



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 glaucomatosa.

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 β , TNF- α), 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 sinaptotossicità 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- κ B, che induce l’espressione di geni infiammatori (IL-6, TNF- α , ICAM-1).
- **Ischemia e ipossia:** aumento di HIF-1 α 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 β 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

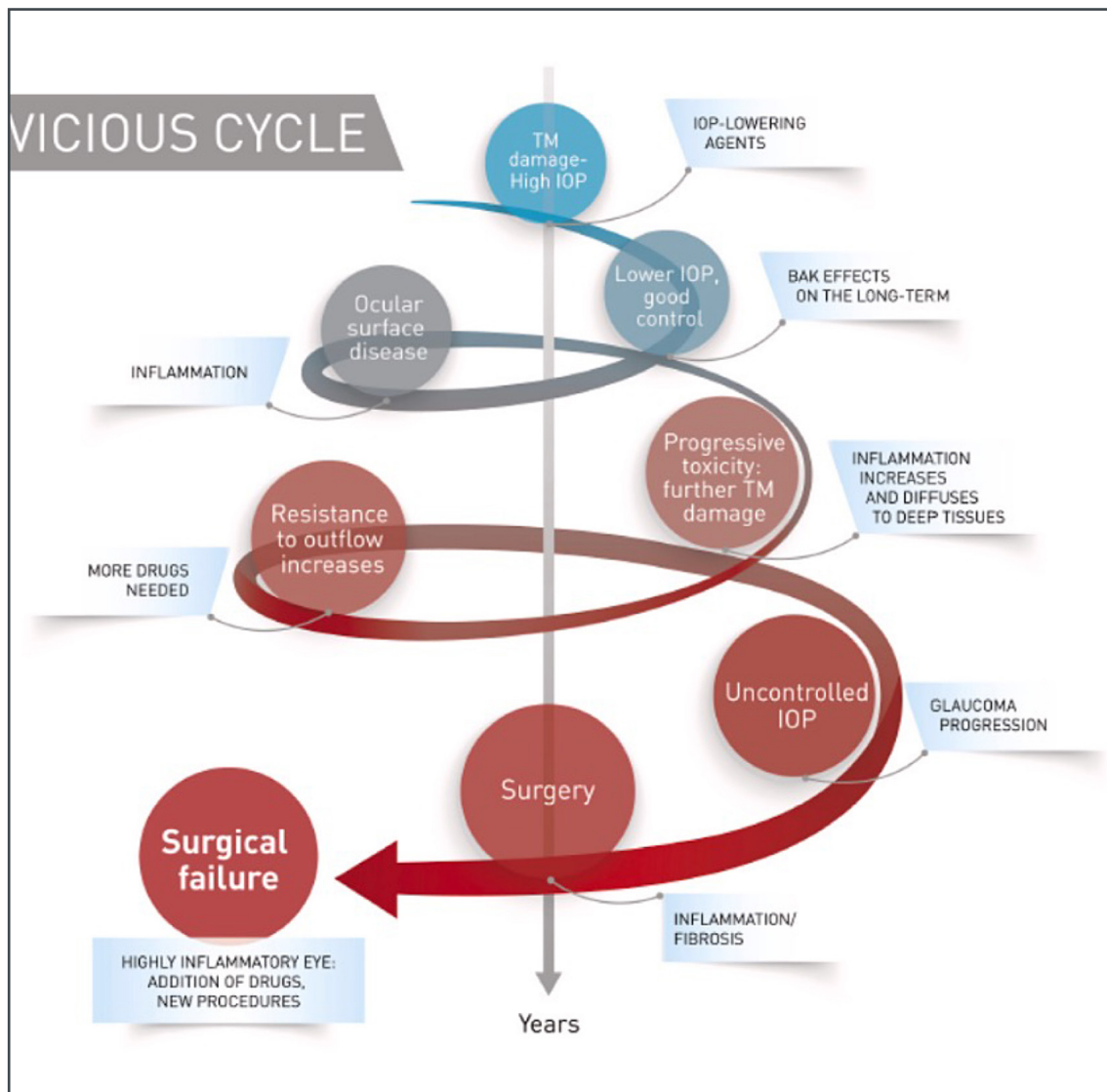


Figura 1 - Il circolo vizioso infiammatorio nel glaucoma.

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 subclinica della congiuntiva e della cornea. Questo comporta attivazione dei linfociti T e delle

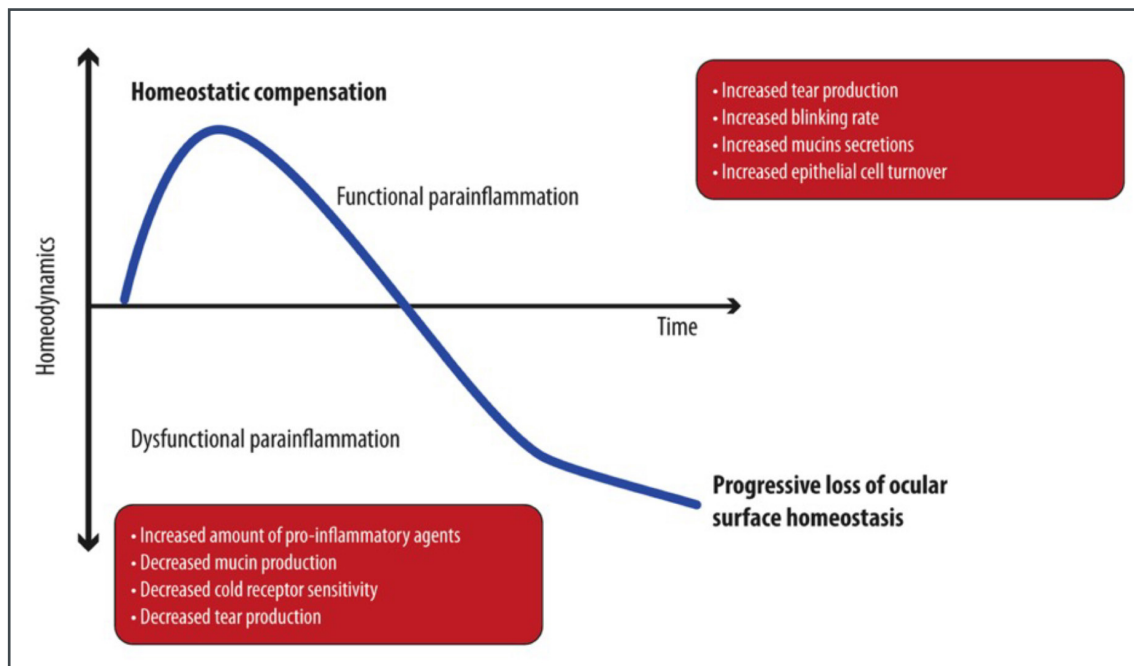


Figura 2 - La para-infiammazione come continuum tra omeostasi e infiammazione cronica.

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, resveratrolo, attivatori della via Nrf2.
- **Inibitori di TNF- α o del complemento:** per ridurre la neurotossicità 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.