

# Znaczenie infekcji w chorobach autoimmunologicznych

## *The significance of infections in autoimmune diseases*

**Elżbieta Smolewska**

Klinika Kardiologii Dziecięcej II Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi i Samodzielny Publiczny ZOZ Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 4 Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, kierownik Kliniki i dyrektor Szpitala prof. dr hab. med. Jerzy Stańczyk

**Słowa kluczowe:** infekcja, środowisko, choroby autoimmunologiczne.

**Key words:** infection, environment, autoimmune diseases.

### Streszczenie

Do rozwoju chorób autoimmunologicznych, w których dochodzi do przełamania przez układ immunologiczny tolerancji własnych antygenów w rezultacie zadziałania szkodliwych czynników na różne tkanki i narządy, prowadzi prawdopodobnie kompleks czynników endogennych (w tym genetycznych, immunologicznych lub hormonalnych) oraz środowiskowych. Spośród tych ostatnich najważniejszym elementem wydają się różnego typu infekcje, zarówno wirusowe, bakteryjne, jak i pasożytnicze. Wiele obserwacji wskazuje jednak na fakt, że niektóre zakażenia mogą wywierać działanie ochronne przed chorobami z autoagresji. Potencjalnie patogenna lub protekcyjna rola infekcji w rozwoju chorób autoimmunologicznych i prawdopodobne mechanizmy tych zjawisk stanowią przedmiot niniejszej pracy.

### Summary

Development of autoimmune diseases, characterized by the breakdown of self-antigens' toleration by the immune system, most likely is related to activity of a complex of intrinsic and external factors, including genetic, immunological and hormonal abnormalities, as well as environmental conditions. Among the latter factors, the most important elements seem to be viral, bacterial or parasitic infections. On the other hand, a growing body of evidence indicates that some infectious diseases may also protect against autoimmune disorders. Those potential pathogenic or protective roles of infections in development of autoimmunity are discussed in this article.

### Wstęp

Autoimmunizacja jest konsekwencją przełamania przez układ immunologiczny tolerancji własnych antygenów w wyniku zadziałania szkodliwych czynników na różne tkanki i narządy. Do rozwoju chorób autoimmunologicznych dochodzi wskutek złożonej kombinacji wpływów genetycznych, immunologicznych, hormonalnych (czynniki endogenne) oraz środowiskowych (czynniki egzogenne), co zostało obrazowo nazwane przez Shoenfelda i wsp. [1] jako „mozaika autoimmunizacji” (tab. I). Wyodrębniono wiele czynników środowisko-

wych, które mogą powodować efekt autoimmunizacji w różnych jednostkach chorobowych. Spośród nich najważniejszym elementem są infekcje.

Okazuje się jednak, że niektóre zakażenia mogą wywierać działanie ochronne przed chorobami z autoagresji. Dlatego wydaje się, że infekcje należy rozpatrywać jako potencjalny czynnik modulujący odpowiedź immunologiczną organizmu. W ostatnich latach ponownie wzrosło zainteresowanie rolą infekcji jako głównego czynnika środowiskowego odpowiedzialnego za procesy autoimmunizacji, czego dowodem jest ponad 2200 publikacji na ten temat istniejących w bazie danych PubMed [1–6].

---

### Adres do korespondencji:

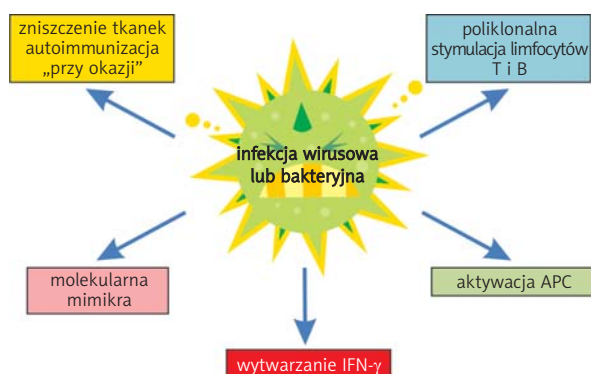
dr hab. med. Elżbieta Smolewska, Klinika Kardiologii Dziecięcej, II Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny, ul. Sporna 36/50, 91-738 Łódź, tel./faks +48 42 617 77 00, e-mail: e.smolewska@wp.pl

### Mechanizmy autoimmunizacji

Czynniki infekcyjne (wirusy, bakterie, pasożyty) mogą prowadzić do autoimmunizacji poprzez różne mechanizmy [5] (ryc. 1). Spośród nich najważniejszym, specyficznym antygenowo, wydaje się tzw. mimikra molekularna (MM). Według teorii MM zakażenie wirusem lub bakterią mającymi epitopy wykazujące podobieństwo do antygenów gospodarza może prowadzić do aktywacji limfocytów autoreaktywnych i rozwoju odpowiedzi na własne antygeny, których ekspresja zwiększa się pod wpływem gorączki, miejscowego niedotlenienia czy wzrostu reaktywnych form tlenu towarzyszących infekcji [7, 8].

Inny, niespecyficzny antygenowo kompleks mechanizmów prowadzących do autoimmunizacji to tzw. autoimmunizacja „przy okazji” (*bystander activation*). Na zjawisko to składają się: odpowiedź na wzmożone przetwarzanie i prezentację własnych antygenów (*self-antigens*), z następczym „szerzeniem się epitopów” (*epitope spreading*), uwalnianie cytokin, poliklonalna aktywacja limfocytów T i B w odpowiedzi na infekcję [9]. Ponadto indukowana infekcją apoptoza i wtórna nekroza komórek prowadzą do nagromadzenia się materiału jądrowego co przy jego zmniejszonym klirensie z organizmu, aktywuje autoreaktywne limfocyty B do produkcji przeciwciał przeciwiądrowych i prowadzi do rozwoju autoimmunizacji [6].

Istotnym elementem wrodzonej odporności i pierwszym krokiem do ujawnienia się odpowiedzi immunologicznej, potencjalnie autoimmunologicznej, jest aktywacja receptorów Toll-podobnych (*Toll-like receptors* – TLR), znajdujących się na komórkach prezentujących antygen (*antigen-presenting cells* – APC), poprzez pro-



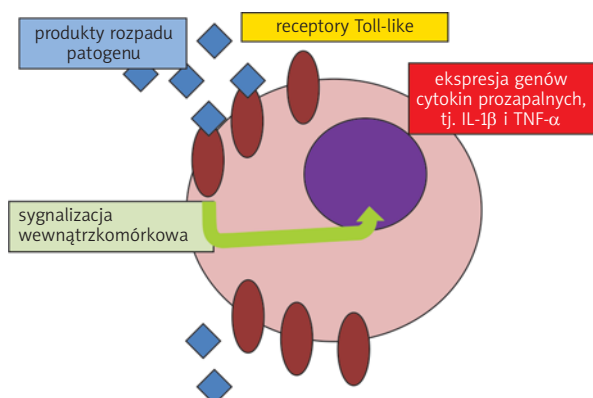
Ryc. 1. Mechanizmy autoimmunizacji w przebiegu infekcji

Fig. 1. Mechanisms of autoimmunization in the course of infectious diseases

Tabela 1. Czynniki biorące prawdopodobny udział w patogenezie chorób z autoimmunizacją

<b>1. Czynniki endogenne</b>	
zaburzenia genetyczne	
zaburzenia funkcji komórek regulatorowych (Treg)	
zwiększone wytwarzanie cytokin (rola IFN-α)	
hormony płciowe	
<b>2. Czynniki egzogenne</b>	
urazy	
<b>infekcje wirusowe i bakteryjne</b>	
rola receptorów Toll-podobnych	
inne elementy środowiska (promieniowanie słoneczne, UVB, dym tytoniowy, chlorek winylu, związki krzemu, leki)	

dukty rozpadu patogenów [3, 10]. Receptory Toll-podobne występują u ssaków, w tym u człowieka, i są homologiczną wersją wcześniej wykrytego u muszki owocowej receptora Toll [10]. Obecnie znanych jest 13 TLR, z czego niektóre mają związek z chorobami autoimmunologicznymi. Receptory Toll-podobne po połączeniu z różnymi ligandami (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP) aktywizują odporność poprzez indukcję i syntezę wielu cytokin prozapalnych, zwiększenie ekspresji antygenów MHC oraz cząsteczek adhezyjnych [3, 10, 11]. Wykazano, że komórki dendrytyczne dojrzewające pod wpływem stymulacji TLR stają się odporne na supresyjny efekt limfocytów T regulatoro-



Ryc. 2. Schemat działania receptorów Toll-podobnych (*Toll-like receptors* – TLR)

Fig. 2. Mechanism of activity of Toll-like receptors (TLR)

**Tabela II.** Czynniki infekcyjne, które mogą odgrywać rolę w patogenezie chorób autoimmunologicznych

**Table II.** Infectious agents with a potential role in development of autoimmunity

Czynnik infekcyjny	Prawdopodobny związek z procesem autoimmunologicznym
<i>Borrelia burgdorferi</i>	borelioza (choroba z Lyme) [44, 46]
<i>Campylobacter pylori</i>	zespół Guillaina-Barrégo [25]
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	stwardnienie rozsiane [46]
<i>Haemophilus influenzae</i>	zespół Guillaina-Barrégo [47]
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	zespół Guillaina-Barrégo [48]
<i>Streptococcus pyogenes</i>	gorączka reumatyczna [16, 17, 49]
	zespół obsesyjno-kompulsywny [50]
	zespół Tourette'a [51]
<i>Trypanosoma cruzi</i>	kardiomiopatia w przebiegu choroby Chagasa [52]
wirus <i>Herpes simplex</i>	opryszczkowe zapalenie rogówki [53]
wirus Epsteina-Barr (EBV)	guzkowe zapalenie tętnic [54]
	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [29]
	reumatoidalne zapalenie stawów [54]
	toczeń rumieniowaty układowy [29–31]
	zapalenie wielomięśniowe [54]
	zespół Sjögrena [55]
	ziarniniak Wegenera [54]
wirus <i>Coxsackie B4</i>	cukrzyca typu 1 [56]
	zapalenie mięśnia sercowego [57]
wirus cytomegalii (CMV)	cukrzyca typu 1 [58]
	młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów [29]
	toczeń rumieniowaty układowy [29]
	zespół antyfosfolipidowy [59]
wirus różyczki	cukrzyca typu 1 [56]
wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)	autoimmunologiczne zapalenie tarczycy [60]
	choroba Crohna [60]
	cukrzyca typu 1 [61]
	mieszana krioglobulinemia skojarzona z HCV [61]
	zespół antyfosfolipidowy [60]
	zapalenie naczyń ( <i>vasculitis</i> ) [60]

wych (Treg), co może prowadzić do przetłumienia tolerancji na autoantygeny [12] (ryc. 2). Tak więc, TLR odgrywają istotną rolę w kontroli odporności nabytej poprzez wpływ na subpopulacje limfocytów Th1, Th2 oraz niedawno poznanych limfocytów Th17, którym przypisuje się coraz większe znaczenie w indukcji chorób autoimmunologicznych [12].

Wykazano także, że wirusy są zdolne do aktywacji wewnątrzkomórkowych TLR poprzez różne szlaki transdukcji sygnału. Jednym z ważniejszych jest szlak związany z białkiem adaptorowym MyD88. Szlak ten jest aktywowany przez TLR oraz interleukinę 1 (IL-1), prowadząc do wzmożonej ekspresji genów zarówno dla interferonu typu I, jak i genów przez nie regulowanych [13–15].

### Związek infekcji z rozwojem chorób autoimmunologicznych

Do chorób o podłożu autoimmunologicznym, w których udowodniono związek z przebytym zakażeniem, należą m.in. gorączka reumatyczna, borelioza, zespół Guillaina-Barrégo czy toczeń rumieniowaty układowy (SLE) [2–6]. Jednak prawdopodobieństwo etiologicznego związku infekcji z rozwojem schorzenia autoimmunologicznego dotyczy także wielu innych chorób (tab. II).

#### Gorączka reumatyczna

Chorobę poprzedza zakażenie paciorkowcem  $\beta$ -hemolizującym grupy A, a do procesu autoimmunizacji odpowiedzialnego za wystąpienie objawów klinicznych (w tym zapalenia serca) dochodzi w mechanizmie MM, poprzez krzyżową reakcję pomiędzy paciorkowcowymi epitopami N-acetyl-glukozyaminy oraz białka M a miozyną komórek serca gospodarza (dominujący autoantygen mięśnia sercowego) [16–18]. Na modelu mysim wykazano, że krzyżowo reagujące peptydy białka M paciorkowca z miozyną serca mogą indukować zapalenie serca u myszy [19, 20]. Istnieją również doniesienia o możliwym związku zakażenia paciorkowcem  $\beta$ -hemolizującym grupy A z rozwojem płasawicy Sydenhama. Wykazano, że u zwierząt immunizowanych paciorkowcowym białkiem M powstają przeciwciała krzyżowo reagujące z różnymi białkami tkanki mózgowej. Syntetyczne peptydy – pochodne białka M – hamują te przeciwciała obecne w surowicy chorych z płasawicą Sydenhama [21].

#### Borelioza

Borelioza (choroba z Lyme) spowodowana jest przez ukąszenie przez kleszcza zakażonego krętkiem *Borrelia burgdorferi*. W wyniku tego dochodzi do krzy-

zowej reakcji pomiędzy zewnętrznym białkiem powierzchniowym A (OspA) bakterii a cząsteczką LFA-1 [22], co zapoczątkowuje rozwój zapalenia stawów. Klinicznie choroba przejawia się początkowo zmianami skórnymi (rumień wędrujący), objawami „rzekomogrypowymi”, a w następnej fazie zajęciem układu nerwowego, serca, stawów i narządu wzroku. Późne stadium choroby to zmiany skórne, określane jako *acrodermatitis chronica atrophicans*, objawy późnego zapalenia stawów oraz tzw. zespół po chorobie z Lyme, wymagający różnicowania z fibromialgią [23]. Warunkiem migracji krętka z przewodu pokarmowego kleszcza do jego gruczołów ślinowych jest przejście lipoproteiny otoczkowej krętka OspA w OspC. Po ukąszeniu człowieka przez zainfekowanego kleszcza krętka rozmieszczają się w skórze, a następnie rozsiewają się drogą krwi. *Borrelia burgdorferi* ma dwie klasy cząsteczek umożliwiających im inaktywację układu dopełniacza. Są to błonowe białka Erps (*Osp E/F-related proteins*) i CRASPs (*complement regulator-acquiring surface proteins*), które łączą się z regulatorami układu dopełniacza – czynnikami H i FHL-1. Prowadzi to do inaktywacji fragmentu C3 dopełniacza i powstania oporności układu dopełniacza gospodarza na obecność krętka [22].

### Zespół Guillaina-Barrégo

Zespół jest ostrą zapalną poliradikulopatią demielinizacyjną [24]. Choroba może rozwinąć się w każdym wieku, chociaż występuje głównie u osób dorosłych. W postaci klasycznej niszczenie nerwów polega na demielinizacji, natomiast w tzw. postaci pierwotnie aksonalnej dochodzi do uszkodzenia aksonów. Klinicznie choroba przejawia się parestezjami i drętwieniem palców stóp, a następnie postępującymi niedowładami mięśni kończyn dolnych i górnych, a także mięśni oddechowych [24]. Etiologia choroby nie jest dotąd poznana, jednak do uszkodzenia nerwów dochodzi prawdopodobnie na skutek procesów autoimmunologicznych. Nie można wykluczyć potencjalnego związku pomiędzy infekcjami lub szczepieniami a rozwojem zespołu Guillaina-Barrégo [25]. Szczególną rolę przypisuje się infekcji *Campylobacter pylori* jako czynnikowi wyzwalającemu ciąg zaburzeń doprowadzających do autoimmunologicznego niszczenia struktur tkanki nerwowej w mechanizmie MM [26]. Opisano również polineuropatię o typie zespołu Guillaina-Barrégo poprzedzoną szczepieniem przeciw grypie [27].

### Toczeń rumieniowaty układowy

Jest to układowa, zapalna choroba rozwijająca się w wyniku złożonych zaburzeń układu odpornościowe-

go [28]. Do zachorowania dochodzi około 10-krotnie częściej u kobiet. Przebieg naturalny choroby jest bardzo zróżnicowany. Przez dłuższy czas mogą występować objawy z jednego narządu, z okresami remisji i zaostrzeń. Dopiero pojawienie się kolejnych objawów klinicznych czy laboratoryjnych może umożliwić pewne rozpoznanie SLE. Poza zmianami skórnymi, zaburzeniami narządowymi czy hematologicznymi, w chorobie tej występują zaburzenia immunologiczne. We krwi chorych można stwierdzić obecność komórek LE lub przeciwciał przeciw dsDNA (natywne DNA), przeciwciał przeciwiądrowych (ANA) lub przeciwciał anty-Sm. Obserwuje się także fałszywie dodatnie serologiczne odczyny kiłowe, przy ujemnym teście na immobilizację krętków [28].

Toczeń rumieniowaty układowy jest uważany za klasyczną chorobę autoimmunologiczną. Głównym autoantygenem w tej chorobie jest DNA. DNA bakteryjne, po endocytozie stymulowanej przez cząsteczki wiążące DNA, tj. białko jądrowe HMGB1 czy białko antybakteryjne LL37, może indukować odpowiedź immunologiczną poprzez związanie się z TLR9. Zarówno HMGB1, jak i LL37 mogą także wiązać DNA endogenne, pochodzące z komórek, które uległy apoptozie czy nekrozie [11]. Ponadto kompleksy immunologiczne zawierające kwasy nukleinowe pochodzące z DNA lub RNA oraz białka odgrywają istotną rolę w aktywacji wrodzonej odporności w SLE. Większość autoprzeciwciał znajdujących u chorych na SLE, tak jak i w wielu innych chorobach tkanki łącznej, jest skierowana przeciw autoantygenom jądrowym (dsDNA, nukleosomy, Sm, U1-RNP), jądrowym (Ku, heterodimer związany z DNA) czy cytoplazmatycznym (rybosomalne białko P, Ro/SSA, La/SSB) [3].

Do głównych czynników infekcyjnych podejrzewanych o związek etiopatogenetyczny z rozwojem SLE należy wirus Epsteina-Barr (EBV) [29–31]. Przypuszczalna rola EBV w inicjacji i rozwoju SLE opiera się na dowodach bezpośrednich efektów MM (z produkcją reagujących krzyżowo przeciwciał), jak również działań pośrednich (*bystander activation*, niewłaściwa produkcja cytokin czy zaburzenia ekspresji genów) [32]. Ostatnie badania z użyciem komórek B izolowanych od chorych na SLE wykazały 10-krotny wzrost liczby komórek zainfekowanych EBV w tej grupie pacjentów [33]. Odpowiedź układu immunologicznego gospodarza na infekcję EBV u chorych na SLE jest inna niż u osób zdrowych. Chorzy na SLE mają wyższą liczbę limfocytów T CD4<sup>+</sup>, przy obniżonej liczbie komórek CD8<sup>+</sup>, produkujących interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) w odpowiedzi na EBV [30]. Powyższe anomalie w odpowiedzi immunologicznej obserwowane w SLE mogą prowadzić do zwiększonej ekspozycji na antygeny EBV, wspomagając dodatkowo



nieprawidłową odpowiedź ze strony limfocytów B.

### Inne choroby i zespoły o podłożu autoimmunologicznym

Wiele obserwacji wskazuje, że także inne choroby zaliczane do autoimmunologicznych mogą mieć związek z poprzedzającą je infekcją. Należą do nich m.in. cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane, zespół Tourette'a czy krieglobulinemia skojarzona z infekcją HCV. Obszerne zestawienie czynników infekcyjnych, które mogą mieć wpływ na rozwój różnych chorób o podłożu autoimmunologicznym, przedstawiono w tabeli II.

### Protekcyny wpływ infekcji na rozwój chorób autoimmunologicznych

Pomimo dużej liczby dowodów potwierdzających fakt, że infekcja może doprowadzić do autoimmunizacji, w niektórych przypadkach może ona także chronić przed rozwojem chorób autoimmunologicznych i alergicznych. Według tzw. teorii higienicznej, zaproponowanej w 1989 r. przez Strachana [34], obserwowany w krajach wysokorozwiniętych wzrost częstości występowania alergii i chorób autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu 1, zapalne choroby jelit, stwardnienie rozsiane, może być częściowo spowodowany przez zmniejszenie liczby chorób infekcyjnych i poprawę warunków higienicznych. Nie ma to związku z czynnikami genetycznymi, gdyż imigranci w krajach rozwiniętych chorują tak samo jak ludność rdzenna [35]. Wyższa częstość występowania np. cukrzycy typu 1 u najstarszych dzieci w rodzinie sugeruje związek z mniejszą ekspozycją na infekcje niż u młodszego rodzeństwa [5]. Co więcej, ten sam czynnik infekcyjny (np. wirus zapalenia wątroby typu B, HBV), indukując jedną chorobę immunologiczną (np. zespół antyfosfolipidowy), może chronić przed rozwojem innej choroby o podłożu autoimmunologicznym (np. SLE) [36]. Z kolei z ostatnio opublikowanych badań Krause i wsp. [37] wynika, że przebyte zakażenie *Helicobacter pylori*, CMV, EBV czy *Toxoplasma gondii*, może być czynnikiem ochronnym dla rozwoju cukrzycy typu 1.

Postuluje się kilka możliwych mechanizmów ochronnej roli infekcji przeciwko rozwojowi autoimmunizacji [5]. Jednym z nich jest tzw. teoria współzawodnictwa. Silna odpowiedź immunologiczna na czynnik infekcyjny może „wygrywać” z odpowiedzią przeciw słabym antygenom (autoantygenom, alergenom, sygnalom homeostatycznym) [38]. Z kolei tzw. koncepcja regulacji zakłada, że efekt supresyjny indukowany przez zdefiniowany antygen może zwiększyć odpowiedź immunologiczną na inne antygeny [39]. Trzecia teoria dotyczy znaczenia wrodzonej odporności i roli TLR. Stymulacja TLR przez czynnik infekcyjny powoduje wzrost produkcji IL-10 i TGF- $\beta$ , co w konsekwencji mo-

że zapobiegać autoimmunizacji [40, 41].

### Szczepienia a autoimmunologiczne choroby tkanki łącznej

Szczepienia ochronne obniżają ryzyko infekcji, ale mogą stać się także czynnikiem indukującym chorobę autoimmunologiczną [3]. Istnieje powszechna zgodność, że żywe atenuowane szczepionki są przeciwskazane u pacjentów przyjmujących leki immunosupresyjne i/lub wysokie i średnie dawki kortykosteroidów. Natomiast szczepionki inaktywowane, zwłaszcza przeciwko grypie i pneumokokom, wydają się bezpieczne i immunogenne [42, 43].

### Podsumowanie

Obserwowany w ostatnich latach wzrost częstości występowania chorób autoimmunologicznych ma charakter wieloczynnikowy. Infekcje są głównym czynnikiem środowiskowym, który moduluje rozwój tych schorzeń, zarówno w sensie negatywnym, jak i pozytywnym. Mechanizmy wpływu infekcji na układ odpornościowy są złożone i prawdopodobnie różnią się w zależności od antygeny. Byłoby niezwykle interesujące skorelowanie tych mechanizmów oraz samych czynników infekcyjnych z polimorfizmem genów (w tym genów dla TLR) predysponujących lub ochronnych w stosunku do poszczególnych chorób autoimmunologicznych. Taka wiedza mogłaby otworzyć nowe perspektywy leczenia lub zapobiegania infekcjom, jak też pobudzania układu odpornościowego w celu bezpiecznego odtworzenia immunostymulującego wpływu przebytej infekcji.

### Piśmiennictwo

- Shoenfeld Y, Zandmann-Goddard G, Stojanovich L, et al. The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases. *IMAJ* 2008; 10: 8-12.
- Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, et al. Infections and autoimmunity – friends or foes? *Trends Immunol* 2009; 30: 409-414.
- Doria A. Infections, rheumatism and autoimmunity: The conflicting relationship between humans and their environment. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 1-4.
- Ercolini AM, Miller SD. The role of infections in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol* 2008; 155: 1-15.
- Bach JF. Infections and autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2005; 25: 74-80.
- Mackay IR, Leskovek NV, Rose NR. Cell damage and autoimmunity; a critical appraisal. *J Autoimmun* 2008; 30: 5-11.
- Fujinami RS, Oldstone MB. Molecular mimicry as a mechanism for virus-induced autoimmunity. *Immunol Res* 1989; 8: 3-15.
- Oldstone MB. Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J* 1998; 12: 1255-1265.
- Samarkos M, Vaiopoulos G. The role of infections in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4: 99-103.

10. Ospelt C, Gay S. TLRs and chronic inflammation. *Int J Biochem Cell Biol* 2009 Oct 17; [Epub ahead of print].
11. Pisetsky DS. The role of innate immunity in the induction of autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 69-72.
12. Oukka M. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl III): 26-29.
13. Koutouzov S, Mathian A, Dalloul A. Type-I interferons and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 554-562.
14. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2770-2775.
15. Walsh RJ, Kong SW, Yao Y, et al. Type I interferon-inducible gene expression in blood is present and reflects disease activity in dermatomyositis and polymyositis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3784-3792.
16. Friedman I, Laufer A, Ron N, et al. Experimental myocarditis: in vitro and in vivo studies of lymphocytes sensitized to heart extracts and group A streptococci. *Immunology* 1971; 20: 225-232.
17. Cunningham MW, McCormack JM, Talaber LR, et al. Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A Streptococcus and human heart. *J Immunol* 1988; 141: 2760-2766.
18. Adderson EE, Shikhman AR, Ward KE, et al. Molecular analysis of polyreactive monoclonal antibodies from rheumatic carditis: human anti-N-acetylglucosamine/anti-myosin antibody V region genes. *J Immunol* 1998; 161: 2020-2231.
19. Mertens NM, Galvin JE, Adderson EE, et al. Molecular analysis of cross-reactive anti-myosin/anti-streptococcal mouse monoclonal antibodies. *Mol Immunol* 2000; 37: 901-913.
20. Cunningham MW, McCormack JM, Fenderson PG, et al. Human and murine antibodies cross-reactive with streptococcal M protein and myosin recognize the sequence GLN-LYS-SER-LYS-GLN in M protein. *J Immunol* 1989; 143: 2677-2683.
21. Bronze MS, Dale JB. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol* 1993; 151: 2820-2828.
22. Kalish RA, Leong JM, Steere AC. Early and late antibody responses to full-length and truncated constructs of outer surface protein A of *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Infect Immun* 1995; 63: 2228-2235.
23. Szechiński J. Borelioza. W: Reumatologia kliniczna. Tom 2. Zimmerman-Górska I. (red.). Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2008; 799-804.
24. Unterman A, Shoenfeld Y, Chapman J. Guillain-Barré and other immune-mediated neuropathies. In: Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME (ed.). Humana Press 2008; 427-432.
25. Aspinall GO, Fujimoto S, McDonald AG, et al. Lipopolysaccharides from *Campylobacter jejuni* associated with Guillain-Barré syndrome patients mimic human gangliosides in structure. *Infect Immun* 1994; 62: 2122-2125.
26. Koga M, Yuki N. *Campylobacter jejuni* cst-II polymorphisms and association with development of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2007; 69: 1727-1728.
27. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797-1802.
28. Bertolaccini ML, Hughes GRV, Khamashta MA. Systemic lupus erythematosus. In: Diagnostic Criteria in Autoimmune Diseases. Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME (ed.). Humana Press 2008; 3-8.
29. Tsai YT, Chiang BL, Kao YF, et al. Detection of Epstein-Barr virus and cytomegalovirus genome in white blood cells from patients with juvenile rheumatoid arthritis and childhood systemic lupus erythematosus. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106: 235-240.
30. Kang I, Quan T, Nolasco H, et al. Defective control of latent Epstein-Barr virus infection in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2004; 172: 1287-1294.
31. Zandman-Goddard G, Berkun Y, Barzilai O, et al. Exposure to Epstein-Barr virus infection is associated with mild systemic lupus erythematosus disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 658-663.
32. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nature Rev Immunol* 2001; 1: 135-145.
33. Gross AJ, Hochberg D, Rand WM, et al. EBV and systemic lupus erythematosus: a new perspective. *J Immunol* 2005; 174: 6599-6607.
34. Strachan DR. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-1260.
35. Bodansky HJ, Staines A, Stephenson C, et al. Evidence for an environmental effect in the aetiology of insulin dependent diabetes in a transmigratory population. *Br Med J* 1992; 304: 1020-1022.
36. Ram M, Anaya JM, Barzilai O, et al. The putative protective role of hepatitis B virus (HBV) infection from autoimmune disorders. *Autoimmun Rev* 2008; 7: 621-625.
37. Krause I, Anaya JM, Fraser A, et al. Anti-infectious antibodies and autoimmune-associated autoantibodies in patients with type I diabetes mellitus and their close family members. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 633-639.
38. King C, Ilic A, Koelsch K, et al. Homeostatic expansion of T cells Turing immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell* 2004; 117: 265-277.
39. Alyanakian MA, Grela F, Aumenieur A, et al. TGF-beta and NKT cells are involved in the protective effect of a bacterial extract on type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 179-185.
40. Lang KS, Recher M, Junt T, et al. Toll-like receptor engagement converts T-cell autoreactivity into overt autoimmune disease. *Nat Med* 2005; 111: 138-145.
41. Quintana FJ, Rotem A, Carmi P, et al. Vaccination with empty plasmid DNA or CpG oligonucleotide inhibits diabetes in non-obese diabetic mice: modulation of spontaneous 60-kDa heat shock protein autoimmunity. *J Immunol* 2000; 165: 6148-6155.
42. Conti F, Rezai S, Valesini G. Vaccination and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 124-128.
43. Shoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y. Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 181-184.
44. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994; 330: 229-234.
45. Sigal LH. Lyme disease; a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Ann Rev Immunol* 1997; 15: 63-92.

46. Sriram S, Stratton CW, Yao S, et al. Chlamydia pneumoniae infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46: 6-14.
47. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, et al. Hemophilus influenzae infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2000; 123: 2171-2178.
48. Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology* 2001; 57: 736-738.
49. Fenderson PG, Fischetti VA, Cunningham MW. Tropomyosin shares immunologic epitopes with group A streptococcal M proteins. *J Immunol* 1989; 142: 2475-2481.
50. Snider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 359-365.
51. Kurlan R. Tourette's syndrome and 'PANDAS': will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Neurology* 1998; 50: 1530-1534.
52. Cunha-Neto E, Dzau VJ, Allen PD, et al. Cardiac gene expression profiling provides evidence for cytokinopathy as a molecular mechanism in Chagas' disease cardiomyopathy. *Am J Pathol* 2005; 167: 305-313.
53. Lundberg P, Welander P, Han X, et al. Herpes simplex virus type 1 DNA is immunostimulatory in vitro and in vivo. *J Virol* 2003; 77: 11158-11169.
54. Barzilai O, Sherer Y, Ram M, et al. Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in autoimmune diseases: are they truly notorious? A preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1108: 567-577.
55. Toussirot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22: 883-896.
56. Jun HS, Yoon JW. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 8-31.
57. Tam PE. Coxsackievirus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease. *Viral Immunol* 2006; 19: 133-146.
58. Pak Y, Eun HM, McArthur RG, et al. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988; 2: 1-4.
59. Labarca JA, Rabagliati RM, Radigan FJ, et al. Antiphospholipid syndrome associated with cytomegalovirus infection: case report and review. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 197-200.
60. Agmon-Levin N, Ram M, Barzilai O, et al. Prevalence of hepatitis C serum antibody in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 2009; 32: 261-266.
61. Antonelli, Ferri C, Ferrari SM, et al. Immunopathogenesis of HCV-related endocrine manifestation in chronic hepatitis and mixed cryoglobulinemia. *Autoimmune Rev* 2008; 8: 18-23.