

EFFECTOS DE LA LUZ SOBRE DEGENERACIÓN RETINAL. CONCEPTO DE CONTAMINACIÓN LUMINICA.

LIGHT EFFECTS ON RETINAL DEGENERATION: LIGHT POLLUTION CONCEPT.

M. A. Contin ^{ab*}, A. C. Maldonado ^{cd}, M. M. Benedetto ^{ab}.

a Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Químicas. Departamento de Química Biológica “Dr. Ranwel Caputto”. Córdoba, Argentina.

b. CONICET. Universidad Nacional de Córdoba. Centro de Investigaciones en Química Biológica de Córdoba (CIQUIBIC), Córdoba, Argentina.

c. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, UNC

d.CIEM-CONICET

Recibido: 15/02/18; aceptado: 04/07/18

La luz visible es captada por la retina, parte del sistema nervioso central, la cual procesa la información a través de sus células fotorreceptoras mediante el proceso denominado *fototransducción*. El resto de las células retinales, a través de neurotransmisión, envían la información hacia la corteza visual y otras estructuras cerebrales para cumplir funciones visuales y no-visuales. Sin embargo, el exceso de estimulación lumínica puede dañar la retina mediante procesos de muerte celular que llevan a una *degeneración retinal*. A pesar de existir diversos modelos animales para el estudio de este fenómeno que han demostrado mecanismos que explican la degeneración retinal, el panorama completo aún se desconoce. En este trabajo pretendemos hacer una revisión general de los modelos utilizados para el estudio de los mecanismos de degeneración retinal, uniendo conceptos básicos de la física de la luz y de métodos de estudio que involucran las disciplinas de la bioingeniería y la biología celular y molecular. Las interacciones de ambas disciplinas potencian la capacidad de estudio del problema que ayudarán al entendimiento de las posibles consecuencias de la contaminación lumínica. que ayudarán al entendimiento de las posibles consecuencias de la contaminación lumínica.

Palabras clave: retina, luz, espectro visible, fosotransduccion, contaminación lumínica, degeneración retinal.

Visible light is captured by the retina, part of the central nervous system, which processes information through the photoreceptor cells in the process called phototransduction. Others retinal cells, through neurotransmission, send information to the visual cortex and other brain structures for the process of vision and synchronization of the circadian system. However, excess light stimulation produces retinal damage by cell death, processes that may produce *retinal degeneration*. There are diverse animal models to study this phenomenon. They had been demonstrated mechanisms that explain the retinal degeneration; however, the complete mechanism is still not known. In this review we intend to make a general overview of the different models used for the study of retinal degeneration mechanisms, we joined basic concepts of the physics of light and methods study which involve the disciplines of bioengineering and cellular and molecular biology. The interactions of both disciplines enhance the ability to study the problem that will help to understand the possible consequences of light pollution.

Keywords: retina, visible spectrum, phototransduction, light pollution, retinal degeneration.

* maria.ana.contin@unc.edu.ar

I. INTRODUCCIÓN

La luz visible para el ojo humano es la porción del espectro electromagnético con un rango entre 400 y 700 nm de longitud de onda. La misma es captada por el sistema visual, procesada y transmitida como señales químicas de neurotransmisión hacia el cerebro¹. La luz ejerce sobre nuestro organismo diferentes funciones tales como la visión, y funciones no-visuales tales como la sincronización del sistema circadiano, regulación del reflejo pupilar, síntesis de melatonina en pineal, el comportamiento y la regulación sueño/vigilia,^{2,3}.

La retina es el tejido del ojo, parte del sistema nervioso central, adaptado para capturar fotones y, mediante el proceso de fototransducción, convertir esta señal en neurotransmisión que, a través del nervio óptico, llega al cerebro.

Las células especializadas en convertir fotones en comunicación química se denominan “fotorreceptores” existiendo tres tipos hasta ahora conocidos; conos, bastones y células ganglionares intrínsecamente fotosensibles (CGif). Tanto conos como bastones son células de morfología muy polarizada identificándose cuatro regiones; segmento externo (SE), segmento interno (SI), cuerpo celular (CC) y terminal sináptico (TS) (ver Figura 1). El SE consiste en un sistema de membranas que alberga toda la “maquinaria química” para la fototransducción (Ver Figura 1). Los encargados de percibir la luz son receptores acoplados a una proteína G (fotopigmentos), que constan de una parte proteica, opsina, y un cromóforo de tipo retinal⁴. Hay tres tipos de conos según sus opsinas, tipo L: sensibles a longitudes de onda larga; tipo M: sensibles a longitudes de onda media y tipo S: sensibles a longitudes de onda corta. El cerebro interpreta los colores a partir de la estimulación de los tres tipos de conos. Los bastones son considerablemente más sensibles a la luz que los conos; siendo los encargados de la visión nocturna y poseen la opsina “rodopsina” que absorbe longitudes de onda cercanas a los 500 nm. La luz incide sobre el retinal, el que pasa de conformación *cis* a *trans* promoviendo un cambio conformacional en la proteína del fotopigmento, la cual activa una proteína G y una cascada de eventos que terminan en la hiperpolarización celular y liberación del neurotransmisor glutamato¹.

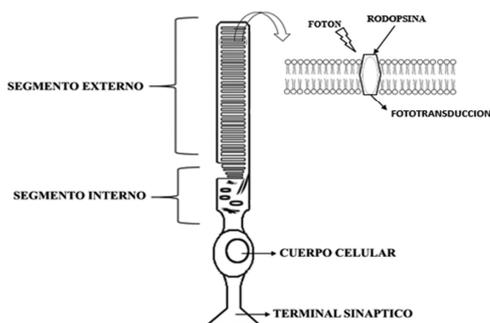


Figura 1 Esquema de un fotorreceptor bastón.

Las CGif son células que tienen el fotopigmento “melanopsina” que absorbe en el rango de los 480 nm. Estas, son células ubicadas en la retina interna cumpliendo la función de llevar información lumínica al cerebro para la sincronización del sistema circadiano al ciclo solar de 24 horas, la supresión de la producción de melatonina en la glándula pineal y el reflejo pupilar⁵⁻⁸. La cascada de fototransducción de las CGif es diferente a la de conos y bastones involucrando el aumento de fosfatidil inositol difosfato (PIP₂) con la consecuente depolarización celular (ver figura 2)⁹⁻¹¹.

Es decir, en la retina co-existen diferentes tipos de fotorreceptores encargados de captar la energía del espectro electromagnético del rango visible y así, cumplir con las funciones visuales y no-visuales. En este trabajo se resumen los efectos producidos por el exceso de exposición a la luz sobre el sistema visual haciendo una revisión de la bibliografía relacionada al tema.

II-1 Características de la señal ERG.

La electroretinografía o electroretinograma (ERG), es la medición de señales eléctricas producidas por la retina cuando ésta es estimulada por luz. Las señales relacionan variables temporales vs voltajes; es decir, mide la respuesta eléctrica de las células de la retina a lo largo del tiempo de estímulo. Esta técnica consiste en la captura promediada de biopotenciales generados en la retina como respuesta a dicho estímulo (destello tipo flash o modelo rejilla). En condiciones de adaptación a la oscuridad, a partir de dicho estímulo se inicia un proceso de activación de células fotorreceptoras y se desencadenan variaciones en el voltaje de las capas retinales. Por lo tanto, el ERG refleja el estado funcional de las capas medias y externas, generando dos ondas principales: la onda *a*, potencial negativo generado a nivel extracelular por la actividad de los fotorreceptores y la onda *b* la cual refleja la actividad neuronal postsináptica de la capa nuclear interna y es una componente importante de la señal, Ver figura 4. Esta técnica proporciona una valiosa información fisiológica sobre la retina¹²⁻¹⁴. Es por ello que resulta vital comprender las características específicas de estos registros (inicio, latencia, amplitud, forma de la curva, etc) y las relaciones existentes entre ellas, conformando estos estudios uno de los principales objetivos de las investigaciones en el campo de la electrofisiología ocular¹⁵.

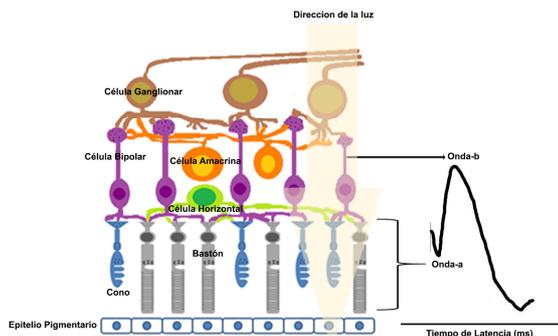


Figura 2: Respuesta electroretinografica tipica con previa adaptación a la oscuridad (ERG Escotópico).

II-2 Procesamiento y clasificación de la señal de ERG.

Se puede realizar un estudio de los datos que surgen de la ERG analizando y procesando las señales básicas que arroja el equipo de medición. Las técnicas comúnmente utilizadas para las etapas de procesamiento son, la eliminación de ruido, aplicación de filtros pasa-banda, interpretación de aspectos morfológicos, análisis de Fourier, uso de transformada wavelet y análisis de componentes principales^{16,17}.

En algunos casos el análisis de estas señales se restringe a un análisis morfológico de las curvas, mediante la evaluación de amplitudes, tiempos y pendientes de las ondas principales que son las que aportan gran información y están en correspondencia con cambios fisiológicos¹⁸. En otros casos se analizan características espectrales de las señales, como así también la entropía de las mismas que resulta una medida de complejidad y hace enfoque en el comportamiento no lineal de una serie de tiempo,¹⁹. Además, hay trabajos sobre el estudio de filtrado de ruido y extracción de características fuera del dominio temporal^{14,18}.

Luego de la etapa de procesado y análisis de las señales, en general se continúa con una de clasificación o agrupamiento en la que se tiene por objetivo analizar una colección de marcadores clínicos simples y asignarle a cada señal una clase o etiqueta que se encuentre en correspondencia con cierta patología (en este caso retinal) o con un grado de avance de la misma.

De este modo el procesamiento y clasificación de las señales ERG constituye una herramienta objetiva y automatizada de apoyo a la clínica médica.

Existe gran cantidad de algoritmos para el problema de clasificar o agrupar. Entre las herramientas más usadas se encuentran las redes neuronales que han sido utilizadas con éxito en la tarea de análisis y clasificación de diversas señales biomédicas en general y en particular de potenciales evocados visuales²⁰⁻²².

III. Exceso de exposición a luz.

Si bien la retina es un tejido adaptado a captar la luz para sus diversas funciones, el exceso de exposición resulta nocivo. Esa sobreexposición se genera por tiempos prolongados (luz constante), altas intensidades lumínicas y/o por longitudes de onda corta (luz azul). Si bien se conoce que los eventos moleculares de muerte son dependientes de la activación de la fotopigmentos, el mecanismo molecular que lleva a una degeneración retinal general (DR) aún no se conoce. Además, en ciertas patologías retinales tales como degeneración macular y retinitis pigmentosa, la muerte de bastones y conos es el evento principal de la DR y el exceso de exposición a la luz acelera estos procesos de muerte^{23, 24,25}.

Ya en 1966 Noell describió que la exposición de ratas albinas Wistar a intensidad de luz blanca relativamente baja promueve DR, iniciando una serie de reacciones bioquímicas que terminan en la degeneración de la retina con la necesidad de que rodopsina se active para que esto suceda. Esto demuestra que el mecanismo de fototransducción interviene en el proceso de muerte celular²⁶. Desde aquel trabajo, el uso de modelos animales para el estudio molecular de la DR ha sido ampliamente usado por la comunidad científica. Los modelos inducidos en animales de tipo salvaje por protocolos de exposición a la luz poseen ventajas sobre modelos mutantes, ya que estos provocan muerte programada de células fotorreceptoras de manera más rápida y sincronizada^{27,28}. En esta revisión se resumen los principales trabajos agrupándolos según el protocolo de exposición utilizado para generar la DR. De manera de simplificar la escritura se estableció un umbral de intensidad de exposición por encima de 1200 lux a los cuales se los considera protocolos de alta intensidad y modelos con intensidades menores a este umbral se los considera de baja intensidad lumínica.

Modelos de alta intensidad

En la literatura se pueden encontrar una gran diversidad de trabajos con modelos animales de exposición a altas intensidades lumínicas. Todos ellos resultan en una rápida DR siendo la población entera de células visuales dañadas. Posterior al trabajo del grupo de Noell, otros grupos afirmaron estos descubrimientos observándose que la retina no degenera de manera uniforme a lo largo de la misma^{29,30,31,32,33,34} sino que hay zonas más sensibles. La mayoría de los estudios fueron realizados en animales albinos, éstos son más susceptible al efecto de la luz debido a la ausencia de pigmentos en la capa pigmentaria retinal, la cual absorbe el exceso de luz. Éstos protocolos de luz de alta intensidad utilizados aceleran también DR existentes por mutaciones en proteínas relacionadas al mecanismo de fototransducción³⁵. En la actualidad se utilizan éstos modelos para estudiar efectos de antioxidantes que retrasen o prevengan la DR⁽³⁶⁻⁴²⁾.

Modelos de baja intensidad.

A pesar de existir en la bibliografía un gran número de trabajos que describen el daño retinal promovido por luz, la mayoría de ellos fueron realizados exponiendo a los animales a muy altas intensidades. Pocos trabajos describen los mecanismos moleculares de DR en modelos de exposición a baja intensidad donde el tiempo de DR es más lento. Noell en 1966 expuso ratas albinas a bajas intensidades de luz durante un período prolongado demostrando la existencia de depresiones en las señales de ERG promovidas por la muerte de los fotorreceptores³⁶. Posteriormente, otros grupos demostraron un deterioro progresivo de los fotorreceptores en ratas albinas expuestas constantemente a 750 lux encontrando daños irreversibles en la capa de células pigmentarias luego de 96 horas de estimulación constante, sin embargo, previo a ese tiempo de estimulación, los procesos son reversibles si se expone al animal a oscuridad posteriormente al tratamiento con luz indicando la vulnerabilidad de un proceso en equilibrio que intenta revertir el daño³⁷. Posteriormente, el grupo de Rapp y colaboradores demostró que, en ratas expuestas a luz de 50 lux de intensidad por períodos de 1 a 4, 5 días seguidos de 12 horas de oscuridad había, una progresiva muerte de fotorreceptores con reducción en la proteína rodopsina y un aumento en el umbral de actividad de los ERG indicando un mecanismo de DR presente³⁸. Ya Penn y colaboradores en 1985 relacionaron las edades de ratas albinas Wistar, encontrando que luego de una exposición a 80 lux durante 48 horas, la eficiencia en la regeneración de rodopsina en un período de oscuridad era más eficiente en juveniles que en animales mayores³⁹. Moriya en 1986 estudió la secuencia temporal de cambios ultraestructurales de la retina en animales expuestos a 80 lux por diferentes períodos de tiempo. Este estudio demostró la existencia de signos tempranos de degeneración de los discos de membrana de los fotorreceptores tales como degeneración de la punta de los segmentos externos, desagregación y/o destrucción de lisosomas, hinchado de las mitocondrias, reducción del aparato de Golgi y proliferación de cuerpos autofágicos en los segmentos internos; indicando que estos efectos producen la muerte de los fotorreceptores debido a que la célula se encuentra en un estado de estrés general y no puede mantener el balance metabólico general llevando a la célula fotorreceptora a la muerte celular⁴⁰.

Es decir, los estudios realizados en animales albinos a baja intensidad de exposición a la luz parecen indicar un importante rol de la desregulación de la fototransducción con problemas en la recuperación del ciclo de rodopsina llevando a un desbalance general y progresivo del funcionamiento de los fotorreceptores con la consecuente muerte; proceso que genera una cascada de eventos que llevan a una DR general.

Nosotros consideramos que los mecanismos subyacentes a la exposición a la luz que provocan la muerte de los fotorreceptores a bajas intensidades pueden ser diferentes y no han sido caracterizados en altas intensidades⁴¹.

En nuestro laboratorio se ha demostrado que la exposición a luz blanca LED de 200 lux de intensidad promueve la muerte de conos y bastones luego de 7 días de exposición constante. Además, se observó que, si bien rodopsina no disminuye su expresión, sí hay más opsinas fosforiladas en posición serina 334 (ser³³⁴) en aquellos animales expuestos a luz apoyando la idea de que las alteraciones en el mecanismo de fototransducción podría ser uno de los principales mecanismos que contribuyan a la muerte celular⁴². Avanzando en la pregunta que abarca estudiar el mecanismo de DR general, se estudió la retina interna donde, como se comentó anteriormente, se han descrito fotorreceptores no-visuales, entre ellos las CGRif. Contrario a lo que ocurre en la retina externa, de fotorreceptores visuales, ninguna célula de la retina interna sufre muerte celular en el período estudiado (10 días de luz constante). Sin embargo, la expresión de dos de los principales fotopigmentos; melanopsina y neuropsina, sufren una re-distribución celular encontrándose en los cuerpos celulares en células de animales expuesto a luz constante⁴³.

Futuras investigaciones necesitan llevarse a cabo para comprender mejor el panorama de los eventos moleculares que llevan a la muerte celular y posterior DR cuando la exposición es constante y a baja intensidad.

La bibliografía describe modelos de DR promovidos por exposición a luz azul. Estos parecen ser modelos más agresivos y rápidos en comparación con intensidades similares del espectro visible completo^{44,45,46,47,48,49}. Se especula que una de las causas principales que disparan los mecanismos de muerte de conos y bastones es debido a que, dentro del espectro visible, la luz azul es la de mayor energía, causando daños irreversibles.

El problema de las luces LED:

Los trabajos hasta aquí descritos fueron realizados con luces fluorescentes. Sin embargo, las luces LED tienen un espectro diferente que, si bien se ven blancas a simple vista, el estudio espectral demuestra una alta componente de luz azul, ver Benedetto et al 2017⁴³, esto indicaría que el cambio del uso de fuentes de luz fluorescente a luces LED estaría cambiando también el uso espectral de la fuente de estimulación en los modelos animales. Es por ello que se dificulta hacer comparaciones entre los modelos caracterizados y aún más, hacer extrapolaciones al ojo humano. Sin embargo, consideramos que todos los estudios en modelos animales sirven para avanzar en el conocimiento de mecanismos moleculares de degeneración que sirven para el conocimiento de base para posibles terapias de prevención.

IV. Contaminación Lumínica.

La definición científica de contaminación lumínica es: *cualquier introducción de luz artificial al medio natural que produce una degradación de los ecosistemas*. Sin embargo, como no podemos apagar

las luces de todas las ciudades y la luz eléctrica ya está instalada en nuestra sociedad, existe una definición operacional que contempla el uso de luz artificial pero no en exceso: *contaminación lumínica; aquellas emisiones de flujo luminoso de fuentes artificiales de luz nocturnas en intensidades, direcciones, rangos espectrales u horarios innecesarios para la realización de las actividades previstas*⁵⁰. Esta segunda definición es la que se utiliza en ingeniería, ya que se trata de minimizar el impacto de la misma. Los efectos de la luz artificial en la naturaleza están probados independientemente de la eficiencia de los sistemas de iluminación. La contaminación lumínica tiene como manifestación más evidente el aumento del brillo del cielo nocturno, por reflexión y difusión de la luz artificial en los gases y en las partículas del aire urbano (*smog.*), de forma que se disminuye la visibilidad de las estrellas y demás objetos celestes.

En cuanto a la conducta humana, las nuevas tecnologías de uso de dispositivos con mucha luz, sobre todo LED, (computadoras, TV led, tablets, teléfonos inteligentes etc.) que nos invitan a estar siempre mirando una pantalla que nos devuelve luz, a toda hora del día, y a su vez, prolongamos este comportamiento durante la noche. Nos pasamos muchas horas fijando la vista en estos dispositivos iluminados que, sumado a la nueva iluminación de todo tipo de ámbitos o entornos, convirtió nuestro medio ambiente, sobre todo el nocturno, en galerías sobre-iluminadas, prolongando nuestras horas de exposición a la luz y, en algunos casos siendo constantes hasta en las noches (horas de sueño). Este fenómeno hace que nos hagamos la siguiente pregunta ¿qué consecuencias puede tener tanto sobre el medio ambiente como sobre la interacción entre las especies? y en el caso que aquí se discute, ¿sobre el sistema visual?. Estudios sobre el efecto de la luz sobre la retina se han vuelto necesarios en este nuevo contexto ambiental.

Además del efecto nocivo sobre la visión descrito, la luz azul activa las Células Ganglionares Fotosensibles que proyectan a los núcleos supraquiasmáticos y regulan los ritmos biológicos. Si el sujeto está continuamente expuesto a la luz, y si esta es mayoritariamente azul, estará enviando señales estimuladoras y sincronizantes al cerebro a través de sus células ganglionares fotosensibles, de forma permanente, esto alteraría el funcionamiento normal del reloj biológico, y por ende, de los ritmos diarios, provocando “*desincronización*” interna respecto al medio externo, de modo similar a que el individuo se encontrara expuesto a luz constante.

V. Perspectivas y Discusión.

La interacción de las diferentes disciplinas que estudien el problema de contaminación lumínica (caso aquí tratado, bioquímica clásica y bioingeniería) será de gran utilidad para plantearse estrategias de estudio que ayuden a entender a) el mecanismo químico de muerte celular que lleva a la degeneración retinal, b) las propiedades físicas de la luz más nociva, c)

estrategias de diagnóstico, prevención o cura de enfermedades oculares relacionadas a los efectos de la luz.

VI. REFERENCIAS

1. Ryan SJ, Hinton DR, Schachat AP, Wilkinson CP. *Retina*. (Inc. E, ed.). New York USA; 2009.
2. Berson DM. Strange vision: ganglion cells as circadian photoreceptors. *Trends Neurosci*. 2003;26(6):314-320. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12798601.
3. Guido ME, Garbarino-Pico E, Contin MA, et al. Inner retinal circadian clocks and non-visual photoreceptors: novel players in the circadian system. *Prog Neurobiol*. 2010;92(4):484-504. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20736045.
4. Shichida Y, Imai H. Visual pigment: G-protein-coupled receptor for light signals. *Cell Mol Life Sci*. 1998. doi:10.1007/s000180050256.
5. Panda S, Nayak SK, Campo B, Walker JR, Hogenesch JB, Jegla T. Illumination of the melanopsin signaling pathway. *Science (80-)*. 2005;307(5709):600-604. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15681390.
6. Panda S, Provencio I, Tu DC, et al. Melanopsin is required for non-image-forming photic responses in blind mice. *Science (80-)*. 2003;301(5632):525-527. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12829787.
7. Provencio I, Rodriguez IR, Jiang G, Hayes WP, Moreira EF, Rollag MD. A novel human opsin in the inner retina. *J Neurosci*. 2000;20(2):600-605. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10632589.
8. Panda S, Sato TK, Castrucci AM, et al. Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science (80-)*. 2002;298(5601):2213-2216. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12481141.
9. Isoldi MC, Rollag MD, Castrucci AM, Provencio I. Rhabdomic phototransduction initiated by the vertebrate photopigment melanopsin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(4):1217-1221. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15653769.
10. Contin MA, Verra DM, Guido ME. An invertebrate-like phototransduction cascade mediates light detection in the chicken retinal ganglion cells. *FASEB J*. 2006;20(14):2648-2650. doi:10.1096/fj.06-6133fje.
11. Sekaran S, Lupi D, Jones SL, et al. Melanopsin-dependent photoreception provides earliest light detection in the mammalian retina. *Curr Biol*. 2005;15(12):1099-1107. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=159

- 64274.
12. Penn JS, Williams TP. Photostasis: regulation of daily photon-catch by rat retinas in response to various cyclic illuminances. *Exp Eye Res.* 1986;43(6):915-928. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3817032.
 13. Stockton R a, Slaughter MM. B-wave of the electroretinogram. A reflection of ON bipolar cell activity. *J Gen Physiol.* 1989. doi:10.1085/jgp.93.1.101.
 14. Hassan-Karimi H, Jafarzadehpur E, Blouri B, Hashemi H, Sadeghi a Z, Mirzajani A. Frequency Domain Electroretinography in Retinitis Pigmentosa versus Normal Eyes. *J Ophthalmic Vis Res.* 2012.
 15. Quintana Q, Benedetto ML, Maldonado MM, Vera de Payer E. AC, Contin MA. Electroretinography: A biopotential to assess the function/dysfunction of the retina. *J Phys Conf Ser.* 2016;705:12053. doi:10.1088/1742-6596/705/1/012053.
 16. Gauvin M, Little JM, Lina J, Lachapelle P. Functional decomposition of the human ERG based on the discrete wavelet transform. *J Vis.* 2015. doi:10.1167/15.16.14.
 17. Nair SS, Paul Joseph K. Wavelet based electroretinographic signal analysis for diagnosis. *Biomed Signal Process Control.* 2014. doi:10.1016/j.bspc.2013.09.008.
 18. Gauvin M, Lina JM, Lachapelle P. Advance in ERG analysis: From peak time and amplitude to frequency, power, and energy. *Biomed Res Int.* 2014. doi:10.1155/2014/246096.
 19. Bandt C, Pompe B. Permutation Entropy: A Natural Complexity Measure for Time Series. *Phys Rev Lett.* 2002. doi:10.1103/PhysRevLett.88.174102.
 20. Boquete L, Miguel-Jiménez JM, Ortega S, Rodríguez-Ascariz JM, Pérez-Rico C, Blanco R. Multifocal electroretinogram diagnosis of glaucoma applying neural networks and structural pattern analysis. *Expert Syst Appl.* 2012. doi:10.1016/j.eswa.2011.07.013.
 21. Bagheri A, Persano Adorno D, Rizzo P, Barraco R, Bellomonte L. Empirical mode decomposition and neural network for the classification of electroretinographic data. *Med Biol Eng Comput.* 2014. doi:10.1007/s11517-014-1164-8.
 22. Güven A, Kara S. Classification of electro-oculogram signals using artificial neural network. *Expert Syst Appl.* 2006. doi:10.1016/j.eswa.2005.09.017.
 23. Paskowitz DM, LaVail MM, Duncan JL. Light and inherited retinal degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(8):1060-1066. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16707518.
 24. Portera-Cailliau C, Sung CH, Nathans J, Adler R. Apoptotic photoreceptor cell death in mouse models of retinitis pigmentosa. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(3):974-978. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=8302876.
 25. Reme CE, Grimm C, Hafezi F, Marti A, Wenzel A. Apoptotic cell death in retinal degenerations. *Prog Retin Eye Res.* 1998;17(4):443-464. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=97764274.
 26. Noell WK. Possible mechanisms of photoreceptor damage by light in mammalian eyes. *Vis Res.* 1980;20(12):1163-1171. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7269272>.
 27. Sakamoto K, McCluskey M, Wensel TG, Naggert JK, Nishina PM. New mouse models for recessive retinitis pigmentosa caused by mutations in the Pde6a gene. *Hum Mol Genet.* 2009;18(1):178-192. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18849587.
 28. Hao W, Wenzel A, Obin MS, et al. Evidence for two apoptotic pathways in light-induced retinal degeneration. *Nat Genet.* 2002;32(2):254-260. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12219089.
 29. Wenzel A, Oberhauser V, Pugh Jr. EN, et al. The retinal G protein-coupled receptor (RGR) enhances isomerohydrolase activity independent of light. *J Biol Chem.* 2005;280(33):29874-29884. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15961402.
 30. Williams TP, Howell WL. Action spectrum of retinal light-damage in albino rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1983;24(3):285-287. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6832904.
 31. Williams TP, Webbers JP. Photometer for measuring intensity and rhodopsin distributions in intact eyes. *Appl Opt.* 1995;34(25):5720-5724. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21060403.
 32. Green ES, Menz MD, LaVail MM, Flannery JG. Characterization of rhodopsin mis-sorting and constitutive activation in a transgenic rat model of retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(6):1546-1553. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10798675.
 33. Reme CE, Grimm C, Hafezi F, Iseli HP, Wenzel A. Why study rod cell death in retinal degenerations and how? *Doc Ophthalmol.* 2003;106(1):25-29. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12675482.
 34. Marquioni-Ramella MD, Suburo AM. Photo-damage, photo-protection and age-related macular degeneration. *Photochem Photobiol Sci.* 2015;14(9):1560-1577. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=26198091.
 35. Organisciak DT, Vaughan DK. Retinal light damage: mechanisms and protection. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):113-134. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.11.004.
 36. Noell WK, Walker VS, Kang BS, Berman S. Retinal damage by light in rats. *Invest Ophthalmol.* 1966;5(5):450-473. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5929286>.
 37. Shear CR, O'Steen WK, Anderson K V. Effects of short-term low intensity light on the albino rat retina. An electron microscopic study. *Am J Anat.*

- 1973;138(1):127-132. doi:10.1002/aja.1001380108.
38. Rapp LM, Williams TP. Damage to the albino rat retina produced by low intensity light. *Photochem Photobiol.* 1979;29(4):731-733. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=451013.
 39. Penn JS, Baker BN, Howard AG, Williams TP. Retinal light-damage in albino rats: lysosomal enzymes, rhodopsin, and age. *Exp Eye Res.* 1985;41(3):275-284. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4065250.
 40. Moriya M, Baker BN, Williams TP. Progression and reversibility of early light-induced alterations in rat retinal rods. *Cell Tissue Res.* 1986;246(3):607-621. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3791385.
 41. Contín MA, Benedetto MM, Quinteros-Quintana ML, Guido ME. Light pollution: the possible consequences of excessive illumination on retina. *Eye (Lond).* 2016;30(2):255-263. doi:10.1038/eye.2015.221.
 42. Contin MA, Arietti MM, Benedetto MM, Bussi C, Guido ME. Photoreceptor damage induced by low-intensity light: model of retinal degeneration in mammals. *Mol Vis.* 2013;19:1614-1625. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23901245>.
 43. Benedetto MM, Guido ME, Contin MA. Non-visual photopigments effects of constant light-emitting diode light exposure on the inner retina of Wistar rats. *Front Neurol.* 2017;8(AUG). doi:10.3389/fneur.2017.00417.
 44. Grimm C, Reme CE, Rol PO, Williams TP. Blue light's effects on rhodopsin: photoreversal of bleaching in living rat eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(12):3984-3990. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11053303.
 45. Grimm C, Reme CE. Light damage as a model of retinal degeneration. *Methods Mol Biol.* 2013;935:87-97. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=23150362.
 46. Ham Jr. WT, Mueller HA, Ruffolo Jr. JJ, Clarke AM. Sensitivity of the retina to radiation damage as a function of wavelength. *Photochem Photobiol.* 1979;29(4):735-743. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=109869.
 47. Ham Jr. WT, Mueller HA, Ruffolo Jr. JJ, Guerry 3rd D, Guerry RK. Action spectrum for retinal injury from near-ultraviolet radiation in the aphakic monkey. *Am J Ophthalmol.* 1982;93(3):299-306. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7072793.
 48. Gorgels TG, van Norren D. Ultraviolet and green light cause different types of damage in rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(5):851-863. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7706033.
 49. Dillon J, Zheng L, Merriam JC, Gaillard ER. Transmission spectra of light to the mammalian retina. *Photochem Photobiol.* 2000;71(2):225-229. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10687398.
 50. Justice MJ, Justice TC. Attraction of Insects to Incandescent, Compact Fluorescent, Halogen, and Led Lamps in a Light Trap: Implications for Light Pollution and Urban Ecologies. *Entomol News.* 2016;125(5):315-326. doi:10.3157/021.125.0502.