

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

farne kirurger, mens alloplastik kræver en højere specialiseringsgrad.

Korrespondance: *Tine Jochewet Ravn Dimon*, Østergårds Alle 49, DK-5250 Odense SV. E-mail: jochewet@hotmail.com

Antaget: 5. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Sneppen O, Bunger C, Hvid I (red.). Ortopædisk kirurgi. FADLs Forlag, 5. udg., 2002:497.
2. Nymark T, JM Lauritsen, Ovesen O. Decreasing incidence of hip fracture in the Funen County, Denmark. *Acta Orthop* 2006;77(1):109-13.
3. Dansk Sygeplejeråd, Dansk Ortopædisk Selskab, Den Faglige Sammenlutning for ortopædkirurgiske sygeplejersker et al. Referenceprogram om hoftebrud behandling, pleje og genoptræning af patienter med hoftebrud, 1999.
4. Laursen JO. Treatment of intracapsular fractures of the femoral neck in Denmark: Trends in indications over the past decade. *Acta Orthop Belgica* 1999; 65:478-84.
5. Raaymakers EL. Fractures of the femoral neck: a review and personal statement. *Acta Chir Ortop Traumatol Chec* 2006;73(1):45-9.
6. Tidermark J, Zethraeus N, Svensson O. Quality of life related to fracture displacement among elderly patients with femoral neck fractures treated with internal fixation. *J Ortop Trauma* 2002;16(1):34-8.
7. Blomfeldt R, Tornkvist H, Ponzer S. Comparison of internal fixation with total hip replacement for displaced femoral neck fractures. Randomized, controlled trial performed at four years. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87: 1680-8.
8. Healy WL, Iorio R. Total hip arthroplasty: optimal treatment for displaced femoral neck fractures in elderly patients. *Clin Ortop Relat Res* 2004;429: 43-8.
9. Parker MJ, Gurusamy K. Internal fixation versus arthroplasty for intracapsular proximal femoral fractures in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4): CD001708.
10. Frihagen F, Nordsletten L, Madsen JE. Hemiarthroplasty or internal fixation for intracapsular displaced femoral neck fractures: randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:1251-4.
11. Astrand J, Thorngren KG, Tagil M. One fracture is enough! Experience with a prospective and consecutive osteoporosis screening program with 239 fracture patients. *Acta Ortop* 2006;77(1):1-2.
12. Det nationale Indikatorprojekt. Regional auditrapport 2007, Region Syddanmark, 2007.

Immunsystemet og øjet

Læge Carsten Faber & lektor Mogens Holst Nissen

Københavns Universitet, Panum Institutet,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet,
Institut for International Sundhed, Immunologi og Mikrobiologi

Resume

Øjets særstatus i forhold til immunsystemet beror på et væld af overlappende anatomiske, fysiologiske og immunologiske mekanismer. Disse mekanismer bevirker tilsammen, at øjets fine anatomi beskyttes mod synstruende inflammation og infektion. I stedet for inflammation inducerer antigen i øjet via milten en art tolerance. Fordi denne tolerance er antigenspecifik og systemisk, kan den muligvis udnyttes til behandling af immunologiske sygdomme.

Vævsfremmede celler i form af neoplasmer, transplanteret væv, autoantigener eller infektion med mikroorganismer medfører i større eller mindre grad aktivering af immunsystemets innate og adaptive mekanismer, hvilket resulterer i et inflammatorisk immunsvær. I øjet kan dette immunsvær være destruktivt for synet. Her medfører uhæmmet inflammation dels destruktion af celler og strukturer, der har begrænset evne til regeneration, dels skrumpning af strukturer ved arvævsdannelse. I øjet vil dette resultere i, at lyset ikke fokuseres i plan med retina, og synet vil dermed blive nedsat.

Ofte opstår der faktisk ikke inflammation i øjet til trods for placering af antigener i øjets forskellige væv. Allerede i 1948

erkendte *Medawar*, at alloantigener placeret i øjets forkammer ikke inducerede inflammation og dermed ikke afstødningsreaktion. På denne baggrund foreslog han, at øjets særstatus skyldtes passiv immunologisk isolation, bl.a. i form af manglende lymfedrænage [1]. Siden da har man fundet ud af, at antigener i forkammeret bliver genkendt af immunsystemet, og at det systemiske immunapparat faktisk er særdeles aktivt. Imidlertid bliver der ikke dannet et konventionelt immunsvær, men snarere en form for tolerance mod antigenet [2]. Af denne årsag betegnes øjet som immunprivilegeret; et begreb, der er defineret med baggrund i transplantationsimmunologien som en forlænget – til tider varig – overlevelse af allogent transplanteret væv [3].

Der er beskrevet analoge immunprivilegerede forhold for glaslegemet og det subretinale rum, men de gælder ikke for hele øjet, f.eks. ikke for conjunctiva [4]. Tilsvarende mekanismer er beskrevet for andre organer, bl.a. hjernen, binyrerne, testes og den gravide uterus [3].

De specielle immunologiske forhold i øjet er grundlaget for, at man igennem de sidste 50 år har gennemført transplantation af cornea som en rutineoperation. I dag er corneatransplantation den hyppigst udførte transplantation af fast væv. Alene i USA udføres der ca. 32.000 allogene transplantationer årligt [5]. I et stort studie er graftoverlevelsen efter fem opgjort til 88% og efter ti år til 80% [6] til trods for, at der oftest ikke er blevet anvendt vævsforlig eller systemiske immunsuppressiva. I Danmark udføres der årligt ca. 150 transplantationer med en tilsvarende succesrate [7, 8].

Væv fra immunprivilegerede organer kan i sig selv be-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tegnes som immunprivilegeret. Dele af cornea kan således undergå forlænget overlevelse efter allogen transplantation til et immunokompetent område [9]. Dette kan tages som et bevis for, at det ikke alene er fysiske forhold som blod-okulær-barrieren og manglende lymfedrænage, der ligger bag immunprivilegiet [10].

Forståelsen af immunprivilegiet er stadig ikke komplet. Særligt hvad angår forholdene i øjet, har man dog gennem de seneste ca. 30 år på baggrund af funktionelle dyremodeller på især mus kunnet karakterisere en hel række ansvarlige passive og aktive faktorer, der tilhører både det innate og adaptive immunsystem (Tabel 1). Ud over de rent fysiske forhold findes der i det indre øje således et væld af cellebundne og opløselige immunregulerende faktorer, hvis samtidige tilstedeværelse skaber et immunregulerende mikromiljø, der på den ene side beskytter øjets anatomi mod ødelæggende inflammation og på den anden side beskytter mod infektion [3]. Man mener, at de samme forhold gælder i det humane system.

Hensigten med denne oversigt er på baggrund af centrale originalartikler og større oversigtsartikler at gennemgå den nuværende viden på området. Materialet er fundet ved søgning på Medline og internettet med relevante nøgleord inden for hvert af nedenstående afsnit.

Fysiske forhold

Blod-okulær-barrierer

Der er to større barrierer mellem det systemiske kredsløb og indre dele af øjet: blod-kammervæske-barrieren og blod-retina-barrieren. Blod-kammervæske-barrieren er lokaliseret til den forreste del af øjet. Den består af to cellelag, der er forstærket af *tight junctions*: endotelceller i blodkar i iris samt det indre upigmenterede epitellag i corpus ciliaris. Barrieren er ikke fuldstændig tæt, men den virker som et filter [11].

I den bagerste del af øjet findes blod-retina-barrieren. Den består dels af endotelceller i retinale blodkar, der adskiller retina fra plasma, dels af retinale pigmentepitelceller, der adskiller retina fra det karrige choroidea [11]. Også blod-retina-barrieren er forstærket af *tight junctions*, og denne barriere er ligeledes heller ikke absolut. Således kan bl.a. T-celler trænge igennem [12]. Imidlertid er det påvist, at de retinale pigmentepitelceller har en række neutraliserende effekter på T-celler [13]. Da T-celler kun kan trænge ind i øjet gennem

passage af det retinale pigmentepitellag, kan dette derfor opfattes som en specifik og funktionel immunologisk barriere [12].

Drænage af lymfe- og kammervæske

Almindeligvis antages det, at øjet er isoleret fra lymfesystemet. Imidlertid er det i enkelte tilfælde lykkedes at påvise konjunktivale og uveosklerale lymfekar, som drænerer til submandibulære lymfeknuder [14]. Yderligere er det konstateret på mus, at intraokulært antigen i opløselig form kan genfindes i adskillige regionale lymfeknuder på hoved og hals [15]. Den funktionelle betydning af disse fund er uklar. Men eftersom man endnu ikke har kunnet påvise åbne lymfekar fra de immunprivilegerede zoner, som omfatter for-kammeret, glaslegemet eller det subretinale rum, så står det fast, at vævsvæske fra disse zoner dræneres til det venøse kredsløb.

Cellebundne faktorer af betydning for immunprivilegiet

Major Histocompatibility Complex

Den vigtigste funktion for *major histocompatibility complex*-kodede overflademolekyler (MHC I og II) er at præsentere egne eller fremmede antigene peptider, hvilket er en forudsætning for aktivering af T-celler. En begrænset ekspresion af MHC resulterer i mindre antigenkendelse og dermed mindre immunreaktivitet. I øjet er ekspresionen af både MHC I og II minimal [16].

Natural killer (NK)-celler er en komponent i det innate immunapparat og udgør et forsvar mod fremmede eller inficerede celler, der har en lav MHC I-ekspresion. Umiddelbart efter genkendelse udøver NK-celler således cytolyse af MHC I-negative celler. Den begrænsede ekspresion af MHC I i øjet disponerer derfor til NK-celle-medieret lyse. Endotelceller på cornea og retinale celler udtrykker imidlertid såkaldte MHC Ib-molekyler, der ikke kan præsentere antigen, men som specifikt kan hæmme NK-cellernes funktion [17]. Dermed er disse celler, der har en meget begrænset evne til at dele sig, dels beskyttet mod T-celle-medieret cytotoksisk angreb i tilfælde af virusinfektion, dels er de beskyttet mod NK-cellernes cytotoksiske kontrolfunktion.

Corneas status som immunprivilegeret væv knytter sig også til dette fænomen. Der er således ingen ekspresion af MHC I på corneas endotel, og alle lag i den centrale cornea mangler MHC II-ekspresion [18].

Komplementregulerende proteiner

Komplement udgør ligesom NK-cellerne en del af det innate immunsystem. Aktivering af komplementsystemet danner reaktive proteiner, som tiltrækker granulocytter og som medfører inflammation og vævsskade. Under normale forhold er komplementsystemet faktisk aktivt i øjet. Dets proteolytiske komplementkaskade bliver imidlertid konstant holdt i skak af komplementregulatoriske proteiner. Således har man påvist,

Tabel 1. Anatomiske, fysiologiske og immunologiske faktorer af betydning for de særlige immunologiske forhold i øjet.

Blod-okulær-barrierer
Nedsat lymfedrænage
Vævsvæske dræneres af blodkar
Nedsat ekspresion af <i>major histocompatibility complex</i> (MHC) I og II
Konstitutiv ekspresion af Fas-ligand
Immunsuppressivt mikromiljø
Tolerogene antigenpræsenterende celler

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

at cellerne i det indre af øjet udtrykker *membrane cofactor protein* (MCP/CD46), *decay-accelerating factor* (DAF/CD55) og *membrane inhibitor of reactive lysis* (MIRL/CD59), der alle hæmmer aktiveringen af komplement [19].

Fas-ligand og apoptose

Apoptose spiller en central rolle i immunsystemet. I modsætning til celledød ved nekrose med frigørelse af proinflammatoriske mediatorer, medfører apoptose kun meget begrænset inflammation. I øjet udtrykkes Fas-ligand (FasL) konstitutivt i cornea, retina, iris og corpus ciliaris. Ved interaktion med Fas-receptoren (Fas) induceres apoptose i den receptorbærende celle. Fas udtrykkes bl.a. på infiltrerende lymfocytter, og FasL/Fas er dermed en mekanisme, der er med til at begrænse inflammatoriske reaktioner i øjet [20]. Yderligere er det en væsentlig mekanisme bag den gode graftoverlevelse ved corneatransplantation. Transplantation af FasL-negative corneatransplantater i en musemodel medfører således afstødning i næsten alle tilfælde [21].

Der findes andre overflademolekyler, der ligesom FasL kan inducere apoptose. Hertil regnes bl.a. *TNF-related apoptosis-inducing ligand* (TRAIL). I øjet udtrykkes TRAIL konstitutivt på de samme strukturer, hvor man har påvist FasL. Det vil sige i nær forbindelse med blod-okulær-barriererne. Man har ikke kunnet påvise TRAIL-specifikke receptorer på normale celler, men kun på cancer- og på transformerede celler. Det formodes derfor, at TRAIL bidrager til tumorovervågning i øjet og fungerer som en kompensation for det lokalt hæmmede immunsystem. Betydningen af TRAIL er dog endnu uafklaret [20, 22].

Opløselige faktorer af betydning for immunprivilegiet

Kammervæsken virker i sig selv immunsupprimerende og antiinflammatorisk. Dette skyldes indhold af en lang række molekyler, bl.a. cytokinerne/kemokinerne *transforming growth factor-β* (TGF-β) og *macrophage migration inhibitory factor* (MIF) samt neuropeptiderne *α-melanocyte-stimulating hormone* (α-MSH), *vasoactive-intestinal peptide* (VIP), *calcitonin gene-related peptide* (CGRP) og somatostatin [23, 24].

Introduktion af antigen et givent sted i organismen resulterer i dannelse af et immunsvær. Når antigenet opfanges af professionelle antigenpræsenterende celler, kan det groft sagt resultere i to forskellige immunsvær: enten et cellemedieret eller et humoralt. Det cellulære medieres af T_H1-celler og er den type immunsvær, der resulterer i den kraftigste form for inflammation. Det humorale medieres af T_H2-celler og resulterer i antistofproduktion. Det er ikke fuldt klarlagt, hvad der afgør, om det enkelte antigen inducerer et T_H1- eller T_H2-medieret immunsvær. Men det er klart, at det bl.a. er en balance i cytokinprofilen, der er afgørende [25].

Interferon-γ (IFN-γ) er et af de cytokiner, der er central i udviklingen af et cellemedieret immunsvær. Kammervæskens indhold af immunsuppressive molekyler bevirker en hæm-

Faktaboks

Øjets funktion er afgørende afhængig af de billeddannende strukturers anatomiske relationer.

Immunsystemet udgør en potentiel trussel mod synet.

Anatomiske, fysiologiske og immunologiske mekanismer hindrer dannelsen af konventionel inflammation i øjet.

Disse mekanismer involverer dannelsen af en systemisk tolerans, der muligvis kan udnyttes til behandling af immunologiske sygdomme.

ning af T_H1-celler og dannelsen af IFN-γ og påvirker dermed balancen mellem et T_H1- og et T_H2-medieret immunsvær til fordel for minimal inflammation. Således vil antigen i øjet primært inducere et humoralt immunsvær. I de tilfælde, hvor der rettes et cellemedieret immunsvær mod antigen i øjet, bevirker de immunsuppressive molekyler yderligere en hæmning af centrale effektorceller som f.eks. makrofager og neutrofile granulocytter [24].

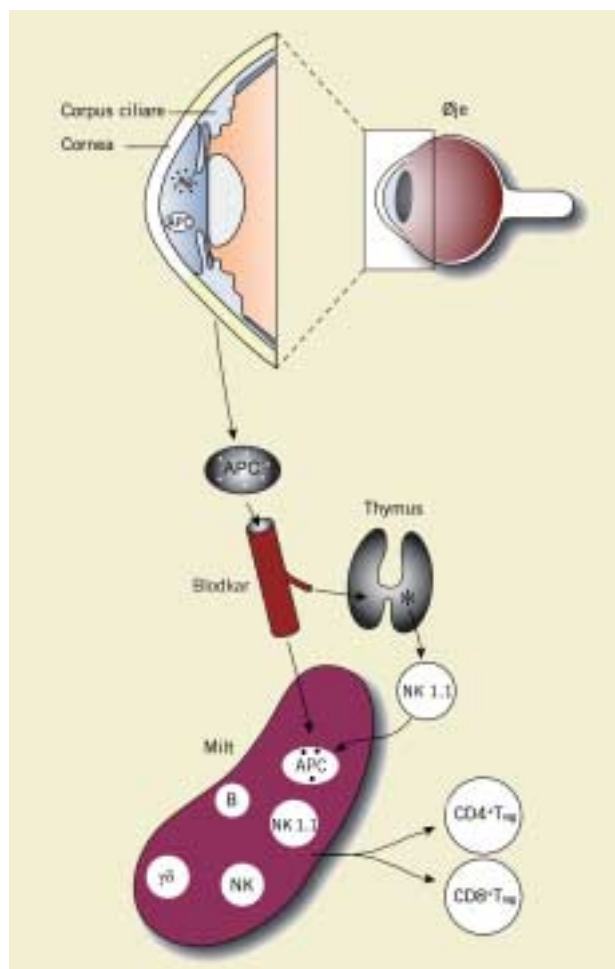
En del af de beskrevne cellebundne faktorer findes også i opløselig tilstand. Således indeholder den intraokulære væske også de komplementregulerende proteiner MCP, DAF og MIRL [26]. Og man finder opløselig FasL (sFasL), der er et kløvningsprodukt af det membranbundne FasL. sFasL binder også til Fas, men inducerer ikke apoptose. Funktionen af sFasL er ikke fuldstændigt klarlagt, men det er en mulighed, at sFasL afbalancerer den beskedne proinflammatoriske effekt af FasL [20].

MIF og TGF-β hæmmer derudover specifikt NK-cellernes cytolytiske funktion og udgør dermed en beskyttelse mod NK-cellemedieret lyses af celler med lav ekspresion af MHC I [23].

Endelig har kammervæskens indhold af især TGF-β betydning for de antigenpræsenterende cellers funktion og induktion af tolerance. Mere herom nedenfor.

Toleranceinducerende (tolerogene) antigenpræsenterende celler

Hvis antigen optræder i forkammeret, udløser det en lang række begivenheder, der munder ud i et systemisk, men afvigende immunsvær (**Figur 1**). Da de oprindelige studier i mus knyttede sig til antigen placeret i forkammeret, er fænomenet benævnt *anterior chamber-associated immune deviation* (ACAID) [27]. En subtype af antigenpræsenterende celler (APC) er centrale for induktionen af ACAID. Disse celler findes bl.a. i iris og corpus ciliaris, hvor de er i nær kontakt med den immunregulerende kammervæske [28]. Kammervæskens indhold af særligt TGF-β har afgørende indflydelse på APC [29]. Men også forekomsten af FasL og komplement-



Figur 1. Milten fungerer som øjets regionale lymfeknude og er central i induktionen af den antigenspecifikke forkammerassocierede immundeviation benævnt *anterior chamber-associated immune deviation* (ACAID). Det ACAID-inducerende signal er indeholdt i de blodbårne antigenpræsenterende celler, der har opfanget antigenet i øjet.

Ag = antigen; APC = antigenpræsenterende celle; NK = *natural killer*-celle; B = B-celle; $\gamma\lambda$ = $\gamma\lambda$ -celle; $CD4^+T_{reg}$ = CD4-positiv regulatorisk T-celle; $CD8^+T_{reg}$ = CD8-positiv regulatorisk T-celle. Modifieret efter [29].

proteinet C3 er en forudsætning for, at APC kan inducere ACAID [20, 30].

24-48 timer efter optræden af antigenet i forkammeret vil disse APC migrere ud af øjet med kammervæsken gennem Schlemms kanal til det systemiske kredsløb, hvor de primært vil indfanges i den marginale zone i milten [29, 31]. Den meget sparsomme forekomst af drænage til lymfekar fra indre strukturer i øjet har formentlig betydning for, at disse APC netop vil opfanges i milten, der kan opfattes som øjets regionale lymfeknude. Imidlertid er det klart, at TGF- β har afgørende betydning. Man har således i en musemodel vist, at APC, der er udsat for antigenet i nærvær af TGF- β *in vitro* efter injektion vil migrere til milten [27].

En lille andel af APC vil blive opfanget i thymus i stedet for i milten. Dette medfører dannelse og frigivelse af NK1.1-celler, der ligeledes vil opfanges i milten [32].

I milten indgår APC i en selvforstærkende interaktion med adskillige celler, bl.a. $\gamma\delta$ -, NK-, NK1.1- og B-celler [31]. Dette vil inden for en uge efter optræden af antigenet resultere i dannelsen af to antigenspecifikke regulatoriske T-celle-populationer (T_{reg}), der er karakteriseret ved henholdsvis CD4 og CD8. Disse celler er de egentlige mediatorer af ACAID. $CD4^+T_{reg}$ fungerer i milten og andre sekundære lymfoide organer, hvor induktionen af et cellemedieret immunsvær hæmmes. $CD8^+T_{reg}$ hæmmer ekspresionen af et cellemedieret immunsvær bl.a. i øjet [27]. Således medfører ACAID, at induktion og ekspresion af et cellemedieret immunsvær hæmmes.

Man har eksperimentelt kunnet påvise ACAID hos mus, rotter, grise og aber, og man mener således, at det er en egenskab alle pattedyr, herunder mennesket, besidder [29].

Det er en forudsætning for induktionen af ACAID, at de nævnte organer, dvs. øje, thymus og milt, er intakte. Fjerner man et af organerne inden for 72 timer efter indgift af antigenet, udvikles der ikke ACAID, men - i de fleste tilfælde - i stedet et konventionelt immunsvær med inflammation som resultat [31]. De tre organer har det til fælles, at de er innervet af det sympatiske nervesystem. Dette faktum har ansporet til undersøgelser, der har klarlagt, at kemisk sympatekomi ligeledes hindrer induktion af ACAID [33].

Det er bemærkelsesværdigt, at det ACAID-inducerende signal kan isoleres og overføres til et andet individ. Hvis man således opfanger de APC'er, der optræder i blodet to døgn efter antigenindgift i forkammeret på én mus, kan man ved intravenøs overførsel af cellerne til en anden mus inducere antigenspecifik ACAID i denne [28].

Perspektiver

Ligesom de fleste komponenter, der betinger øjets immunprivilegium, ikke er unikke for øjet, så er T_{reg} ikke unikke for ACAID. Således mener man, at T_{reg} har en vigtig rolle for reguleringen mellem reaktivitet mod et fremmed antigen og tolerance over for autoantigener. Desuden kan T_{reg} opstå i andre perifere væv, og den regulatoriske funktion kan overgives til andre T-celler [34].

Imidlertid er det unikt for de ACAID-inducerede T_{reg} , at man har udviklet metoder til at inducere en antigenspecifik dannelse af disse *in vivo* i mus. Hvis man således inkuberer APC *in vitro* med antigenet i nærvær af TGF- β og siden injicerer sammenblandingen intravenøst, vil man i modtageren inducere dannelsen af de to nævnte T_{reg} , der inducerer tolerance mod det givne antigen [35].

Eftersom dannelsen af dette ACAID-inducerende signal foregår uden for organismen, så er induktionen af de tolerogene celler uafhængig af, om værtens immunsystem har mødt antigenet før, eller om der allerede er en igangværende inflammatorisk reaktion mod antigenet. Det er nærliggende at forestille sig de enorme potentialer i dette til behandling af afstødningssygdom mod et corneatransplantat eller autoimmun sygdom i øjet som uveitis. Man skal desuden bemærke,

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

at centrale dele af immunsystemet er med i dannelsen af disse T_{reg} . Den opnåede tolerance vil derfor være systemisk, og man kan således forestille sig, at det kan blive muligt at inducere tolerance mod alle kendte allo-, auto- og allergener i organismen. Dette kan eksempelvis være medvirkende til at beskytte mod afstødning af transplanterede organer, eller det kan være en specifik behandling af allergiske sygdomme med kendt allergen eller afhjælpelse af autoimmune sygdomme. Disse perspektiver ligger dog fortsat langt ude i fremtiden.

Korrespondance: Carsten Faber, Institut for International Sundhed, Immunologi og Mikrobiologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Panum Institut, DK-2200 København N. E-mail: carstenfaber@gmail.com

Antaget: 2. maj 2008
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Medawar P. Immunity to homologous grafted skin. III. The fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue and to the anterior chamber of the eye. *Br J Exp Pathol* 1948;29:58-69.
- Kaplan HJ, Streilein JW. Immune response to immunization via the anterior chamber of the eye. I. F. Lymphocyte-induced immune deviation. *J Immunol* 1977;118:809-14.
- Streilein JW. Peripheral tolerance induction: lessons from immune privileged sites and tissues. *Transplant Proc* 1996;28:2066-70.
- Jiang LQ, Jorquera M, Streilein JW. Subretinal space and vitreous cavity as immunologically privileged sites for retinal allografts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3347-54.
- Eye Bank Association of America. 2005 Statistical report on eye banking. www.restoreight.org/mar.2006.
- Thompson RW, Jr., Price MO, Bowers PJ et al. Long-term graft survival after penetrating keratoplasty. *Ophthalmology* 2003;110:1396-1402.
- Andersen J, Ehlers N. Corneal transplantation using 4-week banked donor material. Long-term results. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1987;65:293-9.
- Ehlers N. European eye bank association. www.eeba.net/denmark.pdf (apr. 2000).
- Hori J, Joyce NC, Streilein JW. Immune privilege and immunogenicity reside among different layers of the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3032-42.
- Nissen MH, Röpke C. Innate and adaptive immunity of the eye. *Advances in Organ Biology* 2006;10:291-305.
- Cunha-Vaz JG. The blood-ocular barriers: past, present, and future. *Doc Ophthalmol* 1997;93:149-157.
- Streilein JW. Ocular immune privilege: the eye takes a dim but practical view of immunity and inflammation. *J Leukoc Biol* 2003;74:179-85.
- Kaestel CG, Lovato P, Odum N et al. The immune privilege of the eye: human retinal pigment epithelial cells selectively modulate T-cell activation in vitro. *Curr Eye Res* 2005;30:375-83.
- Hoffmann F, Zhang EP, Mueller A et al. Contribution of lymphatic drainage system in corneal allograft rejection in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001;239:850-8.
- Camelo S, Kezic J, Shanley A et al. Antigen from the anterior chamber of the eye travels in a soluble form to secondary lymphoid organs via lymphatic and vascular routes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:1039-46.
- Abi-Hanna D, Wakefield D, Watkins S. HLA antigens in ocular tissues. I. In vivo expression in human eyes. *Transplantation* 1988;45:610-3.
- Niederhorn JY, Chiang EY, Ungchusri T et al. Expression of a nonclassical MHC class Ib molecule in the eye. *Transplantation* 1999;68:1790-9.
- Streilein JW, Stein-Streilein J. Does innate immune privilege exist? *J Leukoc Biol* 2000;67:479-87.
- Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ et al. Chronic low level complement activation within the eye is controlled by intraocular complement regulatory proteins. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3492-502.
- Ferguson TA, Griffith TS. The role of Fas ligand and TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) in the ocular immune response. *Chem Immunol Allergy* 2007;92:140-54.
- Stuart PM, Griffith TS, Usui N et al. CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis is necessary for corneal allograft survival. *J Clin Invest* 1997;99:396-402.
- Lee HO, Herndon JM, Barreiro R et al. TRAIL: a mechanism of tumor surveillance in an immune privileged site. *J Immunol* 2002;169:4739-44.
- Apte RS, Sinha D, Mayhew E et al. Cutting edge: role of macrophage migration inhibitory factor in inhibiting NK cell activity and preserving immune privilege. *J Immunol* 1998;160:5693-6.
- Taylor AW. Ocular immunosuppressive microenvironment. *Chem Immunol Allergy* 2007;92:71-85.
- Janeway CA, Travers P, Walport M et al. *Immunobiology* 6th ed. edition Garland Publishing: 2005.
- Sohn JH, Kaplan HJ, Suk HJ et al. Complement regulatory activity of normal human intraocular fluid is mediated by MCP, DAF, and CD59. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:4195-202.
- Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nat Rev Immunol* 2003;3:879-89.
- Wilbanks GA, Streilein JW. Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). 1. Evidence that an antigen-specific, ACAID-inducing, cell-associated signal exists in the peripheral blood. *J Immunol* 1991;146:2610-7.
- Streilein JW, Masli S, Takeuchi M et al. The eye's view of antigen presentation. *Hum Immunol* 2002;63:435-43.
- Sohn JH, Bora PS, Suk HJ et al. Tolerance is dependent on complement C3 fragment iC3b binding to antigen-presenting cells. *Nat Med* 2003;9:206-12.
- Niederhorn JY. The induction of anterior chamber-associated immune deviation. *Chem Immunol Allergy* 2007;92:27-35.
- Wang Y, Goldschneider I, O'Rourke J et al. Blood mononuclear cells induce regulatory NK T thymocytes in anterior chamber-associated immune deviation. *J Leukoc Biol* 2001;69:741-6.
- Li X, Taylor S, Zegarelli B et al. The induction of splenic suppressor T cells through an immune-privileged site requires an intact sympathetic nervous system. *J Neuroimmunol* 2004;153:40-9.
- Kelsen J, Hvas CL, Agnholt J et al. CD4+ CD25+ -regulatoriske T-celler og deres betydning for sygdomme hos mennesker. *Ugeskr Læger* 2006;168:32-7.
- Zhang-Hoover J, Stein-Streilein J. Therapies based on principles of ocular immune privilege. *Chem Immunol Allergy* 2007;92:317-27.