Differ.**, v. 10, n. 5, p. 508-15 p. 2003.

PAASCHE, G.; HUSTER, D.; REICHENBACH, A. The glutathione content of retinal Müller (glial) cells: the effects of aging and of application of free-radical scavengers. **Ophthalmic. Res.**, n. 30, p. 351–360, 1998.

PAOLETTI, P.; NEYTON, J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v. 7, n. 1, p. 39-47, 2007.

PAPADIA, S.; HARDINGHAM, G. E. The dichotomy of NMDA receptor signaling. **Neuroscientist.**, v. 13, n. 6, p. 572-9, 2007.

PAPADIA, S.; SORIANO, F.X.; LÉVEILLÉ, F.; MARTEL, M. A.; DAKIN, K. A.; HANSEN, H. H.; KAINDL, A.; SIFRINGER, M.; FOWLER, J.; STEFOVSKA, V.; MCKENZIE, G.; CRAIGON, M.; CORRIVEAU, R.; GHAZAL, P.; HORSBURGH, K.; YANKNER, B. A.; WYLLIE, D. J.; IKONOMIDOU, C.; HARDINGHAM, G. E. Synaptic NMDA receptor activity boosts intrinsic antioxidant defenses. **Nat. Neurosci.**, v. 11, n. 4, p. 476-87, 2008.

PAPAKONSTANTI, E. A.; STOURNARAS, C. Tumor necrosis factor-alpha promotes survival of opossum kidney cells via Cdc42-induced phospholipase C-gamma1 activation and actin filament redistribution. **Mol. Biol. Cell**, v. 15, n. 3, p. 1273-86, 2004.

PENNICA, D.; NEDWIN, G. E.; HAYFLICK, J. S.; SEEBURG, P. H.; DERYNCK, R.; PALLADINO, M. A.; KOHR, W. J.; AGGARWAL, B. B.; GOEDDEL, D. V. Human tumour necrosis factor: Precursor structure, expression and homology to lymphocytotoxin. **Nature**, v. 312, n. 5996, p. 724-9, 1984.

PERRY, V. H.; HENDERSON, Z.; LINDEN, R. Postnatal changes in retinal ganglion cell and optic axon populations in the pigmented rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 219, n. 3, p. 356-68, 1983.

PETRUKHIN, K. New therapeutic targets in atrophic age-related macular degeneration. **Expert. Opin. Ther. Targets**, v. 11, n. 5, p. 625-39, 2007.

PODDAR, R.; DEB, I.; MUKHERJEE, S.; PAUL, S. NR2B-NMDA receptor mediated modulation of the tyrosine phosphatase STEP regulates glutamate induced neuronal cell death. **J. Neurochem.**, v. 115, n. 6, p. 1350-62, 2010.

POURCHO, R.G.; QIN, P.; GOEBEL, D.J. Cellular and subcellular distribution of NMDA receptor subunit NR2B in the retina. **J. Comp. Neurol.**, v. 433, n. 1, p. 75-85, 2001.

POW, D. V.; ROBINSON, S. R. Glutamate in some retinal neurons is derived solely from glia. **Neuroscience**, v. 60, n. 2, p. 355-66, 1994.

PRYBYLOWSKI, K.; WENTHOLD, R. J. N-Methyl-D-aspartate receptors: subunit assembly and trafficking to the synapse. **J. Biol. Chem.**, n. 279, p. 9673-6, 2004.

PROVENCIO, I.; JIANG, G.; DE GRIP, W. J.; HAYES, W. P.; ROLLAG, M. D. Melanopsin: An opsin in melanophores, brain, and eye. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 95, n. 1, p. 340-5, 1998.

PROVENCIO, I.; RODRIGUEZ, I. R.; JIANG, G.; HAYES, W. P.; MOREIRA, E. F.; ROLLAG, M. D. A novel human opsin in the inner retina. **J. Neurosci.**, v. 20, n. 2, p. 600-5, 2000.

QUIGLEY, H. A.; NICKELLS, R. W.; KERRIGAN, L. A.; PEASE, M. E.; THIBAUT, D. J.; ZACK, D. J. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, n. 36, p. 774–86, 1995.

RANDLETT, O.; NORDEN, C.; HARRIS, W. A. The vertebrate retina: A model for neuronal polarization *in vivo*. **Dev. Neurobiol.**, v. 71, n. 6, p. 567-83, 2011.

REN, X. D., AND M. A. SCHWARTZ. Determination of GTP loading on Rho. **Methods Enzymol.**, n. 325, p. 264–272, 2000.

RIDLEY, A. J. Rho GTPases and cell migration. **J. Cell Sci.**, v. 114, n. 15, p. 2713-22, 2001.

RIEPE, R. E.; NORENBURG, M. D. Müller cell localisation of glutamine synthetase in rat retina. **Nature**, v. 268, n. 5621, p. 654-5, 1977.

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.

ROSENEMUND, C.; STERN-BACH, Y.; STEVENS, C.F. The tetrameric structure of a glutamate receptor channel. **Science**, v. 280, n. 5369, p. 1596-9, 1998.

RUSCHER, K.; RZECZINSKI, S.; THEIN, E.; FREYER, D.; VICTOROV, I. V.; LAM, T. T.; DIRNAGL, U. Neuroprotective effects of the beta-carboline abecarnil studied in cultured cortical neurons and organotypic retinal cultures. **Neuropharmacology**, v. 52, n. 7, p. 1488-95, 2007.

RZECZINSKI, S.; VICTOROV, I. V.; LYJIN, A. A.; ALEKSANDROVA, O. P.; HARMS, C.; KRONENBERG, G.; FREYER, D.; SCHEIBE, F.; PRILLER, J.; ENDRES, M.; DIRNAGL, U. Roller culture of free-floating retinal slices: a new system of organotypic cultures of adult rat retina. **Ophthalmic. Res.**, v. 38, n. 5, p. 263-9, 2006.

SABEL, B. A.; SAUTTER, J.; STOEHR, T.; SILIPRANDI, R. A behavioral model of excitotoxicity: retinal degeneration, loss of vision, and subsequent recovery after intraocular NMDA administration in adult rats. **Exp. Brain Res.**, v. 106, n. 1, p. 93-105, 1995.

SATTLER, R.; TYMIANSKI, M. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. **J. Mol. Med.**, n. 78, p. 3-13, 2000.

SATTLER, R.; TYMIANSKI, M. Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. **Mol. Neurobiol.**, n. 24, p. 107-29, 2001.

SCHMIDT, A.; HALL, A. Guanine nucleotide exchange factors for Rho GTPases: turning on the switch. **Genes Dev.**, v. 16, n. 13, p. 1587-609, 2002.

SEMENOVA, M. M.; MAKI-HOKKONEN, A. M.; CAO, J.; KOMAROVSKI, V.; FORSBERG, K. M.; KOISTINAHO, M.; COFFEY, E. T.; COURTNEY, M. J. Rho mediates calcium-dependent activation of p38alpha and subsequent excitotoxic cell death. **Nat. Neurosci.**, v. 10, n. 4, p. 436-43, 2007.

SHI, Y.; ZHOU, L.; TIAN, J.; WANG, Y. Transplantation of neural stem cells overexpressing glia-derived neurotrophic factor promotes facial nerve regeneration. **Acta. Otolaryngol.**, v. 129, n. 8, p. 906-14, 2009.

SILIPRANDI, R.; CANELLA, R.; CARMIGNOTO, G.; SCHIAVO, N.; ZANELLATO, A.; ZANONI, R.; VANTINI, G. N-methyl-D-aspartate-induced neurotoxicity in the adult rat retina. **Vis. Neurosci.**, v. 8, n. 6, p. 567-73, 1992.

SILVEIRA DOS SANTOS-BREDARIOL, A.; HAMASSAKI-BRITTO, D .E. Ionotropic glutamate receptors during the development of the chick retina. **J. Comp. Neurol.**, n. 441, p. 58-70, 2001;

SORIANO, F. X.; MARTEL, M. A.; PAPADIA, S.; VASLIN, A.; BAXTER, P.; RICKMAN, C.; FORDER, J.; TYMIANSKI, M.; DUNCAN, R.; AARTS, M.; CLARKE, P.; WYLLIE, D. J.; HARDINGHAM, G. E. Specific targeting of pro-death NMDA receptor signals with differing reliance on the NR2B PDZ ligand. **J. Neurosci.**, v. 28, n. 42, p. 10696-710, 2008.

ST JOHN, P. A.; KELL, W. M.; MAZZETTA, J. S.; LANGE, G. D.; BARKER, J .L. Analysis and isolation of embryonic mammalian neurons by fluorescence-activated cell sorting. **J. Neurosci.**, v. 6, n. 5, p. 1492-512, 1986.

STAWSKI, P.; JANOVJAK, H.; TRAUNER, D. Pharmacology of ionotropic glutamate receptors: A structural perspective. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 18, n. 22, p. 7759-72, 2010.

STONE, T. W.; ADDAE, J. I. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 447, n. 2-3, p. 285-96, 2002.

SUGIHARA, H.; MORIYOSHI, K.; ISHII, T.; MASU, M.; NAKANISHI, S. Structures and properties of seven isoforms of the NMDA receptor generated by alternative splicing. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 185, n. 3, p. 826-32, 1992.

SWANSON, G. T.; FELDMEYER, D.; KANEDA, M.; CULL-CANDY, S. G. Effect of RNA editing and subunit co-assembly single-channel properties of recombinant kainate receptors. **J. Physiol.**, n. 492, p. 129-42, 1996

SWANSON, G. T.; KAMBOJ, S. K.; CULL-CANDY, S. G. Single-channel properties of recombinant AMPA receptors depend on RNA editing, splice variation, and subunit composition. **J. Neurosci.**, v. 17, n. 1, p. 58-69, 1997.

TAKADERA, T.; MATSUDA, I.; OHYASHIKI, T. Apoptotic cell death and caspase-3 activation induced by N-methyl-D-aspartate receptor antagonists and their prevention by insulin-like growth factor I. **J. Neurochem.**, v. 73, n. 2, p. 548-56, 1999.

TAKAHASHI, T.; FELDMAYER, D.; SUZUKI, N.; ONODERA, K.; CULL-CANDY, S.G.; SAKIMURA, K.; MISHINA, M. Functional correlation of NMDA receptor epsilon subunits expression with the properties of single-channel and synaptic currents in the developing cerebellum. **J. Neurosci.**, v. 16, n. 14, p. 4376-82, 1996.

TANAKA, H.; GROOMS, S.Y.; BENNETTI, M. V.; ZUKIN, R. S. The AMPAR subunit GluR2: still front and center-stage. **Brain Res.**, n. 886, p. 190-207, 2000.

TAYLOR, S.; SRINIVASAN, B.; WORDINGER, R. J.; ROQUE, R. S. Glutamate stimulates neurotrophin expression in cultured Müller cells. **Mol. Brain Res.**, n. 111, p. 189-197, 2003.

TEZEL, G.; YANG, X.; YANG, J.; WAX, M. B. Role of tumor necrosis factor receptor-1 in the death of retinal ganglion cells following optic nerve crush injury in mice. **Brain Res.**, v. 996, n. 2, p. 202-12, 2004.

TEZEL, G.; LI, L. Y.; PATIL, R. V.; WAX, M. B. TNF-alpha and TNF-alpha receptor-1 in the retina of normal and glaucomatous eyes. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 42, n. 8, p. 1787-94, 2001.

TEZEL, G.; WAX, M. B. Increased production of tumor necrosis factor-alpha by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. **J. Neurosci.** v. 20, n. 23, p. 8693-700, 2000.

THORESON, W. B.; WITKOVSKY, P. Glutamate receptors and circuits in the vertebrate retina. **Prog. Retina Eye Res.**, v. 18, n. 6, p. 765-810, 1999.

TOLIAS, K. F.; BIKOFF, J. B.; BURETTE, A.; PARADIS, S.; HARRAR, D.; TAVAZOIE, S.; WEINBERG, R. J.; GREENBERG, M. E. The Rac1-GEF Tiam1 couples the NMDA receptor to the activity-dependent development of dendritic arbors and spines. **Neuron.**, v. 45, n. 4, p. 525-38, 2005.

TOVAR, K. R.; WESTBROOK, G. L. The incorporation of NMDA receptors with a distinct subunit composition at nascent hippocampal synapses in vitro. **J. Neurosci.**, v. 19, n. 10, p. 4180-8, 1999.

TRAYNELIS, S. F.; WOLLMUTH, L. P.; MCBAIN, C. J.; MENNITI, F. S.; VANCE, K. M.; OGDEN, K. K.; HANSEN, K. B.; YUAN, H.; MYERS, S. J.; DINGLEDINE, R. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. **Pharmacol. Rev.**, v. 62, n. 3, p. 405-96, 2010.

TSUKAMOTO, Y.; MORIGIWA, K.; UEDA, M.; STERLING, P. Microcircuits for night vision in mouse retina. **J. Neurosci.**, v. 21, n. 21, p. 8616-23, 2001.

TU, H.; WIGLER, M. Genetic evidence for Pak1 autoinhibition and its release by Cdc42. **Mol. Cell Biol.**, v. 19, n. 1, p. 602-11, 1999.

TU, W.; XU, X.; PENG, L.; ZHONG, X.; ZHANG, W.; SOUNDARAPANDIAN, M. M.; BALEL, C.; WANG, M.; JIA, N.; ZHANG, W.; LEW, F.; CHAN, S. L.; CHEN, Y.; LU, Y. DAPK1 interaction with NMDA receptor NR2B subunits mediates brain damage in stroke. **Cell**, v. 140, n. 2, p. 222-234, 2010.

TURA, A.; SCHUETTAUF, F.; MONNIER, P. P.; BARTZ-SCHMIDT, K. U.; HENKE-FAHLE, S. Efficacy of Rho-kinase inhibition in promoting cell survival and reducing reactive gliosis in the rodent retina. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 50, n. 1, p. 452-61, 2009.

UEDA, T.; KIKUCHI, A.; OHGA, N.; YAMAMOTO, J.; TAKAI, Y. Purification and characterization from bovine brain cytosol of a novel regulatory protein inhibiting the dissociation of GDP from and the subsequent binding of GTP to rhoB p20, a ras p21-like GTP-binding protein. **J. Biol. Chem.**, v. 265, n. 16, p. 9373-80, 1990.

ULLIAN, E. M.; BARKIS, W. B.; CHEN, S.; DIAMOND, J.S.; BARRES, B.A. Invulnerability of retinal ganglion cells to NMDA excitotoxicity. **Mol. Cell Neurosci.**, v. 26, n. 4, p. 544-57, 2004.

VAN BERGEN, N. J.; WOOD, J. P.; CHIDLOW, G.; TROUNCE, I. A.; CASSON, R. J.; JU, W. K.; WEINREB, R. N.; CROWSTON, J. G. Recharacterization of the RGC-5 retinal ganglion cell line. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 50, n. 9, p. 4267-72, 2009.

VANDENBERGHE, W.; BREDET, D. S. Early events in glutamate receptor trafficking. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 16, n. 2, p. 134-9, 2004.

VERARDO, M. R.; LEWIS, G. P.; TAKEDA, M.; LINBERG, K. A.; BYUN, J.; LUNA, G.; WILHELMSSON, U.; PEKNY, M.; CHEN, D. F.; FISHER, S. K. Abnormal reactivity of muller cells after retinal detachment in mice deficient in GFAP and vimentin. **Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.**, v. 49, n. 8, p. 3659-65, 2008.

VERMA, A.; MOHINDRU, M.; DEB, D. K.; SASSANO, A.; KAMBHAMPATI, S.; RAVANDI, F.; MINUCCI, S.; KALVAKOLANU, D. V.; PLATANIAS, L.C. Activation of Rac1 and the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in response to arsenic trioxide. **J. Biol. Chem.**, v. 277, n. 47, p. 44988-95, 2002.

VON ENGELHARDT, J.; COSEREA, I.; PAWLAK, V.; FUCHS, E. C.; KÖHR, G.; SEEBURG, P. H.; MONYER, H. Excitotoxicity in vitro by NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors. **Neuropharmacology**, v. 53, n. 1, p. 10-7, 2007.

WANG, Y. H.; WANG, Y.; WANG, D. W.; WU, N.; LIU, D. N.; YIN, Z. Q. Distribution and expression of RhoA in rat retina after optic nerve injury. **Ophthalmic Res.**, v. 39, n. 3, p. 174-8, 2007.

WAXMAN, E. A.; LYNCH, D. R. N-methyl-D-aspartate receptor subtype mediated bidirectional control of p38 mitogen-activated protein kinase. **J. Biol. Chem.**, v. 280, n. 32, p. 29322-33, 2005.

WEBER, A. J.; HARMAN, C. D.; VISWANATHAN, S. Effects of optic nerve injury, glaucoma, and neuroprotection on the survival, structure, and function of ganglion cells in the mammalian retina. **J. Physiol.**, v. 586, n. 18, p. 4393-400, 2008.

WELLS, C. M.; JONES, G. E. The emerging importance of group II PAKs. **Biochem. J.**, v. 425, n. 3, p. 465-73, 2010.

WENTHOLD, R. J.; SANS, N.; STANDLEY, S.; PRYBYLOWSKI, K.; PETRALIA, R. S. Early events in the trafficking of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. **Biochem. Soc. Trans.**, v. 31, n. 4, p. 885-8, 2003.

WENZEL, A.; FRITSCHY, J. M.; MOHLER, H.; BENKE, D. NMDA receptor heterogeneity during postnatal development of the rat brain: differential expression of the NR2A, NR2B, and NR2C subunit proteins. **J. Neurochem.**, v. 68, n. 2, p. 469-78, 1997.

WENZEL, A.; VILLA, M.; MOHLER, H.; BENKE, D. Developmental and regional expression of NMDA receptor subtypes containing the NR2D subunit in rat brain. **J. Neurochem.**, v. 66, n. 3, p. 1240-8, 1996.

WILLIAMS, A. J.; DAVE, J. R.; LU, X. M.; LING, G.; TORTELLA, F. C. Selective NR2B NMDA receptor antagonists are protective against staurosporine-induced apoptosis. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 452, n. 1, p. 135-6, 2002.

WISDEN, W.; SEEBURG, P. H. Mammalian ionotropic glutamate receptors. **Curr. Opin. Neurobiol.**, n. 3, p. 291-8, 1993.

WONG, E. H.; KEMP, J. A.; PRIESTLEY, T.; KNIGHT, A. R.; WOODRUFF, G. N.; IVERSEN, L. L. The anticonvulsant MK-801 is a potent N-methyl-D-aspartate antagonist. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 83, n. 18, p. 7104-8, 1986.

WONG, W. T.; FAULKNER-JONES, B. E.; SANES, J. R.; WONG, R. O. Rapid dendritic remodeling in the developing retina: dependence on neurotransmission and reciprocal regulation by Rac and Rho. **J. Neurosci.**, v. 20, n. 13, p. 5024-36, 2000.

WONG, W. T.; SANES, J. R.; WONG, R. O. L. Developmentally regulated spontaneous activity in the embryo chick retina. **J. Neurosci.**, n. 18, p. 8839-8852, 1998.

YING, S. W.; FUTTER, M.; ROSENBLUM, K.; WEBBER, M. J.; HUNT, S. P.; BLISS, T. V.; BRAMHAM, C. R. Brain-derived neurotrophic factor induces long-term potentiation in intact adult hippocampus: requirement for ERK activation coupled to CREB and upregulation of Arc synthesis. **J. Neurosci.**, v. 22, n. 5, p. 1532-40, 2002.

YOSHIDA, K.; WATANABE, D.; ISHIKANE, H.; TACHIBANA, M.; PASTAN, I.; NAKANISHI, S. A key role of starburst amacrine cells in originating retinal directional selectivity and optokinetic eye movement. **Neuron**. 30(3):771-80 p. 2001.

ZHANG, C.; HAMASSAKI-BRITTO, D. E.; BRITTO, L. R.; DUVOISIN, R. M. Expression of glutamate receptor subunit genes during development of the mouse retina. **Neuroreport**, v. 8, n. 1, p. 335-40, 1996.

ZHANG, T.; LU, X.; BEIER, F.; FENG, Q. Rac1 activation induces tumour necrosis factor- α expression and cardiac dysfunction in endotoxemia. **J. Cell Mol. Med.**, v. 15, n. 5, p. 1109-21, 2011.

ZHOU, M.; BAUDRY, M. Developmental changes in NMDA neurotoxicity reflect developmental changes in subunit composition of NMDA receptors. **J. Neurosci.**, v. 26, n. 11, p. 2956-63, 2006.