

免疫调节在青光眼中的作用

曾利宏, 李 鸿*

重庆医科大学附属第一医院眼科, 重庆

收稿日期: 2024年7月8日; 录用日期: 2024年8月2日; 发布日期: 2024年8月9日

摘 要

青光眼是一种以进行性视力丧失为特征的神经退行性疾病, 主要由视网膜神经节细胞功能障碍和死亡引起。该病的发病机制较为复杂。近年来, 青光眼被提出可能是一种自身免疫性疾病。已有研究证实, 免疫介导的神经退行性变化对青光眼的发生、发展中起着重要作用。其中免疫细胞、自身抗体、补体系统以及小胶质细胞都参与了其病理过程。因此, 本文就上述因素的变化与青光眼的关系作一综述, 主要是关于近年来青光眼的免疫调节研究方向, 以便更深入地了解青光眼的发病机制, 从而为临床治疗提供更有效的方法, 并为提高患者的生活质量提供参考。

关键词

青光眼, 免疫调节, 免疫细胞, 自身抗体, 补体系统, 小胶质细胞

The Role of Immune Regulation in Glaucoma

Lihong Zeng, Hong Li*

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jul. 8th, 2024; accepted: Aug. 2nd, 2024; published: Aug. 9th, 2024

Abstract

Glaucoma is a neurodegenerative disease characterized by progressive vision loss, which is primarily caused by retinal ganglion cells dysfunction and death. The pathogenesis of this disease is complicated. In recent years, glaucoma has been proposed a kind of autoimmune disease. The role of immune-mediated neurodegeneration in glaucoma has been demonstrated, which is an important part of the pathogenesis of glaucoma. Immune cells, autoantibodies, the complement system, proinflammatory mediators, and microglia are all involved in the pathogenesis. Therefore, the main aim of this review was to summarize the current knowledge about changes of above fac-

*通讯作者。

tors and their association with glaucoma, mainly focusing on the research direction of glaucomatous immune regulation in recent years, as a better understanding of its pathogenesis will greatly promote progress toward more effective methods for clinical treatment and improve the life quality of patients.

Keywords

Glaucoma, Immunoregulation, Immune Cells, Autoantibodies, Complement System, Microglia

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

青光眼是全球不可逆失明的最常见原因,是一种以视神经头和视网膜神经纤维层功能障碍和死亡为特征的永久性地丧失周边或中心视野的慢性进行性视神经病变[1]。高眼压、高龄、非白种人和青光眼家族史和高度近视是原发性开角型青光眼(PPrimary Open-Angle Glaucoma, POAG)中最常见的重要风险因素,其中高眼压是主要的可改变的危险因素[2]。但有研究表明即使在治疗后恢复了正常的眼压(Intraocular Pressure, IOP)或在正常眼压性青光眼患者中,视网膜神经节细胞(Retinal Ganglion Cells, RGCs)的逐渐丧失和视神经纤维的损害仍然存在[3]。因此,这使我们考虑青光眼的病因可能涉及其他的介导机制比如免疫系统的失调可能通过干扰正常的稳态导致青光眼中的神经退行性变化。

眼睛被视为免疫特权部位,主要是基于视网膜具有高度敏感的先天免疫系统[4] [5]。血-视网膜屏障(Blood-Retinal Barrier, BRB)作为一个物理屏障,也是先天免疫系统提供给眼睛的首道防线,视网膜通过它来防御感染、病原体和全身炎症。当病原体突破 BRB,视网膜细胞最初可以通过抑制部分炎症反应来减少免疫病理反应。然后产生的抗体将被转移到全身免疫系统,导致外周适应性免疫反应,从而诱导免疫应答抑制或获得耐受性。然而,当病原体或其他风险因素影响细胞稳态并超过所能承受的范围时,视网膜功能可能会受损[6]。在视网膜或视网膜下免疫监测下,一系列免疫反应将在青光眼患者中被触发,导致免疫细胞的激活、自身抗体(Autoantibodies, AAbs)的产生、补体系统的激活、小胶质细胞的激活,最终导致 RGCs 的死亡。因此,有必要研究免疫系统在青光眼发病机制中的作用,这将有助于开发保护 RGCs 和维持正常视觉功能的治疗方案。本综述总结了近年来青光眼免疫机制的最新研究进展,重点关注免疫因素在疾病发病机制中的作用。

2. 细胞免疫在青光眼免疫调节中的作用

2.1. 抗原特异性淋巴细胞参与适应性免疫反应的启动

先天免疫系统的激活会启动并指导适应性免疫反应,其中抗原特异性淋巴细胞是适应性免疫系统的主要细胞成分[7]。在多种免疫相关神经退行性疾病中可以检测到抗原特异性淋巴细胞的变化,比如多发性硬化症、帕金森病和阿尔茨海默病[8] [9]。实际上,在青光眼小鼠模型中,能观察到 T 细胞和 B 细胞在脾脏和视网膜中的整合性转移[10]。

2.2. T 细胞的致病作用

一些研究人员发现 T 细胞可以导致 RGCs 的破坏。Chen H 等人的研究进一步解释了其机制。他们发

现 IOP 引起的压力反应激活了损害 RGCs 的免疫反应并揭示了 IOP 升高导致视网膜损伤的两个阶段。第一阶段为初级阶段,也是与物理压力介导的 IOP 升高相关的急性阶段,在此阶段中 T 和 B 细胞的缺失并不能减轻视神经损伤。第二阶段是持续阶段,在持续阶段中 T 细胞仍可以介导 RGCs 损害和轴突退化,这使 IOP 恢复正常后这种损伤也仍然存在[11]。Chen H 等人还发现,在微珠诱导的 IOP 升高小鼠模型中可以发现视网膜 T 细胞浸润,即使 IOP 恢复正常水平后也是如此[11],Gramlich 等人也发现了这个现象,他们还通过比较单眼 IOP 升高的 C57BL/6J 小鼠与 Rag1^{-/-}基因敲除小鼠(T 细胞和 B 细胞缺陷),发现前者平均诱导了后者两倍多的 RGCs 损失,表明在持续升高 IOP 的情况下,T 细胞缺陷小鼠在很大程度上免受青光眼 RGC 损失[12]。以上这表明青光眼 RGC 破坏主要是通过 T 细胞激活介导的,这与 Chen H 等人报告的结果一致。

2.3. T 细胞亚群的作用

T 细胞在青光眼中的致病作用涉及辅助性 T 细胞及调节性 T 细胞(Regulatory T Cells, Tregs)的作用。Yang X 等人在青光眼患者外周血样本中发现 IFN- γ (Th1)、IL-4 (Th2)或 IL-17A (Th17)亚群的 T 淋巴细胞分布没有统计学显著差异,但所有亚群的频率都低于非青光眼对照组,CD4⁺ (或 CD8⁺)/CD25⁺/FoxP3⁺ Tregs 的频率也是呈现下降趋势。而 CD4⁺ T 淋巴细胞表现出更强的刺激反应,包括增殖增加和促炎细胞因子分泌增加[13],因此,CD4⁺ Tregs 和 CD4⁺ T 淋巴细胞之间的频率差异可能表明在青光眼激活的免疫可能没有通过有效的免疫抑制来平衡而使得免疫稳态发生了变化。然而,在 Bell K 等人提出青光眼患者的 Tregs 水平升高,并伴随着 CD4⁺ CD25⁺淋巴细胞水平的升高[14]。Yang X 等人与 Bell K 等人的结论截然相反可能是研究设计的差异,尤其是研究人群的选择,前者的研究可能涵盖了青光眼的广泛类别,包括但不限于 POAG [13] [14]。而 POAG 具有特定的病理特征,因此可能涉及不同的免疫细胞亚群和调节机制。因此这种差异可能表明,青光眼的不同亚型可能需要不同的免疫调节治疗方法,而不是一种通用的治疗方法适用于所有青光眼患者。

在青光眼患者的虹膜中可以发现 Th1/Th2 细胞因子表达的不平衡,其中与神经损伤相关的 Th1 (IL-2 和 IFN- γ)细胞因子表达增加,与神经保护相关的 Th2 (IL-6)细胞因子表达减少,这些因子在调节免疫微环境和青光眼患者 RGCs 损伤中发挥作用[15]。根据最近的一项研究,在青光眼的进展阶段, β 7⁺ CD4⁺ T 细胞通过诱导视网膜内皮细胞表达粘膜血管可寻址细胞粘附分子 1 (MAdCAM-1)而渗透到视网膜中。此外,研究发现青光眼诱导的 β 7⁺ CD4⁺ T 细胞在急性阶段返回肠道,表明 β 7⁺ CD4⁺ T 细胞对肠道环境的归巢与青光眼的致病性有关[16]。然而,对青光眼患者和实验模型中 T 细胞的分析仍然很少;只有少数研究关注了青光眼患者血清中特定 T 淋巴细胞亚群的存在。

2.4. B 细胞在青光眼中的研究

在青光眼患者中,对产生抗体的 B 细胞研究较为有限。Yu L 等人研究了青光眼患者外周血中 B 细胞亚群的变化,发现在青光眼患者外周血中总 B 细胞、抗体分泌细胞/浆细胞形成细胞和幼稚细胞的数量显著增加,并随着临床严重程度的增加,现有的记忆 B 细胞可以被重新激活和分化,导致非典型晚期记忆 B 细胞(CD27-IGD-DN 亚群)的频率和数量增加[17]。这表明在青光眼中存在 B 细胞介导的免疫反应。此外,在青光眼患者中,视网膜中免疫球蛋白 G (Immunoglobulin G, IgG)自身抗体的积累伴随着 CD27+/IgG+ 浆细胞数量的增加[18]。总体而言,幼稚 B 细胞、浆细胞和 B 细胞总数的增加表明青光眼患者中存在过度活跃的 B 细胞介导的免疫反应,而 B 细胞介导的损伤机制的作用有限。

尽管现有研究揭示了 T 细胞和 B 细胞在青光眼发病机制中的重要作用,但深入解析 T 细胞和 B 细胞在青光眼中的具体作用机制仍是有必要的,例如详细研究 T 细胞亚群在不同青光眼阶段的动态变化和功

能; 研究青光眼患者视网膜及其他相关组织中的免疫微环境变化, 以及这些变化如何影响 T 细胞和 B 细胞的活化和迁移, 将有助于理解免疫微环境在青光眼病程中的作用。基于现有研究, 未来在临床上可以考虑通过检测青光眼患者血液中 T 细胞和 B 细胞亚群的变化, 开发新的早期诊断工具, 这有助于在疾病早期阶段进行干预; 利用 T 细胞和 B 细胞亚群作为生物标志物, 监测青光眼患者的疾病进展和治疗反应; 开发针对特定免疫反应的药物, 如 Tregs 增强剂、特异性 T 细胞抑制剂或 B 细胞调节药物, 这些药物有望成为青光眼治疗的新选择, 减缓或阻止视神经损伤。

3. 自身抗体在青光眼免疫调节中的作用

3.1. 自身抗体的神经保护特性

天然 AAbs 表现出神经保护特性。它们是涉及广泛生理过程的调节因子, 包括免疫调节、稳态、受体选择以及抗感染、运输和生物活性物质的功能调节[19]。免疫保护过程可以减缓神经退行性过程, 并减轻由各种风险因素引起的神经损伤传播[20]。当特定 AAbs 的平衡被破坏时, 例如, 当保护性 AAbs 减少时, 这些抗体的调节功能发生变化, 它们的神经保护作用消失, 可能对风险因素更加敏感或变得自我攻击, 促进神经退行性变[21]。因此, 某些 AAbs 的变化可以被视为自身免疫性疾病的临床指标。

3.2. 青光眼患者中 AAbs 水平的变化

青光眼中的某些免疫调节机制可能与自身免疫性疾病中观察到的类似, 青光眼患者表现出抗视网膜和视神经抗原抗体浓度的变化以及对视网膜抗原的 T 细胞反应性增加[13]。尽管血清和房水中的免疫反应模式没有显著差异, 但在患者的血清和房水中检测到激活免疫反应的抗原和 AAbs [22], 除了血清对视网膜蛋白的免疫反应性更强以及青光眼引起的蛋白表达变化影响了蛋白的抗原特性[23]之外, 也与青光眼对 BRB 的影响有关, 使得眼部发生局部免疫反应以及血清中的抗原和抗体更容易进入房水。令人惊讶的是, 一项研究发现对青光眼患者血清综合分析显示抗体水平选择性上调和下调[7]。在下调的抗体中, 包括抗胶质纤维酸性蛋白、抗 14-3-3 蛋白、抗 β -晶状体蛋白和抗波形蛋白[24]-[27]。某些抗体的下调可以导致这些抗体的保护性调节功能的改变, 影响神经视网膜细胞蛋白, 使 RGCs 对外来压力源的刺激更加敏感, 可能有助于青光眼性神经退行性变的发生[27]。这种与疾病相关的自体抗体谱的变化进一步表明免疫成分参与了疾病的发病机制, 并且高度特异性的 AAbs 可以作为青光眼的生物标志物。

其他体外实验确定了特定 AAbs 在青光眼性神经退行性变中的作用。一项研究利用血清蛋白质组学分析(Serological Proteomic Analysis, SERPA)分析了青光眼样本的自体抗体谱, 发现 POAG 和早期 POAG 患者血清中的 VDAC2、CALD1、PGAM1 的 AAbs 水平升高[28]。因为 VDAC2、CALD1 和 PGAM1 在细胞凋亡、能量代谢和细胞骨架稳定性等方面发挥作用, 其自身抗体升高可能反映了青光眼病理过程中细胞损伤和功能障碍。因此, 监测 POAG 早期阶段的 VDAC2、CALD1 和 PGAM1 AAbs 这有助于早期青光眼诊断和疾病进展的监测。有研究还发现了其他与青光眼进展相关的抗体: 抗适配蛋白 1 复合物 μ -1 亚基抗体和抗 SPRY 结构域含 SOCS 盒蛋白 3 抗体, 并证实其水平与伴有视盘出血的 POAG 患者的持续进展呈正相关[29]。在急性闭角型青光眼(Acute Primary Angle-Closure Glaucoma, APACG)患者中有与 IOP 密切相关的抗体: 抗 HSP27 抗体、抗 TTLL12 抗体和抗 NSE 抗体, 这些抗体水平随 IOP 的变化而显著变化[30]。研究人员利用基于质谱抗体介导自身抗原鉴定技术(Mass Spectrometry-Based Antibody-Mediated Identification of Autoantigens, MS-AMIDA)比较了健康和青光眼小梁网(Trabecular Meshwork, TM)细胞系的自身抗原, 发现 21 种自身抗原与 POAG 相关, 并且与 TM 纤维化相关的小血小板源生长因子受体 β (Platelet-Derived Growth Factor Receptor Beta, PDGFRB)通路在 POAG 相关抗原中特别富集[31]。此外, 青光眼患者对 PDGFRB 通路蛋白 TARS、C1QBP、PNMA2 的 AAbs 水平显著升高[31]。通过降低内质网应

激水平和促进谷氨酰胺合成酶向内视网膜层迁移, γ -突触核蛋白和胶质纤维酸性蛋白抗体对 RGCs 具有保护作用[32]。

3.3. IgG AAbs 在青光眼 RGCs 损伤中的作用

IgG AAbs 也在青光眼 RGCs 损伤中起作用。在青光眼患者的血清和房水中,特异性疾病的变异存在于自发产生的 IgG AAbs 的复杂谱系中,以及在实验性自身免疫性青光眼(Experimental Autoimmune Glaucoma, EAG)模型中 IgG AAbs 参与 RGCs 的损伤和凋亡,在间歇性单眼高血压模型中可以观察到与视神经和视网膜退行性变相关的 IgG AAbs 的沉积[18] [21] [33] [34]。此外,IgG 可变区肽段在青光眼患者中表现出显著变化,首次证明抗体可变区结构,即互补决定区,与青光眼密切相关[35]。这表明 IgG AAbs 参与了青光眼的发病机制,并在 RGCs 损伤和凋亡过程中发挥重要作用。

3.4. 热休克蛋白(Heat-Shock Proteins, HSPs)与青光眼性神经退行性变的关联

HSPs 是具有高度进化保守性的免疫原性蛋白[36]。在视网膜上,HSPs 家族在稳态、细胞防御、病原性免疫反应和神经退行性过程中起关键调节作用[37]。有研究者发现高浓度的胞外 HSPs 激活免疫系统的两种方式[38]。一方面,它通过结合 Toll 样受体(Toll-Like Receptor, TLR)触发 TLR 介导的信号传导通路,从而激活免疫反应,如 TLR-2 和 TLR-4 [39],另一方面,HSPs 通过分子模拟机制引发自身免疫和交叉免疫反应[40]。通过这两种方式,HSPs 促进了先天免疫系统的激活,进一步推动了适应性免疫反应的启动,并且某些 HSPs 可以模仿自身抗原,导致免疫系统错误地攻击自身组织,从而引发自身免疫反应。因此,了解 HSPs 在青光眼发病机制中的作用对我们理解青光眼性神经退行性变至关重要。在实验性 IOP 升高的动物模型中,HSP27、HSP60 和 HSP72 的表达增加,以及 TLR 家族 2、3、4 的表达增加,特征性 TLR 信号级联适配蛋白和激酶的表达也增加[41]。这些发现表明,TLR 通过与 HSP 相互作用,可能在青光眼性免疫系统的激活中起重要作用。使用 EAG 模型,Wax M B 等人证明 HSP27 和 HSP60 可导致 RGC 丧失[42],Casola C 等人观察到免疫 S100 和 HSP27 后 RGCs、AII 自由长突触细胞、锥双极细胞和突触连接的丧失,但没有额外的视网膜损伤[43]。这可能是由于两种抗原的相互抑制。该团队进一步发现 EAG 模型中 HSPs 家族基因的 mRNA 表达上调[44]。青光眼患者也显示出高水平的抗 HSPs 抗体[38]。此外,Chen H 证明了青光眼患者的 HSP 特异性 T 细胞反应,HSP27 是 IOP 升高诱导的 T 细胞反应中的抗原,在青光眼动物试验中介导 RGC 延长和轴突退化[11]。同时,青光眼性神经退行性变的机制是由暴露于共生菌群的预敏化 T 细胞介导,可能是因为针对细菌 HSP 的特定 T 细胞在分子模拟的影响下与内源性同源 HSP 交叉反应,从而导致自身免疫损伤[11]。

青光眼自身免疫反应中涉及的抗原和 AAbs 的定性特征及自身免疫修饰的具体条件仍需补充,此外应深入研究青光眼相关抗原及 AAbs 的来源和特性,了解这些抗原的具体结构和功能,可以揭示它们在青光眼免疫反应中的角色,这将极大地帮助理解不同严重程度青光眼患者中自体抗体的变化。

4. 补体系统在青光眼免疫调节中的作用

4.1. 补体系统在先天免疫反应中的角色及激活途径

补体系统由 50 多种蛋白质组成,是先天免疫反应的一部分,对于快速识别、清除和杀死病原体、凋亡细胞和穿过宿主保护屏障的细胞碎片至关重要。它通过液相循环和与细胞膜结合发挥作用,其中抗体可能通过激活补体系统触发适应性反应,导致青光眼 RGCs 死亡[45] [46]。补体系统的激活途径包括经典途径、凝集素途径和替代途径,青光眼发生的可能原因是这些途径的同时或不同激活,导致补体系统失衡。研究表明,尽管显著高的 IOP 可以导致补体系统的激活,即使在中度高 IOP 的情况下也可以检测到

补体系统的激活, 伴随 RGCs 的丢失, 表明免疫系统的参与[47]。

4.2. 补体 C3 在青光眼进展中的作用

C3 是补体系统的核心组分和三条途径的汇聚点。在之前的研究中, 通过病例对照方法比较了不同类型的青光眼患者和健康对照组之间的血浆补体和免疫球蛋白水平。结果显示, 在 APACG 患者中, 升高的 IOP 可能是由于补体和自身免疫系统的激活所致, C3 通过经典联合替代途径的上调可能是青光眼急性发作期间损伤的关键。且血浆 C3、IgA、IgG 和 IgM 水平在 APACG 患者中显著增加[48], 因此其表达水平可以被用作 APACG 的指标。在青光眼小鼠中, 早期 IOP 升高后的早期免疫反应是补体 C3 的激活, C3 的早期缺乏增加了 RGCs 的丢失, 表明 C3 在保护早期青光眼损伤中的作用[49]。POAG 患者 C3a/C3 比率显著增加, 这与青光眼进展密切相关。这种增加在房水和血清中都有观察到[50]。POAG 患者的房水补体蛋白谱与白内障患者相比, 补体蛋白有显著差异。在 POAG 患者中发现的主要活性补体蛋白是 C3、C4B、C4A、CFB、CFD 和 C9。此外, 补体蛋白 F2 上调, C8G、C6 和 CFH 下调[51]。此外, 补体系统的失调也与神经再生有关。通过维持青光眼视网膜产生 CR-Crry (一种减少补体 C3 及下游补体激活的 C3 抑制剂), 可以延迟视网膜神经节细胞轴突和神经元的退化[52]。与高压青光眼相关的研究揭示了大约 30% 的 IOP 强烈增加可以导致 C1q、C3 和膜攻击复合物(Membrane Attack Complexes, MACs)的形成, 从而激活补体系统[53]。总体而言, C3 在早期青光眼损伤中可能具有神经保护作用。然而, 这种早期的有益反应不足以抵消下游补体激活, 这促进了 RGCs 的凋亡, 并最终导致青光眼损伤。

4.3. 补体系统激活途径的特定影响

在补体系统经典途径中, 一项对 POAG 房水的蛋白质组学分析显示, 在该途径中的蛋白质显著下调[54]。在青光眼模型中, Reinehr S 等人首次证明在 EAG 模型中, 补体激活主要是通过凝集素途径触发的, 补体激活可以导致 RGCs 的死亡和视神经病变[55]。在用 EAG 模型对大鼠进行 S100B 免疫后, 视网膜组织中甘露聚糖结合凝集素(Mannose-Binding Lectin, MBL)在 3、7 和 14 天显著增加, NF- κ B 在 7 和 14 天增强, C3 水平在 14 天增加[56]。这些结果表明, NF- κ B 可能由 MBL 触发, 导致补体系统失衡, 随后导致细胞损伤和凋亡。补体级联反应的激活和 MACs 的形成也可以解释为什么单侧青光眼患者的第二只眼睛没有发展成青光眼。此外, 在晚期青光眼人类供体的视网膜中可以观察到 MACs 标记, 这可能与 RGCs 的退化有关[57]。

4.4. 补体抑制在青光眼治疗中的潜在应用

抑制补体 C1 也被认为是青光眼治疗的策略, 因为研究表明, 在高 IOP 模型中抑制 C1 功能和敲低 C1qa 可以保护树突和突触结构, 减少 RGCs 死亡和视神经损伤[58]。通过玻璃体内注射与补体因子 C5 结合的单克隆抗体 BB5.1, 显示 C5 抗体通过抑制 MAC 形成来抑制补体系统的激活, 防止视网膜功能丧失, 并保护一些 RGCs 和视网膜双极锥细胞[59]。

总体而言, 补体系统可以通过三条途径激活, 导致 RGCs 的丢失, 针对补体途径调节补体蛋白的增加和减少可以为青光眼提供视神经保护, 未来应进一步探讨补体系统在青光眼中的具体作用机制, 尤其是不同途径的激活如何影响疾病进程。鉴于补体系统在早期青光眼损伤中的神经保护作用, 研究应着重于如何增强这种保护效果, 同时抑制下游补体激活的有害效应。在临床应用方面, 补体蛋白水平的检测有望成为青光眼诊断和进展监测的生物标志物。例如, 血浆 C3、IgA、IgG 和 IgM 的水平可以作为 APACG 的指标, 且 C3a/C3 比率则与 POAG 的进展密切相关。这些标志物不仅有助于早期诊断和疾病监测, 还可以为个体化治疗提供依据。补体系统在青光眼中的作用复杂且多样, 其失调既可能导致神经保护不足,

又可能加剧神经退行性损伤。通过深入研究补体系统的机制和临床应用, 可以为青光眼患者提供更有效的诊断工具和治疗方法, 从而改善其预后。

5. 小胶质细胞在青光眼免疫调节中的作用

5.1. 小胶质细胞在免疫反应和组织稳态中的作用

小胶质细胞是中枢神经系统的组织驻留巨噬细胞, 具有小细胞体、分枝细小的棘突, 主要在抵抗感染、清除细胞碎片和维持组织稳态方面发挥重要作用[60]。它们与血脑屏障关系密切, 并存在于视网膜中, 通过增殖、激活和迁移, 为局部免疫反应和免疫监视做出贡献[61]。当 RGCs 和视神经纤维受损并释放死亡信号时, 小胶质细胞会被激活并聚集在视网膜中以参与进一步的免疫反应[62]。这种聚集可能是为了清除受损细胞, 但过度的激活也可能导致炎症反应, 进而加剧视网膜损伤。有研究发现视网膜胶质细胞也在与 RGCs 等其他细胞相互作用, 调节视网膜的免疫微环境, 避免过度的炎症反应, 以维持视网膜的功能和结构[63]。

5.2. 小胶质细胞的转录型转变与补体系统小胶质细胞激活的影响

研究发现, 小胶质细胞从稳态转录表型转变为神经退行性转录表型, 这种转变在两种青光眼模型(微珠注射模型和 DBA/2J 模型)中导致视网膜退化[64]。小胶质细胞的激活程度与青光眼轴突退化的程度相关, 这种激活与青光眼视神经轴突退化类似于其他退行性疾病[18] [65]。在接种视网膜神经节细胞层匀浆的小鼠视网膜中, EAG 模型中识别出反应性胶质增生水平的增加, 特别是 Iba1+小胶质细胞[66]。然而, 补体系统的抑制对 EAG 模型中的小胶质细胞没有显著影响, 可能是因为补体系统的抑制主要影响了后期阶段的级联反应, 而小胶质细胞未受影响[59]。事实上, 当使用 C5 抗体进行补体抑制时, 观察到更多激活的小胶质细胞[59], 这说明补体抑制能保护部分 RGCs, 但不是全部。

在单眼间歇性高眼压模型中也可以观察到受损视网膜中小胶质细胞的激活[34]。激活的小胶质细胞通过释放和维持促炎介质的分泌, 触发先天和适应性免疫反应, 导致青光眼患者视网膜上的 RGCs 丢失和 IgG AAbs 沉积[18] [65]。一项使用 S100 或 ONA 进行免疫的研究表明, RGCs 的丢失和损伤与最初的小胶质细胞反应相吻合[67]。NF- κ B 可能能够通过 MBL 触发控制小胶质细胞迁移到损伤部位, 导致 RGCs 的丢失[68]。随后的实验中进一步阐明了小胶质细胞与 RGCs 耗竭之间的关系。在玻璃体内注射 S100B 后, 出现 MBL 在 3、7 和 14 天增加, NF- κ B 含量在 7 和 14 天增加[56], 小胶质细胞数量在 14 天增加, 同时 RGCs 数量减少[69]。

5.3. 其他因素对青光眼中小胶质细胞功能的影响

其他因素也影响小胶质细胞。嘌呤能系统的改变可以调节许多小胶质细胞的功能, 与青光眼相关的高 IOP 环境可能会影响小胶质细胞的嘌呤能系统并干扰其功能, 从而改变青光眼整体的嘌呤能系统[70]。我们之前提及了在青光眼小鼠的脾脏和视网膜神经节细胞层中存在转移性 T 细胞。转移性 T 细胞可以直接与激活的组织小胶质细胞相互作用, 并产生可能加速 RGCs 丢失的潜在有害物质[10]。用脂多糖刺激视神经小胶质细胞的激活对视神经损伤没有显著影响, 这表明小胶质细胞的激活可能是青光眼慢性神经退行性的次要因素[71]。在实验性青光眼的小鼠中也可以观察到对侧眼受累, 其中一个原因可以通过小胶质细胞的激活来解释[72]。

总之, 小胶质细胞的激活是青光眼发病的促成因素还是青光眼发作的结果尚未确定, 仍需要在更多实验中探索; 我们可以确定的是, 小胶质细胞的激活是青光眼发病机制的一个组成部分, 未来通过深入研究小胶质细胞的功能和调节机制, 可以为青光眼的治疗提供新的方向和思路。

6. 结论

青光眼的病因学正在不断更新,越来越多的研究证实免疫介导的神经退行性变起着至关重要的作用。青光眼患者 RGCs 的死亡和视网膜退化是多种免疫变量相互作用和变化的结果,导致免疫稳态失衡。这些变化包括免疫细胞的激活、自身抗体的形成、补体系统的激活和小胶质细胞的激活。了解这些免疫成分的变化有助于确定新的青光眼治疗靶点。在适当的情况下,有针对性地阻断或促进某些免疫成分的表达,以维持退化视网膜的免疫特权,例如在研究新的青光眼药物、眼药水或玻璃体腔内注射免疫组分抑制剂或增强剂。目前临床上青光眼多采用药物治疗或青光眼手术来降低 IOP。然而,没有确凿的临床发现表明免疫调节对青光眼患者有益。因此,仍需扩大青光眼临床研究的样本量,确定改变的免疫成分的特异性,并识别青光眼的生物标志物,这将有助于更全面地理解青光眼中免疫反应的机制,改善青光眼的治疗选择,并减少或预防青光眼的不良影响。

参考文献

- [1] Stein, J.D., Khawaja, A.P. and Weizer, J.S. (2021) Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management. *JAMA*, **325**, 164-174. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21899>
- [2] Jonas, J.B., Aung, T., Bourne, R.R., Bron, A.M., Ritch, R. and Panda-Jonas, S. (2017) Glaucoma. *The Lancet*, **390**, 2183-2193. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31469-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31469-1)
- [3] Danford, I.D., Verkuil, L.D., Choi, D.J., Collins, D.W., Gudiseva, H.V., Uyhazi, K.E., et al. (2017) Characterizing the “Poagome”: A Bioinformatics-Driven Approach to Primary Open-Angle Glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, **58**, 89-114. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.02.001>
- [4] Wang, X., Wang, T., Lam, E., Alvarez, D. and Sun, Y. (2023) Ocular Vascular Diseases: From Retinal Immune Privilege to Inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12090. <https://doi.org/10.3390/ijms241512090>
- [5] Detrick, B. and Hooks, J.J. (2010) Immune Regulation in the Retina. *Immunologic Research*, **47**, 153-161. <https://doi.org/10.1007/s12026-009-8146-1>
- [6] Chen, M., Luo, C., Zhao, J., Devarajan, G. and Xu, H. (2019) Immune Regulation in the Aging Retina. *Progress in Retinal and Eye Research*, **69**, 159-172. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2018.10.003>
- [7] Bell, K., und Hohenstein-Blaul, N.v.T., Teister, J. and Grus, F. (2018) Modulation of the Immune System for the Treatment of Glaucoma. *Current Neuropharmacology*, **16**, 942-958. <https://doi.org/10.2174/1570159x15666170720094529>
- [8] Kunkl, M., Frasca, S., Amormino, C., Volpe, E. and Tuosto, L. (2020) T Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis. *Cells*, **9**, Article 482. <https://doi.org/10.3390/cells9020482>
- [9] Lindestam Arlehamn, C.S., Garretti, F., Sulzer, D. and Sette, A. (2019) Roles for the Adaptive Immune System in Parkinson's and Alzheimer's Diseases. *Current Opinion in Immunology*, **59**, 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.07.004>
- [10] Gramlich, O.W., Ding, Q.J., Zhu, W., Cook, A., Anderson, M.G. and Kuehn, M.H. (2015) Adoptive Transfer of Immune Cells from Glaucomatous Mice Provokes Retinal Ganglion Cell Loss in Recipients. *Acta Neuropathologica Communications*, **3**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s40478-015-0234-y>
- [11] Chen, H., Cho, K., Vu, T.H.K., Shen, C., Kaur, M., Chen, G., et al. (2018) Commensal Microflora-Induced T Cell Responses Mediate Progressive Neurodegeneration in Glaucoma. *Nature Communications*, **9**, Article No. 3209. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05681-9>
- [12] Gramlich, O.W., Godwin, C.R., Heuss, N.D., Gregerson, D.S. and Kuehn, M.H. (2020) T and B Lymphocyte Deficiency in Rag1^{-/-} Mice Reduces Retinal Ganglion Cell Loss in Experimental Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **61**, Article 18. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.14.18>
- [13] Yang, X., Zeng, Q., Göktas, E., Gopal, K., Al-Aswad, L., Blumberg, D.M., et al. (2019) T-Lymphocyte Subset Distribution and Activity in Patients with Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **60**, 877-888. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-26129>
- [14] Bell, K., Holz, A., Ludwig, K., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2016) Elevated Regulatory T Cell Levels in Glaucoma Patients in Comparison to Healthy Controls. *Current Eye Research*, **42**, 562-567. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1205629>

- [15] Wong, M., Huang, P., Li, W., Li, Y., Zhang, S.S. and Zhang, C. (2015) T-Helper1/t-Helper2 Cytokine Imbalance in the Iris of Patients with Glaucoma. *PLOS ONE*, **10**, e0122184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122184>
- [16] He, C., Xiu, W., Chen, Q., Peng, K., Zhu, X., Wang, Z., et al. (2023) Gut-Licensed $\beta 7^{+} CD4^{+}$ T Cells Contribute to Progressive Retinal Ganglion Cell Damage in Glaucoma. *Science Translational Medicine*, **15**, eadg1656. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg1656>
- [17] Yu, L., Chen, Y., Xu, X., Dong, Q., Xiu, W., Chen, Q., et al. (2021) Alterations in Peripheral B Cell Subsets Correlate with the Disease Severity of Human Glaucoma. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 4827-4838. <https://doi.org/10.2147/jir.s329084>
- [18] Gramlich, O.W., Beck, S., von Thun und Hohenstein-Blaul, N., Boehm, N., Ziegler, A., Vetter, J.M., et al. (2013) Enhanced Insight into the Autoimmune Component of Glaucoma: IgG Autoantibody Accumulation and Pro-Inflammatory Conditions in Human Glaucomatous Retina. *PLOS ONE*, **8**, e57557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057557>
- [19] Shoenfeld, Y. and Toubi, E. (2005) Protective Autoantibodies: Role in Homeostasis, Clinical Importance, and Therapeutic Potential. *Arthritis & Rheumatism*, **52**, 2599-2606. <https://doi.org/10.1002/art.21252>
- [20] Schwartz, M. (2001) Physiological Approaches to Neuroprotection: Boosting of Protective Autoimmunity. *Survey of Ophthalmology*, **45**, S256-S260. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(01\)00208-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(01)00208-9)
- [21] Grus, F.H., Joachim, S.C., Hoffmann, E.M., et al. (2004) Complex Autoantibody Repertoires in Patients with Glaucoma. *Molecular Vision*, **10**, 132-137.
- [22] Boehm, N., Wolters, D., Thiel, U., Lossbrand, U., Wiegel, N., Pfeiffer, N., et al. (2012) New Insights into Autoantibody Profiles from Immune Privileged Sites in the Eye: A Glaucoma Study. *Brain, Behavior, and Immunity*, **26**, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.241>
- [23] Tezel, G., Thornton, I.L., Tong, M.G., Luo, C., Yang, X., Cai, J., et al. (2012) Immunoproteomic Analysis of Potential Serum Biomarker Candidates in Human Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **53**, 8222-8231. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10076>
- [24] Grus, F.H., Joachim, S.C., Bruns, K., Lackner, K.J., Pfeiffer, N. and Wax, M.B. (2006) Serum Autoantibodies to α -Fodrin Are Present in Glaucoma Patients from Germany and the United States. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **47**, 968-976. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0685>
- [25] Joachim, S.C., Reichelt, J., Berneiser, S., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2008) Sera of Glaucoma Patients Show Autoantibodies against Myelin Basic Protein and Complex Autoantibody Profiles against Human Optic Nerve Antigens. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **246**, 573-580. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0737-8>
- [26] Joachim, S.C., Bruns, K., Lackner, K.J., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2007) Antibodies to α B-Crystallin, Vimentin, and Heat Shock Protein 70 in Aqueous Humor of Patients with Normal Tension Glaucoma and IgG Antibody Patterns against Retinal Antigen in Aqueous Humor. *Current Eye Research*, **32**, 501-509. <https://doi.org/10.1080/02713680701375183>
- [27] Bell, K., Wilding, C., Funke, S., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2015) Protective Effect of 14-3-3 Antibodies on Stressed Neuroretinal Cells via the Mitochondrial Apoptosis Pathway. *BMC Ophthalmology*, **15**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0044-9>
- [28] Beutgen, V.M., Perumal, N., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2019) Autoantibody Biomarker Discovery in Primary Open Angle Glaucoma Using Serological Proteome Analysis (SERPA). *Frontiers in Immunology*, **10**, Article 381. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00381>
- [29] Lorenz, K., Beck, S., Keilani, M.M., Wasielica-Poslednik, J., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2016) Longitudinal Analysis of Serum Autoantibody-Reactivities in Patients with Primary Open Angle Glaucoma and Optic Disc Hemorrhage. *PLOS ONE*, **11**, e0166813. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166813>
- [30] Lorenz, K., Beck, S., Keilani, M.M., Wasielica-Poslednik, J., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2017) Course of Serum Autoantibodies in Patients after Acute Angle-Closure Glaucoma Attack. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **45**, 280-287. <https://doi.org/10.1111/ceo.12864>
- [31] Beutgen, V.M., Schmelter, C., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2020) Autoantigens in the Trabecular Meshwork and Glaucoma-Specific Alterations in the Natural Autoantibody Repertoire. *Clinical & Translational Immunology*, **9**, e01101. <https://doi.org/10.1002/cti2.1101>
- [32] Bell, K., Wilding, C., Funke, S., Perumal, N., Beck, S., Wolters, D., et al. (2016) Neuroprotective Effects of Antibodies on Retinal Ganglion Cells in an Adolescent Retina Organ Culture. *Journal of Neurochemistry*, **139**, 256-269. <https://doi.org/10.1111/jnc.13765>
- [33] Joachim, S.C., Grus, F.H., Kraft, D., White-Farrar, K., Barnes, G., Barbeck, M., et al. (2009) Complex Antibody Profile Changes in an Experimental Autoimmune Glaucoma Animal Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **50**, 4734-4742. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3144>

- [34] Gramlich, O.W., Teister, J., Neumann, M., Tao, X., Beck, S., von Pein, H.D., *et al.* (2016) Immune Response after Intermittent Minimally Invasive Intraocular Pressure Elevations in an Experimental Animal Model of Glaucoma. *Journal of Neuroinflammation*, **13**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0542-6>
- [35] Schmelter, C., Perumal, N., Funke, S., Bell, K., Pfeiffer, N. and Grus, F.H. (2017) Peptides of the Variable IgG Domain as Potential Biomarker Candidates in Primary Open-Angle Glaucoma (POAG). *Human Molecular Genetics*, **26**, 4451-4464. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddx332>
- [36] Lindquist, S. and Craig, E.A. (1988) The Heat-Shock Proteins. *Annual Review of Genetics*, **22**, 631-677. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.22.120188.003215>
- [37] Jiang, S., Kametani, M. and Chen, D.F. (2020) Adaptive Immunity: New Aspects of Pathogenesis Underlying Neurodegeneration in Glaucoma and Optic Neuropathy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 65. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00065>
- [38] Tsai, T., Grotegut, P., Reinehr, S. and Joachim, S.C. (2019) Role of Heat Shock Proteins in Glaucoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **20**, Article 5160. <https://doi.org/10.3390/ijms20205160>
- [39] Asea, A., Kraeft, S., Kurt-Jones, E.A., Stevenson, M.A., Chen, L.B., Finberg, R.W., *et al.* (2000) HSP70 Stimulates Cytokine Production through a CD14-Dependant Pathway, Demonstrating Its Dual Role as a Chaperone and Cytokine. *Nature Medicine*, **6**, 435-442. <https://doi.org/10.1038/74697>
- [40] Lamb, J.R. and Young, D.B. (1990) T Cell Recognition of Stress Proteins. A Link between Infectious and Autoimmune Disease. *Molecular Biology and Medicine*, **7**, 311-321.
- [41] Luo, C., Yang, X., Kain, A.D., Powell, D.W., Kuehn, M.H. and Tezel, G. (2010) Glaucomatous Tissue Stress and the Regulation of Immune Response through Glial Toll-Like Receptor Signaling. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **51**, 5697-5707. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5407>
- [42] Wax, M.B., Tezel, G., Yang, J., Peng, G., Patil, R.V., Agarwal, N., *et al.* (2008) Induced Autoimmunity to Heat Shock Proteins Elicits Glaucomatous Loss of Retinal Ganglion Cell Neurons via Activated T-Cell-Derived Fas-Ligand. *The Journal of Neuroscience*, **28**, 12085-12096. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3200-08.2008>
- [43] Casola, C., Schiwek, J.E., Reinehr, S., Kuehn, S., Grus, F.H., Kramer, M., *et al.* (2015) S100 Alone Has the Same Destructive Effect on Retinal Ganglion Cells as in Combination with HSP 27 in an Autoimmune Glaucoma Model. *Journal of Molecular Neuroscience*, **56**, 228-236. <https://doi.org/10.1007/s12031-014-0485-2>
- [44] Reinehr, S., Safaei, A., Grotegut, P., Guntermann, A., Tsai, T., Hahn, S.A., *et al.* (2022) Heat Shock Protein Upregulation Supplemental to Complex mRNA Alterations in Autoimmune Glaucoma. *Biomolecules*, **12**, Article 1538. <https://doi.org/10.3390/biom12101538>
- [45] West, E.E., Kolev, M. and Kemper, C. (2018) Complement and the Regulation of T Cell Responses. *Annual Review of Immunology*, **36**, 309-338. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053245>
- [46] Lo, M.W. and Woodruff, T.M. (2020) Complement: Bridging the Innate and Adaptive Immune Systems in Sterile Inflammation. *Journal of Leukocyte Biology*, **108**, 339-351. <https://doi.org/10.1002/jlb.3mir0220-270r>
- [47] Becker, S., Reinehr, S., Burkhard Dick, H. and Joachim, S.C. (2014) Komplementaktivierung nach Induktion einer okulären Hypertension im Tiermodell. *Der Ophthalmologe*, **112**, 41-48. <https://doi.org/10.1007/s00347-014-3100-6>
- [48] Chen, J., Jiang, C., Huang, Q., Lin, X., Wu, W. and Li, J. (2022) Detection of Plasma Complement and Immune Globulin in Different Sorts of Glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*, **32**, 2907-2912. <https://doi.org/10.1177/11206721221074202>
- [49] Harder, J.M., Braine, C.E., Williams, P.A., Zhu, X., MacNicoll, K.H., Sousa, G.L., *et al.* (2017) Early Immune Responses Are Independent of RGC Dysfunction in Glaucoma with Complement Component C3 Being Protective. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E3839-E3848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1608769114>
- [50] Hubens, W.H.G., Beckers, H.J.M., Gorgels, T.G.M.F. and Webers, C.A.B. (2021) Increased Ratios of Complement Factors C3a to C3 in Aqueous Humor and Serum Mark Glaucoma Progression. *Experimental Eye Research*, **204**, Article ID: 108460. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108460>
- [51] Vashishtha, A., Maina, S.W., Altman, J., Jones, G., Lee, T.J., Bollinger, K.E., *et al.* (2023) Complement System Proteins in the Human Aqueous Humor and Their Association with Primary Open-Angle Glaucoma. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article 1400. <https://doi.org/10.3390/jpm13091400>
- [52] Bosco, A., Anderson, S.R., Breen, K.T., Romero, C.O., Steele, M.R., Chiodo, V.A., *et al.* (2018) Complement C3-Targeted Gene Therapy Restricts Onset and Progression of Neurodegeneration in Chronic Mouse Glaucoma. *Molecular Therapy*, **26**, 2379-2396. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.08.017>
- [53] Kuehn, M.H., Kim, C.Y., Ostojic, J., Bellin, M., Alward, W.L.M., Stone, E.M., *et al.* (2006) Retinal Synthesis and Deposition of Complement Components Induced by Ocular Hypertension. *Experimental Eye Research*, **83**, 620-628. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.03.002>

- [54] Adav, S.S., Wei, J., Terence, Y., Ang, B.C.H., Yip, L.W.L. and Sze, S.K. (2018) Proteomic Analysis of Aqueous Humor from Primary Open Angle Glaucoma Patients on Drug Treatment Revealed Altered Complement Activation Cascade. *Journal of Proteome Research*, **17**, 2499-2510. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00244>
- [55] Reinehr, S., Reinhard, J., Gandej, M., Kuehn, S., Noristani, R., Faissner, A., *et al.* (2016) Simultaneous Complement Response via Lectin Pathway in Retina and Optic Nerve in an Experimental Autoimmune Glaucoma Model. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **10**, Article 140. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00140>
- [56] Reinehr, S., Reinhard, J., Gandej, M., Gottschalk, I., Stute, G., Faissner, A., *et al.* (2018) S100B Immunization Triggers NF κ B and Complement Activation in an Autoimmune Glaucoma Model. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 9821. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28183-6>
- [57] Kuehn, M.H. (2014) Immune Phenomena in Glaucoma and Conformational Disorders: Why Is the Second Eye Not Involved? *Journal of Glaucoma*, **23**, S59-S61. <https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000000115>
- [58] Williams, P.A., Tribble, J.R., Pepper, K.W., Cross, S.D., Morgan, B.P., Morgan, J.E., *et al.* (2016) Inhibition of the Classical Pathway of the Complement Cascade Prevents Early Dendritic and Synaptic Degeneration in Glaucoma. *Molecular Neurodegeneration*, **11**, Article No. 26. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0091-6>
- [59] Reinehr, S., Gomes, S.C., Gassel, C.J., Asaad, M.A., Stute, G., Schargus, M., *et al.* (2019) Intravitreal Therapy against the Complement Factor C5 Prevents Retinal Degeneration in an Experimental Autoimmune Glaucoma Model. *Frontiers in Pharmacology*, **10**, Article 1381. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01381>
- [60] Vernazza, S., Tirendi, S., Bassi, A.M., Traverso, C.E. and Saccà, S.C. (2020) Neuroinflammation in Primary Open-Angle Glaucoma. *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 3172. <https://doi.org/10.3390/jcm9103172>
- [61] Tezel, G. (2009) The Role of Glia, Mitochondria, and the Immune System in Glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **50**, 1001-1012. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2717>
- [62] Block, M.L., Zecca, L. and Hong, J. (2007) Microglia-Mediated Neurotoxicity: Uncovering the Molecular Mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, **8**, 57-69. <https://doi.org/10.1038/nrn2038>
- [63] Chong, R.S. and Martin, K.R. (2015) Glial Cell Interactions and Glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*, **26**, 73-77. <https://doi.org/10.1097/icu.0000000000000125>
- [64] Margeta, M.A., Yin, Z., Madore, C., Pitts, K.M., Letcher, S.M., Tang, J., *et al.* (2022) Apolipoprotein E4 Impairs the Response of Neurodegenerative Retinal Microglia and Prevents Neuronal Loss in Glaucoma. *Immunity*, **55**, 1627-1644.E7. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.07.014>
- [65] Wei, X., Cho, K., Thee, E.F., Jager, M.J. and Chen, D.F. (2018) Neuroinflammation and Microglia in Glaucoma: Time for a Paradigm Shift. *Journal of Neuroscience Research*, **97**, 70-76. <https://doi.org/10.1002/jnr.24256>
- [66] Joachim, S.C., Gramlich, O.W., Laspas, P., Schmid, H., Beck, S., von Pein, H.D., *et al.* (2012) Retinal Ganglion Cell Loss Is Accompanied by Antibody Depositions and Increased Levels of Microglia after Immunization with Retinal Antigens. *PLOS ONE*, **7**, e40616. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040616>
- [67] Noristani, R., Kuehn, S., Stute, G., Reinehr, S., Stellbogen, M., Dick, H.B., *et al.* (2016) Retinal and Optic Nerve Damage Is Associated with Early Glial Responses in an Experimental Autoimmune Glaucoma Model. *Journal of Molecular Neuroscience*, **58**, 470-482. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0707-2>
- [68] Casola, C., Reinehr, S., Kuehn, S., Stute, G., Spiess, B.M., Dick, H.B., *et al.* (2016) Specific Inner Retinal Layer Cell Damage in an Autoimmune Glaucoma Model Is Induced by GDNF with or without HSP27. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, 3626-3639. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18999r2>
- [69] Kuehn, S., Grotegut, P., Smit, A., *et al.* (2018) Important Role of Microglia in a Novel S100B Based Retina Degeneration Model. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 4500.
- [70] Rodrigues-Neves, A.C., Aires, I.D., Vindeirinho, J., Boia, R., Madeira, M.H., Gonçalves, F.Q., *et al.* (2018) Elevated Pressure Changes the Purinergic System of Microglial Cells. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, Article 16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00016>
- [71] Narayan, D.S., Casson, R.J., Ebner, A., Chidlow, G., Grace, P.M., Hutchinson, M.R., *et al.* (2014) Immune Priming and Experimental Glaucoma: The Effect of Prior Systemic Lipopolysaccharide Challenge on Tissue Outcomes after Optic Nerve Injury. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, **42**, 539-554. <https://doi.org/10.1111/ceo.12289>
- [72] Ramírez, A.I., Salazar, J.J., de Hoz, R., Rojas, B., Gallego, B.I., Salobar-García, E., *et al.* (2015) Macro- and Microglial Responses in the Fellow Eyes Contralateral to Glaucomatous Eyes. *Progress in Brain Research*, **220**, 155-172. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2015.05.003>