

Los agentes infecciosos en la etiopatogenia de las enfermedades reumáticas

Juan M. García-Lechuz Moya

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

El trabajo es una visión personal del autor de cómo se debe abordar el conocimiento de los agentes infecciosos y su participación en la puesta en marcha de los mecanismos inmunopatogénicos, para intentar esclarecer su papel en el origen de ciertas enfermedades reumáticas. Partiendo de las respuestas inmunitarias básicas, se desglosan las evidencias actuales y los mecanismos moleculares más recientemente reconocidos, así como sus implicaciones diagnósticas y terapéuticas.

Palabras clave: Mecanismos patogénicos. Bacterias. Virus. Artritis reumatoide. Enfermedades reumáticas.

Infectious Agents in the Etiopathogenesis of Rheumatic Diseases

This article is an author's view of how to face the knowledge about infectious agents and their pathogenic role in the starting immune mechanisms, trying to clarify its role in the origin of some rheumatic diseases. From the basic immune responds, recent evidence and newly molecular mechanisms are dissected as well as diagnostic and therapeutic implications.

Key words: Pathogenesis. Bacteria. Virus. Rheumatoid arthritis. Rheumatic diseases.

Introducción

El conocimiento actual de las enfermedades reumáticas ha profundizado en los aspectos etiopatogénicos a través de la investigación experimental y de las conexiones con otras disciplinas como la inmunología y la microbiología. El desarrollo de éstas ha permitido establecer algunas hipótesis, antes impensables, en un intento de explicar la causalidad de algunos de estos fenómenos

con traducción clínica real. El proceso de racionalización y confirmación de esta causalidad sigue las mismas interrelaciones que la práctica clínica. Sin embargo, existen factores ambientales y genéticos que influyen también en el establecimiento de las relaciones causa-efecto, que no podemos ni sabemos controlar eficazmente. Por lo tanto, para esclarecer el papel de ciertos agentes infecciosos en la etiopatogenia de las enfermedades reumáticas, hay que conocer la estructura de estos agentes y los distintos tipos de respuestas que el sistema inmunitario del huésped genera contra ellos, contra alguna de sus partes o contra la agresión que producen (inmunidad innata, adquirida, autoinmunidad, hipersensibilidad, etc.).

Estructura de los agentes infecciosos y respuestas del sistema inmunitario a la infección crónica

Desde hace mucho tiempo, es un hecho reconocido que el ser humano convive con una flora bacteriana comensal o simbiote muy variada que coloniza nuestra piel, la nasofaringe, el tracto gastrointestinal y muchas zonas del tracto genitourinario. Conocemos tanto la calidad como la cantidad de estos microorganismos y cómo éstos pueden cambiar en dependencia de ciertos factores externos (la temperatura, la alimentación, el uso previo de antibióticos) e internos (inmunodeficiencias congénitas, diabetes, hipocomplementemia, estrés, corticoides)¹. Conocemos la estructura de estas bacterias grampositivas y gramnegativas y muchos de sus factores de virulencia en detalle (peptidoglucano, polisacárido capsular, endotoxinas, fimbrias y flagelos, exotoxinas)². La respuesta del sistema inmunitario a los agentes bacterianos (y fúngicos) básicamente es una respuesta de mediación celular basada en la capacidad de fagocitosis de los macrófagos tisulares presentes o atraídos al foco por las citocinas liberadas por los linfocitos T cooperadores (*T helper* o *Th*) tras la presentación de antígenos. De esta forma, las respuestas inmunitarias son reguladas por las células presentadoras de antígeno (monocitos, macrófagos, células dendríticas y células asesinas *-natural killer [NK]-*), componentes de la inmunidad natural, y los subtipos de linfocitos *Th1* y *Th2*, componen-

Correspondencia: Dr. J.M. García-Lechuz Moya.
Corona de Aragón, 22-24, 5.º I. 50009 Zaragoza. España.
Correo electrónico: lechuz@efd.net

tes de la inmunidad adquirida o adaptativa. Los Th1 producen principalmente interferón gamma (IFN γ), interleucina (IL) 2 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), cofactores estimuladores de la inmunidad celular, mientras que los Th2 producen IL-4, IL-10 e IL-13, promotores de la inmunidad humoral³. Los linfocitos Th "naïve" o vírgenes pueden ser precursores tanto de Th1 como de Th2. La IL-12, producida por las células presentadoras de antígeno, es inductor principal de Th1 y, por lo tanto, de respuestas de mediación celular. IL-1, IL-12, TNF α e IFN γ estimulan la función de los linfocitos T citotóxicos, así como las células NK y los macrófagos activados. Se considera que este tipo de citocinas, llamadas de tipo 1, son las principales citocinas proinflamatorias. También son capaces de estimular la síntesis de óxido nítrico (NO) y otros mediadores que intervienen en las respuestas inflamatorias crónicas o de hipersensibilidad retardada. La capacidad de los microorganismos de sobrevivir en el interior de estas células condiciona la cronicidad de la infección, la formación de granulomas y la persistencia del estímulo antigénico que provoca la participación de respuestas de mediación humoral por las células Th2. Sabemos que las respuestas Th1 y Th2 son mutuamente excluyentes. Por ello, la IL-4 y la IL-10 inhiben las respuestas Th1 y también la activación de macrófagos y linfocitos T y la producción de citocinas proinflamatorias, activando la inmunidad humoral y estimulando el crecimiento de mastocitos y eosinófilos, la diferenciación y activación de linfocitos B para la producción de anticuerpos (tipo IgE). Por ello, se conoce a las citocinas IL-4 e IL-10 como de tipo 2, y son las principales citocinas antiinflamatorias^{4,5} (fig. 1). Estas respuestas innata y adquirida a

componentes bacterianos van paralelas, y de su equilibrio depende la expresión de las entidades inflamatorias. Su papel en la etiopatogenia de la artritis reumatoide es un ejemplo de esta interrelación⁶.

Básicamente, todos los virus necesitan una célula huésped para sobrevivir y la replicación intracelular del virus y su diseminación sistémica conllevan respuestas inmunitarias adaptativas con participación de IFN, los linfocitos T, los linfocitos B y las células NK⁷. En consecuencia, los viriones serán neutralizados y el virus quedará en estado latente intracelular o se producirá una reacción autoinmunitaria con formación de inmunocomplejos. Si la infección se cronifica, algunos virus llamados linfotrópicos pueden estimular la activación de linfocitos B, su proliferación y su expansión clonal hasta el punto de originar la aparición de linfomas. Esto se ha demostrado⁸ con el virus de la hepatitis C, el virus de Epstein-Barr y los virus Herpes 6 y 8. Son también estos virus los que se han relacionado con algunos procesos autoinmunitarios en enfermedades como el lupus o la artritis reumatoide⁹.

Toda esta explosión de caracterización de elementos y respuestas bacterianas y virales dentro de la patología humana, se produce con el desarrollo y el perfeccionamiento de las técnicas de biología molecular. En concreto, la técnica de detección del fragmento 16S del genoma del ARN ribosomal por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha permitido relacionar a algunos microorganismos (bacterias no fácilmente cultivables como *Bartonella* sp., *Tropheryma whipplei* o *Chlamydia* sp.) con enfermedades de causa hasta ahora desconocida¹⁰. El llamado ADN ribosómico (ADNr) (16S y 23S en bacterias y 18S y 28S en hongos) presen-

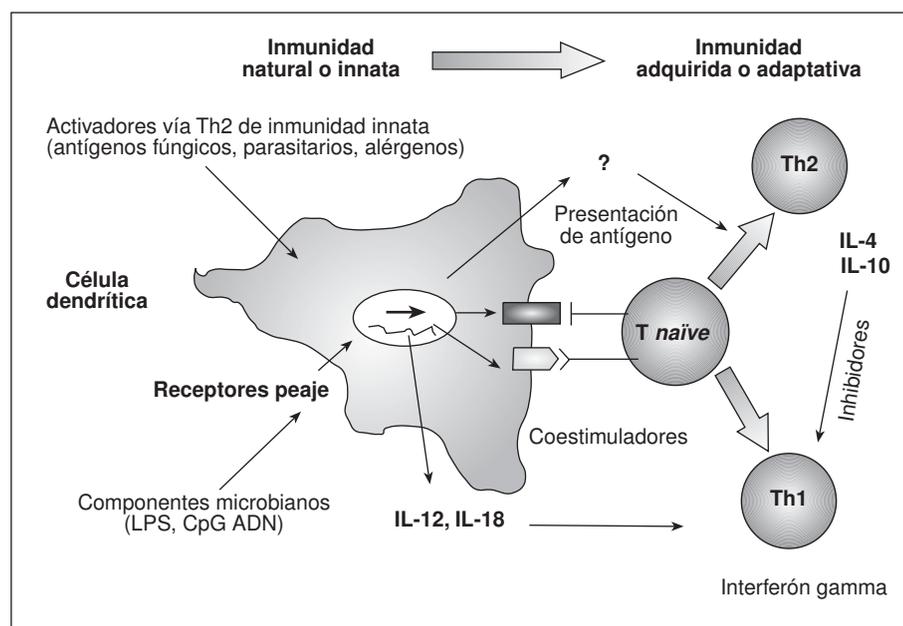


Figura 1. Relaciones entre la inmunidad natural y la adquirida.

ta regiones muy conservadas a lo largo de la evolución e, intercaladas en ellas, otras variables cuya secuencia difiere en los distintos géneros y especies de microorganismos. Esta disposición facilita la amplificación de estas regiones variables, lo que permite, tras su análisis por secuenciación, identificar el microorganismo presente en una muestra incluso en tiempo real¹¹. A pesar del avance diagnóstico que suponen estas técnicas, existen dudas sobre la interpretación y el significado en relación con ciertas enfermedades. Por ejemplo, el virus de Epstein-Barr se ha relacionado con la artritis reumatoide así como con otras enfermedades llamadas autoinmunitarias¹², dado que siempre se han identificado determinantes antigénicos del virus en estos pacientes, e incluso algunos autores han encontrado cifras de carga viral del Epstein-Barr en linfocitos de sangre periférica más elevadas en pacientes con artritis reumatoide que en sujetos sanos (8,84 frente a 0,6 copias/500 ng ADN)¹³.

Evidencias del papel de la infección en las enfermedades crónicas, autoinmunitarias y reumáticas

Desde 1950, cuando se relacionó causalmente el cáncer de vejiga con una especie de esquistosoma, hasta el año 2000, muchas han sido las enfermedades atribuidas a agentes bacterianos y virales (como carcinoma de cérvix y *Papilomavirus*; gastritis crónica y *Helicobacter pylori*; síndrome de Guillain-Barré y *Campylobacter*; enfermedad de Whipple y *Tropheryma*). Algunas de estas asociaciones producen un daño tisular intenso, como la carditis y la poliartritis producidas por *Streptococcus pyogenes* en la fiebre reumática o la artritis asociada al HLA-B27 en el síndrome de Reiter o en las artritis reactivas. Las artritis reactivas son el exponente de un proceso inflamatorio intraarticular originado por un detonante bacteriano extraarticular. Con una incidencia de 1 caso cada 1.000 habitantes, la mayoría de las ocasiones se producen tras infecciones genitourinarias por *Chlamydia trachomatis* o *Mycoplasma* (1-3%) o infecciones gastrointestinales (6-30%) con participación de patógenos como *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* o *Campylobacter* y con asociación al HLA-B27 (30-80%)¹⁴. La etiopatogenia de las artritis reactivas son ejemplo de cómo una bacteria puede sobrevivir sin llamar la atención. Los agentes son transportados por los monocitos al foco articular; allí se ponen en marcha factores que aseguren la persistencia bacteriana o de algún elemento (viable pero no cultivable). Entre estos factores de persistencia son clave las proteínas reguladoras de interacción de algunos agentes con la célula huésped (porinas de la membrana externa-cuerpo aberrante de *Chlamydia*; proteínas de choque térmico-activación celular)¹⁵. Hay descritos tres mecanismos básicos: a) inmunidad innata/mediada por patrones moleculares asociados a los patógenos (PAMP):

ejemplos son LPS o proteínas de choque térmico con receptores de peaje (*toll-like receptors*) que producen la liberación de citocinas proinflamatorias; b) proteínas bacterianas efectoras del genoma que reducen la virulencia de la infección e inhiben la apoptosis, y c) factores del huésped: la inmunidad adaptativa comporta interacciones entre Th1 y Th2, con predominio de respuestas Th1 con presencia intraarticular, mientras que la presencia de anticuerpos no protectores en líquido sinovial es de significado incierto, incluso de escaso valor diagnóstico actualmente con la aparición de la PCR¹⁶; por otro lado, la presencia del HLA B27 (complejo principal de histocompatibilidad [CMH] de clase I) que estimula la acción de linfocitos T citotóxicos o CD8 con un papel secundario, más selectivo para enterobacterias. En conclusión, la infección no es intensa y la inflamación crónica es fácilmente controlable por el sistema inmunitario del huésped mediante una respuesta celular de células no inmunitarias. El curso es benigno y la evolución, buena tras 1 año, aunque hay casos de reactivaciones hasta 15 años después. El tratamiento antibiótico de la infección primaria en las etapas iniciales disminuye el grado de inflamación. Sin embargo, múltiples ensayos con diversas combinaciones antibióticas administradas durante 3, 6 o más meses no han probado eficacia a la hora de reducir los síntomas de la enfermedad, e incluso los agravan^{17,18}. Otro ejemplo de agentes infecciosos relacionados con enfermedades como el lupus o la artritis reumatoide es el parvovirus B19. Las artralgiás o la artritis tras la infección por B19 es transitoria, pero puede persistir o incluso hacerse crónica. Sin embargo, la persistencia de ADN del parvovirus B19 en tejido sinovial es ubicua incluso en sujetos sanos asintomáticos, pero la detección de ADN del parvovirus B19 en sangre implica infección crónica o prolongada y puede mejorar o curarse con terapia de inmunoglobulinas intravenosas¹⁹. Otras evidencias han establecido relación causal firme entre la esclerosis múltiple y *Chlamydia pneumoniae* (aunque se debe unificar las técnicas diagnósticas y confirmarla con hallazgos anatomopatológicos)²⁰, no así con el virus Herpes 6²¹ o entre micoplasmas (*M. pneumoniae*, *M. fermentans*, *M. salivarium*) que infectan células B en modelos experimentales y originan gran cantidad de nucleotidasa en el líquido sinovial de pacientes con artritis reumatoide^{22,23}, o enterobacterias como *Proteus* con la propia artritis reumatoide^{24,25}. Por lo tanto, es necesario establecer otros criterios más allá de los postulados de Koch para buscar relaciones causales con este tipo de enfermedades, tratando de homogeneizar variables como el tipo de pacientes (relación epidemiológica, controles genéticos), la dinámica de la enfermedad (remisión, recidiva, persistencia), la técnica diagnóstica (PCR *nested*, casera...) y su fiabilidad, así como el tipo de muestra (líquido articular, líquido cefalorraquídeo, biopsia). Hay que clarificar el papel de la serología²⁶ y profundizar en los principales mecanismos patogénicos en los que se sustentan.

Principales mecanismos patogénicos que relacionan agentes infecciosos con las enfermedades reumáticas

Cinco son los últimos y más importantes mecanismos descritos en este contexto: los procesos de autofagia, el fenómeno del mimetismo molecular, la acción de los superantígenos, la activación de los receptores de peaje (*toll-like receptors*) y la activación de las proteínas de choque térmico.

Los fenómenos de autofagia se refieren a los mecanismos de eliminación de patógenos intracelulares por mediación de respuestas Th1 con liberación de IFN γ y TNF que produce eliminación directa de gran variedad de patógenos como *Herpes simplex*, *Toxoplasma* sp., *M. tuberculosis*, *Salmonella*, *Shigella* y *Streptococcus pyogenes*²⁷⁻²⁹. Varios autores durante 2007 han demostrado que la activación de ciertos locus específicos de control de autofagia (IRGM, ATG16L) se acompañaba de respuestas inapropiadas a micobacterias y *Lactobacillus*, lo que conlleva mayor predisposición a la enfermedad de Crohn³⁰.

La homología entre algunas proteínas y componentes moleculares del ser humano con elementos bacterianos y virales explica la presencia de anticuerpos o autoanticuerpos contra ese factor o cofactor en pacientes infectados y que se produzcan consecuencias clínicas similares (mimetismo molecular). Está bien descrito con el cofactor de la cardiolipina en el síndrome antifosfolípido y varias infecciones (hepatitis C, varicela, VIH, citomegalovirus, *Chlamydia*)^{31,32} o con HLAB-27 y proteínas de bacilos gramnegativos en las espondiloartritis o *Helicobacter pylori* en la génesis de la púrpura trombo-

citopénica³³. También se ha propuesto mimetismo para explicar la relación entre virus de Epstein-Barr y la esclerosis múltiple^{34,35}.

Los superantígenos (SAg) tienen la capacidad de unirse a la molécula receptora de los linfocitos T (TCR) y moléculas del CMH tipo II, no de forma clásica, sino lateralmente a la región V β (fig. 2), produciendo una activación policlonal específica muy potente de células CD4, con producción masiva de citocinas que desencadenan los efectos tóxicos tisulares (p. ej., enterotoxinas de *Staphylococcus aureus* en el shock tóxico, la enfermedad de Kawasaki, la esclerosis múltiple; la proteína M de *Streptococcus pyogenes* o sus enterotoxinas en la fiebre reumática)³⁶.

Cada microorganismo posee patrones moleculares de comportamiento patógeno, específicos de clase, constitutivos y estables (conocidos como PAMP). La inmunidad innata es capaz de reconocer estos PAMP mediante receptores de reconocimiento de patrones como los receptores de peaje (TLR). La familia de estos receptores consta de 10 miembros, con reconocimientos específicos para cada clase de patógeno (fig. 3). Son proteínas transmembrana tipo I que se encuentran en la superficie de monocitos/macrófagos, con estructuras externa e interna bien conocidas (con receptor de IL-1) capaces de activar todos los procesos de inmunidad natural tras poner en marcha la cascada de citocinas (complemento, coagulación, fagocitosis, inflamación y apoptosis)^{37,38}. La participación de estos receptores en la inflamación inducida por antígenos bacterianos (OspA de *Borrelia burgdorferi*) ha sido demostrada en modelos experimentales de enfermedades articulares crónicas, y también su posible papel adyuvante en terapias contra el cáncer^{39,40}.

Estos receptores son capaces también de reconocer unas proteínas presentes en todas las células de los seres vivos, llamadas proteínas de choque térmico o de estrés (Hsp). Son moléculas intracelulares, las principales localizadas en el citosol y las mitocondrias, de peso molecular entre 110 y 60 kD y activadas genéticamente en situaciones de hipoxia, irradiación, calor, infección, inflamación o desnutrición^{41,42}. Estas proteínas intervienen en procesos de duplicación, translocación y ensamblaje de otros complejos proteínicos (chaperones) y presentan identidad común con las de otras células eucariotas. Estas proteínas, en especial Hsp70 y Hsp60, se han postulado como dianas de la respuesta inmunitaria, como mediadores proinflamatorios, como transportadores de antígenos o como inductores de autoinmunidad^{15,41}.

Consecuencias terapéuticas

Como hemos visto, los antibióticos no son la respuesta. Algunos autores ponen de relieve la importancia creciente de la inmunoterapia, en forma de vacunas aereo-

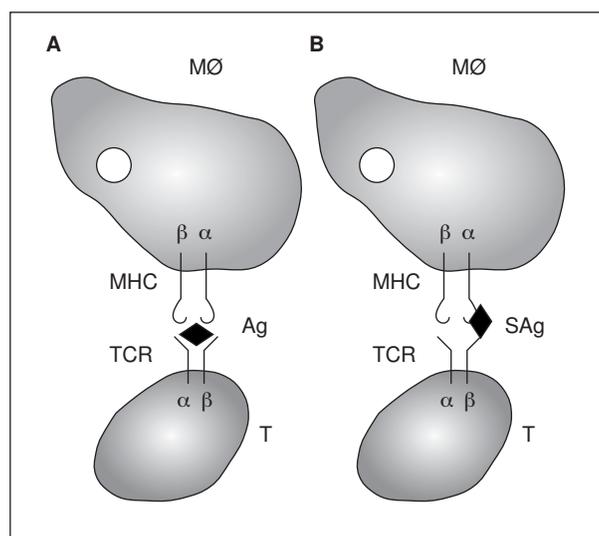


Figura 2. A: disposición clásica del antígeno en el receptor de linfocitos T (TCR) tras presentación por el macrófago (M). B: disposición del superantígeno (SAg) en la región V β lateral. MHC: complejo principal de histocompatibilidad.

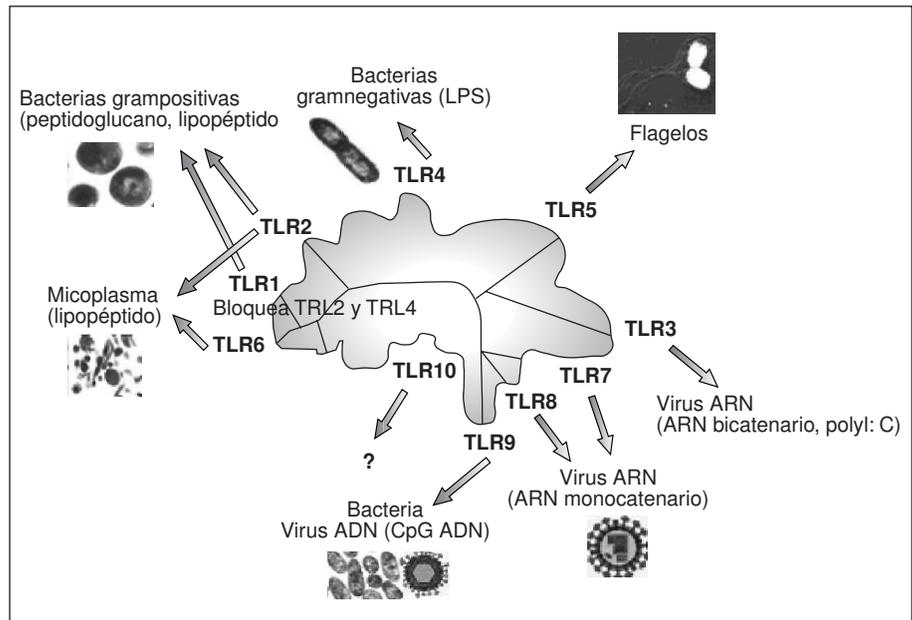


Figura 3. Familia de receptores de peaje (toll-like receptors) (TLR) sobre la superficie del macrófago y los determinantes que reconocen.

solizadas, terapia con agonistas de receptores TLR7, como imiquimod (Aldara[®]) en ensayos en fase III o con oligonucleótidos de ADN o estimuladores TLR9⁴³ o con terapia anticiclotínica como la antiinterferónica⁴⁴ o la anti-IL-6, pimecrolimus, tacrolimus, serolimus y retinoides⁴⁵.

Habrá que estudiar bien las ventajas y los efectos adversos de estas terapias, profundizar en el papel de la genómica y la proteómica y quizá encarar el futuro persistiendo en la identificación de nuevas dianas específicas.

Bibliografía

- Gul'neva MI, Romanov VA, Shilkina NP. Intestinal microecology in some systemic connective tissue diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2007;4:38-41.
- Lamping N, Dettmer R, Schroder NW, Pfiel D, Hallatschek W, Burger R, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS or gramnegative bacteria. *J Clin Invest.* 1998;101:2065-71.
- Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:133-46.
- Constant SL, Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches. *Ann Rev Immunol.* 1997;15:297-322.
- Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci.* 2002;99:351-8.
- Falgarone G, Jaen O, Boissier M. Role for innate immunity in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine.* 2005;72:17-25.
- Keynan Y, Card CM, McLaren PJ, Dawood MR, Kasper K, Fowke KR. The role of regulatory T cells in chronic and acute viral infections. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1046-52.
- Ferracioli G, Tolusso B. Infections, B cell receptor activation and autoimmunity: Different check-point impairments lead to autoimmunity, clonal B cell expansion and fibrosis in different immunological settings. *Autoimmun Rev.* 2007;7:109-13.
- Toussiroit E, Roudier J. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: An update. *Joint Bone Spine.* 2007;74:418-26.
- Houpikian P, Raoult D. Diagnostic methods. Current best practices and guidelines for identification of difficult to culture pathogens in infectious endocarditis. *Infect Dis Clin North Am.* 2002;16:377-92.
- Tseng C, Cheng J, Tseng C, Wang C, Chen Y, Chiu T, et al. Broad-Range ribosomal RNA real-time PCR after removal of DNA from reagents: melting profiles for clinically important bacteria. *Clin Chem.* 2003;49:306-9.
- Barzilai O, Sherer Y, Ram M, Izhaky D, Anaya JM, Shoenfeld JM. Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus in autoimmune diseases: Are they truly notorious? A preliminary report. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1108:567.
- Balandraud N, Roudier J, Roudier C. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev.* 2004;3:362.
- Rihl M, Klos A, Köhler L, Kuipers JG. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:1119-37.
- Stephens RS. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2003;11:44-51.
- Wilkinson NZ, Kingsley GH, Sieper J, Braun J, Ward E. Lack of correlation between the detection of Chlamydia trachomatis DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. *Arthritis Rheum.* 1998;41:845-54.
- Rihl M, Gu J, Baeten D, et al. Alpha beta but not gamma delta T cell clones in synovial fluids of patients with reactive arthritis show active transcription of tumour necrosis factor alpha and interferon gamma. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1673-76.
- Toyos FJ, Romo JL. Tratamiento de las artritis reactivas. En: González C, editor. *Artritis infecciosas. Monografías SER n.º 1.* Madrid: Panamericana; 2006. p. 323-34.
- Franssila R, Hedman K. Viral causes of arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:1139-57.
- Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Human herpesvirus 6 and Chlamydia pneumoniae as etiologic agents in multiple sclerosis—A critical review. *Microb Infect.* 2002;4:1327-33.
- Enbom M. Human herpesvirus 6 in the pathogenesis of multiple sclerosis. *APMIS.* 2001;109:401-11.
- Johnson SM. The importance of B-cells and ecto-5' nucleotidase in Mycoplasma fermentans infection and the relevance to rheumatoid arthritis. *Immunol.* 2008;132:187-96.
- Johnson SM, Brukner F, Collins D. Distribution of Mycoplasma pneumoniae and Mycoplasma salivarium in the synovial fluid of arthritis patients. *J Clin Microbiol.* 2007;45:953-7.
- Rashid T, Jayakumar KS, Binder A, Ellis S, Cunningham P, Ebringer A. Rheumatoid arthritis patients have elevated antibodies to cross-reactive and non cross-reactive antigens from Proteus microbes. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25:259-67.
- Newkirk MM, Goldbach-Mansky R, Senior BW, Klippel J, Schumacher HR Jr, El-Gabalawy HS. Elevated levels of IgM and IgA antibodies to Proteus mirabilis and IgM antibodies to Escherichia coli are associated with early rheumatoid factor (RF)-positive rheumatoid arthritis. *Rheumatol.* 2005;44:1433-41.

26. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Human herpesvirus 6 and Chlamydia pneumoniae as etiologic agents in multiple sclerosis—A critical review. *Microb Infect.* 2002;4:1327-33.
27. Harris J, De Haro SA, Master SS, Keane J, Roberts EA, Delgado M, et al. T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular Mycobacterium tuberculosis. *Immunity.* 2008;27:505-17.
28. Rook GAW, Adams V, Hunt J, Palmer R, Martinelli R, Rosa-Brunet L. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Semin Immunol.* 2004;25:237-55.
29. Lleo A, Invernizzi P, Selmi C, Coppel RL, Alpini G, Podda M, et al. Autophagy: highlighting a novel player in the autoimmunity scenario. *J Autoimmun.* 2007;29:61-8.
30. Parkes M, Barret JC, Prescott NJ. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet.* 2007;39:830-2.
31. Swanborg RH, Boros DL, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Molecular mimicry and horror autotoxicus: do chlamydial infections elicit autoimmunity? *Expert Rev Mol Med.* 2006;8:1-23.
32. Harel M, Aron-Maor A, Sherer Y, Blank M, Shoenfeld Y. The infectious etiology of the antiphospholipid syndrome: links between infection and autoimmunity. *Immunobiol.* 2005;210:743-7.
33. Gasbarrini A, Franceschi S. Autoimmune diseases and Helicobacter infections. *Biomed Pharmacother.* 1999;53:223-6.
34. Olson JK, Ercolini AM, Miller SD. A virus-induced molecular mimicry model of multiple sclerosis. *Curr Topics Microbiol Immunol.* 2005;296: 39-53.
35. Flodström-Tullberg M. Viral infections: their elusive role in regulating susceptibility to autoimmune disease. *Microbes Infect.* 2003;5:911-21.
36. Sundberg EJ, Deng L, Mariuzza RA. TCR recognition of peptide/MHC class II complexes and superantigens. *Semin Immunol.* 2007;19:262-71.
37. Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin Microbiol Rev.* 2003;32:637-46.
38. Gay NJ, Gangloff M, Weber A. The Toll-like receptors family. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:693-8.
39. Sobek V, Birkner N, Falk I, Würch A, Kirschning CJ, Wagner H, et al. Direct Toll-like receptor 2 mediated co-stimulation of T cells in the mouse system as a basis for chronic inflammatory joint disease. *Arthritis Res Ther.* 2004;6:R433-46.
40. Paulos CM, Wrzesinsky C, Kaiser A. Microbial translocation augments the function of adoptively transferred self/tumour-specific CD8+ T cells via TLR4 signalling. *J Clin Invest.* 2007;117:2197-204.
41. Routsias JG, Tzioufas AG. The role of chaperone proteins in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1088:52-64.
42. Zügel U, Kaufmann S. Role of heat shock proteins in protection from and pathogenesis of infectious diseases. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12:19-39.
43. Tse K, Horner AA. Update on toll-like receptor-directed therapies for human disease. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:77-80.
44. Skurkovich B, Skurkovich S. Autoimmune diseases are connected with disturbances in cytokine synthesis, and therapy with IFN- α blockers is their main pathogenetic treatment. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1109:167-77.
45. Amlie-Lefond C, Paz DA, Connelly MP, Huffnagle GB, Dunn KS, Whelan NT, et al. Innate immunity for biodefense: A strategy whose time has come. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:1334-42.