

GLAUCOMA

1. Embriología, anatomía y fisiología

1.4

Nervio óptico, lámina cribosa, alteraciones mecánicas, vasculares e inflamatorias

María Dolores Pinazo Durán¹, José Manuel Ramírez Sebastián²

¹ Unidad Investigación Oftalmológica «Santiago Grisolia» /FISABIO y Grupo de Investigación en Oftalmobiología Celular y Molecular de la Universidad de Valencia.

² Instituto Investigaciones Oftalmológicas «Ramón Castroviejo», Universidad Complutense de Madrid.



NERVIO ÓPTICO

Está constituido por los axones de las células ganglionares de la retina (CGRs) que se reúnen para entrar por la papila y formar el nervio óptico (NO).

Está subdividido en fascículos por el tejido conectivo y los septos gliales y rodeado por el fluido cerebroespinal (FCS).

Se divide en cuatro porciones fundamentales: porción intraocular, intraorbitaria, intracanalicular e intracraneal.

A su vez, dentro de la porción intracraneal e intraorbitaria anterior, se puede subdividir en otras cuatro regiones que son: capa superficial de fibras nerviosas, región prelaminar, región de la lámina cribosa (LC) y región retrolaminar. Todas ellas constituyen lo que conocemos como cabeza del nervio óptico.

En la capa superficial de fibras nerviosas los axones se introducen en la papila, en la región prelaminar anterior se organizan y aíslan a través de los orificios que forma la astrogía en una estructura cupuliforme. En la prelaminar posterior se forman los tubos gliales, constituidos por astrocitos y vasos que rodean a los axones previamente organizados, preparándose para su conexión con los poros de la región de la lámina cribosa. En la región retrolaminar, aparecen los oligodendrocitos, mielinizando los axones de las células ganglionares, permaneciendo así toda la vía óptica.

Lámina Cribosa

Estructuralmente es la zona de la cabeza del nervio óptico constituida por matriz extracelular y células, las cuales crean orificios de distinto tamaño y forma, por donde pasan los axones de las células ganglionares retinianas (CGRs), dando lugar al NO.

Se trata de una región muy sensible pues, justamente en esta zona, se ha de mantener el gradiente de presión entre el espacio intraocular y el extracelular.

El número de poros que constituyen esta región es variable (550-650) y su diámetro diferente según su situación (10 a 100 μm). En las zonas nasal y temporal son más pequeños. El tejido, por tanto, es más denso y resistente, mientras que en las zonas superior e inferior son más grandes, el tejido es menos denso lo cual hace que disminuya su resistencia. En el humano, la lámina cribosa (LC) está constituida fundamentalmente por tejido fibroelástico, formado por expansiones esclerales de fibras de colágeno de distinto tipo (I, II, V y VI) proteoglucanos (condroitin 4- sulfato y 6- sulfato) y tejido elástico. Estos componentes actúan amortiguando las zonas de tensión que, en esta región, tiene que soportar el NO, y eso hace que su papel sea fundamental para conferir las propiedades biomecánicas al tejido, permitiendo la compresión y expansión ante la presencia o desaparición de una carga sobre el mismo.

Aunque la mayor parte de las fibras nerviosas que pasan a través de la LC llevan un curso directo, algunas de ellas sin embargo pueden desviarse de su recorrido, pasando por otros diferentes a las que les corresponderían; esta circunstancia se da en una baja

proporción de casos (8-12%) pero esta situación podría generar que estos axones fuesen más sensibles al daño que el resto.

Existen dos tipos de células que revisten los orificios de la LC, las células de la LC y los astrocitos. Las células de la LC han sido descritas como células grandes, planas, anchas y poligonales, proteína fibrilar ácida de la glía (GFAP) (-) y actina de músculo liso alfa (α SMA) (+), que tienen múltiples procesos, abundante citoplasma, microfilamentos de actina, retículo endoplásmico rugoso activo, aparato de Golgi desarrollado y heterocromía nuclear, situándose estas células en los orificios de la lámina y perpendiculares a los haces de axones. Producen un incremento de proteínas de matriz extracelular como respuesta a la estimulación mecánica y hoy día son reconocidas como principal sitio de daño para las células ganglionares en el glaucoma de ángulo abierto. Presentan señalización intercelular autocrina o paracrina de factores de crecimiento y juegan un papel fundamental en el mantenimiento de los mecanismos homeostáticos de la LC humana.

Se ha demostrado que existen correlaciones significativas entre el área del poro, la convexidad de este y la relación de su aspecto y el nivel de agresión biomecánica a los tejidos neurales dentro de éste. Cuando se deforma por la tensión del anillo inducida por la presión intraocular (PIO) aumentada, los poros se agrandan y se vuelven más convexos, reduciéndose el riesgo de que se produzca más daño. Se ha visto que el daño al borde de anillo neuroretiniano en el glaucoma moderado se produce fundamentalmente en las regiones inferotemporal y superotemporal, mientras que en las porciones restantes del anillo en el glaucoma avanzado se encontraron en la región nasal. Quigley y Addicks realizaron una evaluación histológica de los axones del NO en la LC y encontraron que la pérdida de axones se producía en toda la región, pero era mayor en las regiones superior e inferior de la LC. Además, el patrón de pérdida correspondía con diferencias regionales en la estructura de la LC que contenía poros más grandes y haces más delgados en las regiones superior e inferior.

Glioarquitectura de la Región Laminar

El tejido glial en esta región está disminuido como consecuencia de la propia estructura de la lámina. La glía se limita a recubrir la cara interna de las laminillas cribosas. Los astrocitos en esta zona poseen un cuerpo celular grueso y recubren la pared interna del poro, formando una única capa.

La función de estas células a este nivel es proporcionar soporte funcional a los axones y sintetizar macromoléculas de la matriz extracelular (MEC), así como soportar las fuerzas de cizallamiento y estiramiento que se pueden dar con el desplazamiento de las pacas cribiformes por la acción de la PIO.

El núcleo de las placas está separado de los astrocitos por una capa de colágeno tipo IV, laminina y heparán sulfato, macromoléculas que constituyen la membrana basal del astrocito y forma el sustrato flexible para la unión celular. Esta unión se lleva a cabo

a través de las integrinas que son unas glucoproteínas de membrana con propiedades adherentes.

Biomecánica de la Región Laminar. Alteraciones Mecánicas

Se piensa que la LC es el lugar donde se va a producir el mayor daño a los axones de las CGRs en el glaucoma, esto se debe a que es en esta región donde se produce una discontinuidad en la cubierta corneo-escleral que da lugar a una zona débil que va a ser crítica para los sistemas de carga mecánica generándose un territorio especialmente propicio para concentrar la tensión o el estrés. Un aumento de la PIO puede actuar mecánicamente en los tejidos dando lugar a deformación, tensión y estrés, que podrán variar dependiendo de la geometría y las propiedades particulares del ojo.

Cuando los niveles de tensión y estrés exceden la tolerancia fisiológica de las células del tejido, estas responden remodelando el tejido conectivo, aumentando la producción de colágeno y elastina, con el fin de volver a un entorno mecánico homeostático. Esta situación podría alterar el flujo sanguíneo por compresión de los vasos derivados del círculo de Zinn Haller, comprometiendo muy seriamente la nutrición de la región laminar. En ojos susceptibles al estrés, esta situación podría ser generada, aún con PIO dentro del rango normal.

Se piensa que las alteraciones del tejido conectivo en relación con la PIO, pueden hacer que las lamelas cribiformes más anteriores cedan o se destruyan, transfiriendo la carga a las lamelas adyacentes en una cascada de daño que, junto con la pérdida axonal, provocaría la excavación glaucomatosa.

La LC forma una barrera entre dos compartimientos diferencialmente presurizados, el espacio intraocular con alta presión y el espacio retrobulbar con baja presión, el flujo cerebroespinal. A través de la LC se forma, por tanto, un gradiente de presión y la diferencia de presión entre los dos compartimientos se denomina presión translaminar diferenciada (PTLD) que es definida como la diferencia entre la PIO y la presión del fluido cerebro espinal (PIO-PFCS). Para una PIO dada, sujetos con una baja PFCS, pero alta PTLD, pueden dar lugar a una deformación posterior de la LC la habilidad de la LC para tolerar una determinada PTLD sin que se produzca deformación puede estar asociada con las propiedades materiales del tejido (compliance, rigidez estructural) y su geometría (grosor, forma o curvatura) tanto de la LC como del tejido conectivo peripapilar. Basándonos en la noción de que la dinámica de la presión translaminar puede influenciar la deformación de la LC y el transporte axoplásmico del NO, se podría especular que los ojos con alta PTLD o gradiente de presión translaminar (PTLG) pueden tener un incremento de la susceptibilidad para el daño glaucomatoso.

La deformación al estrés mecánico y el consiguiente incremento de colágeno en la LC por el glaucoma, causa deformación en los axones en su paso a través de los poros de la lámina y esto puede producir disfunción mitocondrial, que conlleva una menor producción de energía, lo que genera un bloqueo del transporte axonal, que perjudica a los

factores neurotróficos que se van generando a nivel cerebral como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y que, por lo tanto, no van a poder llegar hasta el soma de las células ganglionares de la retina, alterándose el metabolismo y la supervivencia de esta células, lo cual induce a su muerte progresiva por apoptosis.

Del mismo modo, el estrés mecánico generado por la hipertensión ocular produce la reactivación de los atrociitos causando la remodelación de la matriz extracelular. Las integrinas podrían actuar como mecano-sensores que intercomunicarían a los astrociitos con la matriz. En esta remodelación se produce un incremento de los colágenos tipo IV y VI, lo cual modifica la estructura original de los poros cribiformes, al igual que se modificarán los proteoglicanos y glicosaminoglicanos, así como las fibras elásticas que sufrirán una degeneración elastótica, también conocida como rizado de las fibras elásticas. Todo ello conducirá a un cambio fundamental de las propiedades biomecánicas de la L.C.

La MEC es también responsable de generar las señales de adhesión celular con el fin de controlar tanto sus funciones como su supervivencia. Los astrociitos reactivos incrementan la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMPs) que son enzimas involucradas en la remodelación de la matriz, que pueden degradar las moléculas de adhesión celular permitiendo de este modo la movilidad celular. Todos estos cambios generan el incremento de la MMP-9, así como la disminución de laminina, entre otros, interrumpiendo las interacciones entre células y entre células y matriz extracelular, lo cual va a propiciar, en el caso de las CGRs, su muerte por apoptosis.

Sabemos que las Tenascinas son constituyentes clave de la MEC, de gran importancia para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC). Estudios recientes han señalado su papel crucial en el crecimiento y guía de los axones, así como en la formación de sinapsis. Estas funciones son importantes durante el desarrollo, pero también para la regeneración bajo condiciones patológicas severas. La Tenascina C es un modulador clave en el sistema inmune y el proceso inflamatorio. No solo está envuelta en la formación de la barrera, sino que también es un constituyente de la escara glial tras el daño. Esto hace que pueda estar implicada en la reactivación de los astrociitos, jugando un importante papel en la fibrosis glaucomatosa del NO.

Vascularización de la Región Laminar. Alteraciones

La LC va a estar nutrida solamente por ramas derivadas del círculo de Zinn Haller perteneciente al sistema ciliar, generalmente a partir de dos arterias ciliares cortas posteriores (ACCPs) paraópticas, que penetran y rodean al disco óptico formando el círculo de Zinn Haller que irriga la coroides circumpapilar y la región periférica de la cabeza del NO. La región peripapilar está irrigada por ramas de las ACCPs paraópticas y algunas procedentes del círculo arterial de Zinn Haller. Este último emite ramas anteriores para la precoriopapilar corioidea peripapilar, así como para las regiones prelaminar y laminar de la cabeza del NO (Figura1 A y C).

1.4. Nervio óptico, lámina cribosa, alteraciones mecánicas, vasculares e inflamatorias

María Dolores Pinazo Durán, José Manuel Ramírez Sebastián

Si retornamos a los estudios de Hayreh, vemos que en ellos se considera que el sistema vascular coroideo es de tipo arterial terminal, existiendo zonas divisorias que representan el límite entre los territorios irrigados por dos arterias terminales vecinas del mismo tejido. Estas zonas son de gran importancia pues son áreas con una perfusión relativamente menor de manera que, un descenso en la presión de perfusión del lecho vascular de una o varias arterias terminales, podrá ocasionar un territorio isquémico que, debido a la localización de estas arterias ciliares, podría alcanzar la región macular y la cabeza del NO, motivo por el que estas zonas son especialmente vulnerables a la isquemia crónica. (fig. 1 B y D).

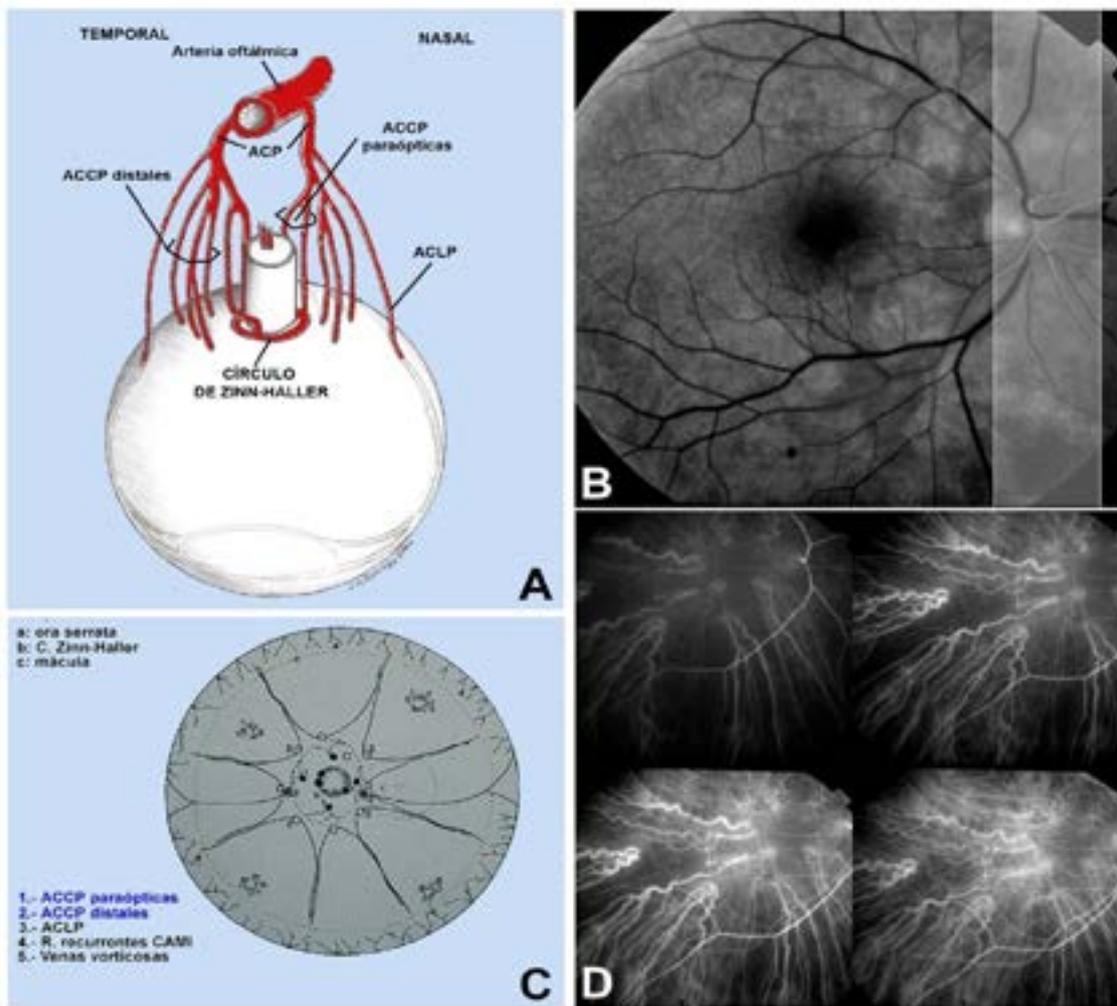


Figura 1: Vascularización dependiente del sistema ciliar. A: Esquema tridimensional de la entrada de las arterias ciliares en el globo ocular. B: Angiografía con fluorescencia donde se observa la zona divisoria (watershed) entre los territorios de las ACP (espacio entre líneas). C: Esquema de la distribución de las ramificaciones de las ACCP en la coroides humana. D: Angiografía con verde de indocianina de la división sectorial de las ACCP que forman áreas triangulares y las zonas divisorias entre estas ramas. (arterias ciliares posteriores ACP; arterias ciliares cortas posteriores ACCP; arterias ciliares largas posteriores ACLP).

Las venas recogen la sangre de la úvea anterior y del ecuador del polo posterior para drenar toda la coroides a través de las venas vorticosas que son cuatro, dos nasales (superior e inferior) y dos temporales (superior e inferior), localizándose una por cuadrante y formando una ampolla de recepción venosa antes de su perforación escleral. Se ha descrito que dichas venas no presentan solapamiento en su drenaje, existiendo un límite o borde denominado zona divisoria o watershed entre dichos territorios. Estas zonas limitantes se disponen en forma de cruz., cruzándose cerca del polo posterior con el brazo horizontal, pasando a través del disco óptico y la macula, lo cual hace que el cuadrante temporal sobre el plano horizontal sea drenado por la vorticosa temporal superior y el cuadrante temporal inferior por la vena temporal inferior, estas zonas limitantes serían especialmente sensibles a las oclusiones venosas. Sin embargo. Estudios recientes, ponen de manifiesto la existencia de anastomosis en el sistema de drenaje a través de shunts entre las zonas limitantes (watersheds) de los diferentes territorios tributarios.

Del mismo modo, estudios angiográficos han puesto de manifiesto que, la oclusión experimental en monos de una vorticosa, producen un déficit en el drenaje, pero unas horas después se produce una restauración del patrón de flujo normal en el área afectada como consecuencia de drenaje a través de rutas alternativas debidas a anastomosis venulares.

Hay que considerar también que el área macular y la región peripapilar son zonas distales para el drenaje venoso coroideo a través de las venas vorticosas, por lo que son las áreas donde la presión venosa es más alta y de ahí su susceptibilidad a la obstrucción.

Recientemente se ha postulado la existencia de un sistema de drenaje paravasculoso que está presente en el ojo y que es análogo al sistema linfático descubierto en el cerebro. Este sistema consiste en una ruta de afluencia de flujo cerebroespinal para-arterial, una ruta de aclaramiento de fluido venoso intersticial y una ruta transparenquimal, que son dependientes de las células astrogiales a través del transporte de agua, vía canales de aquaporin 4 astrocitarios. Este sistema paravasculoso también está presente en la retina y el NO. Se ha propuesto como especialmente relevante tanto para la clínica como para el conocimiento de la patofisiología del glaucoma. Este sistema de limpieza de detritus podría soportar la hipótesis de que, tanto el glaucoma como otras enfermedades neurodegenerativas podrían estar relacionadas con un desequilibrio entre la producción y la eliminación de las neurotoxinas y, por tanto, una disfunción de este sistema daría lugar a que la alteración del flujo cerebroespinal circulante contribuyera al daño glaucomatoso.

Inflamación-Neuroinflamación

Los últimos avances en biomedicina y biotecnología, y el desarrollo de los sistemas de inteligencia artificial están conduciendo a una nueva era la asistencia medico-quirúrgica

al paciente con glaucoma. Sin embargo, gran parte de las bases celulares y moleculares del glaucoma necesitan un fuerte impulso investigador, para completar el conocimiento actual y ser trasladados a la práctica clínica. En este contexto el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la neuroinflamación, la neuroprotección, y la ingeniería genética y tisular deben ser abordados de forma individual, pero también integral.

Nuestro sistema inmunitario tiene la función de proteger al organismo frente a agentes nocivos. Para que la defensa sea efectiva se requiere la activación, regulación y resolución óptima de la respuesta inmune, de la que debemos distinguir dos tipos: **la natural o innata**, que es inespecífica y cuyos principales componentes son: las células fagocitarias, células linfoides innatas y los leucocitos polimorfonucleares, y **la adaptativa o adquirida**, que es específica y cuyos principales componentes son: las células T y B. Básicamente, la respuesta inmune puede ser celular, o humoral. La inflamación es una respuesta inmune fisiológica ante cualquier estímulo. Sin embargo, cuando la respuesta inmune es deficiente o inadecuada, se prolongan en el tiempo, planteando serios problemas para la salud.

La inflamación en los tejidos y órganos no neurales se asocia a la llegada de leucocitos a través de los vasos sanguíneos, afectando en el caso del glaucoma a estructuras del segmento anterior ocular, pero si la respuesta inmune se produce en el SNC se denomina **neuroinflamación**, y en el caso del glaucoma se localiza en la retina y nervio óptico, así como en las estructuras de la vía óptica, sin que sea necesario que participen los leucocitos vehiculizados por la sangre, y está mediada por las células residentes (macroglia, microglia, células endoteliales y macrófagos perivasculares), y por una gran variedad de citoquinas y quimioquinas, especies reactivas del oxígeno y mensajeros secundarios, tal como refleja la figura 2.

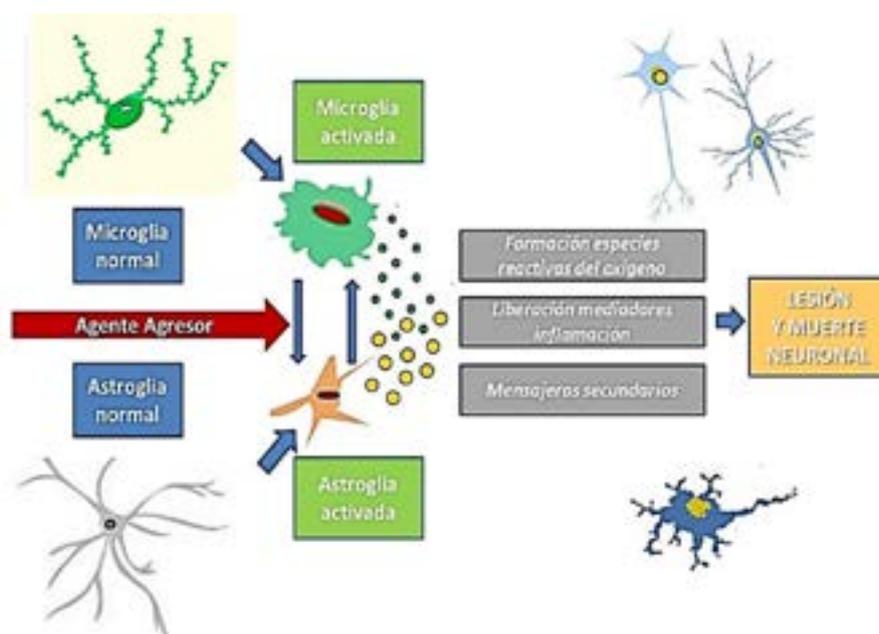


Figura 2: Mediación celular en la Neuroinflamación.

La neuroinflamación también es un proceso mediado por **el inflamasoma**, plataforma conformada por proteínas intracelulares que se activa por la caspasa 1 pro-inflamatoria que transforma a los precursores de las interleuquinas -1 β y -18 en sus formas activadas. El inflamasoma actúa como un sistema de señalización intracelular (sensores) para defender el SNC frente a agentes agresores. En ensamblaje y activación del inflamasoma es un proceso fundamental de la inmunidad innata.

Se ha demostrado que la neuroinflamación está presente en la neurodegeneración glaucomatosa, y aunque la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en modelos experimentales, también se han identificado células neurogliales reactivas en la retina, nervio y vía óptica de pacientes con glaucoma. La activación neuroglial induce la lesión y muerte neuronal, y ha sido objeto de grandes investigaciones, aunque ninguna terapia dirigida hacia la microgliosis y astrogliosis ha sido efectiva en los ensayos clínicos actuales con relación al glaucoma y otras enfermedades neurodegenerativas.

Es necesario conocer qué procesos neuroinflamatorios participan y cuáles son las vías que los regulan, también qué fenotipos celulares están implicados, a qué tejidos del sistema visual afecta, y finalmente qué características y duración tiene la respuesta inflamatoria, ya que el proceso presenta un enorme potencial para optimizar el diagnóstico y buscar nuevas terapias para el glaucoma.

Hasta el momento se han identificado células senescentes en los tejidos afectados de distintas enfermedades relacionadas con el envejecimiento, incluyendo el glaucoma, caracterizadas por la detención del ciclo celular, resistencia a la apoptosis y secreción crónica de moléculas pro-inflamatorias. Se han identificado distintas vías moleculares que actúan regulando la expresión génica ligada a este proceso, como la cascada del complemento, la de los receptores toll-like y la del nuclear factor-kappa B y factor de necrosis tumoral α . También otras moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias (interleukinas, interferon, factor de crecimiento de colonias de granulocitos y macrófagos, etc.) y las vías implicadas en la presentación de antígeno a las células T (microglobulina β 2 y CD3) se han relacionado con la lesión y muerte de las CGR en glaucoma. También se han encontrado micro RNAs, pequeñas moléculas de ácido ribonucleico no codificantes que regulan la expresión génica a nivel post-transcripcional, en relación con la neuroinflamación en el glaucoma, algunos de ellos, considerados como biomarcadores del riesgo de progresión glaucomatosa. Y se han descrito una serie de marcadores circulantes moleculares y genéticos como las citoquinas y quimioquinas pro-inflamatorias, moléculas pro-apoptóticas, metabolitos de estrés oxidativo, proteína C-reactiva, diversas moléculas identificadas mediante proteómica o metabolómica y una gran variedad de autoanticuerpos, entre otros.

A pesar de todos estos avances, deben identificarse nuevos biomarcadores que permitan distinguir las células de microglía de los macrófagos, y realizar estudios genéticos que permitan construir bases de datos dirigidas a la identificación de células, moléculas y genes del proceso neuroinflamatorio en pacientes con glaucoma, para aplicarlos al diagnóstico y conseguir un tratamiento inmunomodulador para el glaucoma.

BIBLIOGRAFÍA

- Salazar JJ, Ramírez AI, De Hoz R et al. Anatomy of the human optic nerve. Structure and function. In: Optic nerve (Ferrerri FM ed) Intech Open Books; 2018: 1-37, ISBN: 978-1-178989-967-7.
- Hernandez MR. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000, 19, 297-321.
- Ramírez JM, Triviño A, Ramírez AI et al. 1994. Immunohistochemical study of human retinal astroglia. *Vis. Res.* 34, 1935-1946.
- Ramírez AI, De Hoz R, Salobrar-García E, et al. 2017. The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer`s disease, Parkinson, and Glaucoma. *Front. Aging. Neurosci.*, 9, 214.
- Triviño A, Ramírez JM, Salazar JJ, et al. 1996. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vis. Res.* 36, 2015-2028.
- Eun Jung Lee, Jong Chul Han, et al. 2020. A neuroglia-based interpretation of glaucomatous neuroretinal rim thinning in the optic nerve head. *Progress in Retinal and Eye Research*, 77, 100840.
- Ramírez JM, Triviño A, Salazar JJ, et al. Conceptos actuales sobre la organización anatómica del nervio óptico. In: *Neuritis Óptica*. Madrid: Tecnomedia Editorial S.L. 1997, pp. 9-28.
- Salazar JJ, Ramírez AI, de Hoz R, et al. Anatomofisiología del nervio óptico: Glioarquitectura y vascularización. En: *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma de ángulo abierto*. (García-Sánchez j, Honrubia FM, García Feijoo J, Pablo L, Eds.). Madrid, Sociedad Española de Oftalmología; 2013 cap. 6.2, pp: 69-88. ISBN 978-84-89085-53-4.
- Baudouin C, Kolko M, Melik-Parsadaniantz S, Messmer EM. Inflammation in Glaucoma: From the back to the front of the eye, and beyond. *Prog Retin Eye Res.* 2020:100916.
- Tirendi S, Saccà SC, Vernazza S, Traverso C, Bassi AM, Izzotti A. A 3D Model of Human Trabecular Meshwork for the Research Study of Glaucoma. *Front Neurol.* 2020; 11:591776.
- Vernazza S, Tirendi S, Bassi AM, Traverso CE, Saccà SC. Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. *J Clin Med.* 2020;9(10):3172.
- Bhattacharya S.K., Lee R.K., Grus F.H. Molecular Biomarkers in Glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54:121.
- Yang X, Zeng Q, Barış M, Tezel G. Transgenic inhibition of astroglial NF-κB restrains the neuroinflammatory and neurodegenerative outcomes of experimental mouse glaucoma. *J Neuroinflammation.* 2020;17(1):252.
- Pinazo-Durán MD, Muñoz-Negrete FJ, Sanz-González SM, Benítez-Del-Castillo J, Giménez-Gómez R, Valero-Velló M, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ. The role of neuroinflammation in the pathogenesis of glaucoma neurodegeneration. *Prog Brain Res.* 2020;256(1):99-124.
- Zanon-Moreno V, Raga-Cervera J, García-Medina JJ, Benitez-Del-Castillo J, Vinuesa-Silva I, Torregrosa S, Pinazo-Durán MD. New horizons for the treatment of glaucoma. I: Neuroinflammation and inflammasomes. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2018;93(2): e7-e9.
- Chen H, Deng Y, Gan X, Li Y, Huang W, Lu L, Wei L, Su L, Luo J, Zou B, Hong Y, Cao Y, Liu Y, Chi W. NLRP12 collaborates with NLRP3 and NLRC4 to promote pyroptosis inducing ganglion cell death of acute glaucoma. *Mol Neurodegener.* 2020;15(1):26.
- Oikawa K, Ver Hoeve JN, Teixeira LBC, Snyder KC, Kiland JA, Ellinwood NM, McLellan GJ. Sub-region-Specific Optic Nerve Head Glial Activation in Glaucoma. *Mol Neurobiol.* 2020;57(6):2620-2638.
- Mélik Parsadaniantz S, Réaux-le Goazigo A, Sapienza A, Habas C, Baudouin C. Glaucoma: A Degenerative Optic Neuropathy Related to Neuroinflammation? *Cells.* 2020;9(3):535.
- Tezel G. A broad perspective on the molecular regulation of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma. *Prog Brain Res.* 2020;256(1):49-77
- Pinazo-Durán MD, Zanón-Moreno V, García-Medina JJ, Gallego-Pinazo R. Evaluation of presumptive biomarkers of oxidative stress, immune response and apoptosis in primary open-angle glaucoma. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13(1):98-107.

1.4. Nervio óptico, lámina cribosa, alteraciones mecánicas, vasculares e inflamatorias

María Dolores Pinazo Durán, José Manuel Ramírez Sebastián

- Pinazo-Durán MD, García-Medina JJ, Bolarín JM, Sanz-González SM, Valero-Vello M, Abellán-Abenza J, Zanón-Moreno V, Moreno-Montañés J. Computational Analysis of Clinical and Molecular Markers and New Therapeutic Possibilities in Primary Open-Angle Glaucoma. *J Clin Med*. 2020;9(9):3032.
- Quinn PMJ, Moreira PI, Ambrósio AF, Alves CH. PINK1/PARKIN signalling in neurodegeneration and neuroinflammation. *Acta Neuropathol Commun*. 2020;8(1):189.