

REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA

**PATOGÉNESIS DE LA NEURODEGENERACIÓN
GLAUCOMATOSA COMO CAUSA DE CEGUERA.
Una visión integral.**

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL
EXCMO. SR. DR. DON JOSÉ MANUEL RAMÍREZ SEBASTIÁN

EN EL ACTO DE SU TOMA DE POSESIÓN
COMO ACADÉMICO DE NÚMERO
EL DÍA 1 DE DICIEMBRE DE 2021

Y CONTESTACIÓN DEL ACADÉMICO DE NÚMERO
EXCMO. SR. DR. D. ANTONIO GONZÁLEZ GONZÁLEZ



**MADRID
MMXXI**

Editor: José Manuel Ramírez Sebastián
Real Academia de Doctores de España
San Bernardo, 49. 28015 Madrid, España

Tel: 91 531 9522
Correo: rad@radoctores.es

Depósito legal: M-31151-2021
ISBN: 978-84-09-35248-7

Madrid, 1 de diciembre de 2021.
© Real Academia de Doctores de España. Todos los derechos reservados.
Prohibida su reproducción total o parcial.

**A mi esposa Pilar
y mis hijos Alberto y Javier**

ÍNDICE

DISCURSO DE INGRESO DEL EXCMO. SR. DR. DON JOSÉ MANUEL RAMÍREZ SEBASTIÁN	9
AGRADECIMIENTOS Y JUSTIFICACIÓN	9
PATOGÉNESIS DE LA NEURODEGENERACIÓN GLAUCOMATOSA COMO CAUSA DE CEGUERA. UNA VISIÓN INTEGRAL.	13
1. INTRODUCCIÓN	13
2. ORIGEN MECÁNICO DE LA NEURODEGENERACIÓN GLAUCOMATOSA	17
2.1. Estructuras que intervienen	17
2.1.1. La retina	17
2.1.2. Capa superficial de fibras nerviosas	19
2.1.2.1. Flujo axoplásmico	21
2.1.2.2. Astroglía	22
2.1.3. La región prelaminar	23
2.1.3.1. Región prelaminar anterior	24
2.1.3.2. Región prelaminar posterior	25
2.1.3.2.1. Membranas limitantes	26
2.1.3.2.2. Microglía	27
2.1.4. La región laminar	27
2.1.4.1. Glioarquitectura de la región laminar	30
2.1.4.2. Biomecánica de la región laminar	31
2.1.5. La región retrolaminar	34
2.1.5.1. Macroglía y microglía de la región retrolaminar	35
2.2. Alteraciones de la matriz extracelular asociadas al glaucoma	38
2.2.1. Colágenos	39
2.2.2. Membranas basales	40

2.2.3.	Proteoglicanos	40
2.2.4.	Fibras elásticas	40
2.3.	Cambios en las células gliales	41
2.3.1.	Microglía	41
2.3.2.	Papel de los astrocitos en el glaucoma	42
2.4.	Efectos de la hipertensión ocular sobre las células ganglionares de la retina	44
2.4.1.	Deprivación de neurotrofinas	44
2.4.2.	Cambios de las CGRs dirigidos a la muerte celular	44
2.4.3.	Proteínas de shock térmico	45
2.4.4.	Toxicidad por glutamato	46
3.	ORIGEN VASCULAR DE LA NEURODEGENERACIÓN GLAUCOMATOSA	47
3.1.	Estructuras que intervienen	47
3.1.1.	Vascularización de la CSFN	47
3.1.2.	Vascularización de la región prelaminar	48
3.1.3.	Vascularización de la región laminar	49
3.1.3.1.	Sistema glinfático y glaucoma	54
3.2.	Barreras sanguíneas del sistema nervioso central	55
3.2.1.	Barrera hemato-retiniana	57
3.2.2.	Barrera hemato-nervio óptico	57
3.3.	La disfunción vascular	58
3.3.1.	El concepto vasogénico. Influencia de las enfermedades vasculares sistémicas sobre la neurodegeneración glaucomatosa	58
3.3.1.1.	La hipertensión arterial sistémica	59
3.3.1.2.	La hipotensión arterial sistémica	59
3.3.1.3.	La hipotensión arterial nocturna	60
3.3.1.4.	Enfermedades cardiovasculares	60

3.3.1.5.	Alteraciones vasoespásticas	60
3.3.1.6.	Diabetes mellitus	61
3.3.1.7.	La edad	61
3.3.1.8.	Hipercolesterolemia o hiperlipidemia	61
3.3.1.9.	Tabaco	61
3.3.1.10.	Enfermedades cardiovasculares y neuropatía óptica glaucomatosa	61
3.3.1.11.	Síndrome de apnea del sueño	61
3.4.	La alteración del flujo ocular	62
3.4.1.	Neurotoxicidad mediada por los radicales libres en las células ganglionares de la retina	63
3.4.2.	Papel del óxido nítrico (ON) en la cabeza del nervio óptico	64
3.4.3.	Efectos de la hipercolesterolemia como factor de riesgo isquémico en la retina	65
4.	EL INMUNO PRIVILEGIO DEL OJO	69
4.1.	Implicación de los procesos autoinmunes en la patogenia de la neurodegeneración glaucomatosa	71
4.2.	La inflamación como mecanismo fisiopatológico	73
	REFLEXIONES FINALES	79
	BIBLIOGRAFÍA	83
	DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXCMO.SR. DR. D. ANTONIO GONZÁLEZ GONZÁLEZ	113
	NOTAS BIOGRÁFICAS	115
	COMENTARIOS AL CURRÍCULUM	118
	COMENTARIOS Y REFLEXIONES SOBRE EL DISCURSO (GLAUCOMA)	121

DISCURSO DE INGRESO DEL EXCMO. SR. DR. DON JOSÉ MANUEL RAMÍREZ SEBASTIÁN

AGRADECIMIENTOS Y JUSTIFICACIÓN

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Doctores de España,

Excmas. Señoras y Señores Académicos, Señoras y Señores:

Comparezco en el día de hoy en esta sala, para leer el preceptivo discurso de entrada de un académico de número. Mi más sincera gratitud a todos los Académicos de esta Real Institución y de modo muy especial a los académicos que generosamente presentaron mi candidatura. Gracias al Excmo. Sr. Dr. Don Antonio González González, de la Sección 4ª de Medicina; Excmo. Sr. Dr. Don José María Teijón Rivera, de la Sección 5ª de Ciencias Experimentales y a la Excma. Sra. Dra. Doña Rosario Lunar Hernández, perteneciente a la Sección 5ª de Ciencias Experimentales, que firmaron mi solicitud para optar a la vacante de la Medalla nº 24 correspondiente a la Sección de Medicina, según resolución del 17 de diciembre de 2020 publicada en el BOE nº 341 del 31 de diciembre de 2020. A quienes agradezco profundamente su generosidad y la confianza que han depositado en mi persona. Todos ellos excelentes profesionales, buenos amigos y dignísimos académicos. También al Excmo. Sr. Dr. Don Antonio Bascones, presidente de esta Real Academia por su apoyo en todo momento. También mi agradecimiento al Excmo. Sr. Don Arturo Romero Salvador, perteneciente a la Sección 5ª de Ciencias Experimentales; a la Excma. Sra. Doña Mónica de la Fuente, perteneciente a la Sección 5ª de Ciencias Experimentales; al Excmo. Sr. Don Benjamín Fernández, perteneciente a la Sección 5ª de Ciencias Experimentales, por su apoyo incondicional y a la Excma. Sra. Doña Rosa Basante Pol, perteneciente a la Sección 6ª de Farmacia, por su amistad, cariño y ayuda en todo momento. De modo especial mi agradecimiento de nuevo al Exmo. Sr. Dr. Don Antonio González González, actual presidente de la Sección 4ª de Medicina, quien me hace el gran honor de contestar a este discurso. Nuestra amistad comenzó con mi entrada a esta Real Academia, como académico correspondiente en el año

2017, siendo él precisamente quien respondió a mi discurso de ingreso en aquellos momentos.

Quiero tener, un recuerdo muy especial para dos personas entrañables para mí. Para la Excm. Sra. Doña María Teresa Miras Portugal que fue académica en esta institución además de excelente científica y amiga incondicional y para el Excmo. Sr. Don Amando Garrido Pertierra quien fue académico de esta institución, amigo generoso de gran nivel científico y excepcional humanidad y en parte responsable de que hoy me encuentre aquí, ante ustedes.

Mi agradecimiento también a todas las personas que me han ayudado a lo largo de todos estos años en mi vida profesional, en su vertiente clínica, académica y de investigación. Al Dr. Don Justo Miguel Collado mi primer maestro en la iniciación de mi carrera como médico, al Profesor Dr. D. Alfredo Carrato Ibañez, por su ayuda en el campo de la investigación gracias a su generosidad y carácter bondadoso consiguió que surgiera una gran amistad entre nosotros y al Profesor García Sánchez, mi director de la tesis doctoral, mi jefe del servicio de oftalmología del Hospital Clínico de San Carlos donde realicé la especialidad de oftalmología, por quien he hecho mi carrera académica, mi maestro.

Debo agradecer lo que soy a otras muchas personas fundamentales en mi vida como la Profesora María José Vinuesa que fue la primera que me enseñó Oftalmología, el Profesor Jaime Miralles de Imperial, por el que empecé a trabajar en el nervio óptico, el Profesor Jesús Boya por sus consejos y críticas siempre constructivas, el Profesor José Rodrigo por tantas enseñanzas y consejos, el Profesor Antonio Haddad por su amistad y generosidad sin límites, y sobre todo al Profesor Alberto Triviño Casado con el que empecé esta andadura de la investigación ocular hace ya no sé cuántos años y al equipo de investigación del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo que tengo la suerte de codirigir, pues la ciencia es una labor colectiva, multidisciplinar, organizada, creativa, siempre necesaria de innovación, de cerebros jóvenes, sin desmayos, aunque a veces se vuelva ingrata y avara. Pero solamente conseguir despejar un poco el horizonte de lo que desconocemos, constituye una recompensa de tal valor que solo se comprende cuando se ama la ciencia.

Agradecimientos desde lo más profundo de mi corazón a mi familia, a mis padres por su educación en los valores del esfuerzo, la honestidad y el amor al estudio. A mi esposa Pilar Serrano, Doctora en Medicina, Diplomada en Sanidad, médica geriatra vocacional y entusiasta de su trabajo, y a mis hijos Alberto y Javier que siempre han respetado la dedicación de sus padres a la medicina.

Antes de proceder a la lectura del Discurso, debo rendir homenaje a mi predecesor en la Medalla número 24, el Dr. Don Alberto Portera Sánchez, que tomó posesión como Académico de Número, en esta Academia el 9 de junio de 1993, con el discurso de ingreso titulado: *“El cerebro y la percepción mental de la pintura”*, al que respondió el Excmo. Sr. Dr. Don José Manuel Rodríguez Delgado. El Dr. Alberto Portera Sánchez, al que tuve el inmenso honor de conocer personalmente, fue un hombre polifacético que además de Pediatra y Neurólogo, era experto en pintura e Historia del Arte. Fue Neurólogo en el Hospital Clínico de San Carlos de la Universidad Complutense de Madrid (UCM) y posteriormente jefe de Neurología del Hospital 12 de Octubre de Madrid, obteniendo en 1996 la primera Cátedra de Neurología creada en la UCM. Desde 1993 miembro numerario de la Real Academia de Medicina. También Académico Correspondiente de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando. El Dr. Alberto Portera Sánchez, ha sido un gran impulsor de los estudios de Neurología en España, centrando sus trabajos fundamentales en el campo de las Demencias y las Enfermedades Vasculares Cerebrales. Pasó a la condición de Supernumerario en 2018, falleciendo el 30 de noviembre de 2019.

Justificación del tema. En la preparación de mi discurso de ingreso ante esta Real Institución, mi primer dilema fue la elección del tema. Los miembros de esta Academia son muy diversos en su formación y además en el área de las Ciencias cada vez se da una mayor especialización, lo cual hace que sea complicado encontrar un tema que se adapte a todos. Sin embargo, cada vez más los grupos de investigación están integrados por profesionales con formaciones muy distintas que sin embargo comparten el mismo interés por el objeto de estudio. Hoy en día es normal encontrar equipos de trabajo constituidos por físicos, matemáticos, biólogos, médicos, entre otros., trabajando sobre el mismo problema, que a todos interesa por igual, aunque

a cada uno desde su perspectiva particular. Así que decidí traer un tema, en el que trabajamos un grupo pluridisciplinar, y que tiene un importante interés social por sus implicaciones con la ceguera.

Desde que, a finales de los setenta del pasado siglo, comencé a investigar en mi tesis doctoral sobre la vascularización de la cabeza del nervio óptico, siendo mi director el Profesor García Sánchez, fue tal mi inmersión en el estudio y me cautivó tanto, que desde entonces mi línea de trabajo ha sido intentar comprender los mecanismos que intervienen y se relacionan para producir la neurodegeneración glaucomatosa. Por desgracia, esta neuropatía progresiva, secundaria a la pérdida de las células ganglionares y sus axones, acaba desencadenando la ceguera irreversible, si no es frenada a tiempo. Para evitarlo es preciso que nuestro diagnóstico, sea lo más precoz posible, con el fin de instaurar el tratamiento más eficaz, cuanto antes. Por eso es tan importante bajo mi punto de vista, conocer muy bien cada uno de los mecanismos que influyen en la enfermedad, si queremos poder hablar en algún momento de la curación del glaucoma.

Con todo lo anteriormente expuesto, sería motivo suficiente, para justificar la elección del tema de mi discurso de ingreso en esta Academia, pero mis preferencias por el mismo vienen sobre todo motivadas, por la Escuela Oftalmológica donde me he formado, en la que el glaucoma, siempre ha sido, el tema central de investigación.

Por todo ello, espero consideren suficientemente justificado el tema objeto de este discurso, que lleva por título: ***Patogénesis de la neurodegeneración glaucomatosa como causa de ceguera. Una visión integral.***

PATOGÉNESIS DE LA NEURODEGENERACIÓN GLAUCOMATOSA COMO CAUSA DE CEGUERA.

Una visión integral.

*“Los problemas que parecen pequeños
son grandes problemas que aún no se entienden”.*

Santiago Ramón y Cajal

1. INTRODUCCIÓN

Actualmente el glaucoma es la segunda causa de ceguera en el mundo y aunque hemos avanzado considerablemente en su conocimiento, desgraciadamente aun no podemos decir que seamos capaces de curarlo, esto es así porque como ocurre con todas las patologías neurodegenerativas¹⁻⁵, los factores que intervienen en su génesis son múltiples y estos se han ido conociendo progresivamente a lo largo del tiempo. El primero que asoció la presión intraocular (PIO) elevada con el glaucoma, fue Abu al-Hasan al-Tabarí⁶, un persa del siglo X. Bannister⁷ en 1622, hizo la primera descripción del glaucoma en la literatura inglesa. Platner⁸ en 1738, describió en Leipzig las manifestaciones oculares que se dan en el glaucoma y en 1818, Demours⁹ de Paris dio a conocer por vez primera en la literatura las alteraciones que se dan en el glaucoma con PIO elevada. Guthrie¹⁰ en Londres en 1823, junto con Weller¹¹ en Dresde en 1826, reconocieron la mayor dureza del ojo, como una característica típica del glaucoma y finalmente Mackenzie¹² de Glasgow en 1835 estableció que la PIO elevada era una manifestación típicamente glaucomatosa.

Con la llegada del oftalmoscopio, se pudieron obtener nuevos detalles hasta el momento desconocidos de la papila de estos pacientes, tales como la existencia de la excavación glaucomatosa, descrita por Jacobson¹³, Jaeger¹⁴, Von Graefe¹⁵ y Weber¹⁶ entre los años 1853 y 1855, que posteriormente fueron confirmados histopatológicamente por Müller¹⁷ en 1856. Von Graefe¹⁵ en 1857, describe la asociación entre la presencia de excavación en la papila y la existencia de defectos en el campo visual de pacientes sin PIO elevada, lo que definió como “síndrome de amaurosis con excavación del nervio óptico”, que corresponde con lo que actualmente conocemos como glaucoma normotensional, también denominado glaucoma de baja tensión. La presencia de

defectos en los haces de fibras nerviosas fue descrita por Landesberg¹⁸ en 1869, y posteriormente corroborados por Bjerrum¹⁹ en 1889, y finalmente Schnabel²⁰ en 1892 dio a conocer la degeneración cavernosa del nervio óptico glaucomatoso. Estas investigaciones le llevaron al autor a postular, la existencia de dos formas, en las que un investigador puede sacar conclusiones de sus trabajos, a través de la observación o de la especulación. Con la primera el investigador se enfrenta con muchos obstáculos, mientras que con la segunda se logra fácilmente el objetivo y eso precisamente, ha sido lo que ha hecho que se haya aumentado enormemente la confusión en este tema, ya que muchos investigadores se lanzaron a especular sin seleccionar adecuadamente las observaciones científicas. La investigación, sin embargo, requiere recopilar múltiples piezas de un rompecabezas muy complejo en el que, según avanzamos en el proceso de búsqueda, tenemos la esperanza de que al final podamos unirlos todos y conseguir la imagen del conjunto, ya que cada imagen independiente tan solo nos puede dar una impresión global engañosa.

Como podemos deducir de los momentos históricos expuestos anteriormente, se puede intuir como se van diferenciando dos movimientos clave, que intentan explicar la causa principal que genera la enfermedad. Los que se apoyan en los efectos mecánicos de la PIO elevada y los que, tras la llegada del oftalmoscopio, como nueva herramienta útil para el diagnóstico, destacan la neuropatía óptica glaucomatosa y el efecto vasogénico como desencadenantes de esta. Entre los defensores de la primera, Von Graefe¹⁵ en 1857, sugiere que la neuropatía es producto del efecto mecánico generado por la PIO elevada sobre la lámina cribosa, que es una región de la cabeza del nervio óptico considerada muy sensible y fundamental en el desarrollo del daño del nervio óptico y, entre los segundos, Jaeger¹⁴ en 1858, considera que la neuropatía es debida a la alteración de la circulación en las arterias ciliares posteriores (ACP). Schnabel²¹ en 1905, basándose en sus estudios histopatológicos sobre la degeneración cavernosa del nervio óptico, resalta que la neurodegeneración es una enfermedad específica del nervio óptico, poniendo en duda, que la degeneración ocasionada en las fibras nerviosas sea una consecuencia directa de la PIO elevada. Von Hippel²² en 1910, acepta la visión de Schnabel²¹, pero añade que la PIO elevada podría intervenir en el desplazamiento mecánico de la lámina cribosa, afectando por tanto a las

fibras nerviosas. Lagrange y Beauvieux²³ en 1925, encuentran semejanzas entre degeneración cavernosa en la neuropatía óptica glaucomatosa y la atrofia lacunar observada en los desórdenes isquémicos cerebrales, postulando además que la PIO elevada, agravada por la arteriosclerosis, podría influir en la suplencia de las ACP cortas que dan lugar a la coroides y riegan la lámina cribosa, generando el daño focal en el nervio óptico. Sjögren²⁴ en 1946, estudia exhaustivamente los glaucomas normotensionales (GNT) y Duke-Elder²⁵ en 1953, sitúa el papel de la PIO elevada en el lugar que le corresponde, ya que, según su razonamiento, si bien el glaucoma puede ser inducido por la presencia de una hipertensión ocular, este exceso de presión, sin duda se debe, a un defecto en la eficacia del drenaje de los fluidos intraoculares. Por tanto, el problema podría aliviarse mecánicamente, actuando en ese punto, con una cirugía suficientemente efectiva, que podría evitar la ceguera. Por último, Hayreh en 1963²⁶ y 1970^{27,28}, basándose en la revisión de los estudios realizados hasta la fecha por los diferentes investigadores y también con los resultados de sus propios trabajos, defiende que el glaucoma, es en realidad, una neuropatía óptica secundaria a una insuficiencia vascular, producida en la cabeza del nervio óptico.

Uno de los problemas que se han planteado en este tema, con respecto a la abundancia de bibliografía y su interpretación es, como decía Mark Twain, para definir irónicamente lo que entendemos por libro clásico: “Es un libro que todo el mundo quiere haber leído pero que nadie quiere leer” y realmente eso es lo que ha pasado cuando se analiza en profundidad cuanto se ha escrito hasta la fecha; que en no pocos trabajos publicados, los autores, se obligan a hablar sobre ciertos textos clásicos sin conocerlos realmente, a tientas, por las opiniones que otros autores han escrito sobre ellos y esto ha hecho que se desvirtúen ciertos aspectos como la autoinmunidad, la inflamación y la alteración mitocondrial, que tanta importancia están tomando en el estudio de otras enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer^{2,29-35}, Parkinson o ELA³⁶⁻³⁸.

Como decía Río-Hortega “Todo progreso en el conocimiento estructural del sistema nervioso, ha estado precedido y determinado por la invención de una nueva técnica de tinción histológica”³⁹ en el caso de Golgi, el cromato argéntico, en el de Cajal el nitrato de plata reducido que permitió el

desarrollo de la teoría neuronal y en el caso del propio Rio-Hortega en 1919-20, el carbonato de plata amoniacal que fue decisivo para la descripción de la microglía. En el caso que nos ocupa, la llegada de las nuevas técnicas de estudio también han permitido grandes avances, como hemos visto con la aparición de la oftalmoscopia. Desde finales del siglo pasado al momento actual, la llegada de las nuevas técnicas de diagnóstico ha permitido realizar análisis mucho más profundos de las diferentes regiones oculares, distinguiéndose en la actualidad entre pruebas estructurales y funcionales. Entre las primeras, el análisis con Tomografía Heidelberg de la retina (HRT), la polarimetría laser, la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) y la Angiografía con OCT. Entre las segundas, el analizador de campo visual Humphrey y de perimetría Octopus y las diferentes pruebas electrofisiológicas. Todos estos avances han permitido el estudio estructural y funcional de la retina y del nervio óptico en tiempo real, pudiendo comprobar la veracidad de muchas de las descripciones que en su momento sirvieron para fundamentar los mecanismos implicados en la patología y que también han influido para proporcionar nuevos conocimientos sobre el funcionamiento y comportamiento de los diferentes tejidos ante la PIO elevada, influyendo a su vez en el desarrollo de modelos animales experimentales que han intentado reproducir la enfermedad y también sobre el desarrollo de nuevas técnicas de inmunohistoquímica y biología molecular que han permitido un conocimiento más profundo de todas las partes implicadas en la neurodegeneración glaucomatosa.

2. ORIGEN MECÁNICO DE LA NEURODEGENERACIÓN GLAUCOMATOSA

2.1. Estructuras que intervienen

2.1.1. La retina

Las neuronas de la retina de los vertebrados se organizan en una vía centripeta de transmisión de la información visual y en vías transversales destinadas a la modulación del mensaje. En la primera, la información discurre desde los fotorreceptores a las células bipolares y de aquí a las células ganglionares retinianas (CGRs), cuyos axones se reúnen para dejar la retina, en una zona denominada papila, formándose, de esta manera, el nervio óptico que se proyecta hacia el cuerpo geniculado lateral (CGL) y hacia el colículo. Las vías transversales moduladoras del flujo de información están constituidas por varias interneuronas: las células horizontales de Cajal, las células amacrinas y las células interplexiformes⁴⁰.

La información visual que va desde los fotorreceptores a las CGRs se organiza en campos receptores. Estos, están formados por la superficie de la retina cuya estimulación provoca la respuesta en esa célula; concepto que puede ser ampliado, si se considera el campo receptor, como la porción del campo visual, dentro del cual la estimulación luminosa puede influir sobre una neurona⁴¹.

Las CGRs poseen un campo receptor más o menos redondeado con un centro y una periferia antagonicos, pudiéndose encontrar CGRs de centro ON y periferia OFF y viceversa. La presencia de estos dos sistemas paralelos con antagonismos centro-periferia, es la forma que emplea el sistema visual para la detección de bordes, independientemente del nivel de iluminación⁴⁰.

La retina manda la información de salida por dos vías paralelas: la vía magnocelular y la parvocelular. Las CGRs magnocelulares poseen una estructura centro/periferia y responden fundamentalmente de forma fásica, aunque alguna tiene poca sensibilidad espectral. Su campo receptor y su velocidad de conducción son más grandes que los de las células parvocelulares y además tienen una gran resolución temporal. Envían sus axones a las láminas magnocelulares del CGL, constituyendo la vía magnocelular y una pequeña fracción llega también al colículo superior⁴². Las CGRs parvocelulares son sensibles al color, tienen campos celulares pequeños de tipo

centro/periferia. Presentan antagonismo al color, resolución espacial grande y velocidad de conducción lenta. Su proyección es a las láminas dorsales del CGL, formando la vía parvocelular. Un tercer tipo es la vía koniocelular, constituida por células que están localizadas en las zonas interlaminares y capas superficiales del CGL, reciben entradas tanto de las retinas como del colículo superior y pueden modular la información⁴³⁻⁴⁵.

El nervio óptico (NO) se forma por la reunión de los axones de las CGRs que se distribuyen formando un patrón ordenado desde sus somas hasta el CGL donde la mayoría harán sus sinapsis. A través de la papila los axones salen del globo ocular, zona en que se sitúa precisamente lo que conocemos como cabeza del NO y posteriormente la decusación de las fibras nerviosas dará lugar al quiasma óptico⁴³. La longitud del NO varía entre 35-55 mm, el número de axones se aproxima al millón oscilando entre 770.000 y 1.700.000 (8,9). El diámetro axonal es de 0,5 μ m, por lo que el diámetro del NO oscila entre 1,5-2mm en las proximidades de la retina y 3-4mm pasada la lámina cribosa^{43,46,47}.

El NO está constituido por⁴⁸: los axones de las CGRs, las células gliales (astrocitos, oligodendrocitos y microglía), el tejido conectivo y los vasos sanguíneos (tanto de la arteria central de retina (ACR) como del sistema ciliar). En su trayecto podemos distinguir cuatro porciones: intraocular (0,5-1mm), intraorbitaria (25mm), intracanalicular (6-7,5mm) e intracraneal (10-12mm)^{46,47}.

La porción intraocular, junto con la más anterior de la región intraorbitaria, constituyen la cabeza del NO^{48,49}. Esta puede ser dividida a su vez en cuatro partes⁵⁰: Capa Superficial de Fibras Nerviosas (CSFN), Región Prelaminar (RPL), Región Laminar (RL) y Región Retrolaminar (RRL) (**Fig 1 y Fig 2A**).

La organización básica de la cabeza del NO es semejante en todas las regiones. Los axones de las CGRs forman haces de varios miles de axones cada uno, que están rodeados por diferentes tejidos; estos últimos, sin embargo, son los que van a diferenciar cada una de las zonas del nervio.

2.1.2. Capa superficial de fibras nerviosas

En la retina, los axones de las CGRs van a converger hacia el disco óptico, siguiendo una trayectoria rectilínea y constituyendo de esta forma, la capa superficial de fibras nerviosas. Esta capa está constituida por la reunión de hileras de axones que van confluyendo en su camino hacia el disco óptico. Por lo tanto, un haz de axones que alcanza la cabeza del NO, va a contener axones procedentes de las CGRs cuya localización varía desde la retina periférica hasta las proximidades de la cabeza del NO⁴³. Además, otra característica de los axones de esta región es que carecen de mielina, ya que a este nivel no hay oligodendrocitos, siendo el tipo glial más abundante a este nivel los astrocitos⁵¹ (Fig 1).

Los axones de las neuronas de la capa de CGRs siguen un patrón establecido. Además, la presencia de fovea en la retina humana va a afectar la disposición de los axones en esta capa, de tal forma que los axones del lado nasal, tanto superior como inferior, no se ven afectados por la fovea y se dirigen directamente al disco óptico. Lo mismo ocurre con las CGRs de la retina temporal nasales a la fovea, cuyos axones forman el haz papilomacular en su camino al disco óptico⁴³. Sin embargo, las CGRs temporales a la fovea, no pueden atravesar ésta para unirse al haz papilomacular, por lo que rodean la fovea formando arcos por encima y por debajo de ésta, dirigiéndose hacia el disco óptico. Temporal a la fovea, existe una línea divisoria (rafe medio) que separa las CGRs cuyos axones van por debajo de esta^{43,46,52,53}.

Con respecto a la organización de los axones en el espesor de esta capa, se han postulado distintas teorías. Unas proponen que los axones de las CGRs localizadas más periféricamente se disponen más próximos a la capa de CGRs, mientras que los axones más cercanos a la cabeza del NO, atraviesan perpendicularmente la capa superficial de fibras nerviosas para situarse cerca de la superficie vítrea; así, los axones procedentes de la periferia, que están cerca de la capa de CGRs, giran 90° en el margen del disco, mientras que los axones de las CGRs más centrales, van por la superficie vítrea y hacen el giro próximos al centro de la cabeza del NO^{54,55}. Sin embargo, otros estudios defienden que las CGRs periféricas tienen los axones más superficiales, mientras que las más centrales disponen sus axones próximos a la capa de CGRs; de esta forma, en la cabeza del NO, los axones más periféricos que

corren a lo largo de la superficie vítrea giran 90° en la parte más periférica del NO, mientras que, los axones centrales realizan el giro en el centro del disco óptico⁵⁶.

Actualmente se piensa que la organización de la capa superficial de fibras nerviosas en el espesor vítreo-escleral no se relaciona con la excentricidad, sino que los axones procedentes de CGRs de diferentes áreas, se mezclan en una cuña que se extiende desde la periferia al centro del nervio. Así, los axones de esta región no estarían predeterminados para establecer un orden retinotópico^{57,58}.

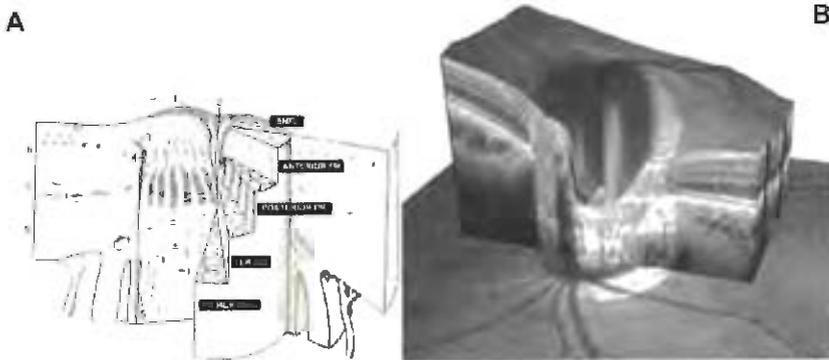


Figura 1. Cabeza del nervio óptico. **A.** Esquema tridimensional de las regiones de la cabeza del nervio óptico. (1) Membrana limitante interna de Elschnig, (2) menisco central de Kuhnt, (3) tejido intermedio de Kuhnt, (4) tejido de Jacoby y (5) manto glial periférico de Graefe. **B.** Mapa 3D de la cabeza del nervio óptico con SD-OCT de Heidelberg [capa superficial de fibras nerviosas (SNFL); región prelaminar (PR); región laminar (LR); región retrolaminar (RLR)]. Tomada con permiso de Salazar et al., 2019⁵⁹.

Con los recientes avances aparecidos en la tecnología de la imagen, usando la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), en particular la opción de profundidad mejorada (EDI), es posible la evaluación cuantitativa del grosor de la capa superficial de fibras nerviosas (**Fig 1B**). Las observaciones en la distribución de la coroides peripapilar muestran que la región inferior del NO es la más gruesa en comparación con las otras regiones⁶⁰⁻⁶³. Algunos autores postulan la teoría de que tanto la zona del lecho vascular como la ubicación embriológica del cierre de la fisura óptica pueden ser responsables⁶⁴. Una de las razones conocidas de la vulnerabilidad de la

región inferior es que la lámina cribosa en el polo inferior tiene poros grandes y tejido conectivo más delgado además de soporte glial para el paso de los axones de las CGRs⁶⁵⁻⁶⁷. Otra especulación podría ser que la coroides peripapilar más delgada en el cuadrante inferior, que representa un área de menor riego sanguíneo, puede predisponer la región inferior del NO al daño isquémico glaucomatoso⁶⁸.

2.1.2.1. Flujo axoplásmico

Para que los axones crezcan y mantengan su integridad estructural es necesario que exista un movimiento de partículas intraaxonal conocido como flujo axoplásmico. Este flujo es bidireccional, de tal forma que las moléculas son transportadas desde el soma al axón y del axón a la sinapsis o desde la sinapsis al soma⁶⁹. Esta comunicación soma-sinapsis es importante en el caso de neuronas con axones largos como son las CGRs, en las que el axón tiene que recorrer un largo camino hasta alcanzar el cuerpo geniculado⁷⁰. Aunque la mayor parte de los orgánulos citoplásmicos implicados en la síntesis proteica se encuentran en el soma neuronal, los axones tienen cierta capacidad de síntesis partiendo de moléculas sintetizadas en el soma. Las moléculas transportadas son muy variadas, desde componentes filamentosos del axón y proteínas asociadas a la matriz citoplasmática, hasta mitocondrias, gránulos secretores o cuerpos multivesiculares⁷¹.

El flujo axoplásmico puede dividirse en^{59,69,70}:

1. Ortógrado o anterógrado: la dirección del movimiento es del soma a la sinapsis. Está implicado en el crecimiento axonal y el mantenimiento de la sinapsis. Se pueden diferenciar tres subtipos:
 - Rápido: la velocidad de conducción oscila entre 100-500 mm/día. Se transportan estructuras celulares membranosas, neurotransmisores, hidrolasas y materiales solubles de bajo peso molecular.
 - Intermedio: la velocidad de conducción oscila entre 5-50 mm/día.
 - Lento: la velocidad de conducción oscila entre 0,5-3 mm/día. Constituye el 80% del flujo proteico total y es el responsable del transporte de proteínas solubles que forman la estructura del axón. Así viajan elementos estructurales del axón, enzimas solubles y proteínas.

2. **Retrógrado:** Va desde el axón al cuerpo celular. Lleva una velocidad de conducción de unos 200 mm/día. Este flujo es el encargado de transportar los detritus celulares resultantes del metabolismo del terminal axónico, los orgánulos envejecidos, los fragmentos y las proteínas de membrana sujetos a un recambio constante, hacia el compartimento lisosomal del soma neuronal para su degradación y reutilización o su inutilización definitiva; además, el flujo retrogrado sirve para informar al cuerpo celular del estado del terminal axónico.

Cuando se bloquea el transporte axoplásmico, los axones sufren una serie de daños que conducen al edema, la necrosis y la atrofia óptica. Esta circunstancia ha podido ser demostrada experimentalmente tras la inducción de diferentes patologías como el glaucoma, la neuropatía óptica isquémica o el papiledema por hipertensión intracraneal⁷².

2.1.2.2. Astroglía

Otro de los principales constituyentes del NO son los astrocitos, en la capa superficial de fibras nerviosas, presentan un cuerpo celular delgado con prolongaciones rectilíneas que siguen la trayectoria de los axones de las CGRs^{73,74}. En condiciones normales, establecen contacto con las neuronas retinianas, proporcionando estabilidad al tejido neural⁷⁵. Los estudios fisiológicos han puesto de relieve las importantes funciones que realizan estas células en todo el NO y en el resto del SNC, encargándose del almacenamiento de glucógeno, proporcionando la glucosa a las neuronas; regulando los niveles de potasio extracelular y el metabolismo de neurotransmisores como el GABA. También intervienen en la eliminación del CO₂ retiniano, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis del agua en la retina^{71,76-80}. Además, son los inductores de las propiedades de la barrera hematorretiniana⁸¹. A nivel del NO, los astrocitos son responsables también, de la fasciculación axonal^{82,83} (**Fig 2**).

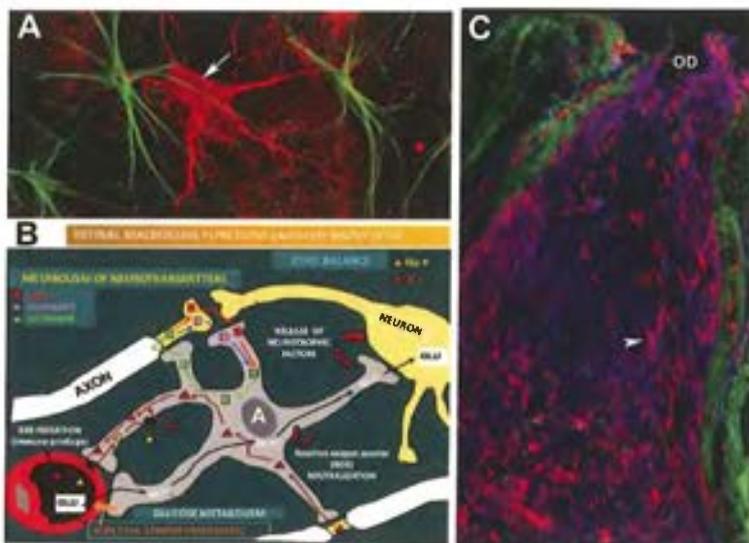


Figura 2. A. Bloqueo del flujo axoplásmico. Célula ganglionar de la retina NF-200 (+) en rojo (flecha), con una acumulación de neurofilamentos en su citoplasma por bloqueo de su flujo axoplásmico, en un modelo de glaucoma experimental. En verde astrocitos GFAP(+). Inmunofluorescencia en montaje plano de retina. B. Esquema de las funciones de la astrogliá. C. Microglía en el nervio óptico. Se observan microglías ramificadas Iba-1+ (cabeza de flecha). Inmunofluorescencia de la sección del nervio óptico. Iba1+ en rojo y GFAP+ en azul. Disco óptico (DO). Modificado de Gallego et al., 2012. y Salazar et al., 2019^{59,84}.

En la capa superficial de fibras nerviosas existe un segundo tipo morfológico de astrocitos, de cuerpo celular robusto y prolongaciones no tan largas, cuya función consiste en aislar los axones del NO del resto de los tejidos circundantes formando una serie de membranas conocidas como limitantes gliales: La membrana limitante de Elsching, que aísla los axones de las CGRs de la superficie vítrea y el Menisco Central de Kuhnt, que situado por debajo del tejido anterior, ocupa la excavación central del disco óptico, rodeando a su vez a la arteria y vena central de la retina^{73,74}. El papel principal atribuido a estas limitantes es la de constituir una barrera equivalente a la barrera hematoencefálica, que impida el paso de moléculas entre el NO y los tejidos adyacentes, en este caso el humor vítreo^{74,85} (Fig 3 A, B1, B2; Fig 6 A1) .

2.1.3. La región prelaminar

En la región prelaminar (RP), los axones de las CGRs realizan un cambio de trayectoria, curvándose 90° para dirigirse al quiasma óptico. Esta zona es

conocida también como la región coroidea de la lámina cribosa⁸⁶⁻⁹⁰. En esta región se pueden diferenciar dos zonas dependiendo de la organización, disposición, densidad y morfología de los astrocitos, así como de la forma que estas células tienen de fascicular a los axones. Estas dos áreas son la región prelamina anterior y la RP posterior^{73,74} (**Fig 3A**).

2.1.3.1. Región prelamina anterior

En la RP anterior, los astrocitos se caracterizan por presentar una morfología estrellada con cuerpo celular delgado. Su disposición está muy relacionada con el patrón de distribución que presenta el sistema vascular⁷⁴.

La agrupación de los cuerpos celulares sobre los vasos, y las prolongaciones primarias que parten de los astrocitos van a formar estructuras, que, en cortes transversales, aparecen como celdillas por cuyo interior se disponen las fibras nerviosas, que están agrupadas en haces. La disposición de los astrocitos en este nivel refleja su función de soporte y protección con respecto a las fibras no mielinizadas en el lugar en el que giran 90°. Estos astrocitos también pueden tener un papel mecánico importante, ya que podrían impedir la posible compresión y fricción entre los axones. Esta estructura es relativamente elástica si se compara con la rigidez de la lámina cribosa escleral. Esta elasticidad puede mejorar o prevenir un daño irreparable de las fibras nerviosas cuando el disco se hincha por edema de papila o neuritis⁷⁴ (**Fig 3 C1, C2**).

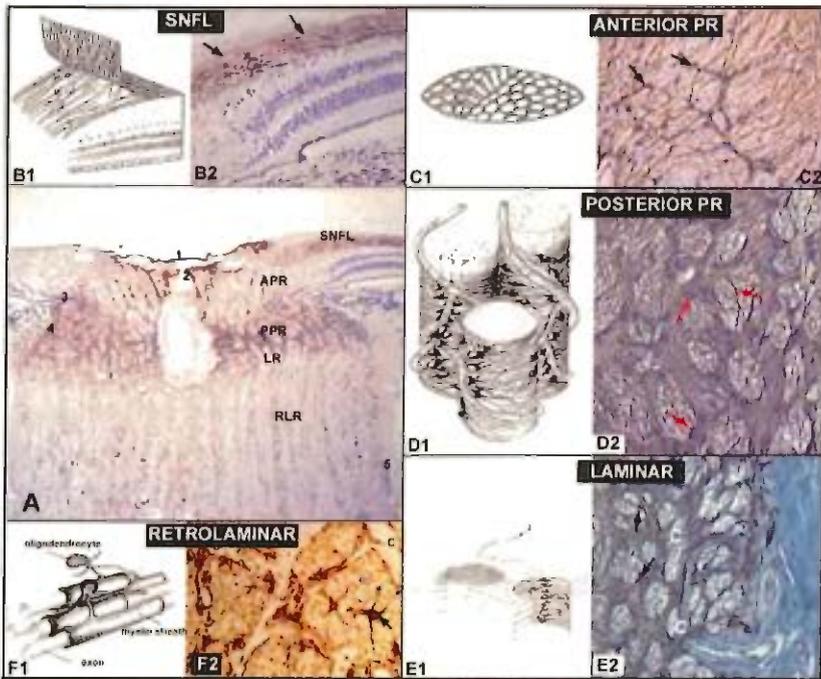


Figura 3. Morfología y distribución de los astrocitos del nervio óptico humano (NO). **A.** Sección histológica de la cabeza del NO. Capa superficial de fibras nerviosas (SNFL), región prelaminar anterior (APR), región prelaminar posterior (PPR), región laminar (LR) y región retrolaminar (RLR). (1) Membrana limitante interna de Elschnig, (2) Menisco central de Kuhnt, (3) tejido intermedio de Kuhnt, (4) tejido de Jacoby, y (5) manto glial periférico de Graefe. **B.** Capa de fibras nerviosas superficiales: (B1) esquema tridimensional y (B2) sección histológica. **C.** Región prelaminar anterior: (C1) esquema tridimensional y (C2) gloarquitectura. **D.** Región prelaminar posterior: (D1) esquema tridimensional de los tubos gliales y (D2) gloarquitectura. **E.** Región laminar: (E1) esquema tridimensional con los poros cubiertos de astroglia y (E2) sección histológica. **F.** Región retrolaminar: (F1) esquema de la vaina de mielina formada por oligodendrocitos y (F2) sección histológica [astrocitos (flechas), colágeno (C), oligodendrocitos (O), vasos (v)]. Inmunohistoquímica de PAP: GFAP-PAP-hematoxilina (A, B2, F2) y tinción de GFAP Calleja (C2, D2, E2) (B1, C1, C2, D1, F2, E1. Modificado con permiso de Salazar et al., 2019⁵⁹.

2.1.3.2. Región prelaminar posterior

La estructura en forma de cesta de la RP anterior se sustituye en la RP posterior por tubos gliales. Los astrocitos de esta región tienen cuerpos gruesos y forman tubos gliales a través de los cuales corren los axones. Estos tubos gliales pueden tener la función mecánica de resistir las presiones B que se

originan en este nivel cuando los ojos se mueven. Los tubos rodean las fibras nerviosas como una vaina. Varios datos parecen apoyar esta función glial en la RP posterior: primero, la abundancia de GFAP proporciona a las prolongaciones astrogliales cierta resistencia a la tracción⁹¹. Por lo tanto, la riqueza de proteína GFA observada en microscopía electrónica en las células astrogliales de esta área estaría proporcionando una cierta fuerza de tensión a las prolongaciones astrogliales^{73,74,90,92} y, en segundo lugar, la presencia de desmosomas⁹³ y uniones gap⁹⁴ apoya esta posibilidad. Ambos tipos de unión pueden tener un papel importante en el mantenimiento de la red astrogliar a través de la cual pasan los axones, ya que incluso bajo presiones osmóticas elevadas, las uniones gap permanecen intactas. Además, estos tubos gliales están organizando los haces axonales preparándolos para la entrada a la región laminar (RL), que se ve claramente en la zona de transición entre ambas regiones donde se puede observar cómo los tubos gliales se emparejan perfectamente con los poros cribosos^{73,74,86}.

2.1.3.2.1. Membranas limitantes

En la región prelamina, nos encontramos con otras dos membranas limitantes gliales: el tejido intermediario de Kuhnt, que separa el NO de la retina, y que se continua posteriormente con la membrana limitante de Jacoby, que aísla el NO del tejido coroideo circundante^{73,74,86,93,95} (**Fig 3A**).

Ambas membranas limitantes están formadas por astrocitos de cuerpo celular grueso que se disponen en 4-5 capas densamente empaquetadas constituyendo una barrera de separación entre el NO, la retina y la coroides⁷³. La función de barrera está respaldada por la existencia de uniones estrechas entre los astrocitos del tejido intermediario de Kuhnt y las células del epitelio pigmentario de la retina, así como por la presencia de desmosomas entre los astrocitos y la membrana limitante externa⁹⁵. Esta función de barrera podría explicar la gran cantidad de fragmentos de mielina y cuerpos densos fagocitados y degradados por los astrocitos que forman estas membranas^{73,96}.

Otra función atribuida fundamentalmente a los tejidos de Kuhnt y de Jacoby, es la de actuar como cojinetes que amortiguan los rozamientos que tienen lugar en los pequeños desplazamientos del NO durante los

movimientos del globo ocular. De este modo se evita el sufrimiento de las fibras nerviosas que se están introduciendo por las zonas periféricas del nervio. Esto puede ser corroborado por la disposición paralela de las ramificaciones astrogliales que se encuentran unidas entre sí por numerosos desmosomas, así como por la gran cantidad de filamentos intermedios existentes en estas ramificaciones, que proporcionarían cierta rigidez y fuerza tensional a las prolongaciones^{73,74,90,91,93,95}.

2.1.3.2.2. Microglía

Al igual que ocurre en el resto del nervio, en esta región, además de los astrocitos nos encontramos con células de microglía. Estas células son un subtipo de glía del sistema nervioso central, que se activa como respuesta al daño neuronal^{97,98}. En el tejido normal estas células están quiescentes y tienen forma ramificada con un núcleo pequeño y un cuerpo celular con varias prolongaciones (**Fig 2C**).

En la cabeza del NO normal estas células microgliales quiescentes (que son HLA-DR, CD45 e Iba-1 positivas) se localizan en las paredes de los grandes vasos, rodeando los capilares en las columnas gliales de la región prelaminar y en los poros cribiformes de la región laminar. En caso de daño moderado o severo de la cabeza del NO, la microglía se activa^{99,100}, formando acúmulos de grandes células ameboides en la lámina cribosa y rodeando los vasos sanguíneos^{101,102}.

2.1.4. La región laminar

La lámina cribosa (LC) forma una banda de tejido conectivo denso y compacto a lo largo del agujero escleral. Su disposición en forma de tamiz (la lámina cribosa) transmite los haces de axones del nervio óptico y los vasos retinianos centrales a través de una serie de aberturas (poros) redondas u ovaladas rodeadas por fuertes trabéculas¹⁰³. En ojos normales el número de poros que forman la LC está comprendido entre 550-650. Histológicamente, se ha estimado que el diámetro de los poros varía entre 10 y 100µm y que éste disminuye hacia la parte posterior de la LC^{104,105}. El armazón principal de la LC es fibroelástico y está formado por expansiones esclerales, que se alternan con una serie de láminas gliales en forma laminar. Las placas de la LC están compuestas de elastina; colágeno de tipos I, II, IV y VI; laminina; y

proteoglucano heparán sulfato^{90,106-108}. Los colágenos y las fibras elásticas actúan como amortiguadores de la tensión que soporta esta zona del NO. Los proteoglucanos juegan un papel importante en las propiedades biomecánicas de los tejidos, de tal manera que, al ocupar un volumen extenso en relación con sus pesos moleculares, pueden comprimirse ante una carga y expandirse cuando desaparece. Como en el NO, hay un gradiente de presión hidrostática desde el disco a la región retrolaminar¹⁰⁹; las propiedades de estas moléculas son importantes para suavizar el gradiente de presión¹⁰² (Fig 3 A, E1, E2).

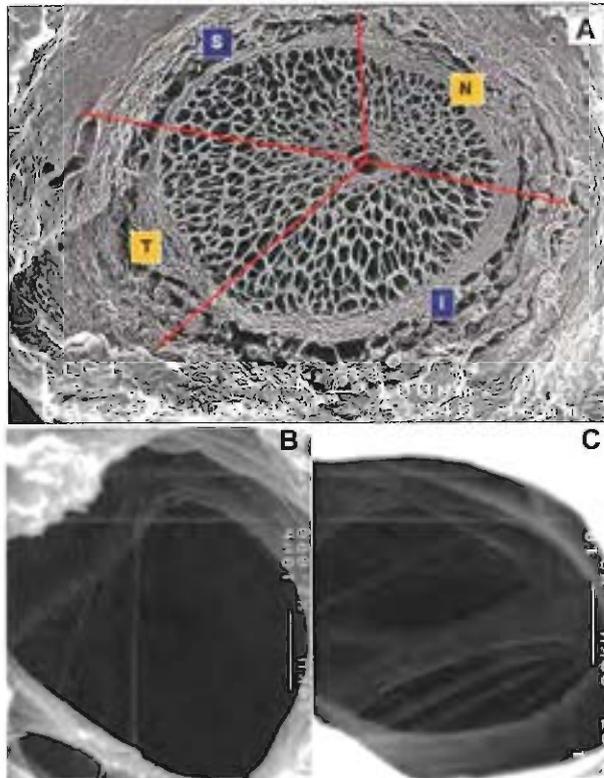


Figura 4. A. Región laminar de la cabeza del nervio óptico: Sectores superior (S), nasal (N), inferior (I) y temporal (T). B, C. Detalle de los poros cribiformes: (B) poro cribiforme nasal y (C) poro cribiforme inferotemporal. (A-C) microscopía electrónica de barrido con digestión del tejido nervioso por tripsina. Modificado con permiso de Ramírez et al.^{59,110}.

Utilizando la digestión con tripsina para el tejido nervioso y la microscopía electrónica de barrido, es posible apreciar la estructura de las placas de la LC. Existen variaciones regionales en la forma de las placas de la LC. Por tanto, los cuadrantes superior e inferior de las láminas de la LC, son más delgados y dispersos, lo que da lugar a la formación de poros más grandes que en los cuadrantes nasal y temporal^{65,104} (**Fig 4 A, B, C**). Hay dos tipos de células que recubren las placas de la LC: las células de la LC y los astrocitos. Las células de la LC, se han descrito como grandes, planas, anchas y poligonales GFAP (-), alfa-actina de músculo liso (alfa-SMA)+, células que poseen múltiples prolongaciones celulares¹¹¹. Sin embargo, adquieren una forma más ovalada in situ¹¹². Aunque las células de la LC residen dentro de la LC, los astrocitos GFAP (+) se encuentran en las aberturas de las placas junto a los haces de axones, y transversales a estos^{102,111}. Las evaluaciones estructurales muestran que las células de la LC son alargadas con abundantes microfilamentos y orgánulos de actina citoplásmica, con un retículo endoplásmico rugoso activo, un aparato de Golgi bien desarrollado y una banda densa de heterocromatina a lo largo de la membrana nuclear¹¹³. Las células de la LC producen un aumento de la expresión de proteínas de matriz extracelular (MEC) cuando están expuestas a estimulación mecánica¹¹⁴. Estas células, actualmente se reconocen como un sitio importante de daño para las CGRs en el glaucoma primario de ángulo abierto. Dentro de la LC, las células tienen importantes efectos sobre el entorno de la MEC y la supervivencia de las CGRs, de hecho, la señalización autocrina o paracrina de los factores de crecimiento entre las células de la LC puede desempeñar un papel en el mantenimiento de un mecanismo homeostático dentro de la LC humana¹¹⁵. Los axones de las CGRs atraviesan los poros de la LC y la mayoría de ellos, siguen una trayectoria de curso directo. Sin embargo, entre el 8 y el 12% se pueden desviar para pasar a través de los poros cribiformes de las áreas central y periférica del disco óptico. En consecuencia, estos axones podrían ser más vulnerables a las alteraciones de la LC¹⁰⁹.

Se ha demostrado que existen correlaciones significativas entre el área, la convexidad y la relación del aspecto de un poro y el nivel de agresión biomecánica de los tejidos neurales dentro del poro, observándose la relación entre la forma de los poros y la lesión del tejido neural para las configuraciones no deformadas. Cuando se deforman por la tensión del aro inducida por la

(PIO), los poros se hacen más grandes y convexos, lo que posiblemente reduce el riesgo de más agresiones¹¹⁵. También se ha visto que el daño del anillo neuroretiniano en el glaucoma moderado se produce principalmente en las regiones inferotemporal¹¹⁷ y superotemporal¹¹⁸, mientras que las lesiones del anillo neuroretiniano en el glaucoma avanzado, se encontraron principalmente en la región nasal¹¹⁸. Quigley y Addicks¹¹⁹ realizaron una evaluación histológica de los axones del NO en la LC y encontraron que la pérdida de los axones se producía en todas las regiones, pero era mayor en las regiones superior e inferior de la LC. Además, el patrón de la pérdida de axones se correspondía con diferencias regionales en la estructura de la LC, que contenía poros más grandes y haces más delgados en las regiones superior e inferior⁶⁶.

2.1.4.1. Glioarquitectura de la región laminar

Con respecto a la glioarquitectura de esta región, existe una marcada disminución del tejido glial, que solo cubre la cara interna de las placas de la LC. Los astrocitos tienen un cuerpo celular grueso similar a los de la RPP, pero forman una sola capa que cubre la pared interna de los poros de la LC. La función de estas células es brindar soporte funcional a los axones y sintetizar macromoléculas de la matriz extracelular, para poder soportar las fuerzas de cizallamiento y estiramiento generadas por el desplazamiento de la LC por la acción de la PIO^{73,74,86,120} (**Fig 3 E1 y E2**).

El núcleo de las placas cribiformes está separado de los astrocitos por una capa continua y bien definida de colágeno tipo IV, laminina y proteoglicano heparán sulfato. Estas macromoléculas forman parte de la membrana basal de los astrocitos y contribuyen a formar una red de material filamentoso. Esta membrana basal cumple una función estructural al proporcionar un sustrato flexible para la unión celular. Además, la laminina juega un papel importante en la regulación de la diferenciación celular y la proliferación de tejidos neurales^{102,109}.

Las células están ancladas a la membrana basal por glicoproteínas de membrana con propiedades adherentes, habiéndose identificado en el NO uno de los principales tipos de moléculas de adhesión, las integrinas¹⁰².

Con respecto a su origen embriológico, los elementos gliales de la cabeza del NO derivan de las células del ectodermo, pero las células mesenquimales de la cresta neural explican el desarrollo del tejido y las células de la LC¹¹³. Es posible que las células de la LC sean precursoras de los astrocitos o se conviertan en astrocitos porque existe una gran subpoblación de astrocitos GFAP en el cerebro^{121,122}. Por tanto, las células de la LC pueden ser un subconjunto de astrocitos GFAP (-), pero diferentes de los astrocitos normales de la cabeza del NO, debido a las diferentes morfologías y propiedades de inmunotinción¹¹².

2.1.4.2. Biomecánica de la región laminar

Se piensa que la LC es el lugar donde se puede producir el daño más importante a los axones de las CGRs en el glaucoma. Ésta es una región muy interesante desde el punto de vista biomecánico, ya que, dentro de este lugar, existe una discontinuidad en el recubrimiento corneo-escleral que constituye un punto débil en los sistemas de carga mecánica y, por lo tanto, es aquí donde se pueden concentrar las fuerzas¹²³.

Un aumento de la PIO puede actuar mecánicamente en los tejidos del ojo, produciendo deformaciones y tensiones, que serán mayores o menores según la geometría y las propiedades materiales de cada ojo. Cuando los niveles de estrés y tensión superan la tolerancia fisiológica de las células del tejido, pueden inducir la remodelación del tejido conectivo (aumentar la producción o eliminar colágeno y elastina), en un intento por volver a la homeostasis mecánica ambiental¹²⁴. Este aumento del tejido conjuntivo podría alterar gravemente el flujo sanguíneo por compresión de los vasos derivados del círculo de Zinn-Haller y por tanto afectar la nutrición en la región laminar. Hay que tener en cuenta que todo esto podría ocurrir con la PIO dentro de la normalidad, en ojos que son particularmente susceptibles al estrés relacionado con la PIO^{125,126}. Se cree que los trastornos del tejido conectivo, relacionados con la PIO, pueden hacer que las laminillas anteriores de la LC cedan o se destruyan, transfiriendo así la carga a las laminillas adyacentes en una cascada de daño que ayudaría a causar, junto con la pérdida de axones, la excavación glaucomatosa^{127,128}.

La LC forma una barrera entre dos compartimentos diferencialmente presurizados: el espacio intraocular, con mayor presión (PIO) y el espacio retrobulbar, con una presión retrobulbar del líquido cefalorraquídeo (PRLC) menor, formándose por tanto un gradiente de presión a través de la LC. La diferencia de presión entre los dos compartimentos se denomina diferencia de presión translaminar (DPTL) y se define como $PIO - PRLC$. A una PIO determinada, los sujetos con una PRLC más baja tienen una DPTL más grande, lo que puede resultar en la deformación posterior de la LC^{129,130}. La capacidad de la LC para tolerar una DPTL dada sin deformarse puede estar asociada con las propiedades del material (flexibilidad, rigidez o rigidez estructural) y geometría (grosor, forma o curvatura) de la LC y los tejidos conectivos peripapilares^{128,129}. Basándose en la noción de que la dinámica de la presión translaminar puede influir en la deformación de la LC y en el transporte axoplásmico del NO, se puede especular que los ojos con una DPTL más grande o un gradiente de presión translaminar mayor (GPTL) pueden tener una mayor susceptibilidad al daño glaucomatoso. La deformación posterior de la superficie anterior de la LC se considera una de las manifestaciones clave de la neuropatía óptica glaucomatosa¹²⁸.

Un alto gradiente de presión translaminar puede inducir el bloqueo del flujo axoplásmico dentro de las fibras del NO a nivel de la LC^{131,132}. El GPTL puede verse influenciado por las propiedades de las otras estructuras, como una baja PRLC¹³³⁻¹³⁵ y una LC más delgada, los cuales aumentan el GPTL^{131,136-138}. Sabemos, que un grosor corneal central (GCC) más delgado es un factor de riesgo para la conversión de hipertensión ocular en glaucoma primario de ángulo abierto^{139,140} debido a que una córnea delgada induce una medición de la PIO falsamente baja y se asocia a un complejo de NO más susceptible. Sin embargo, los estudios histológicos han encontrado que no existe una correlación significativa entre el GCC y el grosor de la LC^{141,142}.

La deformación, el estrés mecánico y el consiguiente aumento del colágeno en la LC hacen que los axones sufran deformaciones y estrés mecánico a su paso por los poros de la LC. Esto puede producir una disfunción mitocondrial, que conduce a una menor producción de energía, desencadenando un bloqueo del transporte axoplásmico de moléculas, entre las que existen factores neurotróficos como el BDNF, que se originan en el

cerebro. Estos factores neurotróficos se transportan hacia el soma de las CGRs. La disminución de estos factores, que son importantes para la regulación del metabolismo y la supervivencia celular, puede conducir a la progresión de la muerte de las CGRs por apoptosis. Por tanto, la alteración del flujo axoplásmico sería uno de los primeros eventos que inducen la apoptosis de las CGR en el glaucoma. Como ya se ha comentado, el estrés mecánico generado por la PIO produce la reactivación de los astrocitos, provocando la remodelación de la MEC. Las integrinas actuarían como mecanosensores intercomunicando los astrocitos con la MEC. En esta remodelación, hay un aumento de colágenos tipo VI y IV (siendo este último un constituyente de la membrana basal del astrocito) que modificará la estructura original de la LC, los proteoglucanos y glucosaminoglicanos también pueden modificarse y las fibras elásticas degenerar. Todo ello conduce a la alteración biomecánica del tejido anteriormente descrito⁵⁹.

La MEC también es responsable de proporcionar señales de adhesión, controlando así las funciones de las células y la supervivencia celular. Los astrocitos reactivos aumentan la actividad de las metaloproteinasas de la matriz (MMPs), que son enzimas involucradas en la remodelación de la MEC de tal manera que pueden degradar las moléculas de adhesión celular para permitir la movilidad celular. Por tanto, los cambios en los componentes específicos de la MEC como el aumento de la MMP-9 o la pérdida de laminina, pueden interrumpir las interacciones célula-célula y MEC-célula, lo que podría provocar, en el caso de las CGRs, la muerte celular por apoptosis⁵⁹.

Las Tenascinas representan componentes clave de la MEC con un importante impacto en el desarrollo del SNC. Varios estudios han indicado, que desempeñan un papel crucial en el crecimiento y la guía axonal, la sinaptogénesis y la formación de límites. Estas funciones no solo son importantes durante el desarrollo sino también para la regeneración en diversas condiciones patológicas. La tenascina C representa un modulador clave en el sistema inmunológico y en los procesos inflamatorios¹⁴³. No solo participa en la formación de barreras, sino que también es un componente de la cicatriz glial después de una lesión. Además, podría estar implicado en la reactivación de los astrocitos que desempeñan un papel crucial en la fibrosis glaucomatosa del NO¹⁴⁴.

2.1.5. La región retrolaminar

Esta zona se extiende desde el final de la LC hasta el lugar por donde entran los vasos sanguíneos centrales, arteria y vena central de la retina (ACR, VCR) en el NO. La región retrolaminar (RRL) forma parte de la porción intraorbitaria del NO y como tal, está rodeada por las vainas meníngeas: duramadre, aracnoides y piamadre. Estas dejan dos espacios denominados subdurales (entre la duramadre y la aracnoides) y subaracnoideos (entre la aracnoides y la piamadre). Esta región se distingue por la aparición de los oligodendrocitos que mielinizan los axones desde esta zona, al resto de la vía visual (**Fig 5 A, B y C**). Los haces de axones están dispuestos en forma poligonal y rodeados por tabiques de tejido conectivo. Estos septos están adheridos periféricamente a la piamadre, a la LC en su porción anterior y al tejido conjuntivo de la adventicia de la ACR en su porción central.

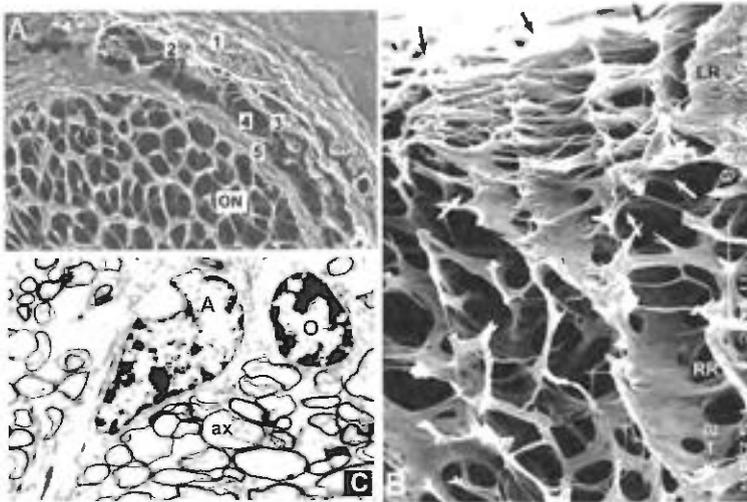


Figura 5. Región retrolaminar. **A.** Vainas meníngeas que rodean la región retrolaminar del nervio óptico (ON). (1) duramadre, (2) espacio subdural, (3) aracnoides, (4) espacio subaracnoideo y (5) piamadre. **B.** Septos conectivos. Las flechas indican la región laminar (LR). Región retrolaminar (RR). **C.** Microscopía electrónica de transmisión que muestra los astrocitos (a), los axones mielinizados (ax) y los oligodendrocitos (O). (**A, B**) Microscopía electrónica de barrido con digestión del tejido nervioso por tripsina. (**C**) Microscopía electrónica de transmisión. Tomado de Salazar et al., 2019⁵⁹.

Estos tabiques también son responsables de conducir los vasos hacia el interior del NO⁷³. El diámetro del axón junto con el espesor de la mielina¹⁴⁵, el entrecruzado¹⁴⁶ y el espacio paranodal¹⁴⁷ determina las propiedades funcionales de los nervios¹⁴⁸. El diámetro del axón se ha utilizado para determinar la velocidad de conducción a lo largo de varias vías. Por lo tanto, esto indica que existe un fuerte vínculo entre la estructura y la función en el sistema nervioso central. La caracterización de las propiedades estructurales de los axones ha demostrado ser útil para explorar la patología del estado neurológico¹⁴⁶. En los axones, las mitocondrias se acumulan alrededor de las áreas de mayor demanda energética, como los nodos de Ranvier, en los que el ATP es necesario para mantener la actividad de las bombas de iones Na/K ATPasa energéticamente demandantes^{149,150}. Las mitocondrias cambian su morfología de acuerdo con el estado energético de la célula en procesos denominados de fusión y fisión¹⁵¹.

2.1.5.1. Macroglía y microglía de la región retrolaminar

Hay tres tipos de células gliales en esta región: i) Astrocitos que contribuyen a la fasciculación de los axones y su separación de los vasos sanguíneos y el tejido conectivo. En esta región, la principal fasciculación de los axones la realizan los septos conectivos; ii) Microglía que son células escasas, pero son, en proporción, similares a las del resto del NO; iii) Los oligodendrocitos que son los responsables de la formación de las vainas de mielina de los axones (**Fig 3 F1, F2; Fig 2C**).

La aparición de mielina en esta zona hace que el grosor del nervio aumente al doble del nivel observado en la LC, pasando de 1,5mm a 3mm. La mielinización del nervio es necesaria para la conducción saltatoria del impulso nervioso. La ausencia de mielina puede ser letal, y esto se ha demostrado en animales que tienen una mutación en las proteínas de mielina como la proteína proteo lipídica (PPL) y la proteína básica de la mielina (PBM). Además, la desmielinización de los axones provoca disfunciones neurológicas como las que se observan en la esclerosis múltiple⁵².

En cultivos celulares, se ha demostrado que los oligodendrocitos y astrocitos se originan a partir de un precursor común, las células bipotenciales A2-B5+¹⁵²⁻¹⁵⁴. Estos pueden generar tanto una subpoblación de astrocitos

denominados tipo 2 como de oligodendrocitos, por lo que se les ha denominado progenitores de astrocitos oligodendrocitos tipo 2 (O-2A)^{154,155}. La diferenciación de los progenitores O-2A en astrocitos tipo 2 requiere señales ambientales como la interacción del factor neurotrófico ciliar (CNTF)¹⁵⁶ con componentes de la MEC¹⁰⁵. La ausencia de estas señales ambientales genera oligodendrocitos^{157,158}.

La maduración de los precursores de oligodendrocitos se produce en una serie de etapas reconocidas por la expresión de diferentes antígenos de superficie, por las características morfológicas y de motilidad y por la respuesta a factores de crecimiento específicos¹⁵⁹. Los precursores de los oligodendrocitos A2B5+ inmaduros son muy móviles. Tienen una morfología bipolar característica y expresan antígenos de superficie que incluyen la glucoproteína NG2 y el gangliósido GD364. A medida que el precursor madura, se vuelve menos móvil y aparecen más prolongaciones. Aunque conserva su positividad para A2B5, comienza a expresar antígenos adicionales, que incluyen un antígeno denominado POA⁴³, que es reconocido por el anticuerpo monoclonal O4 (células O4+)¹⁶⁰. En una etapa posterior de maduración, se expresan niveles altos de galactocerebrósido, que es el principal glucolípido de la mielina¹⁵⁴.

La elaboración de vainas de mielina está asociada con la expresión de componentes específicos de mielina como la proteína de mielina básica (MBP) y la proteína Proteo lipídica (PPL)^{53,96}.

La proliferación del precursor de oligodendrocitos es inducida por diferentes mitógenos en diferentes etapas del desarrollo. El precursor del oligodendrocito inmaduro A2B5+ prolifera principalmente en respuesta a un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y, en menor medida, al factor de crecimiento de fibroblastos de tipo II (BFGF)¹⁶¹. Los precursores de los oligodendrocitos O4+ más maduros no responden al PDGF pero retienen su respuesta proliferativa al BFGF.

Estudios experimentales con colorantes lipofílicos han demostrado que el origen de los oligodendrocitos precursores del NO se encuentra en el suelo del III ventrículo, produciendo una migración desde esta zona al quiasma y posteriormente al NO¹⁶². La producción de tenascina C por los astrocitos

regula la migración de precursores de oligodendrocitos al nivel de la LC¹⁶⁰. Se ha sugerido que los precursores de la glía utilizan señales moleculares similares a las que guían a los axones durante el desarrollo del SNC. Estas señales se han caracterizado como netrina-1 para los oligodendrocitos y semaforina-3 para las células astrogiales¹⁶³.

Los oligodendrocitos serán los responsables de la formación de la vaina de mielina, mientras que los astrocitos tipo-2 se encargarán del mantenimiento de los nodos de Ranvier, controlando las concentraciones de iones perinodales y el suministro de nutrientes al axón⁵². Los nodos de Ranvier son las áreas del axón donde se interrumpe la mielina. Su importancia radica en que la propagación de los potenciales de acción se produce al saltar de un nodo a otro, lo que conlleva una mayor eficiencia en la conducción nerviosa. Los astrocitos envían prolongaciones perinodales que rodean la membrana plasmática axonal amielínica. Esta asociación sugiere que puede jugar un papel importante en la fisiología del nodo, de tal manera que se pueden crear condiciones específicas para generar potenciales de acción¹⁶⁴. Los astrocitos, por tanto, podrían sintetizar y renovar los canales iónicos de la membrana nodal. Además, los canales de sodio de los astrocitos perinodales podrían estar implicados en la homeostasis iónica del espacio perinodal, en el que el ion amortigua el espacio perinodal dependiendo de la actividad eléctrica del nodo⁵². Existe otro tipo celular en relación con los nodos de Ranvier llamado NG2-glia. Estas células expresan el proteoglicano sulfato de condroitina NG2. La NG2-glia comparte muchas características morfológicas con los astrocitos, pero no parecen expresar los marcadores de astrocitos maduros convencionales (GFAP, vimentina, S-100, glutamina sintetasa) y no contienen filamentos gliales intermedios. Sin embargo, las NG2-glia, en el SNC, no solo se han considerado células progenitoras de oligodendrocitos adultos (OPC) en función de su fenotipo antigénico, sino que también son equivalentes a las células O-2A. El posible papel de estas células podría ser monitorizar y responder rápidamente a los cambios en la actividad axonal, lo que da como resultado una respuesta a la lesión estereotipada y posiblemente la regeneración de oligodendrocitos remielinizantes¹⁶⁵. No obstante, otros autores han encontrado expresión de NG-2 en astrocitos y confirman la naturaleza no selectiva de la expresión de NG-2 ya que algunas poblaciones de astrocitos expresan el antígeno¹⁶⁶.

En la RRL, como en las otras partes del nervio, existe un tejido glial formado por astrocitos de cuerpo grueso, que separan la piamadre de los axones del NO. Se le denomina manto glial periférico de Graefe. Las características de este manto glial son similares a las de las otras membranas gliales limitantes descritas previamente en el NO^{73,74,96} (**Fig 3 A**). Además, en estos astrocitos subpiales se ha descrito la existencia de invaginaciones en las membranas plasmáticas denominadas vesículas caveolares, así como microfilamentos contráctiles. La función de ambos es iniciar la contracción del manto glial periférico de Graefe en respuesta a las tensiones que pueden producirse en las vainas meníngeas del NO¹⁶⁷.

2.2. Alteraciones de la matriz extracelular asociadas al glaucoma

Además del posible papel de la elevación de la PIO y su duración en el desarrollo de la lesión del NO y su LC, la propia MEC tiene un importante papel en la patogénesis de la excavación del disco óptico, dado que la susceptibilidad al daño por la hipertensión ocular está influida por la variabilidad individual.

Se han descrito cambios en la MEC de la LC en el glaucoma utilizando técnicas de inmunohistoquímica¹⁶⁸, demostrándose una marcada pérdida de elastina con cambios en su organización fibrilar, incremento del colágeno tipo VI en todos los estadios de la enfermedad, incremento del colágeno tipo I en las fases avanzadas, así como del colágeno tipo IV y otras moléculas de las membranas basales de las regiones prelaminar y laminar. También existe un incremento de elastina en la RPL de los ojos con lesión glaucomatosa avanzada¹⁶⁹.

Durante el desarrollo del glaucoma, el componente celular de la LC, astrocitos, fibroblastos y células de la LC, pueden cambiar sus actividades celulares dando lugar a una MEC alterada que se sumaría a los cambios estructurales¹⁷⁰. Por tanto, el aumento crónico de la PIO va a producir como consecuencia de todos estos cambios, atrofia axonal, aumento relativo de la densidad glial, y engrosamiento de los septos fibrosos en la LC y RRL. Estos septos al contraerse progresivamente y rodear los haces de axones llevarían a la compresión y estrangulamiento de las fibras nerviosas, lo cual en los estadios avanzados de la enfermedad resultará en una pérdida inexorable de la visión.

2.2.1. Colágenos

En todos los estadios del glaucoma, se produce un incremento de la densidad y cantidad del colágeno VI en la LC¹⁶⁸ y también en los casos donde se genera estrés tisular, sugiriendo, por tanto, que se trata de una forma de colágeno reactiva dentro del NO. Además, en el glaucoma avanzado, bandas de colágeno I, se compactan en las láminas cribiformes cerca del NO mielinizado¹⁷¹.

Estudios de microscopía electrónica, han demostrado que, en la LC, se produce una disminución del número total de fibras colágenas alrededor de las fibras elásticas¹⁷², generándose por tanto una nueva redistribución de los distintos tipos de colágeno a nivel de la LC glaucomatosa en las áreas expuestas al estrés. Esta situación da lugar a un cambio en las propiedades mecánicas del tejido durante el proceso glaucomatoso.

Los estudios llevados a cabo sobre la composición de los aminoácidos característicos del colágeno (hidroxiprolina, hidroxilisina y prolina) en el glaucoma han manifestado la existencia de un aumento de su concentración en el disco óptico junto con una disminución de estos a nivel escleral^{172,173}.

Las células de la LC, producen cambios en el microambiente, producción y secreción de la MEC a través de la modulación específica de los niveles de RNAm¹⁷⁴, existiendo un aumento de los niveles de RNAm de colágeno tipo I, cuando se aumenta la presión en cultivos de células de LC. También se produce un incremento del RNAm del colágeno tipo IV, en la mayoría de las células astrogliales de la región prelaminar¹⁷⁵. Estudios previos habían demostrado por inmunocitoquímica la abundancia de membranas basales, que contenían colágeno tipo IV a ese mismo nivel en ojos con glaucoma^{168,176}, lo cual sugiere que los astrocitos son los responsables de la síntesis de las membranas basales. En ojos normales, las membranas basales en esta región están asociadas a los vasos sanguíneos de las columnas gliales.

En la LC, sólo unas pocas células GFAP (-) expresan RNAm del colágeno tipo IV (células de la LC). En ojos normales las células de la LC expresan RNAm del colágeno IV, siendo a ese nivel GFAP (+) y por tanto astrocitos^{177,178}. En la región RL, las células de astrogliá que rodean los septos piales, también expresan RNAm de colágeno IV^{177,178}.

2.2.2. Membranas basales

Constituidas por una línea bien definida de colágeno IV, laminina y proteoglicano heparán sulfato, que separa los astrocitos del centro de las laminillas, la membrana basal constituye el sustrato flexible para la unión celular^{176,179}. Las células se unen a la membrana a través de receptores, siendo uno de los más importantes encontrados en el NO de los primates, las integrinas¹⁸⁰.

En el glaucoma existe un incremento de la densidad de las membranas basales en las regiones prelaminar y lámina cribosa. Los astrocitos de estas regiones son la fuente de su síntesis, como fue demostrado por la expresión del RNAm del colágeno IV, pudiendo representar una respuesta a la pérdida de los axones¹⁷⁵.

2.2.3. Proteoglicanos

En el glaucoma se produce un marcado descenso en la cantidad del ácido hialurónico en la RRL, indicando una mayor susceptibilidad de esta zona¹⁸¹. En monos con glaucoma inducido, se describe un aumento de los proteoglicanos condroitin sulfato y dermatan sulfato¹⁰⁷. Este incremento se produce, porque en el NO son muy abundantes y actúan como reservorios de factores de crecimiento que pueden ser liberados como respuesta al daño tisular. Además, poseen la propiedad de almacenar agua, pudiendo funcionar como amortiguadores para poder soportar los cambios de presión ocular¹⁰⁷.

2.2.4. Fibras elásticas

Con el aumento de la PIO se producen cambios importantes en las fibras elásticas¹⁷¹. Mediante técnicas de inmunofluorescencia, se ha encontrado una pérdida de su estructura tubular y un patrón irregular de las fibras que permanecen intactas. Los agregados de material positivo para la elastina están presentes en la LC, tanto en humanos como en monos con glaucoma inducido, apareciendo además unas fibras elásticas con apariencia curvada, siendo su aspecto normal recto¹⁸². Otros autores, también han descrito la presencia de masas granulares de elastina, así como desorganización de las fibras elásticas¹⁶⁸. En glaucomas avanzados existe en la LC, una marcada disminución de la elastina y también la presencia de RNAm

para elastina en las láminas cribiformes comprimidas, habiéndose descrito una regulación al alza del RNAm en casos de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA)¹⁷¹. La degeneración elastótica, produce una alteración persistente de la función de la LC en el glaucoma y los cambios estructurales generados, pueden persistir después de la disminución de la PIO. Estas propiedades alteradas incrementan la susceptibilidad del tejido hacia un mayor daño, incluso con niveles bajos de estrés por PIO, contribuyendo a la progresión del glaucoma.

Los astrocitos del NO producen componentes microfibrilares elásticos *in situ* e *in vitro*, con un predominio de fibrilina-I, que también puede formar parte de las fibras elastóticas^{171,183}. En el glaucoma existe un aumento de inmunorreactividad de fibrilina-I, sin una aparente regulación al alza en la expresión génica, lo que indica que este aumento de expresión se produciría en etapas precoces del glaucoma¹⁸⁴.

2.3. Cambios en las células gliales

2.3.1. Microglía

Es característico de estas células su rápida activación en respuesta a una amplia variedad de agresiones. Al activarse se produce un cambio en su fenotipo, adquiriendo la capacidad migratoria y convirtiéndose en una célula presentadora de antígenos (Ags), con capacidad para inducir la expresión de nuevas proteínas, citoquinas y receptores. Sus marcadores celulares son el HLA-DR y el CD45, marcadores que también están presentes en monocitos y macrófagos.

En el tejido glaucomatoso, la microglía se relaciona con los vasos sanguíneos y cuando se activa aparece formando grupos celulares en la región coriorretiniana peripapilar¹⁰¹, dando lugar a una barrera lineal discontinua en el parénquima cercano a los vasos de la coriocapilar¹⁰¹. A medida que el NO glaucomatoso se desorganiza y remodela, los vasos sanguíneos se hacen permeables y se compromete la barrera hemato-retiniana. Con su posición estratégica, la microglía actúa como un factor protector frente a la barrera dañada¹⁰¹. Esta distribución de la microglía activada dentro de la región peripapilar corioidea, explica en parte los intensos cambios progresivos, que se producen en esta región, en el ojo con glaucoma¹⁰¹.

La microglía activada, se comporta como potentes células, capaces de producir enzimas para la degradación y remodelación tisular, con capacidad para fagocitar tejido neural dañado, sintetizar citoquinas y otros factores que pueden activar o inhibir células de alrededor y presentar Ags a las células hematógenas para producir respuestas inmunológicas. Existe evidencia de que el sistema inmune está relacionado con el glaucoma, ya que se han encontrado niveles elevados de autoanticuerpos contra proteínas retinianas en pacientes glaucomatosos que pueden provocar citotoxicidad neuronal¹⁸⁵. Podría ocurrir, que, en respuesta a las alteraciones glaucomatosas, las células gliales del NO (astrocitos y microglía, ya que ambas son capaces de expresar el MHC II) iniciaran una cascada inmunogénica caracterizada por la producción de citoquinas, que llevase a la síntesis de anticuerpos con toxicidad directa¹⁸⁶.

2.3.2. Papel de los astrocitos en el glaucoma

Todos los cambios que se producen en el glaucoma están íntimamente asociados con importantes cambios en la distribución y las características celulares de los astrocitos tipo 1B, relacionados con los axones^{187,188}. Los cuerpos celulares de los astrocitos se localizan dentro de los haces de fibras con una intensa inmunorreactividad GFAP+. Los haces de fibras axonales, que están reducidos de tamaño, contienen cuerpos celulares hipertrofiados de astrocitos, que aparecen más redondeados, perdiendo además su disposición lamelar. Los astrocitos retraen sus prolongaciones celulares en las láminas cribiformes y migran hacia los haces de fibras. La mayoría de estas células son de tipo 1B^{187,189}.

Los cambios en la expresión de las moléculas de adhesión celular neuronal (N-CAM), se consideran un signo de activación astrocitaria. N-CAMs son una familia de glicoproteínas de superficie, de las que existen tres isoformas N-CAM 180, N-CAM 140 y N-CAM 120. La unión de N-CAM lleva a cambios en el pH intracelular, calcio y mediadores de señal. En la hipertensión ocular, se produce un incremento de la inmunorreactividad de N-CAM en la mayoría de los astrocitos de la LC y región PL¹⁸⁸, siendo la N-CAM 180 que, al ser más adhesiva se asocia con las moléculas del citoesqueleto, mientras que en el NO normal es la N-CAM 140. Estas interacciones pueden ser importantes para la migración de los astrocitos, permitiendo cambios rápidos en las

interacciones de adhesividad necesarias en la transición de astrocito quiescente a reactivo¹⁸⁹.

Los astrocitos pueden funcionar como células presentadoras de antígenos, desarrollando así una capacidad inmunogénica¹⁹⁰. Esta capacidad se ha activado en el glaucoma como consecuencia de los elevados niveles de citoquinas y/o isquemia. El IFN-gamma, induce una mayor expresión de HLA-DR en los astrocitos de la LC en condiciones normales o durante la isquemia¹⁹¹, esta situación es importante dentro del proceso neurodegenerativo del glaucoma.

La disfunción del astrocito puede alterar el transporte axoplásmico e iniciar los cambios en la fisiología de la LC, que son secundarios al efecto mecánico de la elevación de la PIO o al daño isquémico secundario a la hipoperfusión. El aumento de la PIO produce un desplazamiento de la LC y los astrocitos se verán sometidos al estrés mecánico, lo que estimulará la síntesis de colágeno anómalo^{187,188}. De igual modo, la hipoperfusión comprometerá a la población astrocitaria resultando en su disrupción y muerte¹⁹¹. La hipótesis de que la alteración del metabolismo del astrocito puede predisponer a la pérdida axonal e iniciar los cambios en la estructura cribosa, predice que el colapso de las láminas cribiformes, más que iniciar la pérdida de axones, puede ser el resultado del fallo de los astrocitos (y la concomitante pérdida de los axones). Este papel principal del astrocito en el glaucoma también se afirma en otros estudios^{188,192,193}. Durante las etapas iniciales de activación, el astrocito puede actuar no solo por compromiso de sus funciones de soporte, sino también por efecto tóxico directo en las CGRs. Los astrocitos contienen NOS¹⁹³, enzima productora de óxido nítrico (ON). Debido a que esta enzima está aumentada en el glaucoma¹⁹³, los elevados niveles de ON predispondrán a las CGRs a la muerte celular y exacerbarán las disrupciones de las uniones gap entre los astrocitos¹⁰⁹. La mayor implicación de la disfunción de los astrocitos es que ésta precede a la pérdida de axones de las CGRs. La importancia de estas relaciones astrocito-axón¹⁰⁹ en la patología glaucomatosa, radica en la posibilidad de iniciar una nueva línea de intervención terapéutica, no relacionada con el control de la PIO, para prevenir la muerte de las CGRs.

2.4. Efectos de la hipertensión ocular sobre las células ganglionares de la retina

La PIO elevada provoca la muerte de las CGRs. En modelos experimentales, se ha demostrado que la muerte de estas células ocurre por apoptosis controlada genéticamente¹⁹⁴. Una parte integrante de este proceso es la ruta de las caspasas. Se ha demostrado que las caspasas 3, 8 y 9 están elevadas en las CGRs, en respuesta al aumento de la PIO^{195,196} y también se ha visto que cuando se inyecta un vector viral intravítreo que induce la expresión génica en las CGRs de BIRC4, (un inhibidor de las caspasas), al aumentar la PIO se puede comprobar que la pérdida axonal en estos ojos era significativamente menor que en los no inyectados¹⁹⁷.

2.4.1. Deprivación de neurotrofinas

Cuando se disminuye el flujo axoplásmico para provocar una menor llegada de neurotrofinas a las CGR, lo que ocurre es que la producción de neurotrofinas es ahora generada por las propias CGRs, a través de la producción de TrKB que es transportado retrógradamente al colículo superior y lo estimula para que sintetice BDNF, que es, a su vez transportado a las CGRs¹⁹⁸. Estas células necesitan el soporte de las neurotrofinas para sobrevivir, por tanto, si disminuye el flujo axoplásmico y con ello el suministro de neurotrofinas, las CGRs entran en apoptosis y mueren¹⁹⁹. Aunque aún no se conoce bien cómo afecta el aumento de la PIO a la producción de TrKB en las CGRs, sí que se ha demostrado que un aumento crónico de la PIO provoca una disminución clara en el mensaje de TrKB en la retina²⁰⁰.

2.4.2. Cambios de las CGRs dirigidos a la muerte celular

Las CGRs al encontrarse sometidas a una PIO elevada, comienzan a desarrollar una serie de cambios estructurales dirigidos a la muerte celular. La mayoría de las células mueren por apoptosis, aunque la necrosis puede contribuir en las fases finales. Las neuronas responden directamente a tres causas principales, tales como: la pérdida de soporte trófico, el aumento de los aminoácidos excitatorios (como el glutamato) y el estrés oxidativo^{201,202}. Primero disminuye el árbol dendrítico seguido de una reducción en el tamaño de los cuerpos celulares y sus axones²⁰³. También se produce una reducción

en la producción de neurofilamentos, pero de forma selectiva ya que la α -tubulina producida primariamente en las CGRs no se modifica²⁰³.

La muerte celular se produce en dos fases. En la primera y más rápida, las CGR mueren por apoptosis. En la segunda fase, más lenta, la pérdida neuronal se debe a los efectos tóxicos de las neuronas primarias degeneradas y a la exposición continua a la PIO elevada²⁰⁴. La apoptosis de las CGRs resulta de la activación de la proteína p53 supresora de tumores, que activa la vía de las caspasas. Las caspasas son proteasas reguladoras centrales de la apoptosis²⁰⁵. Estas enzimas están presentes como zimógenos inactivos y una vez activadas comienzan una cascada organizada que conduce a la proteólisis de componentes citosólicos y nucleares clave que desencadenan la destrucción de la célula. Las caspasas pueden activarse por una vía extrínseca o intrínseca. La vía extrínseca implica la interacción de ligandos específicos, como TNF- α , con receptores proapoptóticos de la superficie celular. Sin embargo, la vía intrínseca está regulada por moléculas proapoptóticas liberadas por las mitocondrias²⁰⁶⁻²⁰⁸.

Se ha postulado que, en las CGRs, como en otras neuronas, se produce una “autodestrucción compartimentada”, sugiriendo que dependiendo de la naturaleza y ubicación del daño inicial, la muerte del soma puede estar precedida por una serie de procesos degenerativos que afectan a los axones, las dendritas y las sinapsis neuronales²⁰⁴. Uno de estos procesos autodestructivos es la degeneración walleriana, que ocurre en casos severos de daño axonal (aplastamiento axonal, cizallamiento axonal), que se extiende sincrónicamente a través del axón en días^{209,210}. El segundo proceso autodestructivo, llamado “morir de nuevo”, es provocado por el estrés neuronal general sin un trauma neuronal agudo. Comienza con una desconexión de la sinapsis seguida de una progresión asincrónica del proceso destructivo hacia el soma. En el caso del agonizante, la neurona tiene la oportunidad de regresar si el estrés neuronal disminuye, pero, en la degeneración walleriana, la muerte del soma por apoptosis es inevitable^{211,212}.

2.4.3. Proteínas de shock térmico

Otro efecto del aumento de la PIO sobre las CGRs es la activación de las proteínas de shock térmico que normalmente se elevan en respuesta a un

aumento de temperatura o un insulto isquémico y en retina también por fototoxicidad²¹³. En la HTO se ha detectado una elevación precoz de Hsp72 en la retina que es responsable de la disminución de la muerte de las CGRs. La administración de geranilgeranilacetona²¹⁴ (una proteína de shock térmico) aumenta la expresión de Hsp72 en las CGRs disminuyendo la muerte celular.

2.4.4. Toxicidad por glutamato

Se ha demostrado la existencia de niveles altos de glutamato (neurotransmisor activador) en el vítreo de ojos glaucomatosos y en monos con glaucoma experimental¹⁸³. El glutamato inyectado en el vítreo puede provocar daño en las CGRs²¹⁵. El mecanismo por el que el glutamato daña las CGRs se explica por la gran capacidad excitotóxica de sus niveles elevados que serían secundarios a una disminución de los transportadores de glutamato de las células gliales de la retina²¹⁶.

Como vemos, en el daño glaucomatoso existen infinidad de moléculas implicadas, que actuando a distintos niveles desencadenan la lesión irreversible del NO. Aunque el mecanismo por el que se produce el daño comienza a ser conocido, quedan aún puntos que investigar y aunque la PIO está directamente relacionada con el daño, no es el único factor que debemos controlar en un paciente con glaucoma, ya que también están implicados otros factores como la isquemia del NO y las respuestas inflamatorias.

En resumen, el origen mecánico de la neurodegeneración glaucomatosa intenta explicar el daño del NO por el aumento de la PIO, lo cual, daría lugar a cambios en la MEC, y alteración de las propiedades biomecánicas del tejido, generando la compresión de los axones contra la lámina cribosa modificada, alterando el flujo axoplásmico y produciendo la activación de la astroglia, generándose más NOS-2 y por tanto más óxido nítrico y peroxinitritos, lo que estimularía la apoptosis y por tanto la muerte celular.

3. ORIGEN VASCULAR DE LA NEURODEGENERACIÓN GLAUCOMATOSA

3.1. Estructuras que intervienen

3.1.1. Vascularización de la CSFN

Los vasos que nutren la capa superficial de fibras nerviosas son dependientes de las arteriolas principales de la retina. Los capilares de esta área se continúan con los capilares peripapilares retinianos y la red de capilares peripapilares radiales (CPR) (**Fig 6 A1**). A veces, puede haber una contribución vascular de la región prelaminar por los vasos derivados del sistema ciliar⁸⁶⁻⁸⁹. Los CPR en la retina humana fueron descritos por primera vez por Michaelson²¹⁷ como un plexo único en su distribución hacia el polo posterior que parecía estar orientado en paralelo a los axones de la capa de fibras nerviosas. Henkind²¹⁸ observó que los CPR eran la capa más superficial de capilares que se encuentran en la parte interna de la capa de fibras nerviosas de la retina, y que corrían a lo largo de las trayectorias de los principales vasos superotemporales e inferotemporales hasta 4 a 5mm desde la cabeza del NO. Los CPR tienen un patrón distintivo y fácilmente reconocible de vasos paralelos largos y de diámetro uniforme que permanecen dentro de las capas de la CFNR²¹⁹ (**Fig 6 A2 y A3**). Henkind puso de manifiesto²¹⁸ que, en macacos y humanos, los CPR eran más prominentes en la región del área de Bjerrum y estaban ausentes en la región macular central. Los CPR tienen una trayectoria lineal larga orientada paralela a los capilares adyacentes y se irradian anteriormente desde la cabeza del NO formando solo unas pocas anastomosis con los vasos adyacentes²²⁰. En esta región, las pulsaciones venosas de la retina se producen espontáneamente hasta en el 95% de los ojos humanos normales²²¹. Algunos autores han identificado que determinados factores importantes inherentes a la vena retiniana, así como su relación con las estructuras del disco óptico circundante, pueden influir en algunas características como el diámetro venoso, la presencia de cruces arteriovenosos y la profundidad del tejido, que afectan a los sitios de la pulsación venosa. Los cambios en la distensibilidad venosa pueden afectar a las pulsaciones venosas en diversas enfermedades vasculares de la retina como la retinopatía diabética y la enfermedad oclusiva venosa, así como en el glaucoma²²².

3.1.2. Vascularización de la región prelaminar

Los vasos en la región prelaminar anterior derivan del sistema ciliar desde los vasos de la precoriocapilar coroidea peripapilar y algunas veces desde vasos centrípetos del círculo vascular de Zinn-Haller^{52,86,89,91,223} (Fig 6 B1, B2 y B3).

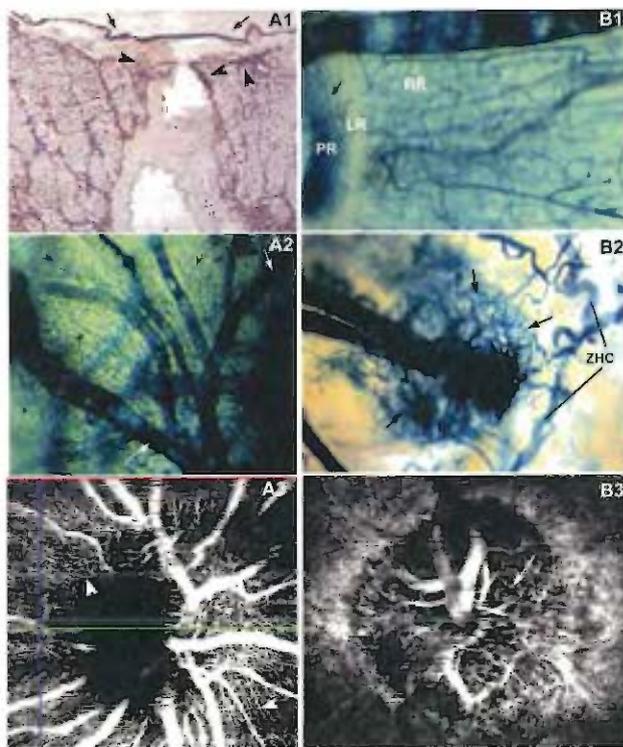


Figura 6. A. Capa superficial de fibras nerviosas (CSFN): (A1) Membrana limitante interna de Elschnig (flechas) y menisco central de Kuhnt (cabeza de flecha). (A2) Vascularización de la CSFN. Ramas principales de la arteria y la vena central de la retina (flecha) y lecho vascular capilar (cabeza de flecha). (A3) Capilares peripapilares radiales (cabeza de flecha). B. Región prelaminar de la cabeza del nervio óptico. (B1) Vista lateral de la vascularización de la cabeza del nervio óptico. Región prelaminar (PR), región laminar (LR) y región retrolaminar (RR). (B2, B3) vascularización de la región prelaminar (flechas). Círculo de Zinn-Haller (ZHC) ((A1) inmunohistoquímica GFAP-PAP-Ünna Tanzer; (A2, B1, B2) técnica de diafanización y relleno vascular con polímeros. (A3, B3) Angiografía por OCT (OCTA) Heidelberg). Tomada con permiso de Salazar et al., 2019⁵⁹.

En la región prelaminar posterior, los vasos sanguíneos penetran en el NO desde la coroides adyacente y se disponen entre las particiones gliales gruesas que forman las paredes de los tubos gliales, rodeándolos^{73,74}. Los vasos, por tanto, discurren periféricamente entre las estructuras que forma la glía para constituir los tubos gliales (Fig 6 B1, B2 y B3; Fig 8 B y C).

Los trabajos de Feilchenfeld, Yücel y Gupta en 2008²²⁴, pusieron de manifiesto en ojos humanos glaucomatosos mediante inmunotinción para nitrotirosina, que tanto los vasos como la glía de la región prelaminar presentaban un daño oxidativo importante.

3.1.3. Vascularización de la región laminar

La LC está irrigada por ramas centripetas que surgen directamente de las arterias ciliares cortas posteriores (ACCP) o del círculo intraescleral de Zinn Haller (Fig 6 B2 y B3; Fig 8 A). Las ACCP se originan en la arteria oftálmica e ingresan al globo ocular de forma lateral, medial o superior al NO, por lo que se denominan ACCPs lateral, medial o superior. El número de estos vasos muestra una marcada variación interindividual (entre uno y cinco)²²⁵, aunque la situación más frecuente es la existencia de dos a tres ACCP (Fig 7 A y C). En el caso de que solo existan dos ACCPs (medial y lateral), estos vasos irrigan la porción nasal y temporal de la coroides, respectivamente, encontrando una zona divisoria (watershed) que es el límite entre los territorios de distribución de las arterias terminales adyacentes (Fig 7 B y D). Dado que la circulación de las arterias ciliares posteriores es la fuente principal de suministro de sangre a la cabeza del NO, la ubicación de la zona divisoria entre las ACCP es crucial en los trastornos isquémicos de la cabeza del NO. Esta línea divisoria suele correr verticalmente en algún lugar del área entre la fovea y la coroides nasal peripapilar²²⁶⁻²²⁸. Por otro lado, si hay tres o más ACCPs, la zona divisoria suele tener forma de Y, y está ubicada en una parte del disco óptico (Fig 7 D). Sin embargo, puede haber diferentes combinaciones de formas en las zonas divisorias cuando hay más de dos ACP, dependiendo de si el área abastecida por cada una de ellas sea un cuadrante o solo un sector. Así, cuando todo el disco óptico se encuentre en el centro de una zona divisoria, ese disco será particularmente vulnerable a la isquemia^{227,229,230}.

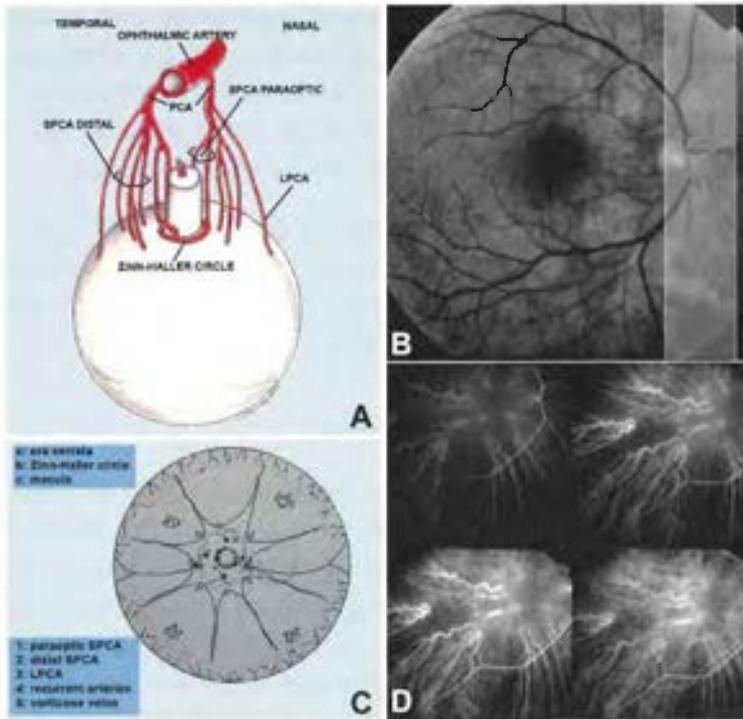


Figura 7. Vascularización del sistema ciliar. **A.** Esquema tridimensional de la entrada de la arteria ciliar en el globo ocular. **B.** Angiografía con fluoresceína que muestra la divisoria de aguas entre los territorios de la ACP (espacio entre líneas). **C.** Esquema de la distribución de las ramas de la 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 (watershed) entre estas ramas [arterias ciliares posteriores (ACP), arterias ciliares posteriores cortas (ACCP), arterias ciliares posteriores largas (ACLPL)]. Tomada con permiso de Salazar et al., 2019⁵⁹.

Las ACCP se subdividen en varias ramas antes de perforar la esclerótica, que rodea el disco óptico. Son dos arterias ciliares largas posteriores (ACLPL) y de 15 a 20 ACCP^{85,231}. Según su penetración escleral, las ACCPs se pueden subdividir en ACCP paraópticas (más cercanas al disco óptico) y ACCP distales^{232,233} (**Fig 7C**).

En cortes histológicos, las ACCP y ACLPL se caracterizan por tener la estructura típica de arterias pequeñas con endotelio y lámina elástica interna en la túnica íntima, dos capas musculares lisas en la túnica media y una adventicia constituida por colágeno de orientación circular. Las arteriolas

derivadas de estas arterias presentan un endotelio recubierto por una membrana basal, una capa muscular discontinua y una adventicia de colágeno continua^{47,234}. En general, dos ACCP paraópticas penetran y rodean el disco óptico que constituye el círculo arterial de Zinn-Haller, que proporciona flujo sanguíneo a la coroides circumpapilar y a las regiones prelaminar y laminar de la cabeza del NO, a través de capilares que se originan directamente del círculo de Zinn-Haller (**Fig 6 B2 y B3; Fig 8 A**).

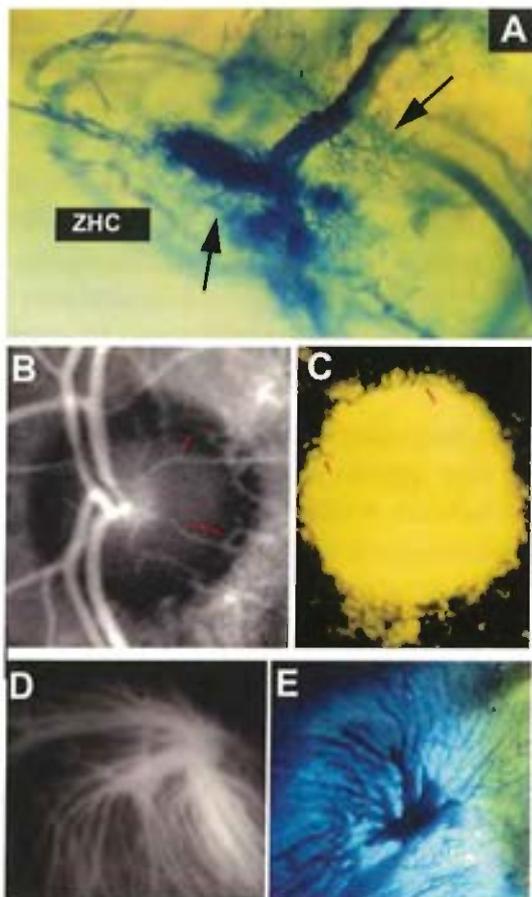


Figura 8. Vascularización del sistema ciliar. **A.** Círculo arterial de Zinn-Haller (flechas) dependiente de dos arterias ciliares cortas posteriores. **B y C.** Ramas vasculares de la coroides peripapilar precapilar. Vasos centrípetos (flechas). **D y E.** Venas vorticosas. **A, C, E.** Técnica de diafanización y relleno vascular con polímeros. **B.** Angiografía con fluoresceína. **D.** Angiografía con verde de indocianina.

El resto de las ACCPs, tanto paraópticas como distales, una vez en la capa vascular coroidea, se dividen sectorialmente formando áreas triangulares hacia las cuatro regiones del globo ocular. Estas ramificaciones arteriales (que generan las arterias coroideas) primero son dicotómicas, formando ángulos agudos. Las ramificaciones posteriores pueden hacerlo desde ángulos agudos hasta ángulos de 180°, llevando durante su recorrido una trayectoria ondulada^{85,231,235}.

La región macular está irrigada por ramas distales de las ACCPs, aunque al contrario de lo postulado por algunos autores²²⁶⁻²²⁸ no existen vasos específicos para esta región²³⁶⁻²³⁹. La región macular está irrigada por una densa red de ramas distales de las ACCPs⁸⁵. Además, esta región corresponde al área de la coroides, que presenta una mayor presión de perfusión sanguínea y mayor flujo^{240,241}. La región peripapilar está irrigada principalmente por ramas paraópticas de las ACCPs y algunas ramas del círculo arterial de Zinn-Haller. Este círculo emite ramas no sólo para la precoriocapilar coroidea peripapilar sino también para las regiones PL y laminar de la cabeza del NO^{218,232,236,241,242}.

Las arterias ciliares posteriores son arterias terminales. Sin embargo, no lo son del todo en el sentido funcional, porque las oclusiones vasculares coroideas se resuelven con frecuencia en cuestión de días^{226,227,239,243}. Hay zonas divisorias (watershed) entre las distintas ACPs. La importancia de la zona divisoria radica en que, en el caso de una caída en la presión de perfusión en el lecho vascular de una o más de las arterias terminales, la zona divisoria, al ser un área de vascularización comparativamente pobre, es más vulnerable a la isquemia^{226,227}. La existencia de estas zonas divisorias se ha demostrado entre ACP²²⁶, ACCP²³⁹, ACCP y ACLP²⁴⁴, arterias ciliares anteriores y ACPs^{50,243}, lóbulos de la coriocapilar^{243,245,246} y en las venas vorticosas²⁴³. Además, su ubicación en la región macular y la cabeza del NO podría implicar una mayor vulnerabilidad de estas áreas a la isquemia crónica²²⁷.

Los sistemas arterial y venoso de la coroides no son paralelos como lo son en la mayoría de los sistemas del cuerpo. La mayoría de los vasos de la coroides más externa son principalmente venas, con la excepción de las cercanas al disco óptico y las ubicadas debajo de la mácula²⁴⁷.

Las venas recogen sangre de la úvea anterior, del ecuador y del polo posterior, para drenar toda la coroides a través de las venas vorticosas. Las vénulas y venas coroideas son más grandes que las arterias y mantienen una trayectoria rectilínea, uniéndose en muchos ángulos agudos antes de terminar en las venas vorticosas^{47,247,248} (Fig 8D y E).

Normalmente, hay cuatro venas vorticosas, dos nasales (superior e inferior) y dos temporales (superior e inferior)²⁴⁹, aunque este número puede variar entre tres y seis. Estas venas se ubican ecuatorialmente (una por cada cuadrante) y forman un receptáculo en forma de botella antes de su perforación escleral, que por tanto está constituida por el encuentro de dos a cuatro dilataciones ampuliformes^{232,236}. Histológicamente, las venas presentan un endotelio (con su membrana basal), una capa muscular irregular y una fina adventicia de colágeno. Las vénulas son muy similares, pero no tienen capa muscular⁴⁷.

Clásicamente, se ha descrito que cada vena vorticiosa y sus afluentes drenan un cuadrante de la coroides con poca o ninguna superposición entre los otros cuadrantes de drenaje adyacentes. Existe un límite o borde (línea divisoria) entre estos territorios²⁵⁰. Estas zonas limitantes están dispuestas en forma de cruz, que cruza cerca del polo posterior, pasando el brazo horizontal por el disco óptico y la mácula, y el brazo vertical entre el disco óptico y la mácula²⁵⁰. Por tanto, el cuadrante temporal en el plano horizontal sería drenado por la vena vorticiosa temporal superior, mientras que el cuadrante temporal inferior sería drenado por la vena vorticiosa temporal inferior. Según esta interpretación, estas zonas divisorias serían regiones que podrían verse más afectadas por oclusiones venosas. Sin embargo, esta interpretación es probablemente incierta ya que estudios más recientes han demostrado que después de la inyección de polímeros coloreados en una vena vorticiosa, es seguida por una salida inmediata de tinte por las otras venas vorticosas, lo que sugiere la existencia de anastomosis en el sistema de drenaje²⁵¹. Por lo tanto, actualmente se acepta que las ramas tributarias de las venas vorticosas están muy anastomosadas en todos los niveles de su rama, pudiendo existir derivaciones entre las zonas divisorias de los diferentes territorios tributarios. En adición los estudios realizados con angiografía fluoresceínica indican que la oclusión experimental en monos de las venas vorticosas origina un déficit

de drenaje como lo indica la persistencia de la fluoresceína en el cuadrante afectado. Sin embargo, la realización de la angiografía a las pocas horas muestra que hay poco o ningún déficit en la zona afectada. Por tanto, la restauración del patrón de flujo normal en la zona comprometida implica la existencia de vías de drenaje alternativas, que podrían deberse a anastomosis venulares. También hay que tener en cuenta que la zona macular y la zona alrededor del NO representan las zonas más distales al drenaje venoso coroideo de las venas vorticosas. Como resultado, estas son áreas donde la presión venosa coroidea es más alta y, por lo tanto, son las áreas que son especialmente sensibles a cualquier obstrucción del drenaje venular^{251,252}.

3.1.3.1. Sistema glinfático y glaucoma

Recientemente se ha postulado que un sistema de transporte paravascular, que está presente en el ojo, es análogo al sistema glinfático descubierto recientemente en el cerebro. Es una vía funcional de eliminación de desechos que promueve la eliminación de solutos intersticiales, incluido el β -amiloide, del cerebro a lo largo de los canales paravasculares²⁵³. El sistema glinfático fue descrito por primera vez por Iliff et al. (2012)²⁵⁴ como una red de canales paravasculares que abarca todo el cerebro, a lo largo del cual una gran proporción de líquido cefalorraquídeo subaracnoideo (LCR) recircula a través del parénquima cerebral,. Esta vía anatómica consta de una vía de entrada de LCR paraarterial, una vía de depuración del líquido intersticial paravenoso y una vía transparenquimal, que dependen del transporte de agua astrogial a través del canal de agua de la acuoporina 4 astrocítica²⁵⁵. Iliff et al., 2013²⁵⁶, propusieron que un sistema glinfático similar o, al menos, un sistema paravascular esté presente en la retina. Wostyng et al. (2015)²⁵⁷ sugirió que el sistema glinfático también puede tener relevancia clínica potencial para la comprensión de la fisiopatología del glaucoma. La presencia de este sistema de depuración apoyaría la hipótesis de que tanto el glaucoma como la enfermedad de Alzheimer pueden ocurrir cuando existe un desequilibrio entre la producción y la depuración de neurotoxinas²⁵⁸. Además, Mathieu et al. (2017)²⁵⁹ proporciona la primera evidencia de que el LCR fluye hacia el NO a través de espacios paravasculares que rodean los pequeños vasos piales perforantes cuando entran en el NO. Esta vía glinfática se compone de espacios centrípetos unidos por las paredes de los vasos sanguíneos en un

lado y los pies terminales de los astrocitos con los receptores de acuoprina-4+ por el otro. Una disfunción en el sistema glinfático en pacientes con glaucoma podría soportar la hipótesis de que una alteración en la circulación del LCR podría contribuir de forma muy importante en su papel al daño glaucomatoso.

3.1.4. Vascularización de la región retrolaminar

La vascularización del NO en esta región varía en función de la ubicación central o periférica del tejido. Así, la zona axial o central se nutre fundamentalmente por los vasos procedentes del sistema de la ACR, mientras que la zona periférica recibe vasos de la ACR a través de sus arterias piales o también de vasos derivados del sistema ciliar desde el círculo arterial de Zinn-Haller y la coroides peripapilar (**Fig 6 B1**) En las zonas más posteriores, la contribución de las ramas de la arteria oftálmica y sus colaterales es importante^{49,52,86,88}.

3.2. Barreras sanguíneas del sistema nervioso central

Debido a la sensibilidad del sistema nervioso central, es necesaria la existencia de estructuras especializadas para mantener un entorno iónico estable que permita las actividades neuronales correctas y aisle las neuronas del LCR y la sangre²⁶⁰. En base a esto, los capilares del SNC tienen uniones celulares estrechas entre las células endoteliales, un bajo número de vesículas pinocíticas y transportadores específicos (la barrera hematoencefálica), de modo que puedan controlar los fluidos y el movimiento molecular, así como proporcionar un efecto de barrera contra la fuga de materiales de los capilares¹¹⁰. En el sistema nervioso central ocular, existen dos tipos de barreras hemato-tisulares: La barrera hemato-retiniana (BHR) y la barrera hemato-nervio óptico (BHNO)¹¹⁰.

Las moléculas se pueden transportar a través de barreras, pero es un proceso altamente regulado. Las moléculas se transportan de dos formas. En primer lugar, la vía paracelular está regulada por la apertura y el cierre dinámicos de las uniones inter-endoteliales. En segundo lugar, la vía transcelular implica la formación de vesículas de transporte especializadas (las caveolas) y el transporte mediado por receptores^{110,261}.

La vía paracelular restringe el paso de solutos de más de 3mm y es la ruta preferida para el paso de agua y pequeños compuestos solubles en agua²⁶². Las uniones entre las células endoteliales están constituidas por uniones estrechas, uniones adherentes y uniones gap. Las uniones estrechas se intercalan con uniones adherentes, que se generan antes que las estrechas favoreciendo su formación. Las uniones gap pueden facilitar el ensamblaje de las uniones estrechas con las adherentes²⁶³. Las principales proteínas de las uniones estrechas son las ocludinas y las claudinas que forman una barrera y regulan la permeabilidad^{264,265}. Además, la ZO-1 es una proteína adaptadora que se conecta al citoesqueleto, pudiendo participar en la contracción de las células y, por tanto, regular la apertura dinámica de las uniones estrechas²⁶⁶. La vía transcelular (o transcitosis) es la vía preferida para el transporte activo de macromoléculas. Se lleva a cabo a través de caveolas y mecanismos de transporte mediados por receptores. En las barreras hemato-nerviosas, la transcitosis es diferente del endotelio, que no forma barrera, por lo que tienen menor número de caveolas (principalmente en el lado de la luz) y expresan menos caveolina-1, receptores de albúmina y otras moléculas. Otras células que regulan BHR y BHNO son los pericitos, que forman parte de la unidad neurovascular. En la retina, la relación entre las células endoteliales y los pericitos es de 1:1, lo que sugiere un papel importante de los pericitos en la BHR. Los pericitos están dispuestos alrededor de los capilares envueltos en la membrana basal y se comunican con células endoteliales, macroglía (astrocitos, glía de Müller), microglía y neuronas. A pesar de la membrana basal de las células endoteliales, ambas células en algunos puntos se separan y los pericitos hacen contacto directo. Este contacto directo pericito-endotelial se establece a través de complejos de unión ubicados en contactos de clavija-encaje en sitios donde la membrana basal está ausente²⁶⁷. Durante el desarrollo, la liberación de PDGF-B por las células endoteliales atrae a los pericitos, formando uniones estrechas inmediatamente después de su reclutamiento. Además, los pericitos pueden atraer células gliales²⁶⁸.

El concepto de la llamada unidad neurovascular (UNV) es más amplio porque las neuronas y las células microgliales forman parte de las células implicadas en la regulación de la barrera sanguínea. Esta unidad neurovascular se compone de²⁶⁵: 1) las uniones estrechas entre las células endoteliales, que restringen la difusión paracelular y “sellan” eficazmente los vasos; 2) la

membrana basal continua que recubre las células endoteliales; 3) los pericitos que están incrustados dentro de esta matriz, ubicada entre las células y los pies endoteliales astrogiales; 4) los procesos de los astrocitos, que se comunican con las neuronas y las sinapsis locales²⁶¹ que cubren los vasos y se conocen como “pies vasculares”; 5) microglía residente, que puede monitorizar su microambiente con sus prolongaciones y responder rápidamente a las agresiones en o cerca de la unión neurovascular; y 6) las neuronas de la retina.

3.2.1. Barrera hemato-retiniana

La barrera hemato-retiniana interna (BHR) se establece mediante las uniones estrechas de las células endoteliales de los capilares retinianos. Estas células, que forman una capa continua, están dispuestas sobre una membrana basal, que está cubierta por astrocitos y los procesos celulares de la glía de Müller, sellando los capilares retinianos. Además, en muchas áreas, la membrana basal se despliega alrededor de los pericitos. Estos últimos no forman una capa continua y, por lo tanto, no contribuyen físicamente a la barrera de difusión. Los pericitos, los astrocitos y la glía de Müller pueden influir en la actividad de las células endoteliales de la retina y, por tanto, en las propiedades de barrera, enviándoles señales reguladoras (como las citoquinas), que indican cambios en el microambiente de los circuitos neuronales²⁶⁹.

3.2.2. Barrera hemato-nervio óptico

Los capilares del NO tienen propiedades de barrera debido a la presencia de uniones celulares interendoteliales estrechas. Además, en el NO, los vasos piales y el tejido intermedio de Kuhnt (ubicado entre las capas externas de la retina y la región prelaminar de la cabeza del NO), que también están compuestos de astrocitos, forman la barrera hemato-tisular¹¹⁰. En el tejido de Kuhnt, la barrera consiste en las uniones estrechas entre los astrocitos de este tejido y el epitelio pigmentario de la retina, además de los desmosomas entre los astrocitos y la membrana limitante externa²⁷⁰. Sin embargo, el tejido del borde de Jacoby, que se encuentra entre la coroides y la cabeza del NO, y está compuesto por astrocitos, tiene defectos en la barrera, lo que permite la filtración de los materiales a través de ellos^{270,271}.

Dado que las células endoteliales de la coriocapilar tienen fenestraciones, gran parte del material se filtra libremente a través del tejido del borde de Jacoby para entrar en la región prelaminar del NO²⁶⁰.

Otro sitio donde la BHNO no es absolutamente perfecta es la región prelaminar. Cuando se utilizó un trazador para analizar la permeabilidad de esta región, se observó que la RPL mostraba una distribución difusa del trazador en sus espacios extracelulares. El trazador se concentró más en la parte posterior de la RPL y se agregó densamente en las columnas gliales y alrededor de los capilares en la cabeza del NO. El borde del tejido de Jacoby estaba densamente infiltrado. La difusión del marcador fue menos extensa en la LC y en la región del NO retrolaminar que en la región prelaminar^{270,272}. Los microvasos de la región prelaminar de la cabeza del NO carecían de las barreras clásicas en el tejido sanguíneo y mostraban una permeabilidad inespecífica, posiblemente mediada por el transporte vesicular²⁷³. La ausencia de BHNO en la región prelaminar anularía las ventajas atribuidas a las barreras en los vasos sanguíneos del NO y podría desempeñar un papel en el desarrollo de neuropatías ópticas no inflamatorias⁵⁹. En el SNC solo hay otro sitio en el que no hay barrera hematoencefálica, el área postrema (una pequeña área ubicada en la pared lateral del IV ventrículo)⁵⁹.

3.3. La disfunción vascular

Los estudios clínicos sobre la influencia de las enfermedades cardiovasculares y la edad en el desarrollo y la progresión de la neurodegeneración glaucomatosa con independencia de la PIO, han establecido, que al ser éstas más prevalentes en los ancianos que en los jóvenes, puede hacer que la edad tenga una influencia indirecta sobre la neuropatía óptica glaucomatosa. Los estudios han puesto de manifiesto que las patologías cardiovasculares pueden producir desregulación del flujo sanguíneo, generando situaciones de isquemia-reperusión que influirían negativamente sobre las estructuras del NO.

3.3.1. El concepto vasogénico. Influencia de las enfermedades vasculares sistémicas sobre la neurodegeneración glaucomatosa

El concepto vasogénico de la patogénesis de la neurodegeneración glaucomatosa es que un fallo en la presión de perfusión (debido a una PIO elevada, alteración en la presión sanguínea o incremento en la resistencia vascular) interfiere con el suministro sanguíneo de la cabeza del NO y esto produce una degeneración isquémica de las fibras del NO en su porción anterior, que desencadenará los consiguientes cambios. Por tanto, la alteración isquémica de la cabeza del NO, puede verse influenciada por una combinación de factores sistémicos y locales que juntos produzcan el daño en dicho nivel.

Los factores sistémicos y enfermedades cardiovasculares asociados con neuropatía óptica glaucomatosa son:

3.3.1.1. La hipertensión arterial sistémica

Los estudios poblacionales han revelado una asociación entre la hipertensión arterial y la PIO alta, siendo significativamente mayor en los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y similar en pacientes normales y con glaucoma normotensional (GNT), un factor de riesgo importante en el GPAA es la hipertensión arterial sistólica no controlada^{274,275} que mostró una correlación significativa de las áreas localizadas de deterioro de la circulación del disco óptico detectadas con AFG en estos pacientes, que además tenían PIO elevada. Del mismo modo también se ha visto una asociación entre la progresión de los defectos del campo visual en el GNT y la presencia de hipertensión arterial²⁷⁶⁻²⁷⁹, asociación, sin embargo, no encontrada por otros autores^{280,281}.

3.3.1.2. La hipotensión arterial sistémica

Estudios en pacientes con hipotensión arterial, que además tenían GNT, han revelado una alta incidencia de presión arterial sistémica baja, con asociación a hipotensión postural que produce defectos glaucomatosos en el campo visual o bien, promueve su deterioro^{278,281}. De forma similar, se ha encontrado que una caída espontánea de la presión arterial, como resultado de un estado transitorio de crisis hemodinámica, da lugar a defectos de tipo glaucomatoso en el campo visual²⁸¹⁻²⁸³.

3.3.1.3. La hipotensión arterial nocturna

Se ha investigado el papel de la hipotensión arterial nocturna en la neuropatía óptica glaucomatosa, comparando las medias de la presión arterial sanguínea nocturna y diurna en pacientes con GNT y GPAA, encontrándose una mayor caída en la presión sistólica que en la diastólica y la presión arterial media durante la noche en aquellos pacientes con deterioro del campo visual, que en aquellos sin él. No hubo diferencias entre los pacientes con GNT y GPAA. Todas las variables de presión arterial nocturna fueron menores en aquellos con deterioro progresivo del campo visual. Otros trabajos también han informado de una caída significativamente marcada de la presión arterial durante la noche en la neuropatía óptica glaucomatosa^{276,284-286}. Por tanto, estos estudios sugieren que la hipotensión nocturna, en presencia de otros riesgos vasculares locales y sistémicos pueden reducir el flujo sanguíneo en la cabeza del NO por debajo de un nivel crítico y por tanto desempeñar un papel en la patogenia de la neuropatía óptica glaucomatosa.

3.3.1.4. Enfermedades cardiovasculares

En pacientes con GNT, varios estudios han demostrado una alta incidencia de trastornos cardiovasculares, que incluyen enfermedad congestiva y crisis hemodinámicas^{277,281,282,287,288}. De manera similar, otras anomalías como arteriosclerosis sistémica y cambios escleróticos en los vasos del NO^{282,289}, enfermedad de la arteria carótida interna y trastornos isquémicos fuera del ojo²⁹⁰ han sido descritos como más prevalentes en pacientes con GNT que en personas normales o con GPAA.

3.3.1.5. Alteraciones vasoespásticas

Se ha postulado que, en la neuropatía óptica glaucomatosa, particularmente en el GNT, la insuficiencia vascular en la cabeza del NO pueda ser causada por vasoespasmo^{291,292}.

En el estudio ocular de las Montañas Azules, se sugirió la posibilidad de una asociación entre un historial de migraña típica y el glaucoma de ángulo abierto²⁹³. Sin embargo, algunos investigadores han señalado que el espasmo en las arteriolas pequeñas es improbable, ya que éstas a nivel retiniano tienen poca cantidad de músculo y tampoco en los capilares, donde los pericitos no

son lo suficientemente fuertes como para mantener un espasmo mantenido suficientemente significativo para causar lesiones^{294,295}.

3.3.1.6. Diabetes mellitus

En el estudio ocular Framingham, la prevalencia de diabetes fue dos o tres veces más alta en personas con PIO por encima de 21mmHg que en sujetos con bajas presiones²⁹⁶. Una incidencia de diabetes, más alta de lo normal, ha sido reportada en el GNT^{287,297}, pero otros lo han negado^{280,281}.

3.3.1.7. La edad

Los estudios han mostrado que la edad constituye un fuerte factor de riesgo para desarrollar defectos del campo visual de tipo glaucomatoso^{298,299}. Sin embargo, parece ser que más que una causa se trata de la asociación que existe con la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares sistémicas que aparecen con la edad.

3.3.1.8. Hipercolesterolemia o hiperlipidemia

Es discutida su asociación o no con el GNT^{290,300}, pero ambas generan aterosclerosis y ésta produce isquemia.

3.3.1.9. Tabaco

Un estudio de caso-control ha encontrado una asociación entre hábito tabáquico y GPAA²⁷⁴.

3.3.1.10. Enfermedades cardiovasculares y neuropatía óptica glaucomatosa

Se ha descrito que los pacientes con GNT tienen una incidencia más alta para asociarse con enfermedades cardiovasculares que el GPAA y la hipertensión ocular^{301,302}.

3.3.1.11. Síndrome de apnea del sueño

La asociación de este síndrome con la neuropatía óptica glaucomatosa y en especial con el GNT³⁰³⁻³⁰⁵, ha sido estudiado, en pacientes con glaucoma de ángulo abierto, encontrándose el síndrome de apnea del sueño en un 2%. En este síndrome, hay episodios recurrentes de interrupción del flujo de las

vías respiratorias superiores durante el sueño; estos episodios pueden ser parciales o completos. Los trastornos cardiovasculares asociados con la apnea del sueño están bien documentados³⁰⁶ y se ha podido ver, como estos pacientes tienen una alta actividad simpática cuando están despiertos, y presentan mayores aumentos en la presión arterial y la actividad simpática durante el sueño.

3.4. La alteración del flujo ocular

En ojos sanos, la retina y la cabeza del NO requieren un flujo sanguíneo constante para mantener sus altas necesidades metabólicas. Por el contrario, los pacientes con glaucoma generalmente sufren un flujo sanguíneo ocular reducido^{307,308}. Sin embargo, el flujo restringido conduce a la atrofia óptica (como ocurre en otras patologías) pero no al daño glaucomatoso. Por tanto, la conexión entre el glaucoma y el flujo sanguíneo no sería la disminución del flujo, sino, más bien su inestabilidad, que provoca un daño repetitivo de la isquemia-reperfusión³⁰⁹. Por tanto, existe una relación entre el daño glaucomatoso progresivo, las fluctuaciones de la PIO, las caídas de la presión arterial y las alteraciones de la autorregulación. Como ocurre en el síndrome de desregulación vascular primaria³¹⁰⁻³¹².

La disminución severa del flujo sanguíneo a un tejido u órgano provoca un infarto (que puede deberse a una inflamación de los vasos o a aterosclerosis). Si la reducción del flujo no es tan severa y es reversible, el daño ocurre por isquemia-reperfusión³⁰⁹. La ausencia de oxígeno y nutrientes en un tejido crea condiciones en las que el restablecimiento de la circulación provoca inflamación y daño oxidativo en lugar de restaurar el funcionamiento normal. Un ejemplo de esta situación es la liberación de factores inflamatorios, como las interleuquinas o los radicales libres, por parte de los glóbulos blancos que llegan nuevamente al tejido. Además, la entrada de oxígeno, cuando se restablece el flujo sanguíneo, puede provocar la formación de especies reactivas de oxígeno que pueden dañar las proteínas y/o los lípidos y por tanto la membrana plasmática. Este daño celular induce la liberación de más radicales libres³¹³. En la cabeza del NO, la isquemia-reperfusión conduce a una lesión leve por perfusión repetida³⁰⁹.

En pacientes con glaucoma, se han registrado altas concentraciones de MMP-9 y endotelina 1 (ET-1) en plasma^{314,315}. Ambas moléculas pueden extenderse desde la coroides a la cabeza del NO y provocar vasoconstricción por la ET-1³¹⁶, así como el debilitamiento secundario de la BHR, por la degradación proteolítica debido a la MMP-9²⁶⁰. Esta última repercusión, en situaciones extremas, conduce a hemorragias en astilla³¹⁷, que aparecen en algunos pacientes. El aumento de ET-1 provoca también otra serie de alteraciones como la remodelación de la MEC^{318,319} (la ET-1 aumenta la expresión de MMPs y sus inhibidores), la alteración del transporte axoplásmico anterógrado y astrogliosis, ya que la ET-1 es un potente mitógeno glial. Además, los episodios de isquemia-reperfusión activan las células microgliales, tanto en la retina (astrocitos y glía de Müller) como en la cabeza del NO³²⁰, dando lugar a los conocidos cambios tisulares.

3.4.1. Neurotoxicidad mediada por los radicales libres en las células ganglionares de la retina

En el metabolismo del oxígeno, las especies reactivas al oxígeno se producen inevitablemente en asociación con la cadena respiratoria mitocondrial: anión superóxido, peróxido y radicales hidroxílicos. Estos son desintoxicados en la retina por antioxidantes endógenos muy efectivos, incluyendo varias enzimas³²¹⁻³²⁵, como superóxido dismutasa (SOD), catalasa o glutatión peroxidasa (GPX), y otras sustancias como glutatión, ácido ascórbico, β -caroteno, melatonina y vitamina E. Durante los periodos de hipoxia, estrés metabólico y otros tipos de estrés celular, las especies reactivas de oxígeno pueden acumularse hasta un punto crítico en el que se alteran las funciones celulares³²⁶. Estos radicales libres infligen un daño severo, no solo en las mitocondrias, sino también en las proteínas celulares, lípidos y ácidos nucleicos, promoviendo la muerte celular²⁰⁴. La formación excesiva de radicales libres es un factor etiopatológico de muchas enfermedades oculares como el glaucoma³²⁷, en las que la desregulación vascular o la isquemia pueden favorecer el estrés oxidativo³²⁸. Esto puede provocar una proliferación de proteínas que no se pueden reparar, una expresión acelerada de MMP-9 y la sobreexpresión de ET-1³²⁹. En principio, los radicales libres podrían estimular los mecanismos neuroprotectores endógenos, pero en fases más avanzadas este efecto se pierde. Por lo tanto, en el glaucoma, la capacidad

antioxidante disminuye y los niveles de glutatión, superóxido dismutasa, catalasa y melatonina disminuyen³³⁰⁻³³².

3.4.2. Papel del óxido nítrico (ON) en la cabeza del nervio óptico

En concentraciones fisiológicas adecuadas, el ON es crucial en el organismo. El ON es producido por una amplia variedad de tipos celulares. En las neuronas, puede funcionar como un neurotransmisor y su liberación por las células endoteliales estimula las células vasculares del músculo liso causando vasodilatación. El ON se sintetiza por acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). Hay tres formas de NOS: dos llamadas constitutivas, las isoformas endotelial (NOS-1) y la neuronal (NOS-3); y una inducible (NOS-2), que no se expresa o muy débilmente en condiciones fisiológicas, pero cuando se expresa puede provocar un exceso de ON en los tejidos³³³⁻³³⁵. En ojos normales, NOS-1 está escasamente presente en los astrocitos a lo largo de la cabeza del NO. En la cabeza del NO glaucomatoso, casi todos los astrocitos son positivos para NOS-1. La inmunorreactividad de NOS-1 está presente en abundancia en toda la región prelaminar y la lámina cribosa y se localiza dentro de la disminuida capa de fibras nerviosas¹⁹³. En el glaucoma, se ha reportado un aumento en la expresión de NOS-2 por los astrocitos reactivos¹⁹³, estando presente en unas pocas células de la lámina cribosa desorganizada del ojo glaucomatoso y no está presente en absoluto en el tejido normal. NOS-3 está presente en ojos normales en el endotelio vascular de pequeños vasos sanguíneos de la región prelaminar. En el tejido glaucomatoso, NOS-3 está presente en los astrocitos y en el endotelio vascular de los vasos grandes y pequeños¹⁹³. El ON en altas concentraciones puede ser neurotóxico. Además, puede llegar a los axones de las CGRs, donde hay altas concentraciones de anión superóxido (radicales libres generados por isquemia-reperfusión), y se pueden formar peroxinitritos. El anión superóxido y los peroxinitritos quedan atrapados en los axones y son esparcidos por el axón hacia la retina y el cuerpo geniculado lateral, induciendo apoptosis en las neuronas^{309,336}.

3.4.3. Efectos de la hipercolesterolemia como factor de riesgo isquémico en la retina

Una dieta rica en colesterol provoca hiperlipemia posprandial con acumulación de quilomicrones. Esta acumulación conduce a una redistribución de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Determinando así la eliminación de las partículas más gruesas, los quilomicrones residuales, que promueven el inicio de la aterogénesis³³⁷. Desde hace algunos años, los alimentos ricos en colesterol se han asociado al desarrollo posterior de complicaciones como la formación de la placa ateromatosa y los depósitos lipídicos a nivel ocular. Estos hallazgos se han reproducido en un modelo experimental de conejo³³⁸, siendo este animal el que reproduce más fielmente la ateromatosis humana^{339,340}. Una de las principales barreras del ojo es la membrana de Bruch, que, por su situación estratégica entre la membrana vascular coroidea y la retina externa, constituye una zona de filtración semipermeable, a través de la cual pasan los nutrientes desde la coriocapilar hacia los fotorreceptores, mientras que los productos de degradación celular de la retina pasan en la dirección opuesta. La acumulación de estos productos de desecho engruesa la membrana de Bruch y la capa basal del EPR⁴⁷. Estos cambios en la retina externa pueden ser consecuencia del estrés metabólico asociado con el metabolismo de los ácidos grasos o de los cambios en la perfusión coroidea por la aterosclerosis³⁴¹. En cualquier caso, los lípidos que se acumulan en una membrana de Bruch alterada estructuralmente provocan una barrera hidrofóbica que puede dificultar el libre intercambio metabólico entre la coriocapilar y el EPR, al interferir con el paso de nutrientes y oxígeno. Esta situación podría contribuir a la pérdida de sensibilidad retiniana y desempeñar un papel patogénico en el desarrollo de diferentes patologías neurodegenerativas oculares como el glaucoma, la degeneración macular o la retinopatía diabética. Por otro lado, los depósitos que se acumulan debajo del EPR, que contienen ácidos grasos insaturados, son oxidados por la luz, fortaleciendo la peroxidación lipídica^{342,343} e influyendo negativamente en la función de la retina.

Los cambios en el complejo de la membrana de Bruch-EPR contribuyen a la muerte de múltiples neuronas retinianas, lo que se traduce en un adelgazamiento y desorganización de sus capas.

El colesterol es esencial para el funcionamiento celular. La principal fuente de colesterol para los fotorreceptores y el EPR proviene del metabolismo de los lípidos extracelulares, como se ha demostrado al detectar los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) nativas a nivel del EPR³⁴⁴, que podría estar involucrado en la producción local de apolipoproteína E (ApoE). La retina también produce localmente partículas de lipoproteínas que contienen ApoE. Estas partículas son secretadas fundamentalmente por la glía de Müller al compartimento extracelular de la retina y al vítreo, desde donde son transportadas al NO³⁴⁵. Asimismo, los astrocitos retinianos asociados a los axones de las células ganglionares participan en la secreción de ApoE. Este transporte de colesterol es fundamental para suministrar a las neuronas de la retina los lípidos necesarios para el mantenimiento y remodelación de su membrana celular. Estudios en ratones deficientes en ApoE han demostrado la presencia de alteraciones en la glía de Müller y en las células amacrinas, generando aberraciones en el circuito retiniano como consecuencia de la alteración local de la homeostasis del colesterol³⁴⁶. En un modelo de conejo hipercolesterolémico, se ha demostrado la pérdida de células en la capa nuclear interna y en la capa de CGRs^{347,348}. Esta pérdida probablemente se deba a la privación del soporte neurotrófico³⁴⁹ y del CNFT (factor neurotrófico ciliar) y al aumento de la proteína GFAP secundaria a la reactivación de las células de Müller^{350,351}. En los conejos hipercolesterolémicos, a la situación de isquemia a nivel de la retina externa inducida por las alteraciones de la membrana de Bruch y en la coriocapilar, se suman el engrosamiento de las membranas basales de los vasos retinianos, que al dificultar el paso de oxígeno y nutrientes hacia el interior de la retina generaría una situación prolongada de isquemia^{348,352}. Esta isquemia crónica podría incrementar la concentración de glutamato extracelular condicionando el daño oxidativo por un mecanismo citotóxico neuronal^{353,354}. Esta situación se puede contrarrestar siempre que los astrocitos mantengan su capacidad de eliminar neurotransmisores citotóxicos y de suministrar factores de crecimiento y citoquinas³⁵⁵.

Los estudios clínicos han sugerido que la hiperlipemia por sí sola puede provocar un cambio estructural en el sistema vascular retiniano y coroideo que, con el tiempo, podría provocar disfunción retiniana. Esta situación de isquemia crónica está presente en casos de ceguera prevalentes

como glaucoma, degeneración macular asociada a la edad o retinopatía diabética³⁵⁶⁻³⁵⁸. Esto es de suma importancia, ya que hoy conocemos por estudios epidemiológicos la relación entre las lesiones vasculares retinianas y la incidencia de lesiones en tejidos no oculares que parecen estar vinculadas a los factores comunes de los efectos microvasculares. Las estatinas son fármacos que disminuyen el colesterol. El tratamiento de conejos hipercolesterolémicos con una dosis de estatinas no hipolipemiente, reduce el daño ultraestructural coroideo inducido por una dieta sostenida y enriquecida con colesterol³⁵⁹. Esto implica un mayor flujo coroideo y, en consecuencia, una oxigenación de la retina externa, reduciendo la isquemia crónica³⁴⁸. Es bien sabido que las estatinas pueden ejercer efectos pleiotrópicos o independientes de la bajada del colesterol³⁵⁶, que implican la restauración de la función endotelial, la estabilización de la placa ateromatosa, la reducción del estrés oxidativo o la bajada de la inflamación ocular³⁶⁰⁻³⁶². Estos efectos son potencialmente decisivos para mantener la normalidad endotelial y la función del músculo liso y por tanto la dilatación vascular dependiente del endotelio, todo ello gracias al mantenimiento ultraestructural de las células endoteliales y de las células del músculo liso vasculares, al mantener específicamente las organelas citoplasmáticas y el sistema caveolar.

En resumen, en el origen vascular de la neurodegeneración glaucomatosa, el flujo vascular alterado a nivel de la cabeza del NO sería la principal causa de isquemia, dificultando la nutrición axonal y el flujo axoplásmico. La ausencia de los mecanismos normales de autorregulación del flujo sanguíneo, darían lugar a fenómenos repetidos de isquemia-reperusión, generándose altas concentraciones de anión superóxido y peroxinitritos quedando atrapados en los axones e induciéndose la apoptosis en las neuronas, lo cual conducirá a la neurodegeneración glaucomatosa.

4. EL INMUNO PRIVILEGIO DEL OJO

El privilegio inmunológico es la afección en la que determinadas respuestas inmunitarias se suprimen o excluyen en determinados órganos. El privilegio inmunológico está bien desarrollado en tres regiones del cuerpo: el ojo, el cerebro y el útero³⁶³. Fue descrito por primera vez por Peter Medawar en su estudio de injertos de piel alogénicos colocados de forma heterotópica en la cámara anterior del ojo y en el cerebro de los conejos³⁶⁴. El privilegio inmunológico es una propiedad de ciertos tejidos en los que se suprimen las respuestas inmunitarias a los antígenos extraños, en particular a los aloantígenos, e incluso se inhiben por completo. Se cree, que este privilegio inmunológico es una adaptación para reducir la lesión inmunomediada en células que tienen una capacidad de regeneración limitada o nula³⁶⁵. Normalmente sirve como un mecanismo homeostático que preserva la función normal en los tejidos, particularmente aquellos que están altamente especializados o tienen una capacidad limitada de renovación, como el ojo y el cerebro³⁶⁶. A simple vista, el privilegio inmunológico se describió hace más de 130 años, pero su importancia no se apreció hasta principios de la década de 1950. Las investigaciones que comenzaron en la década de 1970 marcaron el comienzo de una nueva era, revelando que se debe a procesos anatómicos, fisiológicos e inmunorreguladores que previenen la inducción y expresión de la inflamación inmunomediada³⁶⁵.

En el ojo, el privilegio inmunológico promueve la supervivencia de los injertos tumorales intraoculares al inhibir los efectores inmunitarios tanto adaptativos como innatos³⁶⁷, mientras que dichos injertos en sitios corporales convencionales conducen a un rechazo inmunológico agudo e irreversible³⁶⁸.

El ojo y el sistema inmunológico utilizan varias estrategias diferentes pero relacionadas que previenen o alteran las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas en los ojos: ignorancia inmunológica, tolerancia periférica de antígenos derivados del ojo y el desarrollo de un microambiente inmunosupresor intraocular³⁶⁷. Al limitar la inflamación intraocular, el privilegio inmunológico preserva la integridad del eje visual y, por lo tanto, previene la ceguera³⁶⁸. La integridad del eje visual es esencial para enfocar las imágenes en el plano retiniano. Otra ventaja del privilegio inmune es que ciertas células que componen el ojo (endotelio corneal y retina

neurosensorial) son incapaces de replicarse y no pueden regenerarse después de una lesión y menos tras una inflamación destructiva³⁶⁷. La cámara anterior, la cavidad vítrea y el espacio subretiniano son compartimentos oculares inmunológicamente privilegiados³⁶⁹⁻³⁷¹. Además, ciertos tejidos oculares funcionan como sitios inmuno-privilegiados. Esto es cierto en el caso de la cornea³⁷², el EPR³⁷³ y la retina neuronal³⁷⁴.

Cada vez está más claro, que el privilegio inmunológico no tiene como objetivo suprimir por completo las respuestas inmunes en el órgano diana, sino más bien mantener un nicho inmunológico especializado y estrictamente regulado para preservar la integridad de órganos especialmente vulnerables, como el cerebro y el ojo^{363,367}. En contraste con la opinión anterior de que el privilegio inmunológico se mantiene por la exclusión de las células inmunes, ahora se acepta, que el estado de privilegio se conserva mediante mecanismos activos que suprimen las respuestas a los antígenos dentro de los tejidos privilegiados³⁶⁵. ACAID (cámara anterior-asociada inmuno desviación) se definió como una respuesta inmune sistémica desviada, estereotípica y específica de antígeno en la que los efectores de la inflamación inmunológica de tipo Th1 (células T que median una sensibilidad retardada y células B que secretan anticuerpos que fijan el complemento)³⁷⁵ son selectivamente deficientes³⁷⁶⁻³⁷⁹. Ahora sabemos que ACAID da como resultado la activación de una respuesta de anticuerpos alterados con supresión de células T de las respuestas Th1 y Th2³⁸⁰. Otros mecanismos que contribuyen a mantener el estado de inmuno-privilegio ocular incluyen la reducida expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en las células oculares y la existencia de un ambiente intraocular antiinflamatorio³⁸¹.

El inmunoprivilegio está mediado por mecanismos tanto activos como pasivos³⁶⁷. El ojo es privilegiado en parte por las barreras hemato-oculares que incluyen el iris, el cuerpo ciliar y el epitelio pigmentado de la retina, así como por la vascularización retiniana³⁸². Debido a que la barrera hemato-ocular no es completamente impermeable, las células y moléculas de la inmunidad innata y adaptativa todavía pueden acceder a los compartimentos internos del ojo. En respuesta a esta amenaza para la visión, el ojo tiene un factor inmunomodulador y antiinflamatorio soluble y de superficie celular en los fluidos oculares y en las superficies de las células parenquimatosas³⁸². Así, el

humor acuoso contiene péptido intestinal vasoactivo (VIP), somatostatina, hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH), péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), factor inflamatorio de migración de los macrófagos (MIF), el mediador de la apoptosis Fas ligando (CD95L) y TGF- β 2³⁶⁷. Las células del parénquima ocular que expresan moléculas que pueden modular los mecanismos efectores inmunitarios incluyen la córnea, el EPR y el iris. Entre las moléculas de la superficie celular que promueven el inmuno privilegio ocular, están el CD95L, inhibidores del complemento (CD46, CD55, CD59 y la proteína relacionada con el receptor del complemento, Crry) el inmuno co-estimulador B7-2 (Cd86) o el citotóxico T linfocito antígeno4 (CTLA4)³⁶⁷.

Aunque el ojo es un sitio inmunoprivilegiado y tiene mecanismos para interferir en el desarrollo de la inflamación inmunitaria, bajo ciertas condiciones patológicas, el inmuno privilegio se acaba y se produce la inflamación severa^{363,367}. Este proceso contribuye a la patogénesis de muchas enfermedades oculares³⁸².

4.1. Implicación de los procesos autoinmunes en la patogenia de la neurodegeneración glaucomatosa

La presencia de gammapatía monoclonal³⁸³ y de anticuerpos séricos contra rodopsina³⁸⁴, así como de proteínas de shock térmico, incluyendo hsp 60³⁸⁵, hsp 27, y la α -cristalina³⁸⁶ en pacientes glaucomatosos, orientan hacia la influencia de los factores inmunológicos en esta patología.

Se ha descrito la presencia de anticuerpos séricos frente a γ -enolasa en el 20 % de pacientes con glaucoma³⁸³. Esta enzima glicolítica se encuentra en distintas formas, α (en algunos tejidos), β (en músculos) y γ (específica del tejido nervioso encontrada sólo en neuronas)³⁸⁷. Esta última se ha identificado como uno de los autoantígenos de la retinopatía asociada al cáncer (CAR) que es un síndrome paraneoplásico del carcinoma de células pequeñas de pulmón y de otros tumores malignos³⁸⁸. Actualmente se piensa que la γ -enolasa es un importante autoantígeno, en algunos pacientes con hipertensión ocular y puede estar en relación con la patogénesis molecular del glaucoma.

En pacientes con glaucoma, se detectó la presencia de anticuerpos séricos frente a glutatión S-transferasa (en la banda de 29 KDa del western blot) identificada como GST^{185,384,386,389}, llegándose a la conclusión que la GST constituye otro antígeno retiniano que reconoce el suero de los pacientes con glaucoma. Las GST catalizan la conjugación del glutatión reducido con una variedad de electrolitos que incluyen conocidos carcinógenos y varios compuestos, como resultado del estrés oxidativo, incluyendo DNA oxidado y lípidos. Además, el nivel de expresión de GST es un factor determinante de la sensibilidad de las células a un amplio espectro de tóxicos químicos y al propio estrés oxidativo³⁹⁰. Las enzimas citosólicas se codifican en al menos cinco familias de GST α , π , μ , σ , ó^{391,392}. Estando presente en las células del SNC y de la retina, así como en otras partes del cuerpo. Siendo sus subclases, similares en varios tipos de mamíferos³⁹³.

Altos niveles de GST en las CGRs sugieren la existencia de un mecanismo nativo de neuroprotección en las células gliales que conjugan los tóxicos con el glutatión mediante la acción de la GST³⁹⁴. Esto puede ser un mecanismo importante de las respuestas adaptativas de la retina en el glaucoma, ya que el estrés oxidativo y la generación de especies reactivas del oxígeno parecen estar implicados en la muerte celular durante la degeneración neuronal glaucomatosa^{395,396}. Los elevados títulos de anticuerpos hacia GST en algunos pacientes con glaucoma podrían significar la respuesta de los tejidos al estrés oxidativo o al daño como consecuencia del proceso de neurodegeneración glaucomatosa.

También se ha analizado la relación entre las proteínas del shock térmico y el daño glaucomatoso³⁹⁷, observándose títulos de anticuerpos séricos frente a estas proteínas, mayores en los pacientes con glaucoma, que en los controles. Se ha visto que están implicadas en estados tóxico-metabólicos agudos y en enfermedades degenerativas, inflamatorias y neoplásicas a nivel neuronal³⁹⁸⁻⁴⁰⁰. A nivel de la retina, la familia de hsp 27 se induce de forma inmediata tras estados de hipertermia, luz e insultos químicos (en ratas y conejos)^{401,402}. Se ha demostrado un aumento de hsp 60 y hsp 27 en el nervio óptico y en la retina de ojos glaucomatosos, tanto en GPAA como en glaucoma normotensional¹⁸⁹. Esto sugiere que las proteínas del Shock térmico pueden ser componentes de los mecanismos de defensa

naturales, tanto de la retina como del NO, que aumentan en la neuropatía óptica glaucomatosa.

En el glaucoma, podrían ser diana de una respuesta inmunológica implicada tanto en el inicio como en la evolución de la enfermedad⁴⁰³.

Se han estudiado otros anticuerpos frente a distintas proteínas⁴⁰⁴ como los anticuerpos IgA e IgG, séricos y en humor acuoso, frente a β -2 glicoproteína, concluyendo que la patogenia del glaucoma podría estar relacionada con factores inmunológicos. También se ha estudiado la presencia de anticuerpos antifosfolípido en suero y humor acuoso de pacientes con glaucoma⁴⁰⁵, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con glaucoma y los controles. Así, la respuesta inmunitaria, estimulada por distintas proteínas, podría tener un papel clave en la génesis y evolución del daño glaucomatoso del nervio óptico.

Otra proteína que ha sido directamente implicada en el daño glaucomatoso del NO es la endotelina-1, péptido vasoactivo de 21 aminoácidos que se procesa y secreta localmente en el ojo⁴⁰⁶⁻⁴⁰⁸, con mayor presencia a nivel del iris, coroides, retina, cabeza del NO, cuerpo ciliar, cristalino y endotelio corneal. También está presente en humor acuoso y vítreo⁴⁰⁹, así como en el EPR, plexiforme interna, células ganglionares y pericitos de la retina⁴¹⁰. La endotelina-1 tiene un importante efecto en la regulación de la dinámica del humor acuoso y se ha relacionado directamente con el daño glaucomatoso⁴¹¹, donde se ha podido ver como los niveles de endotelina-1 en humor acuoso de pacientes con glaucoma son mucho más elevados que los pacientes control. Situación que se repite en los estudios experimentales⁴⁰⁹. Por tanto, parece que esta proteína también estaría implicada en la patogenia de la neurodegeneración glaucomatosa.

4.2. La inflamación como mecanismo fisiopatológico

Los mecanismos patogénicos del glaucoma incluyen el proceso inflamatorio desencadenado por la respuesta inmune. En el glaucoma humano y experimental, se ha reportado una activación crónica de la microglía en la retina y en el NO, así como una alteración de las células T, aumento de la producción de autoanticuerpos, depósitos de inmunoglobulinas en la retina y activación del complemento^{412,413}.

Aunque la respuesta inmune en pacientes glaucomatosos puede ser inicialmente beneficiosa para reparar el tejido, el fallo de los mecanismos inmunorreguladores relacionados con el estrés crónico de esta patología podría tener consecuencias neurodegenerativas. La microglía estaría involucrada en esta respuesta inmune^{414,415}. En el SNC, la función principal de la microglía es la vigilancia continua del parénquima nervioso. De esta forma, se encarga de limpiar los tejidos y limitar las consecuencias neurodegenerativas del estrés⁴¹⁶.

La activación de la microglía es una señal de que se está produciendo un proceso inflamatorio en el SNC⁴¹⁷. La microglía activada actúa como un fagocito, eliminando las neuronas apoptóticas (las CGRs en el caso del glaucoma), restos celulares y patógenos. Estos últimos son reconocidos por la microglía a través de los receptores toll-like (TLR), cuya activación provoca la secreción de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , ON y prostaglandinas que inducen el proceso neurodegenerativo⁴¹⁸.

En la cabeza del NO glaucomatoso humano, la microglía puede expresar varias MMPS y sus inhibidores, lo que sugiere que podrían participar en la remodelación de la matriz extracelular, que es clave en la fisiopatología del glaucoma⁴¹⁹. Además, se ha encontrado en el glaucoma humano una mayor expresión de TLRs 2,3 y 4, proteínas de choque térmico (HSP) HSP27, HSP60 y HSP72, así como proteínas adaptadoras y quinasas características de la cascada de señalización de TLR^{386,420-422}. De esta forma, la TLRs y el aumento de la HSP podrían contribuir a la activación del sistema inmunológico innato en esta patología⁴²³. Se ha postulado que la aparición del glaucoma también podría estar mediado por un mecanismo autoinmune como vimos en el apartado anterior.

Los autoanticuerpos pueden unirse a antígenos en la superficie de las células o capturar antígenos circulantes, formando inmunocomplejos que pueden acumularse en los ganglios linfáticos o en diferentes órganos. Los inmunocomplejos tienen el potencial de activar la cascada del complemento por la vía clásica^{424,425}. Aunque los autoanticuerpos pueden ser destructivos, sabemos que también actúan como protectores, ya que pueden ayudar a eliminar el daño celular y promover la reparación celular⁴²⁶. En esta línea, pueden enmascarar el autorreconocimiento frente a los autoanticuerpos

patógenos, neutralizar citoquinas inflamatorias como el TNF- α , mediante anticuerpos frente a citoquinas, y tener una función inmunomoduladora²⁰². La disminución de la reactividad de estos autoanticuerpos protectores podría provocar una pérdida de la defensa inmune, aumentando el riesgo de desarrollar glaucoma, tanto a nivel experimental como humano^{205,427}.

La participación de la respuesta inmune celular contra componentes neuronales ha sido confirmada por la presencia de células T y macrófagos en el cerebro de pacientes con enfermedades neurodegenerativas⁴¹². El proceso inflamatorio en el SNC puede ocurrir cuando las células T y los autoanticuerpos acceden al SNC a través de la sangre, por la alteración de la BHR²⁶⁰. Estos linfocitos son reactivados nuevamente por las células presentadoras de antígenos, como la microglía, provocando la liberación de citoquinas inflamatorias y por tanto el mantenimiento de la respuesta inmune⁴¹².

Los anticuerpos se unen a los antígenos neuronales, alterando su función, provocando estrés celular y finalmente apoptosis de la neurona. La microglía se dirige al lugar de la inflamación, eliminando los restos celulares por endocitosis y presentando sus antígenos en la superficie, activando la respuesta inmune adaptativa. De hecho, en el glaucoma experimental unilateral inducido por láser, llevado a cabo en el IORC, se ha demostrado la sobreexpresión del MHC-II por la microglía⁸⁴. La inmunidad adaptativa, activa las células T CD4+, específicas del antígeno, y la diferenciación de las células B en las células plasmáticas productoras de anticuerpos, en los tejidos periféricos. Los anticuerpos atraviesan la barrera hematorretiniana principalmente en condiciones patológicas, por ejemplo, como consecuencia de una PIO elevada^{412,428}. Estas inmunoglobulinas pueden unirse a la superficie celular o entrar en la célula por un receptor o por endocitosis (Anti-HSP27). Una vez en el citoplasma de las neuronas, las inmunoglobulinas causan la apoptosis⁴²¹. La liberación recurrente de citoquinas y la presentación del antígeno inicia el círculo vicioso en el mecanismo inflamatorio. Una vez iniciados todos estos mecanismos, acabaran generando la apoptosis de las CGR, a pesar de controlar la HTO. Por lo tanto, el control de la PIO, no siempre previene la muerte de las CGRs⁴²⁹, por lo tanto, han de existir otros

mecanismos distintos a la PIO, como la neuroinflamación, que pueden estar involucrados directamente en la progresión del daño glaucomatoso^{430,431}.

La microglía son células inmunocompetentes del SNC y responden al daño neuronal a través de su activación⁴³². En el curso de ésta, la microglía cambia su morfología (aumentan el tamaño de su cuerpo celular, retraen y reorientan sus prolongaciones, y pueden transformarse en células ameboides, actuando como macrófagos), proliferan y migran hacia áreas dañadas^{5,84,99,433}. Además, una vez activada puede alterar la expresión de diferentes receptores como el receptor CD200 de la glicoproteína transmembrana de la superficie celular (CD200R), el receptor de la fractalquina CX3C (CX3CR1) y el receptor purinérgico P2Y12 (P2RY12) pudiendo modificar su expresión génica, promoviendo la síntesis y liberación de citoquinas inflamatorias ((TNF- α), (IL-1 β), (IL-6), etc)⁴³⁴⁻⁴³⁶. Estas citoquinas pueden estar implicadas en la apoptosis de las CGRs activadas por vías tanto intrínsecas como extrínsecas, exacerbando el proceso neurodegenerativo⁴³⁷. En los modelos experimentales de glaucoma y en el humor acuoso, suero y retina de pacientes con glaucoma, existe un aumento de mediadores inflamatorios (IL-16, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- γ , VEGF y TNF- α)⁴³⁸⁻⁴⁴⁰. Las células microgliales activadas, como los macrófagos, muestran dos fenotipos de activación M1 y M2. El M1 produce una intensa respuesta inflamatoria y se caracteriza por la liberación de mediadores inflamatorios (Óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno) y citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-12). La activación incontrolada del fenotipo M1 puede inducir una inflamación crónica, que conduce a la muerte neuronal. Sin embargo, el fenotipo M2 se caracteriza por la liberación de factores neurotróficos (BDNF, neurotrofinas, GDNF, etc.) y citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10, IL-13, TGF- β) y puede contribuir a controlar la inflamación y mejorar la supervivencia neuronal^{5,441}.

En el modelo de hipertensión ocular unilateral inducido por láser en ratón, realizamos también, un estudio comparando los diferentes signos de activación microglial (número de células, tamaño del soma, retracción de las prolongaciones, número de prolongaciones verticales) en diferentes momentos (1, 3, 5, 7 y 15 días) después de la aplicación del láser^{84,99,433,442,443}. En este trabajo se observó que la mayor activación microglial, tanto en el ojo hipertenso como en el contralateral, se produjo a los tres y cinco días de la

inducción de la hipertensión ocular (HTO) con láser, coincidiendo con valores elevados de PIO y con una regulación a la baja de la expresión de P2RY12 en los ojos con HTO. P2RY12 es un receptor residente específico de la microglía y su expresión que es intensa en situaciones no patológicas, se vuelve indetectable cuando hay una fuerte activación de las células microgliales⁴⁴⁴.

También se analizaron en el mismo modelo, mediante técnicas moleculares de inmunoensayo con múltiplex y técnicas inmunohistoquímicas, y en los mismos tiempos⁴⁴⁵, (i) la expresión de citoquinas proinflamatorias, antiinflamatorias, BDNF, VEGF y fractalquina; y (ii) el número de CGRs Brn3a+. En ojos con HTO, hubo una regulación positiva de (i) IFN- γ en los días 3, 5 y 15; (ii) IL-4 en los días 1, 3, 5, y 7 e IL-10 en los días 3 y 5 (coincidiendo con la regulación a la baja de IL-1 β en los días 1, 5, y 7); (iii) IL-6 en los días 1, 3 y 5; (iv) fractalquina y VEGF en el día 1; y (v) BDNF en los días 1, 3, 7 y 15. En los ojos contralaterales, hubo (i) una regulación al alza de IL-1 β en los días 1 y 3 y una regulación a la baja en el día 7, coincidiendo con la regulación a la baja de IL-4 en los días 3 y 5 y la regulación al alza en el día 7; (ii) una regulación al alza de IL-6 en los días 1, 5 y 7 y una regulación a la baja a los 15 días; (iii) una regulación positiva de IL-10 en los días 3 y 7; y (iv) una regulación al alza de IL-17 en el día 15. En ojos con HTO, hubo una reducción en el número de CGRs Brn3a+ en los días 3, 5, 7 y 15.

Por tanto, la HTO cambia los niveles de citoquinas tanto en los ojos con HTO como en los ojos contralaterales, en los diferentes tiempos analizados después de la inducción de la HTO, lo que confirma la participación del sistema inmunológico en la neurodegeneración glaucomatosa.

En este modelo de hipertensión ocular inducido por láser, también se analizó, la pérdida de CGRs. Este estudio se realizó mediante el uso de diversas técnicas como el empleo del Anti-Brn3a^{445,446} y también utilizando un trazador retrógrado aplicado a ambos colículos superiores una semana antes del procesamiento del animal. En estos estudios en las retinas HTO se demostró una pérdida de CGRs, mientras que las retinas contralaterales mostraron la distribución típica de las CGRs a lo largo de la retina⁴⁴⁶. Con base en estos datos, la activación macroglial así como la expresión de MHC-II en astrocitos y células de Müller de retinas contralaterales al glaucoma experimental podrían haber ejercido un efecto neuroprotector⁸⁴. Se ha sugerido que la expresión de

niveles modestos de MHC-II puede inhibir la activación de las células T invasoras, mientras que la sobreexpresión de estas moléculas puede promover la activación de las células T autoinmunes, aumentando así la cascada inflamatoria, lo que conduce al daño tisular^{431,447}. El comportamiento gliótico en ojos contralaterales al glaucoma experimental inducido podría estar relacionado con la respuesta inmune. La ausencia de NF-200+ en las CGRs (signo de degeneración de CGR), lleva a postular que la regulación positiva de MHC-II en los ojos contralaterales podría reforzar la neuroprotección⁸⁴.

En resumen, en el glaucoma el estrés crónico que se produce en la retina y el nervio óptico, a través de la sobreexpresión de las proteínas de choque térmico y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), son determinantes en la respuesta inmune. Las alteraciones en las interacciones entre las células de la glía y las neuronas en condiciones de estrés, junto con un aumento de la antigenicidad del tejido dañado, así como el aumento de la actividad de la presentación del antígeno en las células gliales residentes tiene un papel determinante en el comportamiento del sistema inmunológico en el glaucoma.

REFLEXIONES FINALES

A pesar de lo complejos que son todos los mecanismos que intervienen en el desarrollo de la neurodegeneración glaucomatosa, su esencia es fácil de entender. Tanto la hipertensión ocular como las irregularidades en el flujo vascular constituyen dos formas de inicio de la enfermedad, de forma independiente o combinada y que serán consecuencia de las características y sensibilidad de los tejidos de cada persona, así como de sus antecedentes patológicos y hereditarios. Las dos formas de inicio de la enfermedad son convergentes y estimulan del mismo modo la reacción inmunológica e inflamatoria a través de la activación macroglial y de la estimulación-activación microglial como macrófagos especializados del SNC, que son, dentro de un espacio de inmunoprivilegio existente en el ojo.

Los mecanismos inmunológicos e inflamatorios son los de más reciente adquisición dentro de la patogenia de la neurodegeneración glaucomatosa. Son los que en realidad inducen la muerte secundaria de las CGRs y seguramente intervienen en la progresión de esta patología. Son los mecanismos que se activan tanto a través del factor mecánico por la HTO, como del factor vascular por los fenómenos de isquemia-reperusión como consecuencia de la desregulación vascular y desde ambas vías se converge como consecuencia del incremento de las especies reactivas del oxígeno, el óxido nítrico y los peroxinitritos, que en las dos se producen.

Los estudios recientes sobre los aspectos mecánicos de la enfermedad, observados con las nuevas técnicas de exploración como la OCT y OCT-A, han puesto de manifiesto, la verdadera influencia de los cambios estructurales y la biomecánica de la lámina cribosa, sobre los axones de las células ganglionares y los vasos sanguíneos, del mismo modo que se ha destacado la importancia del equilibrio en la relación PIO y PLCR (presión del líquido cefalorraquídeo), como consecuencia de la influencia del sistema glinfático en la detoxificación de las proteínas degeneradas.

La PIO es un factor muy importante y el más prevalente en el glaucoma, pero su control, no siempre es capaz de detener el proceso neurodegenerativo y sin embargo es ahí donde se ha enfocado la terapia

antiglaucomatosa. Prácticamente todos los fármacos y las técnicas quirúrgicas intentan controlar la PIO.

Sabemos la importancia que tiene la desregulación vascular primaria sobre el flujo vascular en la cabeza del NO y su influencia en el flujo axoplásmico y esto ha hecho que tomemos conciencia sobre la conveniencia de investigar quien genera la desregulación y por tanto controlar las enfermedades cardiovasculares, los trastornos de la hemodinámica vascular, la hipertensión arterial sistólica, la hipotensión arterial sistémica, la hipotensión nocturna, la apnea del sueño y los factores de riesgo vascular como la hipercolesterolemia e hiperlipemia, generadoras de isquemia a través de la arteriosclerosis.

Aunque sabemos cada vez más de los aspectos inmunológicos e inflamatorios en la génesis de la neurodegeneración glaucomatosa, aún no está definido su abordaje, si bien es cierto que se está investigando cada vez más en los aspectos terapéuticos de estos. Parece que la inflamación puede ser responsable de la progresión de la enfermedad y para controlar esta situación es fundamental conocer cómo es su comportamiento en el paciente glaucomatoso, de la misma forma que conocemos el comportamiento en el modelo experimental. Mientras tanto deberíamos actuar neuroprotegiendo a los enfermos, además de tratar el factor desencadenante como se hace hasta ahora, con el fin de incrementar la resistencia y supervivencia de las CGRs. Esto se viene poniendo de manifiesto últimamente a través de estudios experimentales y clínicos a pesar de que en estos últimos no dispongamos de estudios a largo plazo para demostrar su efectividad, por lo complicado que es poder llevarlos a cabo.

Sin embargo, cada vez disponemos de más fármacos neuroprotectores con los que poder actuar. Tenemos agentes neuroprotectores indirectos cuyos objetivos son actuar sobre la excitotoxicidad catiónica, el estrés oxidativo, los subproductos mitocondriales y el daño inducido por calcio.

Entre ellos tenemos las vitaminas C, E, los ácidos grasos omega-3 y el extracto de ginkgo biloba (EGb761). Las estatinas a través de sus efectos independientes de la acción hipolipemiante, mediante sus conocidos efectos

pleiotrópicos, consistentes en restaurar la función endotelial, estabilizar la placa aterosclerótica y disminuir el estrés oxidativo y la inflamación, restaurando el sistema caveolar y contribuyendo a normalizar las luces vasculares. La citicolina disminuye la excitotoxicidad por glutamato y aumenta la producción de acetilcolina y dopamina. La coenzima Q10 actúa manteniendo el potencial de membrana mitocondrial y minimiza la fragmentación del DNAm y la apoptosis de las CGRs, el extracto de crocus sativus, actúa sobre el proceso inflamatorio neuroprotegiendo las CGRs.

De todos tenemos evidencias clínicas y de laboratorio a través de estudios experimentales de su acción antiinflamatoria y neuroprotectora, sin embargo, la falta de confianza en estos fármacos y la falta de interés por lo que nos dicen los científicos que trabajan en ello, hace que, en muchas ocasiones, se mire hacia otro lado cuando se habla de neuroprotección.

En este punto recuerdo una frase de Saramago en su ensayo sobre la ceguera, que define muy bien lo que está pasando con la neuroprotección. Dice así: *“Por qué nos hemos quedado ciegos, No lo sé, quizá un día lleguemos a saber la razón, Quieres que te diga lo que estoy pensando, Dime, Creo que no nos quedamos ciegos, creo que estamos ciegos, Ciegos que ven, Ciegos que, viendo, no ven”*.

HE DICHO

BIBLIOGRAFÍA

1. Jáñez-Escalada, L. *et al.* Spatial analysis of thickness changes in ten retinal layers of Alzheimer's disease patients based on optical coherence tomography. *Sci. Rep.* **9**, 13000 (2019).
2. Salobrar-García, E. *et al.* The Impact of the Eye in Dementia: The Eye and its Role in Diagnosis and Follow-up. in *Update on Dementia* (ed. IntechOpen) (2016). doi:10.5772/64490.
3. Salobrar-García, E. *et al.* Ophthalmologic Psychophysical Tests Support OCT Findings in Mild Alzheimer's Disease. *J. Ophthalmol.* **2015**, Article ID 736949, 10 pages (2015).
4. Jáñez-García, L. *et al.* Roughness of retinal layers in Alzheimer's disease. *Sci. Reports 2021 111* **11**, 1–13 (2021).
5. Ramirez, A. I. *et al.* The role of microglia in retinal neurodegeneration: Alzheimer's disease, Parkinson, and glaucoma. *Front. Aging Neurosci.* **9**, 214 (2017).
6. Al-Tabari, A. al-H. A. I. M. *The Hippocratic treatments, Al-Mu'alajat al-Buqratiyya.* Frankfurt: Institute for the History of Arabic-Islamic Science (1991).
7. Benister, R. *Treatise of One Hundred and Thirteen Diseases of the Eyes and Eyelids.* (1622).
8. Platner, J. De motu ligamenti ciliaris in oculo. (1738).
9. Demours, A. *Traité des Maladies des Yeux.* (1818).
10. Guthrie, G. *Lectures on the Operative Surgery of the Eye.* (1823).
11. Weller, C. *Die Krankheiten des menschlichen Auges: ein practisches Handbuch für angehende Aerzte.* (1826).
12. Mackenzie, W. *A Practical Treatise on the Diseases of the Eye.* (1855).
13. Jacobson, J. *De glaucomae.* (1853).
14. Jaeger, E. *Ueber glaucom und seine Heilung durch Iridectomie.* (1858).
15. von Graefe, A. Vorläufige Notiz über das Wesen des Glaucoma. *Arch Ophthalmol.* **1**, 371–382 (1854).
16. Weber, A. Ein Fall von partieller Hiperämie der Chorioidea bei einem Kaninchen. *Arch Ophthalmol* **2**, 133–157 (1855).
17. Müller, H. Glaukom und Excavation des Sehnerven. *Sitzungsberichte Phys. Gesellschaft zu Würzburg.* **2**, (1856).
18. Landsberg. Ausbruch von Glaucom in Folge eines Streifschusses. Eigenthümliche Gesichtsfeldbeschränkung. *Arch Ophthalmol* **15**, 204–210 (1869).

19. Bjerrum, J. Contributions to usual investigations of field of vision, especially in glaucoma. *Nord Ophthalmol Tidsskr* **2**, 141–185 (1889).
20. Schnabel, W. Das Glaukomatöse Sehnervenleiden. *Arch Augenheilk* **24**, 273–292 (1892).
21. Schnabel, J. Die Entwicklungsgeschichte der glaukomatösen Exkavation. *Ophthalmologica* **14**, 1–22 (1905).
22. v. Hippel, E. Über die Schnabelsche Lehre von der Entstehung der glaukomatösen Exkavation. *Albr. von Graefe's Arch. für Ophthalmol.* **74**, 101–167 (1910).
23. Lagrange, H. & Beauvieux, J. Anatomie pathologique et pathogénie de l'exkavation glaucomateuse. *Arch d'Ophthalmol* **42**, 129–140 (1925).
24. Sjögren, H. A study in pseudoglaucoma: Glaucoma without hypertension. *Acta Ophthalmol.* **24**, 239–294 (1946).
25. Duke-Elder, S. Primary glaucoma as a vascular disease; the James A. Craig prize lecture. *Ulster Med. J.* **22**, 3–16 (1953).
26. Hayreh, S. Blood supply and vascular disorders of the optic nerve. *An Inst Barraquer* **4**, 7–109 (1963).
27. Hayreh, S. S. Pathogenesis of visual field defects. Role of the ciliary circulation. *Br. J. Ophthalmol.* **54**, 289–311 (1970).
28. Hayreh, S. S., Revie, I. H. & Edwards, J. Vasogenic origin of visual field defects and optic nerve changes in glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* **54**, 461–472 (1970).
29. Salobar-García, E. *et al.* Retinal Thickness Changes Over Time in a Murine AD Model APPNL-F/NL-F. *Front. Aging Neurosci.* **12**, (2021).
30. Salobar-García, E. *et al.* Microglial activation in the retina of a triple-transgenic alzheimer's disease mouse model (3xTg-AD). *Int. J. Mol. Sci.* **21**, 816 (2020).
31. Fernández-Albarral, J. A. *et al.* Retinal glial changes in Alzheimer's disease – A review. *Journal of Optometry* vol. 12 198–207 (2019).
32. Salobar-García, E. *et al.* Analysis of Retinal Peripapillary Segmentation in Early Alzheimer's Disease Patients. *Biamed Res. Int.* **2015**, 1–8 (2015).
33. Salobar-García, E. *et al.* Ocular Vascular Changes in Mild Alzheimer's Disease Patients: Foveal Avascular Zone, Choroidal Thickness, and ONH Hemoglobin Analysis. *J. Pers. Med.* **10**, 231 (2020).
34. Cuenca, I. L. *et al.* Macular Thickness Decrease in Asymptomatic Subjects at High Genetic Risk of Developing Alzheimer's Disease : An OCT Study. *J. Clin. Med.* (2020) doi:10.3390/jcm9061728.

35. Salobar-García, E. *et al.* Changes in visual function and retinal structure in the progression of Alzheimer's disease. *PLoS One* **14**, (2019).
36. Rojas, P. *et al.* Changes in retinal OCT and their correlations with neurological disability in early ALS patients, a follow-up study. *Brain Sci.* **9**, (2019).
37. Rojas, P. *et al.* Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Neurodegenerative Motor Neuron Disease With Ocular Involvement. *Front. Neurosci.* **14**, (2020).
38. Rojas, P. *et al.* Retinal ganglion cell loss and microglial activation in a *sod1g93a* mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, (2021).
39. del Rio-Hortega, P. *Trabajos del laboratorio de investigaciones biológicas de la Universidad de Madrid.* (1920).
40. Cudeiro, J. & Acuña, C. *Fisiología de la Visión I. Manual de neurociencia* (1998).
41. Hubel, D. The architecture of the visual cortex. *Eye Brain Vis.* 1–29 (1995).
42. Kolb, H. Glial Cells of the Retina. in *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* (eds. Kolb, H., Fernandez, E. & Nelson, R.) (1995). doi:NBK11516 [bookaccession].
43. Land, M. F. The human eye: Structure and function. *Nat. Med.* **5**, 1229 (1999).
44. Tessier-Lavigne, M. El procesamiento visual en la retina. in *Principios de neurociencia. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España* 507–522 (2001).
45. Wurtz, R. Vías visuales centrales. in *Principios de neurociencia. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España* 523–547 (2000).
46. Bron, A., Tripathi, R. & Hall, B. T. C. &. The choroid and uveal vessels. in *Wolff anatomy of the eye and the orbit* (ed. Medical, C. and H.) (1997).
47. Hogan, M., Alvarado, J. & Weddell, J. *Histology of the human eye. Histology of the human eye* (1971).
48. Salazar, J. Glioarquitectura de la cabeza del nervio óptico humano: estudio inmunohistoquímico con anti-PGFA. *eprints.ucm.es* (1994).
49. Salazar, J., Ramírez, A., de Hoz, R., Rojas, B. & Garcia Sanchez, J. Anatomofisiología del nervio óptico: glioarquitectura y vascularización. in *Diagnóstico y tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto* (Sociedad Española de Oftalmología, 2013).
50. Hayreh, S. S. Anatomy and physiology of the optic nerve head. *Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol.* **78**, (1974).
51. Morrison, J. The microanatomy of the optic nerve. in *Optic Nerve in Glaucoma* 57–78 (Kugler Publications, 1995).

52. Ramirez, J., Triviño, A., Salazar, J. & Ramirez, A. Conceptos actuales sobre la organización anatómica del nervio óptico. in *Neuritis óptica* 9–28 (Tecnomedica Editorial, 1997).
53. Radius, R. L. & Anderson, D. R. The Course of Axons Through the Retina and Optic Nerve Head. *Arch. Ophthalmol.* **97**, 1154–1158 (1979).
54. Minckler, D. S. The Organization of Nerve Fiber Bundles in the Primate Optic Nerve Head. *Arch. Ophthalmol.* **98**, 1630–1636 (1980).
55. Quigley, H. A. & Addicks, E. M. Quantitative Studies of Retinal Nerve Fiber Layer Defects. *Arch. Ophthalmol.* **100**, 807–814 (1982).
56. Ogden, T. E. Nerve fiber layer of the owl monkey retina: Retinotopic organization. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **24**, 265–269 (1983).
57. Fitzgibbon, T. The human fetal retinal nerve fiber layer and optic nerve head: A Dil and DiA tracing study. *Vis. Neurosci.* **14**, 433–447 (1997).
58. Fitzgibbon, T. & Taylor, S. F. Retinotopy of the human retinal nerve fibre layer and optic nerve head. *J. Comp. Neurol.* **375**, 238–251 (1996).
59. Salazar, J. *et al.* Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function. in *Optic Nerve* 12–56 (IntechOpen, 2019). doi:10.5772/intechopen.79827.
60. Gupta, P. *et al.* Peripapillary choroidal thickness assessed using automated choroidal segmentation software in an Asian population. *Br. J. Ophthalmol.* **99**, 920–926 (2015).
61. Huang, W. *et al.* Peripapillary choroidal thickness in healthy Chinese subjects. *BMC Ophthalmol.* **13**, (2013).
62. Ouyang, Y. *et al.* Spatial distribution of posterior pole choroidal thickness by spectral domain optical coherence tomography. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **52**, 7019–7026 (2011).
63. Tanabe, H., Ito, Y. & Terasaki, H. Choroid is thinner in inferior region of optic disks of normal eyes. *Retina* **32**, 134–139 (2012).
64. Ikuno, Y., Kawaguchi, K., Nouchi, T. & Yasuno, Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **51**, 2173–2176 (2010).
65. Jonas, J. B., Mardin, C. Y., Schlotzer-Schrehardt, U. & Naumann, G. O. H. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **32**, 401–405 (1991).
66. Quigley, H. A. & Addicks, E. M. Regional Differences in the Structure of the Lamina Cribrosa and Their Relation to Glaucomatous Optic Nerve Damage. *Arch. Ophthalmol.* **99**, 137–143 (1981).
67. Radius, R. L. & Gonzales, M. Anatomy of the lamina cribrosa in human eyes. *Arch. Ophthalmol.* **99**, 2159–2162 (1981).

68. Gupta, P. *et al.* Relationship between Peripapillary Choroid and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in a Population-Based Sample of Nonglaucomatous Eyes. *Am. J. Ophthalmol.* **161**, 4-11.e2 (2016).
69. López-García, C. & Náchter, J. Las células del tejido nervioso: Neuronas y células gliales. in *Manual de neurociencia* (ed. Editorial Síntesis) 59–93 (1998).
70. Bunt, A. & Minckler, D. Optic Nerve Axonal Transport: Basic Aspects. in *Biomedical Foundations of Ophthalmology* (ed. Row, H. &) 1–11 (1982).
71. Bringmann, A. *et al.* Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog. Retin. Eye Res.* **25**, 397–424 (2006).
72. Minckler, D. Optic nerve axonal transport: Clinical aspects. in *Ocular Anatomy, Embryology, and Teratology* (ed. Jakobiec FA) 650–675 (1982).
73. Trivino, A., Ramirez, J. M., Salazar, J. J., Ramirez, A. I. & Garcia-Sanchez, J. Immunohistochemical study of human optic nerve head astroglia. *Vision Res.* **36**, 2015–2028 (1996).
74. Triviño, A., Ramírez, J. M., Salazar, J. J. & Ramírez, A. I. Astroglial Architecture of the Human Optic Nerve: Functional Role of Astrocytes. in *Understanding Glial Cells* 63–77 (Springer US, 1998). doi:10.1007/978-1-4615-5737-1_4.
75. Ramírez, J. M., Triviño, A., Ramírez, A. I., Salazar, J. J. & García-Sánchez, J. Structural specializations of human retinal glial cells. *Vision Res.* **36**, 2029–2036 (1996).
76. Kumpulainen, T., Dahl, D., Korhonen, L. K. & Nystrom, S. H. M. Immunolabeling of carbonic anhydrase isoenzyme C and Glial fibrillary acidic protein in paraffin-embedded tissue sections of human brain and retina. *J. Histochem. Cytochem.* **31**, 879–886 (1983).
77. Newman, E. A. A dialogue between glia and neurons in the retina: modulation of neuronal excitability. *Neuron Glia Biol.* **1**, 245–252 (2004).
78. Sofroniew, M. V. & Vinters, H. V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* **119**, 7–35 (2010).
79. Nag, S. Morphology and properties of astrocytes. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* vol. 686 69–100 (2011).
80. Kimelberg, H. K. & Nedergaard, M. Functions of Astrocytes and their Potential As Therapeutic Targets. *Neurotherapeutics* **7**, 338–353 (2010).
81. Tout, S., Chan-Ling, T., Hollander, H. & Stone, J. The role of Müller cells in the formation of the blood-retinal barrier. *Neuroscience* **55**, 291–301 (1993).
82. Di Polo, A., Aigner, L. J., Dunn, R. J., Bray, G. M. & Aguayo, A. J. Prolonged delivery of brain-derived neurotrophic factor by adenovirus-infected Müller cells temporarily rescues injured retinal ganglion cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **95**, 3978–3983 (1998).

83. Dreyer, E. B., Zurakowski, D., Schumer, R. A., Podos, S. M. & Lipton, S. A. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **114**, 299–305 (1996).
84. Gallego, B. I. *et al.* IOP induces upregulation of GFAP and MHC-II and microglia reactivity in mice retina contralateral to experimental glaucoma. *J Neuroinflammation* **9**, 1742–2094 (2012).
85. Triviño, A. & Ramírez, J. Anatomofisiología de la coroides. in *La circulación coroidea* (eds. Gómez-Ulla, F., Marín, M., Ramírez, J. & Triviño, A.) 7–29 (Edika-Med SA, 1989).
86. Ramírez, J., Triviño, A., Salazar, J. & Ramírez, A. Organización microscópica de la cabeza del nervio óptico. in *Diagnóstico precoz del glaucoma* (eds. Honrubia, F., García-Sánchez, J. & Pastor, J.) 145–179 (Talleres Gráficos Edelvives, 1997).
87. Cioffi, G. & Van Buskirk, E. Vasculature of the anterior optic nerve and peripapillary choroid. in *The Glaucomas* (eds. Ritch, R., Shields, M. & Krupin, T.) 177–188 (Mosby, 1996).
88. Ramírez, J., Triviño, A. & García, S. Vascularización de la cabeza del nervio óptico. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 413–426 (1984).
89. Hayreh, S. Structure and blood supply of the optic nerve. in *Glaucoma: Conceptions of a Disease, Pathogenesis, Diagnosis and Therapy*. (eds. Heilmann, K. & Richardson, K.) 78–96 (1978).
90. Elkington, A. R., Inman, C. B. E., Steart, P. V. & Weller, R. O. The structure of the lamina cribrosa of the human eye: An immunocytochemical and electron microscopical study. *Eye* **4**, 42–57 (1990).
91. Galou, M. *et al.* The importance of intermediate filaments in the adaptation of tissues to mechanical stress: Evidence from gene knockout studies. *Biol. Cell* **89**, 85–97 (1997).
92. Vázquez-Chona, F. R. *et al.* Proliferative reactive gliosis is compatible with glial metabolic support and neuronal function. *BMC Neurosci.* **12**, (2011).
93. Anderson, D. R. Fine structure and function of ocular tissues. The optic nerve. *Int. Ophthalmol. Clin.* **13**, 229–22942 (1973).
94. Quigley, H. A. Gap junctions between optic nerve head astrocytes. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci. Vis. Sci.* **16**, 582–585 (1977).
95. Okinami, S., Ohkuma, M. & Tsukahara, I. Kuhnt intermediary tissue as a barrier between the optic nerve and retina. *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* **201**, 57–67 (1976).
96. Ramírez, A., Salazar, J., Triviño, A., Solas, M. & Ramírez, J. Las células astrogliales como constituyentes de las barreras limitantes de la cabeza del nervio óptico humano. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* **73**, 11–16 (1998).

97. Streit, W. J., Walter, S. A. & Pennell, N. A. Reactive microgliosis. *Prog. Neurobiol.* **57**, 563–81 (1999).
98. Perry, V. H., Bell, M. D., Brown, H. C. & Matyszak, M. K. Inflammation in the nervous system. *Curr. Opin. Neurobiol.* **5**, 636–641 (1995).
99. De Hoz, R. *et al.* Rod-like microglia are restricted to eyes with laser-induced ocular hypertension but absent from the microglial changes in the contralateral untreated eye. *PLoS One* **8**, e83733 (2013).
100. Ramírez, A. I. *et al.* Quantification of the effect of different levels of IOP in the astroglia of the rat retina ipsilateral and contralateral to experimental glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **51**, 5690–5696 (2010).
101. Neufeld, A. H. Microglia in the optic nerve head and the region of parapapillary chorioretinal atrophy in glaucoma. *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)* **117**, 1050–6 (1999).
102. Hernandez, M. R. The optic nerve head in glaucoma: Role of astrocytes in tissue remodeling. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 19 297–321 (2000).
103. Fujita, Y., Imagawa, T. & Uehara, M. Comparative study of the lamina cribrosa and the pial septa in the vertebrate optic nerve and their relationship to the myelinated axons. *Tissue Cell* **32**, 293–301 (2000).
104. Dandona, L., Quigley, H. A., Brown, A. E. & Enger, C. Quantitative Regional Structure of the Normal Human Lamina Cribrosa: A Racial Comparison. *Arch. Ophthalmol.* **108**, 393–398 (1990).
105. Maeda, H., Nakamura, M. & Yamamoto, M. Morphometric features of laminar pores in lamina cribrosa observed by scanning laser ophthalmoscopy. *Jpn. J. Ophthalmol.* **43**, 415–421 (1999).
106. Ye, H., Yang, J. & Hernandez, M. R. Localization of collagen type III mRNA in normal human optic nerve heads. *Exp. Eye Res.* **58**, 53–63 (1994).
107. Sawaguchi, S., Yue, B. Y. J. T., Fukuchi, T., Iwata, K. & Kaiya, T. Sulfated proteoglycans in the human lamina cribrosa. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **33**, 2388–2398 (1992).
108. Thale, A. & Tillmann, B. The collagen architecture of the sciera — SEM and immunohistochemical studies. *Ann. Anat.* **175**, 215–220 (1993).
109. Morgan, J. E. Optic nerve head structure in glaucoma: Astrocytes as mediators of axonal damage. *Eye* **14**, 437–444 (2000).
110. Ramírez, J. M. *et al.* Glia and blood retinal barrier: effects of ocular hypertension. in *Cardiovascular Disease II* (ed. Ltd, iConcept P.) (iConcept Press Ltd, 2014).
111. Wallace, D. M. & O'Brien, C. J. The role of lamina cribrosa cells in optic nerve head fibrosis in glaucoma. *Experimental Eye Research* vol. 142 102–109 (2016).

112. Tovar-Vidales, T., Wordinger, R. J. & Clark, A. F. Identification and localization of lamina cribrosa cells in the human optic nerve head. *Exp. Eye Res.* **147**, 94–97 (2016).
113. Paula, J. S., O'Brien, C. & Stamer, W. D. Life under pressure: The role of ocular cribriform cells in preventing glaucoma. *Experimental Eye Research* vol. 151 150–159 (2016).
114. Kirwan, R. P., Leonard, M. O., Murphy, M., Clark, A. F. & O'Brien, C. J. Transforming Growth factor- β -regulated gene transcription and protein expression in human GFAP-negative lamina cribrosa cells. *Glia* **52**, 309–324 (2005).
115. Lambert, W. S., Clark, A. F. & Wordinger, R. J. Neurotrophin and Trk expression by cells of the human lamina cribrosa following oxygen-glucose deprivation. *BMC Neurosci.* **5**, (2004).
116. Voorhees, A. P. *et al.* Lamina cribrosa pore shape and size as predictors of neural tissue mechanical insult. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **58**, 5336–5346 (2017).
117. Jonas, J. B., Fernández, M. C. & Stürmer, J. Pattern of Glaucomatous Neuroretinal Rim Loss. *Ophthalmology* **100**, 63–68 (1993).
118. Jonas, J. B., Budde, W. M. & Panda-Jonas, S. Ophthalmoscopic evaluation of the optic nerve head. *Survey of Ophthalmology* vol. 43 293–320 (1999).
119. Quigley, H. A., Addicks, E. M. & Green, W. R. Optic Nerve Damage in Human Glaucoma: Iii. Quantitative Correlation of Nerve Fiber Loss and Visual Field Defect in Glaucoma, Ischemic Neuropathy, Papilledema, and Toxic Neuropathy. *Arch. Ophthalmol.* **100**, 135–146 (1982).
120. Salazar, J., Ramírez, J., Andrés, M., de Hoz, R. & Triviño, A. Papel funcional de los astrocitos del nervio óptico en la fasciculación axonal. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* **73**, 82–86 (1998).
121. Hatten, M. E., Liem, R. K. H., Shelanski, M. L. & Mason, C. A. Astroglia in CNS injury. *Glia* **4**, 233–243 (1991).
122. Walz, W. & Lang, M. K. Immunocytochemical evidence for a distinct GFAP-negative subpopulation of astrocytes in the adult rat hippocampus. *Neurosci. Lett.* **257**, 127–130 (1998).
123. Crawford Downs, J., Roberts, M. D. & Sigal, I. A. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: A review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp. Eye Res.* **93**, 133–140 (2011).
124. Grytz, R., Meschke, G. & Jonas, J. B. The collagen fibril architecture in the lamina cribrosa and peripapillary sclera predicted by a computational remodeling approach. *Biomech. Model. Mechanobiol.* **10**, 371–382 (2011).
125. Downs, J. C., Roberts, M. D. & Burgoyne, C. F. Mechanical Environment of the Optic Nerve Head in Glaucoma. *Optometry and Vision Science* vol. 85 E425–E435 (2008).

126. Sigal, I. A. *et al.* The optic nerve head as a robust biomechanical system. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **53**, 2658–2667 (2012).
127. Burgoyne, C. F., Crawford Downs, J., Bellezza, A. J., Francis Suh, J. K. & Hart, R. T. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 24 39–73 (2005).
128. Burgoyne, C. F. A biomechanical paradigm for axonal insult within the optic nerve head in aging and glaucoma. *Exp. Eye Res.* **93**, 120–132 (2011).
129. Pena, J. D. O. *et al.* Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **42**, 2303–2314 (2001).
130. Lee, D. S. *et al.* Influence of translaminal pressure dynamics on the position of the anterior lamina cribrosa surface. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **56**, 2833–2841 (2015).
131. Sigal, I. A., Flanagan, J. G., Tertinegg, I. & Ethier, C. R. Modeling individual-specific human optic nerve head biomechanics. Part I: IOP-induced deformations and influence of geometry. *Biomech. Model. Mechanobiol.* **8**, 85–98 (2009).
132. Sigal, I. A., Flanagan, J. G., Tertinegg, I. & Ethier, C. R. Predicted extension, compression and shearing of optic nerve head tissues. *Exp. Eye Res.* **85**, 312–322 (2007).
133. Morgan, W. H. *et al.* Optic disc movement with variations in intraocular and cerebrospinal fluid pressure. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **43**, 3236–3242 (2002).
134. Jonas, J. B., Berenshtein, E. & Holbach, L. Anatomic Relationship between Lamina Cribrosa, Intraocular Space, and Cerebrospinal Fluid Space. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **44**, 5189–5195 (2003).
135. Berdahl, J. P., Allingham, R. R. & Johnson, D. H. Cerebrospinal Fluid Pressure Is Decreased in Primary Open-angle Glaucoma. *Ophthalmology* **115**, 763–768 (2008).
136. Albon, J., Purslow, P. P., Karwatowski, W. S. S. & Easty, D. L. Age related compliance of the lamina cribrosa in human eyes. *Br. J. Ophthalmol.* **84**, 318–323 (2000).
137. Sigal, I. A. & Ethier, C. R. Biomechanics of the optic nerve head. *Experimental Eye Research* vol. 88 799–807 (2009).
138. Ren, R. *et al.* Lamina cribrosa and peripapillary sclera histomorphometry in normal and advanced glaucomatous chinese eyes with various axial length. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **50**, 2175–2184 (2009).
139. Gordon, M. O. *et al.* The Ocular Hypertension Treatment Study: Baseline factors that predict the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **120**, 714–720 (2002).
140. Herndon, L. W., Weizer, J. S. & Stinnett, S. S. Central Corneal Thickness as a Risk Factor for Advanced Glaucoma Damage. *Archives of Ophthalmology* vol. 122 17–21 (2004).

141. Ren, R. *et al.* Central corneal thickness, lamina cribrosa and peripapillary scleral histomorphometry in non-glaucomatous chinese eyes. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **248**, 1579–1585 (2010).
142. Jonas, J. B., Hayreh, S. S. & Tao, Y. Central corneal thickness and thickness of the lamina cribrosa and peripapillary sclera in monkeys. *Arch. Ophthalmol.* **127**, 1395–1396 (2009).
143. Reinhard, J., Roll, L. & Faissner, A. Tenascins in Retinal and Optic Nerve Neurodegeneration. *Front. Integr. Neurosci.* **11**, 1–13 (2017).
144. Schneider, M. & Fuchshofer, R. The role of astrocytes in optic nerve head fibrosis in glaucoma. *Experimental Eye Research* vol. 142 49–55 (2015).
145. Smith, R. S. & Koles, Z. J. Myelinated nerve fibers: computed effect of myelin thickness on conduction velocity. *Am. J. Physiol.* **219**, 1256–1258 (1970).
146. Waxman, S. G. Determinants of conduction velocity in myelinated nerve fibers. *Muscle & Nerve* vol. 3 141–150 (1980).
147. Arancibia-Cárcamo, I. L. *et al.* Node of ranvier length as a potential regulator of myelinated axon conduction speed. *Elife* **6**, (2017).
148. Giacci, M. K. *et al.* Three dimensional electron microscopy reveals changing axonal and myelin morphology along normal and partially injured optic nerves. *Sci. Rep.* **8**, (2018).
149. Bros, H., Millward, J. M., Paul, F., Niesner, R. & Infante-Duarte, C. Oxidative damage to mitochondria at the nodes of Ranvier precedes axon degeneration in ex vivo transected axons. *Exp. Neurol.* **261**, 127–135 (2014).
150. Aiello, G. L. & Bach-y-Rita, P. The cost of an action potential. *J. Neurosci. Methods* **103**, 145–149 (2000).
151. Chen, H. & Chan, D. C. Mitochondrial dynamics-fusion, fission, movement, and mitophagy-in neurodegenerative diseases. *Hum. Mol. Genet.* **18**, (2009).
152. Hayreh, S. S. The sheath of the optic nerve. *Ophthalmologica* **189**, 54–63 (1984).
153. Pinazo-Duran, M., Renau-Piqueras, J., Lindo, L. & Guerri, C. Estudio ultraestructural de la gliogénesis, mielinización y desarrollo axonal en el nervio óptico de la rata. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* **67**, 13–19 (1994).
154. Miller, R. H., Hayes, J. E., Dyer, K. L. & Sussman, C. R. Mechanisms of oligodendrocyte commitment in the vertebrate CNS. *Int. J. Dev. Neurosci.* **17**, 753–763 (1999).
155. Raff, M. C. Glial cell diversification in the rat optic nerve. *Science* vol. 243 1450–1455 (1989).
156. Hughes, S. M., Lillien, L. E., Raff, M. C., Rohrer, H. & Sendtner, M. Ciliary neurotrophic factor induces type-2 astrocyte differentiation in culture. *Nature* **335**, 70–73 (1988).

157. Quigley, H. A. & Anderson, D. R. Distribution of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in the primate optic nerve head. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **16**, 640–644 (1977).
158. Miller, R. H., Ffrench-Constant, C. & Raff, M. C. The macroglial cells of the rat optic nerve. *Annual Review of Neuroscience* vol. 12 517–534 (1989).
159. Pfeiffer, S. E., Warrington, A. E. & Bansal, R. The oligodendrocyte and its many cellular processes. *Trends Cell Biol.* **3**, 191–197 (1993).
160. Morcos, Y. & Chan-Ling, T. Concentration of astrocytic filaments at the retinal optic nerve junction is coincident with the absence of intra-retinal myelination: Comparative and developmental evidence. *J. Neurocytol.* **29**, 665–678 (2000).
161. Hernandez, M. R., Igoe, F. & Neufeld, A. H. Extracellular matrix of the human optic nerve head. *Am. J. Ophthalmol.* **102**, 139–148 (1986).
162. Morgan, W., Yu, D. & Cooper, R. The influence of cerebrospinal fluid pressure on the lamina cribrosa tissue pressure gradient. *iovs.arvojournals.org* **6**, 1163–1172 (1995).
163. Tsai, H. H. & Miller, R. H. Glial cell migration directed by axon guidance cues. *Trends Neurosci.* **25**, 173–175 (2002).
164. C, H. & 5G, W. Postnatal differentiation of rat optic nerve fibers: electron microscopic observations on the development of nodes of Ranvier and axoglial relations. *J. Comp. Neurol.* **224**, 25–37 (1984).
165. Butt, A. M., Pugh, M., Hubbard, P. & James, G. Functions of optic nerve glia: Axoglial signalling in physiology and pathology. *Eye* vol. 18 1110–1121 (2004).
166. Alghamdi, B. & Fern, R. Phenotype overlap in glial cell populations: Astroglia, oligodendroglia and NG-2(+) cells. *Front. Neuroanat.* **9**, (2015).
167. Massa, P. T. Plasmalemmal vesicles (caveolae) of fibrous astrocytes of the cat optic nerve. *Am. J. Anat.* **165**, 69–81 (1982).
168. Hernandez, M. R., Andrzejewska, W. M. & Neufeld, A. H. Changes in the extracellular matrix of the human optic nerve head in primary open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **109**, 180–188 (1990).
169. Morrison, J. C., Jerdan, J. A., Dorman, M. E. & Quigley, H. A. Structural Proteins of the Neonatal and Adult Lamina Cribrosa. *Arch. Ophthalmol.* **107**, 1220–1224 (1989).
170. Fukuchi, T., Sawaguchi, S., Hara, H., Shirakashi, M. & Iwata, K. Extracellular matrix changes of the optic nerve lamina cribrosa in monkey eyes with experimentally chronic glaucoma. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **230**, 421–427 (1992).
171. Hernandez, M. R. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa: Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **33**, 2891–2903 (1992).

172. Quigley, H. A., Brown, A. & Dorman-Pease, M. E. Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* **75**, 552–557 (1991).
173. Tengroth, B., Rehnberg, M. & Amitzboll, T. A comparative analysis of the collagen type and distribution in the trabecular meshwork, sclera, lamina cribrosa and the optic nerve in the human eye. *Acta Ophthalmol.* **63**, 91–93 (1985).
174. Yang, J. L., Neufeld, A. H., Zorn, M. B. & Hernandez, M. R. Collagen type I mRNA levels in cultured human lamina cribrosa cells: Effects of elevated hydrostatic pressure. *Exp. Eye Res.* **56**, 567–574 (1993).
175. Hernandez, M. R., Ye, H. & Roy, S. Collagen Type IV Gene Expression in Human Optic Nerve Heads with Primary Open Angle Glaucoma. *Exp. Eye Res.* **59**, 41–52 (1994).
176. Morrison, J. C., L'hernault, N. L., Quigley, H. A. & Jerdan, J. A. Ultrastructural Location of Extracellular Matrix Components in the Optic Nerve Head. *Arch. Ophthalmol.* **107**, 123–129 (1989).
177. Hernandez, M. R., Igoe, F. & Neufeld, A. H. Cell culture of the human lamina cribrosa. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **29**, 78–89 (1988).
178. Hernandez, M. R., Wang, N., Hanley, N. M. & Neufeld, A. H. Localization of collagen types I and IV mRNAs in human optic nerve head by in situ hybridization. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **32**, 2169–2177 (1991).
179. Hernandez, M. R., Luo, X. X., Igoe, F. & Neufeld, A. H. Extracellular matrix of the human lamina cribrosa. *Am. J. Ophthalmol.* **104**, 567–576 (1987).
180. Morrison, J. C., Rask, P., Johnson, E. C. & Deppmeier, L. Chondroitin sulfate proteoglycan distribution in the primate optic nerve head. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **35**, 838–845 (1994).
181. Gong, H., Ye, W., Freddo, T. F. & Hernandez, M. R. Hyaluronic acid in the normal and glaucomatous optic nerve. *Exp. Eye Res.* **64**, 587–595 (1997).
182. Quigley, H., Pease, M. E. & Thibault, D. Change in the appearance of elastin in the lamina cribrosa of glaucomatous optic nerve heads. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **232**, 257–261 (1994).
183. Pena, J. D. O. *et al.* Elastosis of the lamina cribrosa in glaucomatous optic neuropathy. *Exp. Eye Res.* **67**, 517–524 (1998).
184. Pena, J. D. O., Mello, P. A. A. & Hernandez, M. R. Synthesis of elastic microfibrillar components fibrillin-1 and fibrillin-2 by human optic nerve head astrocytes in situ and in vitro. *Exp. Eye Res.* **70**, 589–601 (2000).
185. Tezel, G., Edward, D. P. & Wax, M. B. Serum autoantibodies to optic nerve head glycosaminoglycans in patients with glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **117**, 917–924 (1999).

186. Tezel, G. & Wax, M. B. Glial modulation of retinal ganglion cell death in glaucoma. *Journal of Glaucoma* vol. 12 63–68 (2003).
187. Pena, J. D. O., Varela, H. J., Ricard, C. S. & Hernandez, M. R. Enhanced tenascin expression associated with reactive astrocytes in human optic nerve heads with primary open angle glaucoma. *Exp. Eye Res.* **68**, 29–40 (1999).
188. Hernandez, M. R. & Pena, J. D. O. The optic nerve head in glaucomatous optic neuropathy. *Archives of Ophthalmology* vol. 115 389–395 (1997).
189. Tezel, G., Hernandez, M. R. & Wax, M. B. Immunostaining of heat shock proteins in the retina and optic nerve head of normal and glaucomatous eyes. *Arch. Ophthalmol.* **118**, 511–518 (2000).
190. Yang, J. *et al.* Induction of HLA-DR expression in human lamina cribrosa astrocytes by cytokines and simulated ischemia. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **42**, 365–371 (2001).
191. Swanson, R. A., Farrell, K. & Stein, B. A. Astrocyte energetics, function, and death under conditions of incomplete ischemia: A mechanism of glial death in the penumbra. *Glia* **21**, 142–153 (1997).
192. Varela, H. J. & Hernandez, M. R. Astrocyte responses in human optic nerve head with primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma* **6**, 303–313 (1997).
193. Neufeld, A. H., Hernandez, R. & Gonzalez, M. Nitric oxide synthase in the human glaucomatous optic nerve head. *Arch. Ophthalmol.* **115**, 497–503 (1997).
194. Quigley, H. A. *et al.* Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **36**, 774–786 (1995).
195. Hänninen, V. A., Pantcheva, M. B., Freeman, E. E., Poulin, N. R. & Grosskreutz, C. L. Activation of caspase 9 in a rat model of experimental glaucoma. *Curr. Eye Res.* **25**, 389–395 (2002).
196. McKinnon, S. J. *et al.* Caspase activation and amyloid precursor protein cleavage in rat ocular hypertension. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **43**, 1077–1087 (2002).
197. McKinnon, S. J. *et al.* Baculoviral IAP repeat-containing-4 protects optic nerve axons in a rat glaucoma model. *Mol. Ther.* **5**, 780–787 (2002).
198. Pease, M. E., McKinnon, S. J., Quigley, H. A., Kerrigan-Baumrind, L. A. & Zack, D. J. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **41**, 764–774 (2000).
199. Quigley, H. A. *et al.* Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **41**, 3460–3466 (2000).
200. Jia, L., Cepurna, W. O., Barber, S. L., Morrison, J. C. & Johnson, E. C. Retinal neurotrophin and Trk receptor mRNA expression following elevated intraocular pressure or optic nerve transection. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **45**, U787 (2004).

201. Osborne, N. N. Pathogenesis of ganglion 'cell death' in glaucoma and neuroprotection: focus on ganglion cell axonal mitochondria. *Progress in Brain Research* vol. 173 339–352 (2008).
202. Wax, M. B. & Tezel, G. Immunoregulation of retinal ganglion cell fate in glaucoma. *Exp. Eye Res.* **88**, 825–830 (2009).
203. Weber, A. J., Kaufman, P. L. & Hubbard, W. C. Morphology of single ganglion cells in the glaucomatous primate retina. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **39**, 2304–2320 (1998).
204. Munemasa, Y. & Kitaoka, Y. Molecular mechanisms of retinal ganglion cell degeneration in glaucoma and future prospects for cell body and axonal protection. *Front. Cell. Neurosci.* **6**, (2013).
205. Wax, M. B. *et al.* Induced autoimmunity to heat shock proteins elicits glaucomatous loss of retinal ganglion cell neurons via activated T-cell-derived fas-ligand. *J. Neurosci.* **28**, 12085–12096 (2008).
206. Chowdhury, I., Tharakan, B. & Bhat, G. K. Caspases - An update. *Comp. Biochem. Physiol. - B Biochem. Mol. Biol.* **151**, 10–27 (2008).
207. Earnshaw, W. C., Martins, L. M. & Kaufmann, S. H. Mammalian caspases: Structure, activation, substrates, and functions during apoptosis. *Annu. Rev. Biochem.* **68**, 383–424 (1999).
208. Pop, C. & Salvesen, G. S. Human caspases: Activation, specificity, and regulation. *J. Biol. Chem.* **284**, 21777–21781 (2009).
209. Coleman, M. P. & Freeman, M. R. Wallerian degeneration, WldS, and Nmnat. *Annu. Rev. Neurosci.* **33**, 245–267 (2010).
210. Tse, M. T. Axon degeneration: A new pathway emerges. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 516 (2012).
211. Vidal-Sanz, M., Avilés-Trigueros, M., Whiteley, S. J. O., Sauvé, Y. & Lund, R. D. Reinnervation of the pretectum in adult rats by regenerated retinal ganglion cell axons: Anatomical and functional studies. *Prog. Brain Res.* **137**, 443–452 (2002).
212. Whitmore, A. V., Libby, R. T. & John, S. W. M. Glaucoma: Thinking in new ways - A rôle for autonomous axonal self-destruction and other compartmentalised processes? *Prog. Retin. Eye Res.* **24**, 639–662 (2005).
213. Park, K. H., Cozier, F., Ong, O. C. & Caprioli, J. Induction of heat shock protein 72 protects retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **42**, 1522–1530 (2001).
214. Ishii, Y., Kwong, J. M. K. & Caprioli, J. Retinal ganglion cell protection with geranylgeranylacetone, a heat shock protein inducer, in a rat glaucoma model. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **44**, 1982–1992 (2003).

215. Vorwerk, C. K. *et al.* Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells: Toxicity blocked by memantine. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **37**, 1618–1624 (1996).
216. Martin, K. R. G. *et al.* Retinal glutamate transporter changes in experimental glaucoma and after optic nerve transection in the rat. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **43**, 2236–2243 (2002).
217. Michaelson, I. Retinal circulation in man and animals. *Br J Ophthalmol* **38**, 441 (1954).
218. Henkind, P. Radial peripapillary capillaries of the retina. I. Anatomy: human and comparative. *Br. J. Ophthalmol.* **51**, 115–123 (1967).
219. Mansoori, T., Sivaswamy, J., Gamalapati, J. S., Agraharam, S. G. & Balakrishna, N. Measurement of radial peripapillary capillary density in the normal human retina using optical coherence tomography angiography. *J. Glaucoma* **26**, 241–246 (2017).
220. Yu, P. K., Cringle, S. J. & Yu, D. Y. Correlation between the radial peripapillary capillaries and the retinal nerve fibre layer in the normal human retina. *Exp. Eye Res.* **129**, 83–92 (2014).
221. Morgan, W. H. *et al.* Retinal venous pulsation in glaucoma and glaucoma suspects. *Ophthalmology* **111**, 1489–1494 (2004).
222. Lam, J. *et al.* Structural characteristics of the optic nerve head influencing human retinal venous pulsations. *Exp. Eye Res.* **145**, 341–346 (2016).
223. Onda, E., Cioffi, G. A., Bacon, D. R. & Van Buskirk, E. M. Microvasculature of the human optic nerve. *Am. J. Ophthalmol.* **120**, 92–102 (1995).
224. Feilchenfeld, Z., Yücel, Y. H. & Gupta, N. Oxidative injury to blood vessels and glia of the pre-laminar optic nerve head in human glaucoma. *Exp. Eye Res.* **87**, 409–414 (2008).
225. Cunningham, E. *et al.* A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* **112**, 1747–1757 (2005).
226. Hayreh, S. S. Inter-individual variation in blood supply of the optic nerve head - Its importance in various ischemic disorders of the optic nerve head, and glaucoma, low-tension glaucoma and allied disorders. *Doc. Ophthalmol.* **59**, 217–246 (1985).
227. Hayreh, S. S. In vivo choroidal circulation and its watershed zones. *Eye* **4**, 273–289 (1990).
228. Hayreh, S. S. The blood supply of the optic nerve head and the evaluation of it - Myth and reality. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 20 563–593 (2001).
229. Hayreh, S. S. & Zimmerman, M. B. Optic disc edema in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **245**, 1107–1121 (2007).

230. Hayreh, S. S. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: Role of systemic corticosteroid therapy. *Survey of Ophthalmology* vol. 55 399–400 (2010).
231. Cioffi, G. & Granstam, E. *Circulación ocular. Adler Fisiología del ojo.* (2004).
232. Triviño, A., Ramírez, J. & Garcia-Sanchez, J. Estudio comparativo entre la vascularización coroidea del hombre y el animal de experimentación. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* **5**, 1305–1312 (1986).
233. Ducournau, D. H. A new technique for the anatomical study of the choroidal blood vessels. *Ophthalmologica* **184**, 190–197 (1982).
234. Feeney, L. & Hogan, M. J. Electron microscopy of the human choroid. I. Cells and supporting structures. *Am. J. Ophthalmol.* **51**, 1057–1072 (1961).
235. Yoneya, S. & Tso, M. O. M. Angioarchitecture of the Human Choroid. *Arch. Ophthalmol.* **105**, 681–687 (1987).
236. Triviño, A., Ramírez, J. & Garcia-Sanchez, J. Study of the choroidal circulation in the human eye: experimental model. in *II Internacional Symposium on the Choroid.* 32–42 (1989).
237. Saracco, J. B., Gastaud, P. & Legrignou, B. The macular choroid. *Ophthalmologica* **188**, 87–99 (1984).
238. Fryczkowski, A. W. & Sherman, M. D. Scanning electron microscopy of human ocular vascular casts: The submacular choriocapillaris. *Cells Tissues Organs* **132**, 265–269 (1988).
239. Singh Hayreh, S. Submacular choroidal vascular pattern - Experimental fluorescein fundus angiographic studies. *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* **192**, 181–196 (1974).
240. Riva, C. E., Cranstoun, S. D., Grunwald, J. E. & Petrig, B. L. Choroidal blood flow in the foveal region of the human ocular fundus. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **35**, 4273–4281 (1994).
241. Alm, A. & Bill, A. Ocular and optic nerve blood flow at normal and increased intraocular pressures in monkeys (*Macaca irus*): a study with radioactively labelled microspheres including. *Exp. Eye Res.* **15**, 15–29 (1973).
242. Risco, J. M., Grimson, B. S. & Johnson, P. T. Angioarchitecture of the Ciliary Artery Circulation of the Posterior Pole. *Arch. Ophthalmol.* **99**, 864–868 (1981).
243. Hayreh, S. S. Segmental nature of the choroidal vasculature. *Br. J. Ophthalmol.* **59**, 631–648 (1975).
244. Singh Hayreh, S. The long posterior ciliary arteries - An experimental study. *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* **192**, 197–213 (1974).

245. Hayreh, S. S. Controversies on submacular choroidal circulation. *Ophthalmologica* **183**, 11–19 (1981).
246. Singh Hayreh, S. The choriocapillaris. *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* **192**, 165–179 (1974).
247. Brockhurst, R. The uveal tract. *Arch. Ophthalmol.* **69**, 393–408 (1963).
248. Bron, A. Innervation and nerves of the orbit. *Wolff's Anat. eye orbit* (1997).
249. Tazzi, A. Morphological remarks concerning the venous circulation of the uveal tract (author's transl). *J. Fr. Ophthalmol.* **1**, 185–189 (1978).
250. Hayreh, S. S. & Baine, J. A. B. Occlusion of the vortex veins: An experimental study. *Br. J. Ophthalmol.* **57**, 217–238 (1973).
251. Friedman, E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *American Journal of Ophthalmology* vol. 130 658–663 (2000).
252. Friedman, E. *et al.* Increased Scleral Rigidity and Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **96**, 104–108 (1989).
253. Wostyn, P., Killer, H. E. & De Deyn, P. P. Glymphatic stasis at the site of the lamina cribrosa as a potential mechanism underlying open-angle glaucoma. *Clinical and Experimental Ophthalmology* vol. 45 539–547 (2017).
254. Iliff, J. J. *et al.* A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci. Transl. Med.* **4**, (2012).
255. Denniston, A. K. & Keane, P. A. Paravascular pathways in the eye: Is there an 'ocular lymphatic system'? *Investigative Ophthalmology and Visual Science* vol. 56 3955–3956 (2015).
256. Iliff, J. J. *et al.* Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J. Clin. Invest.* **123**, 1299–1309 (2013).
257. Wostyn, P. *et al.* A new glaucoma hypothesis: A role of glymphatic system dysfunction. *Fluids and Barriers of the CNS* vol. 12 (2015).
258. Wostyn, P. *et al.* Glaucoma considered as an imbalance between production and clearance of neurotoxins. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* vol. 55 5351–5352 (2014).
259. Mathieu, E. *et al.* Evidence for cerebrospinal fluid entry into the optic nerve via a glymphatic pathway. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **58**, 4784–4791 (2017).
260. Grieshaber, M. C. & Flammer, J. Does the Blood-brain Barrier Play a Role in Glaucoma? *Surv. Ophthalmol.* **52**, (2007).

261. Díaz-Coránguez, M., Ramos, C. & Antonetti, D. A. The inner blood-retinal barrier: Cellular basis and development. *Vision Res.* **139**, 123–137 (2017).
262. Pappenheimer, J., Renkin, E. & Borrero, L. Filtration, diffusion and molecular sieving through peripheral capillary membranes; a contribution to the pore theory of capillary permeability. *Am. J. Physiol.* **167**, 13–46 (1951).
263. Klaassen, I., Van Noorden, C. J. F. & Schlingemann, R. O. Molecular basis of the inner blood-retinal barrier and its breakdown in diabetic macular edema and other pathological conditions. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 34 19–48 (2013).
264. Campbell, M., Cassidy, P. S., O’Callaghan, J., Crosbie, D. E. & Humphries, P. Manipulating ocular endothelial tight junctions: Applications in treatment of retinal disease pathology and ocular hypertension. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 62 120–133 (2018).
265. Chiba, H., Osanai, M., Murata, M., Kojima, T. & Sawada, N. Transmembrane proteins of tight junctions. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes* vol. 1778 588–600 (2008).
266. Bauer, H., Zweimueller-Mayer, J., Steinbacher, P., Lametschwandtner, A. & Bauer, H. C. The dual role of zonula occludens (ZO) proteins. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* vol. 2010 (2010).
267. Van Dijk, C. G. M. *et al.* The complex mural cell: Pericyte function in health and disease. *International Journal of Cardiology* vol. 190 75–89 (2015).
268. Gerhardt, H. & Betsholtz, C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell and Tissue Research* vol. 314 15–23 (2003).
269. Abbott, N. J., Patabendige, A. A. K., Dolman, D. E. M., Yusof, S. R. & Begley, D. J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiology of Disease* vol. 37 13–25 (2010).
270. Tso, M. O. M., Shih, C. Y. & McLean, I. W. Is There a Blood-Brain Barrier at the Optic Nerve Head? *Arch. Ophthalmol.* **93**, 815–825 (1975).
271. Cohen, A. I. Is there a potential defect in the blood retinal barrier at the choroidal level of the optic nerve canal? *Invest. Ophthalmol.* **12**, 513–519 (1973).
272. Tsukahara, I. & Yamashita, H. An electron microscopic study on the blood-optic nerve and fluid-optic nerve barrier. *Albr. von Graefes Arch. für Klin. und Exp. Ophthalmol.* **196**, 239–246 (1975).
273. Hofman, P., Hoyng, P., Vanderwerf, F., Vrensen, G. F. J. M. & Schlingemann, R. O. Lack of blood-brain barrier properties in microvessels of the prelaminar optic nerve head. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **42**, 895–901 (2001).

274. Wilson, M. R., Hertzmark, E., Walker, A. M., Childs Shaw, K. & Epstein, D. L. A case-control study of risk factors in open angle glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **105**, 1066–1071 (1987).
275. Loebel, M. & Schwartz, B. Fluorescein Angiographic Defects of the Optic Disc in Ocular Hypertension. *Arch. Ophthalmol.* **95**, 1980–1984 (1977).
276. Graham, S. L., Drance, S. M., Wijsman, K., Douglas, G. R. & Mikelberg, F. S. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Glaucoma: The Nocturnal Dip. *Ophthalmology* **102**, 61–69 (1995).
277. Chumbley, L. C. & Brubaker, R. F. Low-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **81**, 761–767 (1976).
278. Levene, R. Z. Low tension glaucoma: A critical review and new material. *Survey of Ophthalmology* vol. 24 621–664 (1980).
279. Rouhiainen, H. J. & Teräsvirta, M. E. Hemodynamic variables in progressive and non-progressive low tension glaucoma. *Acta Ophthalmol.* **68**, 34–36 (1990).
280. Demailly, P., Cambien, F., Plouin, P. F., Baron, P. & Chevallier, B. Do patients with low tension glaucoma have particular cardiovascular characteristics? *Ophthalmologica* **188**, 65–75 (1984).
281. Drance, S. M., Sweeney, V. P., Morgan, R. W. & Feldman, F. Studies of Factors Involved in the Production of Low Tension Glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **89**, 457–465 (1973).
282. Drance, S. M. Some factors in the production of low tension glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* **56**, 229–242 (1972).
283. Drance, S. M., Morgan, R. W. & Sweeney, V. P. Shock-Induced Optic Neuropathy. *N. Engl. J. Med.* **288**, 392–395 (1973).
284. Hayreh, S. S. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **10**, 474–482 (1999).
285. Meyer, J. H., Brandi-Dohrn, J. & Funk, J. Twenty four hour blood pressure monitoring in normal tension glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* **80**, 864–867 (1996).
286. Charlson, M. E. *et al.* Nocturnal systemic hypotension increases the risk of glaucoma progression. *Ophthalmology* **121**, 2004–2012 (2014).
287. Spaeth, G. L. Fluorescein angiography: its contributions towards understanding the mechanisms of visual loss in glaucoma. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* **Vol.73**, 491–553 (1976).
288. Drance, S. M., Wheeler, C. & Pattullo, M. Uniocular open-angle glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **65**, 891–902 (1968).

289. Sachsenweger, R. The influence of hypertension on the prognosis of glaucoma. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* **142**, 625–633 (1963).
290. Miller, S. The enigma of glaucoma simplex. *Transactions of the Ophthalmological Societies of the United Kingdom* vol. 92 561–584 (1972).
291. Phelps, C. D. & Corbett, J. J. Migraine and low-tension glaucoma. A case-control study. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **26**, 1105–1108 (1985).
292. Flammer, J. & Orgül, S. Optic nerve blood-flow abnormalities in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* **17**, 267–289 (1998).
293. Jie Jin Wang, Mitchell, P. & Smith, W. Is there an association between migraine headache and open-angle glaucoma? Findings from the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* **104**, 1714–1719 (1997).
294. Lumme, P., Tuulonen, A., Airaksinen, P. J. & Alanko, H. I. Neuroretinal rim area in low tension glaucoma: Effect of nifedipine and acetazolamide compared to no treatment. *Acta Ophthalmol.* **69**, 293–298 (1991).
295. Harris, A., Evans, D. W., Cantor, L. B. & Martin, B. Hemodynamic and visual function effects of oral nifedipine in patients with normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **124**, 296–302 (1997).
296. Leske, M. C. & Podgor, M. J. Intraocular pressure, cardiovascular risk variables, and visual field defects. *Am. J. Epidemiol.* **118**, 280–287 (1983).
297. Richler, M., Werner, E. B. & Thomas, D. Risk factors for progression of visual field defects in medically treated patients with glaucoma. *Can. J. Ophthalmol.* **17**, 245–248 (1982).
298. Armaly, M. F. Lessons to be learned from the Collaborative Glaucoma Study. *Surv. Ophthalmol.* **25**, 139–144 (1980).
299. Armaly, M. F. *et al.* Biostatistical Analysis of the Collaborative Glaucoma Study: I. Summary Report of the Risk Factors for Glaucomatous Visual-Field Defects. *Arch. Ophthalmol.* **98**, 2163–2171 (1980).
300. Carter, C. J., Brooks, D. E., Doyle, D. L. & Drance, S. M. Investigations into a Vascular Etiology for Low-tension Glaucoma. *Ophthalmology* **97**, 49–55 (1990).
301. Hayreh, S. S. Factors Determining the Glaucomatous Optic Nerve Head Damage. in *Glaucoma Update III* 40–46 (Springer Berlin Heidelberg, 1987). doi:10.1007/978-3-642-71785-7_6.
302. Hayreh, S. S. The role of age and cardiovascular disease in glaucomatous optic neuropathy. in *Survey of Ophthalmology* vol. 43 (1999).
303. Marcus, D. M. *et al.* Sleep disorders: A risk factor for normal-tension glaucoma? *J. Glaucoma* **10**, 177–183 (2001).

304. Pérez-Rico, C., Gutiérrez-Díaz, E., Mencía-Gutiérrez, E., Díaz-de-Atauri, M. J. & Blanco, R. Obstructive sleep apnea–hypopnea syndrome (OSAHS) and glaucomatous optic neuropathy. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* vol. 252 1345–1357 (2014).
305. Geyer, O. *et al.* The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: Same as in the general population. *Am. J. Ophthalmol.* **136**, 1093–1096 (2003).
306. Somers, V. K., Dyken, M. E., Clary, M. P. & Abboud, F. M. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J. Clin. Invest.* **96**, 1897–1904 (1995).
307. Flammer, J. *et al.* The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 21 359–393 (2002).
308. Satilmis, M., Orgül, S., Doubler, B. & Flammer, J. Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.* **135**, 664–669 (2003).
309. Flammer, J. & Mozaffarieh, M. What Is the Present Pathogenetic Concept of Glaucomatous Optic Neuropathy? *Surv. Ophthalmol.* **52**, (2007).
310. Martínez, A. Papel de las alteraciones hemodinámicas sistémicas... - Google Académico. *Rev. Española Glaucoma e Hipertens. Ocul.* **3**, 6–16 (2013).
311. Martínez, A. & Sánchez, M. Predictive value of colour Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand.* **83**, 716–722 (2005).
312. Siesky, B. A., Harris, A., Amireskandari, A. & Marek, B. Glaucoma and ocular blood flow: An anatomical perspective. *Expert Review of Ophthalmology* vol. 7 325–340 (2012).
313. Karageuzyan, K. G. Oxidative stress in the molecular mechanism of pathogenesis at different diseased states of organism in clinics and experiment. *Curr. drug targets. Inflammation allergy* **4**, 85–98 (2005).
314. Cellini, M. *et al.* Endothelin-1 plasma levels and vascular endothelial dysfunction in primary open angle glaucoma. in *Life Sciences* vol. 91 699–702 (2012).
315. Flammer, J., Pache, M. & Resink, T. Vasospasm, its role in the pathogenesis of diseases with particular reference to the eye. *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 20 319–349 (2001).
316. Rader, J., Feuer, W. J. & Anderson, D. R. Peripapillary vasoconstriction in the glaucomas and the anterior ischemic optic neuropathies. *Am. J. Ophthalmol.* **117**, 72–80 (1994).
317. Grieshaber, M. C., Terhorst, T. & Flammer, J. The pathogenesis of optic disc splinter haemorrhages: A new hypothesis. *Acta Ophthalmol. Scand.* **84**, 62–68 (2006).
318. Good, T. J. & Kahook, M. Y. The role of endothelin in the pathophysiology of glaucoma. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* vol. 14 647–654 (2010).

319. Prasanna, G., Krishnamoorthy, R. & Yorio, T. Endothelin, astrocytes and glaucoma. *Exp. Eye Res.* **93**, 170–177 (2011).
320. Prasanna, G., Krishnamoorthy, R., Clark, A. F., Wordinger, R. J. & Yorio, T. Human optic nerve head astrocytes as a target for endothelin-1. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **43**, 2704–2713 (2002).
321. Alarma-Estrany, P. & Pintor, J. Melatonin receptors in the eye: Location, second messengers and role in ocular physiology. *Pharmacology and Therapeutics* vol. 113 507–522 (2007).
322. Erb, C. & Heinke, M. Oxidative stress in primary open-angle glaucoma. *Frant. Biosci. - Elit.* **3 E**, 1524–1533 (2011).
323. Lundmark, P. O., Pandi-Perumal, S. R., Srinivasan, V. & Cardinali, D. P. Role of melatonin in the eye and ocular dysfunctions. *Visual Neuroscience* vol. 23 853–862 (2006).
324. Majsterek, I. *et al.* Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Exp. Mol. Pathol.* **90**, 231–237 (2011).
325. Salazar, J. J. *et al.* “Super p53” mice display retinal astroglial changes. *PLoS One* **8**, e65446 (2013).
326. Johnson, E. C. & Morrison, J. C. Friend or foe? Resolving the impact of glial responses in glaucoma. *Journal of Glaucoma* vol. 18 341–353 (2009).
327. Agarwal, R., Gupta, S. K., Agarwal, P., Saxena, R. & Agrawal, S. S. *Current concepts in the pathophysiology of glaucoma.* *Indian Journal of Ophthalmology* vol. 57 257–266 (2009).
328. Flammer, J., Haefliger, I. O., Orgül, S. & Resink, T. Vascular dysregulation: A principal risk factor for glaucomatous damage? *J. Glaucoma* **8**, 212–219 (1999).
329. Dalle-Donne, I. *et al.* Proteins as biomarkers of oxidativ/e/nitrosative stress in diseases: The contribution of redox proteomics. *Mass Spectrom. Rev.* **24**, 55–99 (2005).
330. Gherghel, D., Mroczkowska, S. & Qin, L. Reduction in blood glutathione levels occurs similarly in patients with primary-open angle or normal tension glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **54**, 3333–3339 (2013).
331. Moreno, M. C. *et al.* Retinal oxidative stress induced by high intraocular pressure. *Free Radic. Biol. Med.* **37**, 803–812 (2004).
332. Yildirim, Ö. *et al.* Role of oxidative stress enzymes in open-angle glaucoma. *Eye* **19**, 580–583 (2005).
333. Bredt, D. S. & Snyder, S. H. Nitric oxide: A physiological messenger molecule. *Annual Review of Biochemistry* vol. 63 175–195 (1994).
334. Knott, A. B. & Bossy-Wetzel, E. Nitric oxide in health and disease of the nervous system. *Antioxidants and Redox Signaling* vol. 11 541–553 (2009).

335. Yun, H. Y., Dawson, V. L. & Dawson, T. M. Nitric oxide in health and disease of the nervous system. *Molecular Psychiatry* vol. 2 300–310 (1997).
336. Neufeld, A. H., Sawada, A. & Becker, B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 9944–9948 (1999).
337. Zilversmit, D. B. Atherogenesis: A postprandial phenomenon. *Circulation* **60**, 473–485 (1979).
338. Finking, G. & Hanke, H. Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885–1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis* vol. 135 1–7 (1997).
339. Roth, S. I. *et al.* Pathogenesis of experimental lipid keratopathy. An ultrastructural study of an animal model system. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **29**, 1544–1551 (1988).
340. Garibaldi, B. A. & Goad, M. E. P. Lipid Keratopathy in the Watanabe (WHHL) Rabbit. *Vet. Pathol.* **25**, 173–174 (1988).
341. Miceli, M. V., Newsome, D. A., Tate, D. J. & Sarphe, T. G. Pathologic changes in the retinal pigment epithelium and Bruch's membrane of fat-fed atherogenic mice. *Curr. Eye Res.* **20**, 8–16 (2000).
342. Connor, W. E., Neuringer, M. & Reisbick, S. Essential Fatty Acids: The Importance of n-3 Fatty Acids in the Retina and Brain. *Nutr. Rev.* **50**, 21–29 (1992).
343. Cousins, S. W. *et al.* The role of aging, high fat diet and blue light exposure in an experimental mouse model for basal laminar deposit formation. *Exp. Eye Res.* **75**, 543–553 (2002).
344. Hayes, K. C., Lindsey, S., Stephan, Z. F. & Brecker, D. Retinal pigment epithelium possesses both LDL and scavenger receptor activity. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **30**, 225–232 (1989).
345. Amaratunga, A. *et al.* Apolipoprotein E is synthesized in the retina by Müller glial cells, secreted into the vitreous, and rapidly transported into the optic nerve by retinal ganglion cells. *J. Biol. Chem.* **271**, 5628–5632 (1996).
346. Ong, J. M. *et al.* Effects of cholesterol and apolipoprotein E on retinal abnormalities in ApoE-deficient mice. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **42**, 1891–1900 (2001).
347. Salazar, J. J. *et al.* Alterations in the choroid in hypercholesterolemic rabbits: Reversibility after normalization of cholesterol levels. *Exp. Eye Res.* **84**, 412–422 (2007).
348. Triviño, A. *et al.* A cholesterol-enriched diet induces ultrastructural changes in retinal and macroglial rabbit cells. *Exp. Eye Res.* **83**, 357–366 (2006).
349. Cusato, K., Bosco, A., Linden, R. & Reese, B. E. Cell death in the inner nuclear layer of the retina is modulated by BDNF. *Dev. Brain Res.* **139**, 325–330 (2002).

350. Ju, W. K., Lee, M. Y., Hofmann, H. D., Kirsch, M. & Chun, M. H. Expression of CNTF in Muller cells of the rat retina after pressure- induced ischemia. *Neuroreport* **10**, 419–422 (1999).
351. Honjo, M. *et al.* Expression of ciliary neurotrophic factor activated by retinal Muller cells in eyes with NMDA- and kainic acid-induced neuronal death. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **41**, 552–560 (2000).
352. Rivard, A. *et al.* Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation* **99**, 111–120 (1999).
353. Wilson, J. X. Antioxidant defense of the brain: A role for astrocytes. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* vol. 75 1149–1163 (1997).
354. Iadecola, C. Mechanisms of Cerebral Ischemic Damage. in *Cerebral Ischemia* (ed. Walz, W.) 3–32 (Humana Press, 1999). doi:10.1007/978-1-59259-479-5_1.
355. Liu, D. *et al.* Astrocytic demise precedes delayed neuronal death in focal ischemic rat brain. *Mol. Brain Res.* **68**, 29–41 (1999).
356. Wong, T. Y. *et al.* Retinal microvascular abnormalities and incident stroke: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Lancet* **358**, 1134–1140 (2001).
357. Klein, R., Klein, B. E. K., Tomany, S. C. & Wong, T. Y. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: The Beaver Dam eye study. *Am. J. Ophthalmol.* **137**, 435–444 (2004).
358. Wong, T. Y. & McIntosh, R. Systemic associations of retinal microvascular signs: A review of recent population-based studies. *Ophthalmic and Physiological Optics* vol. 25 195–204 (2005).
359. Rojas, B. *et al.* Low-dosage statins reduce choroidal damage in hypercholesterolemic rabbits. *Acta Ophthalmol.* **89**, 660–669 (2011).
360. Mitani, H., Egashira, K. & Kimura, M. HMG-CoA reductase inhibitor, fluvastatin, has cholesterol-lowering independent 'direct' effects on atherosclerotic vessels in high cholesterol diet-fed rabbits. *Pharmacol. Res.* **48**, 417–427 (2003).
361. Yamada, K., Sakurai, E., Itaya, M., Yamasaki, S. & Ogura, Y. Inhibition of laser-induced choroidal neovascularization by atorvastatin by downregulation of monocyte chemotactic protein-1 synthesis in mice. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **48**, 1839–1843 (2007).
362. McGwin, G., Xie, A. & Owsley, C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* **112**, 488–494 (2005).
363. Niederkorn, J. Y. See no evil, hear no evil, do no evil: The lessons of immune privilege. *Nature Immunology* vol. 7 354–359 (2006).

364. Medawar, P. B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br. J. Exp. Pathol.* **29**, 58–69 (1948).
365. Niederkorn, J. Y. & Stein-Streilein, J. History and physiology of immune privilege. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **18**, 19–23 (2010).
366. Forrester, J. V. Bowman lecture on the role of inflammation in degenerative disease of the eye. *Eye (Basingstoke)* vol. 27 340–352 (2013).
367. Streilein, J. W. Ocular immune privilege: Therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat. Rev. Immunol.* **3**, 879–889 (2003).
368. Ohta, K., Wiggert, B., Taylor, A. W. & Streilein, J. W. Effects of experimental ocular inflammation on ocular immune privilege. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **40**, 2010–2018 (1999).
369. Luke Qi Jiang, Jorquera, M. & Streilein, J. W. Subretinal space and vitreous cavity as immunologically privileged sites for retinal allografts. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **34**, 3347–3354 (1993).
370. Niederkorn, J., Streilein, J. W. & Shadduk, J. A. Deviant immune responses to allogeneic tumors injected intracamerally and subcutaneously in mice. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **20**, 355–363 (1981).
371. Wenkel, H., Chen, P. W., Ksander, B. R. & Streilein, J. W. Immune privilege is extended, then withdrawn, from allogeneic tumor cell grafts placed in the subretinal space. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **40**, 3202–3208 (1999).
372. Hori, J., Joyce, N. C. & Streilein, J. W. Immune privilege and immunogenicity reside among different layers of the mouse cornea. *Ocul. Immunol. Inflamm.* **15**, 225–239 (2007).
373. Wenkel, H. & Streilein, J. W. Evidence that retinal pigment epithelium functions as an immune-privileged tissue. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **41**, 3467–3473 (2000).
374. Streilein, J. W., Ma, N., Wenkel, H., Fong Ng, T. & Zamiri, P. Immunobiology and privilege of neuronal retina and pigment epithelium transplants. *Vision Res.* **42**, 487–495 (2002).
375. Coffman, R. L. *et al.* The Role of Helper T Cell Products in Mouse B Cell Differentiation and Isotype Regulation. *Immunol. Rev.* **102**, 5–28 (1988).
376. Niederkorn, J. Y. Immune privilege and immune regulation in the eye. *Adv. Immunol.* **48**, 191–226 (1990).
377. Niederkorn, J. Y. Immunology and immunomodulation of corneal transplantation. *International Reviews of Immunology* vol. 21 173–196 (2002).
378. Streilein, J. W. Immune regulation and the eye: a dangerous compromise. *FASEB J.* **1**, 199–208 (1987).

379. Wilbanks, G. A. & Streilein, J. W. Distinctive humoral immune responses following anterior chamber and intravenous administration of soluble antigen. Evidence for active suppression of IgG2-secreting B lymphocytes. *Immunology* **71**, 566–572 (1990).
380. Katagiri, K., Zhang-Hoover, J., Mo, J. S., Stein-Streilein, J. & Streilein, J. W. Using Tolerance Induced Via the Anterior Chamber of the Eye to Inhibit Th2-Dependent Pulmonary Pathology. *J. Immunol.* **169**, 84–89 (2002).
381. Benhar, I., London, A. & Schwartz, M. The privileged immunity of immune privileged organs: The case of the eye. *Front. Immunol.* **3**, (2012).
382. Qiao, H., Lucas, K. & Stein-Streilein, J. Retinal laser burn disrupts immune privilege in the eye. *Am. J. Pathol.* **174**, 414–422 (2009).
383. Cartwright, M. J., Grajewski, A. L., Friedberg, M. L., Anderson, D. R. & Richards, D. W. Immune-Related Disease and Normal-Tension Glaucoma: A Case-Control Study. *Arch. Ophthalmol.* **110**, 500–502 (1992).
384. Romano, C., Barrett, D. A., Li, Z., Pestronk, A. & Wax, M. B. Anti-rhodopsin antibodies in sera from patients with normal-pressure glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **36**, 1968–1975 (1995).
385. Wax, M. B. *et al.* Anti-Ro/SS-A positivity and heat shock protein antibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **125**, 145–157 (1998).
386. Tezel, G., Seigel, G. M. & Wax, M. B. Autoantibodies to small heat shock proteins in glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **39**, 2277–2287 (1998).
387. Shimizu, A., Suzuki, F. & Kato, K. Characterization of $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$ and $\alpha\gamma$ human enolase isozymes, and preparation of hybrid enolases ($\alpha\gamma$, $\beta\gamma$ and $\alpha\beta$) from homodimeric forms. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)/Protein Struct. Mol.* **748**, 278–284 (1983).
388. Jacobson, D. M., Thirkill, C. E. & Tipping, S. J. A clinical triad to diagnose paraneoplastic retinopathy. *Ann. Neurol.* **28**, 162–167 (1990).
389. Wax, M. B., Barrett, D. A. & Pestronk, A. Increased incidence of paraproteinemia and autoantibodies in patients with normal-pressure glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* **117**, 561–568 (1994).
390. Hayes, J. D. & Pulford, D. J. The glutathione S-transferase supergene family: Regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance part I. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **30**, 445–520 (1995).
391. Mannervik, B. *et al.* Identification of three classes of cytosolic glutathione transferase common to several mammalian species: Correlation between structural data and enzymatic properties. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **82**, 7202–7206 (1985).
392. Mannervik, B. *et al.* Nomenclature for human glutathione transferases. *Biochemical Journal* vol. 282 305–306 (1992).

393. Rowe, J. D., Patskovsky, Y. V., Patskovska, L. N., Novikova, E. & Listowsky, I. Rationale for reclassification of a distinctive subdivision of mammalian class Mu glutathione S-transferases that are primarily expressed in testis. *J. Biol. Chem.* **273**, 9593–9601 (1998).
394. Polyak, K., Xia, Y., Zweier, J. L., Kinzler, K. W. & Vogelstein, B. A model for p53-induced apoptosis. *Nature* **389**, 300–305 (1997).
395. Schumer, R. A. & Podos, S. M. The Nerve of Glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* **112**, 37–44 (1994).
396. Levin, L. A. Direct and indirect approaches to neuroprotective therapy of glaucomatous optic neuropathy. in *Survey of Ophthalmology* vol. 43 (1999).
397. Wax, M. B., Tezel, G., Kawase, K. & Kitazawa, Y. Serum autoantibodies to heat shock proteins in glaucoma patients from Japan and the United States. *Ophthalmology* **108**, 296–302 (2001).
398. Head, M. W., Corbin, E. & Goldman, J. E. Overexpression and abnormal modification of the stress proteins α B-crystallin and HSP27 in Alexander disease. *Am. J. Pathol.* **143**, 1743–1753 (1993).
399. Renkawek, K., Bosman, G. I. C. G. M. & de Jong, W. W. Expression of small heat-shock protein hsp 27 in reactive gliosis in Alzheimer disease and other types of dementia. *Acta Neuropathol.* **87**, 511–519 (1994).
400. Kato, H., Liu, Y., Kogure, K. & Kato, K. Induction of 27-kDa heat shock protein following cerebral ischemia in a rat model of ischemic tolerance. *Brain Res.* **634**, 235–244 (1994).
401. Lindquist, S. The heat-shock response. *Annual Review of Biochemistry* vol. VOL. 55 1151–1191 (1986).
402. Masing, T. E., Rush, S. J. & Brown, I. R. Induction of a heat shock gene (hsp 70) in rabbit retinal ganglion cells detected by in situ hybridization with plastic-embedded tissue. *Neurochem. Res.* **15**, 1229–1235 (1990).
403. Young, D. B. Heat-shock proteins: Immunity and autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.* **4**, 396–400 (1992).
404. Latańska, M., Gerkowicz, M., Kosior-Jarecka, E., Koziół-Montewka, M. & Pietraś-Trzpień, M. Serum and aqueous humor anti beta-2 glikoprotein I antibodies in patients with glaucoma and cataract. *Klin. Oczna* **106**, 162–163 (2004).
405. Latańska, M., Gerkowicz, M., Pietraś-Trzpień, M., Koziół-Montewka, M. & Kosior-Jarecka, E. Levels of antiphospholipid antibodies in the serum and aqueous humor in glaucoma patients. *Klin. Oczna* **106**, 419–420 (2004).
406. MacCumber, M. W., Ross, C. A., Glaser, B. M. & Snyder, S. H. Endothelin: Visualization of mRNAs by in situ hybridization provides evidence for local action. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **86**, 7285–7289 (1989).

407. Maccumber, M. W., Jampel, H. D. & Snyder, S. H. Ocular Effects of the Endothelins: Abundant Peptides in the Eye. *Arch. Ophthalmol.* **109**, 705–709 (1991).
408. Wollensak, G., Schaefer, H. E. & Ihling, C. An immunohistochemical study of endothelin-1 in the human eye. *Curr. Eye Res.* **17**, S41–S45 (1998).
409. Källberg, M. E. *et al.* Endothelin 1 levels in the aqueous humor of dogs with glaucoma. *J. Glaucoma* **11**, 105–109 (2002).
410. Ripodas, A. *et al.* Localisation of endothelin-1 mRNA expression and immunoreactivity in the retina and optic nerve from human and porcine eye. Evidence for endothelin-1 expression in astrocytes. *Brain Res.* **912**, 137–143 (2001).
411. Tezel, G., Kass, M. A., Kolker, A. E., Becker, B. & Wax, M. B. Plasma and aqueous humor endothelin levels in primary open-angle glaucoma. *J. Glaucoma* **6**, 83–89 (1997).
412. Rieck, J. The pathogenesis of glaucoma in the interplay with the immune system. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **54**, 2393–2409 (2013).
413. Tezel, G. *et al.* Mechanisms of immune system activation in glaucoma: Oxidative stress-stimulated antigen presentation by the retina and optic nerve head glia. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **48**, 705–714 (2007).
414. Bosco, A., Steele, M. R. & Vetter, M. L. Early microglia activation in a mouse model of chronic glaucoma. *J. Comp. Neurol.* **519**, 599–620 (2011).
415. Tezel, G. Immune regulation toward immunomodulation for neuroprotection in glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology* vol. 13 23–31 (2013).
416. Boya, J., Calvo, J. & Prado, A. The origin of microglial cells. *J. Anat.* **129**, 177–186 (1979).
417. Block, M. L., Zecca, L. & Hong, J. S. Microglia-mediated neurotoxicity: Uncovering the molecular mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience* vol. 8 57–69 (2007).
418. González-Scarano, F., Baltuch, G., Gonzalez-Scarano, F. & Baltuch, G. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases. *Annu. Rev. Neurosci.* **22**, 219–240 (1999).
419. Yuan, L. & Neufeld, A. H. Activated microglia in the human glaucomatous optic nerve head. *J. Neurosci. Res.* **64**, 523–532 (2001).
420. Tezel, G. & Wax, M. B. Increased production of tumor necrosis factor- α by glial cells exposed to simulated ischemia or elevated hydrostatic pressure induces apoptosis in cocultured retinal ganglion cells. *J. Neurosci.* **20**, 8693–8700 (2000).
421. Tezel, G. & Wax, M. B. The mechanisms of hsp27 antibody-mediated apoptosis in retinal neuronal cells. *J. Neurosci.* **20**, 3552–3562 (2000).
422. Hekimi, S., Lapointe, J. & Wen, Y. Taking a “good” look at free radicals in the aging process. *Trends Cell Biol.* **21**, S69–S76 (2011).

423. Tezel, G. *et al.* Oxidative stress and the regulation of complement activation in human glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **51**, 5071–5082 (2010).
424. Ren, L. & Danias, J. A role for complement in glaucoma? *Advances in Experimental Medicine and Biology* vol. 703 95–104 (2010).
425. Ricklin, D., Hajishengallis, G., Yang, K. & Lambris, J. D. Complement: A key system for immune surveillance and homeostasis. *Nature Immunology* vol. 11 785–797 (2010).
426. Bell, K. *et al.* Does autoimmunity play a part in the pathogenesis of glaucoma? *Progress in Retinal and Eye Research* vol. 36 199–216 (2013).
427. Grus, F. & Sun, D. Immunological mechanisms in glaucoma. *Seminars in Immunopathology* vol. 30 121–126 (2008).
428. Nguyen, M. D., Julien, J. P. & Rivest, S. Innate immunity: The missing link in neuroprotection and neurodegeneration? *Nat. Rev. Neurosci.* **3**, 216–227 (2002).
429. Qu, J., Wang, D. & Grosskreutz, C. L. Mechanisms of retinal ganglion cell injury and defense in glaucoma. *Exp. Eye Res.* **91**, 48–53 (2010).
430. Baltmr, A., Duggan, J., Nizari, S., Salt, T. E. & Cordeiro, M. F. Neuroprotection in glaucoma - Is there a future role? *Experimental Eye Research* vol. 91 554–566 (2010).
431. Tezel, G. *et al.* The role of glia, mitochondria, and the immune system in glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **50**, 1001–1012 (2009).
432. Davis, B. M., Salinas-Navarro, M., Cordeiro, M. F., Moons, L. & Groef, L. De. Characterizing microglia activation: A spatial statistics approach to maximize information extraction. *Sci. Rep.* **7**, (2017).
433. Rojas, B. *et al.* Microglia in mouse retina contralateral to experimental glaucoma exhibit multiple signs of activation in all retinal layers. *J. Neuroinflammation* **11**, 1742–2094 (2014).
434. Ramírez, A. A. I. *et al.* Microglia, inflammation, and glaucoma. in *Glaucoma. SM Group Open Access eBooks Daver USA* (2015).
435. Karlstetter, M. *et al.* Retinal microglia: Just bystander or target for therapy? *Prog. Retin. Eye Res.* **45**, 30–57 (2015).
436. Helmut, K., Hanisch, U. K., Noda, M. & Verkhratsky, A. Physiology of microglia. *Physiol. Rev.* **91**, 461–553 (2011).
437. Borkenstein, A. *et al.* Measurement of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, Fas ligand, interleukin-1 α , and interleukin-1 β in the aqueous humor of patients with open angle glaucoma using multiplex bead analysis. *Mol. Vis.* **19**, 2306–2311 (2013).
438. Chua, J. *et al.* Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol. Vis.* **18**, 431–438 (2012).

439. Huang, W., Fileta, J., Rawe, I., Qu, J. & Grosskreutz, C. L. Calpain activation in experimental glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **51**, 3049–3054 (2010).
440. Liu, X. *et al.* The effect of A2A receptor antagonist on microglial activation in experimental glaucoma. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **57**, 776–786 (2016).
441. Russo, R. *et al.* Retinal ganglion cell death in glaucoma: Exploring the role of neuroinflammation. *Eur. J. Pharmacol.* **787**, 134–142 (2016).
442. de Hoz, R. *et al.* Bilateral early activation of retinal microglial cells in a mouse model of unilateral laser-induced experimental ocular hypertension. *Exp. Eye Res.* **171**, 12–29 (2018).
443. Ramírez, A. I. *et al.* Time course of bilateral microglial activation in a mouse model of laser-induced glaucoma. *Sci. Rep.* **10**, (2020).
444. Haynes, S. E. *et al.* The P2Y₁₂ receptor regulates microglial activation by extracellular nucleotides. *Nat. Neurosci.* **9**, 1512–1519 (2006).
445. Fernández-Albarral, J. A. *et al.* Retinal molecular changes are associated with neuroinflammation and loss of rgcs in an experimental model of glaucoma. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 1–29 (2021).
446. Salinas-Navarro, M. *et al.* Functional and morphological effects of laser-induced ocular hypertension in retinas of adult albino Swiss mice. *Mol. Vis.* **15**, 2578–98 (2009).
447. Shao, H., Kaplan, H. J. & Sun, D. Major histocompatibility complex molecules on parenchymal cells of the target organ protect against autoimmune disease. *Chem. Immunol. Allergy* **92**, 94–104 (2007).

DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXCMO.SR. DR. D. ANTONIO GONZÁLEZ GONZÁLEZ

Excmo. Sr. Presidente de la Real Academia de Doctores de España.

Excmas. Señoras y Señores Académicos.

Señoras y Señores.

Me llena de alegría y satisfacción asistir hoy a este acto de toma de posesión como Académico numerario, del doctor José Manuel Ramírez Sebastián, en el que, tras el preceptivo discurso de investidura, recibirá la medalla número 24 de la Sección de Medicina de esta Real Academia de Doctores de España que ocupara anteriormente el ilustre académico y distinguido neurólogo Don Alberto Portera Sánchez, que en paz descanse y que muchos de ustedes, sin duda, recordarán con consideración y cariño.

Vaya por delante mi gratitud y reconocimiento por haber sido distinguido con el alto honor de dar respuesta a su discurso de ingreso como Académico Numerario de esta querida y admirada institución. Un logro más de los muchos que tiene en su haber.

Como Presidente de la Sección de Medicina, me satisface plenamente darle la bienvenida a un eminente científico y médico oftalmólogo, gran humanista, destacado investigador, compañero y amigo entrañable. Viene cargado de títulos y méritos que ha ido acumulando con los años y que ahora adornan su magnífica trayectoria profesional.

Me gustaría también, además de darle nuestra más entrañable felicitación, exponerles lo más significativo de sus tareas asistenciales, docentes, y de investigación a sabiendas que fueron forjando las bases de su personalidad científica y humana dándole sentido y respuesta a los múltiples desafíos y retos que asumió a lo largo de su carrera profesional.

Estoy seguro que hoy llega y llama a nuestra puerta satisfecho y feliz de estar entre nosotros y de poder iniciar sus primeros pasos como Académico Numerario de nuestra noble institución.

No es la primera vez que nuestros caminos coinciden. Las circunstancias nos sitúan a los dos inmersos en esa grata y noble tarea académica de difundir y defender, según señalan nuestros estatutos, el conocimiento de las Ciencias, las Letras y las Artes apoyándolas en su totalidad, con la firmeza y la ilusión de nuestros propios deseos, convicciones y obligaciones.

No ignora nuestro querido compañero, cuales son los **derechos y deberes** que concurren en su nuevo cargo, pero estoy bien seguro que los cumplirá a rajatabla poniendo toda la ilusión de que es capaz en beneficio de nuestra propia Academia.

Como ustedes saben, desde junio del año 2017 participa y colabora con asiduidad en las sesiones habituales de nuestra Academia, en su condición de **Académico Correspondiente** desde ese mismo año. En este tiempo, ha dejado sobrada constancia de su alto nivel científico, de su humanidad y de su extraordinario espíritu de colaboración que se verá reforzado con el nuevo cargo académico que desde hoy pasará a desempeñar.

En aquella fecha, su discurso de toma de posesión lo tituló “**El ojo, una ventana al cerebro**” donde nos planteó la posibilidad de que a través de la investigación ocular se podría llegar a diagnosticar precozmente algunas **enfermedades neurodegenerativas** como la Enfermedad de Parkinson, la enfermedad del Alzheimer, la esclerosis múltiple y el glaucoma. Los pacientes afectados de estos procesos, tienen rasgos y características biológicas comunes: aparecen en edades avanzadas, se van perdiendo progresivamente poblaciones neuronales a medida que pasan los años y se generan depósitos agregados de proteínas.

El Dr. Ramírez postulaba entonces, y con bastantes razones, que el ojo podría ser empleado como un biomarcador muy útil para el diagnóstico precoz de estas enfermedades neurodegenerativas.

NOTAS BIOGRÁFICAS

De su biografía, me gustaría mencionarles algunas breves notas sobre las semblanzas personales y familiares que jalonaron su vida, para poder acercarnos a conocer la verdadera personalidad científica y humana de nuestro nuevo académico y el entorno escolar y familiar en el que transcurrió su adolescencia y juventud.

El doctor Ramírez Sebastián nació en Madrid el 10 de Mayo de 1953, en el seno de una familia de clase media, de condición humilde y muy culta. Todos los que le conocemos sabemos el orgullo y la satisfacción que siente nuestro recipiendario a la hora de presumir de su lugar de nacimiento.

Su padre, natural de Jaén, era empleado de banca y su madre (madrileña), ama de casa. Tuvieron tres hijos, Jose Manuel, nuestro protagonista, que era el mayor y futuro médico y dos hermanas. La mayor, Marisa, estudió Historia del Arte y Ana Isabel, la más pequeña, se decidió por la Biología y las Neurociencias. Actualmente es profesora Titular en la Universidad Complutense de Madrid y forma parte del grupo de investigadores oftalmológicos que dirige y lidera su hermano José Manuel.

Éste último, antes de entrar en la Universidad, estudió el Bachillerato en el Instituto Ramiro de Maeztu y en el Cardenal Cisneros. Llegado el momento, no tuvo ninguna duda en elegir la carrera de Medicina. Quería a toda costa ser médico.

Su gran pasión por el dibujo artístico y técnico le facilitó la realización de magnificas láminas anatómicas, que más tarde plasmaría en muchas de sus habituales publicaciones.

En los primeros años de la carrera unió su vida a la de una compañera también doctora y más tarde geriatra, doña Pilar Serrano Garijo, natural de Zafra (Badajoz). Tienen dos hijos, El mayor estudió diseño industrial y el menor Bellas Artes. Ninguno siguió la senda de sus padres, aunque sí mostraran, como ellos, una indeclinable pasión por el dibujo.

Pero sigamos con la trayectoria vital de nuestro protagonista. Es muy posible que en su manifiesta inclinación por los estudios de Medicina, José Manuel contara con el apoyo incondicional y la dirección de varias personas,

principalmente por la de su gran mentor y maestro el Profesor Julián García Sánchez cuando llegó a Madrid desde Cádiz para hacerse cargo de la Cátedra de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid. También contó con la ayuda de otros profesores y doctores como Don Justo Miguel Collado, Don Alfredo Carrato.

Él mismo admite también, la positiva influencia que tuvieron en su decisión de ser médico, un tío abuelo suyo que era discípulo de Marañón y las repetidas lecturas de las publicaciones y legados científicos de los más famosos y eminentes oftalmólogos de la medicina española de finales del siglo XIX y primera mitad del siglo XX.

Podemos citar a este respecto, a la famosa familia Barraquer. Una saga de eminentes oftalmólogos barceloneses que potenciaron e impulsaron enormemente la Oftalmología española. El iniciador de la saga fue José Antonio Barraquer i Roviralta (1852-1924) que se formó como oftalmólogo en París, organizó el Servicio de Oftalmología del Hospital de la Santa Cruz y fue el primer titular de la cátedra de Oftalmología en la Universidad de Barcelona.

Le siguió su hijo Ignacio Barraquer (1884-1965) y más tarde sus nietos José y Joaquín Barraquer. Joaquín falleció en el 2016. En 1941 había fundado la famosa Clínica Barraquer y ocupó la cátedra de Oftalmología de la Universidad de Barcelona. Su actividad profesional se dirigió principalmente a la cirugía de las cataratas siendo pioneros en la aplicación de lentes intraoculares.

El Dr. Ramón Castroviejo, ilustre oftalmólogo riojano (1904-1987), dedicó sus esfuerzos a la creación de los **“bancos de ojos”** propiciando las donaciones de córnea para facilitar los trasplantes. Don Hermenegildo Arruga (1886-1972) que aportó el empleo del tonómetro para medir la presión intraocular y destacó en el tratamiento quirúrgico del desprendimiento de retina.

Otros oftalmólogos famosos por su actividad profesional y magisterio docente en el último tercio del siglo XIX y primera mitad del siglo XX fueron los doctores Emilio Díaz-Caneja Bustamante (1892-1967) y el doctor Manuel Menacho (1860-1934) entre otros.

Hablando de oftalmología y de oftalmólogos no podemos dejar de mencionar las aportaciones científicas para la oftalmología propuestas por

nuestro insigne Premio Nobel Don Santiago Ramón y Cajal. Fueron publicadas a finales del siglo XIX y tuvieron gran trascendencia y repercusión científica. Cajal investigó y publicó todas las capas de la retina haciendo una minuciosa **descripción histológica** de todas ellas y su específica misión en el complicado proceso de la visión. Evidenció que los axones de las células ganglionares retinianas configuraban el nervio óptico y conectaban la retina con el cerebro posibilitando la visión ocular.

En cuanto al comportamiento funcional de la vía óptica, Cajal defendía la llamada **“teoría neuronal”** para explicar, respecto a la visión, cómo fluía la información desde el ojo hasta la corteza cerebral. Los neuronistas, así se les llamaba a sus seguidores, postulaban **la individualidad, independencia y “libertad”** funcional de las neuronas que se comunicaban entre sí de manera direccional a través del espacio que las separaba. Cajal sintetizó y explicó esta funcionalidad llamándola **“ley de polarización dinámica de las neuronas”**. A esta teoría se enfrentó el gran histólogo italiano Camilo Golgi con la **“teoría reticular”** que consideraba al Sistema Nervioso Central como un retículo o **red única sin límites celulares**. Los dos se mantuvieron inflexibles muchos años en sus diferencias y la polémica terminó como saben ustedes, compartiendo el Premio Nobel de Medicina del año 1906.

Pero sigamos con la trayectoria familiar de José Manuel. Los tres hermanos intuyeron que, tanto la docencia como la investigación científica, eran los caminos más apropiados para el desarrollo de sus cualidades y para favorecer su trayectoria profesional. Y así lo hicieron.

COMENTARIOS AL CURRÍCULUM

Presentó la **Tesina de Licenciatura** en 1980 con el trabajo “**Bases para el estudio de la vascularización del nervio óptico por el método de Spalteholz**” (1980). Obtuvo la **Licenciatura de Medicina y Cirugía** en el año 1978 por la UCM y en el 1981 el título de **Médico Especialista en Oftalmología** y el de Doctor en 1984 tras la lectura de su tesis doctoral en la Facultad de Medicina de la UCM que fue y sigue siendo el centro principal de todos sus saberes y el de su Formación Académica. Son más de 4 décadas las que ha estado y sigue estando vinculado a esta insigne y señera institución.

El tema de su Tesis Doctoral fue “**El estudio de la vascularización de la papila del nervio óptico por el método de diafanización y relleno con polímeros de baja densidad**” que le dirigió su Maestro, el ya mencionado doctor Julián García Sánchez, y que obtuvo la calificación de **Sobresaliente cum laude** y Premio Extraordinario. Este hombre fue su verdadero maestro, profesor y amigo.

Su **andadura Asistencial** echó a andar muy pronto. Primero como Médico Ayudante a tiempo completo en diversos equipos quirúrgicos de Madrid hasta ingresar en la Escuela Profesional de Oftalmología de la Universidad Complutense de Madrid (1981). Fue escalando gradual y sucesivamente todos los niveles y puestos docentes posibles, desde Prof. Ayudante, Prof. Colaborador, y Prof. Contratado, hasta Prof. TITULAR (1986-2007) y CATEDRÁTICO de Oftalmología desde el año 2007 hasta la actualidad.

A partir de la presentación de su Tesis Doctoral pone de manifiesto la excelente calidad y continuidad de su producción científica, que se resume así: Ha dirigido 19 Tesis doctorales, ha editado 5 libros y ha publicado más de 250 artículos en revistas de gran impacto como Scientific Reports, Journal Clinical Medicine, Frontiers in Neuroscience, Progress in Brain Research y Ophthalmology .

Sus principales **líneas de investigación** se han centrado preferentemente en la óptica, el desprendimiento de retina, el papel fisiológico de la microglía, el deterioro visual irreversible por fenómenos de isquemia e inflamación, la retinopatía diabética, la neuropatía óptica y naturalmente el **glaucoma** que comentaremos más adelante, al referirnos a esta patología como tema central

del discurso. Es decir, en todas las áreas que comprometen y comportan un deterioro visual irreversible.

Con un gran esfuerzo y constante dedicación, ha logrado un merecido reconocimiento y prestigio tanto nacional como internacional. No me cabe la menor duda que el Dr. Ramírez reúne algunas de las cualidades y atributos que, según Cajal, debe tener el investigador y que tan bien plasmó en su célebre libro **“Reglas y consejos sobre investigación científica”**. Hacía Cajal estas sabias reflexiones, **que el descubrimiento** no es fruto de ningún talento especial, sino del sentido común, mejorado y robustecido por la educación técnica y el hábito de meditar. Que el investigador debe poseer estas cualidades de orden moral: **Independencia mental, curiosidad intelectual y perseverancia en el trabajo**, condiciones y conducta que de forma intachable ha seguido nuestro nuevo académico en su amplia trayectoria investigadora.

Está en posesión de numerosos **premios y condecoraciones** que evito mencionar por razones de tiempo. Dirige actualmente el Grupo de Investigación Básica en Ciencias de la Visión del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo y está considerado como un referente clínico europeo y mundial en patología de la retina.

También Don Gregorio Marañón dejaría constancia en su libro **“La medicina de nuestro tiempo”**, de las dificultades, tropiezos, alegrías y desencantos que comporta la vida diaria del investigador en la búsqueda y el afianzamiento de la verdad científica. Decía el eminente profesor que **“el saber no sólo es saber, sino a la vez saber y dudar y que no hay que tratar de saberlo todo”**. Y añadía igualmente **“La verdad científica crece al cabo del tiempo, como una espiga entre montones de plantas inútiles destinadas a perecer, y hay que dejar que el tiempo haga esta selección entre lo permanente y lo fugaz”** y esto lleva su tiempo.

En la búsqueda de la verdad que se esconde aún detrás del mecanismo o mecanismos responsables de la patogenia del **glaucoma**, nuestro nuevo Académico y sus colaboradores, han dedicado muchos años de su vida. Con sus indagaciones y pesquisas, ha escrito un excelente discurso, bien documentado y de gran altura científica.

En el libro que ha editado primorosamente con su contenido, y que está a su entera disposición cuando termine este acto, ha tenido la feliz idea de complementar el texto con unos magníficos dibujos e ilustraciones gráficas, esos indispensables componentes docentes que tanto aconsejaba Ramón y Cajal con estas palabras **“un buen dibujo, como una buena preparación microscópica, son pedazos de la realidad de infinito valor científico”**.

COMENTARIOS Y REFLEXIONES SOBRE EL DISCURSO (GLAUCOMA)

El Dr. Ramírez ha basado su discurso en un tema bien antiguo pero que sigue estando, en mi opinión, de total actualidad. Se trata del **glaucoma**, una patología ocular de gran prevalencia que está considerada por la OMS como la segunda causa de ceguera (amaurosis) en todo el mundo. Engloba un conjunto de alteraciones oculares que, por diversos mecanismos, algunos desconocidos, acaban lesionando la integridad del nervio óptico, produciendo una pérdida progresiva e irreparable de la visión que puede terminar en ceguera total.

Este mismo organismo internacional estima que hay 1300 millones de personas en el mundo que viven con algún tipo de deficiencia visual. El glaucoma lo padecen alrededor de 60-70 millones de la población mundial, 3 millones en los EEUU y más de 1 millón en España. Estas cifras hablan por sí solas de la enorme carga económica, laboral y social que comporta esta incurable enfermedad.

El término es sinónimo de **neuropatía óptica degenerativa**. Los pacientes afectados sufren una pérdida progresiva de los **axones de las células ganglionares de la retina** (neurodegeneración retiniana) y una alteración de la integridad histopatológica del nervio óptico (**degeneración cavernosa**) causando una discapacidad visual que puede llegar a la ceguera total si no es tratada o frenada convenientemente.

Entre los **factores de riesgo de glaucoma** y de otros trastornos degenerativos se incluyen: antecedentes familiares, la edad avanzada (más de 50-60 años), ser mujer (más del 60%), tener antecedentes de trastornos visuales, o enfermedades autoinmunes (lupus, artritis reumatoide, esclerosis múltiple), diabetes, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, etc. Muchos de estos pacientes, en las etapas iniciales de su enfermedad, pueden presentar ya anomalías oculares degenerativas que una simple exploración rutinaria podría poner en evidencia y así adelantar su diagnóstico y tratamiento.

En cuanto al contenido del texto, tras unos breves apuntes históricos sobre el glaucoma y contemplar el **interés científico, social y económico de esta patología**, el Dr. Ramírez nos ha ofrecido un discurso riguroso y bien documentado en el que cobran una indudable importancia, sus propias

investigaciones. En el contenido de la primera parte, se ha referido a todas y cada una de las estructuras anatómicas e histológicas que intervienen en el complejo mecanismo que hace posible la visión: La retina, el flujo axoplásmico y la astrogía, deteniéndose con especial énfasis en describir minuciosamente las descripciones de los componentes de la región prelaminar, laminar y retrolaminar (macroglía y microglía) así como el papel de los astrocitos y las alteraciones de la matriz extracelular (MEC) que se asocian con el glaucoma.

Todas estas estructuras que nos ha descrito el conferenciante, tienen que ver con la fisiología y fisiopatología del complejo mecanismo que hace posible la visión.

En la segunda parte del discurso, el Dr. Ramírez se fue adentrando paso a paso en el tema central de su disertación, un proceso clínico de gran relevancia práctica, con una intrincada y compleja patogenia que tiene que ver con los efectos de la hipertensión ocular sobre las células ganglionares de la retina, con las proteínas de shock térmico, con la disfunción vascular, el efecto vasogénico y la influencia de diversas enfermedades vasculares sistémicas facilitadoras de la degeneración glaucomatosa.

Para procurar acercarnos a esta singular enfermedad, nos podemos valer de esta simple y justificada pregunta.

¿Por qué la importancia de elegir el tema del glaucoma?

Tras oír esta brillante disertación y a mi modo de ver, hay varias razones que lo justifican.

a) Por su alta prevalencia. Ya hemos hablado de ella. Se estima que hay en el mundo 70 millones de personas con discapacidad visual, y más de 40 millones son ciegos, entendiéndose por tal, los afectos con una agudeza visual de $<1/20$) lo que representa aproximadamente a un 0,7% de la población mundial.

b) Porque debido al **envejecimiento** de la población, su **tendencia va en aumento** en todo el mundo, al igual que le ocurre a otro tipo de neurodegeneración asociada a la prolongación de la vida, aunque distinta al glaucoma como es la **Degeneración Macular Asociada a la Edad Avanzada (DMAE)** que constituye (la causa principal de ceguera en los ancianos

(degeneración senil). Afectación caracterizada por la aparición de depósitos amarillentos, llamados drusas, sobre la región central de la retina y responsable de la agudeza visual morfoscóptica y que la padecen alrededor del 8,7% de la población de más de 85 años.

c) Para tener en cuenta, desde un punto de vista clínico, de todos los **factores de riesgo** de la enfermedad. En este sentido, es posible que pronto tengamos que incluir otro factor distinto a los habituales y relacionado con el trabajo telemático por el número exagerado de horas que pasamos delante de las pantallas de los ordenadores y de otros dispositivos informáticos.

d) Por la importancia que tiene la **salud ocular** en la calidad de la vida de toda la población mundial y tratar por todos los medios de evitar la ceguera y sus terribles complicaciones y connotaciones económicas, laborales y sociales. Bien se entiende, que la visión es el más usado de todos los sentidos.

e) En suma, para tratar de estimular la investigación básica y clínica, aclarar muchas de las **lagunas** que aún se ciernen sobre el origen y desarrollo del glaucoma y dejar de considerarlo como una enfermedad incurable.

Por todas estas razones, el tema es tan novedoso como atractivo. Abogamos por su máxima divulgación y difusión. Aun podríamos añadir un motivo más a los ya mencionados. Decía Descartes que en todos los casos, sobre todo en los más controvertidos **“el conocimiento siempre debe abrir sus puertas para que se oxigene y se reafirme la verdad científica”**.

¿Por qué se seleccionó concretamente la patogenia del glaucoma y no otro epígrafe clínico?

Sencillamente porque era el punto más complejo y controvertido que tiene actualmente esta enfermedad. Conocemos bien los factores de riesgo (ya los hemos señalado), sabemos cuáles son sus **síntomas clínicos**: visión borrosa, y pérdida lenta, progresiva e irrecuperable del campo visual, también llamada **visión en túnel o en cañón de escopeta**.

Disponemos de técnicas específicas que facilitan su diagnóstico, entre ellas, la exploración ocular convencional, la OCT (Tomografía de Coherencia Óptica), polarimetría laser, angiografía, etc. El no conocer cómo se produce,

no debe inducirnos a prescindir de su tratamiento (médico o quirúrgico) y del imprescindible control de su evolución clínica.

Tras estas consideraciones, no cabía otra alternativa. La curiosidad científica se inclinó definitivamente por lo más desconocido y sugerente, por el reto bien justificado de descubrir la patogenia de la enfermedad glaucomatosa.

Las propias investigaciones **del Dr. Ramírez** y su grupo de investigadores consideran y sostienen que, a pesar de las continuas aportaciones científicas que se emiten en todo el mundo sobre el **glaucoma**, no se sabe a ciencia cierta hoy día, cual es el mecanismo o los mecanismos por los que se produce y los factores implicados en su desarrollo y patogenia. De ahí que digamos que se trata de una **enfermedad de carácter multifactorial y de origen prácticamente desconocido**, que requiere seguir investigando sobre su patogenia. Es evidente que, al no conocer su fisiopatología, las posibilidades terapéuticas se limitan tan solo a atenuar sus devastadores efectos sobre la visión, pero son suficientes para curar la enfermedad

Hasta hace unos años, la bibliografía científica centraba y explicaba la patogenia del glaucoma con la llamada: Teoría **del drenaje anómalo** o **Teoría mecánica de la neurodegeneración glaucomatosa**: Esta teoría aboga porque es el aumento de la presión intraocular (PIO), más allá de los 21 mmHg da para explicar el mecanismo inicial y básico del glaucoma. La PIO aumentaría debido a un desequilibrio mecánico manifiesto entre la cantidad de humor acuoso que se genera y el que se elimina. Parece un razonamiento lógico pero no es completo porque no explica quién y cómo se desencadena esta dificultad en el drenaje.

A pesar de todo, ha sido la explicación más difundida y la que mejor explicaba la patogenia del glaucoma como muy bien nos ha descrito nuestro nuevo académico. Simplemente por el aumento de la presión intraocular (PIO), se produciría una compresión de los axones neuronales del nervio óptico sobre la lámina cribosa con alteración del flujo axoplásmico y activación de la astrogliá, generándose radicales libres como el grupo hidroxilo, NOS-2 (óxido nítrico sintetasa) óxido nítrico y peroxinitritos, lo que estimularía la

muerte por **apoptosis de las células ganglionares de la retina, con aumento de la excavación de la papila y la consiguiente reducción de la visión.**

Las dudas sobre la validez de esta teoría, pronto hicieron acto de presencia cuando se tuvo la certeza de que había pacientes glaucomatosos que no estaban asociados a una hipertensión ocular (normotensos) y que otras enfermedades degenerativas ajenas al glaucoma, como la ELA, enfermedad de Parkinson y de Alzheimer presentaban síntomas similares en sus primeras etapas. Todo conducía a tener que admitir una **patogenia alternativa.**

Esta coincidente asociación, ha hecho que algunos investigadores vayan más allá y sostengan hoy día, que el glaucoma hay que conceptuarlo NO como una enfermedad estrictamente circunscrita al globo ocular, sino **del Sistema Nervioso Central.**

Así se tuvo constancia de que a la hora de revisar con objetividad y espíritu crítico la **patogenia** de la enfermedad, seguía habiendo muchos puntos oscuros difíciles de aclarar que aconsejaban y justificaban seguir investigando para su atención y esclarecimiento. Así nacieron otras nuevas teorías que tan solo quiero recordar de forma escueta.

Teoría vascular.

Se fundamenta en la aparición de fenómenos isquémicos repetitivos a nivel de la cabeza del nervio óptico, de la glía y del tejido conjuntivo que dificultarían el flujo y la nutrición axonal con la consiguiente “**muerte por apoptosis de las células ganglionares de la retina.**”

El Dr. Ramírez nos ha expuesto con brillantez esta novedosa teoría y la cascada de acontecimientos que tienen lugar a nivel vascular por haberlos confirmado a través de sus propias investigaciones. Otras veces, el glaucoma estaría favorecido por la influencia y concurso de otros **factores predisponentes de tipo sistémico** como la hipertensión e hipotensión arterial sistémica, alteraciones vasoespásticas, diabetes, edad avanzada, hipercolesterolemia y neuropatía óptica. En estos casos, algunos autores hablan de “**un ojo enfermo en un cuerpo enfermo**”.

El estrés oxidativo y el aumento de radicales libres (RL) a que da lugar la **alteración del flujo**, jugaría un papel destacado en el origen del glaucoma y en

el de otras enfermedades neurodegenerativas. ¿Pero, quien pone en marcha y se responsabiliza de esa alteración del flujo? Aún quedan dudas razonables sin resolver.

El SNC con un alto contenido en lípidos, hierro y aminoácidos excitadores y neurotransmisores, resulta ser una fuente de radicales libres que dañan con facilidad las células gliales y las neuronas, muy vulnerables por su alta actividad metabólica. **Estos RL son moléculas altamente reactivas como el radical hidroxilo O₂, el EROs (Especies reactivas del O₂), el ERN (especies reactivas del nitrógeno) y el óxido nítrico que reaccionan con moléculas orgánicas provocando daño tisular.** En el envejecimiento, el aumento de los **radicales libres que supone el estrés oxidativo** origina daños en las proteínas, lípidos, ADN y ADN mitocondrial.

Teoría Inmunológica-Inflamatoria.

Recientemente un nuevo estudio del MIT (Massachusetts Institute of Technology) ha puesto de manifiesto en ratones que el glaucoma podría tratarse de un trastorno AUTOINMUNE al demostrar que pueden ser las células T las responsables de la degeneración progresiva de la retina.

Los mismos autores comprobaron más tarde que los pacientes con glaucoma presentaban un nivel de células T, (específicas de las proteínas de choque térmico), cinco veces superior al de los pacientes sin enfermedad. ¿Podría ser una respuesta inmune? Podría ser, aunque ellos mismos señalan que la causa del glaucoma sigue siendo un verdadero misterio.

Todo se centraría, como bien nos ha explicado el Dr. Ramírez, en el estrés crónico que tiene lugar en la retina y en el nervio óptico. Las alteraciones en la interacción entre las células de la glía y las neuronas tienen un destacado papel en el comportamiento del sistema inmunológico en el glaucoma.

Después de estas disquisiciones y para finalizar, tenemos que concluir que la historia de la medicina, sea cual sea el tema que tratemos, es una sucesión ininterrumpida de descubrimientos, teorías, técnicas y procedimientos que se van renovando y quedando obsoletos al ritmo implacable que marca e impone el afán innovador. De ahí que, tanto la patogenia como el tratamiento estén

condenados irremisiblemente a una revisión continua y, por lo tanto, a una limitada vigencia.

Solo me falta añadir un par de notas más. A nivel **científico**, señalar que hoy es un día muy importante para la Academia por incorporar a un gran investigador en activo con una creatividad y curiosidad científica inusitadas. Nos ha ofrecido y deleitado con un discurso riguroso, sólido en sus apreciaciones y a la vez, ameno y atractivo.

A nivel **personal**, reconocerle esa otra faceta de su personalidad, la de ser **un gran humanista. Un hombre culto, afable, sencillo, optimista y extrovertido.** Un gran profesional.

Creo que su perfil globalizador y multicultural está en franca consonancia e idoneidad con el carácter científico y humanista que preside nuestra Academia. Le felicito por su amistad y por su excelente trayectoria profesional y termino reiterándole nuestra enhorabuena y nuestra bienvenida a esta Academia de Doctores de España con la que espero y deseo tenga una satisfactoria y entusiasta colaboración y encuentre ese apacible rincón que todos deseamos para reflexionar y dar cabida y cobijo al inmediato devenir que nos espera.

Muchas gracias

