

## ULOGA CITOKINA U PATOGENEZI ENDOGENIH UVEITISA

Marija Stanković<sup>1</sup>, Danijela Vučević<sup>1</sup>, Dragana Kovačević Pavićević<sup>2</sup>, Miloš Marković<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institut za patološku fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

<sup>2</sup>Klinika za očne bolesti „Prof. dr Đorđe Nešić“, Klinički centar Srbije; Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

<sup>3</sup>Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu, Beograd

## ROLE OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF ENDOGENOUS UVEITIS

Marija Stankovic<sup>1</sup>, Danijela Vucevic<sup>1</sup>, Dragana Kovacevic Pavicevic<sup>2</sup>, Milos Markovic<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathophysiology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>2</sup>Institute of Eye Diseases “Prof. dr Đorđe Nešić”, Clinical Centre of Serbia, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

<sup>3</sup>Institute of Microbiology and Immunology, School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SAŽETAK

Uveitisi su grupa zapaljenskih bolesti očiju, koje primarno zahvataju uvealni trakt. Patogeneza endogenih uveitisa nije u potpunosti poznata, ali se danas zna da važnu ulogu imaju imunski mehanizmi. Citokini su solubilni proteini koji funkcionišu kao medijatori imunskih reakcija i poznavanje njihove uloge u nastanku endogenih uveitisa moglo bi da doprinese rasvetljavanju etiopatogeneze ove bolesti. U ovom preglednom članku analizirana je uloga najvažnijih citokina na osnovu rezultata istraživanja dobijenih na eksperimentalnim animalnim modelima ili ispitivanjem uzoraka dobijenih od pacijenata obolelih od endogenih uveitisa. Dosadašnje studije su jasno pokazale da proinflamatornu ulogu u nastanku endogenih uveitisa imaju interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6 i faktor nekroze tumora-alfa, dok se protektivna, antiinflamatorna uloga pripisuje interleukinu-10 i faktoru transformacije rasta-beta. Usled ograničenih, a često i kontradiktornih rezultata, uloga interleukina-4, interleukina-5, interleukina-12, interleukina-17, interleukina-23, interferona-gama i drugih citokina u patogenezi endogenih uveitisa nije nedvosmisleno razjašnjenja. Dalja istraživanja su neophodna kako bi se precizno definisala uloga ovih citokina u nastanku i razvoju endogenih uveitisa, čime bi se otvorile nove mogućnosti za lečenje ove bolesti i prevenciju njenih komplikacija koje mogu uzrokovati gubitak vida.

**Cljučne reči:** bolesti oka; uveitis; citokini.

### UVOD

Uveitisi su grupa zapaljenskih bolesti očiju, koje primarno zahvataju uvealni trakt (dužicu, cilijarno telo i sudovnjaču), mada se termin uveitis nekad koristi i u širem smislu, za zapaljenja koja pored uvealnog trakta zahvataju i retinu i optički nerv (1). Uveitisi se najčešće javljaju kod radno sposobne populacije, uzrasta od 20 do 50 godina. Ređe se javljaju kod dece, ali su kod njih u čak 75% slučajeva praćeni komplikacijama (2, 3). Komplikacije uveitisa mogu trajno oštetiti vid, te stoga uveitisi imaju veliki socio-ekonomsko-medicinski značaj (4). Naime, uveitisi su uzrok slepila kod 10% slepih širom sveta i nalaze se na četvrtom mestu svih uzročnika slepila (4, 5).

### ABSTRACT

Uveitis is a group of inflammatory ocular diseases, primarily affecting uveal tract. Although the pathogenesis of endogenous uveitis is not completely understood, it is well established that immune mechanisms are involved. Cytokines are soluble proteins that function as mediators of immune responses and understanding their role in the development of endogenous uveitis could contribute to elucidation of the etiopathogenesis of this disease. In this review article the role of the most important cytokines is analyzed based on data from the studies with experimental animal models or patients with endogenous uveitis. Cytokines, such as interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6 or tumor necrosis factor-alpha, have clear pro-inflammatory role in endogenous uveitis, while protective, anti-inflammatory role is ascribed to interleukin-10 and transforming growth factor-beta. Due to scarce and often contradictory results, the roles of interleukin-4, interleukin-5, interleukin-12, interleukin-17, interleukin-23, interferon-gamma and other cytokines in the pathogenesis of endogenous uveitis have not been unambiguously defined. Further studies are needed to delineate the precise role of these cytokines in endogenous uveitis, which would open new possibilities in the treatment of this disease and prevention of its complications that can lead to vision loss.

**Key words:** eye diseases; uveitis; cytokines.

Prema poreklu uveitisi se dele na egzogene i endogene. Egzogeni uveitisi nastaju posle povrede oka ili hirurške intervencije na oku kada patogeni agensi, najčešće bakterije ili gljivice prođu u njega (4). Endogeni uveitisi mogu da budu udruženi sa drugim bolestima kao što su sarkoidoza, multipla skleroza, Behčetova bolest, Vogt-Kojanagi-Harada sindrom i juvenilni idiopatski artritis. Opisana je i udruženost endogenih uveitisa sa infekcijama, moguće usled sličnosti (molekulske mimikrije) između pojedinih komponenti mikroorganizama i struktura uvealnog trakta. Pored toga, endogeni uveitisi mogu biti i idiopatski. U osnovi endogenih uveitisa leže imunski mehanizmi, pri čemu imunski odgovor mogu da pokrenu kako strani, tako i sopstveni antigeni (npr. S-antigen) koji

se zbog povrede oka ili njegovog oštećenja mogu naći u cirkulaciji (1, 4, 6, 7).

## IMUNSKA PRIVILEGOVANOST OKA

Pod imunskom privilegovanosti nekog organa ili tkiva podrazumeva se skup različitih mehanizama koji ograničavaju imunski odgovor i sprečavaju njegovu destrukciju. Osim oka, u imunski privilegovane organe svrstavaju se i centralni nervni sistem i reproduktivni organi (8, 9). Imunska privilegovanost oka je kompleksan fenomen koji zavisi od neoštećene, funkcionalne krvno-retinalne barijere, odsustva limfne drenaže i imunosupresivne mikrosredine oka u čijoj osnovi je indukcija apoptoze T-ćelija, aktivnost regulatornih T-ćelija i pojedinih citokina, kao što su faktor transformacije rasta-beta (TGF- $\beta$ ) i interleukin (IL)-10 (4, 6, 10). Smatra se da narušavanje imunske privilegovanosti oka i dominacija proinflamatornih nad antiinflamatornim signalima doprinosi razvoju patološkog procesa i oštećenju tkiva u uveitisu (11, 12).

## PATOGENEZA ENDOGENIH UVEITISA I EKSPERIMENTALNI AUTOIMUNSKI UVEITIS

Uprkos velikom broju sprovedenih istraživanja, etiopatogeneza endogenih uveitisa nije u potpunosti razjašnjena, pri čemu je najviše saznanja dobijeno zahvaljujući animalnom modelu ove bolesti, eksperimentalnom autoimunskom uveitisu (EAU). EAU se kod osetljivih sojeva životinja može izazvati imunizacijom homogenatom tkiva ili pojedinim antigenima kao što su protein koji vezuje interforeceptor retionoid ili S-antigen, kao i transferom T-ćelija specifičnih za te antigene (8, 13). U novijim eksperimentalnim modelima uveitis se izaziva i infuzijom dendritskih ćelija koje su sazrevale *in vitro* u prisustvu antigena, a postoje i transgeni modeli u kojima je genetskom manipulacijom ubačen i eksprimiran određeni antigen u retini (6, 14).

Iako se ovi modeli međusobno razlikuju, postoji saglasnost da je EAU, a verovatno i endogeni uveitis kod ljudi, posredovan pomoćničkim CD4<sup>+</sup> T-ćelijama (5). Dugo se smatralo da su glavne efektorske ćelije koje dovode do uveitisa Th1 ćelije i njihov produkt interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) (15), a da Th2 ćelije i njihovi citokini (IL-4, IL-5 i drugi), imaju protektivnu ulogu, odnosno da njihova aktivnost koreliše sa fazom oporavka u toku bolesti. Međutim, pokazano je da i Th2 ćelije mogu indukovati uveitis kod imunodeficijentnih individua (8). Nedavno otkriće Th17 ćelija koje produkuju IL-17, IL-21, IL-22 i druge citokine dovodi ove ćelije u žižu interesovanja. U pojedinim modelima EAU, upravo su one dominantan tip T-ćelija koji pokreće patološki proces, dok su u drugim

modelima to prevashodno Th1 ćelije. Smatra se da na dominaciju Th1 ili Th17 ćelija u EAU, pored samog modela, utiče i kvalitet/kvantitet stimulacije receptora ćelija urođene imunosti i tip antigen-prezentujućih ćelija koje pokreću imunski odgovor (6, 15). Ostaje otvoreno pitanje koje su ćelije, Th1 i Th17, presudne u razvoju uveitisa (6). Iako je verovatno da obe ćelijske subpopulacije deluju udruženo u razvoju bolesti, moguće je da one oštećuju tkiva nezavisno jedne od drugih (16), a postoje i stavovi da Th1 ćelije suprimiraju inflamaciju uzrokovanu Th17 ćelijama (17).

Kada je reč o učešću drugih imunskih ćelija, pokazano je da i CD8<sup>+</sup> T-ćelije mogu da doprinesu oštećenju oka u EAU, mada njihov značaj u razvoju endogenih uveitisa kod ljudi, nije u potpunosti utvrđen (18, 19). I NKT ćelije bi mogle da imaju patogenetsku ulogu delujući preko svojih produkata, IL-17 i IFN- $\gamma$  (6). Antitela takođe mogu da, u slučaju kada je krvno-retinalna barijera već oštećena aktivnošću T-ćelija, doprinesu oštećenju oka (15).

## ULOGA CITOKINA U PATOGENEZI ENDOGENIH UVEITISA

Citokini su solubilni proteini koji funkcionišu kao medijatori imunskog odgovora i zapaljenja i imaju važnu ulogu u bolestima posredovanim imunskim mehanizmima, uključujući i endogene uveitise (20, 21). U daljem tekstu analizirana je uloga najznačajnijih citokina u patogenezi endogenih uveitisa na osnovu rezultata dobijenih na modelu EAU, odnosno ispitivanjem humanih uzoraka, u slučaju kada takvi podaci postoje.

### *Interleukin-1 (IL-1)*

Smatra se da IL-1 ima važnu proinflamatornu ulogu u patogenezi endogenih uveitisa. Naime, pokazano je da intravitrealno davanje IL-1 $\alpha$  ili IL-1 $\beta$  pacovima dovodi do intraokularne inflamacije uz oštećenje krvno-retinalne barijere (22–24). S druge strane, primena IL-1 receptor antagoniste sprečava razvoj EAU (25). Kod ljudi je IL-1 $\beta$  pronađen u vitrealnom aspiratu pacijenata sa idiopatskim panuveitisom, pa se pretpostavlja da bi ovaj citokin mogao imati ulogu amplifikatora u toku intraokularnog zapaljenja (8, 18).

### *Interleukin-2 (IL-2)*

I za IL-2, koji je važan u aktivaciji T-limfocita, pretpostavljena je proinflamatorna uloga u razvoju uveitisa. Ovaj citokin, dat kunićima intravitrealno dovodi do nastanka prednjeg uveitisa, a njegov nivo koreliše sa stepenom inflamacije u EAU, dok blokada receptora za IL-2 kada je EAU već razvijen, dovodi do poboljšanja bolesti (18, 26, 27). Takođe, pokazano je da je IL-2 povišen u očnoj vodici i serumu osoba sa uveitisom (28).

### *Interleukin-4 (IL-4)*

Nivo IL-4 koreliše sa smirivanjem EAU, te se smatra da on ima ulogu u spontanom završetku uveitisa (18).

Pokazano je da IL-4 može da spreči diferencijaciju naivnih T-ćelija u Th1 uveitogene ćelije i produkciju IFN- $\gamma$  (18, 29). Klinička slika EAU kod životinja kojima je uklonjen gen za IL-4 je u početku mnogo teža nego kod nemanipuliranih životinja (8), što takođe ukazuje na protektivnu ulogu IL-4. Ipak, kod ljudi, nivoi IL-4 u očnoj vodici pacijenata sa uveitisom nisu se značajno razlikovali u poređenju sa kontrolnom grupom (28).

#### ***Interleukin-5 (IL-5)***

IL-5 deluje antiinflamatorno u EAU, pošto njegovo davanje dovodi do blažih formi bolesti (30). Međutim, u odsustvu IFN- $\gamma$ , IL-5 može da indukuje oštećenja oka što ukazuje i na njegovu potencijalno štetnu ulogu (8). U saglasnosti sa tim je i nalaz povišenog nivoa IL-5 kod osoba koje imaju uveitis udružen sa Fuksovim ciklitisom (18).

#### ***Interleukin-6 (IL-6)***

Smatra se da IL-6 ima proinflamatorno dejstvo u EAU koje ostvaruje, između ostalog antagonizovanjem imunosupresivnog dejstva TGF- $\beta$  (31). U očnoj vodici životinja sa EAU, nađene su povišene vrednosti IL-6 (32), a njegov nivo je korelisao sa brojem limfocita i neutrofila (33). S druge strane, blokada IL-6 smanjuje zapaljenje u EAU, moguće kroz inhibiciju Th17 odgovora (34). Kod ljudi, IL-6 se nalazi u povišenim koncentracijama u očnoj vodici osoba sa idiopatskim uveitisom (33). Takođe, IL-6 je povišen vitrealno kod pacijenata sa aktivnim intermedijalnim i posteriornim uveitisom (35), a njegov nivo je povišen i u uveitisima udruženim sa Behčetovom bolešću i ankilozirajućim spondilitisom (18).

#### ***Interleukin-10 (IL-10)***

Rezultati ukazuju da IL-10 ima snažno antiinflamatorno dejstvo u uveitisima i da koreliše sa fazom oporavka (36). Tako, lokalna administracija adenovirusnog vektora koji eksprimira IL-10 smanjuje težinu i posledice EAU (37), a veća ekspresija gena za IL-10 kod nekih pacova može dovesti do otežanog razvoja EAU (38). Kod ljudi, IL-10 u očnoj vodici je snižen u uveitisima, međutim posle davanja steroida, koncentracija ovog citokina raste. IL-10 raste i proporcionalno sa nivoom IFN- $\gamma$  kod pacijenata sa Fuksovim ciklitisom (18). Snižen IL-10 u očnoj vodici pacijenata sa idiopatskim akutnim prednjim uveitisom povezan je sa povećanim brojem CD4+ T-ćelija, što delimično može objasniti razvoj intenzivnijeg zapaljenja u ovoj formi uveitisa (39).

#### ***Interleukin-12 (IL-12) i interleukin-23 (IL-23)***

Uloga IL-12 u patogenezi endogenih uveitisa nije do danas razjašnjena, s obzirom na kontradiktorne rezultate različitih istraživanja. S jedne strane, odsustvo ili blokada IL-12 kod miševa inhibira razvoj EAU ukazujući na njegovu proinflamatornu ulogu (40, 41). S druge strane, kada se IL-12 da miševima koji su oboleli od uveitisa klinička slika bolesti je blaža, što ukazuje i na njegovu potencijalnu antiinflamatornu ulogu. Pretpostavljeni

mehanizmi ovakvog efekta IL-12 uključuju IFN- $\gamma$ , azot-monoksid i indukciju apoptoze uveitogenih ćelija (42). Pokazano je i da intraokularno davanje IL-12 kod endotoksinom indukovanih uveitisa inhibira migraciju polimorfonukleara iz krvi u oko (8).

Tek otkrićem IL-23, citokina važnog za nastanak Th17 ćelija i koji, kao i IL-12, sadrži lanac p40, postalo je moguće da se preciznije odredi uloga ova dva citokina u patogenezi EAU (6, 15). Tako je pokazano da se neutralizacijom IL-23 može sprečiti razvoj EAU. Ovaj tretman je bio efikasan samo u induktivnoj, ali ne i efektorskoj fazi bolesti, što ukazuje da je IL-23 neophodan rano u patogenezi EAU, verovatno pre same diferencijacije CD4+ T-ćelija u Th17 ćelije (15, 16, 43). Eksperimenti na genetski manipuliranim životinjama bez jednog ili oba ova citokina ukazuju na to da su za razvoj EAU važni i IL-12 i IL-23, pri čemu je patogenetski doprinos IL-23 veći od IL-12 (16). U skladu sa tim, pokazano je i da IL-12, za razliku od IL-23, može da ima i imunosupresivno dejstvo na EAU. Miševi bez gena za specifičnu komponentu IL-12, p35, imali su povećanu sklonost ka razvoju EAU, moguće zbog sposobnosti IL-12 da dovede do povećane sekrecije IFN- $\gamma$ , koji u visokim koncentracijama u sistemske cirkulaciji može da ima supresivno dejstvo na razvoj EAU (15, 44).

I kod ljudi je uočena veza između IL-23 i uveitisa, i to u Vogt-Kojanagi-Harada bolesti i Behčetovoj bolesti. U toku akutnog uveitisa u sklopu ovih bolesti pacijenti su imali više nivoa IL-23 u serumu u odnosu na zdrave ili osobe sa neaktivnim uveitisom (45, 46). Ipak, na osnovu oskudnih raspoloživih podataka, preciznu ulogu IL-23 i IL-12 u humanom uveitisu još uvek je teško definisati (15).

#### ***Interleukin-17 (IL-17)***

Veliki broj rezultata ukazuje na proinflamatornu ulogu IL-17, važnog citokina Th17 ćelija, u patogenezi EAU. Tako, njegova blokada daje blažu kliničku sliku (47), a transfer Th17 ćelija specifičnih za retinalni antigen kod prethodno neimunizovanih životinja može da dovede do razvoja bolesti. Teže forme uveitisa udružene su sa većim brojem Th17 ćelija u zapaljenjskom infiltratu u oku. S druge strane, pokazano je da IL-17 nije neophodan za nastanak EAU, s obzirom na to da miševi bez gena za IL-17 ili miševi tretirani anti-IL-17-antitelima nisu rezistentni na EAU (16). U očima takvih miševa nađen je povećan broj CD4+ T-limfocita koji produkuju IFN- $\gamma$ , tako da deluje da u nedostatku IL-17, Th1 odgovor i IFN- $\gamma$  mogu da preuzmu glavnu patogenetsku ulogu u EAU.

Uloga IL-17 u humanom uveitisu još uvek nije razjašnjena. Neke studije su ustanovile da postoji povišen serumski nivo IL-17 kod osoba sa uveitisom koji nije udružen sa sistemskim oboljenjima, kao i kod osoba obolelih od uveitisa nastalog u sklopu Behčetove bolesti (17, 45, 46). Nasuprot tome, kada je analizirana koncentracija IL-17 u okularnoj tečnosti pacijenata sa različitim zapaljenjskim vitreoretinalnim oboljenjima nisu pronađeni povišeni nivoi ovog citokina (48).

### **Interleukin-21 i 22 (IL-21 i IL-22)**

Nedavno je pokazano da bi IL-21 mogao da ima ključnu proinflatornu ulogu u razvoju EAU i da on to ostvaruje verovatno kroz stimulaciju produkcije IL-17 (11, 49). Nasuprot tome, deluje da IL-22 ima antiinflatornu ulogu, pošto je pokazano da može da spreči razvoj EAU indukujući stvaranje regulatornih ćelija (50). Interesantno, u mononuklearnim ćelijama periferne krvi obolelih od uveitisa pronađeni su viši nivoi ekspresije IL-22 u odnosu na zdrave ljude (51).

### **Faktor nekroze tumora-alfa (TNF- $\alpha$ )**

TNF- $\alpha$  je važan citokin za razvoj zapaljenja u organizmu i on ima jasnu proinflatornu ulogu u EAU i endogenim uveitisima (21). U EAU, primena TNF- $\alpha$  posle razvoja bolesti dovodi do izrazitog pogoršanja zapaljenja (52) i to se dešava, između ostalog, zbog povećanog oštećenja krvno-retinalne barijere i stimulacije Th1 odgovora (18, 53). I kod ljudi sa idiopatskim uveitisom detektovani su povišeni nivoi ovog citokina u očnoj vodici i serumu (54). Takođe, TNF- $\alpha$  je povišen i u uveitisima koji su udruženi sa Behčetrovom bolešću (55). Pojedine studije su pokazale da postoji viši nivo TNF- $\alpha$  kod pacijenata sa rekurentnom formom bolesti u poređenju sa pacijentima koji su imali samo jednu epizodu uveitisa (54).

Poznato je da blokada TNF- $\alpha$  ili njegovih receptora ublažava autoimunske uveitise i sprečava oštećenje oka kod miševa i pacova (56, 57). Slično tome, davanje nekog od anti-TNF- $\alpha$  preparata (Etanercepta, Infliximaba ili Adalimumaba) kod ljudi ili dece sa različitim formama uveitisa dovelo je do redukcije zapaljenja i oštećenja oka (21, 58, 59, 60). Iako je efikasnost ovakvog tretmana varirala u zavisnosti od korišćenog preparata i bolesti i ponekad bila praćena određenim komplikacijama, ipak terapija uveitisa usmerena ka blokadi TNF- $\alpha$  ima perspektivu naročito kod onih pacijenata kod kojih ostali terapijski pristupi nisu efikasni.

### **Faktor transformacije rasta-beta (TGF- $\beta$ )**

TGF- $\beta$  je važan antiinflatorni citokin koji deluje imunosupresivno i povezuje se sa sniženim imunskim odgovorom i fazom oporavka u uveitisu (8, 36). U fiziološkim uslovima TGF- $\beta$ 2 se nalazi u visokim koncentracijama u očnoj vodici (61), dok je njegov nivo snižen kod pacijenata sa idiopatskim uveitisom (33, 62). Takođe je primećeno da tokom autoimuskog uveoretinitisa nivo aktivne forme TGF- $\beta$ 2 opada, pri čemu ukupna vrednost TGF- $\beta$ 2 ostaje na istom nivou, što može da ukaže na odsustvo konverzije neaktivnog TGF- $\beta$ 2 u aktivnu formu (33, 61). Nasuprot tome, neki istraživači su pronašli da je koncentracija TGF- $\beta$ 2 povišena u eksperimentalnom uveitisu (31), moguće kao reakcija na zapaljenje koje se dešava u oku. Takođe je poznato da TGF- $\beta$ 2 može da indukuje autoantigen-specifične regulatorne T-ćelije koje proizvode TGF- $\beta$ 1 i dovode do smanjenja incidence i težine EAU (63).

### **Interferon-gama (IFN- $\gamma$ )**

Uloga IFN- $\gamma$  u patogenezi autoimunih uveitisa nije u potpunosti razjašnjena. S jedne strane, smatra se da on ima važnu proinflatornu ulogu i ponekad se koristi kao marker za praćenje progresije oboljenja (8). U skladu sa tim je nalaz da je koncentracija IFN- $\gamma$  najviša pri maksimumu inflamacije tokom EAU (18), a detektovan je i povišen nivo IFN- $\gamma$  u očnoj vodici osoba sa idiopatskim uveitisom (33, 64). Pokazano je da IFN- $\gamma$  dovodi do povećane ekspresije MHC molekula II klase na ćelijama irisa, cilijarnog epitela i na retinalnim epitelnim pigmentnim ćelijama (65) i smatra se da je upravo ta ushodna regulacija značajna za patogenezu endogenih uveitisa (18). Takođe, pokazano je da je 874T alel gena za IFN- $\gamma$  koji je povezan sa konstitutivno višim nivoom IFN- $\gamma$ , pojačano ekspresiran kod osoba sa idiopatskim intermedijalnim uveitisom (66).

Ipak, postoje i rezultati koji ukazuju da bi IFN- $\gamma$  mogao da ima korisnu, antiinflatornu ulogu u razvoju uveitisa. Na primer, miševi bez gena za IFN- $\gamma$  razvijaju EAU sa težom kliničkom slikom u odnosu na miševe koji fiziološki proizvode IFN- $\gamma$  (8). Takođe, klinička slika uveitisa se kod miševa pogoršava posle tretmana anti-IFN- $\gamma$  antitelima (67). Moguće je da mesto produkcije IFN- $\gamma$  definiše njegovu ulogu u EAU, pri čemu lokalno proizvedeni IFN- $\gamma$  dovodi do pogoršanja bolesti indukujući stvaranje proinflatornih medijatora, dok bi sistemski visok nivo produkcije IFN- $\gamma$  mogao da ima protektivnu ulogu (6).

## **ZAKLJUČAK**

Uzevši u celini, na osnovu rezultata eksperimentalnih i kliničkih studija može se zaključiti da citokini imaju važnu ulogu u razvoju endogenih uveitisa. S jedne strane, neki citokini, kao što su IL-1, IL-2, IL-6 i TNF- $\alpha$ , deluju štetno indukujući zapaljenje i oštećenje oka. S druge strane, antiinflatorni citokini, kao npr. TGF- $\beta$  ili IL-10, imaju potencijalno korisnu ulogu koju ostvaruju smanjenjem zapaljenja kroz antagonizam sa proinflatornim medijatorima ili kroz indukciju regulatornih T-ćelija. Ipak, zbog oskudnih podataka naročito kod ljudi, a često i kontradiktornih rezultata pojedinih studija, uloga mnogih citokina, između ostalih i IL-4, IL-5, IL-12, IL-17, IL-23 i IFN- $\gamma$ , u patogenezi humanog endogenog uveitisa nije još uvek u potpunosti razjašnjena. Stoga je neophodno da se nastavi sa istraživanjima usmerenim ka razumevanju kompleksne citokinske mreže koja je uključena u inflamaciju koja prati uveitise. Pri tome, naročitu pažnju treba posvetiti citokinima karakterističnim za Th1 i/ili Th17 ćelijski odgovor, s obzirom na pretpostavljenu važnu ulogu ovih ćelija u patogenezi endogenih uveitisa. Neki od ovih citokina, kao što su IFN- $\gamma$ , IL-17 ili IL-23, mogli bi da budu terapijske mete u budućim pristupima u lečenju ovih bolesti, pri čemu bi njihova modulacija mogla da dovede

do uspešnijeg lečenja uz smanjenje učestalosti i težine komplikacija i korišćenje manjih doza imunosupresivnih lekova.

### LISTA SKRAĆENICA

EAU – eksperimentalni autoimunski uveitis  
IFN- $\gamma$  – interferon-gama  
IL – interleukin  
TGF- $\beta$  – faktora transformacije rasta-beta  
TNF- $\alpha$  – faktor nekroze tumora-alfa

### LITERATURA

1. Kanski J, Pavesio C, Tuft S. Ocular inflammatory disease. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2006: 141–242.
2. Munoz-Fernandez S, Martin-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20: 487–505.
3. Sijssens KM, Rijkers GT, Rothova A, Stilma JS, Schellekens PA, de Boer JH. Cytokines, chemokines and soluble adhesion molecules in aqueous humor of children with uveitis. *Exp Eye Res* 2007; 85(4): 443–9.
4. Stanojević-Paović A. Uveitisi. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2008.
5. Durrani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Stavrou P, Murray PI. Degree, duration, and causes of visual loss in uveitis. *Br J Ophthalmol* 2004; 88: 1159–62.
6. Caspi R. Autoimmunity in the immune privileged eye: pathogenic and regulatory T cells. *Immunol Res* 2008; 42: 41–50.
7. Yoshimura T, Sonoda KH, Miyazaki Y, et al. Differential roles for IFN-gamma and IL-17 in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol* 2008; 20: 209–14.
8. Vallochi AL, Commodaro AG, Schwartzman JP, Belfort R Jr, Rizzo LV. The role of cytokines in the regulation of ocular autoimmune inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev* 2007; 18: 135–41.
9. Hori J. Mechanisms of immune privilege in the anterior segment of the eye: what we learn from corneal transplantation. *J Ocul Biol Dis Infor* 2008; 1: 94–100.
10. Curnow SJ, Scheel-Toellner D, Jenkinson W, et al. Inhibition of T cell apoptosis in the aqueous humor of patients with uveitis by IL-6/soluble IL-6 receptor trans-signaling. *J Immunol* 2004; 173: 5290–7.
11. Liu L, Xu Y, Wang J, Li H. Upregulated IL-21 and IL-21 receptor expression is involved in experimental autoimmune uveitis (EAU). *Mol Vis* 2009; 15: 2938–44.
12. Niederkorn JY. See no evil, hear no evil, do no evil: the lessons of immune privilege. *Nat Immunol* 2006; 7: 354–9.
13. Lalic N, Latkovic Z, Mostarica Stojkovic M, Lukic ML. Experimental allergic uveitis in the rat: Cellular Characteristics and strain differences in susceptibility to the induction. *Period Biol* 1983; 85: 75–6.
14. Tang J, Zhu W, Silver PB, Su SB, Chan CC, Caspi RR. Autoimmune uveitis elicited with antigen-pulsed dendritic cells has a distinct clinical signature and is driven by unique effector mechanisms: initial encounter with autoantigen defines disease phenotype. *J Immunol* 2007; 178(9): 5578–87.
15. Luger D, Caspi RR. New perspectives on effector mechanisms in uveitis. *Semin Immunopathol* 2008; 30: 135–43.
16. Luger D, Silver PB, Tang J, Tang J, et al. Either a Th17 or a Th1 effector response can drive autoimmunity: conditions of disease induction affect dominant effector category. *J Exp Med* 2008; 205: 799–810.
17. Amadi-Obi A, Yu CR, Liu X, et al. TH17 cells contribute to uveitis and scleritis and are expanded by IL-2 and inhibited by IL-27/STAT1. *Nat Med* 2007; 13: 711–8.
18. Ooi KG, Galatowicz G, Calder VL, Lightman SL. Cytokines and chemokines in uveitis: is there a correlation with clinical phenotype?. *Clin Med Res* 2006; 4: 294–309.
19. Song L, Le J, Ye F, Shao H, Kaplan HJ, Sun D. Sequence 168 to 177 of interphotoreceptor retinoid-binding protein (IRBP) is an antigenic epitope for autoreactive CD8 T cells in the B10RIII mouse. *J Neuroimmunol* 2008; 193: 68–76.
20. Sakaguchi M, Sugita S, Sagawa K, Itoh K, Mochizuki M. Cytokine production by T cells infiltrating in the eye of uveitis patients. *Jpn J Ophthalmol* 1998; 42: 262–8.
21. Commodaro AG, Bueno V, Belfort R Jr, Rizzo LV. Autoimmune uveitis: the associated proinflammatory molecules and the search for immunoregulation. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 205–9.
22. Ferrick MR, Thurau SR, Oppenheim MH, et al. Ocular inflammation stimulated by intravitreal interleukin-8 and interleukin-1. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 1534–9.
23. Claudio L, Martiney JA, Brosnan CF. Ultrastructural studies of the blood-retina barrier after exposure to interleukin-1 beta or tumor necrosis factor-alpha. *Lab Invest* 1994; 70: 850–61.
24. Bamforth SD, Lightman SL, Greenwood J. Ultrastructural analysis of interleukin-1 beta-induced leukocyte recruitment to the rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 25–35.

25. Lim WK, Fujimoto C, Ursea R, et al. Suppression of immune-mediated ocular inflammation in mice by interleukin 1 receptor antagonist administration. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 957–63.
26. Samples JR, Boney RS, Rosenbaum JT. Ocular inflammatory effects of intravitreally injected interleukin-2. *Curr Eye Res* 1993; 12: 649–54.
27. Su SB, Silver PB, Grajewski RS, et al. Essential role of the MyD88 pathway, but nonessential roles of TLRs 2, 4, and 9, in the adjuvant effect promoting Th1-mediated autoimmunity. *J Immunol* 2005; 175: 6303–10.
28. Lacombe MS, Martin CM, Chamond RR, Galera JM, Omar M, Estevez EC. Aqueous and serum interferon gamma, interleukin (IL) 2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 768–72.
29. Xu H, Rizzo LV, Silver PB, Caspi RR. Uveitogenicity is associated with a Th1-like lymphokine profile: cytokine-dependent modulation of early and committed effector T cells in experimental autoimmune uveitis. *Cell Immunol* 1997; 178: 69–78.
30. Fukushima A, Yamaguchi T, Ishida W, Fukata K, Uda K, Ueno H. Mice lacking the IFN-gamma receptor or fyn develop severe experimental autoimmune uveoretinitis characterized by different immune responses. *Immunogenetics* 2005; 57: 337–43.
31. Ohta K, Yamagami S, Taylor AW, Streilein JW. IL-6 antagonizes TGF-beta and abolishes immune privilege in eyes with endotoxin-induced uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2591–9.
32. Ohta K, Wiggert B, Yamagami S, Taylor AW, Streilein JW. Analysis of immunomodulatory activities of aqueous humor from eyes of mice with experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 2000; 164: 1185–92.
33. Curnow SJ, Falciani F, Durrani OM, et al. Multiplex bead immunoassay analysis of aqueous humor reveals distinct cytokine profiles in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 4251–9.
34. Hohki S, Ohguro N, Haruta H, et al. Blockade of interleukin-6 signaling suppresses experimental autoimmune uveoretinitis by the inhibition of inflammatory Th17 responses. *Exp Eye Res* 2010; 91: 162–70.
35. Perez VL, Papaliodis GN, Chu D, Anzaar F, Christen W, Foster CS. Elevated levels of interleukin 6 in the vitreous fluid of patients with pars planitis and posterior uveitis: the Massachusetts eye & ear experience and review of previous studies. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12: 193–201.
36. Commodaro AG, Peron JP, Genre J, et al. IL-10 and TGF-beta immunoregulatory cytokines rather than natural regulatory T cells are associated with the resolution phase of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) syndrome. *Scand J Immunol* 2010; 72: 31–7.
37. Broderick CA, Smith AJ, Balaggan KS, et al. Local administration of an adeno-associated viral vector expressing IL-10 reduces monocyte infiltration and subsequent photoreceptor damage during experimental autoimmune uveitis. *Mol Ther* 2005; 12: 369–73.
38. Sun B, Sun SH, Chan CC, Caspi RR. Evaluation of in vivo cytokine expression in EAU-susceptible and resistant rats: a role for IL-10 in resistance? *Exp Eye Res* 2000; 70: 493–502.
39. Calder VL, Shaer B, Muhaya M, et al. Increased CD4+ expression and decreased IL-10 in the anterior chamber in idiopathic uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2019–24.
40. Tarrant TK, Silver PB, Chan CC, Wiggert B, Caspi RR. Endogenous IL-12 is required for induction and expression of experimental autoimmune uveitis. *J Immunol* 1998; 161: 122–7.
41. Yokoi H, Kato K, Kezuka T, et al. Prevention of experimental autoimmune uveoretinitis by monoclonal antibody to interleukin-12. *Eur J Immunol* 1997; 27: 641–6.
42. Tarrant TK, Silver PB, Wahlsten JL et al. Interleukin 12 protects from a T helper type 1-mediated autoimmune disease, experimental autoimmune uveitis, through a mechanism involving interferon gamma, nitric oxide, and apoptosis. *J Exp Med* 1999; 189: 219–30.
43. Veldhoen M, Hocking RJ, Flavell RA, Stockinger B. Signals mediated by transforming growth factor-beta initiate autoimmune encephalomyelitis, but chronic inflammation is needed to sustain disease. *Nat Immunol* 2006; 7: 1151–6.
44. Bettelli E, Sullivan B, Szabo SJ, Sobel RA, Glimcher LH, Kuchroo VK. Loss of T-bet, but not STAT1, prevents the development of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Exp Med* 2004; 200: 79–87.
45. Chi W, Yang P, Li B, et al. IL-23 promotes CD4+ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1218–24.
46. Chi W, Zhu X, Yang P, et al. Upregulated IL-23 and IL-17 in Behçet patients with active uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3058–64.
47. Zhang R, Qian J, Guo J, Yuan YF, Xue K. Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by Anti-IL-17 antibody. *Curr Eye Res* 2009; 34: 297–303.
48. Banerjee S, Savant V, Scott RA, Curnow SJ, Wallace GR, Murray PI. Multiplex bead analysis of vitreous humor of patients with vitreoretinal disorders. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 2203–7.
49. Wang L, Yu CR, Kim HP, et al. Key role for IL-21 in experimental autoimmune uveitis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 9542–7.

50. Ke Y, Sun D, Jiang G, Kaplan HJ, Shao H. IL-22-Induced Regulatory CD11b<sup>+</sup> APCs Suppress Experimental Autoimmune Uveitis. *J Immunol* 2011; 187: 2130–9.
51. Li Z, Liu B, Maminishkis A et al. Gene expression profiling in autoimmune noninfectious uveitis disease. *J Immunol* 2008; 181: 5147–57.
52. Nakamura S, Yamakawa T, Sugita M, et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3884–9.
53. Ahn JK, Yu HG, Chung H, Park YG. Intraocular cytokine environment in active Behçet uveitis. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 429–34.
54. Santos Lacomba M, Marcos Martín C, Gallardo Galera JM, et al. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33: 251–5.
55. Bardak Y, Aridogan BC. The demonstration of serum interleukin 6–8, tumor necrosis factor-alpha, complement, and immunoglobulin levels in Behçet's disease with ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 2004; 12: 53–8.
56. Sartani G, Silver PB, Rizzo LV, et al. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy suppresses the induction of experimental autoimmune uveoretinitis in mice by inhibiting antigen priming. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(11): 2211–8.
57. Robertson M, Liversidge J, Forrester JV, Dick AD. Neutralizing tumor necrosis factor-alpha activity suppresses activation of infiltrating macrophages in experimental autoimmune uveoretinitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3034–41.
58. Suhler EB, Smith JR, Wertheim MS, et al. A prospective trial of infliximab therapy for refractory uveitis: preliminary safety and efficacy outcomes. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 903–12.
59. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 18–23.
60. Guignard S, Gossec L, Salliot C, et al. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1631–4.
61. Curnow SJ, Murray PI. Inflammatory mediators of uveitis: cytokines and chemokines. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 532–7.
62. de Boer JH, Limpens J, Orengo-Nania S, de Jong PT, La Heij E, Kijlstra A. Low mature TGF-beta 2 levels in aqueous humor during uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3702–10.
63. Namba K, Kitaichi N, Nishida T, Taylor AW. Induction of regulatory T cells by the immunomodulating cytokines alpha-melanocyte-stimulating hormone and transforming growth factor-beta2. *J Leukoc Biol* 2002; 72: 946–52.
64. Muhaya M, Calder V, Towler HM, Shaer B, McLauchlan M, Lightman S. Characterization of T cells and cytokines in the aqueous humour (AH) in patients with Fuchs' heterochromic cyclitis (FHC) and idiopathic anterior uveitis (IAU). *Clin Exp Immunol* 1998; 111: 123–8.
65. Hamel CP, Detrick B, Hooks JJ. Evaluation of Ia expression in rat ocular tissues following inoculation with interferon-gamma. *Exp Eye Res* 1990; 50(2): 173–82.
66. Stanford MR, Vaughan RW, Kondeatis E, et al. Are cytokine gene polymorphisms associated with outcome in patients with idiopathic intermediate uveitis in the United Kingdom?. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1013–6.
67. Caspi RR, Chan CC, Grubbs BG, et al. Endogenous systemic IFN-gamma has a protective role against ocular autoimmunity in mice. *J Immunol* 1994; 152: 890–9.