

RESSALVA

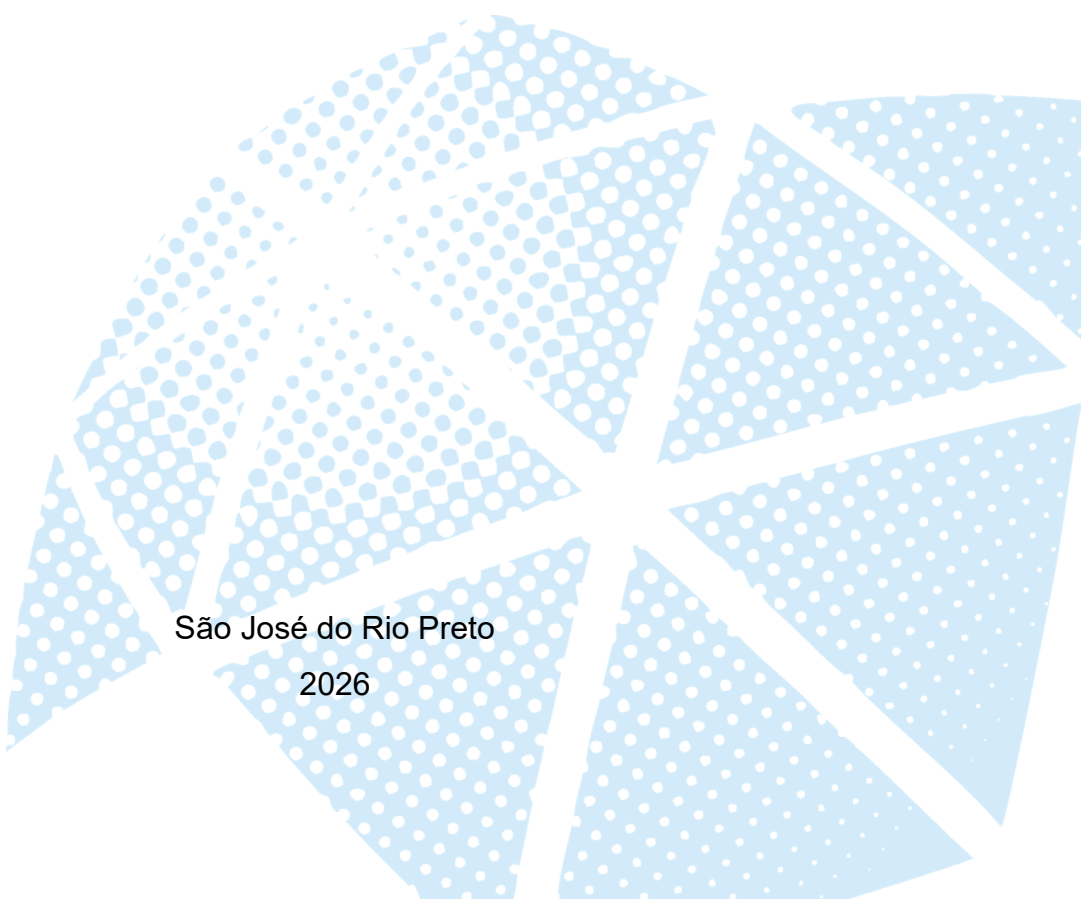
Atendendo solicitação do autor,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 16/03/2028

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
- Campus de São José do Rio preto

RAFAEL ANDRÉ DA SILVA

PROTEÍNA ANEXINA A1 NA INFLAMAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

São José do Rio Preto
2026



RAFAEL ANDRÉ DA SILVA

PROTEÍNA ANEXINA A1 NA INFLAMAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto, para obtenção do título de Doutor em Biociências

Área de Concentração: Biologia Estrutural e Funcional

Orientador(a): Profa. Dra. Cristiane Damas Gil

São José do Rio Preto

2026

D229p	da Silva, Rafael André Proteína Anexina A1 na inflamação da retinopatia diabética / Rafael André da Silva. -- São José do Rio Preto, 2026 176 p. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientadora: Cristiane Damas Gil 1. Gliose retiniana. 2. Disfunção mitocondrial. 3. Bioenergia mitocondrial. 4. Organoide de retina. 5. Ac2-26. I. Título.
-------	---

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A pesquisa propõe um novo paradigma terapêutico ao posicionar a Anexina A1 como alvo inovador na retinopatia diabética, com alto potencial translacional, impacto na saúde global, avanço científico, fortalecimento da inovação farmacológica e contribuição para o desenvolvimento sustentável e a internacionalização do conhecimento.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The research proposes a new therapeutic paradigm by positioning Annexin A1 as an innovative target in diabetic retinopathy, with high translational potential, global health impact, scientific advancement, strengthening of pharmacological innovation, and contribution to sustainable development and the internationalization of knowledge.

RAFAEL ANDRÉ DA SILVA

PROTEÍNA ANEXINA A1 NA INFLAMAÇÃO DA RETINOPATIA DIABÉTICA

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto, para obtenção do título de Doutor em Biociências

Área de Concentração: Biologia Estrutural e Funcional

Data da defesa: 16/03/2026

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Profa. Dra. Cristiane Damas Gil
UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
São José do Rio Preto

Profa. Dra. Dânia Emi Hamassaki
Instituto de Ciências Biomédicas/USP, São Paulo, SP

Prof. Dr. Prof. Dr. Leandro Pires Araujo
Instituto de Ciências Biomédicas/USP, São Paulo, SP

Profa. Dra. Monique Matsuda
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP

Prof. Dr. Profa. Dra. Rejane Maira Góes
UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas
São José do Rio Preto

AGRADECIMENTOS

Aos meus avós, Neide Freder e Benedito Lourenço, à minha mãe Fabiana Lourenço e à minha irmã Rafaela Silva, minha eterna base e meu porto seguro. Obrigado por estarem sempre de braços abertos, por me ouvirem com atenção mesmo quando a ciência parecia distante da realidade de vocês. Ainda que muitas vezes não compreendessem os termos técnicos, sempre compreenderam o essencial: meus medos, minhas dúvidas e meus sonhos. Vocês nunca mediram esforços para me incentivar a continuar, mesmo quando o caminho parecia incerto ou difícil. Essa conquista também é de vocês.

Aos meus amigos, especialmente às minhas irmãs de alma Karine Baroneu e Renata Vieira, faltam palavras que expressem o quanto foram pilares nesta jornada. Nossa conexão transcende explicações compartilhamos a mesma vibração, o mesmo “mood”, a mesma energia diante da vida. Obrigado por nunca soltarem a minha mão, por acreditarem em mim quando eu mesmo hesitei. Renata, obrigado pelas viagens científicas ou não, pelas conversas infinitas, pelas risadas e por cada lugar que se tornou especial simplesmente porque estávamos juntos. A presença de vocês tornou o percurso mais leve e verdadeiro.

Ao meu companheiro, namorado e amigo, Dionis Tavares, minha profunda gratidão. Durante o período nos Estados Unidos, mesmo à distância, você foi presença constante. Seu apoio me amparou nos momentos de insegurança, me fez sentir perto do meu país e trouxe segurança à minha caminhada. Você foi uma base forte que sustentou meus desafios. O seu orgulho por mim, por quem eu sou e pelo que construo, me tornou mais confiante e resiliente. Seu amor foi força silenciosa em cada etapa deste processo.

À Cristiane Gil, que foi muito além do papel de orientadora. Cris, você foi amiga, ouvinte, conselheira e inspiração. Nossa ciência foi construída sobre confiança, respeito e diálogo, valores que levarei para toda a minha trajetória. Sou profundamente grato não apenas pelas orientações acadêmicas, mas também pelos conselhos que ultrapassaram os limites do laboratório. Seu olhar atento, sua sabedoria e sua humanidade moldaram não apenas este trabalho, mas também o pesquisador e a pessoa que me tornei.

Agradeço a todos os integrantes do LACIMI, em especial a Luiz Philipe e Diego Dias, que foram companheiros de experimentos e dividiram comigo desafios, descobertas e aprendizados ao longo dessa jornada.

Agradeço também ao grupo de pesquisa da Professora Dra. Dora Selma Fix Ventura, do Instituto de Psicologia da USP, Departamento de Psicologia Experimental, especialmente ao André Liber, que foi um verdadeiro pilar na construção de um dos nossos

artigos. André sempre se mostrou atencioso, dedicado e profundamente comprometido com a ciência e com o trabalho em equipe.

Ao Professor Caio Regatieri, do Departamento de Oftalmologia da UNIFESP, minha gratidão por nos auxiliar no estabelecimento de um novo modelo de retinopatia em nosso laboratório, ampliando nossas possibilidades de investigação.

Ao meu grande irmão científico, Vinícius de Moraes, que foi muito além de colaborador foi amigo. Tenho por você amor, respeito e admiração. Sua humildade e seu carinho são pilares que levarei para minha vida pessoal e profissional. Desde o mestrado construímos uma relação baseada em reciprocidade e admiração mútua. Crescemos como profissionais e sempre apoiamos as conquistas um do outro.

Agradeço profundamente à Professora Dra. Ana Paula Girol, minha mãe científica, responsável por eu estar onde cheguei. Você foi minha inspiração e o impulso que me levou a ingressar na carreira científica. Sua voz doce, sua serenidade, sua inteligência, seu amor pela ciência, seu respeito, humildade e paciência me ensinaram, na prática, o que é ser um orientador de excelência.

À minha irmã científica de alma, Moniele Sant'Anna. Embora nem sempre estejamos presencialmente presentes na vida um do outro, sabemos que sempre estaremos lá, torcendo e vibrando pelas conquistas um do outro. O nosso “cadê você na minha vida?” tornou-se oficialmente a forma mais sincera de dizer “estou com saudade”. Desde a iniciação científica, Moni me abraçou com carinho. Viemos da mesma cidade, nossas avós moram na mesma rua, e ainda assim só nos conhecemos pelo encontro que a ciência nos proporcionou como se o destino tivesse esperado o momento certo para nos apresentar. Dividimos conhecimentos adquiridos, autorias de artigos, congressos, sonhos, inseguranças e, claro, muita fofoca. Obrigada por permanecer na minha vida pessoal e profissional ao longo desses 11 anos de amizade. Que possamos continuar presentes mesmo que virtualmente cuidando um do outro, celebrando as vitórias e sendo apoio nos dias difíceis. Nossa conexão é dessas que o tempo e a distância não enfraquecem.

À Natalia Vergara, minha orientadora durante a BEPE nos Estados Unidos, agradeço pela paciência diante das minhas inseguranças em estar em outro país e por conduzir minha formação internacional com serenidade. Sua voz calma e acolhedora abriu portas para um universo científico que expandiu meus horizontes e ultrapassou barreiras que eu mesmo acreditava existir. Você me mostrou que a ciência também é feita de sensibilidade.

Aos amigos que me acolheram nos Estados Unidos, Fernando, Kerstin, Rodrigo e Ana ter vocês por perto me trouxe segurança, inspiração e pertencimento. Em um momento

de adaptação e desafios, vocês foram abrigo. Sou grato por cada conversa, cada apoio silencioso e cada gesto que me fez sentir em casa mesmo longe dela.

A todos que passaram pela minha vida durante a execução deste doutorado, cada um teve um propósito e contribuiu, de alguma forma, para que eu me tornasse quem sou hoje. Carrego vocês na minha mente e na minha alma. Esta conquista é resultado de encontros, aprendizados e afetos que moldaram minha trajetória.

Seguimos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biociências do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE/UNESP), por possibilitar a realização deste trabalho. Aos professores e colegas do IBILCE/UNESP, pelas disciplinas ministradas, pelas discussões científicas e pelo conhecimento compartilhado ao longo desta trajetória.

Aos professores membros da banca de defesa, pela disponibilidade, pelas contribuições criteriosas e pelo auxílio em tornar este trabalho mais consistente e relevante.

A todos os profissionais da Seção de Pós-Graduação e dos demais setores da UNESP, agradeço pelo empenho, organização e dedicação que garantiram o andamento adequado das etapas acadêmicas.

À Universidade Federal de São Paulo / Escola Paulista de Medicina (UNIFESP/EPM), em especial ao Departamento de Morfologia e Genética, pela permissão do uso de suas dependências durante a realização deste trabalho e pelo suporte institucional oferecido.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, à qual agradeço. Pelo CellSight Development Fund, by a Challenge Grant to the Department of Ophthalmology at the University of Colorado from Research to Prevent Blindness, and by the Colorado Nutrition Obesity Research Center (P30DK0484520). Agradeço também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP: 2022/12027-0 e 24/04275-9) pelas bolsas e pelo auxílio concedido (FAPESP: 2024/18571-9).

Mais do que a conclusão de um doutorado, este trabalho representa uma travessia. Uma jornada que começou movida por curiosidade científica, mas que foi sustentada por coragem, disciplina e uma fé silenciosa de que era possível ir além. Ao longo desses anos, aprendi que fazer ciência é, acima de tudo, um exercício de resistência, resistência ao erro, às frustrações, às incertezas e, muitas vezes, a nós mesmos.

Entre experimentos que não funcionaram, revisões exigentes, mudanças de cidade e de país, noites sem dormir e recomeços necessários, fui moldado não apenas como pesquisador, mas como ser humano. Que a excelência não nasce da pressa, e sim da constância.

Houve momentos de dúvida, de silêncio e de questionamento profundo. Mas também houve descobertas, amadurecimento e a certeza de que cada desafio enfrentado ampliava meus horizontes. Ir para outro país, construir ciência em outro idioma, representar minhas raízes em um cenário internacional tudo isso exigiu força, mas também revelou a dimensão dos meus sonhos.

Carrego comigo a convicção de que a ciência que faço não é apenas técnica, é propósito. Ela nasce do desejo genuíno de compreender mecanismos complexos, de transformar conhecimento em impacto e de contribuir, ainda que modestamente, para algo maior do que eu. A retina, as células, as vias moleculares tudo isso é fascinante. Mas o que realmente me move é saber que, por trás de cada modelo experimental, existem vidas reais.

Este doutorado não me define, ele me prepara. Prepara para continuar, para ousar, para questionar e para construir. Se hoje chego até aqui, é porque fui sustentado por amor, por amizade, por mentores generosos e por uma vontade profunda de crescer.

Sigo com a mente inquieta, o coração grato e a certeza de que esta não é uma chegada, mas um novo ponto de partida.

Gratidão

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less.”

“Nada na vida deve ser temido, apenas compreendido.

Agora é a hora de compreender mais, para que possamos temer menos.

Marie Curie

RESUMO

Neste trabalho investigou-se o papel da Annexin A1 (AnxA1) na fisiopatologia da retinopatia diabética (DR), com foco nos processos de inflamação, gliose, angiogênese e disfunção mitocondrial. Inicialmente, a caracterização eletrofisiológica e morfológica demonstrou que camundongos *AnxA1^{-/-}* apresentam alterações estruturais significativas nas camadas retinianas, e exibem modificações funcionais detectadas por eletroretinografia, indicando comprometimento de vias neuronais específicas, principalmente relacionado a via ON e OF de células bipolares. No modelo experimental de DR induzido por STZ, a ausência de AnxA1 resultou em exacerbação da inflamação sistêmica e retiniana, evidenciada pelo aumento de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias; portanto, com menor ativação glial, evidenciada pela redução de GFAP, e exacerbação de assinaturas comumente associadas à neoangiogênese. Adicionalmente, observou-se desregulação das vias de sinalização de MAPK e de STAT3, associada ao aumento de mediadores angiogênicos, como o VEGF. Em organoides de retina humana expostos a alta glicose, o tratamento com o peptídeo mimético Ac2-26 reduziu significativamente a morte celular e a apoptose, diminuiu a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), restaurou parâmetros de função mitocondrial (incluindo a bioenergética celular) e modulou o perfil inflamatório de células de Müller. De forma integrada, os resultados demonstram que a AnxA1 exerce papel central na modulação da resposta inflamatória, na manutenção da homeostase mitocondrial e na proteção neuronal na retina diabética. Assim, a AnxA1 e seu peptídeo mimético Ac₂₋₂₆ emergem como potenciais alvos terapêuticos para a retinopatia diabética, com forte relevância translacional.

Palavras-chaves: Gliose retiniana, Disfunção mitocondrial, Bioenergia mitocondrial, Organóide de retina; Ac₂₋₂₆

ABSTRACT

In these studies, the role of Annexin A1 (AnxA1) in the pathophysiology of diabetic retinopathy (DR) was investigated, focusing on inflammation, gliosis, angiogenesis, and mitochondrial dysfunction. Initially, electrophysiological and morphological characterization demonstrated that AnxA1^{-/-} mice exhibit significant structural alterations in retinal layers, along with functional changes detected by electroretinography, indicating impairment of specific neuronal pathways, particularly those related to ON and OFF bipolar cell signaling. In the STZ-induced experimental model of DR, the absence of AnxA1 exacerbated both systemic and retinal inflammation, as evidenced by increased levels of pro-inflammatory cytokines and chemokines. This was accompanied by altered glial activation, reflected by reduced GFAP expression, and enhanced molecular signatures commonly associated with neovascularization. Additionally, dysregulation of MAPK and STAT3 signaling pathways was observed, together with increased levels of angiogenic mediators such as VEGF. In human retinal organoids exposed to high glucose conditions, treatment with the mimetic peptide Ac2-26 significantly reduced cell death and apoptosis, decreased reactive oxygen species (ROS) production, restored mitochondrial function parameters (including cellular bioenergetics), and modulated the inflammatory profile of Müller cells. Taken together, these findings demonstrate that AnxA1 plays a central role in modulating the inflammatory response, maintaining mitochondrial homeostasis, and promoting neuroprotection in the diabetic retina. Therefore, AnxA1 and its mimetic peptide Ac2-26 emerge as promising therapeutic targets for diabetic retinopathy, with strong translational relevance.

Keywords: Retinal gliosis; Mitochondrial dysfunction; Mitochondrial bioenergetics; Retinal organoids; Ac2-26.

LISTA DE FIGURAS

Introdução

Figura 1. Representação esquemática e organização histológica das camadas da retina e principais tipos celulares. 21

Figura 2. Mudança conformacional dependente de cálcio na Annexina A1 30

Capítulo 1: Electroretinographic and Morphological Characterization of the Retina of Annexin A1 Knockout Mice

Figure 1. The scotopic and photopic flash ERGs of WT (thin traces/open symbols) and AnxA1^{-/-} (bold traces/filled symbols) mice. 43

Figure 2. The ON- and OFF-mediated ERG components. 46

Figure 3. The responses to sine-wave stimuli. 47

Figure 4. Histomorphometric analysis. 48

Capítulo 2: Annexin A1 as a key modulator of inflammatory, glial, and angiogenic signaling pathways in diabetic retinopathy

Figure 1. Clinical parameters after diabetes induction. 66

Figure 2. AnxA1^{-/-} animals show exacerbated systemic inflammation. 67

Figure 3. Rod-specific retinal degeneration occurs in both strains. 68

Figure 4. AnxA1 regulates retinal gliosis in the DR model. 71

Figure 5. Expression of AnxA1 and FPR2 in the pathogenesis of DR. 73

Figure 6. Cytokine and chemokine levels in the retina during DR. 74

Figure 7. Retinal levels of growth and angiogenic factors in DR model. 75

Figure 8. The absence of AnxA1 deregulates the MAPK and STAT3 signaling pathways in DR. 77

Figure S1. Absence of changes in inflammatory markers in CNV induction 85

Figure S2. Endothelial dysfunction and exacerbated angiogenesis in AnxA1^{-/-} animals induced to CNV. 86

Capítulo 3: The peptide Ac2-26 preserves mitochondrial function and neuronal survival in human retinal organoids under diabetic stress

Fig 1. Temporal regulation of ANXA1 and its receptors in human retinal development and organoids. 106

Fig 2. High glucose induces oxidative stress and apoptosis in ROs, while the Ac₂₋₂₆ peptide has no basal cytotoxic effects 109

Fig 3. The Ac₂₋₂₆ peptide reduces HG-induced cell death in ROs. 111

Fig 4. The Ac₂₋₂₆ modulates Müller cell inflammatory profile under HG conditions. 113

Fig 5. Assessment of oxidative stress and expression of genes associated with mitochondrial homeostasis in ROs. 115

Introdução

Fig 6. The Ac₂₋₂₆ peptide exerts a neuroprotective effect on RGC cultures under diabetic stress. 117

Fig 7. Ac₂₋₂₆ peptide attenuates cell death, mitochondrial oxidative stress, and bioenergetic dysfunction 119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3D-ARQ	Quantificação automatizada tridimensional por repórter / 3D automated reporter quantification
18S rRNA	RNA ribossomal 18S / 18S ribosomal RNA
ACTB	Beta-actina / Beta-actin
AMD	Degeneração macular relacionada à idade / Age-related macular degeneration
AnxA1	Anexina A1 / Annexin A1
AnxA1 ^{-/-}	Nocaute para anexina A1 / Annexin A1 knockout
AP2 α	Proteína adaptadora 2 alfa / Activating protein 2 alpha (TFAP2A)
ARPE-19	Células de epitélio pigmentado da retina humano ARPE-19 / Human retinal pigment epithelial cell line ARPE-19
BAD	Proteína agonista de morte associada a BCL-2 / BCL2-associated agonist of cell death
BCA	Ensaio do ácido bicinconínico / Bicinchoninic acid assay
BCL2	Linfoma de células B 2 / B-cell lymphoma 2
BSA	Albumina sérica bovina / Bovine serum albumin
cDNA	DNA complementar / Complementary DNA
CEDEME	Centro de Desenvolvimento de Modelos Experimentais para Medicina e Biologia / Center for Development of Experimental Models for Medicine and Biology
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais / Ethics Committee on Animal Use
CM	Mistura de citocinas / Cytokine mix
CNV	Neovascularização coroideana / Choroidal neovascularization
CO ₂	Dióxido de carbono / Carbon dioxide
CRX	Cone-rod homeobox / Cone-rod homeobox
CXCL1 (KC)	Quimiocina ligante 1 / C-X-C motif chemokine ligand 1 (keratinocyte-derived chemokine)
CY3	Cianina 3 / Cyanine 3
DAB	3,3'-diaminobenzidina / 3,3'-diaminobenzidine
DAPI	4',6-diamidino-2-fenilindol / 4',6-diamidino-2-phenylindole
DHE	Dihidroetídio / Dihydroethidium
DM	Diabetes mellitus / Diabetes mellitus
DMEM	Meio de Eagle modificado por Dulbecco / Dulbecco's Modified Eagle Medium
DMEM/F12	DMEM/Nutriente Ham F-12 / DMEM/Ham's F-12
DAMP	Padrões Moleculares Associados a Danos / Damage-Associated Molecular Patterns
DR	Retinopatia diabética / Diabetic retinopathy
EDN1	Endotelina-1 / Endothelin-1

EGF	Fator de crescimento epidérmico / Epidermal growth factor
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática / Enzyme-linked immunosorbent assay
ERK1/2	Quinase regulada por sinal extracelular 1/2 / Extracellular signal-regulated kinase 1/2
ERG	Eletroretinografia / Electroretinography
EthD-1	Homodímero de etídio-1 / Ethidium homodimer-1
FACS	Separação de células ativada por fluorescência / Fluorescence-activated cell sorting
FGF / FGF-2	Fator de crescimento de fibroblastos / Fibroblast growth factor
FITC	Isotiocianato de fluoresceína / Fluorescein isothiocyanate
FPR	Receptor peptídico formilado / Formyl peptide receptor
FPR1	Receptor peptídico formilado 1 / Formyl peptide receptor 1
FPR2 (ALX)	Receptor peptídico formilado 2 / ALX / Formyl peptide receptor 2 / ALX
GAPDH	Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase / Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase
GEO	Gene Expression Omnibus / Gene Expression Omnibus
GFAP	Proteína fibrilar ácida glial / Glial fibrillary acidic protein
GLI1	Glioma associado ao oncogene 1 / GLI family zinc finger 1
Glul (GS)	Glutamina sintetase / Glutamine synthetase
GM-CSF	Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos / Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HBSS	Solução salina balanceada de Hanks / Hanks' Balanced Salt Solution
HES1 / HES5	Proteínas "hairy and enhancer of split" 1/5 / Hairy and enhancer of split 1/5
HG	Alta glicose / High glucose
hiPSC	Células-tronco pluripotentes induzidas humanas / Human induced pluripotent stem cells
HRP	Peroxidase de rábano / Horseradish peroxidase
ICAM-1	Molécula de adesão intercelular 1 / Intercellular adhesion molecule 1
IF	Imunofluorescência / Immunofluorescence
IFN-γ	Interferon gama / Interferon gamma
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina 1 / Insulin-like growth factor 1
IL	Interleucinas / Interleukins
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível / Inducible nitric oxide synthase
INL	Camada nuclear interna / Inner nuclear layer
IKK	Quinase do inibidor de κB / IκB kinase
JNK	Quinase N-terminal de c-Jun / c-Jun N-terminal kinase
Ly6G	Antígeno Ly6G / Ly6G antigen

MAPK	Proteína quinase ativada por mitógeno / Mitogen-activated protein kinase
MCP-1 (CCL2)	Proteína quimioatrativa de monócitos 1 / Monocyte chemoattractant protein-1
MCP-2	Proteína quimioatrativa de monócitos 2 / Monocyte chemoattractant protein-2
MFI	Intensidade média de fluorescência / Mean fluorescence intensity
MFN2	Mitofusina 2 / Mitofusin 2
NA	Agregados neurais / Neural aggregates
NEAA	Aminoácidos não essenciais / Non-essential amino acids
NF-κB	Fator nuclear kappa B / Nuclear factor kappa B
NOX / NOX4	NADPH oxidase / NOX4 / NADPH oxidase / NOX4
NPDR	Retinopatia diabética não proliferativa / Non-proliferative diabetic retinopathy
NRL	Fator regulador neural de leucina / Neural retina leucine zipper
Nrf2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 / Nuclear factor erythroid 2–related factor 2
OCR	Taxa de consumo de oxigênio / Oxygen consumption rate
OCT	Tomografia de coerência óptica; meio de inclusão “optimal cutting temperature” / Optical coherence tomography; OCT embedding compound
ONL	Camada nuclear externa / Outer nuclear layer
OP / OPs	Potenciais oscilatórios / Oscillatory potentials
Opn1	Opsina / Opsin
OPA1	Atrofia óptica 1 / Optic atrophy 1
p38 MAPK	Proteína quinase p38 / p38 mitogen-activated protein kinase
p53	Proteína supressora tumoral p53 / Tumor protein p53
PDR	Retinopatia diabética proliferativa / Proliferative diabetic retinopathy
pERG	Eletroretinograma de padrão / Pattern electroretinogram
PBS	Solução salina tamponada com fosfato / Phosphate-buffered saline
PFA	Paraformaldeído / Paraformaldehyde
PKCα	Proteína quinase C alfa / Protein kinase C alpha
qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa / Quantitative PCR
RBPMs	Proteína ligante de mRNA com múltiplos domínios de splicing / RNA-binding protein with multiple splicing
RGC / RGCs	Células ganglionares da retina / Retinal ganglion cells
RHO	Rodopsina / Rhodopsin
RLBP1	Proteína ligante de retinaldeído 1 / Retinaldehyde binding protein 1
RO / ROs	Organoides de retina / Retinal organoids
ROS	Espécies reativas de oxigênio / Reactive oxygen species

RXR γ	Receptor X de retinoide gama / Retinoid X receptor gamma
SHH	Sonic hedgehog / Sonic hedgehog
SIRT1	Sirtuina 1 / Sirtuin 1
SOD2	Superóxido dismutase 2 / Superoxide dismutase 2
STAT3 / pSTAT3	Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 / forma fosforilada / Signal transducer and activator of transcription 3 / phosphorylated form
STZ	Estreptozotocina / Streptozotocin
Syp	Sinaptofisina / Synaptophysin
TBST	TBS com Tween-20 / Tris-buffered saline with Tween-20
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta / Transforming growth factor beta
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa / Tumor necrosis factor alpha
TNFR1	Receptor 1 de TNF / TNF receptor 1
TPM	Transcritos por milhão / Transcripts per million
TRAP1	Proteína 1 associada ao receptor de TNF / TNF receptor-associated protein 1
TRPV1	Receptor potencial transitório vaniloide 1 / Transient receptor potential vanilloid 1
TUJ1	Beta-III tubulina / β III-tubulin
UCP2	Proteína desacopladora 2 / Uncoupling protein 2
VCAM-1	Molécula de adesão celular vascular 1 / Vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular / Vascular endothelial growth factor
Vim	Vimentina / Vimentin
WT	Tipo selvagem / Wild-type

LISTA DE SÍMBOLOS

°C	Grau Celsius
%	Porcentagem
ΔCt	Variação do ciclo limiar (cycle threshold)
$cd \cdot s/m^2$	Candela segundo por metro quadrado (intensidade luminosa no ERG)
dB	Decibel
g	Grama
h	Hora
Hz	Hertz
kg	Quilograma
kDa	Quilodalton
$\log_2$	Logaritmo na base 2
mA	Miliampère
mL	Mililitro
mM	Milimolar
ms	Milissegundo
mV	Milivolt
mW	Miliwatt
μA	Microampère
μg	Micrograma
μL	Microlitro
μm	Micrômetro
μV	Microvolt
mg	Miligramma
min	Minuto
ng	Nanograma
nm	Nanômetro
OD	Densidade óptica
pg	Picograma
pH	Potencial hidrogeniônico
rpm	Rotações por minuto
s	Segundo
SEM	Erro padrão da média
U	Unidade
V	Volt

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	21
1.1 RETINA: ORGANIZAÇÃO ESTRUTURAL E CELULAR.....	21
1.2 NEUROINFLAMAÇÃO E HOMEOSTASE RETINIANA	23
2. RETINOPATIA DIABÉTICA	25
2.1 EPIDEMIOLOGIA	25
2.2 CLASSIFICAÇÃO E TRATAMENTO: NPDR VS PDR.....	26
2.3 FISIOPATOLOGIA DA RETINOPATIA DIABÉTICA: NEURODEGENERAÇÃO, INFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL.....	29
3. ANEXINA A1	32
3.1 ESTRUTURA DA ANEXINA A1, MECANISMOS DE SECREÇÃO E SINALIZAÇÃO VIA FPR2	32
3.2 ANXA1 NA MODULAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO, APOPTOSE E DISFUNÇÃO MITOCONDRIAL	35
2. ARTIGOS	40
2.1 ELECTRORETINOGRAPHIC AND MORPHOLOGICAL CHARACTERIZATION OF THE RETINA OF ANNEXIN A1 KNOCKOUT MICE	40
2.2 ANNEXIN A1 AS A KEY MODULATOR OF INFLAMMATORY, GLIAL, AND ANGIOGENIC SIGNALING PATHWAYS IN DIABETIC RETINOPATHY	59
2.3 THE PEPTIDE AC ₂₋₂₆ PRESERVES MITOCHONDRIAL FUNCTION AND NEURONAL SURVIVAL IN HUMAN RETINAL ORGANOIDs UNDER DIABETIC STRESS	98
4. CONCLUSÕES GERAIS.....	139
REFERÊNCIAS	141
APÊNDICE A - FPR2 AT THE CROSSROADS OF INFLAMMATION AND REPAIR IN THE EYE	160
APÊNDICE B - ADVANCES IN IMMUNOMODULATION FOR ORGAN TRANSPLANTATION: THE ROLE OF THE ANNEXIN A1/FPR AXIS.....	161
APÊNDICE C - AC₂₋₂₆ HYDROGEL MODULATES IL-1B-DRIVEN INFLAMMATION VIA MAST CELL-ASSOCIATED AND IMMUNE REGULATORY PATHWAYS IN DIABETIC WOUNDS	163

APÊNDICE D - MATERNAL EXPOSURE TO NICOTINE CAUSES OXIDATIVE STRESS AND INFLAMMATORY CHANGES IN THE OVARIES OF RATS' ADULT OFFSPRING	164
APÊNDICE E - ANNEXIN A1 IN NEUROLOGICAL DISORDERS: NEUROPROTECTION AND GLIAL MODULATION	165
APÊNDICE F - GARCINIA BRASILIENSIS LEAVES EXTRACTS INHIBIT THE DEVELOPMENT OF ASCITIC AND SOLID EHRlich TUMORS	166
APÊNDICE G - LACK OF ANNEXIN A1 EXACERBATES INFLAMMATORY RESPONSE IN ACUTE ENDOMETRITIS MODEL	167
APÊNDICE H - ANNEXIN A1 ₂₋₂₆ HYDROGEL IMPROVES HEALING PROPERTIES IN AN EXPERIMENTAL SKIN LESION AFTER INDUCTION OF TYPE 1 DIABETES....	168
APÊNDICE I - GALECTIN-3 IS A KEY HEPATOPROTECTIVE MOLECULE AGAINST THE DELETERIOUS EFFECT OF CISPLATIN	169
APÊNDICE J - ANNEXIN A1, A2, A5, AND A6 INVOLVEMENT IN HUMAN PATHOLOGIES.....	170
APÊNDICE K - DO ANTI-VEGFS USED IN THE OPHTHALMIC CLINIC CAUSE MÜLLER GLIAL CELL STRESS?	171
APÊNDICE L - SEX DIFFERENCES IN PARKINSON'S DISEASE: AN EMERGING HEALTH QUESTION.....	172
APÊNDICE M - ANNEXINS AS POTENTIAL TARGETS IN OCULAR DISEASES	173
APÊNDICE N - ISOFLAVONE PROTECTS THE RENAL TISSUE OF DIABETIC OVARECTOMIZED RATS VIA PPARγ.....	174
ANEXO 1. APROVAÇÃO CEUA - UNIFESP	175
ANEXO 2. APROVAÇÃO EMENDA CEUA - UNIFESP.....	176

1. INTRODUÇÃO

1.1 Retina: organização estrutural e celular

A retina é um tecido neural altamente organizado derivado do neuroectoderma, responsável pela transdução da luz em sinais nervosos que o cérebro pode interpretar (Venters, Mikawa e Hyer, 2015). Ela apresenta uma arquitetura estratificada em camadas celulares que contêm neurônios sensoriais, interneurônios e células gliais, além de estruturas de suporte como o epitélio pigmentar da retina (RPE). Essa estrutura laminar inclui, do interior para o exterior (Figura 1): camada de fibras nervosas (NFL), camada de células ganglionares (GCL), camada plexiforme interna (IPL), camada nuclear interna (INL), camada plexiforme externa (OPL), camada nuclear externa (ONL) e de segmentos externos dos fotorreceptores (OS) (Yamagata, Yan e Sanes, 2021; Bringmann *et al.*, 2018).

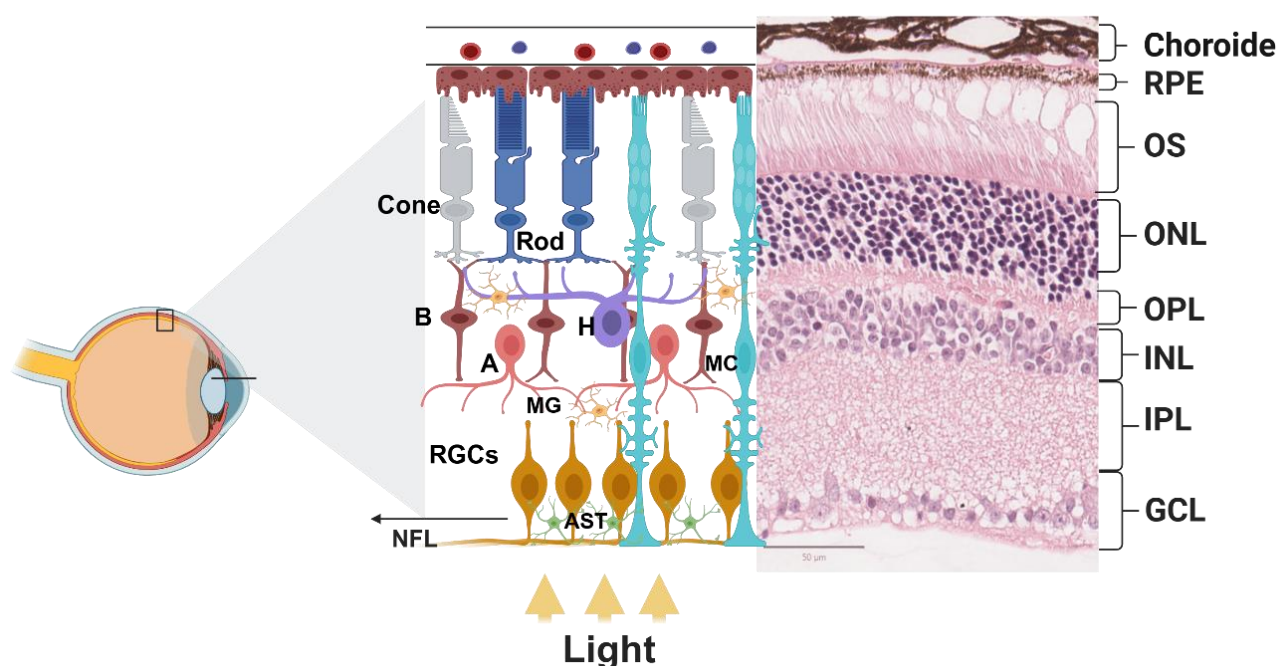


Figura 1. Representação esquemática e organização histológica das camadas da retina e principais tipos celulares. Painel esquerdo: Ilustração esquemática da organização celular da retina. Cones (cinza) e bastonetes (Rod, azul escuro) localizam-se na retina externa, projetando seus segmentos externos (OS) em direção ao epitélio pigmentar da retina (RPE). As células bipolares (B, vinho), células horizontais (H, roxo) e células amácrinas (A, vermelho) estabelecem conexões sinápticas nas camadas plexiformes. As células de Müller (MC, azul claro) atravessam toda a espessura retiniana. A microglia (MG, amarelo) distribui-se ao longo das camadas, desempenhando papel na vigilância imune. As células ganglionares da retina (RGCs) formam a camada de células ganglionares (GCL) e projetam seus axônios, formando a camada de fibras nervosas (NFL). Astrócitos (AST, verde)

encontram-se predominantemente na retina interna, associados à NFL e à vasculatura. Painel direito: Fotomicrografia evidenciando a corioide e a retina com suas diferentes camadas: RPE, OS, camada nuclear externa (ONL), camada plexiforme externa (OPL), camada nuclear interna (INL), camada plexiforme interna (IPL) e GCL. A luz incide da superfície interna da retina em direção à retina externa. Barra de escala: 50 μm .

Fonte: O autor, 2026.

Na porção mais externa da retina, os fotorreceptores (cones e bastonetes) captam a luz e iniciam o processo de fototransdução, com seus corpos celulares localizados na ONL e seus segmentos externos interagindo diretamente com o RPE para manutenção e renovação dos discos fotossensíveis. A OPL constitui o primeiro grande sítio sináptico, onde os fotorreceptores fazem sinapses com células bipolares e horizontais, estabelecendo a primeira etapa da transmissão neural. A INL contém os corpos celulares das células bipolares, horizontais e amácrinas, atuando como um centro de processamento intermediário, enquanto a IPL representa a segunda camada de sinapses, conectando bipolar/amácrina com as células ganglionares que, por sua vez, formam o nervo óptico e conduzem os sinais visuais ao cérebro (Yamagata, Yan *et al.*, 2021).

Além dos neurônios, a retina possui populações gliais essenciais para a manutenção da homeostase tecidual. Os astrócitos estão predominantemente localizados na NFL e na GCL, onde se distribuem ao longo do plexo vascular superficial, formando uma rede intimamente associada aos vasos sanguíneos. Seus prolongamentos envolvem capilares e contribuem estruturalmente para a manutenção da barreira hematorretiniana interna, regulando a estabilidade das junções endoteliais e participando da sinalização perivascular (Smyllie, Hastings e Patton, 2025). A micróglia, por sua vez, representa a principal célula imune residente da retina, distribuindo-se principalmente nas camadas plexiformes (OPL e IPL), onde monitora continuamente o microambiente neural (Murenu *et al.*, 2022). Além disso, as células de Müller se estendem radialmente por todas as camadas e desempenham papéis essenciais de suporte estrutural, de modulação metabólica e de manutenção da homeostase retiniana (Kay *et al.*, 2025). Essa laminação funcional permite que canais paralelos de processamento codifiquem diferentes atributos do estímulo visual, como cor, contraste e movimento, antes de enviarem a informação ao sistema nervoso central. A precisão dessa organização laminar é crítica tanto para a função visual normal quanto para a vulnerabilidade da retina a distúrbios metabólicos e degenerativos observados em doenças da retina (Murenu, Gerhardt *et al.*, 2022).

1.2 Neuroinflamação e homeostase retiniana

A retina mantém um estado de homeostase imunológica fina que permite que os estímulos visuais sejam processados sem ativar respostas inflamatórias desnecessárias. Neste contexto, a microglia atua como o principal “sensor” imune residente, mantendo-se em um estado de vigilância dinâmica (processos ramificados e alta motilidade) para monitorar sinapses, remover detritos celulares e sustentar a integridade dos circuitos neurais (Li, Li e Zheng, 2024). Na retina madura, essas células se organizam de forma altamente ordenada, distribuindo-se em padrão “mosaico”, especialmente nas camadas plexiformes, onde exercem funções constitutivas da manutenção sináptica e do microambiente (Fan *et al.*, 2022). Um exemplo bem demonstrado é o eixo CX3CL1–CX3CR1, um modo de “conversa” neurônio–microglia que participa da regulação homeostática da população microglial e do seu fenótipo funcional; quando a microglia é depletada experimentalmente, a repopulação pode restaurar a organização laminar/mosaico e funções basais, reforçando o papel desses sinais na homeostase retiniana (Mecca *et al.*, 2018).

As células de Müller constituem a macroglia dominante da retina neural e desempenham papel central na manutenção da homeostase estrutural e funcional do tecido. Entre suas funções mais bem caracterizadas estão a captação e a reciclagem de neurotransmissores, particularmente do glutamato, prevenindo excitotoxicidade (Reichenbach ;Bringmann, 2020). Esse processo ocorre por meio de transportadores específicos e da conversão do glutamato em glutamina via glutamina sintetase (GS), um dos principais marcadores fenotípicos dessas células. Outro marcador clássico é a CRALBP (*Cellular Retinaldehyde-Binding Protein*), codificada pelo gene *RLBP1*, envolvida no ciclo visual e amplamente utilizada na caracterização molecular da célula de Müller. Além da regulação sináptica, essas células estabelecem acoplamento metabólico com neurônios, fornecendo substratos energéticos como lactato, derivados do metabolismo glicolítico, sustentando especialmente neurônios altamente demandantes, como fotorreceptores e células ganglionares (Sato ;Kefalov, 2024).

Do ponto de vista fisiológico, as células de Müller também regulam o equilíbrio iônico e osmótico do microambiente retiniano, controlando as concentrações extracelulares de potássio (K⁺) e de água por meio de canais específicos, como Kir4.1 e aquaporinas (Agarwal *et al.*, 2023). Essa função é essencial para a estabilidade elétrica da retina e para a propagação adequada dos sinais visuais. Estruturalmente, seus prolongamentos radiais atravessam toda a espessura retiniana, contribuindo para a formação das membranas

limitantes interna e externa, reforçando a organização laminar e oferecendo suporte mecânico ao tecido. Além disso, as células de Müller participam da manutenção da barreira hematorretiniana, interagindo com células endoteliais e pericitos e modulando fatores angiogênicos e inflamatórios, desempenhando papel ativo na integridade vascular (Sharma ;Ramachandran, 2022).

Em condições de injúria ou estresse, como hiperglicemia crônica, estresse oxidativo, isquemia ou exposição luminosa intensa, as células de Müller entram em um estado conhecido como gliose reativa, uma resposta adaptativa altamente conservada no sistema nervoso central (Pena ;Vazquez, 2022). Esse processo é caracterizado por alterações morfológicas marcantes, incluindo hipertrofia celular, espessamento e reorganização dos prolongamentos radiais, além do aumento da expressão de proteínas do citoesqueleto intermediário, especialmente a proteína fibrilar ácida glial (GFAP) e a vimentina e, em estágios mais pronunciados, a nestina. A indução de GFAP, que normalmente apresenta expressão limitada nas células de Müller em condições fisiológicas, é considerada um dos principais marcadores de ativação glial e reflete remodelamento estrutural associado à resposta ao dano (Merle *et al.*, 2026).

Do ponto de vista molecular, a gliose envolve uma reprogramação transcricional profunda, mediada principalmente por vias como STAT3, NF- κ B, ERK1/2 e p38 MAPK (Ageeva, Rizvanov e Mukhamedshina, 2024). A ativação de STAT3, frequentemente desencadeada por citocinas da família IL-6, promove a transcrição de genes associados à resposta inflamatória, ao remodelamento extracelular e à sobrevivência celular. Já a ativação de NF- κ B regula a produção de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), de quimiocinas como CCL2/MCP-1 e de moléculas de adesão, contribuindo para o recrutamento e a ativação de células imunes (Ramos *et al.*, 2023). Paralelamente, há alterações na expressão de genes relacionados ao metabolismo energético (incluindo enzimas glicolíticas), transporte de glutamato (como GLAST/EAAT1), canais iônicos (Kir4.1) e aquaporinas (AQP4), indicando que a reprogramação não se limita à inflamação, mas também impacta profundamente a homeostase metabólica e iônica da retina (Bringmann *et al.*, 2022).

Em fases iniciais, essa resposta glial pode ser neuroprotetora, promovendo o isolamento do dano, a secreção de fatores tróficos (como VEGF, CNTF e GDNF, em determinados contextos) e o suporte metabólico aos neurônios sob estresse. No entanto, quando a ativação se torna crônica ou desregulada, a gliose passa a exercer efeitos desadaptativos, caracterizados por desequilíbrio metabólico, comprometimento da

reciclagem de neurotransmissores, aumento do estresse oxidativo e amplificação da neuroinflamação (Bringmann, Syrbe *et al.*, 2018). Esse estado persistente favorece disfunção sináptica, alteração da barreira hematorretiniana e perda neuronal progressiva, configurando um mecanismo central na fisiopatologia de doenças retinianas neurodegenerativas, como retinopatia diabética, degeneração macular relacionada à idade e glaucoma (Bringmann, Unterlauff *et al.*, 2022).

Além da microglia e das células de Müller, em condições fisiológicas, os astrócitos expressam constitutivamente a proteína GFAP e participam da regulação do microambiente extracelular, contribuindo para a redistribuição de potássio (K^+) e para a modulação do volume celular por meio de canais como AQP4 e Kir4.1, especialmente na interface com a vasculatura. Além disso, desempenham papel relevante no acoplamento neurovascular, ajustando o fluxo sanguíneo às demandas metabólicas das células ganglionares por mecanismos dependentes de cálcio e de liberação de mediadores vasoativos (Vecino *et al.*, 2016).

No contexto inflamatório, os astrócitos não são apenas células de suporte passivo, mas também atuam como amplificadores ou moduladores da resposta imune local. Mediadores derivados da microglia ativada, como IL-1 α , TNF- α e C1q, podem induzir um fenótipo reativo nos astrócitos, caracterizado por reprogramação transcricional, aumento da expressão de GFAP e secreção de citocinas e componentes do sistema complemento, incluindo C3 (Cameron *et al.*, 2024). Na retina, a ativação astrocitária está associada à disfunção vascular, ao aumento da permeabilidade da barreira hematorretiniana e produção de mediadores inflamatórios (Cameron, Nahmou *et al.*, 2024). Quando esse equilíbrio é rompido, instala-se um estado de neuroinflamação crônica que contribui para a disfunção sináptica, o comprometimento vascular e a perda neuronal progressiva (Vecino, Rodriguez *et al.*, 2016). A interação bidirecional entre astrócitos, microglia e células de Müller estabelece, portanto, um eixo glial integrado que regula tanto a homeostase retiniana quanto a transição para estados inflamatórios crônicos (Vecino, Rodriguez *et al.*, 2016).

4. Conclusões Gerais

1. Impacto da ausência de AnxA1 na função retiniana

- A ausência de AnxA1 altera a dinâmica funcional da retina sob condições escotópicas e mesópicas.
- Em condições mesópicas, observou-se aumento da resposta das células bipolares em camundongos AnxA1^{-/-}, reforçando o papel regulador da proteína na função dessas células.
- As alterações na fase temporal sugerem possível prejuízo na sincronização dos fotorreceptores, com implicações para a modulação da luminância em estímulos senoidais.
- O aumento da espessura retiniana pode representar um mecanismo compensatório para manutenção da funcionalidade diante da ausência de AnxA1.

2. Papel da AnxA1 na inflamação, angiogênese e gliose na RD

- A deficiência de AnxA1 promove aumento da expressão de fatores pró-angiogênicos e citocinas específicas na retina diabética, contribuindo para o desequilíbrio angiogênico característico da doença.
- Paradoxalmente, a ausência de AnxA1 associa-se à redução da gliose retiniana. Esses achados evidenciam um papel dual e complexo da AnxA1 na fisiopatologia da DR.

3. Efeito neuroprotetor do peptídeo Ac₂₋₂₆ em condições de insulto diabéticos em organoides de retina

- Demonstramos, pela primeira vez, que o peptídeo mimético Ac₂₋₂₆ exerce efeito neuroprotetor direto no contexto de insulto diabético.
- Ac₂₋₂₆ atenua a degeneração retiniana induzida por alta glicose por meio da modulação coordenada das vias apoptóticas intrínseca e extrínseca.
- O tratamento associa-se à redução seletiva de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento relevantes para a progressão da RD.
- O peptídeo preserva diretamente a função mitocondrial, restaurando o perfil bioenergético em condições diabetogênicas e inflamatórias.
- A mitocôndria, particularmente o eixo funcional associado à OPA1, configura-

se como mecanismo central de ação do Ac₂₋₂₆.

Em conjunto, essa tese demonstra que a AnxA1 exerce papel central na homeostase e fisiologia da retina saudável. Além disso, modula a função neuronal, o equilíbrio inflamatório e a assinatura angiogênica na retinopatia diabética. Sua ausência altera a dinâmica funcional da retina e intensifica o desequilíbrio pró-angiogênico no contexto diabético, evidenciando um papel complexo e contextualmente dependente na fisiopatologia da doença. Em contrapartida, o peptídeo mimético Ac₂₋₂₆ mostrou efeito neuroprotetor direto em organoides de retina sob insulto diabético, preservando a função mitocondrial e modulando vias apoptóticas e inflamatórias, posicionando o eixo AnxA1/FPR2 como alvo terapêutico promissor na retinopatia diabética.

REFERÊNCIAS

- VENTERS, S. J.; MIKAWA, T.; HYER, J. Early divergence of central and peripheral neural retina precursors during vertebrate eye development. *Dev Dyn*, v. 244, n. 3, p. 266–76, 2015. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24218>
- YAMAGATA, M.; YAN, W.; SANES, J. R. A cell atlas of the chick retina based on single-cell transcriptomics. *Elife*, v. 10, n., p., 2021. <https://doi.org/10.7554/eLife.63907>
- BRINGMANN, A. et al. The primate fovea: Structure, function and development. *Prog Retin Eye Res*, v. 66, n., p. 49–84, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.03.006>
- SMYLLIE, N. J.; HASTINGS, M. H.; PATTON, A. P. Neuron-Astrocyte Interactions and Circadian Timekeeping in Mammals. *Neuroscientist*, v. 31, n. 1, p. 65–79, 2025. <https://doi.org/10.1177/10738584241245307>
- MURENU, E. et al. More than meets the eye: The role of microglia in healthy and diseased retina. *Front Immunol*, v. 13, n., p. 1006897, 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1006897>
- KAY, J. N. et al. Development of Retinal Astroglia. *Annu Rev Vis Sci*, v. 11, n. 1, p. 73–98, 2025. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-121423-013153>
- LI, H.; LI, B.; ZHENG, Y. Role of microglia/macrophage polarisation in intraocular diseases (Review). *Int J Mol Med*, v. 53, n. 5, p., 2024. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5369>
- FAN, W. et al. Retinal microglia: Functions and diseases. *Immunology*, v. 166, n. 3, p. 268–286, 2022. <https://doi.org/10.1111/imm.13479>
- MECCA, C. et al. Microglia and Aging: The Role of the TREM2-DAP12 and CX3CL1-CX3CR1 Axes. *Int J Mol Sci*, v. 19, n. 1, p., 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19010318>
- REICHENBACH, A.; BRINGMANN, A. Glia of the human retina. *Glia*, v. 68, n. 4, p. 768–796, 2020. <https://doi.org/10.1002/glia.23727>
- SATO, S.; KEFALOV, V. J. The Retina-Based Visual Cycle. *Annu Rev Vis Sci*, v. 10, n. 1, p. 293–321, 2024. <https://doi.org/10.1146/annurev-vision-100820-083937>
- AGARWAL, D. et al. Restoring vision and rebuilding the retina by Muller glial cell reprogramming. *Stem Cell Res*, v. 66, n., p. 103006, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2022.103006>
- SHARMA, P.; RAMACHANDRAN, R. Retina regeneration: lessons from vertebrates. *Oxf Open Neurosci*, v. 1, n., p. kvac012, 2022. <https://doi.org/10.1093/oons/kvac012>
- PENA, J. S.; VAZQUEZ, M. Harnessing the Neuroprotective Behaviors of Muller Glia

for Retinal Repair. *Front Biosci (Landmark Ed)*, v. 27, n. 6, p. 169, 2022.
<https://doi.org/10.31083/j.fbl2706169>

MERLE, D. A. et al. Fibrogliosis in neovascular age-related macular degeneration: A new mechanistic perspective. *Surv Ophthalmol*, v. 71, n. 2, p. 334–345, 2026.
<https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2025.09.019>

AGEEVA, T.; RIZVANOV, A.; MUKHAMEDSHINA, Y. NF-kappaB and JAK/STAT Signaling Pathways as Crucial Regulators of Neuroinflammation and Astrocyte Modulation in Spinal Cord Injury. *Cells*, v. 13, n. 7, p., 2024.
<https://doi.org/10.3390/cells13070581>

RAMOS, H. et al. Inflammation: The Link between Neural and Vascular Impairment in the Diabetic Retina and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*, v. 24, n. 10, p., 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms24108796>

BRINGMANN, A. et al. Muller cells and astrocytes in tractional macular disorders. *Prog Retin Eye Res*, v. 86, n., p. 100977, 2022.
<https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2021.100977>

VECINO, E. et al. Glia-neuron interactions in the mammalian retina. *Prog Retin Eye Res*, v. 51, n., p. 1–40, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.06.003>

CAMERON, E. G. et al. A molecular switch for neuroprotective astrocyte reactivity. *Nature*, v. 626, n. 7999, p. 574–582, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06935-3>

ZHANG, B. et al. Early Detection of Microvascular Impairments With Optical Coherence Tomography Angiography in Diabetic Patients Without Clinical Retinopathy: A Meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, v. 222, n., p. 226–237, 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.09.032>

TEO, Z. L. et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*, v. 128, n. 11, p. 1580–1591, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.04.027>

BLINDNESS, G. B. D.; VISION IMPAIRMENT, C.; VISION LOSS EXPERT GROUP OF THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE, S. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*, v. 9, n. 2, p. e144–e160, 2021.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30489-7)

VISION LOSS EXPERT GROUP OF THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE, S.; BLINDNESS, G. B. D.; VISION IMPAIRMENT, C. Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 2000 to 2020. *Eye (Lond)*, v. 38, n. 11, p. 2047–2057, 2024.
<https://doi.org/10.1038/s41433-024-03101-5>

JAMPOL, L. M.; TADAYONI, R.; IP, M. Need for a New Classification of Diabetic Retinopathy. *Retina*, v. 41, n. 3, p. 459–460, 2021.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003070>

YANG, Z. et al. Classification of diabetic retinopathy: Past, present and future. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 13, n., p. 1079217, 2022.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1079217>

NAKAYAMA, L. F. et al. Diabetic retinopathy classification for supervised machine learning algorithms. *Int J Retina Vitreous*, v. 8, n. 1, p. 1, 2022.
<https://doi.org/10.1186/s40942-021-00352-2>

ZANG, P. et al. A Diabetic Retinopathy Classification Framework Based on Deep-Learning Analysis of OCT Angiography. *Transl Vis Sci Technol*, v. 11, n. 7, p. 10, 2022. <https://doi.org/10.1167/tvst.11.7.10>

NOGUEZ IMM, R. et al. Preventable risk factors for type 2 diabetes can be detected using noninvasive spontaneous electroretinogram signals. *PLoS One*, v. 18, n. 1, p. e0278388, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278388>

SEBASTIAN, A. et al. A Survey on Deep-Learning-Based Diabetic Retinopathy Classification. *Diagnostics (Basel)*, v. 13, n. 3, p., 2023.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13030345>

SEO, H.; PARK, S. J.; SONG, M. Diabetic Retinopathy (DR): Mechanisms, Current Therapies, and Emerging Strategies. *Cells*, v. 14, n. 5, p., 2025.
<https://doi.org/10.3390/cells14050376>

CIORBA, A. L. et al. Diabetic retinopathy in focus: Update on treatment advances, pharmaceutical approaches, and new technologies. *Eur J Pharm Sci*, v. 214, n., p. 107307, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107307>

SIVAPRASAD, S. et al. Diabetic retinal disease. *Nat Rev Dis Primers*, v. 11, n. 1, p. 62, 2025. <https://doi.org/10.1038/s41572-025-00646-x>

SHYAM, M. et al. Diabetic retinopathy: a comprehensive review of pathophysiology and emerging treatments. *Mol Biol Rep*, v. 52, n. 1, p. 380, 2025.
<https://doi.org/10.1007/s11033-025-10490-7>

TANG, Z. et al. Assessment of retinal neurodegeneration with spectral-domain optical coherence tomography: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*, v. 35, n. 5, p. 1317–1325, 2021. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1020-z>

WANG, X. et al. Diabetic retinopathy from the perspective of programmed cell death: Focusing on apoptosis, pyroptosis, and necroptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 788, n., p. 152829, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.152829>

CHEN, Y. et al. Ferroptosis-Mediated Cell-Specific Damage: Molecular Cascades and Therapeutic Breakthroughs in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel)*, v. 15,

n. 1, p., 2025. <https://doi.org/10.3390/antiox15010001>

LIU, D. et al. Ferroptosis in Muller cells under hyperglycemia: mechanisms and therapeutic implications for diabetic retinopathy-associated optic neuroinflammation. *Int Ophthalmol*, v. 45, n. 1, p. 302, 2025. <https://doi.org/10.1007/s10792-025-03681-5>

REN, Y. et al. Autophagy and mitophagy in diabetic retinopathy: The effects and mechanism of action on the neurovascular unit. *Exp Eye Res*, v. 263, n., p. 110802, 2026. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2025.110802>

BEK, T. Mitochondrial dysfunction and diabetic retinopathy. *Mitochondrion*, v. 36, n., p. 4–6, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.07.011>

DURASAMY, A. J.; MOHAMMAD, G.; KOWLURU, R. A. Mitochondrial fusion and maintenance of mitochondrial homeostasis in diabetic retinopathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, v. 1865, n. 6, p. 1617–1626, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.03.013>

KIM, D.; ROY, S. Effects of Diabetes on Mitochondrial Morphology and Its Implications in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 61, n. 10, p. 10, 2020. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.10.10>

KIM, D.; VOTRUBA, M.; ROY, S. Opa1 Deficiency Promotes Development of Retinal Vascular Lesions in Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*, v. 22, n. 11, p., 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22115928>

ZHONG, J.; YAO, C.; JIN, Y. Global trends and hotspots of inflammation in diabetic retinopathy: a literature review and bibliometric analysis. *Front Med (Lausanne)*, v. 12, n., p. 1615045, 2025. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1615045>

CORANO SCHERI, K. et al. Muller cell glutamine metabolism links photoreceptor and endothelial injury in diabetic retinopathy. *Life Sci Alliance*, v. 9, n. 2, p., 2026. <https://doi.org/10.26508/lsa.202503434>

ARRIGO, A. et al. Muller cells trophism and pathology as the next therapeutic targets for retinal diseases. *Prog Retin Eye Res*, v. 106, n., p. 101357, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2025.101357>

KIM, J. S. et al. HDAC6 mediates NLRP3 inflammasome activation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Metabolism*, v. 164, n., p. 156108, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.156108>

KUMARI, N.; BARMAN, S.; GANESAN, S. K. Crosstalk Between Neuronal and Glial Cells in Diabetic Retinopathy: Mechanisms and Implications for Neurodegeneration. *Mol Neurobiol*, v. 63, n. 1, p. 173, 2025. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05546-5>

RESCHER, U.; GERKE, V. Annexins--unique membrane binding proteins with diverse functions. *J Cell Sci*, v. 117, n. Pt 13, p. 2631–9, 2004. <https://doi.org/10.1242/jcs.01245>

DE SOUZA FERREIRA, L. P. et al. Annexin A1, A2, A5, and A6 involvement in human pathologies. *Proteins*, v. 91, n. 9, p. 1191–1204, 2023. <https://doi.org/10.1002/prot.26512>

DA SILVA, R. A. et al. Annexins as potential targets in ocular diseases. *Drug Discov Today*, v. 27, n. 11, p. 103367, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103367>

D'ACUNTO, C. W. et al. The complex understanding of Annexin A1 phosphorylation. *Cell Signal*, v. 26, n. 1, p. 173–8, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.09.020>

PERRETTI, M.; DALLI, J. Exploiting the Annexin A1 pathway for the development of novel anti-inflammatory therapeutics. *Br J Pharmacol*, v. 158, n. 4, p. 936–46, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00483.x>

TOVAR, I. et al. Rationale for the Use of Radiation-Activated Mesenchymal Stromal/Stem Cells in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Cells*, v. 9, n. 9, p., 2020. <https://doi.org/10.3390/cells9092015>

PESSOLANO, E. et al. Annexin A1 Contained in Extracellular Vesicles Promotes the Activation of Keratinocytes by Mesoglycan Effects: An Autocrine Loop Through FPRs. *Cells*, v. 8, n. 7, p., 2019. <https://doi.org/10.3390/cells8070753>

HEADLAND, S. E. et al. Neutrophil-derived microvesicles enter cartilage and protect the joint in inflammatory arthritis. *Sci Transl Med*, v. 7, n. 315, p. 315ra190, 2015. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5608>

DE FENZA, M. et al. Turn-Adopting Peptidomimetic as a Formyl Peptide Receptor-1 Antagonist. *ACS Pharmacol Transl Sci*, v. 7, n. 11, p. 3476–3487, 2024. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.4c00366>

DUFTON, N. et al. Anti-inflammatory role of the murine formyl-peptide receptor 2: ligand-specific effects on leukocyte responses and experimental inflammation. *J Immunol*, v. 184, n. 5, p. 2611–2619, 2010. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903526>

DA SILVA, R. A. et al. FPR2 at the crossroads of inflammation and repair in the eye. *Drug Discov Today*, v. 30, n. 12, p. 104553, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2025.104553>

PERRETTI, M.; GODSON, C. Formyl peptide receptor type 2 agonists to kick-start resolution pharmacology. *Br J Pharmacol*, v. 177, n. 20, p. 4595–4600, 2020. <https://doi.org/10.1111/bph.15212>

QIN, C. X. et al. Formylpeptide receptor 2: Nomenclature, structure, signalling and translational perspectives: IUPHAR review 35. *Br J Pharmacol*, v. 179, n. 19, p. 4617–4639, 2022. <https://doi.org/10.1111/bph.15919>

PAJONCZYK, D. et al. Comparative analysis of formyl peptide receptor 1 and formyl peptide receptor 2 reveals shared and preserved signalling profiles. *Br J Pharmacol*,

v. 182, n. 20, p. 4911–4925, 2025. <https://doi.org/10.1111/bph.17334>

PENG, C. et al. Biased receptor signalling and intracellular trafficking profiles of structurally distinct formylpeptide receptor 2 agonists. *Br J Pharmacol*, v. 181, n. 22, p. 4677–4692, 2024. <https://doi.org/10.1111/bph.17310>

ZHENG, F. et al. Annexin A1 conveys neuroprotective function via inhibiting oxidative stress in diffuse axonal injury of rats. *Neuroreport*, v. 35, n. 7, p. 466–475, 2024. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000002030>

LIAO, W. I. et al. Correction: Wen-I Liao, et al. Ac2-26, an Annexin A1 Peptide, Attenuates Ischemia-Reperfusion-Induced Acute Lung Injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 1771. *Int J Mol Sci*, v. 19, n. 2, p., 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19020526>

JU, Y. et al. Annexin A1 peptide Ac2-26 mitigates ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome rats and partly depended on the endothelial nitric oxide synthase pathway. *Acta Cir Bras*, v. 37, n. 12, p. e371203, 2023. <https://doi.org/10.1590/acb371203>

HUANG, H.; SHI, Y.; ZHOU, Y. The Protective Effects of Annexin A1 in Acute Lung Injury Mediated by Nrf2. *Immun Inflamm Dis*, v. 13, n. 1, p. e70111, 2025. <https://doi.org/10.1002/iid3.70111>

AHMADINEJAD, F. et al. Molecular Mechanisms behind Free Radical Scavengers Function against Oxidative Stress. *Antioxidants (Basel)*, v. 6, n. 3, p., 2017. <https://doi.org/10.3390/antiox6030051>

MORELI, J. B. et al. The Role of Annexin A1 in DNA Damage Response in Placental Cells: Impact on Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*, v. 24, n. 12, p., 2023. <https://doi.org/10.3390/ijms241210155>

GIROL, A. P. et al. Anti-inflammatory mechanisms of the annexin A1 protein and its mimetic peptide Ac2-26 in models of ocular inflammation in vivo and in vitro. *J Immunol*, v. 190, n. 11, p. 5689–701, 2013. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1202030>

SIMO-SERVAT, O.; HERNANDEZ, C.; SIMO, R. Diabetic Retinopathy in the Context of Patients with Diabetes. *Ophthalmic Res*, v. 62, n. 4, p. 211–217, 2019. <https://doi.org/10.1159/000499541>

HAN, S. B.; YANG, H. K.; HYON, J. Y. Influence of diabetes mellitus on anterior segment of the eye. *Clin Interv Aging*, v. 14, n., p. 53–63, 2019. <https://doi.org/10.2147/CIA.S190713>

VUJOSEVIC, S. et al. Screening for diabetic retinopathy: new perspectives and challenges. *Lancet Diabetes Endocrinol*, v. 8, n. 4, p. 337–347, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30411-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30411-5)

STEINKERCHNER, M. S. et al. Classification of Diabetic Retinopathy Severity with Aqueous VEGF Levels: A Prospective, Observational Study. *Ophthalmol Sci*, v. 6, n.

1, p. 100947, 2026. <https://doi.org/10.1016/j.xops.2025.100947>

NAWAZ, I. M. et al. Human vitreous in proliferative diabetic retinopathy: Characterization and translational implications. *Prog Retin Eye Res*, v. 72, n., p. 100756, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.03.002>

FORRESTER, J. V.; KUFFOVA, L.; DELIBEGOVIC, M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*, v. 11, n., p. 583687, 2020. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.583687>

AL-KHARASHI, A. S. Role of oxidative stress, inflammation, hypoxia and angiogenesis in the development of diabetic retinopathy. *Saudi J Ophthalmol*, v. 32, n. 4, p. 318–323, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2018.05.002>

YANG, S.; QI, S.; WANG, C. The role of retinal Muller cells in diabetic retinopathy and related therapeutic advances. *Front Cell Dev Biol*, v. 10, n., p. 1047487, 2022. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.1047487>

TANG, L.; XU, G. T.; ZHANG, J. F. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. *Neural Regen Res*, v. 18, n. 5, p. 976–982, 2023. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.355743>

WANG, J. et al. Muller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*, v. 59, n. 9, p. 2297–305, 2010. <https://doi.org/10.2337/db09-1420>

YU, Y. et al. The G-protein-coupled chemoattractant receptor Fpr2 exacerbates neuroglial dysfunction and angiogenesis in diabetic retinopathy. *FASEB Bioadv*, v. 2, n. 10, p. 613–623, 2020. <https://doi.org/10.1096/fba.2020-00034>

DA SILVA, R. A. et al. Blockade of the TGF-beta pathway by galunisertib inhibits the glial-mesenchymal transition in Muller glial cells. *Exp Eye Res*, v. 226, n., p. 109336, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2022.109336>

YANG, Y. et al. Intravitreal Corticosteroids in Diabetic Macular Edema: Pharmacokinetic Considerations. *Retina*, v. 35, n. 12, p. 2440–9, 2015. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000726>

BROWN, D. M. et al. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, v. 120, n. 10, p. 2013–22, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.034>

DA SILVA, R. A. et al. Do anti-VEGFs used in the ophthalmic clinic cause Muller glial cell stress? *Clinics (Sao Paulo)*, v. 78, n., p. 100161, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2022.100161>

MATSUDA, M. et al. Effects of aflibercept and bevacizumab on cell viability, cell metabolism and inflammation in hypoxic human Muller cells. *PLoS One*, v. 19, n. 3,

p. e0300370, 2024. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300370>

PORTA, M.; STRIGLIA, E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*, v. 15, n. 2, p. 199–210, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02253-7>

ANDERSON, W. J. et al. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retina Vitreous*, v. 7, n. 1, p. 37, 2021. <https://doi.org/10.1186/s40942-021-00307-7>

FERREIRA, L. P. S. et al. Annexin A1, A2, A5, and A6 involvement in human pathologies. *Proteins*, v. 91, n. 9, p. 1191–1204, 2023. <https://doi.org/10.1002/prot.26512>

FERREIRA, L. P. S. et al. Annexin A1 in neurological disorders: Neuroprotection and glial modulation. *Pharmacol Ther*, v. 267, n., p. 108809, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2025.108809>

DA SILVA, R. A. et al. Annexins as potential targets in ocular diseases. *Drug Discov Today*, v. 27, n. 11, p. 103367, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.103367>

GROSCHKE, A. et al. The Proteome of Native Adult Muller Glial Cells From Murine Retina. *Mol Cell Proteomics*, v. 15, n. 2, p. 462–80, 2016. <https://doi.org/10.1074/mcp.M115.052183>

CARDIN, L. T. et al. ANXA1(Ac2-26) peptide, a possible therapeutic approach in inflammatory ocular diseases. *Gene*, v. 614, n., p. 26–36, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.02.032>

GARDNER, P. J. et al. Augmenting Endogenous Levels of Retinal Annexin A1 Suppresses Uveitis in Mice. *Transl Vis Sci Technol*, v. 6, n. 5, p. 10, 2017. <https://doi.org/10.1167/tvst.6.5.10>

SUN, J. et al. Annexin 1 protects against apoptosis induced by serum deprivation in transformed rat retinal ganglion cells. *Mol Biol Rep*, v. 39, n. 5, p. 5543–51, 2012. <https://doi.org/10.1007/s11033-011-1358-1>

BRUSCHI, M. et al. Annexin A1 and Autoimmunity: From Basic Science to Clinical Applications. *Int J Mol Sci*, v. 19, n. 5, p., 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19051348>

LEONI, G. et al. Annexin A1-containing extracellular vesicles and polymeric nanoparticles promote epithelial wound repair. *J Clin Invest*, v. 125, n. 3, p. 1215–27, 2015. <https://doi.org/10.1172/JCI76693>

COLAMATTEO, A. et al. Reduced Annexin A1 Expression Associates with Disease Severity and Inflammation in Multiple Sclerosis Patients. *J Immunol*, v. 203, n. 7, p. 1753–1765, 2019. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801683>

SANDRI, S. et al. Role of Annexin A1 Secreted by Neutrophils in Melanoma

Metastasis. *Cells*, v. 12, n. 3, p., 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12030425>

VIEIRA, R. R. et al. Lack of Annexin A1 Exacerbates Inflammatory Response in Acute Endometritis Model. *Inflammation*, v. 47, n. 3, p. 1041–1052, 2024. <https://doi.org/10.1007/s10753-023-01959-3>

DA SILVA, R. A. et al. Electroretinographic and Morphological Characterization of the Retina of Annexin A1 Knockout Mice. *Neuroglia*, v. 6, n. 2, p., 2025. <https://doi.org/10.3390/neuroglia6020019>

OLIVARES, A. M. et al. Animal Models of Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reports*, v. 17, n. 10, p., 2017. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0913-0>

POLEWIK, K. et al. Rodent Models of Diabetic Retinopathy as a Useful Research Tool to Study Neurovascular Cross-Talk. *Biology (Basel)*, v. 12, n. 2, p., 2023. <https://doi.org/10.3390/biology12020262>

LIU, C. H. et al. Animal models of ocular angiogenesis: from development to pathologies. *FASEB J*, v. 31, n. 11, p. 4665–4681, 2017. <https://doi.org/10.1096/fj.201700336R>

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. 402–8, 2001. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>

QUIROZ, J.; YAZDANYAR, A. Animal models of diabetic retinopathy. *Ann Transl Med*, v. 9, n. 15, p. 1272, 2021. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6737>

ALEXANDER, M. et al. Pathology of Diabetes-Induced Immune Dysfunction. *Int J Mol Sci*, v. 25, n. 13, p., 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25137105>

GIRI, B. et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother*, v. 107, n., p. 306–328, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.157>

TAVARES FERREIRA, J. et al. Retinal Neurodegeneration in Diabetic Patients Without Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 57, n. 14, p. 6455–6460, 2016. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20215>

LE, D. et al. QUANTITATIVE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY REVEALS ROD PHOTORECEPTOR DEGENERATION in EARLY DIABETIC RETINOPATHY. *Retina*, v. 42, n. 8, p. 1442–1449, 2022. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003473>

WEERASEKERA, L. Y. et al. Characterization of Retinal Vascular and Neural Damage in a Novel Model of Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 56, n. 6, p. 3721–30, 2015. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16289>

GU, L. et al. Time-dependent changes in hypoxia- and gliosis-related factors in experimental diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*, v. 33, n. 4, p. 600–609, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0268-z>

MAHALING, B. et al. Mustard gas exposure instigates retinal Muller cell gliosis. *Exp Eye Res*, v. 230, n., p. 109461, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109461>

TORAL-RIOS, D. et al. Activation of STAT3 Regulates Reactive Astroglisis and Neuronal Death Induced by A β O Neurotoxicity. *Int J Mol Sci*, v. 21, n. 20, p., 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21207458>

JELINIC, M. et al. Annexin-A1 deficiency exacerbates pathological remodelling of the mesenteric vasculature in insulin-resistant, but not insulin-deficient, mice. *Br J Pharmacol*, v. 177, n. 7, p. 1677–1691, 2020. <https://doi.org/10.1111/bph.14927>

WU, L. et al. Annexin A1 alleviates kidney injury by promoting the resolution of inflammation in diabetic nephropathy. *Kidney Int*, v. 100, n. 1, p. 107–121, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.02.025>

PURVIS, G. S. D. et al. Identification of AnnexinA1 as an Endogenous Regulator of RhoA, and Its Role in the Pathophysiology and Experimental Therapy of Type-2 Diabetes. *Front Immunol*, v. 10, n., p. 571, 2019. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00571>

GIMENES, A. D. et al. Beneficial effect of annexin A1 in a model of experimental allergic conjunctivitis. *Exp Eye Res*, v. 134, n., p. 24–32, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.03.013>

YAZID, S. et al. Annexin-A1 restricts Th17 cells and attenuates the severity of autoimmune disease. *J Autoimmun*, v. 58, n., p. 1–11, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.12.004>

ZHANG, T. et al. Erianin alleviates diabetic retinopathy by reducing retinal inflammation initiated by microglial cells via inhibiting hyperglycemia-mediated ERK1/2-NF-kappaB signaling pathway. *FASEB J*, v. 33, n. 11, p. 11776–11790, 2019. <https://doi.org/10.1096/fj.201802614RRR>

LI, Y. et al. NLRP1 deficiency attenuates diabetic retinopathy (DR) in mice through suppressing inflammation response. *Biochem Biophys Res Commun*, v. 501, n. 2, p. 351–357, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.148>

YUE, T. et al. The role of inflammation in immune system of diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Front Immunol*, v. 13, n., p. 1055087, 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1055087>

STORTI, F. et al. Circulating Biomarkers of Inflammation and Endothelial Activation in Diabetic Retinopathy. *Transl Vis Sci Technol*, v. 10, n. 12, p. 8, 2021. <https://doi.org/10.1167/tvst.10.12.8>

MCARTHUR, S. et al. Annexin A1: a central player in the anti-inflammatory and neuroprotective role of microglia. *J Immunol*, v. 185, n. 10, p. 6317–28, 2010. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001095>

MICERA, A. et al. Biomarkers of Neurodegeneration and Precision Therapy in Retinal Disease. *Front Pharmacol*, v. 11, n., p. 601647, 2020. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.601647>

YANG, Z.; WANG, K. K. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker. *Trends Neurosci*, v. 38, n. 6, p. 364–74, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.04.003>

SIVAPRASAD, S.; SEN, S.; CUNHA-VAZ, J. Perspectives of diabetic retinopathy-challenges and opportunities. *Eye (Lond)*, v. 37, n. 11, p. 2183–2191, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02335-5>

GIMENES, A. D. et al. Annexin A1-derived peptide Ac(2-26) in a pilocarpine-induced status epilepticus model: anti-inflammatory and neuroprotective effects. *J Neuroinflammation*, v. 16, n. 1, p. 32, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1414-7>

HAGEMANN, T. L. et al. STAT3 Drives GFAP Accumulation and Astrocyte Pathology in a Mouse Model of Alexander Disease. *Cells*, v. 12, n. 7, p., 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12070978>

FENG, J. et al. Silencing of Annexin A1 suppressed the apoptosis and inflammatory response of preeclampsia rat trophoblasts. *Int J Mol Med*, v. 42, n. 6, p. 3125–3134, 2018. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3887>

FOO, S. L. et al. Breast cancer metastasis to brain results in recruitment and activation of microglia through annexin-A1/formyl peptide receptor signaling. *Breast Cancer Res*, v. 24, n. 1, p. 25, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13058-022-01514-2>

YU, Y. et al. The G-Protein-Coupled Chemoattractant Receptor Fpr2 Exacerbates High Glucose-Mediated Proinflammatory Responses of Muller Glial Cells. *Front Immunol*, v. 8, n., p. 1852, 2017. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01852>

LOU, X. et al. The G-Protein-Coupled Formyl Peptide Receptor 2 Promotes Endothelial-Mesenchymal Transition in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Res*, v. 66, n. 1, p. 681–691, 2023. <https://doi.org/10.1159/000529578>

REZZOLA, S. et al. Inflammation and N-formyl peptide receptors mediate the angiogenic activity of human vitreous humour in proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia*, v. 60, n. 4, p. 719–728, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4204-0>

HUANG, J.; ZHOU, Q. Gene Biomarkers Related to Th17 Cells in Macular Edema of Diabetic Retinopathy: Cutting-Edge Comprehensive Bioinformatics Analysis and In

Vivo Validation. *Front Immunol*, v. 13, n., p. 858972, 2022.

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.858972>

GRANJA, M. G. et al. IL-4 Induces Cholinergic Differentiation of Retinal Cells In Vitro. *Cell Mol Neurobiol*, v. 35, n. 5, p. 689–701, 2015.

<https://doi.org/10.1007/s10571-015-0164-z>

DA SILVA, A. G. et al. Interleukin-4 blocks proliferation of retinal progenitor cells and increases rod photoreceptor differentiation through distinct signaling pathways. *J Neuroimmunol*, v. 196, n. 1-2, p. 82–93, 2008.

<https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2008.03.003>

ZHOU, T. et al. IL-4 induces reparative phenotype of RPE cells and protects against retinal neurodegeneration via Nrf2 activation. *Cell Death Dis*, v. 13, n. 12, p. 1056, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-05433-0>

ZUO, Z. et al. Interleukin-4 protects retinal ganglion cells and promotes axon regeneration. *Cell Commun Signal*, v. 22, n. 1, p. 236, 2024.

<https://doi.org/10.1186/s12964-024-01604-y>

MASON, R. H. et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels in proliferative diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye (Lond)*, v., n., p., 2022. <https://doi.org/10.1038/s41433-022-02127-x>

TAGHAVI, Y. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) in diabetic retinopathy: latest evidence and clinical considerations. *J Cell Commun Signal*, v. 13, n. 4, p. 451–462, 2019. <https://doi.org/10.1007/s12079-018-00500-8>

ZHAO, H. Y. et al. MCP-1 facilitates VEGF production by removing miR-374b-5p blocking of VEGF mRNA translation. *Biochem Pharmacol*, v. 206, n., p. 115334, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2022.115334>

PESSOLANO, E. et al. Mesoglycan connects Syndecan-4 and VEGFR2 through Annexin A1 and formyl peptide receptors to promote angiogenesis in vitro. *FEBS J*, v. 288, n. 22, p. 6428–6446, 2021. <https://doi.org/10.1111/febs.16043>

LACERDA, J. Z. et al. Annexin A1(2-26) Treatment Improves Skin Heterologous Transplantation by Modulating Inflammation and Angiogenesis Processes. *Front Pharmacol*, v. 9, n., p. 1015, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01015>

WANG, W.; LO, A. C. Y. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *Int J Mol Sci*, v. 19, n. 6, p., 2018. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>

ZHU, M. et al. Crosstalk Between RPE Cells and Choroidal Endothelial Cells via the ANXA1/FPR2/SHP2/NLRP3 Inflammasome/Pyroptosis Axis Promotes Choroidal Neovascularization. *Inflammation*, v. 45, n. 1, p. 414–427, 2022.

<https://doi.org/10.1007/s10753-021-01555-3>

ADAMIEC-MROCZEK, J.; OFICJALSKA-MLYNCZAK, J.; MISIUK-HOJLO, M. Roles

of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine*, v. 49, n. 3, p. 269–74, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.11.004>

CHANG, W.; LAJKO, M.; FAWZI, A. A. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One*, v. 13, n. 1, p. e0191285, 2018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191285>

HE, J. et al. The ET-1-mediated carbonylation and degradation of ANXA1 induce inflammatory phenotype and proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells in HPS. *PLoS One*, v. 12, n. 4, p. e0175443, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175443>

KANG, H. M. et al. Elevated aqueous endothelin-1 concentrations in advanced diabetic retinopathy. *PLoS One*, v. 17, n. 5, p. e0268353, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268353>

KHUU, L. A. et al. Aqueous humor endothelin-1 and total retinal blood flow in patients with non-proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*, v. 31, n. 10, p. 1443–1450, 2017. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.74>

WONG, C. M. et al. Protein carbonylation as a novel mechanism in redox signaling. *Circ Res*, v. 102, n. 3, p. 310–8, 2008. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.159814>

CALLAN, A. et al. TGF-beta Signaling Pathways in the Development of Diabetic Retinopathy. *Int J Mol Sci*, v. 25, n. 5, p., 2024. <https://doi.org/10.3390/ijms25053052>

LI, B. et al. Nuclear proteins and diabetic retinopathy: a review. *Biomed Eng Online*, v. 23, n. 1, p. 62, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12938-024-01258-4>

LI, J. et al. Mechanistic insights into the alterations and regulation of the AKT signaling pathway in diabetic retinopathy. *Cell Death Discov*, v. 9, n. 1, p. 418, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01717-2>

XIA, H. Q. et al. Molecules related to diabetic retinopathy in the vitreous and involved pathways. *Int J Ophthalmol*, v. 15, n. 7, p. 1180–1189, 2022. <https://doi.org/10.18240/ijo.2022.07.20>

CAI, K.; LIU, Y. P.; WANG, D. Prevalence of diabetic retinopathy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*, v. 39, n. 1, p. e3586, 2023. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3586>

KROPP, M. et al. Diabetic retinopathy as the leading cause of blindness and early predictor of cascading complications-risks and mitigation. *EPMA J*, v. 14, n. 1, p. 21–42, 2023. <https://doi.org/10.1007/s13167-023-00314-8>

COLLABORATION, N. C. D. R. F. Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative

studies with 141 million participants. *Lancet*, v. 404, n. 10467, p. 2077–2093, 2024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02317-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02317-1)

MAURISSEN, T. L. et al. Modeling early pathophysiological phenotypes of diabetic retinopathy in a human inner blood-retinal barrier-on-a-chip. *Nat Commun*, v. 15, n. 1, p. 1372, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-45456-z>

LI, H. et al. Research progress on the pathogenesis of diabetic retinopathy. *BMC Ophthalmol*, v. 23, n. 1, p. 372, 2023. <https://doi.org/10.1186/s12886-023-03118-6>

GETTINGER, K. et al. Diabetic Retinopathy, a Comprehensive Overview on Pathophysiology and Relevant Experimental Models. *Int J Mol Sci*, v. 26, n. 20, p., 2025. <https://doi.org/10.3390/ijms26209882>

ZHOU, J.; CHEN, B. Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*, v. 12, n. 9, p., 2023. <https://doi.org/10.3390/cells12091342>

CALLAN, A. et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Neuronal Degeneration in Early-Stage Diabetic Retinopathy. *Curr Vasc Pharmacol*, v. 22, n. 5, p. 301–315, 2024. <https://doi.org/10.2174/0115701611272737240426050930>

JIANG, Y. et al. PANoptosis of Retinal Ganglion Cells. *J Integr Neurosci*, v. 24, n. 7, p. 38216, 2025. <https://doi.org/10.31083/JIN38216>

ZHONG, X. et al. Initial Retinal Nerve Fiber Layer Loss and Risk of Diabetic Retinopathy Over a Four-Year Period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 65, n. 12, p. 5, 2024. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.12.5>

LI, B. et al. Early diagnosis of retinal neurovascular injury in diabetic patients without retinopathy by quantitative analysis of OCT and OCTA. *Acta Diabetol*, v. 60, n. 8, p. 1063–1074, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02086-z>

NIU, J. et al. Early-stage diabetic retinopathy: gut-metabolic triggers, immune-neurodegeneration, and interventions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, v. 263, n. 10, p. 2723–2736, 2025. <https://doi.org/10.1007/s00417-025-06906-6>

INAGAKI, S. et al. Establishment of vascularized human retinal organoids from induced pluripotent stem cells. *Stem Cells*, v. 43, n. 3, p., 2025. <https://doi.org/10.1093/stmcls/sxae093>

DE LEMOS, L. et al. Modelling neurodegeneration and inflammation in early diabetic retinopathy using 3D human retinal organoids. *In Vitro Model*, v. 3, n. 1, p. 33–48, 2024. <https://doi.org/10.1007/s44164-024-00068-1>

SILVA, R. A. D. et al. Advances in immunomodulation for organ transplantation: The role of the Annexin A1/FPR axis. *Clinics (Sao Paulo)*, v. 80, n., p. 100626, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.clinsp.2025.100626>

MA, W. et al. ANXA1sp modulates the protective effect of Sirt3-induced mitophagy

against sepsis-induced myocardial injury in mice. *Acta Physiol (Oxf)*, v. 240, n. 8, p. e14184, 2024. <https://doi.org/10.1111/apha.14184>

WU, L. et al. The Attenuation of Diabetic Nephropathy by Annexin A1 via Regulation of Lipid Metabolism Through the AMPK/PPARalpha/CPT1b Pathway. *Diabetes*, v. 70, n. 10, p. 2192–2203, 2021. <https://doi.org/10.2337/db21-0050>

ZHU, X. et al. Potential regulatory mechanism of TNF-alpha/TNFR1/ANXA1 in glioma cells and its role in glioma cell proliferation. *Open Life Sci*, v. 17, n. 1, p. 208–220, 2022. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0023>

ZHOU, F. et al. Serum mitochondrial-encoded NADH dehydrogenase 6 and Annexin A1 as novel biomarkers for mortality prediction in critically ill patients with sepsis. *Front Immunol*, v. 15, n., p. 1486322, 2024. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1486322>

ZHANG, L. et al. Overexpression of Annexin A1 Inhibits Pyroptosis and Improves Dry Eye Signs by Regulating the TRIM72/Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, v. 73, n. 1, p., 2025. <https://doi.org/10.2478/aite-2025-0022>

PESHAVARIYA, H. M. et al. Annexin peptide Ac2-26 suppresses TNFalpha-induced inflammatory responses via inhibition of Rac1-dependent NADPH oxidase in human endothelial cells. *PLoS One*, v. 8, n. 4, p. e60790, 2013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060790>

ZHONG, X. et al. Generation of three-dimensional retinal tissue with functional photoreceptors from human iPSCs. *Nat Commun*, v. 5, n., p. 4047, 2014. <https://doi.org/10.1038/ncomms5047>

CORREIA-SILVA, R. D. et al. Functional role of Annexin A1 and S100A11 in psoriasis pathogenesis: Insights from IMQ-induced models and keratinocyte modulation. *Int Immunopharmacol*, v. 159, n., p. 114915, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114915>

VERGARA, M. N. et al. Three-dimensional automated reporter quantification (3D-ARQ) technology enables quantitative screening in retinal organoids. *Development*, v. 144, n. 20, p. 3698–3705, 2017. <https://doi.org/10.1242/dev.146290>

FLIGOR, C. M. et al. Three-Dimensional Retinal Organoids Facilitate the Investigation of Retinal Ganglion Cell Development, Organization and Neurite Outgrowth from Human Pluripotent Stem Cells. *Sci Rep*, v. 8, n. 1, p. 14520, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32871-8>

SHENG, W. et al. Pro-inflammatory cytokines and lipopolysaccharide induce changes in cell morphology, and upregulation of ERK1/2, iNOS and sPLA(2)-IIA expression in astrocytes and microglia. *J Neuroinflammation*, v. 8, n., p. 121, 2011. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-8-121>

HAO, M. et al. Exenatide prevents high-glucose-induced damage of retinal ganglion cells through a mitochondrial mechanism. *Neurochem Int*, v. 61, n. 1, p. 1–6, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2012.04.009>

ZHAO, L. et al. Kaempferol protects retinal ganglion cells from high-glucose-induced injury by regulating vasohibin-1. *Neurosci Lett*, v. 716, n., p. 134633, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.134633>

ZHAO, H.; ZHANG, J.; YU, J. HMGB-1 as a Potential Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Med Sci Monit*, v. 21, n., p. 3062–7, 2015. <https://doi.org/10.12659/MSM.894453>

QU, Z. et al. Stage-specific dynamic reorganization of genome topology shapes transcriptional neighborhoods in developing human retinal organoids. *Cell Rep*, v. 42, n. 12, p. 113543, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113543>

HOSHINO, A. et al. Molecular Anatomy of the Developing Human Retina. *Dev Cell*, v. 43, n. 6, p. 763–779 e4, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.10.029>

ZUO, Z. et al. Single cell dual-omic atlas of the human developing retina. *Nat Commun*, v. 15, n. 1, p. 6792, 2024. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50853-5>

LI, X. et al. Muller cells in pathological retinal angiogenesis. *Transl Res*, v. 207, n., p. 96–106, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.12.006>

CHEN, B. et al. WNT-inhibitory factor 1-mediated glycolysis protects photoreceptor cells in diabetic retinopathy. *J Transl Med*, v. 22, n. 1, p. 245, 2024. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-05046-5>

PUDDU, A. et al. High Glucose Impairs Expression and Activation of MerTK in ARPE-19 Cells. *Int J Mol Sci*, v. 23, n. 3, p., 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23031144>

POLESOVSKA, L. et al. Unveiling the cellular and molecular mechanisms of diabetic retinopathy with human retinal organoids. *Cell Death Dis*, v. 16, n. 1, p. 892, 2025. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08244-1>

BERNARDO-COLON, A. et al. H105A peptide eye drops promote photoreceptor survival in murine and human models of retinal degeneration. *Commun Med (Lond)*, v. 5, n. 1, p. 81, 2025. <https://doi.org/10.1038/s43856-025-00789-8>

COUGHLIN, B. A.; FEENSTRA, D. J.; MOHR, S. Muller cells and diabetic retinopathy. *Vision Res*, v. 139, n., p. 93–100, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2017.03.013>

MEDINA-ARELLANO, A. E. et al. Muller cells and retinal angiogenesis: critical regulators in health and disease. *Front Cell Neurosci*, v. 18, n., p. 1513686, 2024. <https://doi.org/10.3389/fncel.2024.1513686>

SHI, J. et al. SIRT3 mitigates high glucose-induced damage in retinal microvascular endothelial cells via OPA1-mediated mitochondrial dynamics. *Exp Cell Res*, v. 444, n. 2, p. 114320, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2024.114320>

BARBER, A. J. The Form and Function of Retinal Ganglion Cells in Diabetes. *Cells*, v. 14, n. 18, p., 2025. <https://doi.org/10.3390/cells14181455>

FEENSTRA, D. J.; YEGO, E. C.; MOHR, S. Modes of Retinal Cell Death in Diabetic Retinopathy. *J Clin Exp Ophthalmol*, v. 4, n. 5, p. 298, 2013. <https://doi.org/10.4172/2155-9570.1000298>

KOWLURU, R. A.; MOHAMMAD, G. Mitochondrial Fragmentation in a High Homocysteine Environment in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel)*, v. 11, n. 2, p., 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11020365>

ZHENG, D. et al. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. *Front Immunol*, v. 13, n., p. 1039241, 2022. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1039241>

SHEN, J. et al. Different types of cell death in diabetic endothelial dysfunction. *Biomed Pharmacother*, v. 168, n., p. 115802, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115802>

OSHITARI, T. et al. Mitochondria- and caspase-dependent cell death pathway involved in neuronal degeneration in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, v. 92, n. 4, p. 552–6, 2008. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.132308>

MILLER, D. J.; CASCIO, M. A.; ROSCA, M. G. Diabetic Retinopathy: The Role of Mitochondria in the Neural Retina and Microvascular Disease. *Antioxidants (Basel)*, v. 9, n. 10, p., 2020. <https://doi.org/10.3390/antiox9100905>

ZHENG, Y. et al. Annexin A1 (Ac2-26)-dependent Fpr2 receptor alleviates sepsis-induced acute kidney injury by inhibiting inflammation and apoptosis in vivo and in vitro. *Inflamm Res*, v. 72, n. 2, p. 347–362, 2023. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01640-9>

ZHANG, L. et al. Annexin A1 Mimetic Peptide AC2-26 Inhibits Sepsis-induced Cardiomyocyte Apoptosis through LXA4/PI3K/AKT Signaling Pathway. *Curr Med Sci*, v. 38, n. 6, p. 997–1004, 2018. <https://doi.org/10.1007/s11596-018-1975-1>

WANG, H.; GUO, Z.; XU, Y. Association of monocyte-lymphocyte ratio and proliferative diabetic retinopathy in the U.S. population with type 2 diabetes. *J Transl Med*, v. 20, n. 1, p. 219, 2022. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03425-4>

DONG, Y. et al. Predictive value of systemic immune-inflammation index in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 16, n., p. 1617814, 2025. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1617814>

MASON, R. H. et al. Changes in aqueous and vitreous inflammatory cytokine levels

in nonproliferative diabetic retinopathy: systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*, v. 60, n. 1, p. e100–e116, 2025.

<https://doi.org/10.1016/j.cjco.2024.05.031>

RACZYNSKA, D. et al. The Level of Cytokines in the Vitreous Body of Severe Proliferative Diabetic Retinopathy Patients Undergoing Posterior Vitrectomy. *Curr Pharm Des*, v. 24, n. 27, p. 3276–3281, 2018.

<https://doi.org/10.2174/1381612824666180926110704>

CHEN, H. et al. Th17 cell frequency and IL-17A concentrations in peripheral blood mononuclear cells and vitreous fluid from patients with diabetic retinopathy. *J Int Med Res*, v. 44, n. 6, p. 1403–1413, 2016. <https://doi.org/10.1177/0300060516672369>

ZENG, Y. et al. Comprehensive analysis of vitreous humor chemokines in type 2 diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol*, v. 56, n. 7, p. 797–805, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01317-6>

BROMBERG-WHITE, J. L. et al. Identification of VEGF-independent cytokines in proliferative diabetic retinopathy vitreous. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, v. 54, n. 10, p. 6472–80, 2013. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12518>

YOSHIDA, S. et al. Increased expression of M-CSF and IL-13 in vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy: implications for M2 macrophage-involving fibrovascular membrane formation. *Br J Ophthalmol*, v. 99, n. 5, p. 629–34, 2015. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305860>

DORWEILER, T. F. et al. Diabetic retinopathy is a ceramidopathy reversible by anti-ceramide immunotherapy. *Cell Metab*, v. 36, n. 7, p. 1521–1533 e5, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2024.04.013>

JIANG, Y. et al. Relationship of fibroblast growth factor 21, Klotho, and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, v. 15, n., p. 1390035, 2024. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1390035>

DU, S.; JU, L.; ZHENG, W. Aqueous humour concentrations of TGF-beta, PLGF and FGF-1 and total retinal blood flow in patients with early non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*, v. 97, n. 3, p. e482, 2019. <https://doi.org/10.1111/aos.13426>

XIAN, Y. et al. The mechanism of EGFL7 regulating neovascularization in diabetic retinopathy through the PI3K/AKT/VEGFA pathway. *Life Sci*, v. 340, n., p. 122483, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.122483>

QIU, A. W. et al. IL-17A exacerbates diabetic retinopathy by impairing Muller cell function via Act1 signaling. *Exp Mol Med*, v. 48, n. 12, p. e280, 2016. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.117>

ROY, S.; KIM, D.; SANKARAMOORTHY, A. Mitochondrial Structural Changes in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *J Clin Med*, v. 8, n. 9, p., 2019.

<https://doi.org/10.3390/jcm8091363>

KANG, Q.; YANG, C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*, v. 37, n., p. 101799, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101799>

WU, M. Y. et al. The Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction during the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Oxid Med Cell Longev*, v. 2018, n., p. 3420187, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3420187>

HAYDINGER, C. D. et al. Oxidative Stress and Its Regulation in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel)*, v. 12, n. 8, p., 2023. <https://doi.org/10.3390/antiox12081649>

WU, Y.; ZOU, H. Research Progress on Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Retinopathy. *Antioxidants (Basel)*, v. 11, n. 11, p., 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11112250>

ZHANG, K. et al. Metformin protects against retinal ischemia/reperfusion injury through AMPK-mediated mitochondrial fusion. *Free Radic Biol Med*, v. 205, n., p. 47–61, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.05.019>

NEHME, J. et al. Pattern ERG, pattern VEP, and GCL thickness in diabetic patients with no diabetic retinopathy. *J Fr Ophthalmol*, v. 48, n. 6, p. 104513, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2025.104513>

LI, J. et al. Neuroprotective Effect of Tauroursodeoxycholic Acid (TUDCA) on In Vitro and In Vivo Models of Retinal Disorders: A Systematic Review. *Curr Neuroparmacol*, v. 22, n. 8, p. 1374–1390, 2024. <https://doi.org/10.2174/1570159X21666230907152207>

SONI, D.; SAGAR, P.; TAKKAR, B. Diabetic retinal neurodegeneration as a form of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*, v. 41, n. 9, p. 3223–3248, 2021. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-01864-4>

THOMAS, C. N. et al. Caspases in retinal ganglion cell death and axon regeneration. *Cell Death Discov*, v. 3, n., p. 17032, 2017. <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.32>

ADAMIEC-MROCZEK, J.; ZAJAC-PYTRUS, H.; MISIUK-HOJLO, M. Caspase-Dependent Apoptosis of Retinal Ganglion Cells During the Development of Diabetic Retinopathy. *Adv Clin Exp Med*, v. 24, n. 3, p. 531–5, 2015. <https://doi.org/10.17219/acem/31805>.