

Uveíte autoimune: estudo de terapias para tratamento

Autoimmune uveitis: study of treatment therapies

Alessandra Gonçalves Commodaro¹, Luciana de Deus Vieira de Moraes², Denise Vilarinho Tambourgi³, Rubens Belfort Jr.⁴, Osvaldo Augusto Sant'Anna⁵, Luiz Vicente Rizzo⁶

RESUMO

A uveíte autoimune experimental é uma doença autoimune mediada por células T, órgão-específica e caracterizada por inflamação e subsequente destruição da retina neural e tecidos adjacentes. A inflamação na uveíte autoimune experimental pode ser induzida em roedores pela imunização com antígenos retinianos, tais como a proteína interfotorreceptora ligante de retinoide. Apresentamos aqui uma revisão de estudos experimentais que correlacionam as principais funções imunobiológicas com esta doença crônica e o possível uso de moléculas para o tratamento da uveíte autoimune.

Descritores: Uveíte/imunologia; Modelos animais de doenças; Antígenos/imunologia

ABSTRACT

Experimental autoimmune uveitis is an organ-specific T-cell mediated autoimmune disease characterized by inflammation and consequent destruction of the neural retina and adjacent tissues. Inflammation in experimental autoimmune uveitis may be induced in rodents by immunization with retinal antigens, such as interphotoreceptor retinoid-binding protein. We present a review of experimental studies that correlate primary immunobiological functions with this chronic disease and the possible use of molecules for the treatment of autoimmune uveitis.

Keywords: Uveitis/immunology; Disease models, animal; Antigens/immunology

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é uma rede complexa de células e moléculas que estão envolvidas nas respostas

imunológicas a patógenos, manutenção de autotolerância, geração de memória específica, e adaptação. Esta rede, essencialmente pleiotrópica, é controlada por locos altamente polimórficos com elevados valores adaptativos, como o complexo principal de histocompatibilidade (MHC)⁽¹⁾, os componentes do sistema do complemento⁽²⁾, assim como genes que regulam a expressão de regiões variáveis de imunoglobulina⁽³⁾, e o receptor da célula T (TCR)⁽⁴⁾. Ademais, as principais funções imunobiológicas, como produção de anticorpos, reatividade inflamatória, tolerância, resistência a infecções e ações de toxinas são características quantitativas submetidas a controles poligênicos independentes⁽⁵⁻⁶⁾. Assim, todos os processos evolutivos estão relacionados à diversidade, garantindo a sobrevivência da espécie, e duas principais peculiaridades genéticas desempenham um papel essencial: polimorfismo e poligenes. A tríade – diversidade, especificidade, e complexidade – representa os aspectos básicos e fundamentais de eventos imunobiológicos e garante a proteção multidirecional de uma população natural geneticamente heterogênea.

Os fenômenos imunológicos subliminares que ocorrem naturalmente e intervêm na manutenção da neutralização e/ou equilíbrio e estados ordenados de moléculas endógenas biologicamente ativas têm de ser frequentes. Sob as variáveis e constantes pressões ambientais ao longo da vida, o organismo expressa vários alvos moleculares que poderiam ser suscetíveis a uma série de episódios autoimunes que, em função da homeostasia, são transponíveis. Entretanto, desequilíbrios

¹ Instituto da Visão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

² Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

³ Laboratório de Imunoquímica do Instituto Butantan – São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Instituto da Visão da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Laboratório de Imunoquímica do Instituto Butantan – São Paulo (SP), Brasil.

⁶ Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein – IIEPAE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Alessandra Gonçalves Commodaro – Departamento de Oftalmologia da Universidade Federal de São Paulo – Rua Botucatu, 820 – CEP 04023-062 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: alecommo@usp.br

Data de submissão: 14/07/2009 – Data de aceite: 17/12/2009

* Nenhum dos autores tem qualquer conflito de interesse potencial relacionado a este trabalho.

nas relações entre células e moléculas com expressões aumentadas de proteínas multifuncionais, como IL-6, Hsp, e TNF podem desencadear processos crônicos, cumulativos e irreversíveis de autoimunidade que sofrem influência de uma combinação de fatores genéticos e ambientais⁽⁷⁾.

UVEÍTE AUTOIMUNE EXPERIMENTAL

A uveíte autoimune experimental (UAE) é uma doença específica do órgão mediada pela célula T que afeta o pólo posterior do olho e constitui um modelo bem caracterizado e valioso para o estudo de uveíte humana idiopática. A UAE pode ser induzida em primatas e roedores suscetíveis após imunização com autoantígenos retinianos, tais como a proteína interfotorreceptora ligado à retinoide (IRBP) ou o antígeno S (arrestina), ou pela transferência passiva de células T específicas para estes antígenos⁽⁸⁻¹⁰⁾.

O modelo de UAE em camundongos contribuiu para o estabelecimento de parâmetros de avaliação de possíveis terapias para uveíte posterior em humanos⁽⁸⁾. Estudos de suscetibilidade e resistência genética à UAE⁽¹¹⁾, caracterização de epítomos uveitogênicos⁽¹²⁾ e estudos de tolerância de UAE por desvio imunológico associado à câmara anterior⁽¹³⁻¹⁴⁾ ou sistemas de tolerância oral⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ foram bem sucedidos de acordo com esse modelo.

Deve-se destacar que o modelo experimental usado hoje em dia, disseminado pelos países desenvolvidos, limita-se a uma ou duas linhagens isogênicas geneticamente homogêneas de camundongos, em que para a característica dada, a variância fenotípica (VF) corresponde à variância ambiental (VE). Lembramos que uma linhagem *inbred* é obtida por intensivos cruzamentos entre irmãos durante gerações sucessivas. A partição genética nunca é evidenciada e os resultados não permitem o estabelecimento da real relevância biológica de fatores imunes e/ou adquiridas. A eventual correlação entre parâmetros imunobiológicos distintos e a resistência ou suscetibilidade à progressão autoimune é meramente fortuita.

Para que se possa introduzir um novo conceito de investigação de uveíte autoimune em camundongos e com o objetivo de determinar a influência de históricos e fatores genéticos (VG) que intervêm nas funções imunes inatas e/ou adquiridas sobre o desenvolvimento da UAE e no estabelecimento da possível associação de perfis de isotipos anti-IRBP específicos na suscetibilidade à doença, foram conduzidos estudos com linhagens geneticamente modificadas de camundongos selecionados sobre respostas altas (H) ou baixas (L) de anticorpos e respostas inflamatórias agudas máximas ou mínimas (AIR_{MAX} e AIR_{MIN}, respectivamente). Es-

tas quatro linhagens geneticamente selecionadas não-*inbred* resultaram na fixação convergente de alelos que afetam as respostas altas ou baixas de anticorpos ou inflamatórias em relação aos compartimentos imunológicos adquiridos e/ou inatos. Esta abordagem permite o estudo da doença em populações selecionadas em função de características imunológicas importantes, mas que ainda são heterogêneas no que diz respeito ao resto de seu genoma, assemelhando-se, assim, mais a população humana⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

O desenvolvimento da UAE e a produção dos anticorpos IgG1 e IgG2a anti-IRBP, dois isotipos de IgG representativos das séries Th2 e Th1 de linfócito-T helper foram investigados nestes camundongos geneticamente modificados, e provaram definitivamente que, diferente das linhagens *inbred*, as respostas anti-IRBP não estavam correlacionadas com a suscetibilidade à UAE. Para ambos os anticorpos antígeno-específicos IgG1 e IgG2a, a análise da variância corrobora a importância de fatores multigênicos que regulam as respostas de adaptação a IRBP. Ademais, com base nos principais alelos H-2 de histocompatibilidade das quatro linhagens de camundongos e as similaridades entre os escores de UAE, especialmente entre as linhagens AIR_{MAX} e L_{III}, nenhum alelo específico de MHC parece ser crucial para o desenvolvimento da doença como é nas linhagens *inbred*. Deve-se salientar que os camundongos L_{III} são H-2^z, os H_{III} são H-2^{o3}; os AIR_{MAX} são predominantemente H-2^b, e em camundongos AIR_{MIN}, H-2^d e H-2^k são os haplótipos prevalentes.

Portanto, o controle genético das características imunológicas durante o processo autoimune na UAE é poligênico, já que as variâncias interlineares foram sempre maiores do que as intralíneas e houve distribuição contínua entre indivíduos⁽¹⁹⁾.

NOVAS TERAPIAS NA UAE

O curso da UAE se caracteriza por vasculite e formação de granuloma na retina neural, destruição de células fotorreceptoras e cegueira^(8,10) causada pela infiltração de linfócitos e células inflamatórias. A migração de linfócitos ativados para dentro do olho é facilitada pela ligação de proteínas da superfície nestas células com moléculas de adesão no endotélio. A imunização de camundongos B10.A com IRBP induz a expressão da molécula-1 intercelular de adesão (ICAM-1) no endotélio vascular do corpo ciliar e da retina, assim como a expressão do antígeno-1 em associação à função do linfócito (LFA-1) sobre células inflamatórias que entram no olho⁽²⁰⁾. A observação de que a inflamação ocular diminui significativamente após a administração de anticorpos monoclonais (mAbs) contra ICAM-1 e LFA-1⁽²⁰⁾ atribui um papel importante a estas moléculas.

las de adesão na UAE. Além disso, um estudo *in vitro* confirmou que a adesão de linfócitos e a transmigração por monocamadas de células epiteliais pigmentadas da retina ativadas por IFN- γ (RPE) são inibidas por mAbs contra o antígeno-4 bem tardio (VLA-4) e a molécula-1 de adesão celular vascular (VCAM-1) em um modelo de uveíte em ratos⁽²¹⁾. A expressão de VCAM-1 em vasos sanguíneos da retina durante o desenvolvimento da UAE também parece estar envolvida na migração de linfócitos para dentro do olho⁽²¹⁻²²⁾.

Em 2005, nosso grupo demonstrou que o tratamento com um inibidor do peptídeo ativo $\alpha 4$ ($\alpha 4$ -api), que tem como alvo a integrina $\alpha 4$ da molécula de adesão VLA-4, apresentou um efeito de melhora significativa sobre a UAE⁽²³⁾. Estes resultados indicam que as $\alpha 4$ integrinas são de fato essenciais para o recrutamento de linfócitos para dentro do olho e que o bloqueio das interações integrina-ligante podem ser eficazes na prevenção da entrada de células uveitogênicas.

Outros achados mostraram que a administração de um anticorpo anti-LFA-1 α suprimia a UAE induzida por IRBP em camundongos C57Bl/6 pelo bloqueio da ativação das células T uveitogênicas e o tráfego de células T autorreativas ativadas para dentro do sítio inflamatório⁽²⁴⁾.

A afecção clínica ocular também pode ser prevenida pela administração do recombinante Galectina-1 (rGal-1) seja no início ou em fase tardia do curso clínico de UAE. A Galectina-1 é um membro de uma família de proteínas altamente conservadas⁽²⁵⁾ e é expresso em locais de ativação de células T e privilégio imunológico⁽²⁶⁻²⁷⁾, tendo o potencial de regular respostas inflamatórias⁽²⁸⁻³⁴⁾. O tratamento com rGal-1 em UAE induzida por IRBP em camundongos B10.RIII resultou em uma melhora significativa da inflamação ocular. Nesses animais, a hipersensibilidade tardia e proliferação celular diminuíram e os níveis de citocinas-T regulatórias, TGF- β e IL-10, aumentaram pelo tratamento com rGal-1; e os níveis de IFN- γ diminuíram (Figura 1). Foi observado que o fator de transcrição GATA-3, envolvido na transcrição gênica das citocinas Th2, estava aumentado⁽³⁵⁾. Esses resultados mostram que a manipulação do sistema imunológico para regulação positiva (upregulate) de citocina Th2 e citocina T-regulatória podem prevenir inflamação e o desenvolvimento de UAE, assim como outros trabalhos já haviam demonstrado⁽³⁶⁻³⁹⁾. Outro estudo descreveu que os anticorpos antirretinianos Gal-1 estão presentes no soro de pacientes com uveíte, o que sugere que estes autoanticorpos reconhecem as estruturas retinianas e desempenham um papel na progressão da doença ocular⁽⁴⁰⁾.

Recentemente, vários relatos demonstraram claramente que algumas moléculas, como LX211 (voclosporina)⁽⁴¹⁾, Fingolimod (FTY720)⁽⁴²⁾, anti-IL-17⁽⁴³⁾, hor-

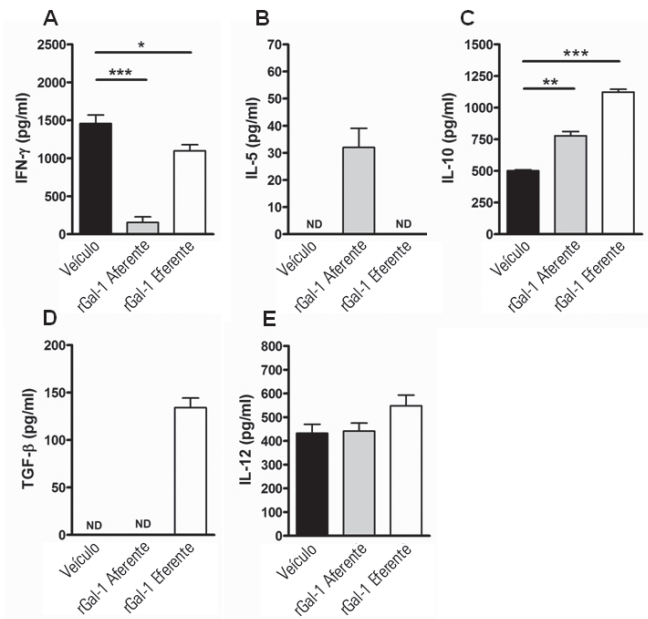


Figura 1. O tratamento com rGal-1 em fases iniciais ou tardias de UAE redireciona a resposta autoimune a perfis regulatórios de citocinas Th2 e Th3 não-patogênicas. (A-E) Drenagem de células de linfonodos de camundongos tratados com rGal-1 ou camundongos-controle coletados no Dia 21 e estimuladas *in vitro* com 30 μ g/ml de IRBP. Após 48 horas, os níveis de IFN- γ (A), IL-5 (B), IL-10 (C), TGF- β (D) e IL-12 (E) foram determinados nos sobrenadantes de culturas por ELISA. Os resultados são expressos em média pg/ml \pm desvio padrão.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,0001$.

Fonte: Toscano MA et al.⁽³⁵⁾

mônio estimulante de alfa-melanócitos (alfa-MSH)⁽⁴⁴⁾, foram eficazes na supressão de uveíte autoimune.

Nesse contexto, o nosso grupo estudou a eficiência da proteína do veneno da cobra *Viperidae Lachesis muta* (LMVp) na supressão de UAE e os mecanismos envolvidos na regulação da doença. Inicialmente, foi descrito que LMVp fortemente suprimia a produção de anticorpos a eritrócitos de ovelhas⁽⁴⁵⁾. Em uma série de experimentos, foi possível demonstrar *in vivo* o efeito supressor de LMVp administrado antes da imunização.

Resultados preliminares em camundongos isogênicos B10.RIII demonstraram, de maneira marcante, que o tratamento com LMVp 72 horas antes da indução de UAE abolia o desenvolvimento de uveíte nesses animais; as estruturas retinianas foram mantidas e houve substancial redução de infiltração de leucócitos (Figura 2). Entretanto, o tratamento com LMVp não foi capaz de inibir a ativação/proliferação específica por IRBP das células T. Observou-se uma diminuição na população de células B (B220+) nos animais tratados com LMVp e a supressão dos anticorpos específicos anti-IRBP, IgG1 e IgG2a. Tais resultados sugerem que a modulação da diferenciação das células B pode inibir a doença mediada por Th1, revelando a importante participação da resposta humoral na UAE⁽⁴⁶⁾.

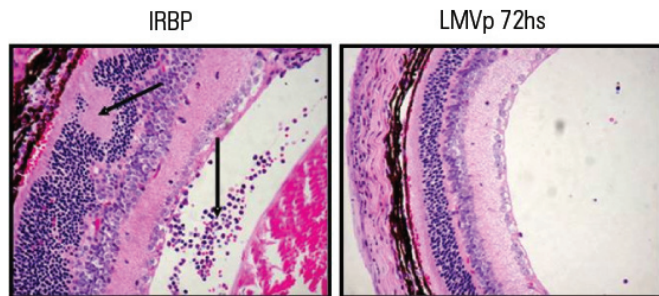


Figura 2. LMVp suprime os sinais clínicos de UAE ativamente induzida. Camundongos B10.RIII foram imunizados com 100 μ g de IRBP no dia 0 e tratados com 100 μ g i.p. de LMVp 72 horas antes da imunização. Os olhos foram coletados para exame histopatológico 21 dias após a imunização. Os escores de UAE foram determinados em uma escala de 0 a 4, segundo a extensão da inflamação e do dano aos tecidos
Fonte: Commodaro et al.⁽⁴⁶⁾

Nos resultados mencionados acima, evidenciou-se o impacto significativo de fatores ambientais prevalentes durante este processo de autoimunidade. Como a hipótese recentemente levantada, a história imunológica de um indivíduo é singular, irreversível e cumulativa, isto é, o contínuo agravamento de um processo autoimune resulta na incapacidade de regeneração tissular pelos sistemas afetados⁽⁷⁾. Nesse contexto, o uso de inibidores α 4, rGal-1 e LMVp pode servir como uma abordagem terapêutica alternativa no controle de doenças oculares autoimunes.

AGRADECIMENTOS

Este projeto recebeu recursos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Pan American Association of Ophthalmology (PAOF), e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), e o Programa INCTTOX (CNPq/FAPESP). R Belfort Jr., LV Rizzo DV Tambourgi e OA Sant'Anna são pesquisadores da CNPq-Brasil.

REFERÊNCIAS

- McDevitt HO, Chinitz A. Genetic control of the antibody responses: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type. 1969. *J Immunol.* 2004;173(3):1500-1.
- Dodds AW, Matsushita M. The phylogeny of the complement system and the origins of the classical pathway. *Immunobiology.* 2007;212(4-5):233-43.
- Liu H, Schmidt-Supprian M, Shi Y, Hobeika E, Barteneva N, Jumaa H, et al. Yin Yang 1 is a critical regulator of B-cell development. *Genes Dev.* 2007;21(10):1179-89.
- Davis MM, Bjorkman PJ. T-cell antigen receptor genes and T-cell recognition. *Nature.* 1988;334(6181):395-402.
- Biozzi G, Mouton D, Sant'Anna OA, Passos HC, Gennari M, Reis MH, et al. Genetics of immunoresponsiveness to natural antigens in the mouse. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1979;85:31-98.
- Silva AC, Souza KW, Machado RC, Silva MF, Sant'Anna OA. Genetics of Immunological Tolerance: I. Bidirectional selective breeding of mice for oral tolerance. *Res Immunol.* 1998;149(2):151-61.
- Marengo EB, de Moraes LV, Faria M, Fernandes BL, Carvalho LV, Tambourgi DV, et al. Administration of M. leprae Hsp65 interferes with the murine lupus progression. *PLoS One.* 2008;3(8):e3025.
- Caspi RR, Roberge FG, Chan CC, Wiggert B, Chader GJ, Rozenszajn LA, et al. A new model of autoimmune disease. Experimental autoimmune uveoretinitis induced in mice with two different retinal antigens. *J Immunol.* 1988;140(5):1490-5.
- Mochizuki M, Kuwabara T, McAllister C, Nussenblatt RB, Gery I. Adoptive transfer of experimental autoimmune uveoretinitis in rats. Immunopathogenic mechanisms and histologic features. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1985;26(1):1-9.
- Rizzo LV, Silver P, Wiggert B, Hakim F, Gazzinelli RT, Chan CC, et al. Establishment and characterization of a murine CD4+ T cell line and clone that induce experimental autoimmune uveoretinitis in B10.A mice. *J Immunol.* 1996;156(4):1654-60.
- Caspi RR, Chan CC, Fujino Y, Oddo S, Najafian F, Bahmanyar S, et al. Genetic factors in susceptibility and resistance to experimental autoimmune uveoretinitis. *Curr Eye Res.* 1992;11(Suppl):81-6.
- Silver PB, Rizzo LV, Chan CC, Donoso LA, Wiggert B, Caspi RR. Identification of a major pathogenic epitope in the human IRBP molecule recognized by mice of the H-2r haplotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995;36(5):946-54.
- Hara Y, Caspi RR, Wiggert B, Chan CC, Wilbanks GA, Streilein JW. Suppression of experimental autoimmune uveitis in mice by induction of anterior chamber-associated immune deviation with interphotoreceptor retinoid-binding protein. *J Immunol.* 1992;148(6):1685-92.
- Hara Y, Caspi RR, Wiggert B, Chan CC, Streilein JW. Use of ACAID to suppress interphotoreceptor retinoid binding protein-induced experimental autoimmune uveitis. *Curr Eye Res.* 1992;11 Suppl:97-100.
- Thurau SR, Chan CC, Nussenblatt RB, Caspi RR. Oral tolerance in a murine model of relapsing experimental autoimmune uveoretinitis (UAE): induction of protective tolerance in primed animals. *Clin Exp Immunol.* 1997;109(2):370-6.
- Rizzo LV, Miller-Rivero NE, Chan CC, Wiggert B, Nussenblatt RB, Caspi RR. Interleukin-2 treatment potentiates induction of oral tolerance in a murine model of autoimmunity. *J Clin Invest.* 1994;94(4):1668-72.
- Mouton D, Sant'Anna OA, Biozzi G. Multigenic control of specific and non-specific immunity in mice. A review. *Livest Prod Sci.* 1988;20(3):277-86.
- Boyartchuk V, Dietrich W. Genetic dissection of host immune response. *Genes Immun.* 2002;3(3):119-22.
- de Moraes LV, Martins GA, Flangini M, Ibañez OM, Sant'Anna OA, Rizzo LV. The anti-IRBP IgG1 and IgG2a response does not correlate with susceptibility to experimental autoimmune uveitis. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(6):773-83.
- Whitcup SM, DeBarge LR, Caspi RR, Harning R, Nussenblatt RB, Chan CC. Monoclonal antibodies against ICAM-1 (CD54) and LFA-1 (CD11a/CD18) inhibit experimental autoimmune uveitis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993;67(2):143-50.
- Devine L, Lightman SL, Greenwood J. Role of LFA-1, ICAM-1, VLA-4 and VCAM-1 in lymphocyte migration across retinal pigment epithelial monolayers in vitro. *Immunology.* 1996;88(3):456-62.
- Hill TA, Stanford MR, Graham EM, Dumonde DC, Brown KA. A new method for studying the selective adherence of blood lymphocytes to the microvasculature of human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1997;38(12):2608-18.
- Martin AP, de Moraes LV, Tadokoro CE, Commodaro AG, Urrets-Zavalía E, Rabinovich GA, et al. Administration of a peptide inhibitor of alpha4-integrin inhibits the development of experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(6):2056-63.
- Ke Y, Sun D, Zhang P, Jiang G, Kaplan HJ, Shao H. Suppression of established experimental autoimmune uveitis by anti-LFA-1a Ab. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(6):2667-75.

25. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, Paganelli R, Natoli C, Liu FT, et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol.* 2002;23(6):313-20.
26. Uehara F, Ohba N, Ozawa M. Isolation and characterization of galectins in the mammalian retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(10):2164-72.
27. Ishida K, Panjwani N, Cao Z, Streilein JW. Participation of pigment epithelium in ocular immune privilege. 3. Epithelia cultured from iris, ciliary body, and retina suppress T-cell activation by partially non-overlapping mechanisms. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11(2):91-105.
28. Blaser C, Kaufmann M, Müller C, Zimmermann C, Wells V, Mallucci L, et al. Beta-galactoside-binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of T cells. *Eur J Immunol.* 1998;28(8):2311-9.
29. Perillo NL, Pace KE, Seilhamer JJ, Baum LG. Apoptosis of T cells mediated by galectin-1. *Nature.* 1995;378(6558):736-9.
30. Rabinovich GA, Daly G, Dreja H, Taylor H, Riera CM, Hirabayashi J, et al. Recombinant galectin-1 and its genetic delivery suppress collagen-induced arthritis via T cell apoptosis. *J Exp Med.* 1999;190(3):385-98.
31. Santucci L, Fiorucci S, Cammilleri F, Servillo G, Federici B, Morelli A. Galectin-1 exerts immunomodulatory and protective effects on concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Hepatology.* 2000;31(2):399-406.
32. Santucci L, Fiorucci S, Rubinstein N, Mencarelli A, Palazzetti B, Federici B, et al. Galectin-1 suppresses experimental colitis in mice. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1381-94.
33. Baum LG, Blackall DP, Arias-Magallano S, Nanigian D, Uh SY, Browne JM, et al. Amelioration of graft versus host disease by galectin-1. *Clin Immunol.* 2003;109(3):295-307.
34. Rabinovich GA, Liu FT, Hirashima M, Anderson A. An emerging role for galectins in tuning the immune response: lessons from experimental models of inflammatory disease, autoimmunity and cancer. *Scand J Immunol.* 2007;66(2-3):143-58.
35. Toscano MA, Commodaro AG, Ilarregui JM, Bianco GA, Liberman A, Serra HM, et al. Galectin-1 suppresses autoimmune retinal disease by promoting concomitant Th2- and T regulatory-mediated anti-inflammatory responses. *J Immunol.* 2006;176(10):6323-32.
36. Rizzo LV, Morawetz RA, Miller-Rivero NE, Choi R, Wiggert B, Chan CC, et al. IL-4 and IL-10 are both required for the induction of oral tolerance. *J Immunol.* 1999;162(5):2613-22.
37. Saoudi A, Kuhn J, Huygen K, de Kozak Y, Velu T, Goldman M, et al. TH2 activated cells prevent experimental autoimmune uveoretinitis, a TH1-dependent autoimmune disease. *Eur J Immunol.* 1993;23(12):3096-103.
38. Rizzo LV, Xu H, Chan CC, Wiggert B, Caspi RR. IL-10 has a protective role in experimental autoimmune uveoretinitis. *Int Immunol.* 1998;10(6):807-14.
39. Su SB, Silver PB, Wang P, Chan CC, Caspi RR. Cholera toxin prevents Th1-mediated autoimmune disease by inducing immune deviation. *J Immunol.* 2004;173(2):755-61.
40. Romero MD, Muiño JC, Bianco GA, Ferrero M, Juarez CP, Luna JD, et al. Circulating anti-galectin-1 antibodies are associated with the severity of ocular disease in autoimmune and infectious uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(4):1550-6.
41. Cunningham MA, Austin BA, Li Z, Liu B, Yeh S, Chan CC, et al. LX211 (voclosporin) suppresses experimental uveitis and inhibits human T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(1):249-55.
42. Raveney BJ, Copland DA, Nicholson LB, Dick AD. Fingolimod (FTY720) as an acute rescue therapy for intraocular inflammatory disease. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(10):1390-5.
43. Ke Y, Liu K, Huang GQ, Cui Y, Kaplan HJ, Shao H, Sun D. Anti-inflammatory role of IL-17 in experimental autoimmune uveitis. *J Immunol.* 2009;182(5):3183-90.
44. Lee DJ, Biros DJ, Taylor AW. Injection of an alpha-melanocyte stimulating hormone expression plasmid is effective in suppressing experimental autoimmune uveitis. *Int Immunopharmacol.* 2009;9(9):1079-86.
45. Stephano MA, Higashi HG, Guidolin R, Tambourgi DV, Sant'Anna OA. The improvement of the therapeutic anti-Lachesis muta serum production in horses. *Toxicon.* 2005;45(4):467-73.
46. Commodaro AG, Moraes LV, Tambourgi DV, Rizzo LV, Sant'Anna OA. Suppression of ocular inflammation by the Viper Lachesis muta venom protein on experimental autoimmune uveitis [resumo]. *MEDIMOND International proceedings, Italy.* 2004; 247-51. [Apresentado no 2º Congresso Internacional de Imunologia; 2004. Itália].