

Received: 2012.04.09
Accepted: 2012.06.13
Published: 2012.07.12

Rola mimikry molekularnej w etiologii schorzeń o charakterze autoimmunizacyjnym

Molecular mimicry in the etiology of autoimmune diseases

Jolanta Lis, Anna Jarzab, Danuta Witkowska

Institut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda we Wrocławiu

Streszczenie

Aktualnie wyróżnia się ponad 80 różnych chorób autoimmunizacyjnych, na które cierpi około 100 mln osób na całym świecie. Większość chorób o podłożu autoimmunologicznym należy do grupy schorzeń o nieznanej etiologii. Schorzenia te w szczególności dotyczą ludności zamieszkującej kraje wysoko rozwinięte i częściej występują u kobiet niż u mężczyzn. Do najczęściej wymienianych czynników uczestniczących w rozwoju autoagresji, zalicza się uwarunkowania genetyczne oraz zjawisko molekularnej mimikry, czyli podobieństwa między antygenami mikroorganizmów a antygenami występującymi w organizmie człowieka (autoantygenami). Uważa się, że homologia taka może prowadzić do wytworzenia autoprzeciwciał, rozwoju reakcji krzyżowej, a w konsekwencji do choroby autoimmunologicznej, w której aktywność układu odpornościowego skierowana jest przeciwko własnym tkankom i narządom. Jak dotąd nie określono jednoznacznie czynników warunkujących rozwój odpowiedzi skierowanej przeciwko własnym antygenom. Etiopatogeneza wielu chorób o charakterze autoimmunizacyjnym wskazuje na udział zjawiska molekularnej mimikry w rozwoju schorzeń tego typu. Wiadomo także, że podobieństwa między strukturami własnymi i obcymi, których istnienie wykazano w przypadku wielu różnych mikroorganizmów, antygenów pochodzenia roślinnego czy zwierzęcego, nie zawsze skutkują autoimmunizacją. Jak widać wytypowanie, które z homologii mają kluczowe znaczenie dla rozwoju określonego schorzenia, jest niezwykle trudne. W pracy przedstawiono przykłady chorób o charakterze autoimmunizacyjnym (cukrzyca typu 1, stwardnienie rozsiane, reaktywne zapalenie stawów) oraz potencjalny udział drobnoustrojów, które wykorzystując mechanizmy mimikry molekularnej mogą brać udział w ich rozwoju.

Słowa kluczowe:

mimikra cząsteczkowa • autoagresja • choroby autoimmunizacyjne • stwardnienie rozsiane • cukrzyca typu 1 • reaktywne zapalenie stawów

Summary

There are currently more than 80 different autoimmune diseases, affecting approximately 100 million people worldwide. The etiology of most autoimmune diseases is unknown. The highest incidence of these diseases is in the developed countries and they are more common in women than in men. Among the most often listed factors responsible for the onset of autoimmunity are genetic predisposition and the phenomenon known as molecular mimicry. The latter stems from a similarity between microbial antigens and antigens present in the human body (self antigens). It is believed that such homology is responsible for the production of auto-antibodies and in consequence attack of the immune system against host tissues and organs. However, the main molecular factors responsible for these diseases in most cases remain unknown. While pathogenesis of many autoimmune diseases indicates the presence of molecular mimicry, at the same time

the similarities between the own and foreign structures do not always result in autoimmunity. Therefore, prediction of such crucial homology responsible for the development of autoimmune disease is extremely difficult. In this paper we present examples of autoimmune diseases such as type 1 diabetes, multiple sclerosis, reactive arthritis and the potential contribution of micro-organisms to the mechanism of molecular mimicry.

Key words: molecular mimicry • autoimmune diseases • autoimmunity • multiple sclerosis • diabetes type 1 • reactive arthritis

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1003484>

Word count: 6844

Tables: 5

Figures: 8

References: 137

Adres autorki: dr hab. Danuta Witkowska, Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej PAN im. L. Hirszfelda, ul. R. Weigla 12, 53-114 Wrocław; e-mail: witkows@iitd.pan.wroc.pl

Jednym z podstawowych zadań układu odpornościowego człowieka jest swoiste rozpoznanie i odróżnienie tego co „obce” od tego co „własne”, a następnie eliminacja „obcych” antygenów, co stanowi jeden ze sposobów ochrony integralności organizmu. Główny układ zgodności tkankowej jest odpowiedzialny za wiązanie i prezentację antygenów limfocytom T, a różnorodne receptory na komórkach T i B zdolne są do rozpoznania wnikaćcych czynników infekcyjnych. Wytwarzane przez organizm przeciwciała mogą unieczynniać drobnoustroje atakujące organizm lub neutralizować toksyczne produkty bakteryjne [100]. Układ odpornościowy zdrowego człowieka dysponuje dużymi możliwościami generowania zmienności różnych receptorów antygenowych limfocytów T czy cząsteczek immunoglobulin. W okresie dojrzewania układu immunologicznego rozwijają się mechanizmy tolerancji, które zabezpieczają organizm przed wystąpieniem potencjalnie szkodliwych dla niego reaktywności skierowanych przeciwko własnym antygenom lub hamują ich działanie [90]. Występujące w czasie odpowiedzi immunologicznej autoreaktywne komórki B czy T są eliminowane w procesie apoptozy w grasicy, węzłach chłonnych czy w krwi obwodowej lub też mogą być poddane supresji przez regulatorowe komórki T. Na rozwój odpowiedzi immunologicznej i tolerancji mają wpływ czynniki genetyczne i środowiskowe, a jej efekt to współdziałanie wielu typów komórek, cytokin i sygnałów wewnątrzkomórkowych [22,83,90]. Należy jednak zauważyć, że autoreaktywne, komórki nie tylko mogą przetrwać w organizmie zdrowego człowieka, lecz także indukować odpowiedź o charakterze autoimmunizacji. Dziać się to może wskutek zaburzeń w procesie apoptozy, w następstwie molekularnej mimikry lub też w wyniku prezentacji i rozpoznania kryptycznych epitopów własnych antygenów, czy też na skutek zaburzeń w wytwarzaniu limfokin [19,22,24,40,62,101]. Uważa się, że autoimmunizacja jest zjawiskiem wieloczynnikowym i może być skutkiem przerwania działania jednego lub kilku podstawowych mechanizmów tolerancji immunologicznej. W organizmie człowieka odpowiedź o charakterze autoimmunizacji może się pojawiać nie wywołując choroby lub może się pojawiać w chorobach wywołanych różnorodnymi mechanizmami

[107]. Autoimmunizacja może mieć charakter przejściowy, jak to się dzieje w przypadku przemijającej choroby autoimmunizacyjnej u płodu i noworodka, związanej z aktywnym transportem przeciwciał klasy IgG przez łożysko [30,71]. Najczęściej podawanym przykładem przejściowej choroby autoimmunologicznej jest noworodkowa choroba Gravesa-Basedowa [71], noworodkowa nużliwość mięśni (*myasthenia gravis*) [44], czy też noworodkowa niedokrwistość hemolityczna [76].

Definiując pojęcie choroby autoimmunizacyjnej można stwierdzić, że jest to zaburzenie czynności fizjologicznej lub uszkodzenie tkanek wskutek odpowiedzi autoimmunologicznej. W skali globalnej około 100 milionów ludzi na świecie jest dotkniętych więcej niż osiemdziesięcioma różnymi chorobami autoimmunologicznymi [22,72,77], a w krajach uprzemysłowionych zachorowalność i śmiertelność związana z tymi chorobami, zajmuje trzecie miejsce na liście po chorobach nowotworowych i serca [107]. W zachodnim społeczeństwie choroby autoimmunizacyjne dotyczą około 5% populacji, występują częściej u kobiet i wykazują tendencję do występowania rodzinnego stanowiąc jedną z przyczyn przewlekłej niepełnosprawności dotyczącej ludzi w wieku produkcyjnym [22]. Należą do nich m.in. stwardnienie rozsiane (MS – *multiple sclerosis*), reaktywne zapalenie stawów (RZS), czy cukrzyca insulinozależna.

Choroby autoimmunizacyjne mogą dotyczyć każdego narządu człowieka i być narządowo swoiste, a odpowiedź autoimmunologiczna jest skierowana przeciwko wielu antygenom jednego narządu. W tym przypadku celem reakcji autoimmunizacyjnych są cząsteczki powierzchniowe żywych komórek. Choroby autoimmunologiczne mogą także dotyczyć wielu narządów i mieć również charakter układowy, co związane jest z odpowiedzią autoimmunizacyjną przeciw własnym cząsteczkom rozmieszczonym w obrębie całego organizmu. Dotyczy to zwłaszcza cząsteczek wewnątrzkomórkowych zaangażowanych w transkrypcję i translację kodu genetycznego, jak to się dzieje w przypadku układowego tocznia rumieniowatego (SLE – *systemic*

Tabela 1. Wybrane przykłady występowania molekularnej mimikry między antygenami drobnoustrojów a antygenami człowieka i związane z nimi jednostki chorobowe

Antygen drobnoustroju	Antygen człowieka	Jednostka chorobowa	Lokalizacja procesu chorobowego [piśmiennictwo]
Lipopolisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i>	antygeny powierzchniowe z jednostką laktonotetrozową (erytrocyty, limfocyty, granulocyty)	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych	opony mózgowo-rdzeniowe [64]
Białko wirusa zapalenia wątroby (HCV)	tyreoglobulina, peroksydaza tarczycowa	choroba Hashimoto	tarczycza [3,48,123]
Polipeptyd <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>Y. enterocolitica</i>	receptor dla acetylocholino	nużliwość mięśni	synapsy nerwowo-mięśniowe [52,104]
Jądrowe białko EBNA wirusa <i>Epsteina-Barr</i>	DNA, antygen rybonukleoproteinowy RNP antygeny Ro i La w jądrowych i cytoplazmatycznych rybonukleinach histony	toczeń układowy rumieniowaty	skóra, błony śluzowe i surowicze, stawy, nerki, ośrodkowy układ nerwowy, krew [1,93]
Polimeraza wirusa <i>Epsteina-Barr</i>	zasadowe białko mielinowe człowieka	stwardnienie rozsiane	ośrodkowy układ nerwowy [128,134]
Białko P2C wirusa <i>Coxsackie</i>	dekarboksylaza kwasu glutaminowego (GAD), wysepkii fosfatazy tyrozynowej	cukrzyca typu 1	trzustka [73,126]

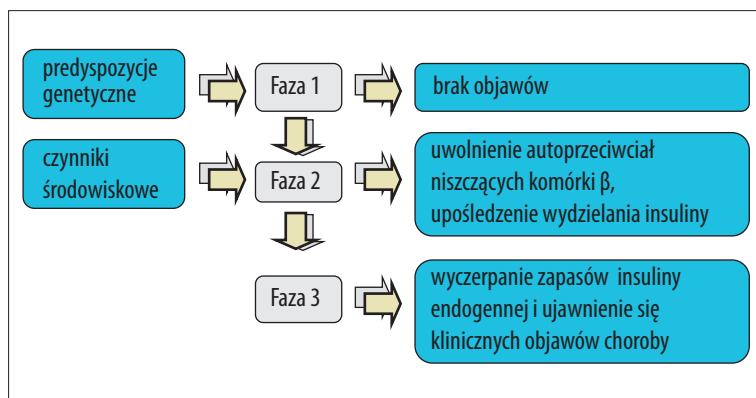
lupus rythematosus) [10,114], czy zapalenia wielonerwowego [66,108].

Choroba autoimmunizacyjna może zostać zapoczątkowana przez kompleksy antygen-przeciwciała zbyt długo przebywające w krążeniu [29,43,61,132]. Autoimmunizacja dotyczy nie tylko odpowiedzi humoralnej, lecz angażuje także odpowiedź komórkową, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia tkanki [60]. Znane są kryteria, których spełnienie potwierdza to, że określona odpowiedź autoimmunologiczna wywołuje odpowiednią chorobę autoimmunizacyjną. Do nich należy m.in. obecność autoprzeciwciał i/lub limfocytów T w miejscu uszkodzenia tkanki. Miano przeciwciał lub nasilenie odpowiedzi limfocytów odzwierciedlają aktywność choroby, podczas gdy zmniejszenie odpowiedzi autoimmunizacyjnej w organizmie prowadzi do poprawy stanu zdrowia pacjenta [19,24,39,40]. Ponadto przeniesienie przeciwciał lub limfocytów T do innego gospodarza prowadzi do rozwoju choroby autoimmunizacyjnej u biocy [68,84].

Uwarunkowania związane z wystąpieniem choroby autoimmunizacyjnej mają charakter wieloczynnikowy [109]. Za jeden z ważnych czynników niewątpliwie uważa się zjawisko mimikry cząsteczkowej, która jako jedna ze strategii wykorzystywana jest przez drobnoustroje celem przetrwania w organizmie gospodarza [61,112]. Występowanie na powierzchni drobnoustrojów struktur podobnych do antygenów gospodarza, może opóźniać skuteczne działanie układu odpornościowego. Homologia strukturalna, serologiczna lub biologiczna między antygenami bakterii a antygenami gospodarza [57,60,61,132] może powodować, że działanie układu odpornościowego może się okazać nieskuteczne

i prowadzić do wytworzenia autoprzeciwciał, rozwoju reakcji krzyżowej, a w konsekwencji do rozwoju choroby autoimmunizacyjnej, w której aktywność własnym tkankom czy narządom [107]. Do najczęściej cytowanych przykładów schorzeń autoimmunizacyjnych, których etiologię wiąże się z zakażeniami bakteryjnymi należą: choroba Gravesa-Basedowa, zeszytniające zapalenie stawów czy przewlekły gościec postępujący [43,133,136,137].

Bardzo częste mutacje w obrębie genów kodujących struktury powierzchniowe bakterii, w porównaniu ze sporadycznie występującymi mutacjami w genach kodujących komórki układu odpornościowego, pozwoliły podczas ewolucji na wykształcenie antygenów powierzchniowych, które umożliwiają drobnoustrojom nie tylko przeżycie, lecz także dają im możliwość wymykania się spod kontroli układu immunologicznego człowieka [32]. Tolerancja immunologiczna warunkująca brak destrukcyjnego działania na własne antygeny powoduje, że obecna na powierzchni drobnoustroju cząsteczka o strukturze podobnej do cząsteczki gospodarza, nie wywołuje natychmiastowej odpowiedzi immunologicznej. To powoduje, że drobnoustroje będą wnikać, migrować i namnażać się wywołując zakażenie, a nawet wstrząs septyczny [57,60,61,132,133]. Ostatecznie jednak, nawet niewielkie różnice między antygenami drobnoustrojów i antygenami gospodarza zostają przez układ odpornościowy rozpoznane i wystarczą do wywołania antybakteryjnej odpowiedzi immunologicznej, przerwania tolerancji na antygen gospodarza, co w konsekwencji prowadzi do uszkodzenia jego tkanek. W ten sposób odpowiedź na antygen bakteryjny może wywoływać reaktywność autoimmunologiczną [22,107,132]. W tabeli 1 podano kilka



Ryc. 1. Fazy cukrzycy typu 1

przykładów mimikry cząsteczkowej między antygenami drobnoustrojów i antygenami człowieka oraz związanych z nią chorób o charakterze autoimmunizacyjnym.

W ostatnich 30 latach choroby autoimmunizacyjne zaczęto kojarzyć z pojawianiem się pewnego rodzaju działań niepożądanych o charakterze autoagresji po przebytych zakażeniach bakteryjnych i wirusowych. Porównania sekwencji białkowych antygenów pochodzących z patogennych drobnoustrojów z białkami organizmu człowieka wykazały wiele podobieństw. Prawdopodobieństwo odnalezienia sekwencji identycznej wynosi 20^n (gdzie 20 odpowiada liczbie wszystkich znanych aminokwasów, a n – liczba aminokwasów składających się na daną sekwencję). Biorąc pod uwagę ten aspekt – wydaje się niemożliwym odnalezienie identycznej sekwencji w genomie mikroorganizmu i człowieka. Niemniej jednak liczba ta ulega znacznej redukcji, jeśli rozważymy podobieństwo jakie wykazuje wiele reszt aminokwasowych (np. Gly i Leu, Trp i His), które mogą wzajemnie imitować swoje struktury [129].

CUKRZYCA TYPU 1, CHARAKTERYSTYKA I ZNACZENIE MIMIKRY CZĄSTECZKOWEJ

Na przestrzeni ostatnich dekad zauważono, że jedną z chorób cywilizacyjnych, na którą zapada coraz większa liczba osób jest cukrzyca. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) dotkniętych jest nią około 346 milionów ludzi na całym świecie [130]. Nieleczona cukrzyca może prowadzić do uszkodzeń niektórych narządów (nerka, oko), czy układów (nerwy, sercowo-naczyniowy) i w końcu do inwalidztwa lub przedwczesnego zgonu. W zależności od tego, czy występują zaburzenia wydzielania insuliny, czy zaburzenia jej działania, schorzenie to dzieli się na kilka typów (cukrzyca typu 1 oraz 2, cukrzyca ciężowa oraz cukrzyca wtórna). Wśród chorych na cukrzycę 90% wszystkich przypadków stanowią pacjenci, u których zdiagnozowano cukrzycę typu 2, a u pozostałych 10% stwierdza się występowanie cukrzycy typu 1, cukrzycy ciężowej i wtórnej [130]. Patogeneza cukrzycy typu 2 została stosunkowo dobrze poznana, nadal niewyjaśniona jest natomiast przyczyna powstawania cukrzycy typu 1.

Aktualny stan wiedzy wskazuje jednak, że cukrzyca typu 1 jest schorzeniem autoimmunologicznym, w którym dochodzi do niszczenia komórek β wysp trzustkowych. Konsekwencją tego procesu jest upośledzenie wydzielania insuliny, co prowadzi do znacznego deficytu tego hormonu w organizmie [63]. Według danych WHO na cukrzycę

typu 1 cierpi około 30 milionów osób na całym świecie [130] i ich liczba nadal rośnie [116]. W Polsce tym typem cukrzycy dotkniętych jest około 150 tysięcy osób [78].

W rozwoju cukrzycy typu 1 wyróżnić można 3 fazy (ryc. 1) [106]. Faza pierwsza to przede wszystkim etap bezobjawowy, w którym bez szczegółowych badań genetycznych nie jest możliwe podjęcie jakichkolwiek działań, celem powstrzymania autoagresji [78]. Na ujawnienie się drugiej fazy schorzenia mają wpływ czynniki środowiskowe, w tym wielokrotne infekcje bakteryjne czy wirusowe, w wyniku których może dochodzić do wydzielania substancji zapalnych oraz przeciwciał reagujących z epitopami komórek wysypek trzustki. Rezultatem tego procesu jest zazwyczaj degeneracja około 80–90% komórek β odpowiedzialnych za wydzielanie insuliny, co prowadzi do znacznego niedoboru hormonu w organizmie, czym charakteryzuje się faza trzecia choroby [25].

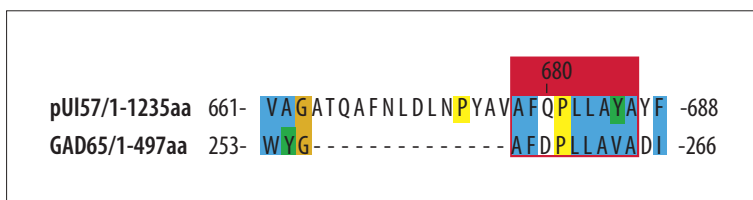
Zbyt mała ilość wytwarzanej insuliny wywołuje zazwyczaj w organizmie zaburzenia metaboliczne, na podstawie których diagnozowana jest cukrzyca typu 1. Schorzenie to jest skomplikowaną chorobą, a na jej patogenezę ma wpływ wiele czynników, wśród których niezwykle interesującym jest zjawisko molekularnej mimikry.

Podobieństwo między antygenami β -komórek, a fragmentami cząsteczek pochodzących z białek egzogennych (proteiny pochodzące m.in. z wirusów, bakterii, składników niektórych pokarmów) może się przyczyniać do przedstawiania się autoreaktywnych limfocytów T do krwi obwodowej i indukcji procesu autoagresji, który w przypadku cukrzycy typu 1 prowadzi do zniszczenia wysypek trzustkowych. Dokładny mechanizm prowadzący do degeneracji tkanek, nie został jeszcze poznany, wiadomo jednak, że jednym z autoantygenów jest dekarboksylaza kwasu glutaminowego (GAD_{65}). Oprócz przeciwciał skierowanych przeciwko GAD_{65} , mogą się pojawiać również przeciwciała skierowane przeciw: insulinie (IAA – insulin autoantibodies), antygenom cytoplazmatycznym komórek wysp trzustkowych (ICA – islet cell antibodies), fosfatazie tyrozynowej (IA2 – insulinoma-associated antigen 2), karboksypeptydazie H oraz białku GLUT-2 [5,87,90].

Wybrane przykłady molekularnego podobieństwa między białkami wirusów, zwierząt i roślin a autoantygenami człowieka przedstawiono w tabeli 2. W cukrzycy typu 1 podobieństwo to wraz ze szczególnymi predyspozycjami genetycznymi, a także czynnikami środowiskowymi może

Tabela 2. Podobieństwo molekularne antygenów człowieka i wybranych białek wirusów, roślin i zwierząt, wpływających na rozwój cukrzycy typu 1

Patogen/ źródło antygeny pochodzenia roślinnego/ źródło antygeny pochodzenia zwierzęcego	Egzogenne białko	Antygen człowieka	Piśmiennictwo
Rotawirus A (serotyp 3)	VP7	GAD65/IA2	[46,47]
Wirus cytomegalii (hCMV)	pUL57	GAD65	[42]
Wirus Coxsackie	P2-C	GAD65	[73,126]
Pszemica/bób	reduktaza NADH: ubichinon	IA-2	[47]
Mleko krowie	albumina (BSA)	ICA69	[73]
	β -kazeina	GLUT2	[14]

Ryc. 2. Porównanie fragmentów sekwencji aminokwasowej wirusowego białka pUL57 (Swiss-Prot: P17147.1) i GAD₆₅ (20KK.pdb) w programie Clustal. Kolorem czerwonym zaznaczono regiony wykazujące molekularne podobieństwo

być elementem sprawczym, bądź nasilającym rozwój autoagresji przeciwko komórkom β trzustki.

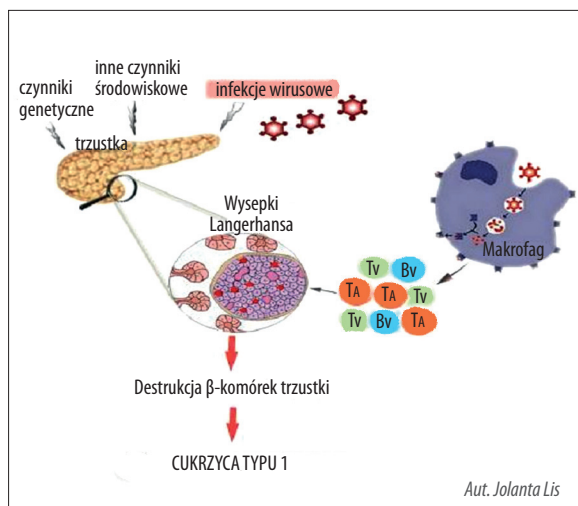
U 15% pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 wykazano w limfocytach obecność genomu wirusa CMV oraz w surowicach występowanie autoprzeciwciał skierowanych przeciwko wysepkom trzustkowym. To mogło sugerować autoimmunizacyjny charakter choroby oraz związek infekcji wirusowej z tym schorzeniem [86]. Badania z wykorzystaniem panelu monoklonalnych przeciwciał otrzymywanych przeciwko wirusowi CMV, wykazały silną reaktywność tych przeciwciał z frakcją rozpuszczalnych białek wysp trzustkowych człowieka, a zwłaszcza z białkiem o masie 38 kDa [85]. Takiej reaktywności nie obserwowano w immunoblotingu z białkami izolowanymi z innych organów człowieka (żołądek, wątroba, śledziona, mózg) oraz białkami trzustki myszy i szczurów. Stwierdzono zatem, że w pewnych warunkach zakażenie wirusem hCMV powodując indukcję przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi CMV reagujących także z białkiem wysp trzustkowych, wywołuje zmiany, których efektem są zaburzenia pracy tego organu objawiające się cukrzycą typu 1 [85]. Stwierdzono ponadto, że w surowicach pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy zainfekowani byli wirusem hCMV miano przeciwciał skierowanych przeciwko białku 38 kDa było zdecydowanie wyższe niż w surowicach pacjentów bez infekcji wirusowej. Wykazano także brak takich przeciwciał w surowicach kontrolnych. Jako prawdopodobne wytłumaczenie uzyskanych wyników sugerowano hipotezę molekularnego podobieństwa antygenów trzustki i wirusa [85]. W przypadku cukrzycy typu 1 dokładny mechanizm powstawania autoimmunizacji nie został jeszcze poznany. Hipoteza mimikry cząsteczkowej między antygenem/antygenami trzustki a antygenem/antygenami wirusa hCMV w cukrzycy typu 1, jako czynnika związanym z odpowiedzią immunologiczną o charakterze autoagresji, pojawiła się również w pracach innych grup badawczych [2,42,99].

Hiemstra i wsp. wykazali molekularne podobieństwo wirusowego białka pUL57 do dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD). Zbudowane z 1235 aminokwasów białko pUL57 wirusa jest głównym białkiem wiążącym DNA (major DNA-binding protein) uczestniczącym w procesie replikacji. Dekarboksylaza kwasu glutaminowego (GAD) to białko ekspresjonowane w organizmie człowieka w postaci 2 izoform: GAD₆₇ oraz GAD₆₅, które są odpowiedzialne za wytwarzanie neuroprzekaznika GABA. Izofорма GAD₆₇ jest wytwarzana konstytutywnie w neuronach, a izofорма GAD₆₅ obecna jest w komórkach β trzustki i jest ekspresjonowana wówczas, gdy pojawia się zapotrzebowanie na kwas γ -aminomasłowy [28]. Ponadto u pacjentów z cukrzycą typu 1 stwierdzano obecność autoprzeciwciał skierowanych przeciwko GAD₆₅ [42]. Zgodnie z wcześniej sugerowaną hipotezą [85], analiza sekwencji aminokwasowych GAD₆₅ trzustki i wirusowego białka pUL57 wykazała obecność w ich strukturze pierwszorzędowej podobnych względem siebie fragmentów (ryc. 2). Pozwala to przypuszczać, że istnienie mimikry cząsteczkowej między fragmentem białka pUL57 a GAD₆₅ trzustki wraz z innymi czynnikami (uwarunkowania genetyczne), może powodować krzyżową reaktywność komórek układu odpornościowego człowieka zarówno z wirusowym białkiem jak i z GAD₆₅.

Do przerwania tolerancji na autoantygen GAD₆₅ dochodzi najprawdopodobniej na skutek prezentowania przez HLA-DR3 limfocytom T CD4⁺ fragmentu wirusowego białka UL57, wykazującego molekularne podobieństwo do GAD₆₅. Badania z wykorzystaniem autoreaktywnych limfocytów T wykazały, że komórki te wiążą się z determinantą antygenową wirusowego białka w obrębie krótkiej sekwencji aminokwasowej (ryc. 3) [42]. W przypadku częstych infekcji wirusem CMV istnienie molekularnej mimikry między antygenem wirusowym, a antygenem gospodarza może skutkować utratą zdolności „nierozpoznawania” swoistego fragmentu GAD₆₅ przez limfocyty T. Przedostanie się autoreaktywnych komórek układu immunologicznego do

Region rozpoznawany przez limfocyty T CD4⁺: Leu Ala Phe X Pro X Leu Ala
 Ile Pro
 Met Met
 Val Val
 Ala Ala
 Gly Gly
 Tyr
 Phe

Ryc.3. Epitopy wirusowego białka pUL57 i dekarboksylazy kwasu glutaminowego GAD₆₅ komórek β trzustki człowieka rozpoznawane przez autoreaktywne limfocyty T CD4⁺ [42]



Ryc. 4. Schematyczne przedstawienie czynników wpływających na rozwój cukrzycy typu 1. Oznaczenia: B_v – limfocyty B specyficzne dla antygenów wirusa, T_a – autoreaktywne limfocyty T, T_v – limfocyty T specyficzne dla antygenów wirusa

krwi obwodowej, może się wiązać nie tylko z destrukcją drobnoustrojów, lecz także z postępującą degeneracją komórek β trzustki (ryc. 4). Zależy to także od dodatkowych czynników, takich jak osłabienie układu immunologicznego oraz istniejące predyspozycje genetyczne [42,99,125].

Uważa się zatem, że na rozwój cukrzycy typu 1 mają wpływ zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i czynniki środowiskowe oraz niewątpliwie znaczący udział mogą mieć infekcje wirusowe, które poprzez zjawisko molekularnej mimikry, mogą nasilać rozwój tej choroby. Celem zniszczenia poszczególnych wirionów w organizmie gospodarza dochodzi do prezentowania wirusowych peptydów przez makrofagi. Jeżeli prezentowanym antygenem są antygeny wykazujące molekularne podobieństwo do antygenów gospodarza wówczas dochodzi do wytwarzania autoreaktywnych limfocytów T oraz B. Komórki te zatem będą reagować krzyżowo zarówno z wirionami, jak i autoantygenami na powierzchni komórek trzustki.

Wskaźnikiem diagnostycznym stosowanym w przypadkach wykrywania cukrzycy typu 1 jest oznaczenie obecności i miana przeciwciał skierowanych nie tylko przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego GAD₆₅, lecz również przeciw białkowej fosfatazie tyrozyny (IA-2). IA-2 jest integralnym białkiem błonowym o masie 106 kDa, należącym do dużej i heterogennej rodziny białek fosfatazy tyrozynowej [94], z którym mogą reagować limfocyty T, w odpowiedzi na infekcje spowodowane różnymi drobnoustrojami. U osób ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 1, we wczesnym jej etapie, aż w 86% przypadków obecne

są w surowicy przeciwciała krzyżowo reagujące z cytoplazmatycznymi domenami IA-2 [45].

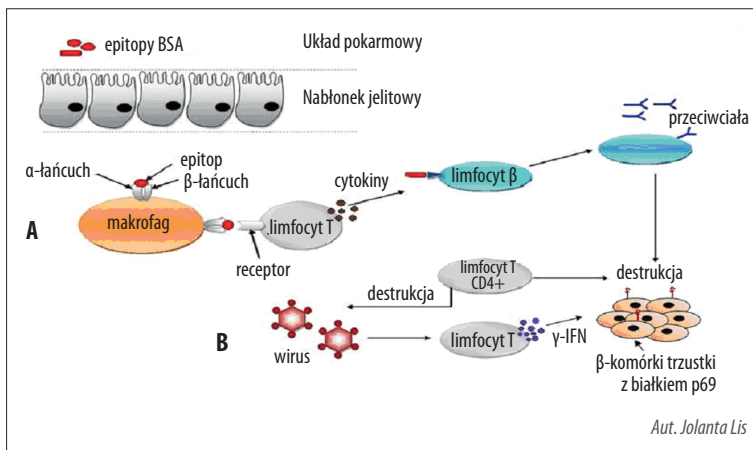
Badania Honeymana i wsp. wskazują na istnienie molekularnego podobieństwa między fragmentami fosfatazy tyrozynowej a głównym immunogenem rotawirusa (RV), jakim jest białko VP7 [45,46,47]. Rotawirusy to należące do rodziny *Reoviridae* wirusy RNA, stanowiące czynnik etiologiczny zapalenia żołądka i jelit u dzieci na całym świecie [17]. Do zakażeń wirusem dochodzi zazwyczaj we wczesnych etapach życia (około 9–23 miesięcy) i mają one charakter nawracający [119]. Uważa się, że podobieństwo między sekwencją aminokwasową antygeny gospodarza (IA-2) i białkiem wirusa (VP7) prowadzi do krzyżowej reaktywności komórek T, której skutkiem jest przerwanie tolerancji immunologicznej prowadzące do choroby autoimmunizacyjnej [46,47]. Mimikra cząsteczkowa uważana jest zatem za mechanizm, który wraz z predyspozycjami genetycznymi (u chorych występowanie haplotypów HLA-DRB1*03.DQ2, HLA-DRB1*04.DQ8) i środowiskowymi, odpowiedzialny jest za wywołanie cukrzycy typu 1. Stwierdzono, że 9-aminokwasowy peptyd: IIVILSPLL (aa 41-49) białka VP7 wykazuje 56% identyczności i 100% podobieństwa do sekwencji: (805)VIVMLTPLVEDGVKQC(820) białkowej fosfatazy tyrozynowej. Wskutek molekularnego podobieństwa tych fragmentów i przerwania tolerancji na opisany wyżej fragment autoantygeny może dochodzić do krzyżowej reakcji, w której oba fragmenty będą wiązane przez cząsteczki MHC klasy II (gen HLA-DR4) i następnie prezentowane limfocytom T. Stwierdzono również, że wirusowe białko VP7 wykazuje 57% identyczności i 97% podobieństwa do dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD₆₅) [46,47].

Badania przeprowadzone przez Jonesa i Crosby'ego z wykorzystaniem myszy zakażonych RV wykazały, że w obrębie struktury pierwszorzędowej GAD₆₅ znajduje się sekwencja: MNILLQYVVKSFDRS (aa 115–129), która jest rozpoznawana przez limfocyty T układu immunologicznego gospodarza [54]. Potwierdzeniem tych rezultatów są prace Honeymana i wsp., w których stwierdzono, że białko wirusowe VP7 ma 57% identycznych oraz 97% podobnych reszt aminokwasowych do dekarboksylazy kwasu glutaminowego (GAD₆₅) [46,47]. Sekwencja ta wykazuje również 88% homologii w stosunku do peptydu (aa121–135) pochodzącego z izoformy GAD₆₇ (tab.3). Obie izoformy GAD zawierają wiele hydrofobowych reszt aminokwasowych, które umożliwiają oddziaływania z cząsteczkami MHC klasy II (gen HLA-DR4). W chwili utworzenia kompleksu epitop – MHC II, związane determinanty antygenowe prezentowane są limfocytom T (tab.3).

Cząsteczki MHC II wiążą GAD₆₅ w obrębie sekwencji **ILLQYVVK**S, natomiast dla VP7 sekwencją homologiczną jest **ILLNYVLK**S. W przypadku GAD₆₇ rejonem

Tabela 3. Podobieństwo sekwencji aminokwasowej: białkowej fosfatazy tyrozyny IA-2, białka VP7 rotawirusa oraz dekarboksylazy kwasu glutaminowego GAD₆₅/GAD₆₇

Białko	Sekwencja
IA-2 (aa801-816)	-----S G C T V I V M L T P L V E D G
rotawirus VP7 (aa16-49)	S V I L L N Y V L K S L T R I M D F I I Y R F L L I I V I L S P L L -----
GAD ₆₅ (aa115-129)	M N I L L Q Y V V K S F D R S -----
GAD ₆₇ (aa121-135)	V D I L L N Y V R K T P D R S -----



Ryc. 5. Odpowiedź immunologiczna skierowana przeciwko BSA

biorącym bezpośredni udział w interakcjach z MHC II jest **ILLNYVRKT**. Rezultaty badań Jonesa i Crosby'ego [54] oraz Honeymana i wsp. [46,47] sugerują, że na skutek infekcji może dochodzić do rozwoju, bądź do nasilenia choroby autoimmunizacyjnej. Prezentowany pogląd dotyczący udziału mimikry cząsteczkowej w indukcji cukrzycy typu 1 nie jest jednak przez wszystkich jednoznacznie akceptowany.

Blomqvist i wsp. wykazali w 29 na 177 badanych surowic, pochodzących od dzieci w wieku od 3 miesięcy do 2 lat posiadających allel HLA-DQB1, związany z podwyższonym ryzykiem wystąpienia cukrzycy typu 1, obecność autoprzeciwciał (GAD, IA-2) [12]. Ponadto, badając u tych dzieci związek cukrzycy typu 1 z występowaniem infekcji rotawirusem podkreślili, że związek ten nie jest tak oczywisty.

Rola czynników pokarmowych w rozwoju cukrzycy typu 1 nadal jest jeszcze tematem dość kontrowersyjnym. Z badań Kupila i wsp. oraz Virtanena i wsp. wynika, iż rozwój cukrzycy typu 1 może wystąpić we wczesnych etapach życia [65,127]. W związku z tym pojawiło się przypuszczenie, że być może jest to spowodowane zbyt wczesnym wprowadzeniem mleka krowiego do diety niemowląt, co może powodować u nich znacznie większe ryzyko rozwoju cukrzycy typu 1 niż w przypadku dzieci, które przez dłuższy okres karmione były mlekiem matki.

Według Harrisona i wsp. [41] rozwój cukrzycy typu 1 w przypadku niemowląt karmionych mlekiem krowim związany jest z nieprawidłowym dojrzewaniem układu limfatycznego przewodu pokarmowego (MALT – mucose-associated lymphoid tissue). Mleko krowie nie zawiera bowiem podstawowych związków, takich jak: lizozym, cytokiny, czynniki wzrostowe czy przeciwciała,

które warunkują prawidłowe dojrzewanie układu chłonnego przewodu pokarmowego. Zamiast nich w organizmie niemowlęcia pojawiają się obcogatunkowe białka (m.in.: albumina wołowa, kazeina), które w połączeniu ze szczególnie predyspozycjami genetycznymi, a także czynnikami środowiskowymi mogą generować procesy autoagresji, w wyniku których dochodzi do zniszczenia komórek wysp trzustkowych [41,103].

Jednym z ważniejszych składników mleka, mogącym brać udział w indukcji autoagresji wobec komórek trzustki, jest albumina wołowa (BSA), a dokładniej jej 17-aminokwasowy fragment ABBOS. Sekwencja aminokwasowa BSA (aa 152-168) wykazuje bowiem homologię z powierzchniowym białkiem wysp trzustkowych ICA69 (p69) [56,79,131].

Badania modelowe na zwierzętach [8,35,75] oraz diagnostyczne dotyczące pacjentów cierpiących na cukrzycę typu 1 [18,70,75,79,102] wskazują na podwyższony w surowicach poziom przeciwciał swoistych wobec BSA, w porównaniu z ich mianem w surowicach osobników zdrowych. Przeciwciała te mogą krzyżowo reagować z fragmentem albuminy wołowej – ABBOS oraz 69 kDa białkiem ICA, ekspresjonowanym na powierzchni β-komórek trzustki podczas infekcji wirusowych [55,56,92]. Odpowiedź immunologiczna skierowana przeciwko BSA, zgodnie z założeniem Karjalainen J. [56] jest przedstawiona schematycznie na ryc. 5.

Układ pokarmowy człowieka wydzielając trypsynę (proteaza serynowa) tnie długołańcuchowe białka BSA na krótsze fragmenty. Cięcie następuje w miejscach, gdzie grupy karbonylowe należą do Arg lub Lys. Dochodzi zatem do utworzenia krótkich peptydów (w tym dwóch 14-aminokwasowych fragmentów zawierających częściowo ABBOS),

Tabela 4. Regiony BSA wykazujące homologię z autoantygenem człowieka ICA 69 (p69)

Molekularne podobieństwo pomiędzy p69 a BSA	aa	Sekwencja
Pierwszy region homologiczny	p69: 39–44	K A T G K K
	BSA: 127–132	K A D E K K
Drugi region homologiczny	p69: 204–213	N F D K L K M D V C
	BSA: 371–380	V F D K L K H K V D
Trzeci region homologiczny	p69: 350–359	S E E G A C L G P Y
	BSA: 170–179	E D K G A C L L P K

które mogą wykazywać wysoką immunogenność. Następnie peptydy te wiązane są przez cząsteczki MHC klasy II makrofagów i prezentowane limfocytom T. Te z kolei, wydzielając cytokiny stymulują limfocyty B do wytwarzania przeciwciał swoistych wobec fragmentów BSA oraz białek p69 ekspresjonowanych na powierzchni komórek trzustki podczas zakażeń wirusowych (ryc. 5A).

Układ immunologiczny niszcząc poszczególne wiriony powoduje również destrukcję β -komórek. Wraz z ustąpieniem infekcji białka ICA69 znikają z powierzchni komórek, przez co zahamowaniu ulega proces autodestrukcji. Podczas kolejnej infekcji znów podwyższony zostaje poziom γ -interferonu, który stymuluje ekspresję białek p69, zatem ponownie dochodzi do niezamierzonej autodestrukcji przy okazji lizy drobnoustrojów. Dodatkowo w organizmie obecne są przeciwciała skierowane przeciwko fragmentom BSA, które mogą krzyżowo reagować z powierzchniowymi białkami p69. W rezultacie β -komórki niszczone są za pośrednictwem cytotoksycznych limfocytów T oraz limfocytów B (ryc. 5B).

Badania Persauda i wsp. potwierdziły istotny udział w procesie autoimmunizacji peptydu ABBOS [91]. Udało się zidentyfikować bowiem sekwencje fragmentu ABBOS, które bezpośrednio mogą być zaangażowane w proces indukowania autoagresji. W tabeli 4 przedstawiono porównanie poszczególnych fragmentów ABBOS, wykazujących molekularne podobieństwo z autoantygenem p69.

Niemniej jednak należy zauważyć, że w literaturze znaleźć można również prace, z których wynika, iż nie można bezpośrednio łączyć występowania cukrzycy typu 1 z dietą zawierającą BSA [51,82,88,89]. Kontrowersja wokół udziału BSA w indukcji rozwoju cukrzycy typu 1 jest związana głównie z tym, iż ekspresjonowane na powierzchni komórek wysp trzustkowych białka p69 zawierają jedynie krótkie sekwencje wykazujące fragmentaryczną homologię z fragmentem ABBOS albuminy wołowej, co może okazać się niewystarczające do indukowania autoagresji. Dodatkowo, nie zawsze u osób cierpiących na cukrzycę typu 1 stwierdzano wzrost poziomu przeciwciał anti-ICA [103].

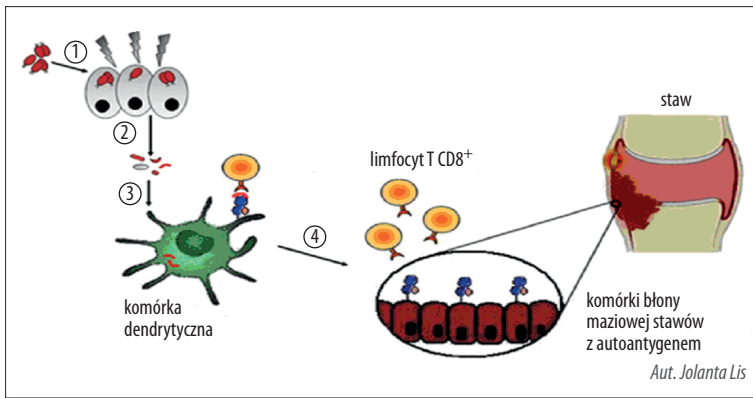
ROLA MIMIKRY CZĄSTECZKOWEJ W REAKTYWNYM ZAPALENIU STAWÓW

Reaktywne zapalenie stawów (ReA – reactive arthritis) należy do nieropnych zapaleń błony maziowej jednego lub kilku stawów [120]. Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne (ARA) określa je jako zapalenie stawów,

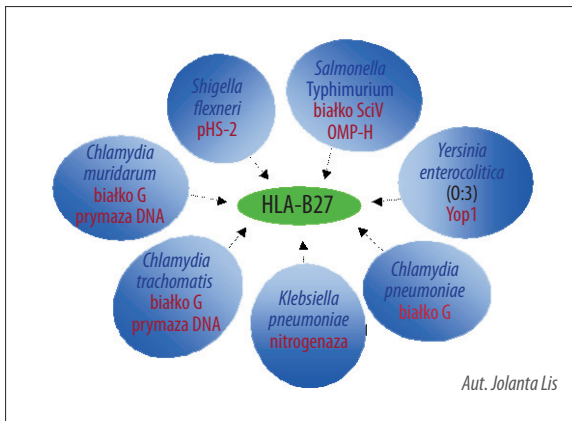
któremu towarzyszy zapalenie kręgosłupa (spondyloartropatia). W literaturze można również spotkać się z terminem seronegatywna spondyloartropatia (SpA – spondyloartropatia). Określenie to zawiera bowiem cechy charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej: seronegatywność oznacza brak w surowicy czynnika reumatoidalnego RF (RF – rheumatoid factor), który obecny jest w przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów, z kolei przedrostek spondylo – oznacza zajęcie kręgosłupa, a artropatia – wskazuje, że procesem zapalnym objęte zostały również stawy [120].

Zazwyczaj reaktywne zapalenie stawów objawia się ostrym zapaleniem stawów kończyn dolnych. Zdarza się również, iż wysiękiem zapalnym objęte są również stawy nadgarstkowe lub stawy międzypaliczkowe rąk i stóp [33]. Wymienionym objawom może towarzyszyć ból w okolicach krzyżowo-łędźwiowych, podwyższona temperatura nazywana gorączką reumatyczną, a także liczne zmiany pozastawowe m.in.: zapalenie układu moczowo-płciowego, zapalenia i owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie spojówek, zapalenie osierdzia [33,135]. Innym charakterystycznym symptomem ReA jest obrzęk miejsc zmienionych chorobowo, co prowadzi do ograniczenia ich ruchomości. Bardzo często dochodzi również do zajęcia ścięgien oraz pochewek ścięgniastych. Następstwami opisanych wyżej procesów są zanik mięśni międzyszkieletowych, a także uszkodzenie samego stawu, czego objawem jest dość charakterystycznie zmienione chorobowo palce rąk (ulnaryzacja).

Wprawdzie patogenezą ReA nie została jeszcze poznana, wiadomo jednak, że jest to proces skomplikowany, w którym istotną rolę, podobnie jak w większości schorzeń o charakterze autoimmunologicznym, odgrywają predyspozycje genetyczne [11,33]. Uważa się, że w generowaniu tej choroby mają swój udział nawracające infekcje wywoływane przez bakterie z rodzajów: *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, czy *Chlamydia* [20,67]. Zakażenia te przyczyniają się do powstawania stanu zapalnego przewodu pokarmowego, co może prowadzić do wzrostu przepuszczalności błony śluzowej jelit, a konsekwencją może być przedostawanie się bakteryjnych antygenów do krwi obwodowej, a następnie ich akumulacja w stawach [20]. Potwierdzeniem tej hipotezy mogą być badania przeprowadzone z wykorzystaniem płynu pobranego ze stawów, a także z biopłatem błony maziowej chorych na reaktywne zapalenie stawów, w których identyfikowano obecność niektórych antygenów bakteryjnych m.in.: lipopolisacharydów pochodzących z bakterii: *Salmonella enteritidis*, *Salmonella Typhimurium*, *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, a także



Ryc. 6. Schemat roli bakterii i molekularnej mimikry w reaktywnym zapaleniu stawów; 1 – kolonizacja komórek gospodarza przez artretogenne bakterie, 2 – liza komórek gospodarza, 3 – uwolnienie bakteryjnych antygenów i ich interakcja z komórkami układu immunologicznego, 4 – prezentowanie artretogennych peptydów limfocytom T



Ryc. 7. Przykłady artretogennych peptydów pochodzenia bakteryjnego zaangażowanych w rozwój reaktywnego zapalenia stawów (wg [96,97,110])

Yersinia pseudotuberculosis [33,38,111]. Ponadto w pobranych do badań materiałach biologicznych wykrywano również DNA oraz mRNA drobnoustrojów z rodzaju *Chlamydia*. Wskazuje to zatem na możliwość migracji całych komórek bakteryjnych z miejsca pierwotnej infekcji do okolic stawowych [59,67].

Jednym z możliwych mechanizmów wynikających z utrzymujących się zakażeń bakteryjnych jest generowanie procesów autoimmunologicznych na skutek obecności w obrębie stawów artretogennych peptydów (arthritogenic peptide). Peptydy te to antygeny bakteryjne wykazujące molekularne podobieństwo do autoantygenów gospodarza [20,67,96,97]. Mogą być wykorzystywane przez mikroorganizmy celem unikania odpowiedzi ze strony układu immunologicznego, a po wnikięciu i skolonizowaniu tkanek mogą pozostawać w nich przez pewien okres. W przypadku reaktywnego zapalenia stawów występuje molekularne podobieństwo między fragmentami bakteryjnych białek (artretogenne peptydy) a antygenami zgodności tkankowej gospodarza HLA-B27. Białko to, a właściwie glikoproteina kodowana jest przez gen HLA-B i tworzy łańcuch ciężki (α) cząsteczek MHC klasy I. Antygen ten charakteryzuje się stosunkowo dużą różnorodnością, bowiem może on występować aż w 25 odmianach (HLA-B*2701- HLA-B*2725) [20]. Cząsteczki HLA-B, podobnie jak inne antygeny należące do klasy MHC I, występują na powierzchni wszystkich komórek jądrazstych. Funkcją tego rodzaju cząsteczek w połączeniu z łańcuchem lekkim β , jest wiązanie, a następnie prezentowanie patogennych epitopów (antygeny

pochodzące m.in. z wewnątrzkomórkowych patogenów bakteryjnych oraz wirusów) limfocytom cytotoksycznym T CD8⁺ (ryc. 6).

Na znaczący udział tego antygeny w reaktywnym zapaleniu stawów wskazuje m.in. praca Feltkampa z 1995 r., z której wynika, iż częstość występowania ReA u osób posiadających antygen HLA-B27 jest 5-krotnie wyższa niż w populacji ogólnej [27]. Dodatkowo zaobserwowano również 10-krotnie większe ryzyko wystąpienia ReA u osób, których krewni cierpieli również na tego rodzaju schorzenie. Taurog w badaniach na transgenicznym myszach oraz szczurach, wykazał, iż częstość występowania ReA jest bezpośrednio skorelowana z liczbą kopii genu HLA-B27 oraz poziomem jego ekspresji [121].

Jak już wspomniano, rolę jaką odgrywa ten antygen w patogenezie reaktywnego zapalenia stawów wynika z tego, iż cząsteczki te mogą mieć wspólny region wykazujący homologię z artretogennymi peptydami (ryc. 7). Po związaniu przez cząsteczki prezentujące antygen HLA-B27 bakteryjnego antygeny, może dochodzić do przerwania tolerancji, wskutek czego dochodzi do pobudzenia limfocytów T. Komórki te, oprócz interakcji z prezentowanymi antygenami, mogą również uczestniczyć w oddziaływaniach z endogennymi białkami. Molekularne podobieństwo między tymi dwoma białkami w regionach kluczowych, tzn. takich, które biorą udział w oddziaływaniach z komórkami układu immunologicznego, może prowadzić do krzyżowej reaktywności tych komórek zarówno z bakteryjnymi antygenami jak i z autoantygenu: HLA-B27.

Duże podobieństwo do antygeny HLA-B27 wykazuje region prymazy DNA (aa 211-222) *Chlamydia trachomatis*. Ramosa i wsp. w warunkach *in vivo* z wykorzystaniem syntetycznych peptydów wykazali, że ten antygen bakteryjny jest wiązany przez cząsteczki HLA-B*2705, B*2702, B*2704 w obrębie sekwencji **RRFKEGGRRGGKY** [95]. Dla porównania przeanalizowano również interakcje autoantygeny (białko B27) z cząsteczkami prezentującymi antygen HLA-B27. Uzyskane wyniki jednoznacznie wskazują, iż endogenna proteina tworzy w obrębie sekwencji **RRKSSGGKGGSY** (aa 309-320) również silne kompleksy z HLA-B*2705, B*2702, B*2704, co artretogenne białko pochodzące z *Chlamydia trachomatis*. Każde z tych białek zawiera bowiem reszty, będące swego rodzaju kotwicami, umożliwiającymi interakcje z cząsteczkami prezentującymi antygen. Dodatkowo proteiny te wykazują niezwykle duże podobieństwo konformacyjne, skutkiem czego może

być utworzenie kompleksów z receptorami limfocytów T. Epitopami zaangażowanymi w oddziaływanie z cząsteczkami HLA-B27 są tripeptydy: GGR pochodzący z prymazy DNA oraz GGK z autoantygenu B27. Wiązanie zatem przez cytotoksyczne komórki układu immunologicznego egzogenne i endogenne białek, może skutkować przerwaniem tolerancji na antygen HLA-B27.

Molekularne podobieństwo do fragmentów cząsteczek HLA (aa 72–78) wykazuje również nitrogenaza pochodząca z *Klebsiella pneumoniae* (aa188–193) [97,105]. Spośród kilku typów cząsteczek HLA największą homologię z bakteryjną nitrogenazą wykazują cząsteczki HLA-B*2705, HLA-B*2703, HLA-B*2707, HLA-B*2709. Molekularne podobieństwo dotyczy przede wszystkim w obu przypadkach 6-aminokwasowego peptydu: QTRED. Zarówno fragment nitrogenazy, jak i fragment białka B27 mają właściwości hydrofilowe, dzięki czemu mogą znajdować się na powierzchni komórki, zapewniając tym samym kontakt z układem immunologicznym gospodarza. Badania przeprowadzone przez Schwimbecka i wsp. [105] z wykorzystaniem surowicy pochodzącej od osób z SpA, wskazują na obecność przeciwciał reaktywnych wobec fragmentu B27. Bardzo prawdopodobna jest zatem sytuacja, w której wytworzone przez układ odpornościowy gospodarza przeciwciała, w odpowiedzi na infekcje spowodowane *K. pneumoniae*, reagują krzyżowo z nitrogenazą oraz HLA-B27 prowadząc tym samym do autoagresji [105].

Podobne homologie wykazano ponadto w strukturze pierwszorzędowej antygenu HLA-B27 i peptydów artretogennych szczepów *Shigella flexneri* [34,98,110,135]. Molekularna mimikra dotyczy głównie 5-aminokwasowej sekwencji, będącej fragmentem białka kodowanego przez 2000 kDa plazmid pHS-2. Sam fakt istnienia homologii między białkami *S. flexneri* a antygenem HLA-B27, nie pozwolił jednak na dokładne poznanie roli bakteryjnych białek w patogenezie w ReA [118].

Mimo iż teoria artretogennego peptydu wyjaśnia udział infekcji bakteryjnych w rozwoju ReA, to nie tłumaczy ona jednak wybiórczego umiejscowienia zmian chorobowych. Cząsteczka HLA-B27 obecna jest na wszystkich komórkach jądrzastych, a więc procesy chorobowe nie powinny ograniczać się zazwyczaj do zmian w obrębie kończyn dolnych lub stawów nadgarstkowych czy też międzypaliczkowych [120].

Oprócz artretogennych peptydów ważną rolę w generowaniu odczynu zapalnego w reaktywnym zapaleniu stawów odgrywa również lipopolisachyryd (LPS). Ta bakteryjna endotoksyna zaliczana jest do grona tzw. superantygenu (tzn. ma zdolność pobudzania wielu klonów limfocytów). Lipopolisacharydy, jak wszystkie inne antygeny bakteryjne, podczas zakażeń mogą być uwalniane do krwi obwodowej. Następnie może dochodzić do akumulacji tych cząsteczek w stawach, gdzie mogą przebywać nawet do 4 lat od chwili wystąpienia pierwotnej infekcji [20]. Zgromadzone w obrębie stawów, pod wpływem różnorodnych czynników (m.in. molekularna mimikra), mogą być rozpoznawane przez cząsteczki CD4 receptorów Toll-podobnych. Efektem utworzenia się kompleksu: LPS-CD4 jest pobudzenie komórek układu immunologicznego do wydzielania m.in.: interleukin (IL-1, IL-6, IL-8) oraz TNF- α . Związki

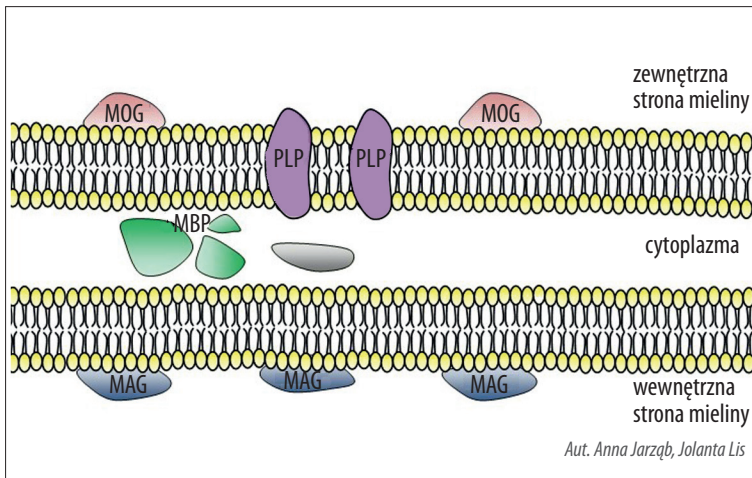
te mogą następnie pobudzać chondrocyty do wytwarzania czynników chemotaktycznych (m.in.: IL-8, GRO α , MCP-1), a także do wzmożonej ekspresji wiążących je receptorów. Następstwem tego jest napływ do błony maziowej stawów limfocytów T CD4⁺, a także degradacja chrząstki stawu poprzez uwolnienie z komórek metaloproteiny 3. Ponadto indukowana jest synteza tlenu azotu oraz zahamowana zostaje synteza proteoglikanów [20,110]. Wynikiem opisanej wyżej kaskady zdarzeń jest postępująca degradacja macierzy komórkowej, a efektem końcowym uszkodzenie stawu.

WPLYW MIMIKRY CZĄSTECZKOWEJ NA ROZWÓJ STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Stwardnienie rozsiane (MS – multiple sclerosis) jest przewlekłą chorobą zapalną centralnego układu nerwowego, związaną z uszkodzeniem osłon mielinowych aksonów, a także komórek glejowych, odpowiedzialnych za wytworzenie mieliny. Rozwój tej choroby jest związany z autoimmunologiczną dysfunkcją limfocytów i makrofagów, które w połączeniu z przeciwciałami i składnikami komplementu niszczą osłonę komórek nerwowych. U większości pacjentów choroba ta przejawia się nasilającymi i ustępującymi objawami, objawiającymi się najczęściej trudnościami w poruszaniu i koordynacji, a także zaburzeniami widzenia, czucia i ogólnym zmęczeniem organizmu. Jak dotąd etiologia tej choroby nie została do końca poznana. Przypuszcza się, że na jej rozwój ma wpływ wiele elementów, a zwłaszcza czynników genetycznych i środowiskowych [72]. Jednym z dowodów na to, że czynniki genetyczne mają wpływ na rozwój tego schorzenia są badania przeprowadzone na bliźniętach jednojajowych, u których prawdopodobieństwo wystąpienia objawów chorobowych sięga aż 20–30%, podczas gdy u bliźniąt dwujajowych wynosi ono zaledwie 4% [4]. Jednak wieloletnie badania prowadzone na modelach zwierzęcych i badania *in vitro* z wykorzystaniem materiału pochodzącego od chorych na MS potwierdzają hipotezy, że w rozwoju tej choroby mają znaczenie czynniki infekcyjne. Badania ostatnich lat wskazują na zjawisko mimikry molekularnej jako najbardziej prawdopodobną przyczynę występowania stwardnienia rozsianego. Stwierdzono, że przebyte infekcje bakteryjne i wirusowe mogą wywołać odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko antygenom własnym mieliny. Podstawowe znaczenie w rozwoju MS może zatem pełnić odpowiedź immunologiczna, wzbudzana przeciwko antygenom bakteryjnym lub wirusowym, które wykazują duży stopień podobieństwa do antygenów wchodzących w skład mieliny. Za tym, że przebyte zakażenia bakteryjne i wirusowe mają wpływ na rozwój stwardnienia rozsianego przemawia również to, że schorzenie to występuje znacznie częściej w pewnych grupach etnicznych i jest ściśle związane z mikroorganizmami, występującymi w określonych regionach geograficznych [31].

Mimo że aż 70–80% osłony aksonu zbudowane jest z lipidów, to właśnie białka stanowiące zaledwie 20–30% osłony, są brane pod uwagę jako potencjalne tarcze odpowiedzi autoimmunologicznej. Najnowsze badania wskazują, że najprawdopodobniej białka mieliny są celem autoagresji układu odpornościowego [15].

Do badań patofizjologii stwardnienia rozsianego oraz określenia czynników etiologicznych odpowiedzialnych



Ryc. 8. Schemat lokalizacji głównych białek wchodzących w skład mieliny; MAG – białko usytuowane po wewnętrznej stronie mieliny, sąsiadujące bezpośrednio z aksonem, MBP – białko znajdujące się w cytoplazmie, PLP – białko śródmembranowe, MOG – białko usytuowane po zewnętrznej stronie mieliny

za rozwój tego schorzenia, wykorzystano model eksperymentalnego autoimmunologicznego zapalenia mózgu u zwierząt (EAE – experimental autoimmune encephalomyelitis). EAE jest ostrym lub przewlekłym, nawracającym zapaleniem powodującym demielinizację w wyniku odpowiedzi autoimmunologicznej. Odpowiedź ta jest wywoływana poprzez immunizację zwierząt laboratoryjnych (najczęściej myszy, szczurów, świnek morskich, królików, małp) białkami bakteryjnymi/wirusowymi lub ich fragmentami, które wykazują podobieństwo do białek wchodzących w skład mieliny. Najczęściej wykorzystywanymi białkami w rozwoju EAE są: zasadowe białko mieliny (MBP – myelin basic protein), lipofilina (PLP – proteolipid protein), glikoproteina oligodendrocytów (MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein), białko zasocjowane z mielina (MAG – myelin-associated protein), które razem stanowią około 80% wszystkich białek mieliny i odgrywają ważną rolę w rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej (ryc. 8) [36,53,124].

Rozwój stwardnienia rozsianego jest najczęściej rozważany w kontekście mechanizmów odpornościowych, w których biorą udział zarówno limfocyty B, jak i limfocyty T. Immunopatogeneza MS jest najczęściej łączona z silną odpowiedzią limfocytów B w obrębie centralnego układu nerwowego, która objawia się podwyższeniem stężenia komórek jednojądrzastych w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz miana przeciwciał w oponach mózgowych, które są odpowiedzialne za demielinizację. Zjawisku temu towarzyszy akumulacja limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺ oraz komórek glejowych wykazujących ekspresję cząsteczek MHC klasy II, a także nadmierne wytwarzanie pro- i antyzapalnych cytokin, włączając w to IFN- γ i IL-6 (odpowiedź typu Th1), IL-4 i IL-10 (odpowiedź typu Th2) oraz TGF- β (odpowiedź typu Th3) i wiele innych [113].

W badaniach związanych z poszukiwaniem czynników etiologicznych stwardnienia rozsianego brane są pod uwagę zakażenia bakteryjne i wirusowe, lecz jak dotąd nie udało się jednoznacznie ustalić, który z patogenów może mieć kluczowe znaczenie w rozwoju tego schorzenia. Uważa się, że wpływ na zapoczątkowanie rozwoju MS mogą mieć zakażenia wirusami: opryszczki, cytomegalii, odry, świnki, różyczki i Epsteina-Barr [7]. Udział w rozwoju MS przypisuje się również zakażeniom bakteryjnym, w których uczestniczą: *Chlamydia pneumoniae*, *Borrelia*

burgdorferi czy mikoplazmy [81] oraz *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter* [49].

Hughes i wsp. wykazali, że podobieństwo białek występujących u niektórych szczepów *Acinetobacter* i *Pseudomonas aeruginosa* może mieć znaczenie w rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej przeciwko białku MBP mieliny [49]. W surowicach pacjentów z rozpoznaniem MS stwierdzono znacznie wyższe poziomy przeciwciał klasy IgA, IgM i IgG, skierowanych przeciwko antygenom powierzchniowym bakterii z rodzaju *Acinetobacter* i gatunku *Pseudomonas aeruginosa*, niż w surowicach ludzi zdrowych. Analiza sekwencji aminokwasowej zasadowego białka mieliny i białek pochodzących z tych mikroorganizmów pozwoliła także na zidentyfikowanie białek bakteryjnych, które najprawdopodobniej uczestniczą we wzbudzeniu odpowiedzi autoimmunologicznej [49]. Sekwencja białka MBP₁₁₄₋₁₁₉ – SRFSWG wykazała wysoki stopień podobieństwa do sekwencji aminokwasowej dekarboksylazy 4-karboksy-mukonolaktonowej (4-CMLD₄₂₋₄₈) – SRFAWG z *Acinetobacter* oraz dekarboksylazy γ -karboksy-mukonolaktonowej (γ -CMLD₄₂₋₄₈) – TRHAWG z *P. aeruginosa*. Wykazano także, że sekwencję białka MOG₉₀₋₉₅ – LYRNGK charakteryzuje duże podobieństwo do podjednostki A transferazy 3-okso-adepinianowej CoA z *Acinetobacter* (3-OACA₅₀₋₅₅) – LYRAGK (tab. 5).

Stwierdzono również reaktywność peptydów, zawierających wyżej wymienione sekwencje, z przeciwciałami klas IgA, IgM i IgG obecnymi w surowicy chorych na MS oraz w surowicach myszy immunizowanych peptydami (MBP₁₁₄₋₁₁₉, 4-CMLD₄₂₋₄₈, γ -CMLD₄₂₋₄₈, MOG₉₀₋₉₅, 3-OACA₅₀₋₅₅), a także indukcję rozwoju EAE u myszy immunizowanych peptydem MOG₉₀₋₉₅.

To, że sekwencje białek MBP i MOG, stanowiące epitopy rozpoznawane przez przeciwciała obecne zarówno u chorych na stwardnienie rozsiane jak i u myszy są identyczne, wskazuje, że ekspozycja białek bakteryjnych zawierających te epitopy może wywoływać MS u ludzi, w podobny sposób jak się to dzieje po immunizacji zwierząt białkiem MOG₉₀₋₉₅ w badaniach modelowych. Niemniej jednak należy zauważyć, że po immunizacji peptydami MBP₁₁₄₋₁₁₉, 4-CMLD₄₂₋₄₈, γ -CMLD₄₂₋₄₈, 3-OACA₅₀₋₅₅, nie zaobserwowano u myszy rozwoju EAE. Z tego też względu, udział zakażeń wywoływanych przez bakterie *Acinetobacter*

Tabela 5. Podobieństwo sekwencji peptydów, pochodzących z białek mieliny myszy/człowieka i białek bakterii należących do rodzaju *Acinetobacter* lub gatunku *Pseudomonas aeruginosa*, które mogą mieć znaczenie w rozwoju stwardnienia rozsianego [50]

Białko	Pochodzenie	Sekwencja
Zasadowe białko mieliny (MBP ₁₁₄₋₁₁₉)	mysz/człowiek	<u>SRFSWG</u>
Dekarboksylaza 4-karboksy-mukonolaktonowa (4-CMLD ₄₂₋₄₈)	<i>Acinetobacter</i>	<u>SRAFWG</u>
Dekarboksylaza γ-karboksy-mukonolaktonowa (γ-CMLD ₄₂₋₄₈)	<i>P. aeruginosa</i>	<u>TRHAWG</u>
Glikoproteina oligodendrocytów (MOG ₉₀₋₉₅)	mysz/człowiek	<u>LYRNGK</u>
Podjednostka A transferazy 3-okso-adepinianowej CoA (3-OACA ₅₀₋₅₅)	<i>Acinetobacter</i>	<u>LYRAGK</u>

i *P. aeruginosa* z wykorzystaniem mechanizmów mimikry molekularnej w indukcji MS, wymaga jeszcze dalszych analiz [50].

O roli białek *Acinetobacter* wykazujących podobieństwo do MBP w rozwoju stwardnienia rozsianego u innej grupy etnicznej, mogą także świadczyć badania Ebringera i wsp., którzy oznaczyli w surowicach badanej grupy pacjentów z MS znacznie wyższe miano przeciwciał anti-*Acinetobacter* oraz anti-MBP, niż w surowicach zdrowych osobników [23].

Jednym z najczęściej opisywanych mikroorganizmów, których udział w rozwoju stwardnienia rozsianego jest rozpatrywany są bakterie z gatunku *Chlamydia pneumoniae*. W płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z MS wykazano zarówno obecność DNA tego gatunku bakterii, jak i przeciwciał klasy IgG skierowanych przeciwko jej antygenom. Obecność DNA bakterii stwierdzono u 64% pacjentów z MS, podczas gdy jego występowanie wykazano jedynie u 11% pacjentów z innymi dolegliwościami neurologicznymi (grupa kontrolna). Ponadto obecność przeciwciał IgG skierowanych przeciw antygenom *Chlamydia* wykazano u 86% chorych z rozpoznany stwardnieniem rozsianym [117].

Wśród wielu prac, które zwracają uwagę na udział bakterii z tego gatunku w stwardnieniu rozsianym, są również takie, które kwestionują rolę tej bakterii w rozwoju MS. W wielu przypadkach detekcja bakterii *Chlamydia pneumoniae* w organizmach zdrowych i chorych na MS wykazywała podobny poziom u obu grup i nie pozwalała na jednoznaczne określenie ich roli w autoimmunizacji prowadzącej do rozwoju tego schorzenia [13,58,80].

Badania przeprowadzone na zwierzętach z wykorzystaniem dobrze znanego w badaniu etiologii MS modelu szczurów Lewis (LEW) pozwoliły na wyznaczenie potencjalnych peptydów sekwencji białka Cpn0483 z *Chlamydia pneumoniae* w rozwoju EAE. W badaniach porównano wpływ peptydów: YGS₆₈₋₈₆LPK₈₇₋₉₅S₉₆₋₁₀₄Q₁₀₅R₁₀₆T₁₀₇D₁₀₈E₁₀₉N₁₁₀P₁₁₁V (MBP₆₈₋₈₆ zasadowego białka mieliny szczura LEW) i RFPNHYG₁₁₂₋₁₂₀C₁₂₁LLPRN₁₂₂₋₁₃₀PT₁₃₁ED₁₃₂Q₁₃₃N (C-końcowy fragment Cpn0483 – białka o nieznannej funkcji wyizolowanego z *Chlamydia pneumoniae*). Mimo relatywnie małej homologii w sekwencji obu peptydów wykazano,

że mają one podobny wpływ na rozwój EAE u szczurów. Immunizacja zwierząt taką samą dawką obu peptydów skutkowała rozwojem EAE u szczurów w ciągu 12 dni po immunizacji. Zauważono także, że w obu przypadkach objawy chorobowe ustępowały po upływie 14–16 dni od immunizacji. Przypuszcza się, że w rozwoju EAE udział bierze zaledwie 7 z 20 aminokwasów (YGxLxxxxRTxDxN) wchodzących w skład sekwencji peptydu białka Cpn0483, które tworzą epitop konformacyjny, podobny strukturalnie do tego występującego w peptydzie MBP₆₈₋₈₆. Peptyd ten w połączeniu z cząsteczką MHC klasy II oddziałuje na swoiste receptory limfocytów T (TCR – T-cell receptor) i powoduje różnicowanie się limfocytów T w kierunku prozapalnej odpowiedzi komórkowej typu Th1 [69].

Przeprowadzona metaanaliza, dotycząca wpływu bakterii *Chlamydia pneumoniae* (Cpn) na rozwój stwardnienia rozsianego, obejmowała 76 artykułów opublikowanych w latach 1966–2004. Analiza ta uwzględniała porównanie obecności bakterii (Cpn) u chorych na MS, u pacjentów cierpiących na inne schorzenia neurologiczne, a także u zdrowych osobników. Klasyfikacja materiału biologicznego odbywała się w oparciu o metody PCR, a także z zastosowaniem wielu metod serologicznych (ELISA – enzyme-linked immunosorbent assay; MIF – microimmunofluorescent test; IFA – indirect fluorescent antibody test; WB – Western blotting) pozwalających na oznaczenie poziomu przeciwciał anti-Cpn w płynie mózgowo-rdzeniowym, surowicach i oponach mózgowych. Analizie poddano 1332 pacjentów ze zdiagnozowanym stwardnieniem rozsianym oraz 1464 pacjentów grupy kontrolnej. Wykazano, że u chorych na MS występował dużo wyższy poziom DNA *Chlamydia pneumoniae* w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz poziom przeciwciał anti-Cpn w oponach mózgowych niż u osób cierpiących na inne schorzenia neurologiczne. Analiza ta jednak nie wykazała podwyższonego poziomu przeciwciał wytwarzanych w surowicy oraz płynie mózgowo-rdzeniowym, nawet w stosunku do poziomu oznaczonego u osób zdrowych [6]. Analiza ta jedynie w pewnym stopniu pozwala na sformułowanie stwierdzenia, że obecność *Chlamydia pneumoniae* w organizmie człowieka może mieć związek z rozwojem stwardnienia rozsianego. Niemniej jednak nie pozwala ona na jednoznaczne określenie roli i mechanizmu w jaki zaangażowana jest ta bakteria podczas rozwoju MS.

Jednym z czynników branych również pod uwagę w przypadku rozwoju MS jest *Haemophilus influenzae*. Przypuszcza się, że w rozwoju stwardnienia rozsianego uczestniczą mechanizmy mimikry molekularnej między peptydem proteazy IV (HI⁵⁷⁴⁻⁵⁸⁶: EQLVKWLG¹³⁹⁻¹⁵¹API) tej bakterii, a fragmentem białka lipofiliny (PLP¹³⁹⁻¹⁵¹: HSLGKWLGH¹³⁹⁻¹⁵¹PKDF), wchodzącego w skład osłony mielinowej. Epitop białka bakteryjnego ma 6 identycznych reszt aminokwasowych z peptydem PLP¹³⁹⁻¹⁵¹. Mechanizm działania peptydu pochodzącego z sekwencji białka *Haemophilus influenzae* we wzbudzeniu odpowiedzi autoimmunologicznej przeciwko białku PLP mieliny został zbadany dzięki wykorzystaniu narzędzi inżynierii genetycznej i modelu mysiego. W tym celu fragment białka bakteryjnego został wklonowany do genomu wirusa Theilera (TMEV – Theiler's murine encephalomyelitis virus). W badaniach modelowych na myszach SJL wykazano, że immunizacja tak zmodyfikowanym wirusem prowadzi do proliferacji limfocytów T CD4⁺ i rozwoju odpowiedzi Th1, a następnie do wywołania EAE u tych zwierząt. Stwierdzono ponadto, że immunizacja myszy SJL peptydem PLP¹³⁹⁻¹⁵¹ podanym z kompletnym adiuwantem Freund'a nie wzbudza odpowiedzi limfocytów T CD4⁺, a tym samym nie wywołuje objawów chorobowych. Natomiast wcześniejsza infekcja wirusem i immunizacja peptydem HI⁵⁷⁴⁻⁵⁸⁶ prowadziła do rozwoju EAE u zwierząt. To niezwykle ważne spostrzeżenie może świadczyć o tym, że rozwój MS wskutek występowania zjawiska mimikry molekularnej, może wymagać jednocześnie, wirusowej aktywacji mechanizmów nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Wyniki tych prac mogą również sugerować, że w patogenezę rozwoju stwardnienia rozsianego, poza mechanizmami mimikry molekularnej, prowadzącej do wzbudzenia limfocytów T, zdolnych do krzyżowej reaktywności z białkami mieliny mogą być zaangażowane również inne czynniki, takie jak np. reinfekcje wirusowe w późniejszych etapach życia mogące prowadzić do pobudzenia autoreaktywnych limfocytów T. Opisany wyżej mechanizm rozwoju choroby o podłożu autoimmunologicznym z wykorzystaniem TMEV jako kostymulatora, został nazwany zjawiskiem mimikry molekularnej indukowanej wirusem [21].

Mimikra molekularna może pełnić ważną rolę w rozwoju MS również w przypadku zakażeń wirusowych. Wykazano, że w oligodendrocytach chorych na stwardnienie rozsiane dochodzi do ekspresji białek wirusa opryszczki typu 6 (HHV-6 – human herpesvirus-6). Ekspresji tych białek nie wykazano w przypadku badań prowadzonych w grupie kontrolnej [16].

Soldan i wsp. wykazali u chorych z MS wyższy poziom przeciwciał anti-HHV-6 oraz obecność wolnego DNA wirusowego w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym [115].

Jednak, mimo że część opublikowanych danych wyklucza możliwość indukcji MS jako skutek występowania mimikry molekularnej antygenów organizmu człowieka i tego wirusa [26,74], to jednak interesującym wydaje się to, że 7 reszt aminokwasowych antygeny U24 wirusa HHV-6 (U24₁₋₁₃ –MDRPRTPPPSYSE) wykazuje homologię do białka MBP mieliny (MBP⁹³⁻¹⁰⁵ –IVTPRTPPPSQGK). Badania *in vitro* przeprowadzone przez Tejada-Simon i wsp. wykazały, że homologia ta wpływa na uczulenie autoreaktywnych limfocytów T indukowanych peptydem wirusowym (U24₁₋₁₃), które zaczynają krzyżowo reagować

z zasadowym białkiem mieliny (MBP) [122]. Autorzy ci stwierdzili, że chorzy na stwardnienie rozsiane wykazują dużo większy poziom limfocytów T rozpoznających sekwencje peptydów U24₁₋₁₃ i MBP⁹³⁻¹⁰⁵, mogących mieć podstawowe znaczenie w rozwoju choroby. Co więcej, zarówno chorzy na MS jak i zdrowi wykazują podobny poziom limfocytów T rozpoznających całą cząsteczkę białka MBP, co dodatkowo potwierdza hipotezę udziału homologicznych peptydów wirusowych w rozwoju tego schorzenia. Ponad 50% limfocytów T pochodzących od chorych na MS, które były aktywowane peptydem U24₁₋₁₃ wykazywało reaktywność krzyżową z peptydem MBP⁹³⁻¹⁰⁵. Podobne eksperymenty przeprowadzone na kontrolnych limfocytach T pochodzących od osób zdrowych również wykazały reaktywność krzyżową, ale była ona na znacznie niższym poziomie. Rezultaty te sugerują, że frakcja limfocytów T, zdolna do rozpoznawania sekwencji MBP⁹³⁻¹⁰⁵ może ulegać proliferacji pod wpływem aktywacji homologicznym peptydem U24₁₋₁₃ pochodzącym z organizmu wirusa [122].

Równowaga w układzie immunologicznym, zapewniająca eliminację szkodliwych patogenów, a jednocześnie pozwalająca na utrzymanie odpowiedniego stanu tolerancji wobec antygenów własnych, jest niezwykle ważnym zagadnieniem, niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania zdrowego organizmu. Mikroflora jelitowa, zasiedlająca ludzki przewód pokarmowy pełni nadrzedną rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy immunologicznej. Flora jelitowa, w skład której wchodzi mikroorganizmy komensalne i probiotyczne, pełni pierwszorzędną rolę w utrzymaniu właściwego środowiska w przewodzie pokarmowym, a także zapobiega ekspansji patogenów w organizmie [37]. Niemniej jednak badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że obecność pożytecznej mikroflory w organizmie człowieka, jest czynnikiem niezbędnym do stymulacji układu immunologicznego prowadzącej do rozwoju stwardnienia rozsianego [9]. W badaniach tych wykorzystano model transgenicznym myszy SJL/J, wykazujący nadekspresję limfocytów T CD4⁺ i ich receptorów (TCR) rozpoznających peptyd 92–106 glikoproteiny oligodendrocytów (MOG₉₂₋₁₀₆). Transgeniczne limfocyty T CD4⁺ wraz z limfocytami B wytwarzającymi autoprzeciwciała anti-MOG prowadzą do spontanicznego rozwoju EAE u tych myszy. Eksperymenty prowadzone na myszach SJL/J były prowadzone w różnych warunkach – w środowisku wolnym od organizmów patogennych (SPF – specific pathogen-free) oraz w warunkach całkowicie jałowych (GF – Germ Free). Wykazano, że u zwierząt hodowanych w warunkach SPF rozwój EAE nastąpił w przeciągu 3–8 miesięcy. Myszy, które przez cały czas utrzymywano w sterylnych warunkach nie wykazały żadnych objawów chorobowych. Co więcej wykazano, że u myszy, które utrzymywano w warunkach GF przez 6–12 tygodni, nastąpił spontaniczny rozwój EAE po ich rekolonizacji komensalną mikroflorą. Badania przeprowadzone przez tę grupę wykazały także, że aktywna immunizacja myszy SJL/J rekombinowanym białkiem MOG, podanym z kompletnym adiuwantem Freund'a powoduje rozwój EAE zarówno u myszy GF, jak i SPF. Ponadto u obu grup zwierząt wykryto podobny poziom przeciwciał anti-MOG. Wyniki tych eksperymentów wskazują, że w rozwoju stwardnienia rozsianego udział mają nie tylko antygeny wykazujące duże podobieństwo do struktur tworzących osłonę mielinową aksonów, ale również wiele czynników kostymulujących odpowiedź immunologiczną [9].

PIŚMIENICTWO

- [1] Agmon-Levin N., Blank M., Paz Z., Shoenfeld Y.: Molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2009; 18: 1181–1185
- [2] Ahn J.H., Jang W.J., Hayward G.S.: The human cytomegalovirus IE2 and UL112-113 proteins accumulate in viral DNA replication compartments that initiate from the periphery of promyelocytic leukemia protein-associated nuclear bodies (PODs or ND10). *J. Virol.*, 1999; 73: 10458–10471
- [3] Akeno N., Blackard J.T., Tomer Y.: HCV E2 protein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity. *J. Autoimmun.*, 2008; 31: 339–344
- [4] Al-Omaishi J., Bashir R., Gendelman H.E.: The cellular immunology of multiple sclerosis. *J. Leukoc. Biol.*, 1999; 65: 444–452
- [5] Baekkeskov S., Aanstoot H.J., Christgau S., Reetz A., Solimena M., Cascalho M., Folli F., Richter-Olesen H., De Camilli P.: Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990; 347: 151–156
- [6] Bagos P.G., Nikolopoulos G., Ioannidis A.: *Chlamydia pneumoniae* infection and the risk of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult. Scler.*, 2006; 12: 397–411
- [7] Barten L.J., Allington D.R., Procacci K.A., Rivey M.P.: New approaches in the management of multiple sclerosis. *Drug Des. Devel. Ther.*, 2010; 4: 343–366
- [8] Beppu H., Winter W.E., Atkinson M.A., Maclaren N.K., Fujita K., Takahashi H.: Bovine albumin antibodies in NOD mice. *Diabetes Res.*, 1987; 6: 67–69
- [9] Berer K., Mues M., Koutrolos M., Rasbi Z.A., Boziki M., Johner C., Wekerle H., Krishnamoorthy G.: Commensal microbiota and myelin autoantigen cooperate to trigger autoimmune demyelination. *Nature*, 2011; 479: 538–541
- [10] Bertsias G.K., Salmon J.E., Boumpas D.T.: Therapeutic opportunities in systemic lupus erythematosus: state of the art and prospects for the new decade. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010; 69: 1603–1611
- [11] Biernat-Kaluza E.: Reaktywne zapalenie stawów jako interdyscyplinarne problem medycyny. *Carol. Med. Center*, 2001; 3: 222–230
- [12] Blomqvist M., Juhela S., Erkkilä S., Korhonen S., Simell T., Kupila A., Vaarala O., Simell O., Knap M., Ilonen J.: Rotavirus infections and development of diabetes-associated autoantibodies during the first 2 years of life. *Clin. Exp. Immunol.*, 2002; 128: 511–515
- [13] Buljevac D., Verkooyen R.P., Jacobs B.C., Hop W., van der Zwaan L.A., van Doorn P.A., Hintzen R.Q.: *Chlamydia pneumoniae* and the risk for exacerbation in multiple sclerosis patients. *Ann. Neurol.*, 2003; 54: 828–831
- [14] Cavallo M.G., Fava D., Monetini L., Barone F., Pozzilli P.: Cell-mediated immune response to β casein in recent-onset insulin-dependent diabetes: implications for disease pathogenesis. *Lancet*, 1996; 348: 926–928
- [15] Cermenati G., Abbiati F., Cermenati S., Brioschi E., Volonterio A., Cavaletti G., Saez E., De Fabiani E., Crestani M., Garcia-Segura L.M., Melcangi R.C., Caruso D., Mitro N.: Diabetes-induced myelin abnormalities are associated with an altered lipid pattern: protective effects of LXR activation. *J. Lipid Res.*, 2012; 53: 300–310
- [16] Challoner P.B., Smith K.T., Parker J.D., MacLeod D.L., Coulter S.N., Rose T.M., Schultz E.R., Bennett J.L., Garber R.L., Chang M., Schad P.A., Stewart P.M., Nowinski R.C., Brown J.P., Burmer G.C.: Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 7440–7444
- [17] Chen J.Z., Settembre E.C., Aoki S.T., Zhang X., Bellamy A.R., Dormitzer P.R., Harrison S.C., Grigorieff N.: Molecular interactions in rotavirus assembly and uncoating seen by high-resolution cryo-EM. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 10644–10648
- [18] Cheung R., Karjalainen J., Vandermeulen J., Singal D.P., Dosch H.M.: T cells from children with IDDM are sensitized to bovine serum albumin. *Scand. J. Immunol.*, 1994; 40: 623–628
- [19] Christen U., von Herrath M.G.: Initiation of autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2004; 16: 759–767
- [20] Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R.: HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2004; 17: 348–369
- [21] Croxford J.L., Anger H.A., Miller S.D.: Viral delivery of an epitope from *Haemophilus influenzae* induces central nervous system autoimmune disease by molecular mimicry. *J. Immunol.*, 2005; 174: 907–917
- [22] Cusick M.F., Libbey J.E., Fujinami R.S.: Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, 2012; 42: 102–111
- [23] Ebringer A., Rashid T., Wilson C., Tiwana H., Green A.J., Thompson E.J., Chamoun V., Croker J.R., Binder A.: Multiple sclerosis, sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy: are they autoimmune diseases evoked by *Acinetobacter* microbes showing molecular mimicry to brain antigens? *J. Nutr. Environ. Med.*, 2004; 14: 293–302
- [24] Ebringer A., Wilson C.: HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J. Med. Microbiol.*, 2000; 49: 305–311
- [25] Eisenbarth G.S.: Type 1 diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N. Engl. J. Med.*, 1986; 314: 1360–1368
- [26] Enbom M., Wang F.Z., Fredrikson S., Martin C., Dahl H., Linde A.: Similar humoral and cellular immunological reactivities to human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis and controls. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 1999; 6: 545–549
- [27] Feltkamp T.E.: Factors involved in the pathogenesis of HLA-B27 associated arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 1995; 24(Suppl.101): 213–217
- [28] Fenalti G., Law R.H., Buckle A.M., Langendorf C., Tuck K., Rosado C.J., Faux N.G., Mahmood K., Hampe C.S., Banga J.P., Wilce M., Schmidberger J., Rossjohn J., El-Kabbani O., Pike R.N., Smith A.L., Mackay I.R., Rowley M.J., Whisstock J.C.: GABA production by glutamic acid decarboxylase is regulated by a dynamic catalytic loop. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 2007; 14: 280–286
- [29] Fielder M., Pirt S.J., Tarpey I., Wilson C., Cunningham P., Ettelaie C., Binder A., Bansal S., Ebringer A.: Molecular mimicry and ankylosing spondylitis: possible role of a novel sequence in pullulanase of *Klebsiella pneumoniae*. *FEBS Lett.*, 1995; 369: 243–248
- [30] Fu J., Jiang Y., Liang L., Zhu H.: Risk factors of primary thyroid dysfunction in early infants born to mothers with autoimmune thyroid disease. *Acta Paediatr.*, 2005; 94: 1043–1048
- [31] Fujinami R.S., Oldstone M.B.: Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: mechanism for autoimmunity. *Science*, 1985; 230: 1043–1045
- [32] Futoma-Koloch B., Bugla-Płoskońska G.: Efektywność bakteriofagowego działania surowicy wynikająca z obecności układu dopełniacza i lizozymu wobec bakterii, które unikają odpowiedzi immunologicznej organizmu. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 471–484
- [33] Garwolińska H.: Reaktywne zapalenie stawów – diagnostyka i obraz kliniczny. *Alergia Astma Immunol.*, 1999; 4: 114–115
- [34] Gaston J.: *Shigella* induced reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2005; 64: 517–518
- [35] Glerum M., Robinson B.H., Martin J.M.: Could bovine serum albumin be the initiating antigen ultimately responsible for the development of insulin dependent diabetes mellitus? *Diabetes Res.*, 1989; 10: 103–107
- [36] Gold R., Linington C., Lassmann H.: Understanding pathogenesis and therapy of multiple sclerosis via animal models: 70 years of merits and culprits in experimental autoimmune encephalomyelitis research. *Brain*, 2006; 129: 1953–1971
- [37] Górka S., Jarzab A., Gamian A.: Bakterie probiotyczne w przewodzie pokarmowym człowieka jako czynnik stymulujący układ odpornościowy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 653–667
- [38] Granfors K.: Measurement of immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgA antibodies against *Yersinia enterocolitica* by enzyme-linked immunosorbent assay: persistence of serum antibodies during disease. *J. Clin. Microbiol.*, 1979; 9: 336–341
- [39] Grus F.H., Joachim S.C., Hoffmann E.M., Pfeiffer N.: Complex antibody repertoires in patients with glaucoma. *Mol. Vis.*, 2004; 10: 132–137
- [40] Guilherme L., Kalil J.: Rheumatic fever: the T cell response leading to autoimmune aggression in the heart. *Autoimmun. Rev.*, 2002; 1: 261–266
- [41] Harrison L.C., Honeyman M.C.: Cow's milk and type 1 diabetes: the real debate is about mucosal immune function. *Diabetes*, 1999; 48: 1501–1507
- [42] Hiemstra H.S., Schloot N.C., van Veelen P.A., Willems S.J., Franken K.L., van Rood J.J., de Vries R.R., Chaudhuri A., Behan P.O., Drijfhout J.W., Roep B.O.: Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell cross-reactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001; 98: 3988–3991

- [43] Hirata D., Hirai I., Iwamoto M., Yoshio T., Takeda A., Masuyama J.I., Mimori A., Kano S., Minota S.: Preferential binding with *Escherichia coli* hsp60 of antibodies prevalent in sera from patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1997; 82: 141–148
- [44] Hoff J.M., Daltveit A.K., Gilhus N.E.: Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and the newborn. *Neurology*, 2003; 61: 1362–1366
- [45] Honeyman M.C., Coulson B.S., Stone N.L., Gellert S.A., Goldwater P.N., Steele C.E., Couper J.J., Tait B.D., Colman P.G., Harrison L.C.: Association between rotavirus infection and pancreatic islet autoimmunity in children at risk of developing type 1 diabetes. *Diabetes*, 2000; 49: 1319–1324
- [46] Honeyman M.C., Stone N.L., Falk B.A., Nepom G., Harrison L.C.: Evidence for molecular mimicry between human T cell epitopes in rotavirus and pancreatic islet autoantigens. *J. Immunol.*, 2010; 184: 2204–2210
- [47] Honeyman M.C., Stone N.L., Harrison L.C.: T-cell epitopes in type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol. Med.*, 1998; 4: 231–239
- [48] Huber A., Menconi F., Corathers S., Jacobson E.M., Tomer Y.: Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr. Rev.*, 2008; 29: 697–725
- [49] Hughes L.E., Bonell S., Wilson C., Tiwana H., Ebringer A., Cunningham P., Chamoun V., Thompson E.J., Croker J., Vowles J.: Antibody responses to *Acinetobacter* spp. and *Pseudomonas aeruginosa* in multiple sclerosis: prospects for diagnosis using the myelin-acinetobacter-neurofilament antibody index. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2001; 8: 1181–1188
- [50] Hughes L.E., Smith P.A., Bonell S., Natt R.S., Wilson C., Rashid T., Amor S., Thompson E.J., Croker J., Ebringer A.: Cross-reactivity between related sequences found in *Acinetobacter* sp., *Pseudomonas aeruginosa*, myelin basic protein and myelin oligodendrocyte glycoprotein in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.*, 2003; 144: 105–115
- [51] Hummel M., Fuchtenbusch M., Schenker M., Ziegler A.G.: No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care*, 2000; 23: 969–974
- [52] Im S.H., Barchan D., Feferman T., Raveh L., Souroujov M.C., Fuchs S.: Protective molecular mimicry in experimental myasthenia gravis. *J. Neuroimmunol.*, 2002; 126: 99–106
- [53] Jaśkiewicz E.: Epitopy na białkach mieliny rozpoznawane przez auto-przeciwiała obecne u chorych na stwardnienie rozsiane. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2004; 58: 472–482
- [54] Jones D.B., Crosby I.: Proliferative lymphocyte responses to virus antigens homologous to GAD65 in IDDM. *Diabetologia*, 1996; 39: 1318–1324
- [55] Karges W., Hammond-McKibben D., Gaedigk R., Shibuya N., Cheung R., Dosch H.M.: Loss of self-tolerance to ICA69 in nonobese diabetic mice. *Diabetes*, 1997; 46: 1548–1556
- [56] Karjalainen J., Martin J.M., Knip M., Ilonen J., Robinson B.H., Savilahti E., Akerblom H.K., Dosch H.M.: A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327: 302–307
- [57] Karlsen A.E., Dyrberg T.: Molecular mimicry between non-self, modified self and self in autoimmunity. *Semin. Immunol.*, 1998; 10: 25–34
- [58] Kaufman M., Gaydos C.A., Sriram S., Boman J., Tondella M.L., Norton H.J.: Is *Chlamydia pneumoniae* found in spinal fluid samples from multiple sclerosis patients? Conflicting results. *Mult Scler.*, 2002; 8: 289–294
- [59] Kinsley G., Sieper J.: Third International Workshop on Reactive Arthritis. 23–26 September 1995, Berlin, Germany. Report and abstracts. *Ann. Rheum. Dis.*, 1996; 55: 564–584
- [60] Korzeniowska-Kowal A., Witkowska D., Gamian A.: Mimikry cząsteczkowa bakteryjnych antygenów polisacharydowych i jej rola w etiologii chorób infekcyjnych i autoimmunologicznych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2001; 55: 211–232
- [61] Kotb M.: Infection and autoimmunity: a story of the host, the pathogen and the copathogen. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1995; 74: 10–22
- [62] Kovvali G., Das K.M.: Molecular mimicry may contribute to pathogenesis of ulcerative colitis. *FEBS Lett.*, 2005; 579: 2261–2266
- [63] Krętowski A.: Współczesne poglądy na etiopatogenezę cukrzycy typu 1. *Diabetologia Dośw. Klin.*, 2003; 3: 395–406
- [64] Kugelberg E., Gollan B., Tang C.M.: Mechanisms in *Neisseria meningitidis* for resistance against complement-mediated killing. *Vaccine*, 2008; 26(Suppl.8): 134–139
- [65] Kupila A., Vuona P., Simell T., Arvilommi P., Savolainen H., Hämäläinen A.M., Korhonen S., Kimpimäki T., Sjöroos M., Ilonen J., Knip M., Simell O.: Feasibility of genetic and immunological prediction of type 1 diabetes in a population-based birth cohort. *Diabetologia*, 2001; 44: 290–297
- [66] Kuwahara M., Suzuki S., Takada K., Kusunoki S.: Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neuroimmunol.*, 2011; 239: 87–90
- [67] Kwiatkowska B., Maślińska M.: Postępy w diagnostyce i leczeniu reaktywnego zapalenia stawów. *Reumatologia*, 2011; 49: 354–360
- [68] Lang P.A., Merkler D., Funkner P., Shaabani N., Meryk A., Krings C., Barthuber C., Recher M., Brück W., Häussinger D., Ohashi P.S., Lang K.S.: Oxidized ATP inhibits T-cell-mediated autoimmunity. *Eur. J. Immunol.*, 2010; 40: 2401–2408
- [69] Lenz D.C., Lu L., Conant S.B., Wolf N.A., Gérard H.C., Whittum-Hudson J.A., Hudson A.P., Swanborg R.H.: A *Chlamydia pneumoniae*-specific peptide induces experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J. Immunol.*, 2001; 167: 1803–1808
- [70] Lévy-Marchal C., Karjalainen J., Dubois F., Karges W., Czernichow P., Dosch H.M.: Antibodies against bovine albumin and other diabetes markers in French children. *Diabetes Care*, 1995; 18: 1089–1094
- [71] Lewis K.A., Engle W., Hainline B.E., Johnson N., Corkins M., Eugster E.A.: Neonatal Graves' disease associated with severe metabolic abnormalities. *Pediatrics*, 2011; 128: e232–e236
- [72] Libbey J.E., McCoy L.L., Fujinami R.S.: Molecular mimicry in multiple sclerosis. *Int. Rev. Neurobiol.*, 2007; 79: 127–147
- [73] Maclaren N.K., Alkinson M.A.: Insulin-dependent diabetes mellitus: the hypothesis of molecular mimicry between islet cell antigens and microorganisms. *Mol. Med. Today*, 1997; 3: 76–83
- [74] Mao Y.S., Lu C.Z., Wang X., Xiao B.G.: Induction of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by a viral peptide with limited homology to myelin basic protein. *Exp. Neurol.*, 2007; 206: 231–239
- [75] Martin J.M., Trink B., Daneman D., Dosch H.M., Robinson B.: Milk proteins in the etiology of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Ann. Med.*, 1991; 23: 447–452
- [76] McCarthy L.J., Danielson C.F., Fernandez C., Skipworth E., Limiac C.A., Prahlow T., Goldman J.: Intensive plasma exchange for severe autoimmune hemolytic anemia in a four-month-old infant. *J. Clin. Apher.*, 1999; 14: 190–192
- [77] McCoy L., Tsunoda I., Fujinami R.S.: Multiple sclerosis and virus induced immune responses: autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation. *Autoimmunity*, 2006; 39: 9–19
- [78] Milczarczyk A., Snarski E., Jędrzejczak W.W., Franek E.: Immunoałacja i przeszczepienie własnych komórek krwiotwórczych – nowa metoda leczenia świeżo rozpoznanej cukrzycy typu 1. *Postępy Nauk Med.*, 2009; 10: 834–839
- [79] Miyazaki I., Cheung R.K., Gaedigk R., Hui M.F., Van der Meulen J., Rajotte R.V., Dosch H.M.: T cell activation and anergy to islet cell antigen in type 1 diabetes. *J. Immunol.*, 1995; 154: 1461–1469
- [80] Munger K.L., DeLorenz G.N., Levin L.I., Rubertone M.V., Vogelman J.H., Peck C.A., Peeling R.W., Orentreich N., Ascherio A.: A prospective study of *Chlamydia pneumoniae* infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurology*, 2004; 62: 1799–1803
- [81] Nicolson G.L.: Systemic intracellular bacterial infections (*Mycoplasma, Chlamydia, Borrelia species*) in neurodegenerative (multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's) and behavioral (autistic spectrum disorders) diseases. www.townsendletter.com/April2008/systemicintracel_notes0408.htm (22.05.2012)
- [82] Norris J.M., Beaty B., Klingensmith G., Yu L., Hoffman M., Chase H.P., Erlich H.A., Hamman R.F., Eisenbarth G.S., Rewers M.: Lack of association between early exposure to cow's milk protein and β -cell autoimmunity. *Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)*. *JAMA*, 1996; 276: 609–614
- [83] Ohashi P.S.: Negative selection and autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 668–676
- [84] Ohteki T., Hessel A., Bachmann M.F., Zakarian A., Sebзда E., Tsao M.S., McKall-Faienza K., Odermatt B., Ohashi P.S.: Identification of a cross-reactive self ligand in virus mediated autoimmunity. *Eur. J. Immunol.*, 1999; 29: 2886–2896
- [85] Pak C.Y., Cha C.Y., Rajotte R.V., McArthur R.G., Yoon J.W.: Human pancreatic islet cell specific 38 kilodalton autoantigen identified by cytomegalovirus-induced monoclonal islet cell autoantibody. *Diabetologia*, 1990; 33: 569–572

- [86] Pak C.Y., Eun H.M., McArthur R.G., Yoon J.W.: Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet*, 1988; 2, 1–4
- [87] Palmer J.P., Asplin C.M., Clemons P., Lyen K., Tatpati O., Raghu P.K., Paquette T.L.: Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*, 1983; 222: 1337–1339
- [88] Paronen J., Knip M., Savilahti E., Virtanen S.M., Ilonen J., Akerblom H.K., Vaarala O.: Effect of cow's milk exposure and maternal type 1 diabetes on cellular and humoral immunization to dietary insulin in infants at genetic risk for type 1 diabetes. Finnish Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk Study Group. *Diabetes*, 2000; 49: 1657–1665
- [89] Paxson J.A., Weber J.G., Kulczycki A. Jr.: Cow's milk-free diet does not prevent diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 1997; 46: 1711–1717
- [90] Pearl A.: *Autoimmunity. Methods and Protocols, Pathogenesis and Spectrum of Autoimmunity*, 2004; 1: 1–8, wyd. Humana Press, Totowa, New Jersey
- [91] Persaud D.R., Barranco-Mendoza A.: Bovine serum albumin and insulin-dependent diabetes mellitus: is cow's milk still a possible toxicological causative agent of diabetes? *Food Chem. Toxicol.*, 2004; 42: 707–714
- [92] Pietropaolo M., Castano L., Babu S., Buelow R., Kuo Y.L., Martin S., Martin A., Powers A.C., Prochazka M., Naggert J., Leiter E.H., Eisenbarth G.S.: Islet cell autoantigen 69 kD (ICA69). Molecular cloning and characterization of a novel diabetes-associated autoantigen. *J. Clin. Invest.*, 1993; 92: 359–371
- [93] Poole B.D., Scofield R.H., Harley J.B., James J.A.: Epstein-Barr virus and molecular mimicry in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*, 2006; 39: 63–70
- [94] Rabin D.U., Pleasic S.M., Shapiro J.A., Yoo-Warren H., Oles J., Hicks J.M., Goldstein D.E., Rae P.M.: Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific islet autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J. Immunol.*, 1994; 152: 3183–3188
- [95] Ramos M., Alvarez I., Sesma L., Logean A., Rognan D., López de Castro J.A.: Molecular mimicry of an HLA-B27-derived ligand of arthritis-linked subtypes with chlamydial proteins. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 37573–37581
- [96] Ramos M., López de Castro J.A.: HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue Antigens*, 2002; 60: 191–205
- [97] Ringrose J.H.: HLA-B27 associated spondyloarthropathy, an autoimmune disease based on crossreactivity between bacteria and HLA-B27? *Ann. Rheum. Dis.*, 1999; 58: 598–610
- [98] Ringrose J.H., Muijers A.O., Pannekoek Y., Yard B.A., Boog C.J., van Alphen L., Dankert J., Feltkamp T.E.: Influence of infection of cells with bacteria associated with reactive arthritis on the peptide repertoire presented by HLA-B27. *J. Med. Microbiol.*, 2001; 50: 385–389
- [99] Roep B.O., Hiemstra H.S., Schloot N.C., De Vries R.R., Chaudhuri A., Behan P.O., Drijfhout J.W.: Molecular mimicry in type 1 diabetes: immune cross-reactivity between islet autoantigen and human cytomegalovirus but not Coxsackie virus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2002; 958: 163–165
- [100] Rose N.R.: The role of infection in the pathogenesis of autoimmune disease. *Semin. Immunol.*, 1998; 10: 5–13
- [101] Sarvetnick N., Ohashi P.S.: Autoimmunity. *Curr. Opin. Immunol.*, 2003; 15: 647–650
- [102] Saukkonen T., Savilahti E., Vaarala O., Virtala E.T., Tuomilehto J., Akerblom H.K.: Children with newly diagnosed IDDM have increased levels of antibodies to bovine serum albumin but not to ovalbumin. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes Care*, 1994; 17: 970–976
- [103] Schrezenmeir J., Jagla A.: Milk and diabetes. *J. Am. Col. Nutr.*, 2000; 19(Suppl.2): 176S–190S
- [104] Schwimmbeck P.L., Dyrberg T., Drachman D.B., Oldstone M.B.: Molecular mimicry and myasthenia gravis. An autoantigenic site of the acetylcholine receptor –subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *J. Clin. Invest.*, 1989; 84: 1174–1180
- [105] Schwimmbeck P.L., Yu D.T., Oldstone M.B.: Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome. Molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae* as potential mechanism of autoimmune disease. *J. Exp. Med.*, 1987; 166: 173–181
- [106] Seissler J., Hatziaelaki E., Scherbaum W.A.: Modern concepts for the prediction of type 1 diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2001; 109(Suppl.2): S304–S316
- [107] Sfriso P., Ghirardello A., Botsios C., Tonon M., Zen M., Bassi N., Bassetto F., Doria A.: Infections and autoimmunity: the multifaceted relationship. *J. Leukoc. Biol.*, 2010; 87: 385–395
- [108] Shahrizaila N., Yuki N.: Guillain-Barré syndrome animal model: The first proof of molecular mimicry in human autoimmune disorder. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011; 2011: 829128
- [109] Shoenfeld Y., Zandman-Goddard G., Stojanovich L., Cutolo M., Amital H., Levy Y., Abu-Shakra M., Barzilai O., Berkun Y., Blank M., de Carvalho J.F., Doria A., Gilburd B., Katz U., Krause I., Langevitz P., Orbach H., Pordeus V., Ram M., Toubi E., Sherer Y.: The mosaic of autoimmunity: hormonal and environmental factors involved in autoimmune diseases – 2008. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2008; 10: 8–12
- [110] Sibilia J., Limbach F.X.: Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? *Ann. Rheum. Dis.*, 2002; 61: 580–587
- [111] Sieper J., Braun J.: Pathogenesis of spondyloarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity, or both? *Arthritis Rheum.*, 1995; 38: 1547–1554
- [112] Smolewska E.: Znaczenie infekcji w chorobach autoimmunologicznych. *Reumatologia*, 2009; 47: 332–338
- [113] Söderström M.: Clues to the immunopathogenesis of multiple sclerosis by investigating untreated patients during the very early stage of disease. *Neurol. Sci.*, 2001; 22: 145–149
- [114] Söderberg-Nauclér C.: Autoimmunity induced by human cytomegalovirus in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res. Ther.*, 2012, 14: 101
- [115] Soldan S.S., Berti R., Salem N., Secchiero P., Flamand L., Calabresi P.A., Brennan M.B., Maloni H.W., McFarland H.F., Lin H.C., Patnaik M., Jacobson S.: Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat. Med.*, 1997; 3: 1394–1397
- [116] Soltész G.: Diabetes in the young: a pediatric and epidemiological perspective. *Diabetologia*, 2003; 46: 447–454
- [117] Sriram S., Stratton C.W., Yao S., Tharp A., Ding L., Bannan J.D., Mitchell W.M.: *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 1999; 46: 6–14
- [118] Stieglitz H., Lipsky P.: Association between reactive arthritis and antecedent infection with *Shigella flexneri* carrying a 2-Md plasmid and encoding an HLA-B27 mimetic epitope. *Arthritis Rheum.*, 1993; 36: 1387–1391
- [119] Szajewska H., Chmielewska A.: Powikłania zakażenia rotawirusowego – przegląd piśmiennictwa. *Pediatrics Współczesna*, 2008; 10: 7–11
- [120] Świerkot J., Szechiński J.: Reaktywne zapalenia stawów – problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Przew. Lek.*, 2003; 6: 74–83
- [121] Taurou J.D.: Arthritis in HLA-B27 transgenic animals. *Am. J. Med. Sci.*, 1998; 316: 250–256
- [122] Tejada-Simon M.V., Zang Y.C., Hong J., Rivera V.M., Zhang J.Z.: Cross-reactivity with myelin basic protein and human herpesvirus-6 in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.*, 2003; 53: 189–197
- [123] Tomer Y.: Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J. Autoimmun.*, 2010; 34: J322–J326
- [124] Tutaj M., Szczepanik M.: Mechanizmy regulacji odpowiedzi immunologicznej w modelu stwardnienia rozsianego u myszy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2006; 60: 571–583
- [125] van der Werf N., Kroese F.G., Rozing J., Hillebrands J.L.: Viral infections as potential triggers of type 1 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2007; 23: 169–183
- [126] Varela-Calvino R., Skowera A., Arif S., Peakman M.: Identification of a naturally processed cytotoxic CD8 T-cell epitope of Coxsackie virus B4, presented by HLA-A2.1 and located in the PEVKEK region of the P2C nonstructural protein. *J. Virol.*, 2004; 78: 13399–13408
- [127] Virtanen S.M., Saukkonen T., Savilahti E., Ylönen K., Räsänen L., Aro A., Knip M., Tuomilehto J., Akerblom H.K.: Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. *Diabetologia*, 1994; 37: 381–387
- [128] Wekerle H., Hohlfeld R.: Molecular mimicry in multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.*, 2003; 349: 185–186
- [129] Westall F.C.: Molecular mimicry revisited: gut bacteria and multiple sclerosis. *J. Clin. Microbiol.*, 2006; 44: 2099–2104
- [130] WHO: Diabetes. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html> (01.02.2012)
- [131] Winer S., Astsaturov I., Gaedigk R., Hammond-McKibben D., Pilon M., Song A., Kubiak V., Karges W., Arpaia E., McKerlie C., Zucker P., Singh B., Dosch H.M.: ICA69null nonobese diabetic mice develop diabetes, but resist disease acceleration by cyclophosphamide. *J. Immunol.*, 2002; 168: 475–482

- [132] Witkowska D.: Mimikra cząsteczkowa jako czynnik patogenności bakterii. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 1999; 53: 545–559
- [133] Witkowska D., Bartyś A., Gamin A.: Białka osłony komórkowej pałeczek jelitowych i ich udział w patogenności oraz odporności przeciwbakteryjnej. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 176–199
- [134] Wucherpfennig K.W., Strominger J.L.: Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*, 1995; 80: 695–705
- [135] Ząbek J.: Rola antygenów bakteryjnych w indukcji procesów autoimmunizacyjnych związanych z patogenezą reaktywnego zapalenia stawów. *Alergia Astma Immunologia*, 1999; 4: 41–44
- [136] Zhang H., Kaur I., Niesel D.W., Seetharamaiah G.S., Peterson J.W., Prabhakar B.S., Klimpel G.R.: Lipoprotein from *Yersinia enterocolitica* contains epitopes that crossreact with the human thyrotropin receptor. *J. Immunol.*, 1997; 158: 1976–1983
- [137] Zhang H., Kaur I., Niesel D.W., Seetharamaiah G.S., Peterson J.W., Justement L.B., Prabhakar B.S., Klimpel G.R.: *Yersinia enterocolitica* envelope proteins that are crossreactive with the thyrotropin receptor (TSHR) also have B-cell mitogenic activity. *J. Autoimmun.*, 1996; 9: 509–516

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.