

促炎细胞因子在特发性视神经炎发病机制中的作用

訾迎新^{1,2}, 金 明²

引用: 訾迎新, 金明. 促炎细胞因子在特发性视神经炎发病机制中的作用. 国际眼科杂志 2020;20(9):1543-1546

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81574029)

作者单位: ¹(100029) 中国北京市, 北京中医药大学; ²(100029) 中国北京市, 中日友好医院眼科

作者简介: 訾迎新, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合防治眼底病。

通讯作者: 金明, 硕士, 博士研究生导师, 主任医师, 研究方向: 中西医结合防治眼底病. jinmingyk@163.com

收稿日期: 2019-06-18 修回日期: 2020-08-03

摘要

视神经炎 (ON) 是由各种原因引起的视神经炎性病变, 是中青年人最易罹患的致盲性视神经疾病。特发性视神经炎 (ION) 以经典多发性硬化相关性视神经炎 (MS-ON) 和视神经脊髓炎相关性视神经炎 (NMO-ON) 最常见。ION 起病急、易复发, 视功能损害较重, 炎症是 ION 的一个重要的发生机制。细胞因子是一类具有调控免疫系统作用的小分子可溶性多肽的统称, 促炎细胞因子 (proinflammatory cytokines) 通过介导炎症反应、参与免疫应答, 在 ION 发病机制中的作用引起越来越广泛的关注。本文通过查阅国内外相关文献, 就促炎细胞因子在 ION 发病机制中的作用最新研究作一综述, 以推进 ION 发病机制和诊疗的深入研究。

关键词: 促炎细胞因子; 特发性视神经炎; 发病机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2020.9.15

Recent advances in the role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of idiopathic optic neuritis

Ying-Xin Zi^{1,2}, Ming Jin²

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.81574029)

¹Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

²Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China

Correspondence to: Ming Jin. Department of Ophthalmology, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China. jinmingyk@163.com

Received:2019-06-18 Accepted:2020-08-03

Abstract

• Optic neuritis (ON), which is the blinding optic nerve diseases that the young and middle-aged population are most susceptible to, is an optic neuropathy caused by

various factors. Idiopathic optic neuritis (ION) occurs most frequently as multiple sclerosis related optic neuritis (MS-ON) and neuromyelitis optica related optic neuritis (NMO-ON). ION has the characteristics of acute onset, easy recurrence, and serious dysfunction. Inflammation is an important mechanism of ION. By mediating inflammatory responses and participating in immune responses, proinflammatory cytokines, as one of cytokines which is a general term for a class of small molecule soluble peptides that regulate the immune system, have caused widespread concern in the pathogenesis of ION. This article reviews and discusses researches on the pathogenesis of proinflammatory cytokines-mediated ION at home and abroad in an effort to promote an in-depth study of the pathogenesis, diagnosis and treatment of ION.

• KEYWORDS: proinflammatory cytokines; idiopathic optic neuritis; pathogenesis

Citation: Zi YX, Jin M. Recent advances in the role of proinflammatory cytokines in the pathogenesis of idiopathic optic neuritis. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2020;20(9):1543-1546

0 引言

视神经炎 (optic neuritis, ON) 是指累及视神经的各种炎性脱髓鞘性疾病, 是青中年人群中最常见的致盲性视神经病变^[1]。目前国际上以病因作为通用的临床分型标准, 根据我国 2014 年 ON 诊断和治疗专家共识, ON 包括特发性 ON (idiopathic optic neuritis, ION)、感染性和感染相关性 ON、自身免疫性视神经病和其他无法归类的 ON^[2]。流行病学调查结果显示^[3], ON 的年发病率为 0.56/10 万 ~ 5.15/10 万。ION 是视神经的特发性炎性反应疾病, 其发病与中枢神经系统疾病密切相关, 由三型构成, 分别是特发性脱髓鞘性视神经炎 (idiopathic demyelinating optic neuritis, IDON) 即经典多发性硬化相关性视神经炎 (multiple sclerosis related optic neuritis, MS-ON)、视神经脊髓炎相关性视神经炎 (neuromyelitis optica related optic neuritis, NMO-ON) 和其他中枢神经系统脱髓鞘疾病相关性 ON^[2]。ION 是神经眼科领域的疑难性疾病, 具有视功能损害重、恢复差的特点^[4]。其发病机制复杂, 自身免疫和炎症反应均参与 ION 的发生^[5]。细胞因子 (cytokine) 是由细胞分泌的具有多源性、多效性的小分子量蛋白或糖蛋白的统称, 促炎细胞因子 (proinflammatory cytokines) 是能引起组织和细胞损伤而导致炎症的因子, 如白细胞介素 (interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、干扰素 (interferon) 等, 在炎症反应中起关键作用^[6], 本文通过查阅国内外文献, 就促炎细胞因子在 ION 发病机制中的作用最新研究进行综述。

1 ION 发病机制

ION 是由免疫、炎症等介导的一系列复杂的病理生理学过程,近年来对 ION 发病机制的研究深入到细胞和分子水平^[7]。细胞因子作为一种调节因子,是宿主对感染、免疫、炎症、创伤等反应产生的一种小的、非结构性蛋白质,通过不同的信号通路调节炎症和免疫反应^[8]。细胞因子通过与相应受体结合,诱导受体亚单位形成二聚体或三聚体,激活酪氨酸激酶,启动 PI-3 激酶途径、MAP 激酶途径、STAT 途径、死亡信号转导途径等不同的信号转导途径,诱导细胞核内信号转录因子与特异性基因序列结合,调节基因转录,合成相应的效应分子,最终引起细胞应答,进而呈现广泛的生物学效应^[9]。一些细胞因子如 IL-1、IL-2、IL-5、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18,粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等,主要由炎症细胞如 T、B 淋巴细胞产生,同时可以促进炎症细胞发挥作用,这些细胞因子即促炎细胞因子,也称为前炎性细胞因子,可激活适应性免疫反应,造成组织和细胞的损伤,是导致自身免疫疾病发生的关键环节^[10]。T 淋巴细胞向致炎性的辅助性 T 细胞 1(helper T cell 1, Th1)分化,Th1 和 Th2 细胞平衡失调时,影响炎性细胞因子和化学因子的释放。ION 发病机制尚未完全阐明,其中促炎细胞因子与抗炎因子失衡,即 CD4⁺T 细胞 Th1 和 Th2 亚类分泌因子的平衡失调是一个较为重要的发病机制。Th1 细胞主要分泌 IFN、IL-2、IL-12 和 TNF 等细胞因子,参与细胞免疫,介导与细胞毒和迟发型超敏反应有关的应答;Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6 和 IL-10 等细胞因子,辅助体液免疫应答,刺激 B 细胞增殖并产生抗体。免疫细胞和免疫分子构成免疫调节网络,通过调节机体免疫平衡参与 ION 的发病^[11]。

2 白细胞介素

白细胞介素(interleukin, IL)简称白介素,是一类非常重要的细胞因子家族,其已知成员达 38 个,在传递信息、激活与调节免疫细胞、介导 T、B 淋巴细胞活化、增殖与分化等方面起着重要作用^[12]。IL-1 是最常见、作用最强的炎症因子之一,其中 IL-1 β 是 IL-1 的主要分泌形式,主要由单核—巨噬细胞合成与分泌,在炎症和自身免疫性疾病的发生和发展过程中发挥着广泛的生物学效应^[13]。生理条件下,IL-1 β 基本不表达,但在病理条件下,炎性信号传导合成非活化状态的 pro-IL-1 β ,由半胱氨酸天冬氨酸酶(caspase-1)活化剪切,分泌 IL-1 β 至细胞外,诱发炎症级联反应,IL-1 β 表达量增加^[14]。IL-1 β 能诱导血管内皮细胞黏附分子的表达,增强巨噬细胞、粒细胞的活性,提高单核—巨噬细胞等 APC 的抗原递呈能力,刺激 T、B 淋巴细胞对抗原、丝裂原刺激的反应,启动炎症反应的发生,增加炎症介质释放^[15],激发补体依赖的细胞毒作用,破坏血—脑屏障(blood-brain barrier, BBB),引起视神经髓鞘的脱落^[16]。

IL-2 能促进免疫细胞的定向分化,维持调节性 T 细胞(regulatory T cell, Tregs)和效应性 T 细胞(effector T cell, Tefs)之间的稳态,介导免疫耐受,在维持机体免疫平衡中起关键作用^[17]。Tregs 是近年来发现的 T 细胞亚型,能表达 CD4⁺、CD25⁺以及转录因子 Foxp3,参与负向免疫调节^[18]。研究发现 IL-2 除能促进 Tefs 的增殖和分化^[19],越来越多学者关注其在活化和扩增 Tregs 细胞,维

持细胞稳态方面的关键性作用^[20],不同浓度 IL-2 与其靶细胞表面不同的 IL-2 受体相结合,发挥双向免疫调节作用^[21],这也为包括 ION 在内的自身免疫性疾病的诊治提供新的思路^[22]。

IL-6 可由 IL-1、TNF- α 等细胞因子诱导合成及分泌,IL-6 因子能活化机体 B 细胞,促进 B 细胞分泌抗体增殖,诱导 IL-2 和 IL-2 受体的表达,产生免疫球蛋白,同时可促进单核细胞及细胞毒性淋巴细胞的分化,诱导神经元的分化,抑制细胞凋亡,协同 IL-1 促进 T 细胞增殖起效应,参与炎症反应^[23]。IL-6 和其受体形成 IL-6/IL-6R/gp130 复合体,通过跨信号转导途径激活 STAT3,促进星形胶质细胞应答,小胶质细胞的增生还需要经典信号转导作用,IL-6 参与介导 ION 的免疫炎症反应^[24]。

IL-8 是 CXC 趋化因子家族中由上皮细胞和单核—巨噬细胞等产生的一种重要的炎性介质,作为促炎细胞因子在炎症反应过程中起着重要作用可能作为 ION 诊断的一个潜在的生物标记物^[25]。IL-8 正常情况下人体内含量很少,但在病理条件下,IL-8 主要介导以中性粒浸润为主的炎症,使血管通透性增加,改变中性粒细胞表面 CD₁₁/CD₁₈黏附分子的表达,中性粒细胞产生呼吸爆发,释放溶酶体酶和氧自由基,在短时间内快速升高^[26]。

3 干扰素

干扰素(interferon, IFN)是由 Th1 细胞分泌的一种特征性多功能促炎细胞因子^[27],在多发硬化(multiple sclerosis, MS)和动物模型实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)中起重要作用^[28]。Evangelista 等^[29]报道在 EAE 发病初期即能表达少量 IFN- γ ,随着疾病的进展逐渐达峰,而当 EAE 缓解时表达下调;有学者发现 IFN 的水平与 EAE 的病情轻重相关^[30];实验表明^[30],EAE 大鼠脊髓 IFN- γ 的阳性表达量与疾病的活动性呈正相关。这一现象可能是由于 IFN- γ 激活单核细胞,诱导抗原在 APC 的表达,促使黏附分子在血管内皮细胞表达,CD4⁺T 细胞与血管内皮细胞结合,BBB 遭到破坏,促炎因子及其他有害因子引起中枢神经系统脱髓鞘^[31]。同时,IFN- γ 能诱导胶质细胞和巨噬细胞产生过多的 iNOS 诱导 MS 急性发病^[32]。完整的 BBB 能阻碍自身反应性 T 细胞进入神经组织内,发挥抑炎作用。但是,IFN- γ 对 BBB 的确切调节作用并未完全阐明^[32]。研究发现 IFN- γ 能上调脑内皮细胞上的紧密连接蛋白闭锁小带蛋白-1(ZO-1)和闭锁蛋白(OCLN),并促进封闭蛋白-5(claudin-5)向其膜表面分布,促进 Th0 细胞向 Th1 细胞转化,增强 Th1 细胞免疫功能,抑制 Th2 细胞的分化和功能,IFN- γ 的升高是促进 EAE 的发生发展的关键致病因子之一^[33]。

4 肿瘤坏死因子

肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)是一种多肽类促炎细胞因子,参与免疫应答过程,自身免疫性疾病常常存在基因易感性,其基因调节区域的基因多态性可以影响 TNF- α 的分泌,在 ION 的发病机制中有重要作用^[34]。TNF- α 、LT- α 、LT- β 共同构成 TNFs,LT 与 TNF- α 能作用于同种受体,基因学功能方面具有相关性,但来源不同,LT 主要由淋巴细胞产生,TNF- α 主要由单核(MC)/巨噬细胞(macrophage, M)产生,同时也可由 Th1 细

胞和 B 细胞产生^[35]。TNF- α 是信号肽家族的成员,通过与靶细胞膜上的肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor 1, TNFR1) 相互作用而发挥其生物学功能。TNF- α 通过诱导主要组织相容性抗原复合物类抗原(MHC-I 类 Ag) 的表达,促进 IFN- γ 对 MHC-II 类的诱导,引起星形细胞增殖,髓鞘及少突胶质细胞受到破坏^[36]。TNF- α 能直接破坏髓鞘,动物实验证实随着时间延长,剂量增加,破坏作用更显著^[37]。病灶中的巨噬细胞和小胶质细胞是 TNF- α 的主要来源,病情越严重,TNF- α 表达越多^[38]。LT- α 即 TNF- α ,主要由淋巴细胞产生,CD₃⁺ 细胞和小胶质细胞主要在中枢神经系统中发挥作用,产生 LT- α ^[39]。LT- α 对小胶质细胞的损害作用强于 TNF- α ,LT- α 作为星形细胞有丝分裂原,诱导脱髓鞘过程中的反应性星形胶质细胞的增生^[40]。研究表明视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)急性期患者 TNF- α 水平高于缓解期和健康对照组,ON 中视网膜胶质细胞激活产生细胞毒素,促进 TNF- α 与 TNFR1 结合,导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs) 凋亡,引起视神经病变,同时 TNF- α 诱导其他细胞毒物的产生,加重 NMO 患者视神经损伤^[41]。TNF 在自身免疫性疾病中起免疫调节作用,急性期 TNF 水平升高,促进炎症因子释放,促进免疫反应;当病情缓解时 TNF 下降,可以推断经治疗在缓解期 NMOSD 患者是处在免疫抑制状态^[34]。研究认为 TNF 水平的高低可能与其基因多态性相关,它们可通过影响细胞因子的转录水平来影响其表达,引发细胞毒作用,视神经轴索受到损伤,参与 ION 的发病^[42-43]。

5 小结

综上所述,目前国内外的众多研究证据表明促炎细胞因子在 ION 的发生、发展中起重要作用,促炎细胞因子与 ION 之间有着密不可分的关系,一些靶向治疗的方案可见报道,初步取得良好效果。但由于 ION 是一种复杂的疑难性免疫性疾病,其具体发病机制仍未完全阐明,各种促炎细胞因子、促炎细胞因子之间的相互关系有待进一步深入研究。通过进一步挖掘促炎细胞因子与 ION 之间具体的分子机制,可能为 ION 的诊治找到新的靶点,为开展严谨的实验和临床研究提供新的思路。

参考文献

- 葛坚,王宁利. 眼科学. 北京:人民卫生出版社 2015;357
- 中华医学会眼科学分会神经眼科学组. 视神经炎诊断和治疗专家共识(2014). 中华眼科杂志 2014;50(6):459-463
- Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology* 2011;76(6):540-548
- Deschamps R, Gueguen A, Lecler A, et al. Acute idiopathic optic neuritis: not always benign. *Eur J Neurol* 2018;25(11):1378-1383
- Horton L, Bennett JL. Acute Management of Optic Neuritis: An Evolving Paradigm. *J Neuroophthalmol* 2018;38(3):358-367
- Onuora S. Inflammation; Cytokines alter inflammatory responses via chromatin changes. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(10):569
- Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ Open* 2015;5(4):e007766
- Zhang K, Shi S, Han W. Research progress in cytokines with chemokine-like function. *Cell Mol Immunol* 2018;15(7):660-662

- Shachar I, Karin N. The dual roles of inflammatory cytokines and chemokines in the regulation of autoimmune diseases and their clinical implications. *J Leukoc Biol* 2013;93(1):51-61
- Gogoleva VS, Atrekhany KN, Drutskaya MS, et al. Cytokines as Mediators of Neuroinflammation in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Biochemistry (Mosc)* 2018;83(9):1089-1103
- Liu WD, Yu MY, Jiang LB. The progress of research on the immune pathogenesis and biomarkers in optic neuritis related to neuromyelitis optica. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2019;55(3):228-233
- Mantovani A, Dinarello CA, Molgora M, et al. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity* 2019;50(4):778-795
- Gao Q, Zhang Y, Han C, et al. Blockade of CD47 ameliorates autoimmune inflammation in CNS by suppressing IL-1-triggered infiltration of pathogenic Th17 cells. *J Autoimmun* 2016;69:74-85
- Lin CC, Bradstreet TR, Schwarzkopf EA, et al. IL-1-induced Bhlhe40 identifies pathogenic T helper cells in a model of autoimmune neuroinflammation. *J Exp Med* 2016;213(2):251-271
- Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunol Rev* 2018;281(1):8-27
- Martin SJ. Cell death and inflammation: the case for IL-1 family cytokines as the canonical DAMPs of the immune system. *FEBS J* 2016;283(14):2599-2615
- Chevalier N, Thorburn AN, Macia L, et al. Inflammation and lymphopenia trigger autoimmunity by suppression of IL-2-controlled regulatory T cell and increase of IL-21-mediated effector T cell expansion. *J Immunol* 2014;193(10):4845-4858
- Du YN, Tang XF, Xu L, et al. SGK1-FoxO1 Signaling Pathway Mediates Th17/Treg Imbalance and Target Organ Inflammation in Angiotensin II-Induced Hypertension. *Front Physiol* 2018;9:1581
- Barsoumian HB, Yolcu ES, Shirwan H. 4-1BB Signaling in Conventional T Cells Drives IL-2 Production That Overcomes CD4+CD25+FoxP3+ T Regulatory Cell Suppression. *PLoS One* 2016;11(4):e0153088
- Gao W, Li F, Zhou Z, et al. IL-2/Anti-IL-2 Complex Attenuates Inflammation and BBB Disruption in Mice Subjected to Traumatic Brain Injury. *Front Neurol* 2017;8:281
- Zhang M, Tang Q. Manipulating IL-2 and IL-2R in autoimmune diseases and transplantation. *Immunotherapy* 2015;7(12):1231-1234
- Bayer AL, Pugliese A, Malek TR. The IL-2/IL-2R system: from basic science to therapeutic applications to enhance immune regulation. *Immunol Res* 2013;57(1-3):197-209
- Serizawa K, Tomizawa-Shinohara H, Yasuno H, et al. Anti-IL-6 Receptor Antibody Inhibits Spontaneous Pain at the Pre-onset of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Mice. *Front Neurol* 2019;10:341
- Reeh H, Rudolph N, Billing U, et al. Response to IL-6 trans- and IL-6 classic signalling is determined by the ratio of the IL-6 receptor α to gp130 expression; fusing experimental insights and dynamic modelling. *Cell Commun Signal* 2019;17(1):46
- Dobosz E, Wilamowski M, Lech M, et al. MCP-1, Alias Regnase-1, Controls Epithelial Inflammation by Posttranscriptional Regulation of IL-8 Production. *J Innate Immun* 2016;8(6):564-578
- Walana W, Wang JJ, Yabasin IB, et al. IL-8 analogue CXCL8 (3-72) K11R/G31P, modulates LPS-induced inflammation via AKT1-NF- κ B and ERK1/2-AP-1 pathways in THP-1 monocytes. *Hum Immunol* 2018;79(11):809-816
- Zhou Y, Jiang N, Fan Y, et al. Identification, expression profiles and antiviral activities of a type I IFN from gibel carp *Carassius auratus gibelio*. *Fish Shellfish Immunol* 2019;91:78-86

- 28 Kavrochorianou N, Markogiannaki M, Haralambous S. IFN- β differentially regulates the function of T cell subsets in MS and EAE. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016;30:47-54
- 29 Evangelista MG, Castro SB, Alves CC, et al. Early IFN- γ production together with decreased expression of TLR3 and TLR9 characterizes EAE development conditional on the presence of myelin. *Autoimmunity* 2016;49(4):258-267
- 30 Karulin AY, Quast S, Hesse MD, et al. Neuroantigen-Specific CD4 Cells Expressing Interferon- γ (IFN- γ), Interleukin (IL)-2 and IL-3 in a Mutually Exclusive Manner Prevail in Experimental Allergic Encephalomyelitis (EAE). *Cells* 2012;1(3):576-596
- 31 Sonar SA, Shaikh S, Joshi N, et al. IFN- γ promotes transendothelial migration of CD4+ T cells across the blood-brain barrier. *Immunol Cell Biol* 2017;95(9):843-853
- 32 Deepali S, Kumar V, Singh C. IFN- γ regulates xanthine oxidase-mediated iNOS-independent oxidative stress in maneb- and paraquat-treated rat polymorphonuclear leukocytes. *Mol Cell Biochem* 2017;427(1-2):133-143
- 33 Daniels BP, Jujjavarapu H, Durrant DM, et al. Regional astrocyte IFN signaling restricts pathogenesis during neurotropic viral infection. *J Clin Invest* 2017;127(3):843-856
- 34 李令令, 崔萌, 武志坤, 等. 肿瘤坏死因子及其基因多态性与视神经脊髓炎谱系疾病的相关性. *脑与神经疾病杂志* 2018;26(8):499-502
- 35 Umare VD, Pradhan VD, Rajadhyaksha AG, et al. Impact of TNF- α and LT α gene polymorphisms on genetic susceptibility in Indian SLE patients. *Hum Immunol* 2017;78(2):201-208
- 36 El-Tahan RR, Ghoneim AM, El-Mashad N, et al. TNF- α genepolymorphisms and expression. *Springerplus* 2016;5(1):1508
- 37 Miyazaki K, Hashimoto K, Sato M, et al. Establishment of a method for evaluating endothelial cell injury by TNF- α *in vitro* for clarifying the pathophysiology of virus-associated acute encephalopathy. *Pediatr Res* 2017;81(6):942-947
- 38 Matsumoto J, Dohgu S, Takata F, et al. TNF- α -sensitive brain pericytes activate microglia by releasing IL-6 through cooperation between I κ B-NF κ B and JAK-STAT3 pathways. *Brain Res* 2018;1692:34-44
- 39 Gruber-Schoffnegger D, Drdla-Schutting R, Hönigsperger C, et al. Induction of thermal hyperalgesia and synaptic long-term potentiation in the spinal cord lamina I by TNF- α and IL-1 β is mediated by glial cells. *J Neurosci* 2013;33(15):6540-6551
- 40 Wang K, Ye L, Lu H, et al. TNF- α promotes extracellular vesicle release in mouse astrocytes through glutaminase. *J Neuroinflammation* 2017;14(1):87
- 41 Pentón-Rol G, Cervantes-Llanos M, Martínez-Sánchez G, et al. TNF- α and IL-10 downregulation and marked oxidative stress in Neuromyelitis Optica. *J Inflamm (Lond)* 2009;6:18
- 42 Gulluoglu S, Tuysuz EC, Sahin M, et al. The role of TNF- α in chordoma progression and inflammatory pathways. *Cell Oncol (Dordr)* 2019;42(5):663-677
- 43 Eggenberger E. Initiation of anti-TNF therapy and the risk of optic neuritis: from the Safety Assessment of Biologic Therapy (SABER) Study. *Am J Ophthalmol* 2013;156(2):407-408