

# Imunidade celular ao antígeno S em pacientes com uveíte endógena\*

*Cellular immune responses to S-antigen in endogenous uveitis*

J. H. Yamamoto <sup>(1, 2, 3)</sup>

C. E. Hirata <sup>(1, 3)</sup>

C. R. Gonçalves <sup>(4)</sup>

Y. Fujino <sup>(5)</sup>

E. Olivalves <sup>(1)</sup>

J. Kalil <sup>(2)</sup>

## RESUMO

A auto-imunidade retiniana desempenha um papel na etiopatogenia de várias uveítes endógenas. Estudos experimentais e ensaios clínicos têm demonstrado a importância de antígenos retinianos, como o antígeno S (AgS), não somente na patogenia mas também na elaboração de estratégias de imunoterapia. O presente trabalho visa analisar o perfil da imunidade celular *in vitro* ao AgS e a dois de seus peptídeos relevantes, denominados M e G, em uma população brasileira com diagnóstico de uveíte por doença de Behçet (DB) (n=19), doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) (n=27) e vasculite de retina (n=5) acompanhados no serviço de uveíte do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pacientes com DB sem uveíte (n=17) e 16 controles normais foram também analisados. A frequência de respostas positivas ao AgS (índice de estimulação maior ou igual a 2) foi 42%, 52%, 80%, 47% e 25% em pacientes com uveíte por DB, DVKH, vasculite de retina, DB sem uveíte e no grupo controle, respectivamente. A frequência de positividade ao peptídeo M foi 21%, 26%, 60%, 6% e 6%, e ao peptídeo G foi 21%, 30%, 80%, 6% e 6%, respectivamente. Embora não houvesse diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, o presente trabalho demonstra a importância do AgS em várias uveítes endógenas. Em pacientes com DB sem uveíte o reconhecimento da molécula total mas não dos peptídeos M e G sugere diferentes respostas aos diversos fragmentos do AgS podendo se especular sobre os mecanismos de indução da uveíte.

**Palavras-chave:** Auto-imunidade; Imunidade celular; Antígeno S; Peptídeos imunodominantes; Uveíte endógena

## INTRODUÇÃO

O termo uveíte endógena abrange um contingente de doenças inflamatórias da úvea e estruturas adjacentes nas quais alterações imunológicas são frequentes, porém o agente causal é ainda desconhecido. As uveítes endógenas, em sua grande maioria, resultam em grave prejuízo funcional, sendo importantes causas de cegueira. A teoria da auto-imunidade retiniana como fator etiopatogênico dessas uveítes foi inicialmente proposta em 1908 pela observação de que a inoculação de anti-

genos específicos da retina em animais sadios juntamente com adjuvante induzia uma uveoretinite alérgica ou uveoretinite auto-imune experimental (UAE) (*experimental autoimmune uveoretinitis*) a qual se assemelha em vários aspectos a algumas formas de uveítes em humanos <sup>1,2</sup>. Assim, UAE é considerada o modelo experimental das uveítes endógenas. O linfócito T CD4<sup>+</sup> ativado diante do reconhecimento de auto-antígenos retinianos é o principal mediador da UAE <sup>3</sup>. Vários autores têm demonstrado, em pacientes com uveítes endógenas, a presença de imunida-

\* Apoio CNPq: Processo 301011/93 e FAPESP: 94/0412-4

<sup>(1)</sup> Divisão de Oftalmologia

<sup>(2)</sup> Laboratório de Imunologia de Transplante, Instituto do Coração

<sup>(3)</sup> Laboratório de Investigação em Oftalmologia

<sup>(4)</sup> Departamento de Reumatologia

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

<sup>(5)</sup> Departamento de Oftalmologia, Universidade de Tóquio, Japão.

**Endereço para correspondência:** Joyce Hisae Yamamoto - R. Guará, 9 - Sumaré - São Paulo - SP - CEP 01256-050 - Brasil - Fone: (011) 282-9350 - Fax: (011) 282-2354.

de celular *in vitro* aos antígenos específicos da retina, quer sejam, a proteína presente dentro dos fotorreceptores (antígeno S, AgS), a proteína presente no espaço extra-celular entre os fotorreceptores (IRBP), a rodopsina<sup>4,5</sup> e/ou recoverina. O presente estudo visa a análise da imunidade celular *in vitro* ao AgS e a dois de seus fragmentos relevantes, peptídeo M e peptídeo G, em uma população brasileira de pacientes com uveíte endógena atendida no Serviço de Uveíte da Clínica Oftalmológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em pacientes com doença de Behçet (DB) sem envolvimento ocular, e em um grupo controle, durante o período de novembro de 1993 a julho de 1995.

## PACIENTES E MÉTODOS

### Pacientes

Pacientes com uveíte com diagnósticos de DB (n=19), doença de Vogt-Koyanagi-Harada (DVKH) (n=23),

oftalmia simpática (OS) (n=4) ou vasculite de retina (n=5) (Tabela 1) atendidos no Serviço de Uveíte da Clínica Oftalmológica do HCFMUSP foram analisados quanto à imunidade celular ao AgS e aos seus peptídeos M e G. Pacientes com diagnóstico de DB porém sem uveíte (n=17) e controles normais (n=16) foram concomitantemente examinados. Pacientes com diagnóstico de DVKH e OS foram analisados em conjunto devido às grandes semelhanças nos quadros clínico, histopatológico e etiopatogênico e serão definidos somente como DVKH. Os pacientes com DB com uveíte apresentavam quadro bilateral de uveíte anterior recidivante associado à vasculite retiniana. Segundo o critério da escola japonesa, 9 apresentavam a forma completa da doença e 10 a forma incompleta. A atividade de doença ocular, definida como presença de células na câmara anterior e/ou corpo vítreo, edema de retina, embainhamento vascular e/ou hemorragia perivascular, estava presente em 6 pacientes à época da realização do exame de imunidade

celular. Dos 19 pacientes examinados, 10 estavam sob alguma forma de terapia sistêmica (corticosteróide, clorambucil, ciclofosfamida e/ou ciclosporina). Os pacientes com DVKH apresentaram comprometimento uveal difuso. Oito pacientes apresentavam doença ativa com uveíte anterior, edema de retina profunda e/ou coróide, descolamento de retina exsudativo, e/ou edema de disco óptico. Os pacientes com doença inativa apresentavam alterações pigmentares da retina com aspecto de "pôr-do-sol" (*sunset glow fundus*). Oito pacientes estavam em uso de medicação sistêmica (corticosteróide e/ou ciclofosfamida) quando examinados. Cinco pacientes com vasculite de retina sem doença sistêmica associada foram incluídos na presente amostra. Todos apresentavam doença ocular em atividade, exceto um, sendo que 3 estavam em uso de medicação sistêmica (corticosteróide). Um dos pacientes com vasculite de retina sem doença ativa havia sido submetido a panfotocoagulação da retina devido à importante isquemia de retina. Dezesete pacientes com DB sem envolvimento ocular (forma incompleta), em seguimento no Departamento de Reumatologia do HCFMUSP, foram incluídos na análise. Todos esses foram submetidos ao exame oftalmológico completo e não apresentavam nenhum sinal de uveíte, presente ou passada. Uma paciente apresentou catarata em decorrência do uso prolongado de corticosteróide sistêmico, sendo submetida à facectomia extra-capsular do cristalino com implante de lente intra-ocular bilateralmente. O grupo controle consistiu de 16 voluntários de laboratório e da equipe médica, os quais não apresentavam nenhuma doença ocular nem tinham tido contato prévio com antígenos de retina.

### Antígenos

O AgS de origem bovina foi purificado segundo o método de Dorey e col.<sup>6</sup>. Os peptídeos sintéticos do AgS

**TABELA 1**  
Características clínicas dos pacientes e do grupo controle.

Entidade clínica	Número de pacientes	Idade média ± DP (variação)	Sexo F/M	Raça B/P/PD/A*	Terapêutica sistêmica <sup>b</sup>
DB com uveíte	19	38 ± 10 (21-59)	9/10	8/2/7/2	10
DVKH/Oftalmia Simpática	27	37 ± 14 (12-59)	18/9	16/3/6/2	8
Vasculite de retina	5	35 ± 21 (18-59)	2/3	2/1/2/0	3
DB sem uveíte	17	38 ± 8 (29-56)	12/5	14/0/3/0	6
Grupo controle	16	37 ± 15 (22-84)	8/8	16/0/0/0	-

\*B/P/PD/A = branca/preta/parda/amarela; <sup>b</sup>Terapêutica sistêmica = consistia em corticosteróide (dose imunossupressora), clorambucil, azatioprina, ciclofosfamida, e/ou ciclosporina.

**TABELA 2**  
Reatividade aos antígenos da retina

Entidade clínica	Nº de pacientes	AgS	Peptídeo M	Peptídeo G
DB com uveíte	19	8/19* (42%)	4/19 (21%)	4/19 (21%)
DVKH/Oftalmia Simpática	27	14/27 (52%)	7/27 (26%)	8/27 (30%)
Vasculite de retina	5	4/5 (80%)	3/5 (60%)	4/5 (80%)
DB sem uveíte	17	8/17 (47%)	1/17 (6%)	1/17 (6%)
Grupo controle	16	4/16 (25%)	1/16 (6%)	1/16 (6%)

\*Número de pacientes com respostas positivas/número de pacientes testados para aquele antígeno.

ocupam as seguintes posições do AgS de origem humana <sup>7</sup>: peptídeo M <sup>8</sup> (DTNLA S S T I I K E G I D K T V) posição 306 a 323 e peptídeo G <sup>9</sup> (GELTSSE VATEVPFRLMHP) posição 343 a 362. Os peptídeos foram sintetizados pelo "Byo Science Lab., Fujiya Co. Ltd.", Kanagawa, Japão. O AgS foi testado nas seguintes concentrações: 0,05µM, 0,1µM, 0,5µM e 1µM; os peptídeos M e G foram testados nas seguintes concentrações: 0,5µM, 1µM, 2µM, 4µM e 10µM. Para a análise dos dados foram considerados os maiores índices de estimulação obtidos dentro das concentrações testadas de antígeno. Fitohemaglutinina (5µg/ml) (Difco Laboratories, Detroit, MI, USA) foi usada como antígeno controle.

#### Proliferação de linfócitos com mitógenos

O isolamento de linfócitos a partir do sangue periférico de amostras de sangue venoso heparinizado foi feita segundo o método de gradiente de densidade com solução de Ficoll-Hypaque (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden). A cultura de linfócitos foi feita em meio RPMI-1640 (Gibco Laboratories, Grand Island, NY, USA), acrescido de antibióticos (gentamicina e peflacin) e 2µM L-glutamina (Sigma, St. Louis, MO, USA), 1µM piruvato de sódio (Sigma, St. Louis, MO, USA) e 10% soro humano normal inativado. Culturas em triplicata, contendo  $1 \times 10^5$  células/poço, com ou sem antígeno, em placas de 96 poços (Costar, Cambridge, MA, USA), fundo chato, foram incubadas por 5 dias em atmosfera umidificada com 5% CO<sub>2</sub> e a 37°C. Nas últimas 18 horas, as células foram pulsadas com timidina tritiada (<sup>3</sup>H-TdR, TRA.310, Amersham Life Science) (0,5 µCi/poço). As células foram colhidas em filtro de fibras de vidro usando o Filtermate 196 (Packard) e a radiação incorporada pelas células foi mensurada usando-se o contador beta MATRIX 96 (Direct Beta Counter, Packard). Os resultados são apresentados

em contagens por minuto (CPM) ou índice de estimulação (I.E.) = CPM das culturas com o antígeno/CPM das culturas sem o antígeno. Os resultados com variação entre as culturas triplicadas menor que 20% foram considerados. Resposta positiva ao antígeno foi definida como aquela com índice de estimulação maior ou igual a 2,0. A análise estatística entre os vários grupos foi feita através do teste "ANOVA" em uma direção e o teste k<sup>2</sup>.

### RESULTADOS

As respostas linfoproliferativas *in vitro*, representadas pelo índice de estimulação aos AgS, peptídeo M e peptídeo G nas várias entidades clínicas testadas estão representadas nas figuras 1 a 3. A frequência de resposta positiva (IE maior ou igual a 2,0) aos AgS e seus peptídeos está representada na tabela 2. Com relação ao AgS, 42% dos pacientes com DB com uveíte, 52% dos pacientes com DVKH, 80% dos pacientes com vasculite de retina, 47% dos pacientes com DB sem uveíte e 25% do grupo controle apresentaram

respostas positivas. Com relação ao peptídeo M, 21%, 26%, 60%, 6% e 6%, respectivamente, reconheceram esse peptídeo. Com relação ao peptídeo G, 21%, 30%, 80%, 6%, e 6%, respectivamente, o reconheceram. As respostas em pacientes com DVKH e OS se comportaram de maneira semelhante.

Quanto ao reconhecimento simultâneo do AgS e de ambos peptídeos, 50% dos pacientes com uveíte por DB, 60% daqueles com vasculite de retina e 27% daqueles com DVKH reconheceram os 3 antígenos, enquanto nenhum daqueles com DB sem uveíte ou do grupo controle os reconheceram simultaneamente. Dois pacientes (13%) com DVKH reconheceram o AgS e o peptídeo G e 1 paciente (25%) com vasculite de retina reconheceu somente o peptídeo G. Setenta e um por cento dos pacientes com DB sem uveíte e 80% do grupo controle responderam isoladamente à molécula total.

Pacientes que apresentavam respostas positivas ao AgS foram analisados quanto a alguns parâmetros e testados quanto à presença de algum fator de correlação. Os parâmetros analisados foram: idade; sexo; raça; atividade

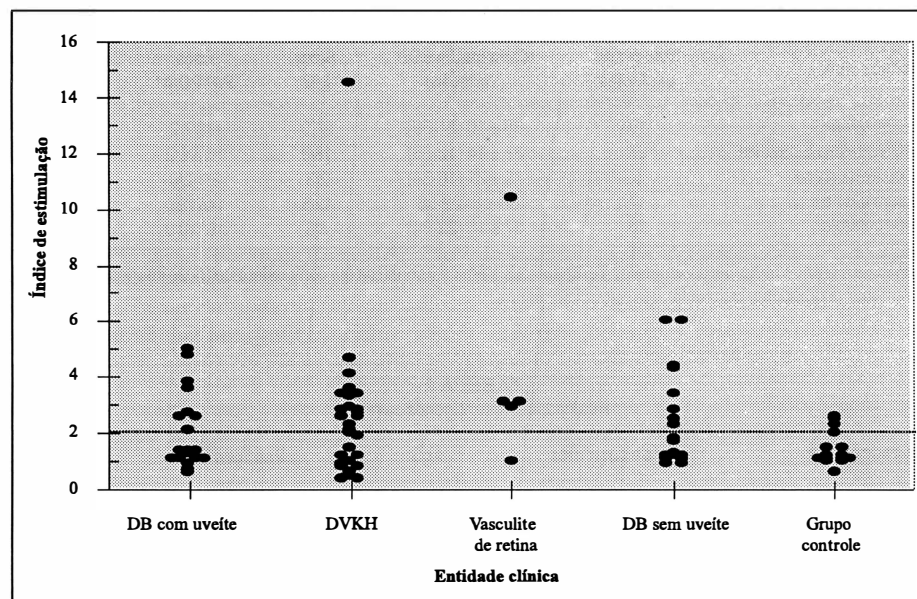


Fig.1 - Respostas linfoproliferativas ao Antígeno S nas várias entidades clínicas. Resposta positiva definida como aquela com índice de estimulação  $\geq 2,0$

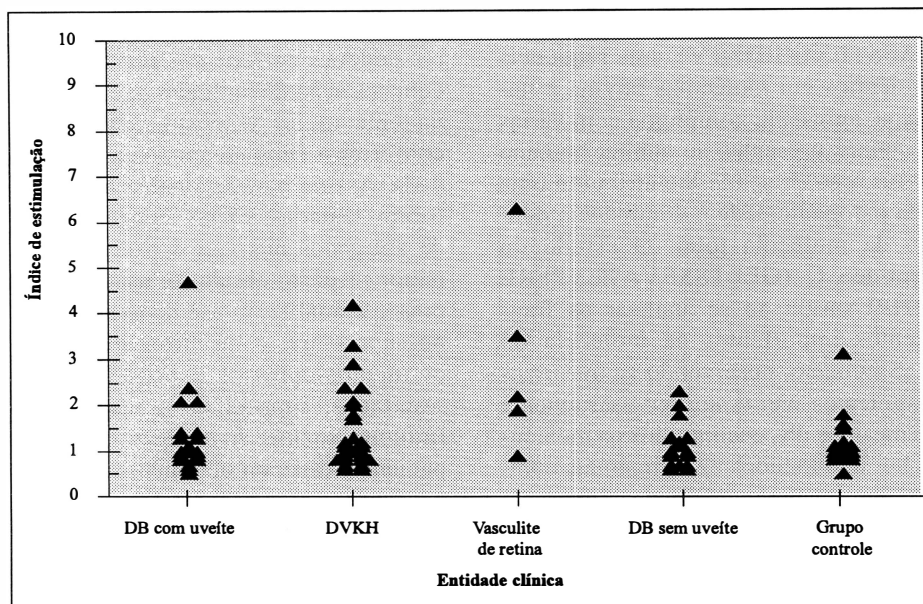


Fig.2 - Respostas linfoproliferativas ao Peptídeo M nas várias entidades clínicas. Resposta positiva definida como aquela com índice de estimulação  $\geq 2,0$

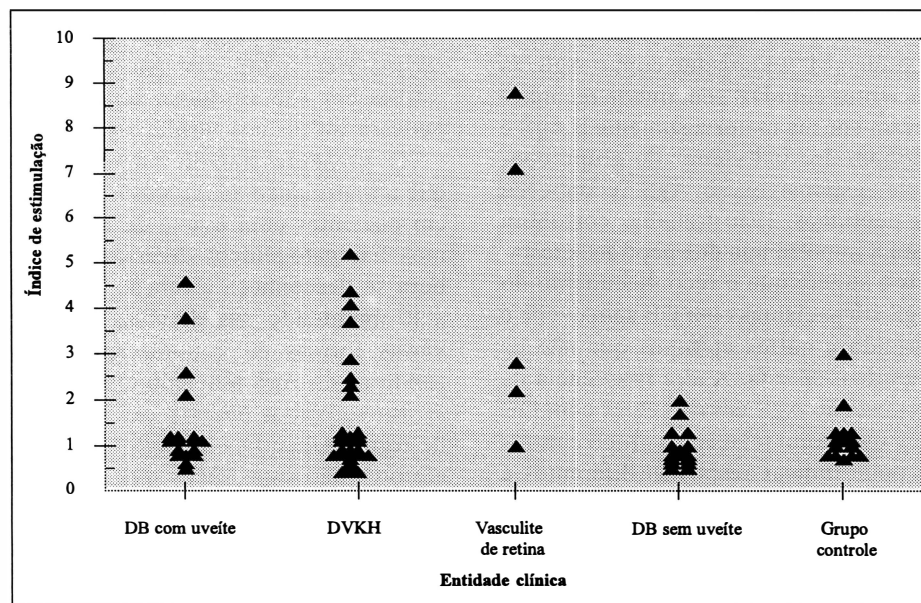


Fig.3 - Respostas linfoproliferativas ao Peptídeo G nas várias entidades clínicas. Resposta positiva definida como aquela com índice de estimulação  $\geq 2,0$

de doença ocular; duração da doença; acuidade visual no melhor olho; acuidade visual no pior olho; uso de corticosteróide sistêmico; uso de imunossuppressores; em pacientes com DVKH, a presença do antígeno do Complexo

Principal de Histocompatibilidade (CPH) de classe II HLA-DR4; e, em pacientes com DB com uveíte a forma da doença (completa ou incompleta);. Vinte e cinco por cento dos pacientes responsivos com uveíte por DB e 27%

dos não responsivos apresentavam doença ocular ativa. Em pacientes com DVKH também não houve diferença na freqüência de doença ocular ativa entre os responsivos e não responsivos (28% e 31%, respectivamente). O HLA-DR4 foi testado em 17 pacientes com DVKH (6 responsivos e 11 não responsivos ao AgS). Um terço dos responsivos e 54% dos não responsivos apresentavam DR4. Em pacientes com DB com ou sem uveíte, 19% dos pacientes responsivos e 53% dos pacientes não responsivos estavam sob uso de imunossuppressores. Em pacientes com DVKH, nenhum dos responsivos fazia uso de corticosteróide sistêmico acima de 40 mg/dia enquanto que 38% dos não responsivos faziam uso dessa terapia. Nos parâmetros analisados não se encontrou nenhum fator de correlação estatisticamente significativa.

## DISCUSSÃO

A auto-imunidade retiniana é um fator participante na etiopatogenia das uveítes endógenas. O objetivo do presente estudo foi determinar o perfil de resposta celular *in vitro* ao AgS e a dois de seus peptídeos imunodominantes, denominados M e G, em uma população com uveíte endógena por DB, DVKH e vasculite de retina. Além desses pacientes e daqueles do grupo controle foram examinados pacientes com DB sem envolvimento ocular para se comparar com o grupo de pacientes com DB com uveíte e investigar a importância dos antígenos de retina na patogenia da uveíte nessa doença.

Este estudo demonstrou que aproximadamente metade dos pacientes com uveíte endógena por DB e DVKH apresentaram respostas positivas ao AgS, enquanto apenas 25% do grupo controle apresentaram casos positivos. Nos pacientes com vasculite de retina 80% reconheceram esse antígeno. Outro resultado interessante é a presença de respostas positivas em metade dos pacientes com DB sem uveíte. Apesar do

presente estudo não demonstrar diferença estatisticamente significativa entre os grupos, esses resultados são semelhantes aos relatados por nós num trabalho similar em pacientes japoneses e norte-americanos<sup>5</sup>. No referido estudo, a média das respostas proliferativas para o AgS foi estatisticamente significativa em pacientes com uveíte por DB ou DVKH em relação ao grupo controle. A menor reatividade ao AgS em pacientes com uveíte por DB em nosso meio poderia estar relacionada à impressão clínica de que nesses pacientes a vasculite de retina parece ser de menor severidade, em relação àquela encontrada em pacientes japoneses. Nesse estudo e em outros<sup>4,5,10</sup> a responsividade aos antígenos retinianos foi correlacionada à atividade da doença ocular. No presente estudo essa correlação não pode ser demonstrada, provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com doença ocular ativa no momento do teste (31%) em contraste com os 67% no estudo de Yamamoto<sup>5</sup>.

A doença de Behçet é uma vasculite sistêmica na qual vários fatores parecem participar na sua etiopatogenia, dentre os quais a autoimunidade retiniana<sup>10</sup>. Assim, um estudo abordando a auto-imunidade retiniana na DB foi realizado em pacientes com uveíte e sem uveíte<sup>10</sup>. Alta frequência de resposta aos antígenos retinianos foi encontrada não somente nos pacientes com uveíte mas também naqueles sem uveíte, sugerindo que o reconhecimento dos antígenos retinianos pudesse participar como fator desencadeante ou talvez preditivo de uma uveíte na DB. No presente trabalho abordou-se também esse grupo de pacientes com DB sem uveíte e a mesma responsividade ao AgS foi observada. Discutiremos a seguir as implicações dessa observação.

A molécula do AgS bovino apresenta 404 aminoácidos sendo que vários epitopos têm sido estudados em detalhes por serem os fragmentos supostamente mais patogênicos em mo-

delos animais. O peptídeo M (DTN LASSTIIEGIDKTV), cuja seqüência é idêntica em moléculas bovina e humana, apresenta homologia com várias proteínas presentes no habitat humano (vírus, pão)<sup>8</sup>, sendo lhe atribuído uma alta patogenicidade e dominância dentro da molécula total. O estudo do peptídeo G (GELTSSEVATEVPFRL MHP) surgiu ao se analisar os fragmentos importantes na molécula do AgS humano, observando-se que esses fragmentos não eram necessariamente os mesmos dos encontrados na molécula bovina. Estudos experimentais comprovam sua patogenicidade e talvez até sua maior importância em relação ao peptídeo M na molécula humana. No presente trabalho, observou-se que aproximadamente metade dos pacientes com uveíte reconheceram juntamente com o AgS os peptídeos M e G, e que alguns pacientes com DVKH reconheceram mais o peptídeo G, do que o peptídeo M, juntamente com o AgS. Já pacientes com DB sem uveíte reconheceram em sua maioria somente o AgS e nenhum dos indivíduos do grupo controle responsivos ao AgS reconheceu os peptídeos. Este trabalho corrobora para a importância dos peptídeos testados e sugere que o reconhecimento do AgS em pacientes com DB sem uveíte é dirigido a outros epitopos que não os peptídeos M e G. A alta frequência de resposta ao AgS em pacientes com DB sem uveíte em relação ao grupo controle pode indicar respostas diferentes a epitopos diferentes, e que possibilita a especulação de peptídeos "protetores" da doença ou mesmo uma fase precursora do envolvimento ocular nesses pacientes com DB. Estudo realizado por de Smet<sup>11</sup> demonstra que uma diversidade de peptídeos do AgS humano é reconhecida por pacientes com uveíte, apontando para a dificuldade em se determinar se existiria um único peptídeo mais importante para cada doença.

O teste de proliferação de linfócitos de sangue periférico diante de antígenos específicos é um ensaio com boa

reprodutibilidade, porém alguns fatores podem interferir nos resultados. A concentração de antígeno que determina uma maior resposta pode diferir conforme a entidade clínica a ser estudada. Assim, para se atenuar esse fator foram testadas várias concentrações de antígenos nos vários pacientes e a maior resposta obtida foi usada para a presente análise. O uso de terapia imunossupressora, com corticosteroide e/ou imunossupressor, poderia alterar os resultados, suprimindo a resposta do linfócito diante do antígeno. Alguns pacientes estavam na vigência de imunossupressores, não sendo possível a suspensão dos mesmos para a realização dos testes por motivos éticos. Assim, na análise dos resultados obtidos observou-se uma tendência de frequência menor de respostas positivas nos pacientes sob terapia imunossupressora. Por conseguinte, as frequências de positividade encontradas poderiam ser maiores se todos os pacientes não estivessem sob nenhuma terapia que pudesse influir nos resultados.

O presente trabalho demonstrou que a reatividade ao AgS está presente em pacientes com uveíte de mecanismos fisiopatogênicos diversos. E embora se desconheça a função exata da auto-imunidade nas diversas uveítes, várias formas de imunoterapia utilizando-se do AgS têm sido elaboradas. A imunoterapia poderia ser instalada de forma específica ao AgS, mas com efeitos não específicos que atuariam sobre as células imunes e inflamatórias presentes no globo ocular que estariam causando ou favorecendo a doença e as suas recidivas. A reatividade encontrada em pacientes com DB sem uveíte e no grupo controle aponta para a necessidade de prosseguimento dos estudos no sentido de se estabelecer as diferenças dessas reatividades. Estudos posteriores analisando as células envolvidas nessa resposta e todos os demais fragmentos envolvidos do AgS nesses grupos de pacientes poderão vir de encontro a essas especulações.

#### SUMMARY

Experimental and clinical studies on S-antigen (SAg) and other retinal specific antigens have demonstrated their importance not only in the pathogenesis of various endogenous uveitis but also in the elaboration of new forms of immunotherapy. The present study aims to analyze the profile of in vitro cellular immunity to bovine SAg and to two of its immunodominant peptides, peptide M and peptide G, in Brazilian patients with Behçet's disease (BD) with uveitis, Vogt-Koyanagi-Harada's disease (VKH), retinal vasculitis, BD without uveitis and in a control group. The frequency of positive responses to SAg was 42%, 52%, 80%, 47% and 25% in patients with BD with uveitis, VKH, retinal vasculitis, BD without uveitis and in the control group, respectively. The frequency of positive responses to peptide M was 26%, 60%, 6% and 6%, respectively, and, to peptide G was 21%, 30%, 80%, 6% and 6%,

respectively. Although there was no statistically significant difference among the groups analyzed, the present study demonstrated the importance of AgS in patients with endogenous uveitis. Patients with BD without uveitis recognized the whole molecule but not the peptides suggesting that there are different responses to diverse AgS epitopes making possible some speculation about the mechanisms of uveitis induction.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GERY, I.; MOCHIZUKI, M.; NUSSENBLATT, R. B. - Retinal specific antigens and immunopathogenic processes they provoke. In: *Progress in retinal research*, Osborne N, Chader GJ, eds. Oxford: Pergamon Press. 1986: 75-109.
2. NUSSENBLATT, R. B.; KUWABARA, T.; DE MONASTERIO, F. M.; WACKER, W. B. - S-antigen uveitis in primates. *Arch. Ophthalmol.*, **99**: 1090-1092, 1981.
3. CASPI, R.; ROBERGE, F. G.; MACALLISTER, C. G.; EL-SAIED, M.; KUWABARA, T.; GERY, I.; HANNA, E.; NUSSENBLATT, R. B. - T cell lines mediating experimental autoimmune uveoretinitis (EAU) in the rat. *J. Immunol.*, **136**: 928-933, 1986.
4. NUSSENBLATT, R. B.; GERY, I.; BALLINTINE, E. J. - Cellular immune responsiveness of uveitis patients to retinal S-antigen. *Am. J. Ophthalmol.*, **89**: 173-179, 1980.
5. DE SMET, M. D.; YAMAMOTO, J. H.; MOCHIZUKI, M.; GERY, I.; SINGH, V. K.; SHINOHARA, T.; WIGGERT, B.; CHADER, G. J.; NUSSENBLATT, R. B. - Cellular immune responses of patients with uveitis to retinal antigens and their fragments. *Am. J. Ophthalmol.*, **110**: 135-142, 1990.
6. DOREY, C.; COZETTE, J.; FAURE, F. P. - A simple and rapid method for isolation of retinal S-antigen. *Ophthalmic Res.*, **14**: 249-255, 1982.
7. YAMAKI, K.; TSUDA, M.; SHINOHARA, T. - The sequence of human retinal S-antigen reveals similarities with  $\alpha$ -transducin. *FEBS*, **234**, 39-43, 1988.
8. DONOSO, L. A.; YAMAKI, K.; MERRYMAN, C. F.; SHINOHARA, T.; YUE, S.; SERY, T. W. - Human S-antigen: characterization of uveitopathogenic sites. *Curr. Eye Res.*, **7**: 1077-85, 1988.
9. GREGERSON, D. S.; MERRYMAN, C. M.; OBRITSCH, W. F.; DONOSO, L. A. - Identification of a potent new pathogenic site in human retinal S-antigen which induces experimental autoimmune uveoretinitis in LEW rats. *Cell. Immunol.*, **128**: 209-19, 1990.
10. YAMAMOTO, J. H.; MINAMI, M.; INABA, G.; MASUDA, G.; MOCHIZUKI, M. - Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behçet's disease. *Br. J. Ophthalmol.*, **77**: 584-9, 1993.
11. DE SMET, M. D.; WIGGERT, B.; CHADER, G. J.; MOCHIZUKI, M.; GERY, I.; NUSSENBLATT, R. B. - Cellular immune responses to fragments of S-antigen in patients with uveitis. *Ocular Immunology Today.*, 285-288, 1990.

## Inscrição Gratuita na Sociedade Internacional de Cirurgia Refrativa (ISRS)

### Residentes, Fellows e Pós-graduandos

A Sociedade Internacional de Cirurgia Refrativa (ISRS) em um programa especial de estímulo aos médicos Fellows, Pós-graduandos e Residentes oferece inscrição como Sócio sem pagamento de anuidade.

Trata-se de uma das poucas organizações globais de Oftalmologia. A ISRS cobre todos os aspectos da cirurgia refrativa e caracteriza-se por apresentar um dos melhores programas de atualização continuada.

Como sócio da ISRS você tem entrada em uma das melhores home-page da Oftalmologia. Através desta home-page existe acesso para série de comunicações gerais e exclusivas dos sócios, incluindo a possibilidade de inscrição e envio de Temas Livres para apresentação. As inscrições podem ser realizadas na própria home-page ou através de Fax e correio. Aceita-se pagamento em cartão de crédito para os Oftalmologistas. **Fellows, Pós-graduandos e Residentes têm inscrição gratuita desde que apresentem uma carta do chefe do Programa.**

International Society of Refractive Surgery  
1175 Spring Centre South Blvd. - Suite 152  
Altamonte Springs, FL 32714 - USA  
Fone: (407) 786.7446 - Fax: (407) 786-7447  
<http://www.isrs.org>

Rubens Belfort Jr.  
Secretary  
International Society of Refractive Surgery