

糖皮质激素性高眼压小梁网病理改变及相关分子机制进展

王佳佳, 张静琳

引用: 王佳佳, 张静琳. 糖皮质激素性高眼压小梁网病理改变及相关分子机制进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(7): 1088-1092.

基金项目: 湖南省自然科学基金项目 (No. 2023JJ70049); 广州市科技计划项目 (No. 2022010200752)

作者单位: (510071) 中国广东省广州市, 暨南大学附属爱尔眼科医院

作者简介: 王佳佳, 在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼、眼底病。

通讯作者: 张静琳, 毕业于中山大学, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 眼底病. zhjinglin@126.com

收稿日期: 2023-10-25 修回日期: 2024-05-21

摘要

糖皮质激素性高眼压 (GIOH) 是一种由糖皮质激素引起的高眼压。长期处于 GIOH 状态, 可能会导致视神经损害和视野缺损, 最终发展成糖皮质激素性青光眼 (GIG), 可能致盲。糖皮质激素主要通过介导糖皮质激素受体 (GR) 发挥生物学作用, 同时还涉及到转化生长因子 (TGF) - β 、Wnt、Rho 等因素在 GIOH 的形成中的作用。深入探讨 GIOH 小梁网的病理改变及相关分子机制对于理解 GIOH 的发病机制和治疗提供了重要的理论依据。因此文章就 GIOH 小梁网的病理改变及相关分子机制进行综述, 旨在为进一步研究 GIOH 的病理机制及治疗提供理论依据。

关键词: 糖皮质激素; 高眼压; 青光眼; 小梁网; 分子机制

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.7.15

Research progress on pathological changes and molecular mechanism of trabecular meshwork in glucocorticoid - induced ocular hypertension

Wang Jiajia, Zhang Jinglin

Foundation items: Natural Science Foundation of Hunan Province (No. 2023JJ70049); Science and Technology Program of Guangzhou (No. 2022010200752)

Aier Eye Hospital, Jinan University, Guangzhou 510071, Guangdong Province, China

Correspondence to: Zhang Jinglin. Aier Eye Hospital, Jinan University, Guangzhou 510071, Guangdong Province, China. zhjinglin@126.com

Received: 2023-10-25 Accepted: 2024-05-21

Abstract

• Glucocorticoid-induced ocular hypertension (GIOH) is a condition characterized by elevated intraocular pressure

caused by glucocorticoids. The long-term presence of GIOH may lead to optic nerve damage and visual field defects, eventually progressing to glucocorticoid-induced glaucoma (GIG), which can potentially cause blindness. Glucocorticoids primarily exert their biological effects by mediating glucocorticoid receptor (GR), while also involving factors such as transforming growth factor (TGF) - β , Wnt, and Rho in the formation of GIOH. In-depth exploration of the pathological changes and related molecular mechanisms of the trabecular meshwork in GIOH provides an important theoretical basis for understanding the pathogenesis and treatment of GIOH. Therefore, this article provides a review of the pathological changes and molecular mechanisms of the trabecular meshwork in GIOH, aiming to provide a theoretical basis for further research on the pathological mechanisms and treatment of GIOH.

• KEYWORDS: glucocorticoid; ocular hypertension; glaucoma; trabecular meshwork; molecular mechanism

Citation: Wang JJ, Zhang JL. Research progress on pathological changes and molecular mechanism of trabecular meshwork in glucocorticoid-induced ocular hypertension. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(7): 1088-1092.

0 引言

糖皮质激素性高眼压 (glucocorticoid-induced ocular hypertension, GIOH) 是一种由糖皮质激素引起的高眼压。糖皮质激素类药物在临床上应用广泛, 常用于治疗多种全身及眼部疾病的炎症。但长期应用该类物质可能会引起 GIOH, 并且不同人群对激素的敏感性不同, 激素敏感人群更易发生 GIOH。长期处于 GIOH 状态可导致视神经损害和视野缺损, 并进一步发展为糖皮质激素性青光眼 (glucocorticoid-induced glaucoma, GIG)。青光眼是一种不可逆的致盲性眼病, 降低并控制眼压是青光眼的主要防治策略。近年来, 随着对糖皮质激素、GIOH 和 GIG 的深入观察和研究, 人们逐渐认识到糖皮质激素对小梁网具有多种作用, 可以改变小梁网的细胞形态、细胞功能和细胞外基质代谢等, 增加房水流出阻力使眼压升高。因此探讨糖皮质激素通过影响小梁网结构和功能障碍从而导致 GIOH 发生具有重要意义, 但其错综复杂, 目前尚不能完全阐释。本文就 GIOH 小梁网的病理改变及其相关分子机制做一综述。

1 病理改变

小梁网是由小梁网细胞 (trabecular meshwork cell, TMC) 及其细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 组成的

小梁相互交错形成的多层海绵状组织,含有丰富的弹性纤维,是房水流出的主要通道。糖皮质激素破坏小梁网的结构和功能,导致房水流出通道受阻,房水在眼内积聚使眼压升高。研究表明,在人体和小鼠中,地塞米松(dexamethasone, DEX)诱导的高眼压可见小梁网的ECM沉积增加,小梁束厚度增加,小梁网间隙变窄,近小管组织(juxtacanalicular, JCT)厚度减小^[1-5]。

1.1 TMC TMC是一种具有吞噬和分泌功能的细胞。糖皮质激素通过诱导凋亡和抑制细胞增殖来减少TMC的数量。Sbardella等^[6]研究发现,DEX通过p53途径诱导TMC凋亡,与对照组相比,DEX处理6 d组的TMC数量减少,而DEX处理2 d组的TMC数量不受影响,提示长期应用糖皮质激素会减少TMC数量。此外,Liesenborghs等^[7]通过差异表达基因(differentially expressed gene, DEG)发现,糖皮质激素抑制TMC增殖,但对激素不敏感的TMC的增殖抑制效果更强。这可能是DEG分析时所包含的数据集存在对照介质、糖皮质激素处理时间等方面的差异,还需更多的实验验证。Clark等^[5]发现,GIG患者的TMC中存在大量高尔基复合体和粗面内质网,糖皮质激素可能促使TMC分泌蛋白生成活跃。Overby等^[4]观察到,应用DEX后,TMC的 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达提高,提示糖皮质激素可能诱导TMC纤维化。

细胞骨架存在于细胞质和细胞核中,其功能包括调节细胞形态、对环境的感知和反应、收缩和吞噬等。糖皮质激素可以诱导TMC的细胞骨架重组为交联的肌动蛋白网(cross-linked actin networks, CLANs),CLANs在三维上呈现为测地圆顶状结构,在二维上则呈现为肌动蛋白丝的缠结^[8]。CLANs的形成破坏TMC的形态,增加了细胞的体积和硬度,并抑制了细胞的增殖、迁移和收缩^[9-10]。同时,激素诱导的CLANs具有剂量和时间依赖性,在停用激素后可以逆转^[10]。

1.2 ECM ECM是存在于TMC之间的高度动态网络结构,不仅提供结构支持,还参与调节各种细胞功能^[11]。糖皮质激素诱导了ECM异常沉积,包括糖胺聚糖、层黏连蛋白、胶原蛋白IV型、纤连蛋白、血小板反应蛋白-1(thrombospondin-1, TSP-1)和弹性蛋白等ECM成分,同时还导致透明质酸减少和硫酸软骨素增加^[12-14]。Ren等^[2]研究发现,对小鼠进行5 wk的DEX治疗后,小梁网JCT区域发生了形态学变化,表现为JCT的间隙变窄和厚度变薄,还观察到小梁网细胞外有短卷丝样物质、基底膜样物质(basement membrane-like materials, BM)和类基底膜的指纹样排列物质(fingerprint-like arranged material, FBM)沉积,与GIG患者的表现相似^[15]。Yemanyi等^[16]建立了糖皮质激素诱导的细胞衍生基质(glucocorticoid-induced matrices, GIMs),即经过DEX处理4 wk后去除人TMC后的细胞衍生基质。在没有外源性DEX或转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 的情况下,GIMs激活非Sma和Mad相关蛋白(Sma-and Mad-related protein, Smad)依赖性TGF- β 信号通路,上调ECM结构基因、基质基因和ECM周转基因/酶表达或活性^[16]。因此,

推测部分GIOH患者停药后仍维持高眼压状态,其原因可能是在长期糖皮质激素治疗后,即使停用激素,其小梁网ECM在一段时间内仍可诱导TMC表达分泌蛋白,维持甚至加重ECM异常沉积,形成恶性循环。

2 分子机制

近年来,关于糖皮质激素对小梁网作用的研究越来越多,揭示了越来越复杂的蛋白质相互作用关系。糖皮质激素通过糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)、TGF- β 、Wnt(Wingless/integrated)蛋白、Rho蛋白和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)等对小梁网产生影响,引起TMC损伤和ECM沉积,从而导致眼压升高。但是,导致GIOH形成的机制错综复杂,仍存在未被完整阐释的分子机制。GR信号通路、TGF- β 信号通路、Wnt信号通路、Rho/ROCK通路之间存在串扰,此外还有许多分子机制尚未明确。

2.1 GR与GIOH 糖皮质激素通过GR介导发挥生物学效应,TMC表面具有GR。GR是一种配体依赖性转录因子,是核受体家族成员之一,主要分为GR α 和变异片段GR β 两种亚型。

GR α 被糖皮质激素激活后发生构象变化,易位至细胞核,继而对下游靶基因发挥转录抑制或转录激活的调节作用^[17]。GR转录激活在糖皮质激素诱导的小梁网组织受损和眼压的升高中起重要作用。Patel等^[18]通过GR^{dim}转基因小鼠(转录激活受损)探究了DEX治疗后小鼠眼压及小梁网的变化,结果显示野生型小鼠在DEX治疗4 d后处于高眼压状态,并且TMC纤连蛋白、胶原蛋白过表达以及CLANs形成,而GR^{dim}小鼠在DEX治疗5 wk期间眼压一直保持在基线水平,且小梁网细胞的生化、形态和功能也未见显著变化,提示长期应用糖皮质激素可以通过GR转录激活发挥功能,导致小梁网硬度增加及功能受损。选择性抑制GR转录激活可能减弱糖皮质激素诱导的小梁网组织改变和眼压升高,因此选择性GR激动剂可能是未来防治GIOH的一个方向。

GR β 不与糖皮质激素结合,也不介导糖皮质激素发挥功能。但是,GR β 具有完整的DNA结合结构域,可以干扰GR α 与DNA的结合,从而拮抗GR α 功能。增加GR β 的表达水平和GR β / α 比值可以抑制糖皮质激素对小梁网的影响^[19]。Patel等^[20]使用表达人类GR β 的腺病毒载体(adenoviral vectors, Ad5)在小鼠小梁网中过表达GR β ,结果显示抑制了DEX诱导的小梁网生化改变和小鼠眼压升高。过表达GR β 还逆转了DEX诱导的眼压升高,并在继续DEX治疗期间使眼压保持在基线水平。同时TMC中GR β 的表达水平可以调节DEX诱导的吞噬抑制^[21],尽管其机制尚不明确,但可能与GR β 拮抗GR α 功能相关。在青光眼TMC中GR β 表达水平较低^[21],提示青光眼患者对激素更敏感以及发生GIOH或GIG的风险更高的原因可能与TMC的GR β 的低表达有关。不同的GR β / α 比值可能导致小梁网组织对激素的敏感性不同。GR β 的低表达或GR β / α 比值的减小可能使GR α 更易被糖皮质激素激活,从而发挥转录激活作用影响小梁网。因此,调节GR异构体水平或改变GR β / α 比值可能有助于防治GIOH。

2.2 TGF- β 与 GIOH TGF- β 属于 TGF- β 超家族,参与调控细胞生长、细胞分化、细胞凋亡和细胞动态平衡等生物学过程。大多数 TGF- β 以潜伏形式存在,TSP 是体内最有效的 TGF- β 激活剂之一。研究表明,DEX 诱导 TMC 表达 TSP-1,然后激活 TGF- β ^[22]。激活的 TGF- β 可触发 TGF- β 信号通路,调控基因表达,使小梁网纤维化,从而导致房水外流受阻,眼压升高。TGF- β 信号通路分为 Smad 信号通路和非 Smad 信号通路。

GIOH 的形成主要与 Smad 信号通路相关。研究表明,DEX 可以增加 TGF- β 2 表达水平并促进其活化,激活下游的 Smad 信号通路^[23]。Kasetti 等^[23]通过 Smad3 基因敲除小鼠(Smad3^{-/-}小鼠)模型观察到,野生型小鼠在 DEX 治疗 1 wk 后一直处于高眼压状态,而 Smad3^{-/-}小鼠眼压在 3 wk 的 DEX 治疗期间内一直保持在基线水平,且小梁网没有表现出 ECM 沉积和 TMC 内质网应激,提示长期应用糖皮质激素可以通过 TGF- β /Smad3 信号通路发挥生物学效应,诱导 ECM 沉积和 TMC 内质网应激,导致房水流出受阻,眼压升高。此外,DEX 可以增加 TMC 转录因子 4 (activating transcription factor, ATF4) 和 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 的表达^[24]。ATF4 和 CHOP 可以调节 DEX 诱导的 TGF- β 2 活化,同时 ATF4 过表达可以增加 TGF- β 2 的表达水平,其联合糖皮质激素治疗发挥协同作用,进一步增强 Smad 活性^[23]。TGF- β 可以激活 TMC 的氧化应激^[25-26],而氧化应激又可以促进 ATF4 表达^[27]。因此,我们推测在糖皮质激素诱导小梁网改变的过程中,存在 TGF- β 与 ATF4 之间的正反馈,放大了糖皮质激素对小梁网的作用。线粒体靶向抗氧化剂可以减弱 TGF- β 2 介导的 Smad 依赖性转录活性的变化^[28]。在将来,选择性 TGF- β 受体激酶抑制剂和线粒体靶向抗氧化剂可望发展为防治 GIOH 和 GIG 或其他青光眼的新途径。

GIM 激活非 Smad 依赖性 TGF- β 信号通路^[16],但其具体机制尚不清楚。非 Smad 依赖性 TGF- β 信号通路包括 Rho/Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil kinase, ROCK) 信号通路、磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路和 Wnt 信号通路。研究表明,在激素不敏感的人小梁网中,PI3K/Akt 信号通路显著下调,但在激素敏感的人小梁网中没有明显改变^[29]。MAPK 是一种由细胞外信号调节激酶 (extracellular signal regulated kinases, ERKs)、P38 和 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 组成的蛋白激酶,与炎症细胞因子信号传导有关,糖皮质激素诱导小梁网中 MAPK 发生变化^[29],同时 MAPK 在青光眼 TMC 中也被激活^[30]。Buffault 等^[31]发现 ROCK 抑制剂下调了 TGF- β 诱导的 α -SMA 和纤连蛋白的表达,并逆转了 TGF- β 诱导的 CLANs 的形成,这表明 TGF- β 2 激活了 TMC 中的 Rho/ROCK 通路。

2.3 Wnt 与 GIOH 配体 Wnt 蛋白分子和膜蛋白受体结合后可激活 Wnt 信号通路。Shyam 等^[32]发现人 TMC 表达

Wnt 基因,提示 TMC 可激活 Wnt 信号通路。Wnt 信号通路分为经典 Wnt/ β -连环蛋白通路和非经典 Wnt 通路。

在 Wnt/ β -连环蛋白通路中,Wnt 蛋白与膜受体卷曲蛋白 (frizzled, Fzd) 受体和共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白 (low density lipoprotein receptor-related protein, LRP)-5 或 LRP-6 结合,激活蓬松蛋白 (dishevelled, Dvl),阻止 β -连环蛋白降解,然后积累的 β -连环蛋白进入细胞核激活 T 细胞因子/淋巴细胞增强因子转录因子家族,启动下游靶基因的转录^[33]。Dickkopf 相关蛋白 (dickkopf-related protein, DKK)-1、分泌的卷曲相关蛋白质 (secreted frizzled-related protein, sFRP) 是该通路的拮抗剂。而 DEX 可以增加小梁网中 DKK-1、DKK-2、sFRP、Wnt5a、TSP-1、结缔组织生长因子、TGF- β 2 的表达^[34]。Wang 等^[35]通过重组 sFRP 灌注液培养人小梁网和小鼠体内实验,发现 sFRP 降低了 TMC 中 β -连环蛋白的水平,降低了房水流出率使眼压升高。Morgan 等^[36]发现,在一定范围内,sFRP 剂量的增加可以增加 TMC 硬度,而更大剂量的 sFRP 对 TMC 硬度无影响,短期应用 sFRP 可引起持久的 Wnt 抑制和 TMC 硬度增加,以上提示 Wnt 信号通路可能与疾病病程的进展有关。糖皮质激素可诱导 TMC 中 sFRP 等 Wnt 抑制剂的表达,Wnt/ β -连环蛋白通路可抑制小梁网发生病理改变。然而不同的是,Ahadome 等^[37]发现小分子抑制剂 3235-0367 可以抑制 DEX 诱导 TMC 分泌胶原蛋白和纤连蛋白,而单独使用小分子激活剂与 DEX 具有相同的效果。当同时使用抑制剂和激活剂时,胶原蛋白和纤连蛋白的表达正常。这些看似矛盾的结果表明了 Wnt 信号通路的复杂性,需进一步研究 Wnt 通路在小梁网中的作用机制。Sugali 等^[38]发现,Dkk1 通过抑制 LRP5/6 受体发挥作用,Dkk1 的高表达可以增强 GR 信号传导,说明 Wnt 信号通路与 GR 信号通路之间存在串扰。同时,Dkk1 也可以作为 Wnt/平面细胞极性 (planar cell polarity, PCP) 通路的激活剂^[39]。

非经典 Wnt 信号通路主要包括 Wnt/PCP 通路和 Wnt/ Ca^{2+} 通路。在 Wnt/PCP 通路中,Wnt5a 与 Fzd 受体和受体酪氨酸激酶样孤儿受体 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor, Ror) 共受体结合,激活 G 蛋白和 Dvl,进而激活 Rho/ROCK 信号通路调节细胞骨架^[40]。Yuan 等^[41]发现 DEX 诱导 Wnt5a 表达,然后通过 Ror/RhoA/ROCK 信号轴诱导 CLANs 形成。在 Wnt/ Ca^{2+} 通路中,Wnt 蛋白与 Fzd 受体结合激活 G 蛋白和磷脂酶 C,并诱导内质网释放 Ca^{2+} ,从而增加细胞中的 Ca^{2+} 浓度^[40],对细胞增殖和细胞运动有影响^[42]。

2.4 Rho 与 GIOH Rho 属于小分子单聚体 GTP 酶超家族,通过激活下游效应分子 ROCK 参与生物学过程。ROCK 被激活后通过肌球蛋白轻链 (myosin light chain, MLC) 和 MLC 磷酸酶的磷酸化诱导肌动蛋白纤维收缩,使小梁网组织收缩,导致房水外流减少^[43]。TGF- β 2 激活 TMC 中的 Rho/ROCK 通路,诱导 α -SMA 和纤连蛋白表达和 CLANs 的形成^[31],Wnt5a 激活 Rho/ROCK 信号通路以调节细胞骨架^[40]。因此,我们认为 Rho/ROCK 通路与 TGF- β 信号通路、Wnt 信号通路之间存在串扰。目前,两

种 ROCK 抑制剂 ripasudil 和 netarsudil 被批准用于治疗青光眼^[1,44]。

2.5 其他 除 GR、TGF- β 、Wnt 和 Rho 参与小梁网的病理改变使眼压升高,还有 ATF4、MMP 和整合素等参与 GIOH 发生机制。

DEX 可以增加 TMC 中 ATF4 的表达^[24],ATF4 除了可以调节 TGF- β 2 活化^[23],ATF4 还是氧化应激和内质网应激诱导的 TMC 功能障碍和凋亡的关键介质^[27],可以减轻内质网蛋白折叠的负担^[45]。ATF4 的长期持续表达可以促进细胞凋亡相关蛋白如促凋亡因子 CHOP 的表达,进而诱导凋亡^[46]。有研究发现,DEX 极大增加了 TMC 内质网中分泌蛋白的合成后诱导 TMC 内质网应激,激活未折叠蛋白级联反应(unfolded protein response, UPR),过度的 UPR 增加了内质网应激蛋白 ATF4、CHOP 的表达^[24,47]。在小鼠模型中,抑制 ATF4/CHOP/生长阻滞和 DNA 损伤诱导蛋白 34 通路可以阻止 TMC 死亡,并减少 TMC 中的蛋白质合成和内质网蛋白负荷^[48]。这些研究提示糖皮质激素诱导 ATF4 表达增加,促使 TMC 数量减少和功能障碍来参与 GIOH 的发生发展。

MMP 是维持 ECM 蛋白合成与降解的重要因子。MMP 和其他降解酶可以降解小梁网中的异常蛋白质,以不断重塑 ECM,维持组织稳态^[11]。Mohd Nasir 等^[49]发现 DEX 培养 5、7 d 的人 TMC 中 MMP-2 和 MMP-9 表达显著降低,MMP-9 表达降低导致小梁网 ECM 异常沉积,从而增加房水流出阻力使眼压升高^[50]。4-苯基丁酸钠是一种小型化学伴侣蛋白,可以上调 MMP9 基因及其酶活性,降解 ECM 中异常沉积的蛋白质,从而降低眼压,还可以通过降低内质网应激来降低糖皮质激素诱导的高眼压^[51],说明对 MMP 表达及其酶活性的研究也可能是未来防治 GIOH 的一个方向。

整合素属于一组细胞黏附分子(cell adhesion molecule, CAM),负责细胞与 ECM 的附着以及 ECM 到细胞的信号转导。DEX 增加了 TMC 中 α v β 3 整合素的表达,即使在去除 DEX 后 β 3 整合素仍持续存在,这可能触发了 α v β 3 整合素信号的长期失调,从而导致 CLAN 形成^[52]。整合素的持续存在为停用糖皮质激素后的高眼压的发生机制提供了线索,但具体机制仍需探索。

3 小结与展望

GIG 的主要病理变化表现在小梁网功能下降甚至丧失,进而导致房水流出受阻,形成 GIOH。尽管 GIOH 小梁网的病理改变及其相关分子机制一直是研究的热点,并在一定程度上取得进展,但因其病理机制非常复杂,涉及到多种分子信号通路的串扰,难以完整阐释。在研究中,一些分子信号通路的探索可能需要使用更高级的实验技术。此外,现有的动物模型或体外细胞模型虽然能够模拟 GIOH 小梁网的特征,但仍然存在一定的局限性,不能完全模拟在体的生理和病理情况。尽管如此,本文通过综述 GIOH 小梁网的病理改变及分子机制,试图揭示其中的规律性和关键节点,为 GIOH 和 GIG 的发生发展及防治提供新的思路和研究方向,以期未来能够取得更多的进展以深理解,并为其防治提供更为有效的策略和方法。

参考文献

- [1] Li GR, Lee C, Read AT, et al. Anti-fibrotic activity of a rho-kinase inhibitor restores outflow function and intraocular pressure homeostasis. *Elife*, 2021,10:e60831.
- [2] Ren R, Humphrey AA, Swain DL, et al. Relationships between Intraocular Pressure, Effective Filtration Area, and Morphological Changes in the Trabecular Meshwork of Steroid-Induced Ocular Hypertensive Mouse Eyes. *Int J Mol Sci*, 2022,23(2):854.
- [3] Ren RY, Humphrey AA, Kocczynski C, et al. Rho kinase inhibitor AR-12286 reverses steroid-induced changes in intraocular pressure, effective filtration areas, and morphology in mouse eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(2):7.
- [4] Overby DR, Bertrand J, Tektas OY, et al. Ultrastructural changes associated with dexamethasone-induced ocular hypertension in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014,55(8):4922-4933.
- [5] Clark AF, Wilson K, de Kater AW, et al. Dexamethasone-induced ocular hypertension in perfusion-cultured human eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1995,36(2):478-489.
- [6] Sbardella D, Tundo GR, Coletta M, et al. Dexamethasone downregulates autophagy through accelerated turn-over of the ulk-1 complex in a trabecular meshwork cells strain: insights on steroid-induced glaucoma pathogenesis. *Int J Mol Sci*, 2021,22(11):5891.
- [7] Liesenborghs I, Eijssen LMT, Kutmon M, et al. The molecular processes in the trabecular meshwork after exposure to corticosteroids and in corticosteroid-induced ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(4):24.
- [8] Sundaresan Y, Ramasamy KS, Veerappan M, et al. Functional characterization of adult human trabecular meshwork stem cells. *Exp Cell Res*, 2021,405(2):112709.
- [9] Roberti G, Oddone F, Agnifili L, et al. Steroid-induced glaucoma: Epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Surv Ophthalmol*, 2020,65(4):458-472.
- [10] Bermudez JY, Montecchi-Palmer M, Mao W, et al. Cross-linked actin networks (CLANs) in glaucoma. *Exp Eye Res*, 2017,159:16-22.
- [11] Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016,97:4-27.
- [12] Pescosolido N, Cavallotti C, Rusciano D, et al. Trabecular meshwork in normal and pathological eyes. *Ultrastruct Pathol*, 2012,36(2):102-107.
- [13] Fini ME, Schwartz SG, Gao XY, et al. Steroid-induced ocular hypertension/glaucoma: Focus on pharmacogenomics and implications for precision medicine. *Prog Retin Eye Res*, 2017,56:58-83.
- [14] Kong W, Zhang J, Lu C, et al. Glaucoma in mucopolysaccharidoses. *Orphanet J Rare Dis*, 2021,16(1):312.
- [15] Tektas OY, Lütjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res*, 2009,88(4):769-775.
- [16] Yemanyi F, Vranka J, Raghunathan VK. Glucocorticoid-induced cell-derived matrix modulates transforming growth factor β 2 signaling in human trabecular meshwork cells. *Sci Rep*, 2020,10(1):15641.
- [17] Dibas A, Jiang M, Fudala R, et al. Fluorescent protein-labeled glucocorticoid receptor alpha isoform trafficking in cultured human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(6):2938-2950.
- [18] Patel GC, Millar JC, Clark AF. Glucocorticoid receptor transactivation is required for glucocorticoid-induced ocular hypertension and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(6):1967-1978.

- [19] Jain A, Wordinger RJ, Yorio T, et al. Spliceosome protein (SRp) regulation of glucocorticoid receptor isoforms and glucocorticoid response in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(2):857.
- [20] Patel GC, Liu Y, Millar JC, et al. Glucocorticoid receptor GR β regulates glucocorticoid-induced ocular hypertension in mice. *Sci Rep*, 2018,8:862.
- [21] Zhang XY, Ognibene CM, Clark AF, et al. Dexamethasone inhibition of trabecular meshwork cell phagocytosis and its modulation by glucocorticoid receptor beta. *Exp Eye Res*, 2007,84(2):275-284.
- [22] Flügel - Koch C, Ohlmann A, Fuchshofer R, et al. Thrombospondin-1 in the trabecular meshwork; localization in normal and glaucomatous eyes, and induction by TGF- β 1 and dexamethasone *in vitro*. *Exp Eye Res*, 2004,79(5):649-663.
- [23] Kasetti RB, Maddineni P, Patel PD, et al. Transforming growth factor β 2 (TGF β 2) signaling plays a key role in glucocorticoid-induced ocular hypertension. *J Biol Chem*, 2018,293(25):9854-9868.
- [24] Kasetti RB, Maddineni P, Millar JC, et al. Increased synthesis and deposition of extracellular matrix proteins leads to endoplasmic reticulum stress in the trabecular meshwork. *Sci Rep*, 2017,7:14951.
- [25] Rao VR, Stubbs EB. TGF- β 2 promotes oxidative stress in human trabecular meshwork cells by selectively enhancing NADPH oxidase 4 expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021,62(4):4.
- [26] Wordinger RJ, Sharma T, Clark AF. The role of TGF- β 2 and bone morphogenetic proteins in the trabecular meshwork and glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2014,30(2-3):154-162.
- [27] Ying Y, Xue R, Yang Y, et al. Activation of ATF4 triggers trabecular meshwork cell dysfunction and apoptosis in POAG. *Aging (Albany NY)*, 2021,13(6):8628-8642.
- [28] Rao VR, Lautz JD, Kaja S, et al. Mitochondrial - targeted antioxidants attenuate TGF- β 2 signaling in human trabecular meshwork cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(10):3613-3624.
- [29] Kathirvel K, Haribalaganesh R, Krishnadas R, et al. A comparative genome - wide transcriptome analysis of glucocorticoid responder and non-responder primary human trabecular meshwork cells. *Genes (Basel)*, 2022,13(5):882.
- [30] Zhang X, Schroeder A, Callahan EM, et al. Constitutive signalling pathway activity in trabecular meshwork cells from glaucomatous eyes. *Exp Eye Res*, 2006,82(6):968-973.
- [31] Buffault J, Brignole-Baudouin F, Reboussin É, et al. The dual effect of rho-kinase inhibition on trabecular meshwork cells cytoskeleton and extracellular matrix in an *in vitro* model of glaucoma. *J Clin Med*, 2022,11(4):1001.
- [32] Shyam R, Shen X, Yue BY, et al. Wnt gene expression in human trabecular meshwork cells. *Mol Vis*, 2010,16:122-129.
- [33] Ng LF, Kaur P, Bunnag N, et al. WNT signaling in disease. *Cells*, 2019,8(8):E826.
- [34] Raghunathan VK, Morgan JT, Park SA, et al. Dexamethasone stiffens trabecular meshwork, trabecular meshwork cells, and matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(8):4447-4459.
- [35] Wang WH, McNatt LG, Pang IH, et al. Increased expression of the WNT antagonist sFRP-1 in glaucoma elevates intraocular pressure. *J Clin Invest*, 2008,118(3):1056-1064.
- [36] Morgan JT, Raghunathan VK, Chang YR, et al. Wnt inhibition induces persistent increases in intrinsic stiffness of human trabecular meshwork cells. *Exp Eye Res*, 2015,132:174-178.
- [37] Ahadome SD, Zhang C, Tannous E, et al. Small - molecule inhibition of Wnt signaling abrogates dexamethasone-induced phenotype of primary human trabecular meshwork cells. *Exp Cell Res*, 2017,357(1):116-123.
- [38] Sugali CK, Rayana NP, Dai JN, et al. The canonical Wnt signaling pathway inhibits the glucocorticoid receptor signaling pathway in the trabecular meshwork. *Am J Pathol*, 2021,191(6):1020-1035.
- [39] Kawano Y, Kypta R. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci*, 2003,116(pt 13):2627-2634.
- [40] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene*, 2017,36(11):1461-1473.
- [41] Yuan Y, Call MK, Yuan Y, et al. Dexamethasone induces cross-linked actin networks in trabecular meshwork cells through noncanonical Wnt signaling. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(10):6502-6509.
- [42] Kühl M, Sheldahl LC, Park M, et al. The Wnt/Ca²⁺ pathway a new vertebrate Wnt signaling pathway takes shape. *Trends Genet*, 2000,16(7):279-283.
- [43] Tian B, Gabelt BT, Geiger B, et al. The role of the actomyosin system in regulating trabecular fluid outflow. *Exp Eye Res*, 2009,88(4):713-717.
- [44] Schehlein EM, Robin AL. Rho - associated kinase inhibitors: evolving strategies in glaucoma treatment. *Drugs*, 2019,79(10):1031-1036.
- [45] Lin YF, Haynes CM. Metabolism and the UPR(mt). *Mol Cell*, 2016,61(5):677-682.
- [46] Tabas I, Ron D. Integrating the mechanisms of apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress. *Nat Cell Biol*, 2011,13(3):184-190.
- [47] Peters JC, Bhattacharya S, Clark AF, et al. Increased endoplasmic reticulum stress in human glaucomatous trabecular meshwork cells and tissues. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(6):3860-3868.
- [48] Kasetti RB, Patel PD, Maddineni P, et al. ATF4 leads to glaucoma by promoting protein synthesis and ER client protein load. *Nat Commun*, 2020,11(1):5594.
- [49] Mohd Nasir NA, Agarwal R, Krasilnikova A, et al. Effect of dexamethasone on the expression of MMPs, adenosine A1 receptors and NF κ B by human trabecular meshwork cells. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 2020,31(6).
- [50] De Groef L, Andries L, Siwakoti A, et al. Aberrant collagen composition of the trabecular meshwork results in reduced aqueous humor drainage and elevated IOP in MMP-9 null mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(14):5984-5995.
- [51] Maddineni P, Kasetti RB, Kodati B, et al. Sodium 4 - phenylbutyrate reduces ocular hypertension by degrading extracellular matrix deposition via activation of MMP9. *Int J Mol Sci*, 2021,22(18):10095.
- [52] Faralli JA, Gagen D, Filla MS, et al. Dexamethasone increases α β 3 integrin expression and affinity through a calcineurin/NFAT pathway. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Res*, 2013,1833(12):3306-3313.