

葡萄膜炎分子机制及其生物治疗最新进展

王杨宁致, 张 杰*

南京医科大学附属无锡市人民医院, 江苏 无锡

收稿日期: 2022年1月22日; 录用日期: 2022年2月5日; 发布日期: 2022年2月18日

摘 要

葡萄膜炎是一种眼内炎症性疾病, 其病因为传染性或自身免疫性, 是世界可预防盲的主要原因之一。其病理改变为眼睛中持续产生炎症细胞、具有细胞毒性的细胞因子和其他免疫调节蛋白。该病最主要的治疗目标是下调免疫反应, 减轻炎症反应, 保持眼部结构的完整性, 避免眼部永久性损伤。目前的治疗方法主要是在局部或全身皮质类固醇使用的基础上联合或不联合免疫调节药物。这些药物有严重的不良反应, 所以需要我们进一步研究开发毒性较低的更具有针对性的葡萄膜炎治疗方式。本综述描述了葡萄膜炎的病理生理学, 调节葡萄膜炎发生和发展的分子机制, 并总结了治疗这类潜在致盲性疾病的新策略中的新兴生物制剂。

关键词

Th17, STAT, IL-12, IL-35, 靶向细胞因子治疗, 葡萄膜炎

Advances in Molecular Mechanism and Biological Therapy of Uveitis

Yangningzhi Wang, Jie Zhang*

The Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi Jiangsu

Received: Jan. 22nd, 2022; accepted: Feb. 5th, 2022; published: Feb. 18th, 2022

Abstract

Uveitis is a heterogenous group of intraocular inflammatory disorders which is one of the leading causes of preventable blindness worldwide. It is classified as infectious or autoimmune etiology. Pathology of uveitis is the presence of inflammatory cells, sustained production of cytotoxic cytokines and other immunoregulatory proteins in the eye. The main therapeutic goals are to down-

*通讯作者。

regulate the immune response, reduce inflammation, preserve the integrity of the ocular architecture and eventually attain complete remission, thereby avoiding permanent cumulative damage. Current therapy includes topical or systemic corticosteroid with or without conventional immunomodulatory drugs. However, serious adverse effects of these drugs impel us to find less toxic and more specific therapies for uveitis. With the significant progress in our understanding of the immunopathological pathways that drive intraocular inflammation, this review summarizes the pathogenesis and concludes with emerging strategies with biologic agents for the treatment of uveitis.

Keywords

Th17, STAT, IL-12 Cytokines, Interleukin 35 (IL-35), Therapeutic Cytokines, Uveitis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 引言

眼球是一种高度精确的感觉器官，他的作用是接受并转换光信号为视觉图像。眼中微小的解剖结构或生化环境的改变即可使得视觉受影响。眼部炎症反应会促进血管生成、纤维化、破坏组织，降低屈光介质透明度，影响视觉质量。因此，威胁视力的炎症反应需要积极的免疫抑制。在本文中，我们简要讨论葡萄膜炎的病理生理机制，阐述潜在的新兴的葡萄膜炎治疗方式。

葡萄膜炎为一种眼内炎症性疾病，它主要按解剖位置分为前葡萄膜炎，中葡萄膜炎、后葡萄膜炎以及全葡萄膜炎。前葡萄膜炎主要表现为虹膜炎或虹膜睫状体炎，伴有炎性细胞浸润和蛋白渗入房水中。中葡萄膜炎，即周围渗出性视网膜炎，脉络膜视网膜炎或周围性葡萄膜炎，以玻璃体炎和周围性视网膜炎血管炎为特征，可表现为血管白鞘，荧光素血管造影显示血管通透性增加。后葡萄膜炎是眼后段的炎症，包括视网膜、脉络膜和玻璃体，中间葡萄膜炎和后葡萄膜炎均可并发黄斑囊样水肿(见表1)。葡萄膜炎的病因有传染性和非传染性的，大多数情况下是自身免疫性的原因。有大量证据表明 Fuchs 异色性虹膜睫状体炎、匍行性脉络膜病变、散射状视网膜炎脉络膜病变、多灶性脉络膜炎、睫状体平坦部的中间葡萄膜炎和交感性眼炎均为自身免疫性葡萄膜炎。此外，葡萄膜炎还可与结节病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、青少年类风湿性关节炎、多发性硬化症、VKH 病、Behçet 病、系统性红斑狼疮和各种胶原血管疾病等系统性疾病相关(见表2)。葡萄膜炎最常见的症状是视力模糊、疼痛和畏光，长期后遗症包括眼压升高、白内障、视网膜脱离、视网膜萎缩、黄斑水肿和视网膜新生血管。

尽管对于葡萄膜炎动物模型有大量的研究，但与人类相关的视网膜抗原仍尚未明确，机制仍不够清晰。目前，对于葡萄膜炎的病理生理学的理解，主要有两大关注点：i) 导致自身免疫和对自身免疫性葡萄膜炎易感性的分子和细胞缺陷，ii) 介导急性和慢性葡萄膜炎的自身反应性淋巴细胞。也有大量研究表明，促炎性细胞因子在眼部炎症中的主要作用，包括白细胞介素(ILs)、干扰素(IFN)和肿瘤坏死因子 α (TNF)- α 等。因此，靶向细胞因子治疗的生物制剂已有开发应用。目前，经典的生物制剂种类包括 TNF- α 抑制剂、IL 阻滞剂、共刺激阻断剂和抗 CD20 治疗等。当葡萄膜炎患者对全身性皮质类固醇或常规免疫调节疗法不耐受时，生物制剂作为一种保护视力的措施已被试用，效果良好。越来越多后葡萄膜炎 EAU (experimental autoimmune uveitis, EAU)模型的研究表明 T 辅助淋巴细胞亚群 Th17 可能参与葡萄膜炎的发展，而 Th1 与疾病的恢复有关。葡萄膜炎患者的血液中 Th17 细胞含量高于健康人[1]。此外，在活动性

葡萄膜炎期间, Th17 水平升高, 治疗后减少, 提示 Th17 细胞可能维持炎症性疾病。Th17 细胞分泌的效应分子(例如颗粒酶和促炎细胞因子)可促进血眼屏障的破坏, 同时伴随其他炎症细胞(例如 Th1, Th2, 单核细胞)的大量涌入。进入眼睛的炎性细胞遇到由驻留的视网膜细胞表达的抑制性细胞表面相关蛋白, 即抗炎分子(TGF- β , FAS/FAS 配体, CD46 和 CD59)。眼内细胞通过 IFN- γ /STAT1 诱导 IL-27 产生 IL-27, 细胞因子信号抑制物 SOCS (suppressor of cytokine signaling, SOCS) 1 和 SOCS3, 有助于缓解葡萄膜炎。EAU 期间眼中同时存在 Th17 和 Th1 细胞, Th17 在病变早期大量存在, Th1 在后期大量存在[1]。IL-2 可促进人外周血单核细胞中 Th17 的扩增, 而 Th1 细胞产生的 IFN- γ 可通过上调 IL-27 的表达来抑制 Th17 的扩增, 这表明可以利用 IFN- γ 和 IL-27 对 Th17 细胞的抑制作用进行葡萄膜炎的治疗的相关研究。研究表明, 自身反应性病原体记忆 T 细胞从视网膜转到骨髓(BM)的迁移介导了急性葡萄膜炎。静息 BM 记忆 T 细胞经过眼自身抗原和诱导的葡萄膜炎重新刺激后转化为致病效应物。其中自反应性 T 细胞通过 STAT3 依赖性机制上调 $\alpha 4\beta 1$ 和骨桥蛋白, 并在 BM 中募集和保留[2]。因此, BM 基质细胞是潜在的治疗靶标, 可用于选择性地清除促进慢性炎症的记忆 T 细胞。

Table 1. Types of uveitis

表 1. 葡萄膜炎分型

解剖分类		
分型	炎症原发部位	包含
前葡萄膜炎	前房	虹膜炎, 虹膜睫状体炎
中葡萄膜炎	玻璃体	扁平部睫状体炎
后葡萄膜炎	视网膜或脉络膜	局灶性、多灶性或弥漫性脉络膜炎、脉络膜视网膜炎、视网膜脉络膜炎、视网膜炎、神经性视网膜炎
全葡萄膜炎	前房, 玻璃体, 视网膜, 脉络膜	

Table 2. Causes of uveitis

表 2. 葡萄膜炎病因

病因分类	
全身传染性疾病	细菌: 梅毒、肺结核、莱姆病、猫抓病、立克次体病、钩端螺旋体病、布鲁氏菌病、惠普尔氏病。寄生虫: 弓形虫病, 弓心病, 盘尾丝虫病。病毒性: 疱疹病毒, 巨细胞病毒, HTLV-1。真菌性: 念珠菌病、组织扁平菌病。
全身炎症性疾病	HLA-B27 相关葡萄膜炎、慢性炎症性肠病、结节病、白塞病、VKH 病、多发性硬化、青少年特发性关节炎、肾小管间质肾炎葡萄膜炎(TINU 综合征)。
局部眼部炎症	鸟枪弹样脉络膜视网膜炎、晶状体抗原性葡萄膜炎、青光眼睫状体炎综合征、板状上皮病、匍行性脉络膜炎、交感性眼炎、多灶性脉络膜炎、扁平部炎、Fuchs 异色性睫状体炎
药物性葡萄膜炎	利福布丁, 双膦酸盐, 氟喹诺酮类
假性葡萄膜炎	外伤, 眼内异物肿瘤(眼脑淋巴瘤, 黑色素瘤, 视网膜母细胞瘤, 转移瘤)

2. 治疗

目前, 威胁视力的葡萄膜炎类型的治疗主要是皮质类固醇(如强的松)进行全身免疫抑制, 如果皮质类

固醇无效, 则与环孢霉素 a、抗代谢药(甲氨蝶呤、硫唑嘌呤)或抗炎药(秋水仙碱)合用。如果皮质类固醇与这些二线药物联合使用仍不能减少威胁视力的眼部炎症, 则建议使用环磷酰胺或氯苯丙胺等烷基化剂。但由于烷基化剂的高风险不良反应, 仅作为最后手段使用。抗炎(皮质类固醇)、细胞毒性(烷基化剂)和强有力的免疫抑制剂(环孢素 A、FK-506、雷帕霉素)药物的不良反应促使我们不得不进一步研发毒性更小、更具特异性的治疗方法。这是一项巨大的挑战, 因为我们需要在控制致病性免疫反应和防止破坏重要免疫监测机制的全身免疫抑制之间取得平衡。过去十年来葡萄膜炎临床和动物模型的数据构成了治疗葡萄膜炎的新策略的研究基础, 这些策略包括: i) 通过抗 IL-2R 治疗或中和 IFN- γ 来抑制 T 淋巴细胞活性的治疗性方式; ii) 通过使用依那西普(Etanercept)、英夫利昔单抗(Infliximab)进行抗 TNF- α 治疗; iii) 靶向 CD4 分子或免疫调节分子(粘附或共刺激分子) [3] [4] [5] [6]。本综述将总结在澳大利亚和新西兰注册的靶向细胞因子生物制剂的推荐剂量、给药途径和常见不良事件, 同时讨论基于调控炎症细胞和眼部细胞功能的靶向信号转导途径的其他新策略, 以及 IL-12 家族细胞因子和融合激酶的治疗用途。

生物制剂是指通过重组 DNA (脱氧核糖核酸)技术制造的药物, 它彻底改变了葡萄膜炎的治疗方法。目前在澳大利亚及新西兰注册的靶向细胞因子生物制剂包括 TNF- α 抑制剂(英夫利昔单抗 Infliximab、阿达木单抗 Adalimumab、依那西普 Etanercept、戈利木单抗 Golimumab、赛妥珠单抗 Certolizumab), IL 阻滞剂(托珠单抗 Tocilizumab、达利珠单抗 Daclizumab、阿那白滞素 Anakinra), 抗 CD20 治疗(利妥昔单抗 Rituximab)以及抗 CD28 治疗(阿巴西普 Abatacept) (见表 3) [7]。

Table 3. Clinical application of therapeutic cytokines for uveitis
表 3. 靶向细胞因子生物制剂临床应用汇总

药物及特定靶点	剂量及给药途径	常见副作用
英夫利昔单抗 TNF- α	第 0 周、第 2 周、第 4 周静脉滴注 5~10 mg/kg	输液反应/局部注射反应、对感染的易感性, 包括结核病的再激活、组织胞浆菌病、乙型肝炎、真菌感染、超敏反应、脱髓鞘疾病、狼疮样综合征, 自身免疫抗体阳性、非黑色素瘤皮肤癌、继发性恶性肿瘤、血栓栓塞、中重度心力衰竭、全血细胞减少症、肝功能异常
阿达木单抗 TNF- α	每 2 周皮下注射 40 mg	
戈利木单抗 TNF- α	每 2 周皮下注射 50 mg	
赛妥珠单抗 TNF- α	在第 0 周、第 2 周、第 4 周皮下注射 400 mg, 然后每隔一周皮下注射 200 mg	
托珠单抗 IL-6	每 4 周静脉滴注 4~8 mg/kg	对严重感染的易感性、超敏反应、胃肠道穿孔
达利珠单抗 IL-2	每 2 周或 4 周静脉滴注或皮下注射 1~2 mg/kg	超敏反应、头痛、肠胃不适
阿那白滞素 IL-1	每日 100 mg 皮下注射	注射部位反应、感染、头痛、肠胃不适
利妥昔单抗 CD20	第 0 周和第 2 周静脉滴注 1000 mg, 6~12 个月重复滴注	输液反应、对严重感染的易感性、肠胃不适、肌肉痉挛、头痛、肾毒性、心脏毒性
阿巴西普 CD28	第 0、2、4 周静脉滴注 500~1000 mg, 然后每 4 周静脉滴注 500~1000 mg	对感染的易感性、药物诱发的狼疮、超敏反应、淋巴瘤、实体组织癌、头痛、恶心

除了已应用于临床的生物制剂, 研究者们仍在进一步研究更具特异性的更为安全有效的生物制剂。以 STAT3 通路为靶点的研究发现, 正常人血液中 Th17 细胞的扩增是导致人类葡萄膜炎的一个潜在原因, 这表明阻断 Th17 细胞的发育或生物活性可以作为葡萄膜炎和其他潜在致盲性眼炎性疾病的治疗手段。Th17 亚群由 IL-6 和 TGF- β 1 诱导, 其特征是分别依赖于 STAT3 和 SMAD 信号转导途径的独特转录程序 [8] [9]。转录因子维甲酸受体相关孤儿受体 γ (ROR- γ t)和 α (ROR α)是 Th17 发育和扩增所必需的两个因子。

它们通过 STAT3 依赖机制诱导 IL-23 受体的表达, 使分化细胞对细胞因子 IL-23 产生反应。与 STAT3 在 Th17 分化中的关键作用一致, 在 CD4⁺T 细胞(CD4STAT3KO)中靶向缺失 STAT3 的小鼠不能产生 Th17, 也不能产生 EAU, 部分原因是 $\alpha 4\beta 1$ 或 $\alpha 4\beta 7$ (运输至视网膜所需的整合素)表达缺陷[2] [10]。如上所述, 自体反应性葡萄膜炎记忆性 T 细胞从视网膜到 BM 的再定位依赖于 STAT3, 表明 STAT3 在慢性葡萄膜炎的形成中起作用[2]。因此, STAT3 和 Th17 细胞是潜在的治疗靶点。目前, 已经开发了几种在体外抑制 STAT3 途径和 Th17 细胞的化合物。其中之一是 ORLL-NIH001, 一种合成的大小约 406kda 的小化合物, 它显著降低了 Th17 的细胞水平, 以及 IFN- γ 的表达[11]。其抑制作用部分源于下调了 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 7$ 、CCR6 和 CXCR3 的表达, 这些均是淋巴细胞进入视网膜所需的免疫调节蛋白[11]。然而, ORLL-NIH001 治疗应用的一个缺点是需要频繁给药。此外, Th17 发育途径的化学合成抑制剂: 地高辛(一种用于治疗心脏病的强心苷)和 SR1001(一种苯磺胺类药物 T0901317 的衍生物), 最近被用来通过抑制 Th17 信号基因(包括 IL-23R, IL-17A, IL-17F 和 IL-22)的表达来阻断 ROR α 和 ROR- γ t 的活性并阻止 Th17 分化[12] [13]。因此, 地高辛和 SR1001 也是治疗葡萄膜炎的潜在药物。

JAK/STAT 信号通路在进化上具有很多保守的功能, 包括细胞增殖和血液生成。JAK/STAT 信号通路的调节器包括细胞质抑制蛋白(PIAS、SHP-1 和 SHIP-2)和细胞因子信号抑制物(SOCS), STAT 蛋白的无限制激活与多种病理状况相关, 包括慢性自发性疾病[14]。在免疫调节治疗方面, SOCS 蛋白中 SOCS1 和 SOCS3 是由在淋巴细胞活化过程中的细胞因子所诱导产生的, 它们构成负反馈环来调节细胞因子介导的炎症反应[15] [16]。由于 SOCS 蛋白是细胞内蛋白, 因此, 需要采取有效方式将 SOCS 蛋白输送到细胞中。目前已有研究来增强 SOCS1 和 SOCS3 在体内的负调节功能: 细胞穿透 SOCS1 (CP-SOCS1)和 CP-SOCS3 蛋白。CP-SOCS1 和 CP-SOCS3 蛋白是通过将 SOCS1 或 SOCS3 融合到 Karposi FGF4 蛋白信号肽的 12 个氨基酸的疏水序列上而生成。MTS-SOCS1 在巨噬细胞中的表达抑制了 IFN- γ 诱导的 STAT1 激活, MTS-SOCS3 抑制了致病性 Th17 细胞的体外扩增。已有研究在小鼠受葡萄球菌肠毒素 B 和脂多糖挑战的实验中将 CP-SOCS3 蛋白导入免疫细胞来保护小鼠[15]。这些研究为 MTS-SOCS 蛋白治疗葡萄膜炎等炎症性疾病奠定了基础。

SOCS1 和 SOCS3 拟似物: SOCS 蛋白具有一个 KIR 激酶抑制区(KIR), 与酪氨酸磷酸化 JAK 结合并抑制 JAK 活性。SOCS1 和 SOCS3 KIR 拟似物抑制 STAT 途径, SOCS1 的小肽模拟物通过靶向 JAK/STAT 途径在体外和体内有效地抑制 IL-6 和 IFN- γ 信号。已有研究将 SOCS1 拟似物用于抑制 EAU 中 Th17 扩增免疫功能[17] [18] [19]。由于 SOCS1-KIR 容易穿过血脑屏障(blood brain barrier, BBB), 所有相较于难以穿过 BBB 的抗体临床疗效更好。

IL-12 家族细胞因子是调节宿主免疫的多种造血细胞分化、生长和功能的重要调节因子, 由四种异质性细胞因子组成, 分别为 IL-12 (IL12p35/IL12p40)、IL-23 (IL23p19/IL12p40)、IL-27 (IL27p28/Ebi3)和 IL-35 (IL12p35/Ebi3)。其中 IL-12 和 IL-23 发挥着主要的免疫刺激功能, 并参与了几种慢性炎症疾病的发病机制, IL-27 和 IL-35 则具有强大的免疫抑制活性, 并减轻自身免疫疾病[20]。葡萄膜炎小鼠模型的研究中已经证实 IL-12、IL-23、IL-27 和 IL-35 均参与了眼部炎症疾病。

视网膜细胞产生的 IL-27 通过 STAT1 依赖机制抑制 EAU 期间视网膜 Th17 的扩张[21]。IL-27 是一种功能灵活的细胞因子, 具有免疫抑制或免疫刺激特性, 发挥何种特性取决于其靶细胞的生理或分化状态。最近的研究检测了 IL-27 的两个亚单位 p28 和 Ebi3 的具体作用, 以确定 IL-27 截然相反的功能是否可以归因于一个特定的亚单位。具有生物活性的重组 IL-27p28 能够抑制原代 T 细胞的增殖。这些研究表明, 在 EAU 诱导时给予 IL-12p28 可以抑制 Th17 的扩张, 减轻 EAU 的病理状态[22]。IL-27p28/IL-12-p40 融合激酶中的 IL-12p40 是 IL-12 或 IL-23 细胞因子的亚单位, 通过与 IL-12 竞争 IL-12R α 发挥拮抗作用来作为同型二聚体分泌[23]。IL27p28 通过阻止 IL6 与 gp130 受体链的结合来拮抗 IL-6 [24]。因此,

IL-27p28/IL-12-p40 融合激酶以利用 IL-12p40 和 IL-27p28 蛋白的抑制活性, 抑制细胞的分化和炎症反应来抑制 EAU。同时, IL-27p28/IL-12-p40 融合激酶还抑制下游 IL-12R β 1 的信号传导, 这可能解释了 Th17 (由 IL-6 和 gp130 介导) 和 Th1 (由 IL-12R β 1 介导) 的抑制作用[22]。总的来说, IL-27p28/IL-12-p40 融合激酶通过抑制 IL-6 信号和 Th17 扩增, 可能使免疫应答向 Treg 分化倾斜, 从而产生免疫抑制。

单链 IL-35 亚单位(IL-12p35 和 Ebi3): 已有大量研究表明 IL-35 具有强大的免疫抑制功能[25]。IL-12p35 和 Ebi3 抑制 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞增殖, 它们具有独立于异二聚体 IL-35 的固有免疫抑制活性, 可用于治疗葡萄膜炎和其他自体炎症性疾病[26]。

3. 结论

在过去的二十年中, 眼免疫学和生物制剂的发展取得了显著的进展, 为这一潜在致盲性眼部疾病带来了靶向治疗模式的新时代。在这篇综述中, 我们总结了葡萄膜炎发生的一些关键机制, 并指出了可以用来减轻或调节葡萄膜炎的潜在治疗靶点。生物制剂的使用, 例如 TNF- α 抑制剂(英夫利昔单抗、阿达木单抗、依那西普、戈利木单抗、赛妥珠单抗), IL 阻滞剂(托珠单抗、达利珠单抗、阿那白滞素), 抗 CD20 治疗(利妥昔单抗)以及抗 CD28 治疗(阿巴西普)在不同程度上是有效的。在动物研究中, 由于 Th17 亚群的鉴定及其在人类和小鼠葡萄膜炎病因中的意义, 我们可将其用于治疗葡萄膜炎的治疗靶点。调节 Th17 发育的转录因子抑制剂、抑制 STAT3 的小合成化合物以及 SOCS 模拟物已经产生了较好的实验结果, 但是应用于临床仍需要大量的实验支持。

参考文献

- [1] Amadi-Obi, A., Yu, C.R., Liu, X., Mahdi, R.M., Clarke, G.L., Nussenblatt, R.B., Gery, I., Lee, Y.S. and Egwuagu, C.E. (2007) TH17 Cells Contribute to Uveitis and Scleritis and Are Expanded by IL-2 and Inhibited by IL-27/STAT1. *Nature Medicine*, **13**, 711-718. <https://doi.org/10.1038/nm1585>
- [2] Oh, H.M., Yu, C.R., Lee, Y., Chan, C.C., Maminishkis, A. and Egwuagu, C.E. (2011) Autoreactive Memory CD4+ T Lymphocytes That Mediate Chronic Uveitis Reside in the Bone Marrow through STAT3-Dependent Mechanisms. *The Journal of Immunology*, **187**, 3338-3346. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1004019>
- [3] Takeuchi, M. (2013) A Systematic Review of Biologics for the Treatment of Noninfectious Uveitis. *Immunotherapy-Uk*, **5**, 91-102. <https://doi.org/10.2217/imt.12.134>
- [4] Podojil, J.R. and Miller, S.D. (2013) Targeting the B7 Family of Co-Stimulatory Molecules: Successes and Challenges. *Biodrugs*, **27**, 1-13. <https://doi.org/10.1007/s40259-012-0001-6>
- [5] Lechner, M.G., Russell, S.M., Bass, R.S. and Epstein, A.L. (2011) Chemokines, Costimulatory Molecules and Fusion Proteins for the Immunotherapy of Solid Tumors. *Immunotherapy-Uk*, **3**, 1317-1340. <https://doi.org/10.2217/imt.11.115>
- [6] Ford, M.L., Adams, A.B. and Pearson, T.C. (2014) Targeting Co-Stimulatory Pathways: Transplantation and Autoimmunity. *Nature Reviews Nephrology*, **10**, 14-24. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.183>
- [7] Trivedi, A. and Katelaris, C. (2019) The Use of Biologic Agents in the Management of Uveitis. *Internal Medicine Journal*, **49**, 1352-1363. <https://doi.org/10.1111/imj.14215>
- [8] Bettelli, E., Korn, T. and Kuchroo, V.K. (2007) Th17: The Third Member of the Effector T Cell Trilogy. *Current Opinion in Immunology*, **19**, 652-657. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2007.07.020>
- [9] Ivanov, I.I., Zhou, L. and Littman, D.R. (2007) Transcriptional Regulation of Th17 Cell Differentiation. *Seminars in Immunology*, **19**, 409-417. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.10.011>
- [10] Liu, X., Lee, Y.S., Yu, C.R. and Egwuagu, C.E. (2008) Loss of STAT3 in CD4+ T Cells Prevents Development of Experimental Autoimmune Diseases. *The Journal of Immunology*, **180**, 6070-6076. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.9.6070>
- [11] Yu, C.R., Lee, Y.S., Mahdi, R.M., Surendran, N. and Egwuagu, C.E. (2012) Therapeutic Targeting of STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription 3) Pathway Inhibits Experimental Autoimmune Uveitis. *PLoS ONE*, **7**, e29742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029742>
- [12] Solt, L.A., Kumar, N., Nuhant, P., Wang, Y., Lauer, J.L., Liu, J., Istrate, M.A., Kamenecka, T.M., Roush, W.R., Vi-

- dovic, D., Schurer, S.C., Xu, J., Wagoner, G., Drew, P.D., Griffin, P.R. and Burris, T.P. (2011) Suppression of TH17 Differentiation and Autoimmunity by a Synthetic ROR Ligand. *Nature*, **472**, 491-494. <https://doi.org/10.1038/nature10075>
- [13] Huh, J.R., Leung, M.W., Huang, P., Ryan, D.A., Krout, M.R., Malapaka, R.R., Chow, J., Manel, N., Ciofani, M., Kim, S.V., Cuesta, A., Santori, F.R., Lafaille, J.J., Xu, H.E., Gin, D.Y., Rastinejad, F. and Littman, D.R. (2011) Digoxin and Its Derivatives Suppress TH17 Cell Differentiation by Antagonizing ROR γ Activity. *Nature*, **472**, 486-490. <https://doi.org/10.1038/nature09978>
- [14] Greenhalgh, C.J. and Hilton, D.J. (2001) Negative Regulation of Cytokine Signaling. *Journal of Leukocyte Biology*, **70**, 348-356.
- [15] Jo, D., Liu, D., Yao, S., Collins, R.D. and Hawiger, J. (2005) Intracellular Protein Therapy with SOCS3 Inhibits Inflammation and Apoptosis. *Nature Medicine*, **11**, 892-898. <https://doi.org/10.1038/nm1269>
- [16] Neuwirt, H., Pühr, M., Santer, F.R., Susani, M., Doppler, W., Marcias, G., Rauch, V., Brugger, M., Hobisch, A., Kenner, L. and Culig, Z. (2009) Suppressor of Cytokine Signaling (SOCS)-1 Is Expressed in Human Prostate Cancer and Exerts Growth-Inhibitory Function through Down-Regulation of Cyclins and Cyclin-Dependent Kinases. *The American Journal of Pathology*, **174**, 1921-1930. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.080751>
- [17] Flowers, L.O., Johnson, H.M., Mujtaba, M.G., Ellis, M.R., Haider, S.M. and Subramaniam, P.S. (2004) Characterization of a Peptide Inhibitor of Janus Kinase 2 That Mimics Suppressor of Cytokine Signaling 1 Function. *The Journal of Immunology*, **172**, 7510-7518. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.172.12.7510>
- [18] Waiboci, L.W., Ahmed, C.M., Mujtaba, M.G., Flowers, L.O., Martin, J.P., Haider, M.I. and Johnson, H.M. (2007) Both the Suppressor of Cytokine Signaling 1 (SOCS-1) Kinase Inhibitory Region and SOCS-1 Mimetic Bind to JAK2 Autophosphorylation Site: Implications for the Development of a SOCS-1 Antagonist. *The Journal of Immunology*, **178**, 5058-5068. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.8.5058>
- [19] Ahmed, C.M., Dabelic, R., Martin, J.P., Jager, L.D., Haider, S.M. and Johnson, H.M. (2010) Enhancement of Antiviral Immunity by Small Molecule Antagonist of Suppressor of Cytokine Signaling. *The Journal of Immunology*, **185**, 1103-1113. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902895>
- [20] Vignali, D.A. and Kuchroo, V.K. (2012) IL-12 Family Cytokines: Immunological Playmakers. *Nature Immunology*, **13**, 722-728. <https://doi.org/10.1038/ni.2366>
- [21] Lee, Y.S., Amadi-Obi, A., Yu, C.R. and Egwuagu, C.E. (2011) Retinal Cells Suppress Intraocular Inflammation (Uveitis) through Production of Interleukin-27 and Interleukin-10. *Immunology*, **132**, 492-502. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03379.x>
- [22] Wang, R.X., Yu, C.R., Mahdi, R.M. and Egwuagu, C.E. (2012) Novel IL27p28/IL12p40 Cytokine Suppressed Experimental Autoimmune Uveitis by Inhibiting Autoreactive Th1/Th17 Cells and Promoting Expansion of Regulatory T Cells. *Journal of Biological Chemistry*, **287**, 36012-36021. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.390625>
- [23] Gillessen, S., Carvajal, D., Ling, P., Podlaski, F.J., Stremlo, D.L., Familletti, P.C., Gubler, U., Presky, D.H., Stern, A.S. and Gately, M.K. (1995) Mouse Interleukin-12 (IL-12) p40 Homodimer: A Potent IL-12 Antagonist. *European Journal of Immunology*, **25**, 200-206. <https://doi.org/10.1002/eji.1830250133>
- [24] Stumhofer, J.S., Tait, E.D., Quinn, W.R., Hosken, N., Spudy, B., Goenka, R., Fielding, C.A., O'Hara, A.C., Chen, Y., Jones, M.L., Saris, C.J., Rose-John, S., Cua, D.J., Jones, S.A., Elloso, M.M., Grotzinger, J., Cancro, M.P., Levin, S.D. and Hunter, C.A. (2010) A Role for IL-27p28 as an Antagonist of gp130-Mediated Signaling. *Nature Immunology*, **11**, 1119-1126. <https://doi.org/10.1038/ni.1957>
- [25] Collison, L.W., Workman, C.J., Kuo, T.T., Boyd, K., Wang, Y., Vignali, K.M., Cross, R., Sehy, D., Blumberg, R.S. and Vignali, D.A. (2007) The Inhibitory Cytokine IL-35 Contributes to Regulatory T-Cell Function. *Nature*, **450**, 566-569. <https://doi.org/10.1038/nature06306>
- [26] Wang, R.X., Yu, C.R., Dambuza, I.M., Mahdi, R.M., Dolinska, M.B., Sergeev, Y.V., Wingfield, P.T., Kim, S.H. and Egwuagu, C.E. (2014) Interleukin-35 Induces Regulatory B Cells That Suppress Autoimmune Disease. *Nature Medicine*, **20**, 633-641. <https://doi.org/10.1038/nm.3554>