



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EXPRESION DE CD57+ EN
LINFOCITOS T EN PARS PLANITIS.**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA:

Dra. Ma. de Lourdes García Moreno

CON NUMERO DE REGISTRO

327.2005

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
DE: INMUNOLOGIA CLINICA Y ALERGIA**

ASESORES DE TESIS

Dr. Javier Gómez Vera.

Dr. en C. Enrique Rojas Ramos.

M. en C. Norma e. Martínez Jiménez.

Dra. en C. Ma. Del Carmen Jiménez Martínez.



2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

| | |
|---|------------|
| Resumen | A3 |
| Introducción | A3 |
| Planteamiento del problema | A4 |
| Objetivos | A6 |
| Material y metodos | A7 |
| Resultados | A8 |
| Conclusiones | A9 |
| Bibliografía | A11 |

INTRODUCCION

En 1995, la Organización Mundial de la Salud estimó que aproximadamente 38 millones de personas eran ciegas y 110 millones tuvieron disminución de la agudeza visual de manera importante. Para 1997 el número aproximado de personas ciegas a nivel mundial aumentó a 45 millones. Las causas de ceguera más frecuentes son degeneración retiniana, alteraciones congénitas, diabetes mellitus, uveítis y accidentes (1). Los mecanismos fisiopatológicos que conducen a ceguera en la degeneración retiniana y diabetes mellitas han sido ampliamente estudiados, sin embargo aquellos relacionados con la genética como las alteraciones congénitas y con la inmunología como las uveítis, apenas comienzan a ser estudiados. En este sentido y debido a que las uveítis son una causa muy frecuente de consulta oftalmológica, en este trabajo nos enfocamos al estudio de las mismas.

La incidencia de uveítis en países desarrollados es aproximadamente de 15 a 17 casos por cada 100 000 habitantes, donde las uveítis intermedias representan el 13% del total de las uveítis, sin predominio aparente de género (32). En México, en un estudio llevado a cabo por el Servicio de Úvea del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana se encontró que la frecuencia de las uveítis intermedias es cercana al 20% y que dentro de estas la pars planitis contribuye con el 14% de los casos; además de que en ese estudio se encontró mayor frecuencia en hombres que en mujeres, siendo la mayor parte de los pacientes menores de 20 años de edad (2). Se determinó que la edad de comienzo de los signos y síntomas es a los 6 años, mientras que la edad al diagnóstico es alrededor de los 10 años. Las diferencias en la frecuencia y de predominio de género de PP en nuestro medio pudieran explicarse por una predisposición genética, en este sentido en el estudio de Alaez y cols y con el fin de determinar la participación de los alelos DRB1, DQA1 y DQB1 en la expresión de PP, encontraron que el haplotipo HLA clase II típico en mexicanos mestizos relacionado con PP fue DRB1 *802, DQA1 *0401, DQB1 *0402 confiriendo un riesgo de 2.7; reportando además que HLA- DRB1 *0802 se encontraba incrementado en el sexo masculino.(13) En otros estudios realizados en poblaciones diferentes a la mexicana se ha encontrado que el HLA-B51 también se encuentra asociado a esclerosis múltiple y PP.

En general las uveítis se clasifican de acuerdo a la zona anatómica afectada: Así tenemos uveítis anterior (iritis, ciclitis anterior e iridociclitis); uveítis intermedia (pars planitis, ciclitis posterior, hialitis, retinocoroiditis basal, uveítis periférica); uveítis posterior (coroiditis focal, multifocal o difusa, coriorretinitis, retinocoroiditis o neurouveítis) y por último panuveítis (Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada) (2). De estas, las uveítis intermedias como la Pars Planitis son muy severas porque afectan a niños.

El término se usó por vez primera en 1960 por Welch y describe un síndrome caracterizado por una inflamación periférica del segmento posterior, opacidades vítreas y edema en el polo posterior (4). En 1950 Schepens describió la misma condición llamándola “uveítis periférica”, siendo el dato principal la acumulación de exudados inflamatorios amarillo-grisáceos originados primariamente en la región de la pars plicata, pars plana y la periferia de la retina (5).

A lo largo de la historia se le ha denominado como ciclitis, biciclitis periférica, ciclitis crónica y vitritis (6-7). Para 1987, el Grupo Internacional de Estudio de la Uveítis introdujo el término de Uveítis Intermedia (8). Actualmente, esta denominación se utiliza para describir a pacientes en los cuales la lesión principal es la presencia de exudados inflamatorios o células vítreas en la pars plana; condensación vítrea sobre la periferia inferior de la retina, pudiendo desarrollar vasculitis retiniana periférica en ambos ojos (3). La inflamación se puede asociar con iridociclitis de Fuchs y otras enfermedades sistémicas como espondilitis anquilosante, síndrome de Reiter, enfermedad de Behcet, esclerosis múltiple (EM) y colitis ulcerativa (9).

La pars planitis es una uveítis intermedia caracterizada por una inflamación idiopática, insidiosa y crónica, la disminución de la agudeza visual puede ser severa si se retrasa el diagnóstico y el manejo terapéutico (1). Por lo general es bilateral, aunque de gravedad asimétrica. El curso clínico es variable, algunos pacientes sufren un único episodio leve, pero la mayoría tiene una evolución tórpida, con exacerbaciones y remisiones incompletas (3).

El cuadro clínico generalmente es un niño o adulto joven, que manifiesta disminución lentamente progresiva de la agudeza visual, visualización de puntos, líneas u objetos (miodesopsias), ojo rojo y dolor leve en uno o ambos ojos. Las células vítreas se acumulan para formar copos o bancos de nieve dependiendo la cantidad de exudado inflamatorio acumulado que se presente principalmente en la porción inferior del fundus (2-3). Dentro de las complicaciones están las cataratas subcapsulares posteriores y el edema macular cistoide. En casos extremos, puede haber neovascularización retiniana (10).

En cuanto a la base inmunológica se han encontrado linfocitos T cooperadores (T CD4+) en los infiltrados periféricos de los vasos retinianos y en los bancos de nieve, dirigiendo la especificidad de su respuesta contra antígenos oculares localizados en la interfase vitreoretiniana (vasos sanguíneos retinianos, cuerpo ciliar o pars plana); dichos antígenos pueden ser endógenos como las proteínas asociadas a la melanina uveal, la proteína retinoide interfotorreceptora (IRBP) y el antígeno soluble retiniano (S-Ag); y exógenos, como virus, hongos, entre otros (15).

Los linfocitos que han migrado al ojo liberan mediadores químicos como citocinas y quimiocinas, que contribuyen al daño visual. Barton *et al* (16) observaron cambios en la cinética de los transcritos de mRNA para IL-2, IFN- γ e IL-4 las cuales se expresaron tempranamente, mientras que el mRNA para IL-10 se expresó tardíamente durante una uveorretinitis autoinmune. Estas observaciones sugieren que los infiltrados de linfocitos T, son predominantemente Th1 y promueven la respuesta celular en ojo, mientras que la supresión Th1 trae consigo la reducción de la inflamación (17).

La activación de la respuesta inmunitaria a nivel local genera exudados inflamatorios en los cuales se encuentra una gran cantidad de colágeno, laminina y elementos gliales que son percibidos por el paciente en forma de puntos, líneas u objetos en su campo visual (18-19). La activación de la respuesta inmunitaria no se restringe a nivel local ya que [Murphy CC et al.](#) (20). reportaron que la expresión de CD69+ está incrementado linfocitos T CD4+. CD69+ es un marcador de activación celular temprana pues aparece aproximadamente a las 4 h posterior a la activación con un pico de expresión a las 48 h. (21) Existen otros marcadores asociados a estimulación crónica de la respuesta inmunitaria como CD57+ (22).

CD57+ es un polisacárido sulfatado SO₄-3GlcA β 1, 3Gal β 1,4GlcNAc (también conocido como HNK-1 o Leu-7), que está presente en diferentes superficies celulares como glicoproteínas o glicolípidos (23) y en linfocitos T no convencionales (24). Se ha reportado que los glicolípidos que expresan CD57+ funcionan como ligandos para L-selectina, P-selectina (25), IL-6 (26), y proteoglicanos del sistema nervioso (27). Las subpoblaciones celulares que coexpresan CD57+ en su superficie, se han relacionado con estimulación crónica de la respuesta inmunitaria, sugiriéndose que la expresión de CD57+ puede ser un marcador de memoria tardía en linfocitos T (22-28). Sin embargo el verdadero significado funcional de esta subpoblación celular aún es incierto. En los últimos años se ha descrito que el incremento en la expresión de CD57+ en linfocitos T correlaciona con enfermedades En particular la expresión de CD57+ en linfocitos T, en VIH y AR se ha asociado con el estado de actividad de la enfermedad (30-31).

Debido a que durante las respuestas inmunológica crónicas existen diferencias en las subpoblaciones celulares, caracterizadas por un incremento en la expresión de CD57 +y que esta molécula se encuentra expresada en enfermedades crónicas, este trabajo pretende estudiar si durante la Pars Planitis que es una uveítis intermedia que tiene una evolución clínica crónica, existe un aumento de las subpoblaciones que expresan CD57+.

RESUMEN

ANTECEDENTES: Pars planitis es un tipo de uveítis intermedia y su presentación clínica es crónica e insidiosa. Las causas de PP aún son desconocidas, sin embargo se ha sugerido la participación de linfocitos T con un rol importante en el desarrollo de la enfermedad.

En años pasados se han reportado algunas condiciones patológicas caracterizadas por la persistencia del antígeno o cronicidad y que están asociadas con la expresión una molécula denominada CD57+ en linfocitos T.

MATERIAL Y METODOS: Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, transversal, comparativo y abierto en pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Pars Planitis entre los 10 y 40 años de edad del servicio de Úvea del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana. Veinte pacientes (10 pacientes por grupo) fueron incluidos en este estudio. Bajo consentimiento informado, se tomó una muestra sanguínea, a partir de la cual se aislaron las células mononucleares, posteriormente estas fueron incubadas con anticuerpos monoclonales conjugados a un fluorocromo y dirigidos contra CD4+, CD8+ y CD57+. Se eliminaron 3 pacientes puesto que no se consiguieron muestras de controles similares a edad y sexo.

Los resultados fueron analizados por citometría de flujo y el análisis estadístico fue realizado con la t Student y expresado en media y error estándar.

RESULTADOS: El porcentaje de células T CD4+ en pacientes con PP fue de 47%±5 contra 41% ± 5 en grupo control; las células T CD8+ en pacientes con PP fue de 35%±4 contra 30% ±4 en grupo control; las células T CD57+(HNK-1) en PP fue de 31% ±6 contra 10%±3 en sujetos control (p=0.007); CD4+CD57+ en PP fue de 6% ±1 contra 2±0.1 en controles (p=0.02); las células T CD8+CD57+ en PP fue de 12%±2 contra 5%±0.6 en grupo control (p=0.0007).

SUMMARY

BACKGROUND. Pars planitis (PP) is a type of intermediate uveitis. The clinical presentation of PP is chronic and insidious. Despite the cause of PP remains unknown, it has been suggested that participation of T cells could play an important role in the development of the disease. In the last years it has been reported that some pathological conditions characterized by the antigen persistence or chronicity are associated with the expansion of unconventional T cells bearing the sulphated polysaccharide HNK-1. The aim of this work was to evaluate the expression of CD57+ HNK-1 on T cells from patients with PP.

MATERIALS AND METHODS. We determined on peripheral blood mononuclear cells from 10 patients with PP and 10 age-matched healthy controls (HC) the expression of CD4+, CD8+, and CD57+ using monoclonal antibodies conjugated to fluorochrome. Results were analyzed by flow-cytometry and t Student test was used for statistical analysis, expressed en mean and error deviation of mean.

RESULTS: CD4+ T cells in PP patients was $47\% \pm 5$ vs $41\% \pm 5$ in HC; CD8+ T cells in PP patients was $35\% \pm 4$ vs $30\% \pm 4$ in HC; HNK-1+ T cells in PP patients was $31\% \pm 6$ vs $10\% \pm 3$ in HC ($p=0.007$); CD4+HNK-1+ T cells in PP patients was $6\% \pm 1$ vs 2 ± 0.1 in HC ($p=0.02$); CD8+HNK-1+ T cells in PP was $12\% \pm 2$ vs $5\% \pm 0.6$ ($p=0.007$).

CONCLUSIONS: The function of HNK-1+ T cells remains unknown, some authors have suggested that expression of HNK-1 on T cells is a differentiation event in late immune responses, others authors have suggested that T cells bearing HNK-1 are effectors cells in process of migration to areas of inflammation. Our findings showed that HNK-1+ T cells are increased in PP patients, suggesting that HNK-1+ T cells could play a role in the pathogenesis of immune injury in PP.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Determinación de subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con Pars Planitis

OBJETIVOS:

- Determinar linfocitos T CD57 en pacientes con Pars planitis

MATERIAL Y METODOS:

De la clínica de Úvea del Instituto de Oftalmología Fundación Conde de Valenciana se seleccionaron a pacientes con diagnóstico de Pars Planitis y sujetos sanos, descartándose que éstos últimos no presentaran algún tipo de padecimiento oftalmológico, fueron en total 20 pacientes (10 por grupo).

Se excluyeron a tres pacientes puesto que no se encontraron muestras sanguíneas de controles similares a edad y sexo.

Bajo consentimiento informado se procedió a toma muestra sanguínea consistiendo en 10 ml con anticoagulante EDTA mediante punción venosa, procediendo a la separación de células mononucleares.

OBTENCION DE CELULAS MONONUCLEARES.

Una vez obtenida la muestra sanguínea se procedió a la separación de células mononucleares con Ficoll-Hypaque 1077, se centrifugó durante 30 min a 1500 rpm y 19 °C obteniéndose un botón celular para ser lavado con PBS al 1%, centrifugándose por segunda ocasión durante 5 min a 1500 rpm y 4 °C, procediendo al marcaje celular.

CITOMETRIA DE FLUJO.

Las células mononucleares fueron marcadas de la siguiente manera; con fluorocromos CD4 unido a Percy5 o CD8 PerCy5 y CD57+ Isotiocianato de Fluoresceina, para ser leído en citómetro de flujo FACScalibur con el software Cell Quest y expresado en % celular positivo a cada fluorocromo.

RESULTADOS

En el presente estudio evaluamos una población de 7 sujetos con diagnóstico de Pars Planitis activa y 7 sujetos sanos en edades comprendidas entre los 10 y 40 años, en el período de tiempo de marzo a agosto 2005, en el grupo testigo se incluyeron 5 sujetos del género masculino y 2 del género femenino.

Tabla 1. Datos demográficos de los sujetos que participaron en el estudio

| Pacientes con PP | Edad | Sujetos sanos | Edad |
|------------------|---------|---------------|---------|
| masculino | 10 años | Masculino | 11 años |
| masculino | 40 años | Masculino | 40 años |
| masculino | 13 años | Masculino | 12 años |
| femenino | 11 años | Femenino | 10 años |
| femenino | 15 años | Femenino | 15 años |
| masculino | 21 años | Masculino | 21 años |
| masculino | 21 años | Masculino | 21 años |

Los resultados de los datos demográficos indicaron que los pacientes con Pars Planitis que participaron en este estudio fueron pareados por edad, sexo, lugar de origen y residencia, con individuos con las mismas características mencionadas y que a la exploración oftalmológica no tuvieron datos de ningún tipo de uveítis o de alguna otra enfermedad ocular.

Una vez establecido que los individuos de ambos grupos tuvieron características demográficas similares, entonces se procedió a realizar el análisis de las poblaciones celulares de linfocitos T CD4 +y CD8+ en los grupos de estudio mediante citometría de flujo.

FRECUENCIA DE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T

La frecuencia de linfocitos T fue analizada por citometría de flujo, en células mononucleares obtenidas a partir de sangre periférica tal como fue descrito en material y métodos. Los resultados obtenidos mostraron que el porcentaje de linfocitos T CD4+ en pacientes con PP fue del $47\% \pm 5$ contra $41\% \pm 5$ en sujetos control. Al analizar el porcentaje de linfocitos T CD8+, encontramos que en pacientes con PP, el porcentaje fue de $35\% \pm 4$ contra $30\% \pm 4$ en sujetos sanos. Porcentaje expresado en media. (Figura 2).

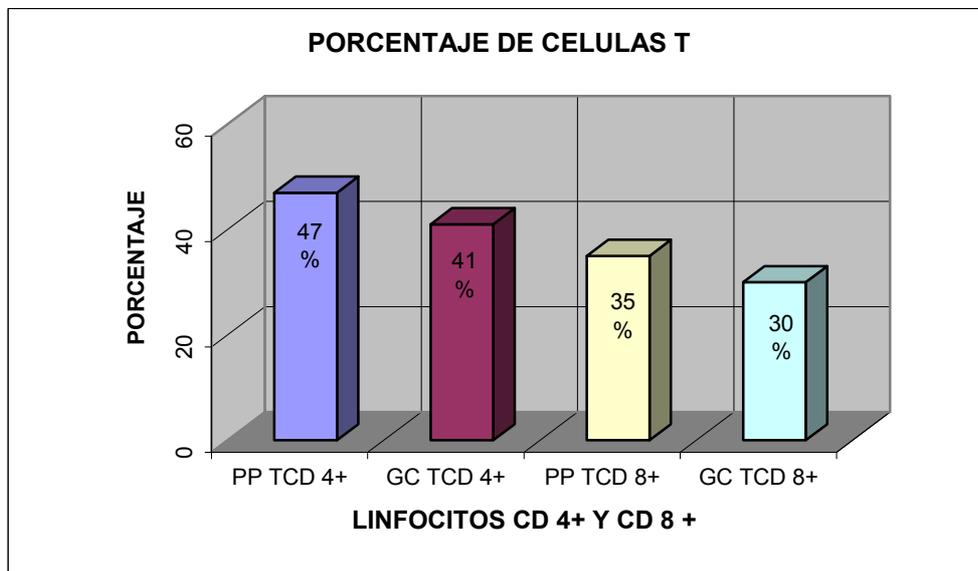


Figura. 2.- Porcentaje de subpoblaciones de linfocitos T en pacientes con Pars planitis (PP) grupo control .

EXPRESIÓN DE CD57 EN SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T

La expresión de CD57+ fue medida en los linfocitos T de pacientes con pars planitis y sujetos sanos por citometría de flujo encontrando que el porcentaje de linfocitos T que expresan CD57+ fue de $31\% \pm 6$ en el grupo de pacientes, contra $10\% \pm 3$ en sujetos sanos siendo esta diferencia estadísticamente significativa con una $p=0.0007$, por lo que el siguiente paso fue analizar la co-expresión de este marcador en las diferentes subpoblaciones de linfocitos T para determinar el porcentaje con el que contribuyen cada una.

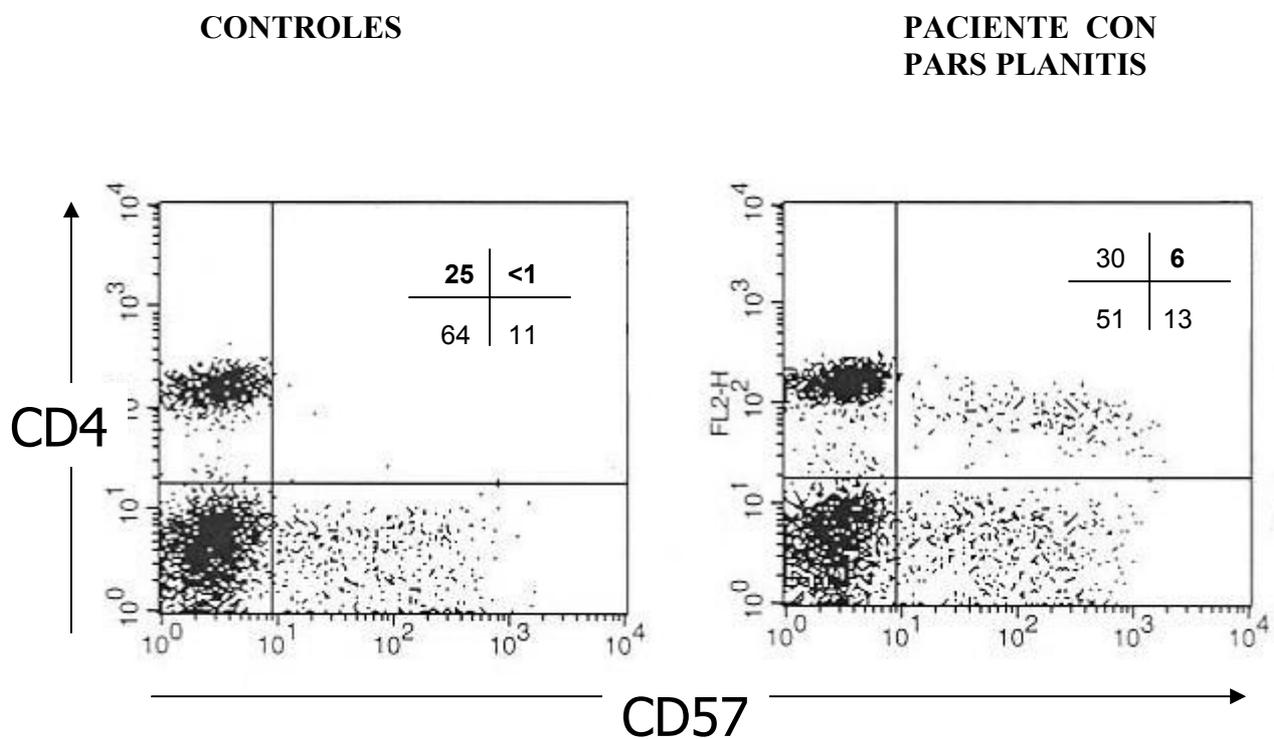


Figura 3. En la presente figura se muestra una citometría de flujo, en la que la expresión de CD57+ en linfocitos T CD4+ se encontró en los pacientes con PP una media en la expresión de $6\% \pm 1$ contra 2 ± 0.1 en sujetos sanos, representado en el cuadrante superior derecho, en la misma región muestra el porcentaje expresado en media siendo estadísticamente significativo con una $p=0.002$.

DISCUSION.

Pars planitis es una uveítis intermedia caracterizada por una evolución insidiosa, crónica, que suele afectar a niños y adultos jóvenes, en particular en niños, la disminución de la agudeza visual puede ser severa si se retrasa el diagnóstico(1). Por lo general es bilateral, aunque de gravedad asimétrica(3).

El cuadro clínico generalmente es un niño o adulto joven, sin datos de enfermedad simétrica previa a la aparición de los signos y síntomas los que serian disminución lentamente progresiva de la agudeza visual, visualización de punto, líneas u objetos (miodesopsias), ojo rojo y dolor leve en uno o en ambos ojos (2,3).

Dentro de las complicaciones están las cataratas subcapsulares posteriores y el edema macular cistoide. En casos extremos, puede haber neovascularización retiniana (10).

Se sabe que la incidencia de las uveítis intermedias es igual en ambos sexos, representan entre el 10-20% del total de las uveítis en adulto, siendo el rango de edad de 15 a 45 años.

Las causas más comunes de uveítis intermedia son la sarcoidosis, esclerosis múltiple y enfermedad de Lyme, en la mayoría de los casos se desconoce su naturaleza (11).

La fisiopatología de la PP incluye una predisposición genética y una base inmunológica en la que los linfocitos T se encuentran expresando marcadores de activación en circulación periférica por lo que se propone que estarían participando en la respuesta inmunológica alterada en estos pacientes. (14). Existen marcadores asociados a estimulación crónica de la respuesta inmunitaria como CD57+ (HNK-1 o Leu7) que está presente en diferentes superficies celulares como glicoproteínas y en linfocitos T no convencionales (24). Se ha sugerido la expresión de CD57 + como un marcador de memoria tardía en linfocitos T, sin embargo el verdadero significado funcional de ésta subpoblación celular aún es incierto (22,28).

En el presente estudio, no encontramos una diferencia significativa entre PP y sujetos sanos relacionada con el género, destacó que la edad de presentación era entre los 11 y 40 años, como se describe en la literatura.

En el grupo de sujetos con PP se encontró que la cronicidad y actividad de la enfermedad se relacionaba con la presencia del marcador de superficie CD57+, sugiriéndose como marcador de memoria tardía en linfocitos T.

CONCLUSIONES

Después de analizar la información de nuestro estudio podemos concluir que:

- 1.- No se encontraron diferencias en el porcentaje de Linfocitos T CD4+ y CD8+ entre el grupo de pacientes de pars planitis y el grupo control.
- 2.- Los linfocitos T CD4+, CD8+, presentan incrementada la expresión de el marcador de superficie CD57+ en pacientes con pars planitis.
- 3.- Todos éstos resultados sugieren que los Linfocitos T que co-expresan CD57 + en su membrana pueden estar involucrados en la patogénesis ya que pudieran estar relacionadas con la activación del padecimiento o su cronicidad. Posiblemente, podría estarse produciendo citocinas que alteran el equilibrio en la respuesta inmunológica de individuos con pars planitis en actividad o cronicidad. Quedando como perspectiva el interés de este estudio para continuar realizando mediciones del marcador en actividad y no actividad y así mismo las citocinas intracelulares que se producen, para aportar un mayor conocimiento a la inmunopatología de la Pars Planitis.

BIBLIOGRAFIA

1. Maris K, Van Calster J, Wouters C, Casteels I. Clinical Symptoms And Complications of Pars Planitis In Childhood. *Bull. Soc. Belge Ophthalmol.*, 2005;95: 29-33.
2. Voorduin S, Zagorín B. Frecuencia y Causa de las Uveítis en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. *Rev. Mex. Oftalmol*, 2005; 79: 193-196
3. Kanski JJ. *Oftalmología clínica*. 5ª edición. España: Elsevier España, S.A; 2004; 278-323.
4. Welch RB, Mamenee HE. Peripheral Posterior Segment Inflammation, Vitreous Opacities, and Edema of the Posterior Pole: Pars Planitis. *Arch Ophthalmol* 1960; 64: 540-549.
5. Schepens CL. Examination of the Ora Serrata Region: Its Clinical Significance. *Acta XVI Concillium Ophthalmologicum*. British Medical Association, London 1950; 1.384-1.393.
6. Fuchs E. *Textbook of Ophthalmology*. Philadelphia: JB Lippincott Co., 1908; 381-39, Brockhurst RJ, Schepens CL, Okamura ID. Uveitis. II. Peripheral Uveitis Clinical Description, Complications and Differential D. *Am J Ophthalmol* 1960; 49: 1.257-1.266.
7. Hogan MJ, Kimura SJ. Cyclitis and Peripheral Chorioretinitis. *Arch Ophthalmol* 1961;66: 667-677.
8. Bloch-Michel E, Nussenblatt RB. International Uveitis Study Group Recommendations for the Evaluation of Intraocular Inflammatory Disease. *Am J Ophthalmol*, 1987;103: 234-235.
9. Green WR. The Uveal Tract. In: Spencer WH, ed. *Ophthalmology Pathology and Atlas textbook*. Chapter 100. Philadelphia: WB Saunders, 1996; 3:1864-2099.
10. Rothova A, Suttrop-Van SMS, Frits TW, Kijlstra A. Causes and Frequency of Blindness in Patients with Intraocular Inflammatory Disease. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:332-336.
11. Aaberg TM. The Enigma of Pars Planitis. *Am J Ophthalmol* 1987;103: 828-830.
[Oruc S](#), [Duffy BF](#), [Mohanakumar T](#), [Kaplan HJ](#). The Association of HLA class II With Pars Planitis. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:657-659.
12. [Malinowski SM](#), [Pulido JS](#), [Goeken NE](#), [Brown CK](#), [Folk JC](#). The Association of HLA-B8, B51, DR2, and Multiple Sclerosis in Pars Planitis. *Ophthalmology*. 1993;100:1199-205.
13. [Alaez C](#), [Arellanes L](#), [Vazquez A](#), [Flores H](#), [Navarro P](#), [Vazquez-Garcia M](#), [Gorodezky C](#). Classic Pars Planitis: Strong Correlation of Class II genes With gender and Some Clinical Features in Mexican Mestizos. *Hum Immunol*. 2003;64:965-972.
14. [Chan CC](#), [Li Q](#). Immunopathology of Uveitis. *Br J Ophthalmol*. 1998;82:91-96.
15. [Barton K](#), [McLauchlan MT](#), [Calder VL](#), [Lightman S](#). The kinetics of Cytokine mRNA Expression in the Retina During Experimental Autoimmune Uveoretinitis. *Cell Immunol*. 1995;164:133-134.
16. [Perez VL](#), [Papaliadis GN](#), [Chu D](#), [Anzaar F](#), [Christen W](#), [Foster CS](#). Elevated Levels of Interleukin 6 in the Vitreous Fluid of Patients With Pars Planitis and Posterior Uveitis: the

17. Massachusetts Eye & Ear Experience and Review of Previous Studies. *Ocul Immunol Inflamm.* 2004;12:193-201.
18. [Hagedorn M](#), [Esser P](#), [Wiedemann P](#), [Heimann K](#). Tenascin and Decorin in Epiretinal Membranes of Proliferative Vitreoretinopathy and Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ger J Ophthalmol.* 1993;2:28-31.
19. [Wetzig RP](#), [Chan CC](#), [Nussenblatt RB](#), [Palestine AG](#), [Mazur DO](#), [Mittal KK](#). Clinical and Immunopathological Studies of Pars Planitis in a Family. *Br J Ophthalmol.* 1988;72:5-10.
20. [Murphy CC](#), [Duncan L](#), [Forrester JV](#), [Dick AD](#). Systemic CD4(+) T Cell Phenotype and Activation Status in Intermediate Uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:412-416.
21. [Sancho D](#), [Gomez M](#), [Sanchez-Madrid F](#). CD69 is an Immunoregulatory Molecule Induced Following Activation. *Trends Immunol.* 2005;26:136-140.
22. [d'Angeac AD](#), [Monier S](#), [Pilling D](#), [Travaglio-Encinoza A](#), [Reme T](#), [Salmon M](#). CD57+ T Lymphocytes are Derived from CD57- Precursors by Differentiation Occurring in Late Immune Responses. *Eur J Immunol.* 1994;24:1503-1511.
23. [Warren HS](#). CD57. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2000;14:322-323.
24. [Watanabe H](#), [Weerasinghe A](#), [Miyaji C](#), [Sekikawa H](#), [Toyabe S](#), [Mannor MK](#), [Morshed SR](#), [Halder RC](#), [Kobayashi J](#), [Toma H](#), [Sato Y](#), [Iwai K](#), [Matsuoka H](#), [Abo T](#). Expansion of Unconventional T cells With Natural Killer Markers in Malaria Patients. *Parasitol Int.* 2003;52:61-70.
25. [Needham LK](#), [Schnaar RL](#). The HNK-1 Reactive Sulfoglucuronyl Glycolipids are Ligands for L-selectin and P-selectin but not E-selectin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90:1359-1363.
26. [Cebo C](#), [Dambrouck T](#), [Maes E](#), [Laden C](#), [Strecker G](#), [Michalski JC](#), [Zanetta JP](#). Recombinant Human Interleukins IL-1alpha, IL-1beta, IL-4, IL-6, and IL-7 Show Different and Specific Calcium-Independent Carbohydrate-Binding Properties. *J Biol Chem.* 2001;276:5685-5691.
27. [Miura R](#), [Aspberg A](#), [Ethell IM](#), [Hagihara K](#), [Schnaar RL](#), [Ruoslahti E](#), [Yamaguchi Y](#). The Proteoglycan Lectin Domain Binds Sulfated Cell Surface Glycolipids and Promotes CellA. *J Biol Chem.* 1999;274:1131-1136.
28. [Kern F](#), [Khatamzas E](#), [Surel I](#), [Frommel C](#), [Reinke P](#), [Waldrop SL](#), [Picker LJ](#), [Volk HD](#). Distribution of Human CMV-Specific T Cells Among the CD8pos. Subsets Defined by CD57, CD27, and CD45 Isoforms. *Eur J Immunol.* 1999;29:2908-2915.
29. [Jimenez-Martinez MC](#), [Linares M](#), [Baez R](#), [Montano LF](#), [Martinez-Cairo S](#), [Gorocica P](#), [Chavez R](#), [Zenteno E](#), [Lascurain R](#). Intracellular Expression of Interleukin-4 and Interferon-gamma by a Mycobacterium tuberculosis Antigen-stimulated CD4+ CD57+ T-cell Subpopulation with Memory Phenotype in tuberculosis patients. *Immunology.* 2004;111:100-6.
30. [Tan LC](#), [Mowat AG](#), [Fazou C](#), [Rostron T](#), [Roskell H](#), [Dunbar PR](#), [Tournay C](#), [Romagne F](#), [Peyrat MA](#), [Houssaint E](#), [Bonneville M](#), [Rickinson AB](#), [McMichael AJ](#), [Callan MF](#). Specificity of T Cells in Synovial Fluid: High Frequencies of CD8(+) T Cells that are Specific for Certain Viral Epitopes. *Arthritis Res.* 2000;2:154-164.
31. [Ibegbu CC](#), [Xu YX](#), [Harris W](#), [Maggio D](#), [Miller JD](#), [Kourtis AP](#). Expression of Killer Cell Lectin-like Receptor G1 on Antigen-specific Human CD8+ T Lymphocytes During Active, Latent, and Resolved Infection and its Relation With CD57. *J Immunol.* 2005;174:6088-6094.

32. [Rodriguez A](#), [Calonge M](#), [Pedroza-Seres M](#), [Akova YA](#), [Messmer EM](#), [D'Amico DJ](#), [Foster CS](#). Referral Patterns of Uveitis in a Tertiary Eye Care Center. Arch Ophthalmol. 1996 May;114(5):593-599.