



**Gabriella Cirigliano**  
Oculista Libero Professionista

# La parainfiammazione nel glaucoma: equilibrio, disfunzione e nuove prospettive terapeutiche

**Abstract:** Negli ultimi anni il glaucoma è stato ridefinito come una malattia infiammatoria cronica che coinvolge l'intero occhio. In particolare, il concetto di parainfiammazione, introdotto per descrivere una risposta adattativa allo stress cellulare e ossidativo, rappresenta oggi una chiave interpretativa centrale nella fisiopatologia glaucomatoso.

Quando la parainfiammazione, inizialmente protettiva, si cronicizza o si amplifica, si trasforma in infiammazione disfunzionale, con perdita dell'omeostasi tissutale e progressiva neurodegenerazione.

Questo articolo analizza il ruolo della parainfiammazione nel glaucoma, dalle sue basi biologiche fino alle implicazioni cliniche e terapeutiche.

**Keywords:** Parainfiammazione; stress ossidativo; sistema del complemento; superficie oculare; neurodegenerazione; glaucoma.

## 1. Dalla neurodegenerazione all'infiammazione: un nuovo paradigma

Tradizionalmente, il glaucoma è stato descritto come una neuropatia ottica indotta da stress meccanico e/o vascolare, conseguente all'aumento della pressione intraoculare (IOP). Tuttavia, l'osservazione di danni progressivi anche in forme a IOP normale (normal tension glaucoma) ha spostato l'attenzione verso meccanismi cellulari e immunitari endogeni.

Baudouin *et al.* (2021) propongono una visione integrata in cui la parainfiammazione rappresenta l'anello di congiunzione tra stress ossidativo, senescenza cellulare e degenerazione neuronale.

L'occhio glaucomatoso è un modello ideale per

studiare questo fenomeno, poiché lo stress cronico colpisce contemporaneamente retina, nervo ottico, trabecolato e superficie oculare.

## 2. Definizione di parainfiammazione

Il termine "parainfiammazione", coniato da Medzhitov (2008) e applicato da Xu & Chen (2009) ai tessuti oculari, indica una risposta adattativa di basso grado a stimoli persistenti ma non acuti, come ipossia, stress meccanico o radicali liberi.

È una risposta fisiologica che mira a mantenere l'omeostasi tissutale che si colloca tra la normale attività immunitaria e l'infiammazione patologica propriamente detta. Viene attivata principalmente da cellule gliali residenti (microglia,

astrociti e cellule di Müller) e dal sistema del complemento.

Nella retina, questa risposta elimina cellule danneggiate e detriti, promuovendo la rigenerazione controllata.

Tuttavia, se lo stimolo nocivo persiste – come accade nell'invecchiamento o nell'ipertensione oculare cronica – la parainfiammazione perde la sua funzione omeostatica, trasformandosi in una infiammazione cronica disfunzionale.

### **3. Parainfiammazione retinica e neurodegenerazione**

La retina dei pazienti affetti da patologia glaucomatosa mostra segni tipici di para infiammazione persistente.

#### **3.1 Attivazione microgliale e astrocitaria**

Le cellule della microglia, normalmente "sentinelle" del sistema nervoso, diventano cellule attive di tipo ameboide. Esse rilasciano citochine proinfiammatorie (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), specie reattive dell'ossigeno (ROS) e ossido nitrico (NO).

Gli astrociti, da elemento strutturale e trofico, si trasformano in cellule "reattive" (fenotipo A1), perdendo capacità neuroprotettive e producendo molecole citotossiche e metalloproteinasi (MMP-2, MMP-9).

Il risultato è la progressiva morte delle cellule ganglionari retiniche (RGC).

#### **3.2 Ruolo delle cellule di Müller**

Le cellule di Müller, fondamentali per il metabolismo e la detossificazione del glutammato, sotto stress cronico riducono la loro capacità antiossidante e diventano fonti di citochine infiammatorie. Si crea così un circolo vizioso in cui glia e neuroni si danneggiano reciprocamente.

#### **3.3 Complemento e sorveglianza immunitaria**

L'attivazione incontrollata del sistema del

complemento (C1q, C3, C4) contribuisce alla si-naptotossicità precoce, favorendo la rimozione aberrante dei terminali sinaptici da parte della microglia (Stevens et al., 2007).

Questo meccanismo spiega la perdita funzionale che precede la morte neuronale.

### **4. Meccanismi che scatenano la parainfiammazione disfunzionale**

Molti autori individuano i principali trigger molecolari:

- **Stress ossidativo cronico:** accumulo di ROS secondario a disfunzione mitocondriale; riduzione della risposta antiossidante Nrf2; aumento dell'attività del fattore trascrizionale NF- $\kappa$ B, che induce l'espressione di geni infiammatori (IL-6, TNF- $\alpha$ , ICAM-1).
- **Ischemia e ipossia:** aumento di HIF-1 $\alpha$  e VEGF, con alterazione della barriera emato-retinica e richiamo di cellule immunitarie.
- **Accumulo di DAMPs (Damage Associated Molecular Patterns):** molecole di danno rilasciate da cellule sottoposte a stress che attivano i recettori TLR e gli inflammasomi NLRP3, promuovendo la produzione di IL-1 $\beta$  e IL-18.
- **Età e senescenza cellulare:** la capacità di risoluzione dell'infiammazione diminuisce, rendendo la parainfiammazione cronica e auto-alimentata.

In sintesi, l'occhio glaucomatoso passa da uno stato parainfiammatorio fisiologico a una condizione infiammazione cronica di basso grado, che accelera la neurodegenerazione.

### **5. Parainfiammazione e trabecolato**

Il trabecolato condivide con la retina la stessa vulnerabilità allo stress ossidativo.

Studi di Saccà et al. (2016) hanno mostrato che l'accumulo di ROS e di prodotti ossidati induce

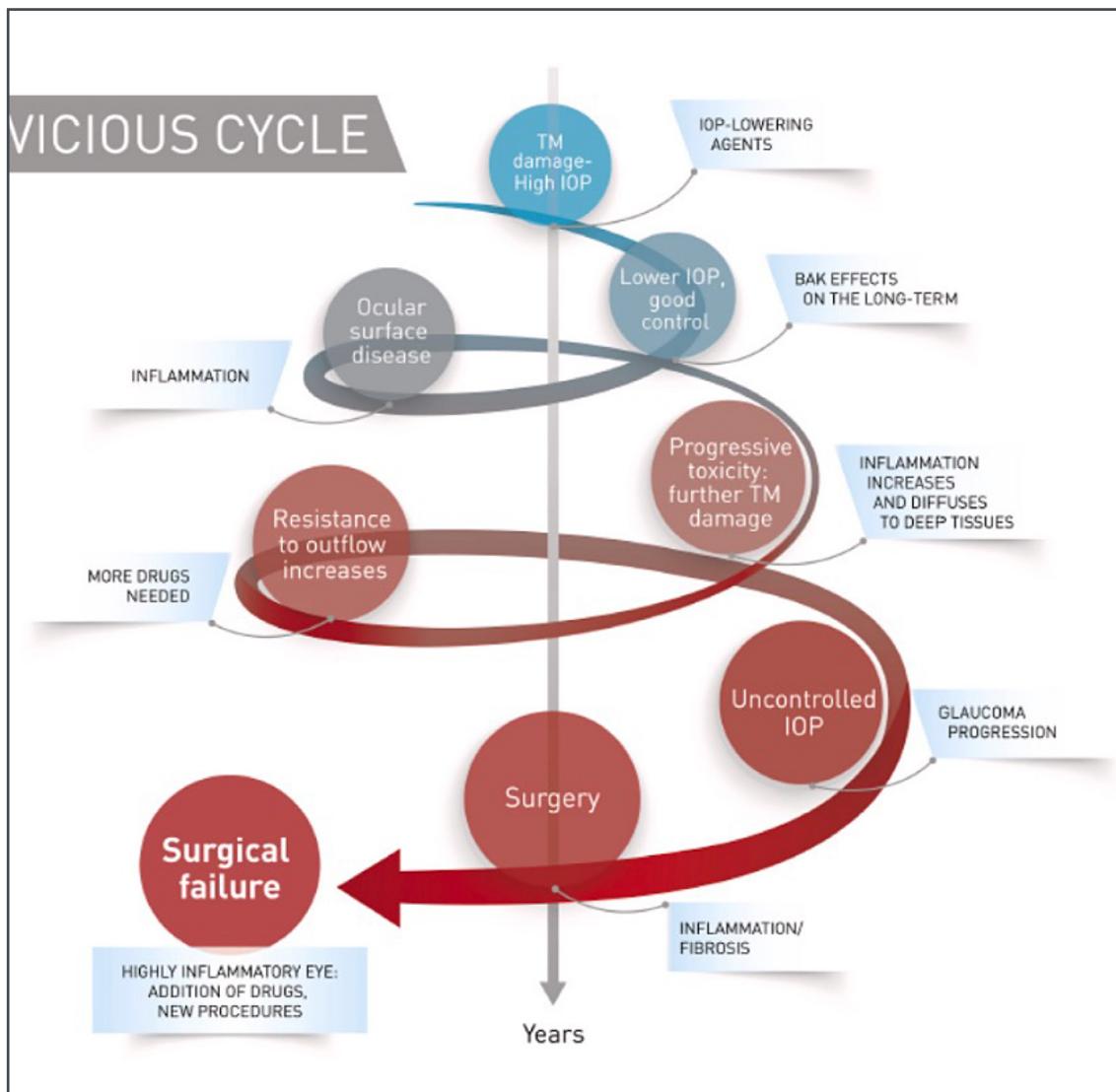


Figura 1 - Il circolo vizioso infiammatorio nel glaucoma.

Il grafico illustra il circolo vizioso tra infiammazione, tossicità e progressione del glaucoma. I farmaci ipotonizzanti, pur riducendo la pressione intraoculare (IOP), nel lungo periodo possono indurre tossicità e infiammazione della superficie oculare, contribuendo al danno del trabecolato. Ciò porta a una ridotta efficienza del deflusso, necessità di più farmaci e ulteriore stress infiammatorio. La progressiva disfunzione del trabecolato (TM) e l'infiammazione diffusa determinano aumento incontrollato della IOP, progressione del glaucoma e fallimento chirurgico per fibrosi postoperatoria. (Baudouin et al., 2021).

una parainfiammazione locale, con alterazione del citoscheletro trabecolare e ridotta capacità di deflusso dell'umore acqueo.

Il processo è aggravato da citochine infiammatorie provenienti dalla superficie oculare, specie in pazienti trattati cronicamente con colliri contenenti conservanti (BAK), creando un continuum infiammatorio dall'esterno all'interno dell'occhio.

## 6. Para-infiammazione della superficie oculare

La superficie oculare rappresenta la "prima linea" della risposta infiammatoria. L'esposizione prolungata a stress chimici (conservanti), meccanici (instillazioni ripetute) o ambientali induce una parainfiammazione sub-clinica della congiuntiva e della cornea. Questo comporta attivazione dei linfociti T e delle

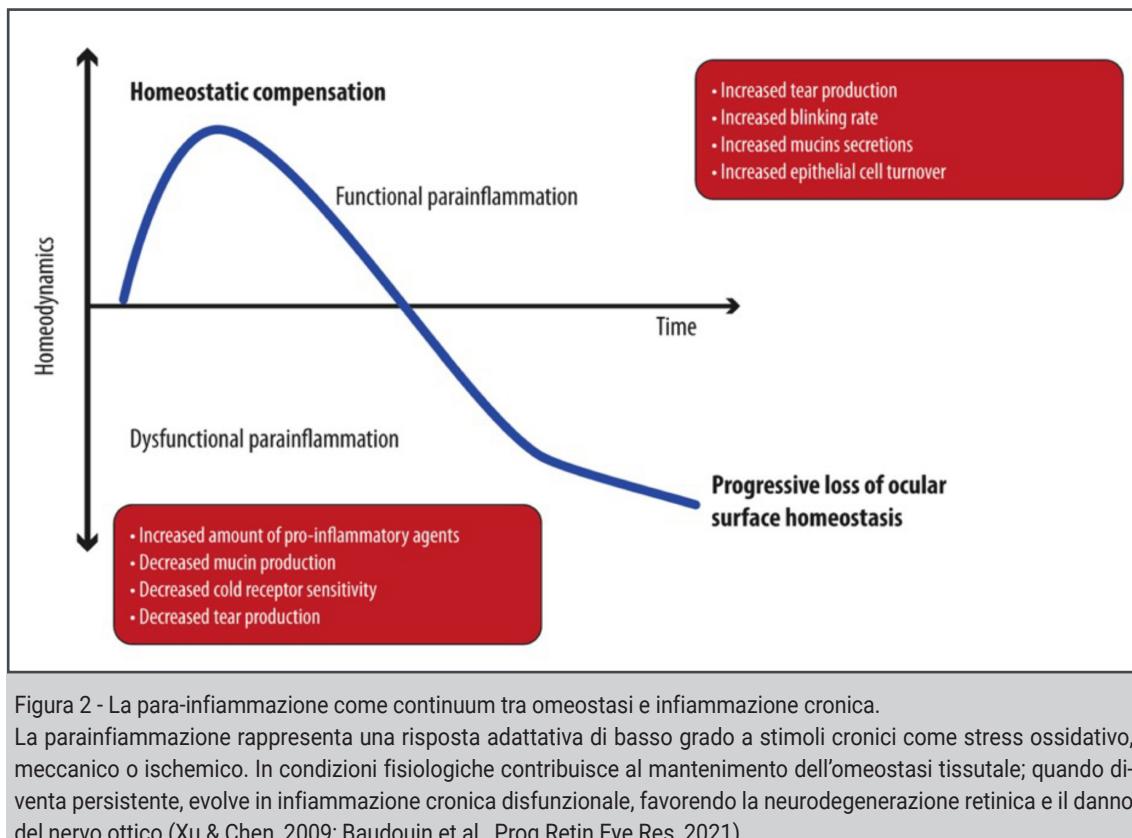


Figura 2 - La para-infiammazione come continuum tra omeostasi e infiammazione cronica.

La parainfiammazione rappresenta una risposta adattativa di basso grado a stimoli cronici come stress ossidativo, meccanico o ischemico. In condizioni fisiologiche contribuisce al mantenimento dell'omeostasi tissutale; quando diventa persistente, evolve in infiammazione cronica disfunzionale, favorendo la neurodegenerazione retinica e il danno del nervo ottico (Xu & Chen, 2009; Baudouin et al., Prog Retin Eye Res, 2021)

cellule dendritiche, produzione di citochine e chemochine, perdita delle cellule caliciformi e disfunzione del film lacrimale.

Con il tempo, questa risposta locale si estende ai tessuti anteriori e può amplificare l'infiammazione trabecolare, compromettendo ulteriormente la regolazione della pressione intraoculare.

## 7. Implicazioni terapeutiche: ristabilire l'omeostasi parainfiammatoria

L'obiettivo terapeutico non dovrebbe essere quello di sopprimere totalmente la risposta immunitaria, bensì quello di ristabilire un equilibrio parainfiammatorio fisiologico.

Tra le strategie più promettenti:

- Antiossidanti e modulazione mitocondriale:** nicotinamide, coenzima Q10, resveratolo, attivatori della via Nrf2.
- Inibitori di TNF- $\alpha$  o del complemento:** per ridurre la neurotoxicità mediata da microglia e astrociti.

- Colliri senza conservanti o con veicoli liposomiali**, per limitare la parainfiammazione della superficie oculare.
- Approcci neuroprotettivi e antinfiammatori combinati**, che agiscono sulla pressione oculare e sui meccanismi immunitari.

## 8. Conclusioni

La parainfiammazione è cruciale nel glaucoma: una risposta adattativa nata per proteggere i tessuti oculari, ma che, se persistente, si trasforma in un meccanismo distruttivo.

Capire e modulare questa risposta significa andare oltre il concetto di glaucoma come semplice malattia della pressione, verso una visione neuro-immunologica sistemica.

L'obiettivo futuro sarà sviluppare terapie che non solo riducano la IOP, ma ripristinino l'equilibrio immunitario e ossidativo dell'occhio, rallentando realmente la progressione della malattia.

## REFERENCES

1. 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.* 2021;83:100916. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100916.
2. Xu H, Chen M. Para-inflammation in retinal aging and degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(5):348–368. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.06.001.
3. Tezel G. Neuroinflammation in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2013;34:49–68. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.11.003.
4. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454:428–435. doi:10.1038/nature07201.
5. Saccà SC, Gandolfi S, Bagnis A, et al. The outflow pathway: a tissue with morphological and functional unity. *Eye (Lond).* 2016;30(10):1371–1379. doi:10.1038/eye.2016.168.
6. Bringmann A, Pannicke T, Grosche J, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25(4):397–424. doi:10.1016/j.preteyeres.2006.05.003.
7. Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, et al. The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell.* 2007;131(6):1164–1178. doi:10.1016/j.cell.2007.10.036.
8. Calkins DJ. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog Retin Eye Res.* 2012;31(6):702–719. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.07.001.
9. Sapienza A, Raveu AL, Reboussin É, et al. Bilateral neuroinflammatory processes in visual pathways induced by unilateral ocular hypertension in the rat. *J Neuroinflammation.* 2016;13:44. doi:10.1186/s12974-016-0501-7.
10. Janson BJ, Alward WL, Kwon YH, et al. The ocular surface and glaucoma therapy. *J Glaucoma.* 2018;27(7):625–635. doi:10.1097/IJG.0000000000000985.
11. Williams PA, Harder JM, John SWM. Glaucoma as a metabolic optic neuropathy: making the case for nicotinamide treatment in glaucoma. *J Glaucoma.* 2017;26(12):1161–1168. doi:10.1097/IJG.0000000000000790.
12. Nita M, Grzybowski A. The role of the reactive oxygen species and oxidative stress in the pathomechanism of the age-related ocular diseases and other pathologies of the anterior and posterior eye segments in adults. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3164734. doi:10.1155/2016/3164734.