

Received: 06.02.2017
Accepted: 05.02.2018
Published: 05.05.2018

Immunologia oka

Immunology of the eye

Weronika Ratajczak*, Beata Tokarz-Deptuła¹, Wiesław Deptuła²

¹Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

²Katedra Mikrobiologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński

Streszczenie

Oko jest narządem wzroku o niezwykłych cechach immunologicznych, wynikających z budowy i fizjologii oraz obecności swoistych elementów, które zapewniają homeostazę gałki ocznej. W pracy przedstawiono elementy obronne poszczególnych struktur oka: spojówkę, rogówkę, gruczoł łzowy, komorę przednią oka, błonę naczyniową, siatkówkę oraz tkankę limfatyczną związaną z okiem - EALT (eye-associated lymphoid tissue), w obrębie której wyróżnia się CALT (conjunctiv associated lymphoid tissue) i LDALT (lacrimal drainage associated lymphoid tissue). Nadto odporność oka warunkowana jest odmiennością komory przedniej z cieczą wodnistą (ACAID - anterior chamber - associated immune deviation) oraz swoistymi barierami błony naczyniowej i siatkówki. Opisane i scharakteryzowane elementy, stanowiące o odporności narządu wzroku, to bariery anatomiczno-fizjologiczne i immunologiczne oka, które warunkują także uprzywilejowanie immunologiczne tego narządu.

Słowa kluczowe:

immunologia oka • spojówka • rogówka • gruczoł łzowy • komora przednia oka • błona naczyniowa • siatkówka

Summary

The eye is an organ of sight characterized by unusual immunological properties, resulting from its anatomical structure and physiology, as well as the presence of specific elements that, through the mechanisms of innate and adaptive immunity, provide homeostasis of the eyeball. This article reviews the defensive elements of individual eye structures: conjunctiva, cornea, lacrimal gland, anterior chamber of the eye, uvea, retina and eye-associated lymphoid tissue (EALT), where we distinguish associated lymphoid tissue (CALT) and lacrimal drainage associated lymphoid tissue (LDALT). In addition, the immunity of eyes is conditioned by the difference between the front chamber, anterior chamber - associated immune deviation (ACAID) and also conditioned by the specific barriers of the vascular and retina. These characterized elements, determining the immunity of the eye, are the anatomical, physiological and immunological barrier of the eye, crucial to its immune privilege.

Keywords:

immunology of the eye • conjunctiva • cornea • lacrimal gland • anterior chamber • uvea • retina

*studentka kierunku Mikrobiologia, Koło Naukowe Mikrobiologów, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński.

GICID	01.3001.0011.8251
DOI:	10.5604/01.3001.0011.8251
Word count:	–
Tables:	–
Figures:	–
References:	62

Adres autorki: dr hab. prof. US Beata Tokarz-Deptuła, Katedra Immunologii, Wydział Biologii, Uniwersytet Szczeciński, ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin; e-mail: kurp13@univ.szczecin.pl

WPROWADZENIE

W reakcjach odpornościowych oka biorą udział mechanizmy związane z barierami anatomiczno-fizjologicznymi oraz elementy i zjawiska immunologiczne swoiste dla gałki ocznej. Pierwszą linią obrony, która chroni struktury oka, są bariery tworzone przez spojówkę, rogówkę, gruczoł łzowy oraz łyzy. Prawidłowe mechanizmy odpornościowe są uwarunkowane również obecnością tkanki limfatycznej związanej z błonami śluzowymi – MALT (mucosal-associated lymphoid tissue), którą w obrębie narządu wzroku jest tkanka limfatyczna związana z okiem EALT (eye associated lymphoid tissue), gdzie wyróżnia się spojówkową tkankę limfatyczną CALT (conjunctiv associated lymphoid tissue) oraz tkankę limfatyczną związaną z systemem łzowym LDALT (lacrimal drainage associated lymphoid tissue) [25,43]. Elementami warunkującymi reaktywność immunologiczną oka są: swoista odmiennosc komory przedniej oka (ACAID, anterior chamber – associated immune deviation) i jej ciecz wodnista [5,43] oraz błona naczyniowa oka i siatkówka [8,43]. Ponadto, odporność gałki ocznej łączy się z immunologicznym uprzywilejowaniem (immune privilege), wynikającym m.in. z budowy poszczególnych elementów gałki ocznej [11], w tym również oddzieleniem, choć niecałkowitym, struktur oka od krążenia ogólnego [54], czego skutkiem jest immunosupresyjne środowisko w oku oraz jego immunologiczna ignorancja i tolerancja na antygeny [11].

SPOJÓWKA

Spojówka oka jest błoną śluzową, która składa się z części wyściełającej powierzchnię powieki od strony gałki ocznej oraz z części gałkowej pokrywającej jej przednią część. Jest zbudowana z nabłonka wielowarstwowego walcowatego oraz łącznotkankowej blaszki właściwej. Nabłonek spojówki tworzą keratynocyty oraz wyspecjalizowane komórki wydzielnicze – komórki kubkowe (goblet cells), odgrywające szczególną rolę w zapewnianiu homeostazy powierzchni oka. Utrata ich funkcji jest jedną z przyczyn chorób narządu wzroku [59]. Komórki te, w procesie egzocytozy, w odpowiedzi na czynniki mikrobiologiczne, stymulację czynnikami wzrostu i cytokinami zapalnymi, a także w wyniku oddziaływania receptorów funkcjonalnych – inflamasomów, wydzielają składniki filmu łzowego [13,36,59]. Wśród nich wyróż-

nia się: peroksydazę, białka trójlistne TFF (tre foils factors), defensyny i mucyny np. MUC5AC u ludzi, MUC5B u myszy [13,36,59], choć w nabłonku spojówki są wytwarzane również inne mucyny, takie jak: MUC1, MUC4 i MUC16 [39]. Komórki kubkowe wydzielają także czynnik TGF- β (transforming growth factor β), występujący w postaci dwóch izoform – TGF- β 1 i TGF- β 2, wpływający na modulowanie fenotypu komórek dendrytycznych (DC, dendritic cells) [7]. Wykazano [7], że postać TGF- β 2 występuje znacznie częściej, a jej wyższe stężenia obserwuje się w odpowiedzi na stymulację receptorów TLR4 (Toll-like receptor 4) bakteryjnym LPS (lipopolisacharyd) [7]. Komórki te są również zaangażowane w modulowanie nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, w wyniku powstawania funkcjonalnego receptora jakim jest inflamasom NLRP3 oraz wydzielaniem IL-1 β [7]. W warunkach fizjologicznych komórki kubkowe są także zdolne do ekspresji czynnika CCL26 (eotaksyna-3) wykazującego działanie chemotaktyczne wobec śródnabłonkowych komórek DC oraz limfocytów T CD4⁺, a w stanach alergii oddziałującego również na eozynofile i bazofile [59]. Oprócz komórek kubkowych, ważną funkcję wydzielniczą w spojówce spełniają krypty Henlego, gruczoły Manza, Krausego i Wolfringa (surowicze gruczoły łzowe), które tworzą warstwę wodnistą filmu łzowego [44]. W otoczeniu komórek kubkowych występują także limfocyty, komórki DC oraz makrofagi pochodzące z CALT [7,36,43,59]. Ponadto, w nabłonku spojówki powiek, obficie występują limfocyty Treg – hamujące reakcje zapalne z udziałem limfocytów Th1 i Th17, co jest ważne w obronności oka, ze względu na bezpośredni kontakt spojówki oka ze środowiskiem zewnętrznym [10].

Natomiast blaszka właściwa spojówki tworząca tkankę CALT – element MALT (mucosal-associated lymphoid tissue – tkanka limfatyczna błon śluzowych) [43,53], jest zbudowana z różnych warstw nabłonka o właściwościach wydzielniczych, leukocytów, wśród których występują limfocyty B CD45⁺B220⁺ i B CD20⁺ tworzące grudki chłonne [53] oraz białe ciała krwi związane z kryptami tkanki limfatycznej [1]. W obrębie tej warstwy spojówki oprócz wspomnianych komórek układu odpornościowego tworzących tkankę CALT, występują także: śródnabłonkowe limfocyty IEL (intraepithelial lymphocytes) oraz populacje limfocytów Th CD4⁺ i Tc CD8⁺, limfocytów z receptorami CD45Ro⁺, CD25⁺ oraz

komórki plazmatyczne wytwarzające głównie immunoglobulinę klasy A [21,24,25], ale także komórki DC i makrofagi [7,36,43,59]. W tkance CALT są obecne również limfocyty T $\gamma\delta$ oraz komórki NKT, które mogą przeciwdziałać autoimmunologicznym reakcjom zapalnym [52]. Obronność tkanki CALT łączy się także z występowaniem swoistych naczyń krwionośnych (HEV – high endothelial venules), na których powierzchni występują cząstki adhezyjne VAP-1 (vascular adhesion protein 1) i ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) [32], które w jej obrębie odpowiadają za kierowanie i cyrkulację leukocytów [32,53]. W tej tkance wykazano także obecność bardzo ważnych receptorów odporności naturalnej – TLR, głównie TLR 2, 4 oraz TLR9, choć także i TLR3 oraz receptora RIG-1 (retinoic acid-inducible gene 1) i MDA-5 (melanoma differentiation-associated protein 5), które wraz z innymi elementami spojówki, warunkują reakcje odpornościowe oka, skierowane m.in. przeciw czynnikom zewnętrznym, w tym patogenów, a także flory komensalnej [6,9,60].

ROGÓWKA

Powierzchnia oka jest chroniona przez rogówkę, przezroczystą strukturę, której przednia warstwa jest zbudowana z nierogowaciejącego nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Komórki nabłonka są ze sobą ściśle połączone czterema typami połączeń międzykomórkowych (ściśle, desmosomy, szczelinowe, przylegające), a ich występowanie zależy od warstwy tkanki nabłonkowej [22,35]. Połączenia te zapewniają ciągłość i szczelność rogówki, chroniąc ją przed czynnikami zewnętrznymi, w tym wnikaniem mikroorganizmów np. patogenów [35,43]. Są również elementem komunikacji międzykomórkowej, która jest najważniejsza w podziałach komórkowych i odnowie nabłonka zewnętrznego rogówki – cechy warunkujące jej łatwą regenerację [35]. Na integralność komórek nabłonka oraz skuteczną barierę rogówkową wpływają transbłonowe mucyny, tj.: MUC1 i MUC16, wytwarzane zarówno w nabłonku rogówki, jak i w spojówce oraz MUC4 – wytwarzana tylko w nabłonku spojówki [35,39]. Mucyny te wraz z galektyną-3 (białko z rodziny lektyn wiążących β -galaktozydy), tworzą kompleksy na powierzchni glikokaliksu nabłonka powierzchni oka, umożliwiając utworzenie fizycznej bariery zapewniającej skuteczną ochronę przed napływem zewnątrzkomórkowych cząsteczek [35]. Wykazano też, że MUC16 jest przeciwadhezyjną glikoproteiną, która ogranicza kolonizację rogówki przez bakterie [39], a wraz z MUC1 przeciwdziała zbędnej aktywacji receptorów TLR i ekspresji cytokin prozapalnych, takich jak IL-6, IL-8 oraz TNF- α (tumor necrosis factor α), co ma duży wpływ na utrzymanie homeostazy immunologicznej oka [39].

Ważnym elementem układu odpornościowego oka jest rogówka oraz jej immunologiczne uprzywilejowanie, które wynika m.in. z tego, że w stanie jej niezaburzonej homeostazy, centralna część struktury jest pozbawiona naczyń limfatycznych i krwionośnych [28,43]. Brak una-

czynienia rogówki wynika z zachowania równowagi między czynnikami stymulującymi rozwój naczyń, a ich antagonistami. Wykazano [4], że regulacja powstawania naczyń krwionośnych i limfatycznych rogówki, zależy od receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego-3 (VEGFR-3 – vascular endothelial growth factor receptor 3), który ulega ekspresji w jej komórkach nabłonkowych, a łącząc się z proangiogennymi czynnikami VEGF-C (vascular endothelial growth factor C) i VEGF-D, działa hamująco na rozwój naczyń. Ponadto oddziaływanie receptora sVEGFR-1 (sFlt-1) (soluble fms-like tyrosine kinase-1) z czynnikiem VEGF-A, również przeciwdziała tworzeniu się nowych naczyń [4]. Jeszcze innym czynnikiem antyangiogennym w rogówce jest trombospodyna-1 (TSP-1) [4,15] oraz IL-1RA, a także obecne w filmie łzowym inhibitory metaloproteinaz TIMP-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases 1) i TIMP-2 [4]. Modułowanie angiogenezy zależy również od obecności tlenu w rogówce, ponieważ jego niedostateczna ilość wpływa na aktywację czynników proangiogennych i wywołuje rozrost naczyń. Zaburza to przejrzystość i powoduje utratę swoistej cechy warunkującej uprzywilejowanie immunologiczne rogówki [61]. Innym ważnym elementem immunologicznego uprzywilejowania rogówki jest jej immunosupresyjne środowisko wynikające z obecności takich czynników jak: TGF- β i IL-1RA, które hamują odpowiedź immunologiczną komórek prezentujących antygen APC (antigen presenting cell), limfocytów T i B, komórek NK oraz makrofagów [8]. Działanie supresyjne, w tej części oka, wykazuje również neuropeptyd VIP (vasoactive intestinal peptide – naczynioaktywny peptyd jelitowy) wydzielany przez zakończenia nerwowe w rogówce. Czynnikiem ten wpływa hamująco na ekspresję cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 i TNF- α , ale jednocześnie promuje sekrecję czynników przeciwzapalnych, takich jak IL-10 i TGF- β , będących znaczącymi kofaktorami immunomodulującymi środowisko rogówki [4]. Stan supresji w tej części oka jest również zależny od występowania czynnika przyspieszającego rozkład (DAF – decay accelerating factor – CD55) oraz białek regulatorowych CD59 i CD46, które oddziałują hamująco na układ dopełniacza [8]. Stan immunosupresji warunkują także wcześniej wspomniane, a występujące w nabłonku rogówki MUC1 i MUC16, które działają hamująco na receptory TLR, IL-6, IL-8 oraz czynnik TNF- α [39]. W rogówce występują również czynniki wpływające na proces apoptozy. Stwierdzono m.in. obecność liganda FasL (CD95L), który wpływa na zainicjowanie procesu apoptozy limfocytów T o receptorze CD95 [8], a także wykazano obecność liganda programowanej śmierci PD-L1/B7-H1 (programmed cell death ligand) pośredniczącego w śmierci limfocytów T [4]. Wykazano, że apoptoza dotyczy także komórek układu immunologicznego powodujących zaburzenia homeostazy rogówki i przebiega z udziałem liganda TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand) [28]. Ponadto, występujące na komórkach nabłonka rogówki cząsteczki HLA-G (human leucocyte antigen G) klasy I, ograniczają cytolizę z udziałem komórek NK [28], natomiast rejestrowane w mniejszej liczbie cząsteczki

MHC klasy II, znacznie obniżają immunoreaktywność rogówki [22]. Na uprzywilejowanie immunologiczne rogówki wpływa również to, że w jej nabłonku jest ograniczona liczba niedojrzałych komórek APC [4], mała lub nieznaczna liczba komórek Langerhansa o fenotypie CD11⁺CD11b⁻, jak też w istocie właściwej rogówki (zrąb rogówki) i jej obwodowych częściach oraz w obszarze rąbka rogówki, monocytów z receptorem CD11b⁺CD11c⁻ [4,50]. Wykazano, że dojrzewanie tych monocytów jest hamowane obecnością czynnika TGF- β , którego sekrecja, w tej części oka zależy od działania wcześniej wspomnianego neuropeptydu VIP [4]. Ponadto, komórki nabłonka rogówki mogą indukować powstawanie limfocytów Treg CD25^{high} Foxp3⁺, zarówno z limfocytów T CD4⁺, jak i T CD8⁺, a przez wydzielanie aktywnej postaci czynnika TGF- β 2, oddziałują supresyjnie na limfocyty T CD8⁺ [41]. Bariere immunologiczną nabłonka rogówki warunkują jeszcze występujące w jej obrębie receptory TLR rozpoznające wzorce molekularne związane z patogenami – PAMP (patogen associated molecular patterns) [29]. Wykazano, że lipopoliproteiny mikroorganizmów oddziałują na receptory TLR2, a ich LPS wpływa na ekspresję TLR4, aflagelina na TLR5 [29,43]. Natomiast wirusy i wewnątrzkomórkowe bakterie działają na TLR3, TLR7, TLR8 oraz TLR9 [29]. Stwierdzono, że obecne w nabłonku rogówki receptory TLR, znacząco wpływają na ekspresję β -defensyn – istotnego elementu odporności naturalnej [29]. Innym, ważnym elementem biorącym udział w ochronie rogówki przed bakteriami, wirusami i grzybami, są białka rozpoznające peptydoglikany – PGLYRP (peptidoglycan recognition protein), należące do receptorów rozpoznających patogeny – PRR (patogen recognition receptors) [18]. Działanie bójcze białek PGLYRP, wobec drobnoustrojów, wiąże się nie tylko z rozpoznawaniem bakteryjnych peptydoglikanów, ale również lipopolisacharydów, co uaktywnia mechanizm zabijania bakterii przez depolaryzację ich błony komórkowej oraz stres oksydacyjny [18]. Mechanizmy odpornościowe w rogówce wiążą się także z tkanką limfoidalną spojówki CALT, ponieważ w czasie gdy powieki są zamknięte „spojówkowe” limfocyty i ich produkty mogą kolonizować powierzchnię rogówki i w ten sposób tworzą bardzo ważny element obrony oka [25].

GRUCZOŁ ŁZOWY I ŁZY

Gruczoł łzowy, łzy (ciecz łzowa), a także film łzowy z nabłonkiem rogówki oraz spojówką, tworzą funkcjonalną barierę zapewniającą bardzo dobrą ochronę i obronność powierzchni oka, zarówno przed uszkodzeniami mechanicznymi, jak i zmieniającymi się warunkami środowiska, w tym działaniem mikroorganizmów [4,43,48]. Powstawanie łez jest regulowane neuronalną stymulacją ośrodków w mózgu, pobudzającą gruczoł łzowy do wydzielania sterylnej cieczy łzowej – łez, które oczyszczają, nawilżają i odżywiają powierzchnię oka. Tworzą także immunologiczną ochronę przeciw infekcjom, ponieważ na powierzchni oka tworzą film łzowy, składający się z trzech warstw: łączącej się z nabłonkiem rogówki – śluzowej (mucynowej), środkowej – wod-

nej oraz powierzchniowej – lipidowej [48]. Przyjmuje się również, że odpowiednia objętość filmu łzowego, a także jego prawidłowa osmolarność oraz stabilność w zawartości substancji bakteriobójczych i składników odżywczych, to ważne elementy homeostazy immunologicznej oka [40,48]. Wykazano, że zaburzenie tej funkcjonalnej bariery, w wyniku dysfunkcji gruczołu łzowego, tj. nieprawidłowego składu lub niestabilności filmu łzowego, jak też nadmiernej reaktywności immunologicznej, są przyczyną chorób suchego oka DED (dry eye disease) [4]. Udowodniono, że warstwa śluzowa filmu łzowego zawierająca MUC1, wytwarzaną przez komórki kubkowe spojówki i komórki nabłonka rogówki, zapobiega adhezji czynników zaburzających prawidłowe funkcjonowanie struktur oka [48]. Ponadto, wytwarzane przez spojówkę MUC4 i MUC5AC, biorą udział w formowaniu i przyleganiu filmu łzowego do rogówki oraz wygładzają jej powierzchnię i zapewniają odpowiednie rozprządzenie warstwy wodnej [37,48]. Natomiast warstwa wodna, jako główna warstwa filmu łzowego, odpowiada za obmywanie powierzchni oka ze szkodliwych elementów, a także jest nośnikiem substancji odżywczych i tlenu [48]. Oprócz wody zawiera substancje o działaniu przeciwbakteryjnym, antywirusowym i przeciwgrzybiczym, m.in. lizozym, laktoferynę, lipokalinę, składniki dopełniacza (czynnik C3 i B) oraz immunoglobuliny, w tym wydzielniczą immunoglobulinę klasy A (sIgA) wytwarzaną przez komórki plazmatyczne zasiedlające CALT i gruczoł łzowy [37,43]. W tej warstwie filmu łzowego znajdują się również inne substancje o aktywności przeciwdrobnoustrojowej, które mogą być wytwarzane nie tylko przez gruczoł łzowy, ale także przez komórki nabłonka spojówki i rogówki [37]. Wśród tych substancji jest wydzielnicza fosfolipaza A₂ – sPLA₂ (secretory PLA₂) białka z grupy kwaśnych białek serwatkowych WAP (whey acid protein) m.in. inhibitor wydzielniczej proteazy leukocytarnej/antyleukoproteinaza 1 – SLPI (secretory leukocyte protease inhibitor) oraz elafina [37]. W warstwie wodnej filmu łzowego są również obecne: białko bakteriobójcze zwiększające przepuszczalność błony bakterii Gram-ujemnych (BPI – bactericid alpermeability increasing protein), będące zawartością ziarnistości neutrofilów oraz β -lizyna hamująca aktywność katalazy i peroksydazy, a także substancje działające wspomagająco na proces fagocytozy [37]. Ostatnia, trzecia warstwa tłuszczowa filmu łzowego, powstaje m.in. w wyniku aktywności, znajdującego się na brzegu powieki, gruczołu tarczowego (gruczoł Meiboma), który wytwarza substancje oleiste, co gwarantuje zapobieganie parowaniu warstwy wodnistej [44,48].

Gruczoł łzowy nie tylko wytwarza ciecz łzową – łzy, które tworzą film łzowy, ale także jest miejscem, w którym występują komórki układu immunologicznego, m.in. makrofagi, komórki dendrytyczne, neutrofile, limfocyty T i B, w tym komórki plazmatyczne wydzielające przeciwciała, głównie IgA [38]. Immunoglobuliny klasy A, przedostając się do cieczy łzowej już jako sIgA, zapobiegają adhezji patogenów do tkanek nabłonkowych oka oraz biorą udział w neutralizacji mikroorga-

nizmów [23,38]. Gruczoł łzowy z woreczkiem łzowym oraz przewodami nosowo-łzowymi, które tworzą system łzowy, są elementami tkanki limfatycznej -LDALT [25]. Tkanka ta składa się z grudek chłonnych, których rolą jest wychwytywanie i prezentacja antygenów [21] oraz występujących w blaszce właściwej tej tkanki limfocytów T ze znacznikiem CD103 (integryna) oraz komórek DC, makrofagów, komórek tucznych (mastocyty), neutrofilii limfocytów B, w tym komórek plazmatycznych wydzielających sIgA [20,21,22,25]. W obrębie LDALT są obecne także limfocyty Treg, które przez wytwarzanie TGF- β oraz IL-10, warunkują stan immunosupresji i tolerancji immunologicznej [21]. Natomiast pokrywająca tkankę limfatyczną LDALT warstwa filmu łzowego, w której występują mucyny, tworzy barierę mechaniczną tej tkanki. Jednak w przypadku ich nadmiernego wytwarzania (mucyn), może dojść do wytworzenia środowiska beztlenowego - stanu hipoksji [2]. Taki stan może spowodować niedotlenienie tej tkanki i nadmierne powstawanie nowych naczyń krwionośnych, co upośledza LDALT, a nawet może spowodować stan jej przewlekłego zapalenia [2].

KOMORA PRZEDNIA OKA I CIECZ WODNISTA

Odporność komory przedniej oka zależy od obecności cieczy wodnistej o właściwościach immunosupresyjnych i przeciwzapalnych [54,58], a przez odprowadzanie szkodliwych produktów przemiany materii oraz obecności substancji odżywczych, zapewnia prawidłowe funkcjonowanie rogówki i soczewki [43,54]. Ciecz wodnista powstaje, jako wydzielina komórek nabłonkowych ciała rzęskowego, która przedostaje się do komory tylnej, a następnie spływa przez źrenicę do komory przedniej oka, skąd trafia do przestrzeni między tęczęwką a rogówką i dalej przedostaje się do przestrzeni podspojówkowej. Ostatecznie ciecz wodnista trafia do żył nadtwardówkowych i podspojówkowych naczyń limfatycznych [11]. Stwierdzono, że zawiera neuropeptydy, cytokiny oraz czynniki wzrostu, które odgrywają bardzo ważną rolę w zapewnieniu immunologicznego uprzywilejowania oka, wykazując działanie hamujące odpowiedź immunologiczną zarówno swoistą, jak i nieswoistą - wrodzoną i nabytą [54]. W warunkach fizjologicznych w cieczy wodnistej, występuje neuropeptyd VIP, który oddziałuje hamująco na aktywację i różnicowanie limfocytów T oraz hormon α -MSH (α -melanocyte stimulating hormone), który zapobiega wydzielaniu przez limfocyty T cytokin prozapalnych, m.in. IFN- γ [26,45,54]. Wśród cytokin warunkujących immunosupresyjne środowisko cieczy wodnistej, jest także czynnik TGF- β 2 oraz limfokina MIF (macrophage migration inhibitory factor), które mogą działać jako inhibitory cytotoxyczności zachodzącej z udziałem komórek NK [44,54,58]. Ponadto, obecność czynnika TGF- β 2 hamuje odpowiedź immunologiczną z udziałem limfocytów T i makrofagów [26,45,54,57,58]. W cieczy wodnistej występuje także białko CGRP (calcitonin gene-related peptide), które przeciwdziała wytwarzaniu tlenu azotu przez makrofagi, wpływając na modulowanie funkcji tych komórek

[54]. Ciecz wodnista przedniej komory oka jest bogata w rozpuszczalną postać liganda CD95 (CD95L), która hamuje działanie neutrofilów [58] oraz w inhibitory układu dopełniacza, takie jak: rozpuszczalne znaczniki regulatorowe CD59 i CD46, a także białka kontroli układu dopełniacza - CCP (complement control protein) [26,54]. Ponadto, występujący w obrębie białek CCP, czynnik DAF zakłóca tworzenie się i oddziaływanie synapsy immunologicznej między komórkami APC i limfocytami T [58]. Oprócz wcześniej wspomnianych cech warunkujących immunologiczne uprzywilejowanie oka, tj. zjawisk występujących w rogówce oraz właściwości cieczy wodnistej komory przedniej oka [26,58], opisano jeszcze jeden mechanizm związany z immunotolerancją tej części gałki ocznej, który nazywano odmiennością komory przedniej oka - ACAID (anterior chamber-associated immune deviation). Mechanizm ten wiąże się z przeciwdziałaniem opóźnionej reakcji nadwrażliwości typu IV i hamującym oddziaływaniem na limfocyty T cytotoksyczne [26,58], a także wieloma procesami zachodzącymi z udziałem śledziony, wywołanych obecnością antygeny w przedniej komorze oka [54]. Zetknięcie antygeny w komorze przedniej oka z makrofagami pochodzącymi z tęczęwki lub ciała rzęskowego zapoczątkowuje ten mechanizm, które pod wpływem modulatorów obecnych w cieczy wodnistej, przekształcają się w typowe komórki APC [5,57]. Komórki te, migrują przez sieć odprowadzającą ciecz wodnistą (układ beleczek i kanał Schlemma) do układu krążenia i w ten sposób dostają się do strefy brzeżnej śledziony. W śledzionie, komórki APC z udziałem limfocytów T CD4⁺ i B, komórek NKT oraz limfocytów T $\gamma\delta$, aktywują powstawanie dwóch populacji limfocytów Treg o odmiennym działaniu [5,54,57,58]. Pierwsza z nich to limfocyty Treg CD4⁺CD25⁺, które wpływają na hamowanie aktywacji i różnicowanie naiwnych limfocytów T w komórki efektorowe, głównie Th1 [50], a druga to limfocyty Treg CD8⁺, wykazujące ekspresję znacznika Foxp3 i syntetyzujące IL-10 i TGF- β [50] - substancji hamujących opóźnioną reakcję nadwrażliwości typu IV [5,54,57,58]. Zjawisko ACAID w przedniej komorze oka oraz obecne w cieczy wodnistej swoiste czynniki, w tym komórki układu immunologicznego, nie tylko wpływają na opóźnienie reakcji immunologicznej, ale także wykazują supresyjne działanie m.in. na limfocyty T, układ dopełniacza oraz warunkują tolerancję wobec antygenów w przedniej komorze oka. Taki stan zapobiega wystąpieniu reakcji zapalnej wewnątrz gałki ocznej, co wpływa na powodzenie przeszczepów rogówkowych i tworzy system immunologiczny uprzywilejowania oka [5,57,58].

BŁONA NACZYNIOWA OKA

Błona naczyniowa oka jest środkową warstwą gałki ocznej, występującą między siatkówką a twardówką i składa się z naczyńki, to jest tylnej części błony naczyniowej - jednej z najbardziej unaczynionych tkanek całego organizmu, ciała rzęskowego oraz tęczęwki [8,43]. Błona naczyniowa pełni funkcję odżywczą oraz dostarcza tlen komórkom nabłonka barwnikowego siat-

kówki (RPE - retinal pigment epithelium), bierze też udział w termoregulacji i modulacji ciśnienia wewnątrzgałkowego [3,42]. Błona ta, przez odprowadzanie cieczy wodnistej z komory przedniej oka, tworzy element jego immunologicznego uprzywilejowania [42]. Ważnymi elementami biorącymi udział w reakcjach immunologicznych błony naczyniowej oka są fibroblasty, melanocyty, makrofagi, komórki tuczne (mastocyty) i komórki dendrytyczne [3], a także substancje immunostymulujące, a wśród nich syntetyzowane w naczyniówce TGF- β i jego izoformy (TGF- β 1, - β 2 i - β 3) [42]. Innym elementem błony naczyniowej, zaangażowanym w utrzymanie immunologicznej homeostazy oka jest ciało rzęskowe otaczające tęczówkę, zbudowane z mięśni i wyrostków rzęskowych, które odgrywa główną rolę w wytwarzaniu cieczy wodnistej, a także w akomodacji oka [14]. Spektrometryczna analiza składu białkowego ciała rzęskowego, wykazała obecność w tej strukturze czynnika C3 układu dopełniacza oraz leukocytarnego znacznika powierzchniowego - CD47, które są zaangażowane w odpowiedź immunologiczną [14]. Udowodniono również, że komórki śródbłonna ciała rzęskowego wykazują, choć niewielką, ekspresję białek PGLYRP, a zwłaszcza PGLYRP4, który cechuje się działaniem bakteriostatycznym i bakteriobójczym [33]. W ciałku rzęskowym, podobnie jak w siatkówce, wyróżnia się nabłonek barwnikowy (CRPE - ciliary body pigment epithelium), którego komórki wytwarzają cytokinę TGF- β , czynnik TSP-1 oraz prostaglandynę PGE2, pełniące funkcje w hamowaniu odpowiedzi immunologicznej związanej z limfocytami T [56].

Istotnymi elementami zapewniającymi immunologiczne uprzywilejowanie oka i warunkującymi immunosupresyjne środowisko błony naczyniowej są komórki nabłonka barwnikowego tęczówki (IPE - iris pigment epithelium) [16], na powierzchni których występują cząstki pełniące kluczową rolę w hamowaniu aktywności limfocytów T [16]. Badania *in vitro* wykazały, że komórki nabłonka barwnikowego tęczówki zawierają znacznik CD86 (B7-2), który oddziałując z receptorem CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 - białko związane z limfocytami T cytotoksycznymi) występującymi na powierzchni limfocytów T, wpływa na różnicowanie limfocytów TCD8⁺ w limfocyty Treg o fenotypie Foxp3⁺CD8⁺CD25⁺ [55,62]. Wykazano, że na powstawanie tych ostatnich komórek, wpływa także TGF- β , aktywowany działaniem czynnika TSP-1 [55]. Limfocyty Treg, powstałe w wyniku aktywacji z udziałem nabłonka barwnikowego tęczówki (IPE), wykazują również ekspresję czynników przeciwzapalnych, takich jak: TGF- β 1 i IL-10 [55]. Na komórkach IPE wykazano także obecność m.in. receptorów TLR2, TLR3 i TLR4 - które po związaniu się z PAMP, powodują intensywne wydzielanie prozapalnej IL-8 oraz białka chemotaktycznego monocytów - MCP-1/CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) [34]. Oprócz TLR, w naczyniówce opisano receptory odporności naturalnej - NLR (NOD-like receptors), z tym że u ludzi, w komórkach nabłonkowych naczyniówki i tęczówki, wykazano ekspresję receptora NOD2, nato-

miast u myszy zarejestrowano obecność receptorów NOD1, NOD2, a także receptora NLRP3 (NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3), będącego elementem inflamasomu [49]. Wykazano, że w czasie procesów zapalnych receptor NOD2 oddziałuje aktywująco na receptory TLR2 i TLR4, w wyniku czego dochodzi do intensywnego wytwarzania cytokin prozapalnych [49].

SIATKÓWKA

Siatkówka znajduje się wewnątrz gałki ocznej, na jej tylnej powierzchni i jest strukturą światłoczułą, odpowiedzialną za odbieranie bodźców wzrokowych. Składa się z komórek receptorowych (czopków i pręcików) oraz komórek nerwowych. W jej budowie wyróżnia się nabłonek barwnikowy siatkówki (RPE), znajdujący się bezpośrednio przed jej warstwą receptorową. Integralność nabłonka to podstawa utrzymania homeostazy siatkówki, ponieważ uczestniczy w transporcie składników odżywczych, procesie fagocytozy zniszczonych fotoreceptorów, w przemianach retinolu, a ponadto jest elementem immunologicznego uprzywilejowania oka [3,46]. Komórki RPE wraz z błoną Brucha (wewnętrzna część naczyniówki) biorą udział w powstawaniu bariery krew-siatkówka (BRB - blood retina barrier), co zapobiega przedostawaniu się antygenów i makromolekuł z naczyniówki do przestrzeni siatkówki - głównie warstwy fotoreceptorów [3,11,46]. Komórki RPE działają też immunosupresyjnie na komórki układu immunologicznego [46]. Udowodniono, że mysie komórki RPE mogą hamować aktywność limfocytów Th1, Th17, T CD8⁺ oraz limfocytów B i makrofagów [41]. Natomiast badania u ludzi wykazały, że komórki te są zdolne do stymulacji przekształcania komórek T CD4⁺ i T CD8⁺ w limfocyty Treg CD25⁺Foxp3⁺ [17,41], które odgrywają główną rolę w utrzymaniu immunotolerancji w komorze tylnej oka [19]. Dowiedziono również, że proces powstawania limfocytów T regulatorowych jest zależny od obecności kwasu retinowego (RA-retinoic acid - aktywna postać witaminy A), który powstaje w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki. Eksperymentalnie potwierdzono, że RA jest kofaktorem czynnika TGF- β , który wspomaga jego działanie w powstawaniu limfocytów Treg [19]. Stwierdzono, że czynniki RA i TGF- β współdziałając wykazują działanie immunomodulujące, w tym przeciwdziałają powstawaniu odpowiedzi zapalnej [19]. Komórki RPE, podobnie jak komórki rogówki wytwarzają czynnik TSP-1 [9,19,41], który biorąc udział w aktywacji TGF- β , wpływa na hamowanie aktywności limfocytów T [9,17]. Innymi elementami wykazującymi działanie supresyjne na komórki T w siatkówce, są znaczniki: CD95L, CTLA-2 α (cytotoxic T cel antigen 2 α) oraz ligand PD-L1/B7-H1, [19,41]. W nabłonku barwnikowym siatkówki występują także receptory TLR, głównie TLR1, 7, 9 i 10, a także, choć w mniejszej ilości - TLR3, który jest zaangażowany w odpowiedź przeciwwirusową [9,27,34]. Wykazano również, że na utrzymanie homeostazy siatkówki wpływają występujące w niej komórki mikrogleju rozgałęzionego. Komórki te przede wszystkim biorą udział w procesach zapalnych i neurodegeneracyjnych, jednak w wyniku alternatywnej aktywacji mogą też funkcjono-

wać jako komórki zapewniające fizjologiczny stan równowagi immunologicznej siatkówki, a zwłaszcza warstwy spłotowatej wewnętrznej (włókna nerwowe i synapsy) – IPL (innerplexiform layer) oraz warstwy komórek zwojowych – GCL (ganglion cell layer) [30,31]. Dowiedziono, że powstający w komórkach RPE siatkówki czynnik TGF- β , wpływa na wytwarzanie przez jej komórki mikrogleju rozgałęzionego, przeciwzapalnej IL-10, która obniża ekspresję cząsteczek związanych z prezentacją antygenów MHC klasy II oraz znaczników CD80 i CD86 [30]. Mikroglej rozgałęziony siatkówki wykazuje działanie przeciwzapalne, gdyż na powierzchni jego komórek znajdują się receptory CD200R oraz CX3CR1, reagujące ze swoistymi ligandami, odpowiednio CD200 i CX3C (fraktalkina), znajdującymi się na powierzchni zdrowych neuronów siatkówki [30]. Na utrzymanie prawidłowej struktury siatkówki, a w związku z tym również homeostazy immunologicznej, w zasadniczy sposób wpływa prawidłowy poziom tlenu, gdyż udowodniono, że stan hipoksji negatywnie wpływa na warstwę neuronalną siatkówki [15].

Innym, bardzo ważnym elementem zapewniającym utrzymanie homeostazy siatkówki oka jest zjawisko autofagii, będące katabolicznym procesem trawienia uszkodzonych lub obumarłych organelli komórkowych, a w czasie niedoboru składników odżywczych, odpowiadające za ich pozyskanie przez nasiloną degradację zbędnych elementów komórkowych [47]. Zjawisko autofagii zachodzi w komórkach nabłonka barwnikowego siatkówki oraz w komórkach światłoczułych [12,47].

W komórkach RPE proces ten chroni je i zapewnia przetrwanie w czasie stresu wywołanego działaniem promieni UV oraz przy degradacji melanosomów gwarantujących ochronę w czasie uszkodzeń fotooksydacyjnych [12]. Autofagia w siatkówce wpływa także na przetrwanie fotoreceptorów oraz jest zaangażowana w proces apoptozy [12].

PODSUMOWANIE

Układ odpornościowy oka tworzy wiele elementów, które wynikają i wiążą się z jego budową i fizjologią oraz swoistymi elementami i zjawiskami immunologicznymi. Status anatomiczno-fizjologiczny gałki ocznej wpływa na wytworzenie unikatowej bariery warunkującej powstawanie immunologicznego uprzywilejowania, na które składa się m.in. immunosupresyjne środowisko gałki ocznej oraz mechanizm ACAID komory przedniej oka, a także swoista budowa naczyniówki i siatkówki oka. System odpornościowy narządu wzroku, jako element MALT, tworzy tkanka EALT, na którą składają się CALT oraz LDALT, które z komórkami układu odpornościowego, w tym z limfocytami Treg i obecnością receptorów TLR, NOD, inflamazomów i białek PGLYRP oraz substancji bójczych w łzach, zapewniają równowagę immunologiczną i wpływają na modulowanie mechanizmów odpornościowych w oku. Immunologiczna homeostaza gałki ocznej jest także uzależniona od zjawiska autofagii.

PIŚMIENICTWO

[1] Agnifili L., Mastropasqua R., Fasanella V., Di Staso S., Mastropasqua A., Brescia L., Mastropasqua L.: In vivo confocal microscopy of conjunctiva-associated lymphoid tissue in healthy humans. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2014; 55: 5254-5262

[2] Ali M.J., Mulay K., Pujari A., Naik M.N.: Derangements of lacrimal drainage-associated lymphoid tissue (LDALT) in human chronic dacryocystitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2013; 21: 417-423

[3] Ambati J., Atkinson J.P., Gelfand B.D.: Immunology of age-related macular degeneration. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013; 13: 438-451

[4] Barabino S., Chen Y., Chauhan S., Dana R.: Ocular surface immunity: homeostatic mechanisms and their disruption in dry eye disease. *Prog. Retin Eye Res.*, 2012; 31: 271-285

[5] Biros D.: Anterior chamber-associated immune deviation. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, 2008; 38: 309-321

[6] Bonini S., Micera A., Iovieno A., Lambiase A., Bonini S.: Expression of Toll-like receptors in healthy and allergic conjunctiva. *Ophthalmology*, 2005; 112: 1528

[7] Contreras-Ruiz L., Masli S.: Immunomodulatory cross-talk between conjunctival goblet cells and dendritic cells. *PLoS One*, 2015; 10: e0120284

[8] de Andrade F.A., Fiorot S.H., Benchimol E.I., Provenzano J., Martins V.J., Levy R.A.: The autoimmune diseases of the eyes. *Autoimmun. Rev.*, 2016; 15: 258-271

[9] Detrick B., Hooks J.J.: Immune regulation in retina. *Immunol. Res.*, 2010; 47: 153-161

[10] Farid M., Agrawal A., Fremgen D., Tao J., Chuyi H., Nesburn A.B.,

Ben Mohamed L.: Age-related defects in ocular and nasal mucosal immune system and the immunopathology of dry eye disease. *Ocul. Immunol. Inflamm.*, 2016; 24: 327-347

[11] Forrester J.V., Xu H.: Good news-bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye. *Front. Immunol.*, 2012; 3: 338

[12] Frost L.S., Mitchell C.H., Boesze-Battaglia K.: Autophagy in the eye: implications for ocular cell health. *Exp. Eye Res.*, 2014; 124: 56-66

[13] García-Posadas L., Contreras-Ruiz L., Soriano-Romaní L., Dartt D.A., Diebold Y.: Conjunctival goblet cell function: effect of contact lens wear and cytokines. *Eye Contact Lens*, 2016; 42: 83-90

[14] Goel R., Murthy K.R., Srikanth S.M., Pinto S.M., Bhattacharjee M., Kelkar D.S., Madugundu A.K., Dey G., Mohan S.S., Krishna V., Prasad T.K., Chakravarti S., Harsha H.C., Pandey A.: Characterizing the normal proteome of human ciliary body. *Clin Proteomics*, 2013; 10: 9

[15] Grimm C., Willmann G.: Hypoxia in the eye: a two-sided coin. *High. Alt. Med. Biol.*, 2012; 13: 169-175

[16] Horie S., Sugita S., Futagami Y., Kawaguchi T., Kamoi K., Shirato S., Mochizuki M.: Human iris pigment epithelium suppresses activation of bystander T cells via TGF β -TGF β receptor interaction. *Exp. Eye Res.*, 2009; 88: 1033-1042

[17] Horie S., Sugita S., Futagami Y., Yamada Y., Mochizuki M.: Human retinal pigment epithelium-induced CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells suppress activation of intraocular effector T cells. *Clin. Immunol.*, 2010; 136: 83-95

[18] Hua X., Yuan X., Li Z., Coursey T.G., Pflugfelder S.C., Li D.Q.: A novel innate response of human corneal epithelium to heat-killed

- Candida albicans* by producing peptidoglycan recognition proteins. *PLoS One*, 2015; 10: e0128039
- [19] Kawazoe Y., Sugita S., Keino H., Yamada Y., Imai A., Horie S., Mochizuki M.: Retinoic acid from retinal pigment epithelium induces T regulatory cells. *Exp. Eye Res.*, 2012; 94: 32-40
- [20] Knop E., Knop N.: The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection. *J. Anat.*, 2005; 206: 271-285
- [21] Knop E., Knop N.: Influence of the eye-associated lymphoid tissues (EALT) of inflammatory ocular surface disease. *Ocul. Surf.*, 2005; 3: S180-S186
- [22] Knop E., Knop N.: Anatomy and immunology of the ocular surface. *Chem. Immunol. Allergy*, 2007; 92: 36-49
- [23] Knop E., Knop N., Claus P.: Local production of secretory IgA in the eye-associated lymphoid tissue (EALT) of the normal human ocular surface. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008; 49: 2322-2329
- [24] Knop N., Knop E.: Conjunctiva-associated lymphoid tissue in the human eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2000; 41: 1270-1279
- [25] Knop N., Knop E.: Regulation of the inflammatory component in chronic dry eye disease by the eye-associated lymphoid tissue (EALT). *Dev. Ophthalmol.*, 2010; 45: 23-39
- [26] Koevary S.B.: Ocular immune privilege: a review. *Clin. Eye Vis. Care.*, 2000; 12: 97-106
- [27] Kumar A., Yu F.S.: Toll-like receptors and corneal innate immunity. *Curr. Mol. Med.*, 2006; 6: 327-337
- [28] Kumar M.V., Nagineni C.N., Chin M.S., Hooks J.J., Detrick B.: Innate immunity in the retina: Toll-like receptor (TLR) signaling in human retinal pigment epithelial cells. *J. Neuroimmunol.*, 2004; 153: 7-15
- [29] Kumar V., Kumar A.: Immunological aspects of corneal transplant. *Immunol. Invest.*, 2014; 43: 888-901
- [30] Langman T.: Microglia activation in retinal degeneration. *J. Leukoc. Biol.*, 2007; 81: 1345-1351
- [31] Li L., Eter N., Heiduschka P.: The microglia in healthy and diseased retina. *Exp. Eye Res.*, 2015; 136: 116-130
- [32] Liang H., Baudouin C., Dupas B., Bringole-Baudouin F.: Live conjunctiva associated lymphoid tissue analysis in rabbit under inflammatory stimuli using in vivo confocal microscopy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2010; 51: 1008-1015
- [33] Lu X., Wang M., Qi J., Wang H., Li X., Gupta D., Dziarski R.: Peptidoglycan recognition proteins are a new class of human bactericidal proteins. *J. Biol. Chem.*, 2006; 281: 5895-5907
- [34] Mai K., Chui J.J., Di Girolamo N., McCluskey P.J., Wakefield D.: Role of toll-like receptors in human iris pigment epithelial cells and their response to pathogen-associated molecular patterns. *J. Inflamm.*, 2014; 11: 20
- [35] Mantelli F., Mauris J., Argüeso P.: The ocular surface epithelial barrier and other mechanisms of mucosal protection: from allergy to infectious diseases. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2013; 13: 563-568
- [36] McCauley H.A., Guasch G.: Three cheers for the goblet cell: maintaining homeostasis in mucosal epithelia. *Trends Mol. Med.*, 2015; 21: 492-503
- [37] McDermott A.M.: Antimicrobial compounds in tears. *Exp. Eye Res.*, 2013; 117: 53-61
- [38] Meek B., Speijer D., de Jong P.T., de Smet M.D., Peek R.: The ocular humoral immune response in health and disease. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2003; 22: 391-415
- [39] Menon B.B., Kaiser-Marko C., Spurr-Michaud S., Tisdale A.S., Gipson I.K.: Suppression of Toll-like receptor-mediated innate immune responses at the ocular surface by the membrane-associated mucins MUC1 and MUC16. *Mucosal Immunol.*, 2015; 8: 1000-1008
- [40] Miserocchi E., Iuliano L., Berchicci L., Bandello F., Modorati G.: Tear film osmolarity in ocular mucous membrane pemphigoid. *Cornea*, 2014; 33: 668-672
- [41] Mochizuki M., Sugita S., Kamoi K.: Immunological homeostasis of the eye. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2013; 33: 10-27
- [42] Nickla D.L., Wallman J.: The multifunctional choroid. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2010; 29: 144-168
- [43] Niedźwiedzka-Rystwej P., Deptuła J., Deptuła W.: Immunology of the eye – selected data. *Centr. Eur. J. Immunol.*, 2012; 37: 71-74
- [44] Paulsen F.: Functional anatomy and immunological interactions of ocular surface and adnexa. *Dev. Ophthalmol.*, 2008; 41: 21-35
- [45] Perez V.L., Caspi R.R.: Immune mechanisms in inflammatory and degenerative eye disease. *Trends Immunol.*, 2015; 36: 354-363
- [46] Perez V.L., Saeed A.M., Tan Y., Urbietta M., Cruz-Guilloty F.: The eye: a window to the soul of immune system. *J. Autoimmun.*, 2013; 45: 7-14
- [47] Rodríguez-Muela N., Koga H., García-Ledo L., de la Villa P., de la Rosa E.J., Cuervo A.M., Boya P.: Balance between autophagic pathways preserves retinal homeostasis. *Aging Cell*, 2013; 12: 478-488
- [48] Rolando M., Zierhut M.: The ocular surface and tear film and their dysfunction in dry eye disease. *Surv. Ophthalmol.*, 2001; 45: S203-S210
- [49] Rosenzweig H.L., Planck S.R., Rosenbaum J.T.: NLRs in immune privileged sites. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2011; 11: 423-428
- [50] Saban D.R.: The chemokine receptor CCR7 expressed by dendritic cells: a key player in corneal and ocular surface inflammation. *Ocul. Surf.*, 2014; 12: 87-99
- [51] Stein-Streilein J.: Immune regulation and the eye. *Trends Immunol.*, 2008; 29: 548-554
- [52] Stern M.E., Schaumburg C.S., Dana R., Calonge M., Niederkorn J.Y., Pflugfelder S.C.: Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis and regulation. *Mucosal Immunol.*, 2010; 3: 425-442
- [53] Steven P., Rupp J., Hüttmann G., Koop N., Lensing C., Laqua H., Gebert A.: Experimental induction and three-dimensional two-photon imaging of conjunctiva-associated lymphoid tissue. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2008; 49: 1512-1517
- [54] Streilein J.W.: Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from experiment of nature. *Nat. Rev. Immunol.*, 2003; 3: 879-889
- [55] Sugita S., Futagami Y., Horie S., Mochizuki M.: Transforming growth factor beta-producing Foxp3⁺CD8⁺CD25⁺ T cells induced by iris pigment epithelial cells display regulatory phenotype and acquire regulatory functions. *Exp. Eye Res.*, 2007; 85: 626-636
- [56] Sugita S., Futagami Y., Smith S.B., Naggar H., Mochizuki M.: Retinal and ciliary body pigment epithelium suppress activation of T lymphocytes via transforming growth factor beta. *Exp. Eye Res.*, 2006; 83: 1459-1471
- [57] Taylor A.W.: Ocular immune privilege and transplantation. *Front. Immunol.*, 2016; 7: 37
- [58] Treacy O., Fahy G., Ritter T., O'Flynn L.: Corneal immunosuppressive mechanisms, anterior chamber-associated immune deviation (ACAID) and their role in allograft rejection. *Methods Mol. Biol.*, 2016; 1371: 205-214
- [59] Tukler Henriksson J., Coursey T.G., Corry D.B., De Paiva C.S., Pflugfelder S.C.: IL-13 stimulates proliferation and expression of mucin and immunomodulatory genes in cultured conjunctival goblet cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2015; 56: 4186-4197
- [60] Ueta M., Kinoshita S.: Ocular surface inflammation is regulated by innate immunity. *Prog. Retin. Eye Res.*, 2012; 31: 551-575
- [61] Voiculescu O.B., Voinea L.M., Alexandrescu C.: Corneal neovascularization and biological therapy. *J. Med. Life*, 2015; 8: 444-448

[62] Zamiri P., Sugita S., Streilein J.W.: Immunosuppressive properties of the pigmented epithelial cells and the subretinal space. *Chem. Immunol. Allergy*, 2007; 92: 86-93

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.