

# Infektiot ja autoimmuunitaudit osa 3: COVID-19 ja lapset

## Lasten harvinaista tulehduksellista oireyhtymää (MIS-C) tutkitaan

Yli 12-vuotiaiden lasten rokotukset herättävät vanhemmissa huolta. Huoli ei ole täysin aiheeton, koska rokotuksiin liittyy aina marginaalisia riskejä. Rokotukset eivät takaa 100-prosenttista suojaa koronaviruksen deltavariantilta. Tuoreen tutkimuksen mukaan sairastetun infektion antama immuniteetti on vahvempi kuin kahdella Pfizerin rokotteella saavutettava immuniteetti. Lue tästä!

Sairastetun infektion antama vahva immuniteetti voi tuntua rokotuksia houkuttelevammalta vaihtoehdolta etenkin kun lapsilla koronainfektio on yleensä hyvin lievä tai oireeton. Rokotukset antavat kuitenkin vahvan suojan vakavilta sairaalahoitoa edellyttäviltä taudeilta ja siksi rokotuksen ottaminen on perusteltua.

Kolikolla on kaksi puolta. COVID-19-infektioon liittyy vakavien jälkitautien riski myös lapsilla ja nuorilla. Lasten suojeleminen rokotteiden mahdollisilta haitoilta voi altistaa lapset koronainfektion jälkitaudeille. Toistaiseksi tietoa koronainfektion pitkäaikaisoireista on vielä vähän.

### **Millaisia riskejä koronainfektio aiheuttaa lapsille?**

Tuore tutkimus auttaa ymmärtämään mekanismeja, jotka selittävät monisysteemisen tulehdusoireyhtymän syntyprosessia lapsilla SARS-CoV-2-infektion jälkeen, kertoo MedicalNewsToday.

- Mount Sinai Health Systemin tutkijat esittelivät genomien laajuisen tutkimuksen, jossa selvitettiin harvinaisen mutta vakavan tulehduksellisen oireyhtymän syytä lapsilla SARS-CoV-2-infektion jälkeen.
- Verinäytteen RNA-sekvensointi paljasti, että eräiden immuunijärjestelmän solujen pitoisuus oli matalampi lapsilla, joille kehittyi monisysteeminen tulehdusoireyhtymä SARS-CoV-2 -infektion jälkeen.
- Tutkimuksen tulokset antavat tutkijoille uusia menetelmiä lasten monisysteemisen tulehdusoireyhtymän (MIS-C) havaitsemiseen ja hoitoon.

*Tutkimuksessa sekvensoitiin verinäytteitä monisysteemistä tulehdusoireyhtymää (MIS-C) sairastavilta potilailta ja terveiltä kontroleilta. Tutkimuksen on julkaissut Nature Communications.*

Tulokset osoittavat, että luonnollisten tappajasolujen (NK) ja sytotoksisten T-solujen matalammat määrät voivat selittää MIS-C:n kehittymistä.

Sytotoksisten T -solujen pitkä altistuminen taudinaiheuttajalle saa solut *nääntymään*. Sytotoksisten T-solujen *nääntyminen* heikentää niiden kykyä ylläpitää immuunijärjestelmän tehokkuutta ja vähentää uusien T-solujen muodostumista.

Tri Noam D. Beckham kertoi Medical News Todaylle, että jatkotutkimuksissa voidaan löytää mekanismi, jolla koronainfektion eteneminen monisysteemiseksi tulehdusoireyhtymäksi voidaan estää.

## **Mikä on MIS-C?**

MIS-C, tunnetaan myös nimellä PIMS (*pediatric inflammatory multisystem syndrome*) tai Kawasakin taudin tyyppinen oireyhtymä. MIS-C on vakava, mutta harvinainen tauti. Siihen sairastuu keskimäärin 11,4 alle 20-vuotiasta 100 000 ihmistä

kohden. Kesäkuuhun (2021) mennessä Yhdysvalloissa oli raportoitu 4041 MIS-C-tapausta.

Monisysteemisen oireyhtymän oireisiin liittyy usein kipuja, kuumetta ja inflammaatiota kehon eri osissa. Oireet vaikuttavat sydämeen, keuhkoihin, aivoihin, silmiin, ihoon ja ruoansulatuskanavan elimiin.

Tutkijat uskovat, että monisysteeminen oireyhtymä lapsilla on autoimmuunisairaus, mutta taudin tarkka syntymekani ei ole tiedossa. Sen tutkiminen on haastavaa, koska oireyhtymä on harvinainen.

## **Luonnolliset tappajasolut (NK) ja nääntyneet T-solut**

Tutkijat havaitsivat NK-solujen ja "nääntyneiden" sytotoksisten T-solujen vähentyneen tuotannon ja *alassääntelyn* (downregulation) lapsilla, jotka olivat sairastuneet monisysteemiseen oireyhtymään koronainfektion jälkeen.

**Luonnollinen tappajasolu** eli **NK-solu** (*Natural killer cell*) on immuunijärjestelmään kuuluva valkosolu eli leukosyytti. Sen tehtäviin kuuluu tunnistaa ja tuhota suoraan elimistössä sellaisia soluja, joiden solukalvojen pinta-antigeenit ovat muuttuneet, mikä indikoi virusinfektiota tai muuttumista syöpäsoluksi. Tyypillinen tällainen muutos on MHC-I -proteiinin katoaminen isäntäsolun pinnalta. Veren lymfosyyteistä 10-20 % on NK-soluja.

**Erityisen selvä vaikutus havaittiin sytotoksisten T -solujen, eli CD8+ T -solujen määrässä. Näillä soluilla on keskeinen rooli puolustautumisessa taudinaiheuttajia, kuten viruksia vastaan.**

Tutkijat havaitsivat, että NK -solut ja CD8+ T -solut säätelevät toisiaan. NK-solujen ehtyminen vaikuttaa CD8+ T-solujen *nääntymiseen*. Tutkijat selittävät:

*"CD8+ T-solujen nääntymiseen liittyvät häiriöt voivat aiheuttaa vakavan, jopa kuolemaan johtavan T-solujen immunopatologian virusinfektion jälkeen. CD8+ T-solujen läsnäolo sen sijaan voi parantaa tulehduksellisia oireita."*

**Laaja geeniekspressiotutkimus tunnisti yhdeksän sytotoksisiin soluihin liittyvää keskeistä säätelijää. Näiden säätelijöiden ekspressio on yleensä korkea CD8+ T-soluissa, mutta ne ovat alisäänneltyjä lapsilla, joilla on MIS-C.**

Immuunijärjestelmän säätelijöiden joukosta tutkijat pitivät TBX21:tä erityisen tärkeänä, koska se osallistuu loppuun käytettyjen (nääntyneiden) sytotoksisten T -solujen erilaistumiseen. TBX21 voi toimia terapeuttisena kohteena MIS-C:ssä COVID-19:n jälkeen.

Pediatri Danielle Fisher (Providence Saint Johns's Health Center) selitti Medical News Todaylle, että tutkimukset ovat välttämättömiä "immuunivasteen sekä CD8 +- ja NK-solujen merkityksen luonnehtimiseksi ja niiden toiminnan tehostamiseksi, jotta lapset saisivat vahvemman immuniteetin SARS-CoV-2-infektiota vastaan. Tämän toivotaan myös ehkäisevän lasten altistumista MIS-C:lle."

## **Kroonistuva koronainfektio ja lapset: pandemian unohdetut uhrin**

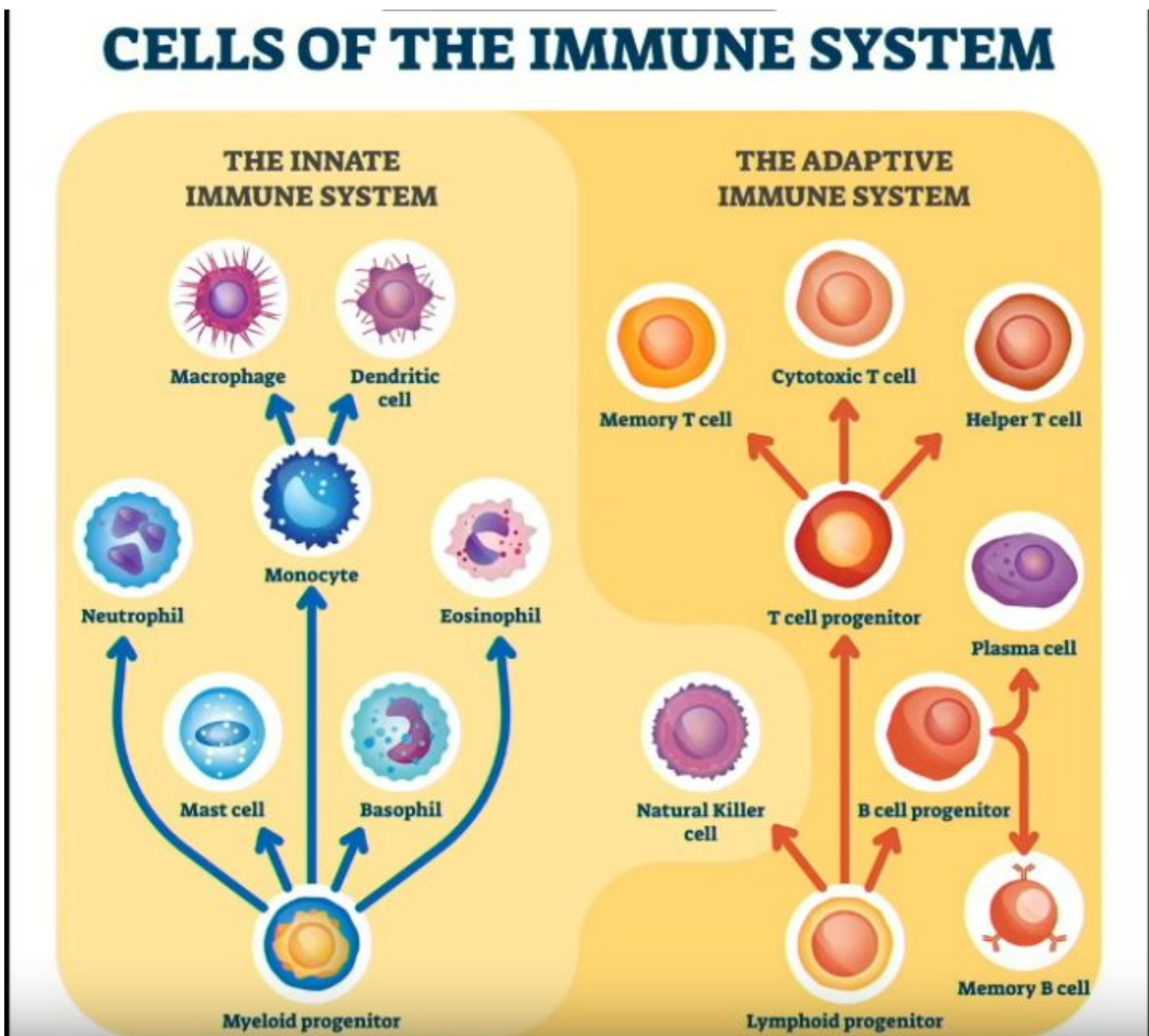
Lasten alttius vakavalle koronainfektiolle on hyvin vähäinen. Tämän vuoksi lasten sairastumisista ja oireista raportoidaan melko harvoin. Osalla lapsista esiintyy pitkittyneitä koronaoireita. Oireet voivat jatkua kuukausia sairastetun COVID-19-infektion jälkeen.

Havaintojen mukaan lasten koronainfektiot ovat yleensä lieviä tai jopa oireettomia. Ääritapauksissa lasten koronainfektio voi kuitenkin johtaa johonkin vakavaan jälkitautiin, kuten monisysteemiseen tulehdusoireyhtymään (MIS-C).

Olemassa olevien tietojen mukaan MIS-C/PIMS voi ilmetä 2–6 viikon kuluttua SARS-CoV-2-infektiosta. MIS-C/PIMS (Pediatric inflammatory multisystem syndrome) aiheuttaa lapsilla:

- jatkuvaa kuumetta
- ruoansulatuskanavan oireita
- ihottumia ja/tai punasilmäisyyttä (conjunctivitis)
- päänsärkyä

Useimmissa tapauksissa lasten koronaoireet paranevat ja häviävät täysin parin viikon kuluttua oireiden alkamisesta. Jotkut lapset voivat kuitenkin kokea jatkuvia oireita viikkoja tai jopa kuukausia sairastumisensa jälkeen. Tätä oireilua kutsutaan "pitkäksi COVIDiksi".



## **Miten COVID-19-oireet vaikuttavat niitä kokeneiden lasten ja nuorten jokapäiväiseen elämään ja hyvinvointiin?**

Medical News Today selvitti asiaa haastattelemalla neljän pitkistä koronaoireista kärsivän lapsen vanhempia. Vanhemmat kertoivat vaikeuksista diagnoosin ja lääketieteellisen tuen saamiseksi.

Lääketieteellistä näkökulmaa lasten pitkittyneisiin koronaoireisiin tiedusteltiin Kennedy Krieger -instituutissa työskentelevältä kuntoutuslääkäri Amanda Morrow'ltä ja neurologi Laura Malone'ltä.

## **Kuinka moni lapsi sairastaa pitkittyneitä koronaoireita?**

Long Covid-oireita sairastavista lapsista on edelleen hyvin vähän kattavaa tietoa, joten on vaikea arvioida, kuinka yleinen pitkittynyt korona on alle 18-vuotiaiden keskuudessa.

Tarkimmat tiedot on toistaiseksi kerännyt Britannian kansallinen tilastotoimisto (ONS). ONS:n tammikuussa 2021 julkaisemien päivitettyjen kokeellisten arvioiden mukaan noin

12,9 prosenttia 2–11 -vuotiaista lapsista

14,5 prosenttia 12–16 -vuotiaista

17,1 prosenttia 17–24 -vuotiaista nuorista

sairasti pitkittyneitä COVID -19 oireita vielä 5 viikon kuluttua taudin alkamisesta.

Naisten ja lasten terveyden ja kansanterveysosaston

(Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS) tutkijoiden johtama tutkimus viittaa siihen, että pitkä COVID voi olla ennakoitua selvästi yleisempää lapsilla ja nuorilla. Italialaistutkimus on vielä julkaisematon, eikä sitä ole vertaisarvioitu.

Italialaistutkimuksessa analysoitiin 129 vuoden 2020 maaliskuun ja marraskuun välillä koronadiagnoosin saaneen lapsen terveystietoja. Tämän kohortin lapsista 52,7% ilmoitti kokeneensa vähintään yhden COVID-19-oireen vielä neljä kuukautta uperäisen diagnoosin jälkeen.

*We assessed persistent symptoms in pediatric patients previously diagnosed with COVID-19. More than a half reported at least one persisting symptom even after 120 days since COVID-19, with 42.6% being impaired by these symptoms during daily activities. Symptoms like fatigue, muscle and joint pain, headache, insomnia, respiratory problems and palpitations were particularly frequent, as also described in adults. Preliminary Evidence on Long COVID in children*

BMJ:n äskettäisessä webinaarissa tohtori Elizabeth Whittaker (Imperial College London) hahmotteli oireita, joita pitkittynyttä koronainfektiota sairastavat lapset voivat kokea. Hän siteerasi riippumattoman Long Covid Kids -tutkimuksen tietoja, jotka osoittavat, että lapsilla pitkittyneisiin COVID-19-oireisiin sisältyy usein:

- kurkkukipua
- nivelkipua
- voimakasta väsymystä (fatiikkia)
- päänsärkyjä
- rintakipuja
- ruoansulatuskanavan onireita
- pahoinvointia
- mielialan vaihteluita
- huimausta
- ihottumia

Puheensa päätteeksi tohtori Whittaker totesi, että vaikka *"lapset kokevat vähemmän vakavia koronainfektioita kuin aikuiset"*, on *"tärkeää tukea pitkittyntä koronainfektiota ja monisysteemistä tulehdusoireyhtymää sairastavia lapsia"*.

## **9-vuotias poika päätyi pitkittyneiden koronaoireiden vuoksi käyttämään rollaattoria ja pyörätuolia**

Pitkistä koronaoireista kärsivien lasten ja nuorten vanhemmat korostivat MNT:lle, että lääkäreille on tiedotettava paremmin lasten pitkästä koronataudista ja että kiireellistä erikoishoitoa tarvitaan pitkistä koronaoireista kärsiville lapsille.

Teksasilainen Gemma, jonka 9-vuotias poika on sairaalahoidossa pitkän COVID-taudin vuoksi, kertoi lapsensa vaikeista oireista ja ongelmista tehokkaan hoidon löytämiseksi.

Hänen poikansa sai positiivisen COVID-19-tuloksen 21. helmikuuta 2021. Gemma kertoi, että hänen poikansa oli saanut vatsakipuja sairaalassa viikkoa ennen testiä. Kun poika alkoi kokea päänsärkyä, vatsakipuja, kurkkukipua ja väsymystä sairaalasta päästyään, Gemma tiesi, että jotain oli pielessä.

*"Kaksi pojan sisaruksista oli saanut positiivisen COVID-19-tuloksen, joten veimme pojan testattavaksi koronainfektion poissulkemiseksi. Ajattelimme oireiden olevan aiempien oireiden uusiutumista. Koronatesti oli positiivinen"*, Gemma kertoi.

**Gemma huolestui, kun pojan oireet pahenivat diagnoosin jälkeen: käsien ja jalkojen vapinaa, epäselvää puhetta ja aivosumua viikko positiivisen testin jälkeen. Kahden viikon jälkeen pojalla oli vaikeuksia seistä ja kävellä.**



"Pojan tilaa on arvioitu COVID-19-diagnoosin jälkeen neljän sairaalakäynnin yhteydessä, mutta lähes kaikki testimarkkerit ovat muuttuneet diagnoosin jälkeen normaaleiksi", Gemma kertoi.

*"Kuulin lapsen pitkästä COVID-oireista pojan neljännen ja viidennen sairaalahoitajakson välisenä aikana ja ymmärsin, että hänen oireensa vastasivat täydellisesti aiheesta julkaistun tutkimuksen kuvailemia oireita ja muiden pitkistä koronaoireista kärsivien lasten kokemuksia."*

Gemman pojan neurologiset oireet alkoivat viikon kuluttua positiivisesta COVID -testistä.

## **Pojan ahdistus ja stressi johtuvat oireista, ei toisinpäin**

Huolimatta pojan positiivisista testituloksista ja vakavista oireista, lääkärit eivät uskoneet, että pojalla voisi olla pitkittynyt korona.

*"Kun kävimme viimeisimmän kerran sairaalassa (viides kerta kahden kuukauden aikana), pojan koronanäyte oli negatiivinen neljän aiemmilla sairaalakäynneillä otettujen positiivisten näytteiden jälkeen."*

Useat Gemman tapaamat lääkärit väittivät, ettei pojalla ole koskaan ollut COVID-19-infektiota huolimatta pojan positiivisista testituloksista, komplikaatioiden ajoituksesta, koronainfektioon viittaavista oireista ja altistumisesta samassa taloudessa eläville tartunnankantajille.

Gemma kertoi lääkäreille, että Mount Sinai Hospital -sairaalan tutkimuksen mukaan kahdella kolmesta pitkittynyttä koronaa sairastavasta aikuisesta SARS-CoV-2-vasta-ainekoe antoi negatiivisen tuloksen.

Eräät Gemman tapaamista lääkäreistä arvelivat, että pojan oireet olivat stressin vaikutusta. Aika kului. Gemman poika

menetti vähitellen liikuntakykynsä ja joutui käyttämään pyörätuolia.

Pian pyörätuolin käyttäminenkin alkoi olla pojalle liian raskasta. Oireet pahenivat edelleen kotona vietettyjen viikkojen aikana.

Vaikka poika voi nyt hyvin kuntouttavassa sairaalahoidossa, pojasta erossa olemisesta kärsii koko perhe.

Gemma pelkää, ettei hänen poikansa kuntoudu nykyisellä hoidolla. Poikaa kuntouttavat terapeutit soveltavat perinteisiä kognitiivisia käyttäytymistekniikoita, jotka eivät ehkä ole parhaita kuntoutusmenetelmiä pitkittyneen koronan hoitoon. Tutkimusnäytön mukaan pitkittynyt korona muistuttaa läheisesti kroonista väsymysoireyhtymää (molempien oireina on mm. liikuntakyvyn heikkeneminen).

*Krooninen väsymysoireyhtymä, eli myalginen enkefalomyeliitti (ME), on lihaskipuja aiheuttava ja myeliiniä tuhoava aivoselkäydintulehdus tai virusinfektiota seuraava väsymysoireyhtymä. ME on neurologinen sairaus, jolle on ominaista pitkäaikainen uupumustila tai uupumisalttius sekä uupumuksen tai yleisen huonovointisuuden paheneminen rasituksen jälkeen. Sairauteen liittyy usein myös kognitiivisen suorituskyvyn laskua, yleistä huonovointisuutta, särkyjä ja unihäiriöitä. Sairaudesta käytetään myös nimeä systeeminen rasitusintoleranssisairaus (systemic exertion intolerance disease, SEID).*

Vaikka kognitiivisilla käyttäytymistekniikoilla, kuten "kehosi voi tehdä vaikeita asioita" ja "paranet joka päivä hieman enemmän", on varmasti hyötyä merkitystä paranemisprosessissa, on olemassa vaara, että todelliset fysiologiset ja neurologiset vauriot jäävät kuntoutuksessa havaitsematta.

# Tapasimme viisi lääkäriä neljällä sairaalakäynnillä

Tohtori Whittaker totesi BMJ:n webinaarissa, että COVID-19-oireet ja lasten pitkittyneet koronaoireet voivat olla erilaisia kuin aikuisilla. Hän kehotti tutkimaan tarkemmin, miten COVID-19 vaikuttaa lapsiin.

Elizan tytär oli 9 -vuotias, kun hän alkoi oireilla. 2020 maaliskuun lopussa tytölle kehittyi kivulias ihottuma. Hän alkoi kärsiä jatkuvasta päänsärystä, huulien rohtumista ja halkeilusta, näköhäiriöistä ja väsymyksestä muiden oireiden ohella. Tässä vaiheessa Elizan tyttäreille ei ollut tehty COVID-19-testiä.

Eliza haki tyttarelleen lääketieteellistä apua muutamaa päivää myöhemmin. ”Me näimme viisi lääkäriä neljällä sairaalavierailulla kymmenen päivän sisällä. Elizan tytär lähetettiin lasten ensiapuun.

*”Se tuntui pelottavalta, koska se oli vain niin outoa, ettei kukaan lääkäreistä ollut nähnyt tällaista ihottumaa aikaisemmin, eivätkä he oikein tienneet, mitä tehdä”,* Eliza sanoi.

Vaikka Elizan tytär oli tuskissaan viikkoja, Britanniassa asuva Eliza ei saanut tarvitsemaansa apua koronaepidemian ylikuormittaman terveydenhuoltosektorin (NHS) vuoksi.

Tyttären tila paheni jatkuvasti. Marraskuussa 2020 tyttö alkoi ontua ja hänellä oli turvonnut imusolmukkeet sekä muita oireita, joiden vuoksi hänet palautettiin lasten ensiapuun. Helmikuussa 2021 pediatrian osaston lääkärit kertoivat Elizalle, että hänen tyttärellään saattaa olla PIMS.

*”Olin järkyttynyt,.. En usko, että ymmärsin diagnoosia ennen kuin saavuimme kotiin. Diagnoosi tarkoitti, että tyttäreni oli sairastunut koronainfektioon ennen maaliskuun loppua 2020.*

*Olin pettynyt siihen, että oli liian myöhäistä tehdä vasta-ainetesti. Tytär oli koronainfektion aikaan hyvässä kunnossa, enkä tuolloin ollut huolissani hänen ajoittaisista lievistä oireistaan.”*

Helmikuussa 2021 tyttären optikko kertoi Elizalle järkyttyneenä, että tyttären näkö oli heikentynyt vakavasti kolmen kuukauden kuluessa. Maaliskuusta 2021 lähtien Elizan tytär on alkanut kokea uudelleen voimakasta väsymystä, ihon herkkyyttä, kivuliaita ihottumia, ja päänsärkyä. Hänelle kehittyi myös ruoansulatushäiriöitä ja maku- ja hajuhäiriöitä – kaikki nämä olivat uusia oireita.

## **Hoidon saaminen voi olla vaikeaa ja uuvuttavaa**

*”Tällä kertaa tuntui turhauttavalta tajuta, että olimme palanneet alkupisteeseen ja että kenelläkään ei edelleenkään ollut vastauksia kysymyksiimme. Mikään ei tuntunut auttavan tyttären tunteja kestäviin koviin kipuihin. On huolestuttavaa, kun emme tiedä milloin oireiden paheneminen loppuu”,* Eliza kertoi MNT:lle.

Elizalle sanottiin, että tyttären oireet voivat johtua ahdistuksesta. Tyttären viimeisimmän oireiden uusiutumisen aikana perheen lääkäri lähetti tytön klinikalle, jossa keskitytään pitkän koronan hoitoon. Isossa-Britanniassa yli 60 erikoisklinikkaa tarjoavat nyt toipumisapua ihmisille, joilla on pitkittyneitä COVID-19-oireita.

## **Tapasimme lääkäriä välillä kahdesti viikossa**

Isobritannialainen Rachel kertoi, että hänen 10-vuotias tyttärensä on ollut huonossa kunnossa COVID-oireiden jälkeen lokakuusta 2020 lähtien.

*"Hän oli aiemmin erittäin aktiivinen, kilpaili tanssissa ja voimistelussa ja harrasti tae kwon do'a", Rachel kertoi. Normaalisti aktiivinen tytär ei ole jatkuvien oireiden vuoksi voinut osallistua harrastuksiin, joista hän yleensä nauttii.*

Viimeviikkoihin asti tytär on kamppailut jopa portaissa. Tytön pahimmat oireet ovat vatsakipu, pahoinvointi, äärimmäinen väsymys ja hengenahdistus.

Muiden vanhempien tavoin myös Rachel yritti pitkään löytää apua tyttärelleen. Kun hän sai tukea, tämä ei näyttänyt parantavan tyttärensä oireita.

Rachel uskoi tyttären oireiden olevan yhdenmukaisia pitkän COVID -taudin kanssa, mutta lääkärit, joiden kanssa hän keskusteli, olivat eri mieltä.

Lopulta eräs asiantuntija ehdotti, että tytär tekee vasta-ainetestin, joka varmistaisi, että tytöllä todella oli COVID-19. Testitulokset olivat positiiviset. Tyttären röntgenkuvat paljastivat, että hänelle oli kehittynyt keuhkovaurio, vaikka ei ollut missään vaiheessa kärsinyt yskästä.

Lisätestien ja arviointien jälkeen 10-vuotias sai Long COVID-diagnoosin ja hänet lähetettiin jatkohoitoon krooniseen väsymykseen erikoistuneelle hoitotiimille.

Tällä hetkellä tyttären on joskus käytettävä pyörätuolia, mutta hänen kuntonsa on kohentunut sen verran, että tyttö jaksaa tehdä 12 minuutin iltapäiväkävelyitä. Toistaiseksi tyttö ei selviydy normaalista koulunkäynnistä oireiden vuoksi.

## **Diagnoosia etsimässä**

Jane kertoi, että hänen 15-vuotiaalla pojallaan on ollut pitkittyneitä koronaoireita viimeisten 13 kuukauden ajan. Poika pääsi PCR-testiin vasta yli 8 viikkoa koronaoireiden alkamisen jälkeen. Testin tulos oli negatiivinen.

Myös covid -vasta -ainetesti, joka otettiin 3-4 kuukautta pojan oireiden alkamisen jälkeen, antoi negatiivisen tuloksen. "Minulle sanottiin, että vasta-aineita ei välttämättä löydetä kun oireet ovat jatkuneet useita kuukausia," Jane kertoi.

Janen poika kokee 13 kuukautta oireiden alkamisen jälkeen väsymystä, aivosumua, pahoinvointia ja päänsärkyä. Hän on oireiden seurauksena laihtunut alipainoiseksi.

Jane otti ensin yhteyttä lastenlääkäriin, joka määritteli pojan oireet influenssaaksi. Sen jälkeen hän pyysi lausuntoa tartuntatautiasiantuntijalta, joka suoritti joitain verikokeita ja arveli, että pojalla saattaa olla laaksokuume (sieni-infektio), joka on yleistä heidän alueellaan. Myöhemmät testit osoittivat, että laaksokuume ei ollut oikea diagnoosi.

*"Tässä vaiheessa poikani oli saanut kohtauksia, jotka alkoivat tahattomasta vapinasta hartioissa, joten varasin tapaamisen lasten neurologille."*

Jane ja hänen poikansa menivät tapaamaan uutta lastenlääkäriä ja näyttivät hänelle päivittäisen päiväkirjan, jota he olivat pitäneet poijan oireista.

Neurologi arveli, että syy on todennäköisesti "psykologinen". Jane pyysi mielipidettä toiselta lasten neurologilta ja keuhkolääkäriltä. Heidän diagnoosinsa ja diagnoosiin liittyvät lääkkeet eivät auttaneet poikaa, vaan päinvastoin jopa pahensivat pojan oireita.

*"Lääkkeisiin, verikokeisiin, kuvantamisiin, jatkuviin testeihin jne. liittyvien negatiivisten kokemusten seurauksena pojalleni on kehittynyt traumaattisia pelkoja",* Jane lisäsi.

Auttaakseen poikaansa tuntemaan olonsa paremmaksi, Jane etsi lopulta apua holistisista vaihtoehtohoidoista, punavaloterapiasta, tulehduskipulääkkeistä, tulehduksia hillitsevistä ravintoaineista ja hengitysharjoituksista. Nämä näyttivät auttaneen jossain määrin.

Jane mainitsi, että hänen poikansa oli löytänyt turvapaikan ja ystävän videopelien kautta. Online -videopelit ovat olleet erinomainen tapa selviytyä ja seurustella ihmisten kanssa näinä vaikeina pandemian aikoina”.

---

# Sairastettu SARS-CoV-2-infektio antaa rokotuksia paremman immuniteetin

Israelissa sairaalat täyttyvät täysin rokotetuista koronapotilaista. Israelin koronatilanne on nostanut esiin uuden huolenaiheen. Elokuun puolivälissä havaittiin, että koronan vuoksi sairaalaan joutuneista suuri osa on saanut kaksi koronarokoteannosta. – IL 27.08.2021

## Johdanto

Israelissa koronataudin vuoksi sairaalahoitoon joutuneilla on muutamia yhdistäviä tekijöitä, kertoo Reuters. Yli puolet sairastuneista on vanhempia kuin 60-vuotiaita ja pitkäaikaissairaita. Sairaalaan joutuneet ovat saaneet kaksi rokotetta yli viisi kuukautta sitten. Rokotteiden tehon hiipuminen on nostanut keskusteluun tehosterokotusten tarpeen ainakin iäkkäillä ja riskiryhmään kuuluvilla.

Selittävä syy iäkkäiden heikommalle rokotteen tuottamalle immuniteetille voi olla adaptiivisen immuniteetin toiminnan kannalta keskeisen immunologisen muistin heikkeneminen iän ja sairastelun myötä. Jos antigeenejä esittelevät solut (APC) tai B-muistisolut eivät reagoi taudinaiheuttajaan, immuunijärjestelmä ei aktivoitu tuottamaan virus-spesifejä vasta-aineita muodostavia B-plasmasoluja ja infektoituneita

soluja tuhoavia sytotoksisia T-soluja.

**Ikääntymiseen liittyy lisääntynyt alttius bakteeri- ja virusinfektioille, mikä viittaa ikääntymisestä johtuvaan immuniteetin heikkenemiseen. Tätä kutsutaan immunosenesenssiksi.**

On saatu näyttöä siitä, että adaptiivisen immuniteetin heikkeneminen johtaa rokotteen tuottaman immuunivasteen dramaattiseen laskuun ja rokotteiden vaikutusajan lyhenemiseen vanhemmilla aikuisilla.

Yhteenvedona voidaan todeta, että ikään liittyvä immuniteetin heikkeneminen ei ainoastaan lisää alttiutta infektioille vaan myös vähentää rokotusten ennaltaehkäisevää tehokkuutta. Nämä kaksi yhdistelmää lisäävät infektioiden ja kuolleisuuden riskiä iäkkäillä aikuisilla. Immunosenesenssin vaikutuksia voidaan rokotusohjelmissa vähentää yksinkertaisilla toimenpiteillä, kuten tehosterokotteiden avulla. – The effect of aging of the immune system on vaccination responses

## **Tuoreen israeliläistutkimuksen mukaan**

Sairastetun SARS-CoV-2 -infektion jälkeen kehittyvä luonnollinen immuniteetti tarjoaa paremman suojan koronaviruksen deltavarianttia vastaan kuin kaksi annosta Pfizer-BioNTech-rokotetta, raportoi Meredith Wadman Sciencemag-julkaisussa.

Äskettäin julkaistu tutkimus osoittaa, että sairastettu SARS-CoV-2-infektio suojaa rokotteita paremmin koronaviruksen Deltavariantilta ja sairaalahoitoa vaativalta vakavalta COVID-19-taudilta.

Immuunijärjestelmä oppii sairastetun infektion jälkeen puolustautumaan ko. Infektiota vastaan. Tartuntatautiasiantuntijat kuitenkin korostavat, että COVID-19-rokotteet suojaavat erittäin hyvin vakavilta sairaalahoitoa edellyttäviltä sairauksilta ja koronainfektioon



liittyviltä kuolemilta.

**Asiantuntijat varoittavat, että rokottamattomien ihmisten tietoinen altistuminen virukselle olisi riskialtista.**

Tutkimuksessa havaittiin, että ihmiset, jotka olivat sairastaneet COVID-19-infektion ja jotka saivat sitten Pfizer-BioNTech-rokotuksen (mRNA), olivat uudelleeninfektioilta paremmin suojattuja kuin ihmiset, jotka olivat sairastaneet koronataudin, mutta eivät olleet saaneet rokotusta. Sairastettu infektio ja rokotus yhdessä näyttävät antavan vahvimman suojan uusia koronainfektioita vastaan.

Analyysi toteutettiin Israelissa, jossa rokotuskampanja on edistynyt tehokkaasti ja rokotteen on saanut lähes koko väestö. Israel on eräs laajimmin COVID-19-infektiota vastaan rokotettu kansakunta.

Tutkimuksessa tarkasteltiin kymmenien tuhansien israelilaisten lääketieteellisiä tietoja ja kartoitettiin heidän infektioitaan, oireitaan ja sairaalahoitajaksoja 1. kesäkuuta ja 14. elokuuta välisenä aikana, jolloin deltavariantti oli hallitseva Israelissa.

Tämä on toistaiseksi suurin reaali maailman havaintotutkimus, jossa verrataan luonnollista ja rokotteen antamaa immuniteettia SARS-CoV-2-virusta vastaan.

*"Tutkimus on oppikirjaesimerkki siitä, kuinka luonnollinen immuniteetti on tehokkaampi kuin rokotus",* sanoo Charlotte Thålin, SARS-CoV-2-viruksen immuunivasteita tutkiva lääkäri ja immunologian tutkija Danderydin sairaalasta ja Karolinska-instituutista. *"Tietääkseni tämä on ensimmäinen kerta, kun tämä on todella näytetty COVID-19-kontekstissa."*

Thålin ja muut tutkijat kuitenkin korostavat, että tahallinen infektio rokottamattomien ihmisten keskuudessa aiheuttaa merkittävän riskin vakavasta sairaudesta, kroonistuvista Long Covid-oireista ja pahimmillaan kuolemaan johtavasta taudista.

Tutkimus vahvistaa luonnollisen immuniteetin hyödyt, mutta *"ei ota huomioon, mitä tämä virus tekee keholle päästäkseen tähän pisteeseen"*, sanoo Marion Pepper, Washingtonin yliopiston immunologi. COVID-19 on tappanut yli 4 miljoonaa ihmistä maailmanlaajuisesti. On huolestuttavaa, että deltavariantti ja muut SARS-CoV-2-muunnelmat kehittyvät tappavammiksi kuin alkuperäinen virus.

## **Uusi analyysi perustuu Maccabi Healthcare Services -tietokantaan, johon on rekisteröity noin 2,5 miljoonaa israelilaista**

Tutkimus, jota johtivat Tal Patalon ja Sivan Gazit havaitsi kahdessa analyysissä, että ihmiset, jotka oli rokotettu tammi- ja helmikuussa, saivat kesä-, heinä- ja elokuun ensimmäisellä puoliskolla 6-13 kertaa todennäköisemmin koronainfektion kuin rokottamattomat ihmiset, jotka ovat aiemmin sairastaneet koronataudin.

Analyysissä, jossa verrattiin yli 32 000 terveydenhuollossa työskentelevän ihmisen riskiä sairastua oireita aiheuttavaan COVID-19-tautiin oli rokotetuilla 27 kertaa suurempi ja sairaalahoitoriski kahdeksan kertaa suurempi kuin koronainfektion aiemmin sairastaneilla.

*"Erot ovat valtavia"*, Thålin sanoo, vaikka hän korostaa, että infektioiden ja muiden vertailutapahtumien lukumäärät olivat pieniä. Esimerkiksi korkeampi sairaalahoitoprosentti 32 000 henkilön analyysissä perustui vain kahdeksaan sairaalahoitoa edellyttäneeseen tapaukseen rokotetussa ryhmässä ja yhteen sairaalahoitoa vaativaan jaksoon aiemmin tartunnan saaneessa ryhmässä. 13-kertainen infektioriski samassa analyysissä perustui vain 238 rokotetun infektiin, mikä on alle 1,5% yli 16 000 ihmisen otoksesta, verrattuna 19 uudelleeninfektioon vastaavasta otoksesta ihmisiä, jotka olivat sairastaneet COVID-19-infektion aiemmin.

**Kukaan aiemmin COVID-19-infektion sairastaneista ei kuollut uuteen SARS-CoV-2-infektioon. Tämä esti kuolleisuuden vertailun.**

Toisaalta analyysit vahvistavat sen, että rokotukset antavat vahvan suojan vakavia tautimuotoja vastaan, vaikka niiden antama suoja ei ole yhtä vahva kuin sairastetun koronataudin tuottama immuniteetti. Myös luonnollinen immuniteetti on kaukana täydellisestä; se ei estä sairastumiselta.

**Vaikka SARS-CoV-2 -infektiot ovat harvinaisia ja usein oireettomia tai lieviä, ne voivat olla vakavia.**

Toisessa analyysissä tutkijat vertasivat yli 14 000 ihmistä, jotka olivat vahvistetusti sairastaneet SARS-CoV-2 -infektion ja jotka olivat rokottamattomia, vastaavan määrän aiemmin tartunnan saaneita ihmisiä, jotka saivat myöhemmin yhden annoksen Pfizer-BioNTech-rokotetta. (Israelissa on suositeltavaa, että aiemmin tartunnan saaneet ihmiset saavat vain yhden annoksen.) Tutkijat havaitsivat, että rokottamaton ryhmä sairastui kaksi kertaa todennäköisemmin kuin yhden rokoteannoksen saanut ryhmä.

*"Aliarvioimme edelleen luonnollisen immuniteetin merkitystä,.. etenkin tuoreiden infektioiden antamaa suojaa", sanoo Eric Topol. "Ja kun infektion antamaa luonnollista immuniteettia tukee rokoteannoksella, immuniteetin saa tasolle, jota ei voi verrata minkään rokoteen antamaan suojaan."*

Aikaisemmin tartunnan saaneiden, rokotettujen ihmisten analyysit vahvistavat laboratoriotulokset. Kun infektio kehittää luonnollisen immuniteetin SARS-CoV-2:lle ja tätä vahvistetaan rokotuksella, immuunijärjestelmä tuottaa poikkeuksellisen laajoja ja voimakkaita vasta-aineita koronavirusta vastaan.

Aiemmin infektoituneilla ja sitten mRNA -rokotteella rokotetuilla ihmisillä oli veressä vasta-aineita, jotka neutraloivat ihmiselle vaarattoman viruksen, joka on

suunniteltu mallintamaan virusvarianttia, jonka piikkiproteiini sisältää 20 mutaatioita. Rokotettujen ja tartunnan kautta immuniteetin saaneiden seerumin vasta-aineet eivät pystyneet samaan.

Kommentti: Pidän mahdollisena ja jopa todennäköisenä, että deltavariantti tai jokin uusi virusvariantti (delta+, epsilonvariantti, lambdavariantti, . tms?) läpäisee syksyllä ja talvella suuren osan väestöä rokotteista piittaamatta. Näyttö siitä, että rokotus suojaa tehokkaasti vakavilta sairaalahoitoa edellyttäviltä tartunnoilta on hyvin vahva. Oletuksena on, ettei deltavariantti johda dramaattiseen tautiaaltoon rokotteet saaneilla. Rokottamattomien sairaalajaksot sen sijaan saattavat yleistyä. Uskon, että syksyn ja talven jälkeen suurimmalla osalla väestöstä on rokotteiden ja sairastetun (lievän) infektion seurauksena hyvin vahva immuniteetti virusvariantteja vastaan. Tämä johtaisi pandemian hiipumiseen keväällä. Voin tietenkin olla täysin väärässä.

---

## Näkökulma: Auktoriteettien uskottavuus

Meillä on monenlaisia mielipiteitä. Osa mielipiteistä on järkeviä, osa ei. Monet mielipiteistämme perustuvat uskomuksiin, puutteellisiin tietoihin ja heuristiseen päättelyyn. Voimme perustella omia mielipiteitämme myös vetoamalla auktoriteetteihin.

**Heuristiikka** ( kreikan kielen ilmaisusta heureka, "löysin") on kognitiivisen psykologian määrittelemä epäformaali menetelmä ongelmanratkaisuun. Heuristiikkaa ovat esimerkiksi erilaiset

*nyrkkisäännöt, akateemiset arvaukset, intuitiiviset päätökset sekä niin sanottu "maalaisjärki". Heuristiikassa on kyse valmiiden, etukäteen mietittyjen tai hankittujen ratkaisumallien soveltamisesta ongelmanratkaisussa. – Wikipedia*

Auktoriteetteihin on helppo uskoa. He tuntevat oman alansa asioita riittävästi muodostaakseen valistuneita tietoon perustuvia mielipiteitä. Yleensä asiantuntijat ymmärtävät käsiteltävän aiheen ympärillä tehtyä tutkimustyötä. He ovat myös voineet osallistua oman alansa tutkimuksiin. Se antaa pätevyyttä ja uskottavuutta.

Aina näin ei ole. Jotkut esiintyvät alan asiantuntijoina, vaikka eivät sellaisia ole (*minäkin*). Toiset tavoittelevat taloudellista hyötyä tai mainetta. Nimeen liitetyt oppiarvot eivät todista asian syvästä ymmärryksestä, jos käsiteltävä asia ei ole auktoriteetin omaa erityisalaa. Oppiarvot lisäävät kuitenkin auktoriteetin uskottavuutta.

Joskus mielipiteet ovat vain mielipiteitä. Myös auktoriteettien uskottavuus pitää voida kyseenalaistaa, jos heidän väitteensä osoittautuvat perättömiksi.

Rokotekriittiset tarvitsevat tuekseen tutkijoita: ihmisiä, joilla on lääketieteellistä kokemusta, kredibiliteettiä ja hienoja tutkintoja. Tällaiset henkilöt lisäävät rokotevastaisen liikkeen uskottavuutta. Tällaisia henkilöitä on olemassa.

Vaikka rokotevastaiset tiedemiehet sylkisivät suun täydeltä paskaa, kuten monet covid-skeptikot ja mRNA-rokotekriitikot tekevät, tutkinnot antavat lausunnoille haluttua uskottavuutta ja painoarvoa.

**MRNA-vastaisen liikkeen siteeraamalla Robert Malonella ja Mike Yeadonilla on opillista ja tieteellistä uskottavuutta. Molemmat ovat tehneet merkittävän tieteellisen uran. He ovat päteviä ja toimivat varmasti hyvässä uskossa. Sitä ei voi**

## kiistaa.

Molemmat ovat esiintyneet Tucker Carlsonin ohjelmassa ja useissa rokotevastaisissa medioissa. He ovat jakaneet rokotevastaista sisältöä useilla sosiaalisen median alustoilla. Näin heistä on tullut kiinnostavia nimiä rokotevastaisessa narratiivissa.

Tämä teksti on käännetty ja kommentoitu **Ernie Piperin** kirjoittaman artikkelin innoittamana. Lainaan Piperin juttua, koska rokotevastainen disinformaatio on mielestäni vastenmielistä ja vaarallista.

## Robert Malone

**Väite:** *COVID-19-rokotteet tekevät SARS-CoV-2:sta vaarallisemman vasta-aineriippuvaisen tehostumisen (ADE) vuoksi – Robert Malone*

COVID-19-rokotteet eivät ole osoittaneet merkkejä vasta-aineriippuvaisesta tehostumisesta (ADE) eläinkokeissa tai rikutetuilla ihmisillä. Päinvastoin, todisteet osoittavat, että rokote vähentää infektioriskiä ja taudin vakavuutta.

Vasta-aineriippuvainen tehostus (ADE) on mekanismi, joka ilmenee, kun vasta-aineet eivät estä viruksen aiheuttamaa tartuntaa, vaan lisäävät viruksen kykyä tartuttaa soluja, mikä johtaa vakavampaan tautiin. Vaikka ADE oli huolenaihe COVID-19-rokotteiden kehittämisen aikana, aiemmat tiedot antoivat tutkijoille mahdollisuuden minimoida tämä riski varhaisessa vaiheessa.

COVID-19-rokotteet eivät ole osoittaneet merkkejä vakavamman sairauden aiheuttamisesta eläinkokeissa, kliinisissä tutkimuksissa eivätkä rikutetuilla. Päinvastoin, kaikki FDA:n hyväksymät COVID-19-rokotteet ehkäisevät erittäin tehokkaasti vakavia sairauksia.

**Väite:** *”COVID-19-rokote pahentaa virusinfektiota enemmän kuin*

*mitä tapahtuisi ilman rokotusta; rokotettujen virus-tiitterit ovat korkeammat kuin rokottamattomilla”*

Useat tutkimukset osoittavat, että ihmisillä, jotka sairastuvat koronainfektioon Pfizer-BioNTechin COVID-19-rokotteen saamisen jälkeen, on yleensä pienempi viruskuorma kuin rokottamattomilla. Uudet tiedot viittaavat siihen, että viruspitoisuudet rokotetuilla henkilöillä, jotka saavat deltavariantin, voivat olla yhtä korkeita kuin rokottamattomilla, mutta eivät korkeammat kuin rokottamattomilla, kuten Malone väitti. Nämä tiedot viittaavat siihen, että jotkut rokotetut henkilöt, jotka saavat tartunnan, voivat välittää viruksen muille.

**Logicallyn Ernie Piper haastatteli Robert Malonea puhelimitse ja keskusteli sähköpostitse Mike Yeadonin kanssa.**

Robert Malonella on biologian maisterin ja tohtorin tutkinnot. Hän on työskennellyt tutkijana ja konsulttina mm. kehitysmaissa ebola- ja zika-epidemioihin liittyvissä rokotehankkeissa. Hän on johtanut omaa konsultointiyritystään noin 20 vuoden ajan.

Malonen CV:n mukaan hän tutkii nykyään suositun närästyslääkkeen käyttöä COVID-19-hoitona. Viime vuonna julkaistun Associated Press-artikkelin mukaan tutkimustulokset ovat olleet heikkoja, eikä hanke ole sanottavasti edistynyt.

Malonen uskottavuus rokotevastaisissa piireissä perustuu siihen, että hän kutsuu itseään mRNA-rokotteiden keksijäksi. Väite on samalla tavalla liioittelua, kuin että polttomoottoreiden kehitykseen osallistunut heppu väittäisi keksineensä avaruuslennot mahdollistavan rakettimeoottorin. Tietenkin hän saattoi olla osa tutkimusta, joka johti läpimurtoon. Mutta,..

Malone ei ollut ainoa mRNA:n parissa työskennellyt henkilö. Hän ei myöskään ollut ainoa, jolla oli idea mRNA-menetelmään perustuvasta rokotteesta. Malone ei ole työskennellyt mRNA-

tutkimuksen parissa 30 vuoteen. Malone ei keksinyt mRNA-rokotetta.

Malone väittää, että hänen CV:ssä on ollut lause "mRNA -rokotteiden keksijä" vuosien ajan, mutta hänen LinkedIn -sivunsa arkistoitu versio vuodelta 2010 ei sisällä tätä lausetta. Sen sijaan hän väittää, että hänet "tunnetaan yhtenä DNA -rokotuksen alkuperäisistä keksijöistä". Malonen verkkosivun arkistot paljastavat, että hän lisäsi sivuilleen "mRNA -rokotteen keksijä" -välilehden joskus alkuvuodesta 2021.

*"En keksinyt näitä rokotteita", hän sanoi haastattelussa Ernie Piperille. "Keksin rokotealustan ja konseptin. En ole keksinyt näitä erityisiä (mRNA) rokotteita."*

Vuonna 1989 postdoc -biologian opiskelijana hän työskenteli kahdessa laboratorioss: tohtori Inder Verma johdolla Salk -instituutissa ja tohtori Phil Felgnerin alaisuudessa biotekniikkayhtiö Vicalissa. Hänen nimensä on useissa patenteissa Felgnerin ja muutaman postdoc-opiskelijan rinnalla.

**Kun Ernie Piper painosti Malonea siitä, kuinka hän voi väittää olevansa mRNA -rokotteen keksijä, jos hän jakaa patenttinsa muiden ihmisten kanssa, hän syytti kavereitaan varkaudesta.**

*"Phil on yrittänyt varastaa kunniaa siitä, mitä olen tehnyt koko urani ajan", Malone kertoi Piperille.*

Felgner ei kuitenkaan väitä keksineensä mRNA -rokotetta. Puhelimesta Felgner teki Logicallyn toimittajalle selväksi, että mRNA-tekniikan kehittäminen oli vuosikymmeniä kestävä prosessi, johon hänen tiiminsä osallistui ja että Malone oli yksi lahjakkaassa tutkijaryhmässä Felgnerin johdolla työskennelleistä tutkijoista.

Myöhemmin Malone puhui itsensä pussiin ja näytti vahvistavan Felgnerin kertomuksen vuosikymmeniä kestäneestä prosessista.



*"He eivät hyödyntäneet tutkimustani. Näin tiede toimii. Se rakentuu aiempien tutkimusten päälle",* Malone sanoi. *"Pieter Cullisin työ UBC:ssä on todella mahdollistanut tämän sukupolven rokotteiden kehittämisen, ja hän on työskennellyt tämän parissa 40 vuotta."*

Tuntuu oudolta, että Malone kertoo keksineensä mRNA-rokotteen, vaikka väittää sitä hyvin vaaralliseksi. Tämä hämmentävä seikka saa hieman valoa, kun keskustelemme tohtori Katalin Karikósta, joka työskenteli yhdessä tri Drew Weissmanin kanssa kehittääkseen Pfizerin rokotteen.

Malone jakoi Piperille sähköpostiviestejä vaimonsa, Karikón ja itsensä välillä. Tämän vuoden maaliskuussa Malonen vaimo tohtori Jill Glasspool lähetti Karikólle artikkelin New England Journal of Medicine -lehdessä syyttäen häntä Malonen poistamisesta historiasta. (Artikkelin ovat kirjoittaneet tohtori Angela Desmond ja tohtori Paul Offit.)

Karikó vastasi Jill Glasspoolille tunnustavansa Malonen ja erityisesti Felgneria tutkimustyön ansiot ja mainitsee heidät tutkimuspaperissaan jopa kiittäen Malonea. Karikó sanoi, että ensimmäisenä mRNA -rokotteita käytti ryhmä ranskalaisia tutkijoita, jotka työskentelivät influenssan parissa 90-luvun alussa.

Sähköpostiviestittely jatkui kesäkuuhun asti, jolloin Karikó lopulta pyysi molempia lopettamaan "uhkaavien kirjeiden" lähettämisen.

Malone väitti, että Karikó *"ei ollut se, joka kehitti kyseisen rokotteen"*, vaan *"sijoitettiin siihen asemaan"*. Jos katsot kaikkia käsikirjoituksia, jotka liittyvät kyseiseen rokotteeseen, Malone sanoi, *"hän ei ole missään niistä."*

Karikó ja Weissman jakavat kaksi patenttia mRNA-menetelmän saamiseksi ei-immunogeeniseksi, mikä oli innovaatio, joka mahdollisti mRNA-rokotuksen kehittämisen.

Malone myöntää saaneensa Moderna -rokotteen itse, mutta sanoo ottaneensa sen, koska hän kärsi pitkästä koronaviruksesta, ja tuolloin saadut tiedot osoittivat sen parantavan hoitoennustetta. Hän sanoi myös, että hänen ja hänen vaimonsa oli matkustettava, mikä teki rokotuksen tarpeelliseksi.

## Mike Yeadon

**Väite:** *Yeadon sanoo, että hänen "suosikkivalheensa" on, että oireettomat ihmiset voivat levittää viruksia ja lisää: "sellaista ei tapahdu."*

Yhdysvaltojen tautien torjunta- ja ehkäisykeskuksen (CDC) raportti arvioi tämän vuoden maaliskuussa, että 50% COVID-19-tartunnasta tapahtuu ennen kuin ihmisille kehittyy oireita, kun taas 30% tartunnan saaneista pysyy oireettomina.

Tammikuussa 2021 JAMA Network -lehdessä julkaistu raportti arvioi, että 59% COVID-19-tartunnoista voi johtua oireettomista tartunnan levittäjistä. Meedan's Health Deskin asiantuntijat korostivat, että oireettomat ihmiset voivat levittää COVID-19-tautia ja heillä voi olla suunnilleen sama määrä viruksia kuin ihmisillä, joilla on oireita.

**Väite:** *Yeadon väittää, että koronavariantit eivät tartuta infektion tai rokotteen immunisoimia.*

Meedan Health Deskin asiantuntijat sanoivat, että väite ei ole totta. Vaikka on syytä olla optimistisia siitä, että sairastetun infektion ja/tai rokotteen antama immuniteetti suojaa hyvin varianteilta, viruksen mutaatiot voivat vähentää rokotusten ja sairastetun infektion antamaa suojaa.

Kliiniset tutkimukset osoittavat, että esimerkiksi Pfizer/BioNTech-rokote ehkäisee 95% tehokkaasti COVID-19-infektioita (tässä). Qatarissa tehty tutkimus osoitti, että rokotteen teho saattaa olla vain noin 75% Etelä -Afrikan varianttia vastaan (tässä).

Tohtori Mike Yeadonin uskottavuus perustuu siihen, että hän on entinen Pfizerin tutkija. Hän on koulutukseltaan farmakologian tohtori. Yeadon on työskennellyt lääketeollisuudessa 35 vuotta. Näistä 16 vuotta hän työskenteli Pfizerin palveluksessa ja kuusi vuotta perustamassaan startup -yrityksessä Ziarcossa, jonka hän myi satojen miljoonien puntien hintaan.

**Tri Mike Yeadon ei ole koskaan työskennellyt rokotteiden parissa. Viime vuoden toukokuusta lähtien Yeadon on syyttänyt hallitusta rikoksista ja rikosten peittelystä.**

Yeadon ja rokotevastainen saksalaislääkäri Wulfgang Wodarg jättivät EU:lle vetoituksen, jossa he vaativat rokotusten lopettamista, koska rokotteet heidän mukaansa vahingoittavat hedelmällisyyttä.

Del Bigtreen podcastille antamansa haastattelun mukaan Yeadon asetti itselleen vaativan aikataulun.

Hän kirjoitti lehdistötiedotteen, jossa hän ilmoitti olevansa eläkkeellä oleva Pfizer-lääkäri, joka halusi kertoa rokotteen vaaroista ja pandemian *"kahdeksasta suuresta valheesta"*. Yeadon palkkasi PR -yrityksen (on epäselvää minkä) ja väitti, että hänen lehdistötiedotteensa on lähetetty tuhansille jakelijaille. Jakelijat, joille lehdistötiedote jaettiin, olivat rokotevastaisia vaikuttajia.

**Yeadon väittää muun muassa, että:**

- 1) COVID-19 ei ole vaarallinen
- 2) yhteiskunnan sulkutoimet eivät toimi
- 3) PCR -testit ovat epäluotettavia
- 4) rokotteet ovat tappavampia kuin COVID-19
- 5) hallitus haluaa varastaa vapautesi ja edistää kansainvälistä agenda
- 6) mRNA-rokotus tekee hedelmättömäksi

Yeadon kertoo, että hän haluaa vain paljastaa valheet.

Kun Piper lähestyi Yeadonia sähköpostitse, tämä riehaantui: *"Onko sinulla 40 vuoden koulutus ja kokemus biotieteen aloilla, jotka liittyvät tähän maailmanlaajuiseen petokseen? Vastaus on ei. Sinulla ei näytä olevan edes luonnontieteiden peruskoulutusta. Miksi sitten osallistut tieteellisiin asioihin?"*

Piper kirjoittaa, että hänellä ei ole 40 vuoden kokemusta maailmanlaajuisiin petoksiin liittyvien biotieteen aloilta ja että hän on vain toimittaja. Yeadon on lääkevalmistaja, jolla on runsaasti kokemusta. Yeadon sivuuttaa sen, että maailmassa on tuhansia yhtä kokeneita lääkäreitä, tutkijoita ja asiantuntijoita kuin hän, jotka eivät jaa Yeadonin näkemyksiä.

**Del Bigtreen podcastissa Yeadon väitti, että tulevat rokotetehosteet "voivat sisältää geenisekvenssin, joka on suunniteltu tappamaan sinut".**

Yeadonin nimissä olevalla Telegram-tilillä on jaettu väitteitä, joiden mukaan rokotukset ovat vaarallisia, koska ne aiheuttavat magneettisuutta.

Yeadon jättää myös huomiotta niiden ihmisten asiantuntemuksen, joiden kanssa hän työskenteli. Reuters kertoi, että hänen entiset kollegansa olivat lähettäneet hänelle kirjeen, jossa he sanoivat olevansa huolissaan hänen äskettäisestä muutoksestaan ja ettei hän ollut se mies, jonka he tunsivat.

*"Olin erittäin pettynyt entisten kollegoiden kirjeeseen", Yeadon kertoi Piperille. "Luulin, että olin palkannut ja työskennellyt älykkäämpien ihmisten kanssa kuin he olivat. Luulin työskennelleeni ihmisten kanssa, joilla on vahvemmat eettiset säännöt. Olin väärässä yhdessä tai molemmissa kohdissa."*

Myöhemmin Yeadon antoi ymmärtää, että lääketieteellisyydestä oli tullut syvästi korruptoitunutta. Yeadon kertoo, ettei hänellä ole eturistiriitoja eikä mitään voitettavaa, koska hän on rikas Ziarcon myynnistä. Yeadon käyttää omaisuuttaan

vaikuttaakseen politiikkaan. Hän kertoo käyttävänsä paljon rahaa yhdysvaltalaisien poliitikkojen ja vaikuttajien tukemiseen.

Lopuksi: Yeadon on ostanut tontin Tansaniasta, jonne hän aikoo luoda yhteisön nimeltä "Liberty Places" rokottamattomille ja kasvosuojia käyttämättömille ihmisille.

"Moderni maailma loppuu. Todellakin se on jo loppunut monissa maissa. Voi tulla aika, jolloin elämä kaukana kehittyneistä kaupunkisivilisaatioista on turvallisin vaihtoehto. Olemme niin riippuvaisia kaiken oikea-aikaisista toimituksista. Ajattele, jos järjestelmä horjuisi, kuinka selviäisit? Entä jos, kuten kaikki odotamme, otamme käyttöön rokotepassit ja vaadimme rokotepassin päästäksemme supermarkettiin?"

Etäinen yksinkertainen ja kaukana yhteiskunnan verkoista oleva sijainti olisi silloin paljon turvallisempi kuin urbaani maailma.

Vapauteen perustuvaa yhteisöä Tansaniaan suunnitteleva Yeadon kieltäytyi kommentoimasta Tansanian surkeaa ihmisoikeustilannetta.

Kukaan ei eksy koronasalaliittoon, koska on paha, julma tai turmeltunut. Ihmiset toimivat yleensä hyvässä uskossa parhaiden aikomusten mukaan: he ovat huolissaan terveydestä, hyvinvoinnista tai hallituksen toimista.

Kun COVID-aktivistit sanovat, että heidän ainoa motivaationsa on puhua totta, Piper kertoo uskovansa heitä. Mutta kun tiedemies sanoo saman, se tekee hänestä vähemmän uskottavan. Tämä johtuu siitä, että tiedemiehet tietävät, kuinka vaikeaa on löytää totuus, ja he tietävät, millaista tukea tutkimustyö vaatii kollegoilta, ohjaajilta ja instituutioilta. Juuri sellaista tukea, jota Yeadon ja Malone eivät enää usko tarvitsevänsä.

<https://www.logically.ai/articles/scientists-vs-science-interv>

# Infektiot ja autoimmuunitaudit osa 2: SARS-CoV-2

Koronapandemiaan reagoidaan tiedon karttuessa ja ongelmien ilmaantuessa. Näin on toimittu pandemian alusta alkaen. SARS-CoV-2-viruksen ympärillä käytävä keskustelu on polarisoitunutta ja kiivasta. Rationaalista keskustelua vesittää huolettomuuden ja lyhytnäköisyyden ohella äärimmäiset mielipiteet ja salaliittoteoriat.

Koronainfektion mahdollisista pitkäaikaisvaikutuksista keskustellaan vielä melko vähän. Keskustelu näyttää kangistuneen paikoilleen: yhtäällä mRNA- ja adenovirusvektorirokotusten mahdollisiin haittavaikutuksiin ja toisaalla tartuntatilastoihin, potilasmääriin ja koronan aiheuttamiin kuolemantapauksiin.

Koronapandemian vastaisia toimia vähätellään, koska vakavasti sairastuneet ja koronaan kuolevat ovat a) lihavia, b) vanhoja ja c) monisairaita, jotka kuolisivat pian muutenkin. Tällainen ajattelu on mielestäni vastenmielistä.

Monilta asiaa kommentoivilta näyttää unohtuvan, että patogeenit voivat vaikeuttaa elämää pitkään varsinaisen infektion jälkeen. Myös lapsille ja nuorille voi kehittyä kroonistuvia oireita. Toistaiseksi SARS-CoV-2 on niin uusi virus, että sen mahdollisia kroonistuvia oireita ei vielä tunneta. Sellaisiin on hyvä varautua. Autoimmuunitaudit kehittyvät yleensä hitaasti ja paljastuvat vuosien tai

vuosikymmenten jälkeen.

Kirjoitin patogeenien vaikutuksesta autoimmuunitautien syntymekanismiin laajan ja teknisemmän tutkielman (lue tästä). Tässä tarkastelen SARS-CoV-2-viruksen yhteyttä autoimmuunitautien kehittymiseen hieman yleisemmin ja kansantajuisemmin.

## **Mitä koronainfektion pitkäaikaisvaikutuksista tiedetään?**

Tuore tutkimus havaitsi, että monilla COVID-19-tartunnan saaneilla elimistö tuottaa immuunivasteita kehon omia kudoksia vastaan. *Britannian Coronavirus Immunology Consortiumin* rahoittamaa tutkimusta johti Birminghamin yliopisto.

Tutkimuksessa selvitettiin yleisten autovasta-aineiden esiintymistiheyttä ja tyyppejä 84 potilaalla, joilla oli testaushetkellä joko vakava COVID-19, tai he olivat toipumassa koronainfektioista. Näitä tuloksia verrattiin kontrolliryhmään, jossa oli 32 tehohoitopotilaasta, jotka olivat hoidossa jonkin muun syyn vuoksi.

Tutkimuksen tulokset julkaistiin *Clinical & Experimental Immunology* -lehdessä. COVID-19-tautiin liittyy erilaisia odottamattomia oireita sekä tartunnan aikaan että pitkään sen jälkeen. Näiden oireiden syytä ei vielä täysin ymmärretä, mutta on hyvin mahdollista, että COVID-19 laukaisee autoimmuuniprosessin, jossa immuunijärjestelmä suuntautuu väärin ja hyökkää elimistön omia kudoksia vastaan.

## **SARS-CoV-2 voi laukaista autoimmuunisairauksia**

Autovasta-aineet ovat immuunijärjestelmän tuottamia vasta-aineita, joka suuntautuvat yhtä tai useampaa elimistön omaa proteiinia vastaan. Ne voivat laukaista prosessin, jonka seurauksena on jokin autoimmuunitauti.

Infektio voi joissakin olosuhteissa johtaa autoimmuunisairauden kehittymiseen. On saatu viitteitä siitä, että SARS-CoV-2-infektio liittyy sairauksiin, kuten Guillain-Barren oireyhtymä.

Yhdistyneen kuningaskunnan tutkimuksen ja innovoinnin (UKRI) ja kansallisen terveystutkimuslaitoksen (NIHR) tukemassa tutkimuksessa vahvistettiin, että COVID-19-potilailla esiintyi enemmän autovasta-aineita kuin kontrolliryhmässä ja että autovasta-aineet säilyivät elimistössä jopa kuusi kuukautta.

Potilailla, jotka eivät sairastaneet koronainfektiota havaittiin erityyppisiä auto-vasta-aineita kuin koronainfektiota sairastavilla. COVID-19-ryhmissä auto-vasta-aineet liittyivät ihoon, ihaksiin ja sydämeen.

Tutkijat ovat osoittaneet, että vakavamman COVID-19-infektion sairastaneiden veressä on todennäköisemmin autovasta-ainetta kuin lievemmän infektion sairastaneilla. Tämä havainto tukee rokotuskampanjaa siinäkin tapauksessa, että deltavariantti tarttuu myös rokotettuihin. Näin siksi, että rokote ehkäisee tehokkaasti sairaalahoitoa vaativaa vakavampaa COVID-19-infektiota.

Professori Alex Richter, Birminghamin yliopistosta kertoi, että tunnistetut vasta-aineet ovat samanlaisia kuin ne, jotka aiheuttavat eräitä ihon, lihasten ja sydämen autoimmuunisairauksia. Hän painotti, että vielä ei tiedetä aiheuttavatko autovasta-aineet aina oireita potilaille tai liittykö havaittu ilmiö yleisemmin infektion sairastamiseen.

Professori David Wraith Birminghamin yliopistosta korosti, että tässä yksityiskohtaisessa tutkimuksessa, jossa tutkittiin useita eri kudoksia, vahvistettiin, että COVID-19-infektio liittyy spesifien auto-vasta-aineiden tuotantoon. (1)



## Havaintojen mukaan COVID-19 voi laukaista autoimmuunisairauden (2)

Tutkimukset osoittavat, että COVID-19 voi aiheuttaa autoimmuunisairauksia potilailla, joilla ei ole aiemmin esiintynyt immuunivälitteisiä tulehdussairauksia. Näiden autoimmuunitautien pitkän ajan vaikutukset ovat vielä tuntemattomia.

Havainnot herättävät kysymyksiä. Selittääkö infektio immuunivälitteisten tulehdussairauksien (IMID) syntymekanismia? Voiko infektio johtaa uusien autoimmuunisairauksien kehittymiseen? Millainen vaikutus koronapotilailla havaituilla autovasta-aineilla on pitkittyneeseen korona-oireyhtymään?

Infektiot voivat laukaista autoimmuuniteetin perinnöllisen herkkyuden omaavilla potilailla. COVID-19-infektion levitessä myös havainnot infektion aiheuttamista autovasta-aineista ja pitkittyneistä oireista lisääntyvät.

Esimerkiksi Guillain-Barrén oireyhtymä ja immuunisytopenia (verisolujen niukkuus – erityisesti lymfopenia, eli valkosolujen niukkuus) assosioituvat COVID-19-infektioon.

Lymfopeniaa havaitaan varsinkin vakavissa koronainfektioissa. T-solujen vähentyminen infektiossa, jossa T-solujen pitäisi tuhota viruksia liittyy vahvasti vakavampiin koronainfektioihin. Noin vuosi sitten amerikkalaiset ja kiinalaiset tutkijat havaitsivat, että SARS-CoV-2-virukset voivat infektoida kehon puolustusjärjestelmän T-soluja, mikä selittäisi lymfopenian ja T-solutasojen romahduksen.

Monilla COVID-19-potilailla havaitaan ”merkittäviä auto-vasta-aineita”. Yhdessä tutkimuksessa Bostonin yliopiston lääketieteellisen korkeakoulun tutkijana toiminut MD Nahid Bhadelia ja hänen kollegansa raportoivat havainnoista, jotka tukevat immuunivasteiden indusointia itse-epitoopeihin

akuutin vakavan COVID-19:n aikana sekä todisteita yleisestä B-solujen hyperaktiivisuudesta.

Yalen lääketieteellisen korkeakoulun Eric Y. Wang tutkijakollegoineen vahvisti havainnot, jotka osoittavat COVID-19-infektion eksoproteomeihin (solun ulkoisiin proteiinijoukkoihin) kohdistuvien autovasta-aineiden patologisen roolin. Havaitulla mekanismilla on erilaisia vaikutuksia immuunijärjestelmän toimintaan. Vaikutukset assosioituvat potilaan oireista tehtäviin kliinisiin havaintoihin.

Vertaisarviointia odottavassa tutkimuksessa Sarah Esther Chang kollegoineen Stanfordin yliopiston lääketieteellisestä korkeakoulusta havaitsi, että SARS-CoV-2-virus voi laukaista uusien IgG-autovasta-aineiden ilmaantumisen merkittäväällä osalla sairaalahoitoa saavista potilaista. Nämä autovasta-aineet korreloivat positiivisesti SARS-CoV-2-proteiinien immuunivasteisiin.

Nature -lehdessä tammikuussa julkaistussa tutkimuksessa Alexis J. Combes, PhD, Kalifornian yliopistosta ja hänen kollegansa selvittivät viruspuolustuksen uudelleenkäynnistämiseen tähtääviä tavoitteita immuuniterapiana potilaille, jotka sairastavat vaikeaa COVID-19-infektiota.

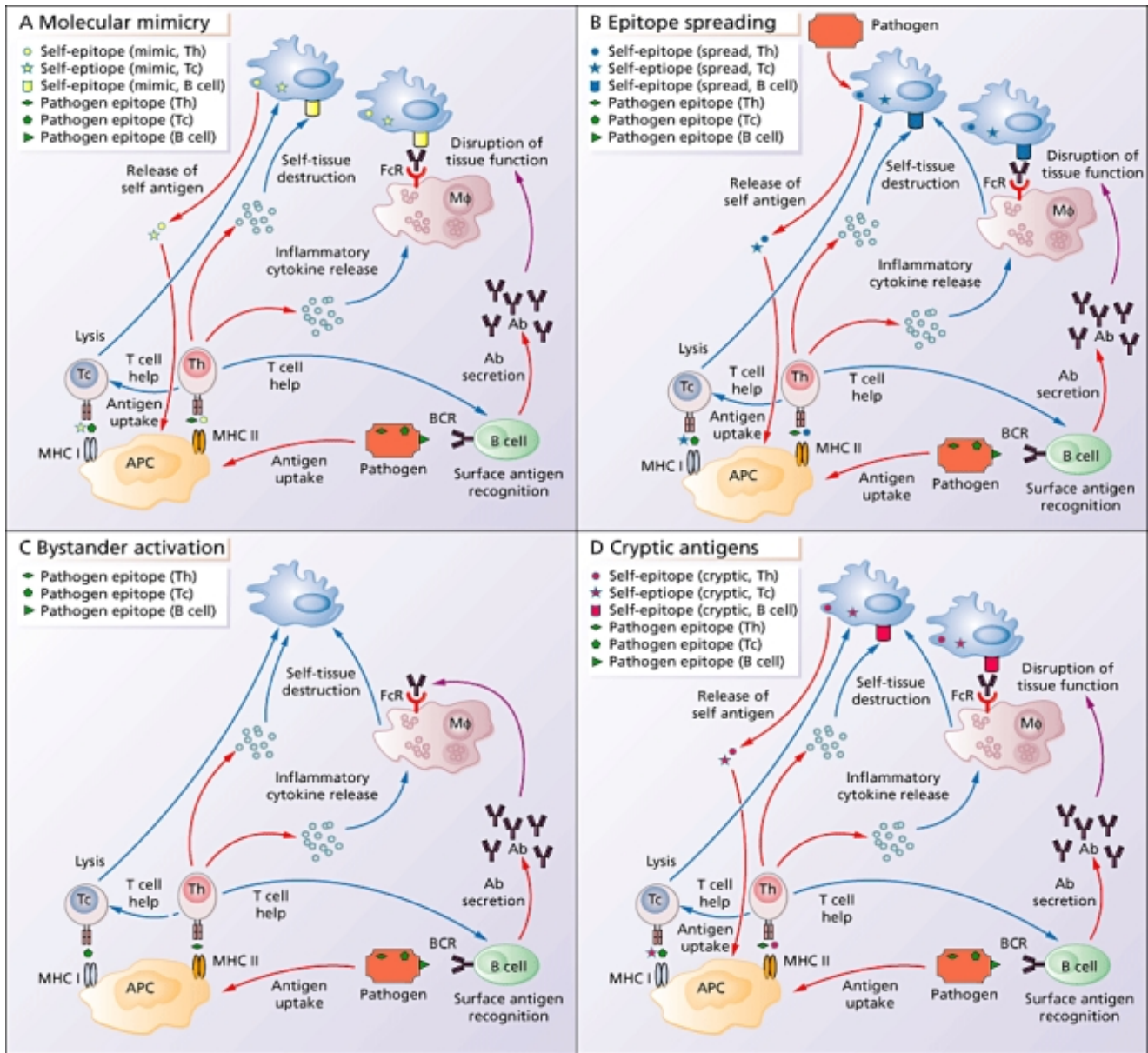
Potilaat, jotka sairastavat COVID-19-infektiota, kehittävät omiin kudoksiin reagoivia autovasta-aineita. Tämä ei ole triviaali ilmiö. Autovasta-aineet vaurioittavat omia kudoksia ja elimiä. Pidempää ja vakavampia infektiota sairastaneilla on havaittu vaurioita keuhkoissa, aivoissa, sydämessä, maksassa, munuaisissa ja verisuonissa. Vauriot on osoitettu mm. magneettikuvantamisella. Aivovaurioista kertovat pitkittyneet neurologiset, psykologiset ja kognitiiviset oireet, jotka havaitaan esimerkiksi terveitä verrokkeja heikompina kognitiivisinä kykyinä. On viitteitä siitä, että vakava koronainfektio voi heikentää älyllisiä kykyjä.

Tutkijat havaitsivat autovasta -aineita noin 50%:lla tutkimuksissa mukana olleista potilaista. Osa havaituista autovasta-aineista hävisi melko pian, mutta jotkin autovasta-aineista pysyivät elimistössä infektion jälkeen.

COVID-19-infektion jälkeisten seurausten pitkän aikavälin vaikutukset ovat yhä tuntemattomia. Morbidity and Mortality Weekly Report -raportissa ja JAMA:ssa julkaistut tiedot osoittavat, että 35% COVID-19-potilaista ei palaa normaaliin terveydentilaansa 2-3 viikon kuluttua infektiosta parannuttuaan. 55%:lla koronainfektion sairastaneista oli kolme tai useampia pysyviä oireita 60 päivää oireiden alkamisen jälkeen.

4 182 potilaasta, jotka määrittelivät terveydentilansa "normaaliksi" ennen COVID-19-tartuntaa, jatkuvista oireista kärsi 13,3% 4 viikkoa, 4,5% 8 viikkoa ja 2,3% 12 viikkoa infektion jälkeen.

*Jätän teille tämän ajatuksen: olemme lähempänä alkua kuin loppua.* – Leonard H. Calabrese



Mekanismija joilla patogeenit voivat aiheuttaa immuunijärjestelmän herkistymisen omille kudoksille.

# Infektiot ja autoimmuunitaudit osa 1

The Role of infections in autoimmune disease: A M Ercolini ja S D Miller (1)

Kääntänyt ja kommentoinut: Sami Raja-Halli

# Saatteeksi

Jopa lievät ja oireettomat mikrobi-infektiot voivat laukaista autoimmuunitaudin tai muuttaa solujen proteiinisynteesiä ja DNA:ta niin, että soluista tulee pahanlaatuisia syöpäsoluja. Minua surettaa koronainfektioon liittynyt vähättelevä ja piittaamaton asenne. Sairastan etenevää MS-tautia, jonka saattoi laukaista aikuisena sairastamani mononukleosis tai jokin muu infektio. Tutkimukset vahvistavat, että MS-taudille altistumiseen vaikuttaa 100-200 geeniä, alhaiset sikiöaikaiset D-vitamiinitasot sekä yksi tai useampi autoimmuunitaudin laukaiseva ympäristötekijä.

Yleistä mononukleosia (*rauhaskuume, pusutauti*) aiheuttava Epstein-Barrin virus assosioituu vahvasti MS-tautiin. Se on yksi MS-taudin puhkeamiseen vaikuttava ympäristötekijä. Useimmat lapset sairastavat *pusutaudin* oireettomana tai lievänä ennen viidettä ikävuottaan. Vanhempana sairastettu rauhaskuume voi olla oireiltaan ja jälkitaudeiltaan vakavampi.

*Mononukleosis on viruksen aiheuttama kuumetauti, johon aikuisilla liittyy useimmiten nielurisatulehdus ja yleinen imusolmukkeiden suureneminen sekä oireeton maksatulehdus. Pikkulapsilla taudin ainoat oireet ovat usein kuume ja suurentuneet imusolmukkeet ("rauhaset") kaulalla. Taudin aiheuttaa Epstein-Barrin virus (EBV), joka siirtyy ihmisestä toiseen syljen välityksellä. Lähes kaikki suomalaiset saavat EBV-tartunnan. Puolet saa tartunnan ennen viidettä ikävuotta, oletettavasti vanhemmiltaan. Toinen tartuntojen vilkas kausi on nuori aikuisuus, jolloin ainakin suutelu levittää virusta.*

*– Terveyskirjasto Duodecim*

## Epstein-Barr ja MS-tauti

Herpesvirusten perheeseen kuuluva EBV on yksi yleisimmistä ihmisten välillä leviävistä viruksista. Lähes kaikki altistuvat sille jossain elämänvaiheessa. Lapsilla EBV ei

välttämättä aiheuta oireita, mutta aikuisena sairastettu EB-viruksen aiheuttama mononukleoosi voi aiheuttaa vakaviakin oireita.

**EBV voi aktivoida HERV-W/MSRV-retroviruksen mononukleosia sairastavilla. Tämä aktivaatio liittyy EB-viruksen MS-taudin patogeneesiin.**

Kaksi endogeenistä HERV-W-perheen retrovirusta altistavat MS-taudille:

(1) MS-assosioitunut retrovirus (MSRV) ja (2) ERVWE1, joiden env-proteiineilla on havaittu useita mahdollisesti neuropatogeenisiä piirteitä *in vitro* ja eläinmalleissa.

Vaiheen II kliiniset tutkimukset HERV-Wenv-retroviruksen yhteydestä MS-tautiin ovat käynnissä. HERV-W/MSRV assosiotuu silmiinpistävän selvästi MS-taudin oireiden sekä relapsi- ja remissiovaiheiden kanssa.

HERV-Wenv-proteiinia ilmenee runsaasti aktiivisissa MS-plakeissa. Varhainen MSRV -löydös selkäydinnesteessä ennustaa MS-taudin ilmaantuvuuden ja etenemisen jopa 10 vuotta ennen kliiniseen MS-tautiin sairastumista.

Tehokkaat MS-hoidot vähentävät MSRV/Syncytin-1/HERV-W-proteiinien ilmentymistä. Epstein-Barr-virus (EBV) aktivoi HERV-W/MSRV:n *in vitro* ja *in vivo*-malleissa potilailla, joilla oli tarttuva mononukleoosi, sekä kontrolleilla, joilla on korkea anti-EBNA1-IgG-tiitteri.

Kaksi EBV/MS-linkkiä: (1) tarttuva mononukleoosi ja (2) korkeat anti-EBNA1-IgG-tiitterit assosioituvat HERV-W/MSRV:n aktivoitumiseen. Tutkimusnäyttö viittaa siihen, että EBV voi toimia MS-taudin laukaisijana vuosia EBV-infektion jälkeen aktivoimalla MSRV-retroviruksen, joka toimii suorana MS-taudin puhkeamiseen ja oireisiin vaikuttavana neuropatogeenisena efektorina ennen MS-tautia ja taudin aikana.

HERV-Wenv-proteiinilla on immunopatogeenisiä ja neuropatogeenisiä vaikutuksia *in vitro* ja eläinmalleissa.

MSRV-löydöksen jälkeen useat tutkimusryhmät ovat vahvistaneet riippumattomasti HERV-W:n ja MS-taudin välisen vahvan assosiaation MS-potilailla.

Selkäydinnesteen MSRV-löydös rinnastuu MS-taudin puhkeamiseen, etenemiseen ja hoitovasteisiin. *In vivo*-malleissa optiseen neuriittiin sairastuneilla potilailla selkäydinnesteen MSRV viittaa vahvasti MS-tautiin.

Potilaiden selkäydinnesteestä tehdyt MSRV-löydökset ennustavat MS -taudin alkaessa nopeasti etenevää tautia. Löydöksellä on vahva yhteys siihen, että MS-tauti etenee RRMS-tautimuodosta toissijaisesti eteneväksi SPMS-tautimuodoksi 10 vuoden sisällä. MS -tautia sairastavien genomissa on enemmän MSRV -DNA -kopioita kuin terveillä kontrolleilla.

**HERV-W/MSRV:tä voidaan näin pitää vahvana biomarkkerina MS-taudille, sen etenemiselle ja hoitovasteelle.**

*In vitro*-malleissa HERV-W/MSRV/Syncytin-1:n ilmentymistä verisoluisissa ja astrosyyteissä säätelevät tulehdusta edistävät sytokiinit. Interferoni-alfa ja interferoni- $\beta$  estävät sitä. Havainto vahvistaa, että sekä MSRV että Syncytin-1 voidaan aktivoida tulehduksellisessa ympäristössä, kuten havaittiin *in vivo* MS-mallissa. Havainto viittaa myös siihen, että HERV-W:in neurotoksiset ja immuunijärjestelmään liittyvät ominaisuudet vaikuttavat MS-taudin patogeneesiin. Tällaista päätelmää vahvistavat havainnot, joiden mukaan EBV aktivoi HERV-W/MSRV/Syncytin-1-retrovirusia verestä ja aivoista peräisin olevissa soluissa *in vitro* ja että HERV-W/MSRV aktivoituu *in vivo* potilailla, joilla on tarttuva mononukleoosi.

Havainnot vahvistavat, että kaksi pääyhteyttä Epstein-Barr-viruksen ja MS-taudin välillä (tarttuva mononukleoosi ja korkeat anti-EBNA-1-IgG-tiitterit) rinnastuvat neuropatogeenisen HERV-W/MSRV:n aktivoitumiseen. EBV on siis hyvin todennäköisesti yhteydessä MS-taudin puhkeamiseen

myöhemmällä iällä. Lisäksi HERV-W/MSRV voi olla yhdistävä linkki MS-taudin puhkeamiseen vaikuttavien tekijöiden (esim. sikiöaikaiset matalat D-vitamiinitasot, taudille altistavat geenit jne.) sekä neurodegeneraatioon johtavan immunopatogeenisen kaskadin välillä. (2)

Virusten yhteyttä autoimmuunitauteihin on tutkittu paljon. Harmillisen harvat ymmärtävät, että myös lievät ja oireettomat infektiot voivat johtaa krooniseen sairastumiseen. SARS-CoV-2 voi laukaista autoreaktiivisen immunologisen prosessin, jossa seurauksena on parantumaton autoimmuunitauti. Toistaiseksi SARS-CoV-2-virus on niin uusi, että emme vielä tiedä minkälaisia pitkäaikaisoireita koronainfektio voi aiheuttaa. Kevytmielinen ja vähättelevä suhtautuminen lieviinkin infektioihin voi olla virhe.

## **Jyväskylän yliopiston tutkijoilta ehdotus mekanismiksi, jolla virusinfektio aiheuttaa autoimmuunitaudin**

Leona Gilbertin tutkimusryhmä sai näyttöä virusinfektion autoimmuunitautiin liittyvästä mekanismista hiirillä tehdyissä kokeissa. Kokeissa havaittiin virusinfektion aikana tapahtuvan solu- ja kudosaaurion liittyvän autoimmuunireaktioon elimistön oman immuunijärjestelmän hyökkäykseen elimistön omaa DNA:ta vastaan.

Autoimmuunitautien puhkeamisen täsmällinen mekanismi ei ole tiedossa. Tiedetään, että perinnöllinen alttius ja yksi tai useampi ympäristötekijä voi johtaa sairastumiseen.

Eräitä yleisiä bakteeri- ja virusinfektioita on yhdistetty autoimmuunisairauksiin. Esimerkiksi ihmisen parvovirus B19 on yhdistetty nivelreuman kaltaiseen autoimmuunisairauteen ja EBV MS-tautiin.

**Parvovirus B19 on hyvin yleinen virus, jonka aiheuttama infektio voi olla oireeton tai aiheuttaa lieviä flunssan**



## **kaltaisia oireita.**

Ihmisen parvovirus B19 NS1-proteiinin tiedetään aiheuttavan apoptoottista solukuolemaa. Infektion aikaan patogeeni voi aiheuttaa liiallisen määrän solukuolemia ja se kuormittaa immuunijärjestelmää.

**Parvovirusinfektiossa muodostuvat apoptoottiset kappaleet johtivat hiirillä immuunivasteen aktivoitumaan omaa DNA:ta vastaan**

Leona Gilbertin mukaan virusinfektion seurauksena muodostuneet apoptoottiset kappaleet, joissa on mukana sekä viruksen NS1-proteiinia että isäntäsolun rakenteita, saivat aikaan autoimmuunireaktion. Tutkimuksessa autoimmuunireaktio johti solu- ja kudonvaurioihin hiirien aivoissa, sydämessä, munuaisessa ja maksassa. Linkki artikkeliin: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy614>

## **COVID-19**

SARS-CoV-2- viruksen deltavariantin tarttuvuusluku ( $R_0$ ) on samaa luokkaa vesirokon kanssa (8,0-9,5). Molemmat virustaudit leviävät herkästi väestössä aerosoli-, pisara- ja kosketustartuntoina.

Deltavariantin HIT (Herd Immunity Treshold) – eli taso, jolla laumasuoja saavutetaan on 80-89. Tämä tarkoittaa, että 80-89 %:lla väestöstä pitäisi olla immuniteetti, että viruksen leviäminen väestössä estyisi. Laumasuojan saavuttamista ei enää pidetä mahdollisena. Deltavariantin leviämisen pysäyttämiseksi ei voi tehdä juuri mitään. On mahdollista, että deltavariantti, delta+ tai epsilonvariantti läpäisee koko väestön aiheuttaen rokotetuille kuitenkin lievemmän infektion kuin rokottamattomille. Infektion kesto vaikuttaa mahdollisiin jälkioireisiin.

Deltavariantti leviää lapsilla ja nuorilla, mutta myös

rokotuksen saaneilla aikuisilla. Rokotusten antama suoja deltavarianttia vastaan on 42-76 % (Pfizer & Moderna). Rokotukset estävät tehokkaasti sairaalahoitoa vaativat vakavat infektiot. Hiljattain julkaistun tutkimuksen mukaan 97 % sairaalahoitoa vaativista potilaista ja 99,99 % koronaan kuolleista oli rokottamattomia.

Lähes kaikki koronainfektioon sairastuneista toipuvat täysin muutamassa viikossa. Osalla jopa taudin lievänä tai oireettomana sairastaneista tautiin liittyvät oireet voivat palata ensimmäisen toipumisjakson jälkeen ja jatkua kuukausia varsinaisen infektion jälkeen. Toistaiseksi kukaan ei tiedä aiheuttaako koronainfektio pysyviä oireita.

Koronan pitkäaikaisvaikutuksia ei vielä tunneta riittävän hyvin. Sairastettu koronatauti aiheuttaa kuitenkin mitattavia ja havaittavia neurologisia, psykologisia ja kognitiivisia oireita, jotka joissain tapauksissa voivat kroonistua pitkäkestoisiksi tai pysyviksi.

Aivojen lisäksi korona voi vahingoittaa keuhkoja, sydäntä, maksaa ja munuaisia. On mahdollista ellei peräti todennäköistä, että tauti voi laukaista jonkin vielä tuntemattoman autoimmuunitaudin nuorilla, joilla on kyseiselle autoimmuunitaudille geneettinen alttius. Tämä nähdään kuitenkin vasta vuosien päästä, sillä autoimmuunitaudit kehittyvät usein hitaasti ja vähäoireisina kunnes oireiden kirjo johtaa positiiviseen diagnoosiin. Virusinfektiot voivat myös vaikuttaa solun tumassa sijaitsevaan DNA:han ja muuttaa soluja pahanlaatuisiksi, kuten on havaittu eräiden ihmisten papilloomavirusten kohdalla.

Lievienkin infektioiden aiheuttamat autoimmuunitaudit voivat pilata nuoren tulevaisuuden.

### **Covid-19: pitkäkestoisia oireita**

COVID-19-oireet voivat toisilla jatkua useita kuukausia. Infektio vahingoittaa keuhkoja, sydäntä ja aivoja, mikä lisää

pitkäaikaisten terveysongelmien riskiä. Jatkuvat oireet viittaavat COVID-19-infektion jälkeiseen oireyhtymään eli ”pitkään koronaan”.

Iäkkäillä, lihavilla ja yleissairailta varsinaisen infektion jälkeen jatkuvat COVID-19-oireet ovat todennäköisempiä kuin nuoremmilla ja terveemmillä, mutta myös nuoret ja terveet voivat tuntea olonsa huonoksi viikkoja tai kuukausia tartunnan jälkeen. Yleisiä merkkejä ja oireita, jotka viipyvät ajan myötä, ovat:

- hengästyminen & hengitysvaikeudet
- yleinen uupumus
- yskä
- nivelkivut
- rintakivut
- muisti-, keskittymis ja univaikeudet
- lihas- ja päänsäryt
- nopea ja hakkaava syke
- haju- ja makuaistin menettäminen
- ahdistuneisuus ja masennus
- kuume
- huimaus seistessä

COVID-19 vaikuttaa ensisijaisesti keuhkoihin, mutta se voi vahingoittaa myös monia muita elimiä. Nämä elinvauriot lisäävät pitkäkestoisten ja pysyvien terveysongelmien riskiä.

### **Elimiä, joihin COVID-19 voi vaikuttaa, ovat:**

**Sydän:** Sydänkuvat osoittavat koronainfektion aiheuttavan pysyviä vaurioita sydänlihakselle. Sydän voi vahingoittua myös ihmisillä, jotka ovat sairastaneet lievän tai oireettoman koronan. Tämä lisää sydämen vajaatoiminnan sekä muiden sydänkomplikaatioiden riskiä.

**Keuhkot:** Koronainfektioon liittyvä keuhkokuume voi aiheuttaa pitkäaikaisia vaurioita keuhkoihin. Keuhkoihin muodostuva arpikudos johtaa usein pitkäaikaisiin hengitysvaikeuksiin.

**Aivot:** Koronainfektio voi aiheuttaa aivohalvauksia, kohtauksia ja Guillain-Barren oireyhtymää, joka aiheuttaa ohimeneviä halvauksia myös nuorilla sairastuneilla. COVID-19 voi lisätä riskiä sairastua Parkinsonin- tai Alzheimerin tautiin.

Eräillä sairastuneilla esiintyy lisäksi monisysteemistä tulehduksellista oireyhtymää (*multisystem inflammatory syndrome*), jossa tulehdus leviää moniin kudoksiin ja elimiin.

**Veritulpat ja verisuoniongelmat:** Koronainfektio vaikuttaa veren hyytymiseen ja johtaa usein verihyytymien muodostumiseen. Suuret verihyytymät voivat aiheuttaa sydänkohtauksia ja aivohalvauksia, mutta suurin osa koronainfektion aiheuttamista sydänvaurioista johtuu hyvin pienistä hyytymistä, jotka tukkivat pieniä verisuonia (kapillaareja) sydänlihaksessa.

Muita veren hyytymisen vaikutuksille alttiita kehon osia ovat keuhkot, jalat, maksa ja munuaiset. Koronainfektio heikentää verisuonia ja aiheuttaa niiden vuotamista, mikä edistää mahdollisesti pitkäaikaisia maksa- ja munuaisvaurioita.

**Mieliala- ja uupumisoireet:** Potilaat, joilla on vakavia oronaoireita, voivat joutua tehohoidossa hengityskoneeseen, mikä lisää traumaperäisen stressihäiriön, masennuksen ja ahdistuksen riskiä.

Koska koronainfektion pitkäkestoisia oireita ja mahdollisia jälkitauteja ei vielä tunneta kovinkaan hyvin, tutkijat tekevät valistuneita arvauksia vastaavien virusinfektioiden, kuten SARSin perustella. Monilla SARSin sairastaneilla esiintyy kroonista väsymysoireyhtymää. Myös Covid-19 johtaa joillain potilailla krooniseen väsymysoireyhtymään. Tälle on ominaista äärimmäinen väsymys, joka pahenee liikunnan ja henkisen toiminnan seurauksena, eikä helpota edes levätessä.

# Infektio voi laukaista autoimmuunitaudin

Infektioiden yhteyttä autoimmuunitauteihin on tutkittu paljon. Koronaviruksen deltavariantin vuoksi koronan mahdollinen vaikutus jonkin autoimmuunitaudin puhkeamiseen on ajankohtainen ja tärkeä.

Väheksyvä suhtautuminen SARS-CoV-2-viruksen aiheuttamiin infektioihin on lyhytnäköistä, piittaamatonta ja todennäköisesti pitkällä aikavälillä hyvin haitallista. Nyt tehtävien valintojen laajemmat yhteiskunnalliset seuraukset nähdään vasta vuosien tai vuosikymmenten jälkeen.

## Autoimmunireaktio

Autoimmunireaktiolla tarkoitetaan immuunivastetta, jossa kehon oma puolustusjärjestelmä tunnistaa omia kudoksia virheellisesti vieraaksi ja hyökkää niitä vastaan. Geneettisten tekijöiden lisäksi ympäristötekijöillä (erityisesti viruksilla, bakteereilla ja muilla taudinaiheuttajilla) uskotaan olevan merkittävä rooli autoimmuunitautien kehittämisessä.

Tässä katsauksessa tarkastellaan mekanismeja, joilla patogeeni voi aktivoida immuunijärjestelmän virheellisen toiminnan. Lisäksi tutustutaan todisteisiin, jotka liittävät infektiot autoimmuunitauteihin ja luodaan katsaus eläinmalleihin, joita on sovellettu patogeenien laukaiseman infektion ja autoimmuunitautien välisen yhteyden selvittämiseksi.

# Infektiosta autoimmuunitautiin

Autoimmuunitauteja tunnetaan yli 80 [1]. Monet tekijät, kuten geenimuutokset, ikä, sikiöaikaiset alhaiset D-vitamiinitasot ja ympäristö edistävät immiinijärjestelmän herkistymistä omille kudoksille.

**Virukset, bakteerit ja muut infektiota aiheuttavat**

**taudinaiheuttajat voivat tutkimusten perusteella toimia autoimmuunitaudin laukaisevina ympäristötekijöinä.**

## **MHC**

MHC-proteiinit ovat MHC-geeniperheen (major histocompatibility complex) koodaamia selkärankaisten solujen solupinnan glykoproteiineja. Ihmisen MHC-proteiineja kutsutaan myös HLA-antigeeneiksi (human-leucocyte-associated antigens), koska ne tunnistettiin ensimmäisenä leukosyyttien pinnalta.

MHC-proteiineja koodaa noin 20 geeniä, joista useimmat ovat erittäin polymorfisia: geeneistä on tunnistettu yli 2 000 eri alleelia. Tämän vuoksi on epätodennäköistä, että kahdella eri yksilöllä (lukuun ottamatta identtisiä kaksosia) olisi sama yhdistelmä MHC-alleeleja.

MHC-molekyylejä on kahta tyyppiä: luokan I MHC- ja luokan II MHC-molekyylit. Luokan I MHC-proteiineja ilmennetään lähes kaikissa selkärankaisten solutyypeissä, ja ne esittelevät antigeenejä sytotoksisille T-soluille. Luokan II MHC-proteiineja ilmennetään pääasiassa soluissa, jotka ovat vuorovaikutuksessa auttaja-T-solujen kanssa, kuten dendriittisolussa, makrofageissa ja B-lymfosyyteissä.

MHC-proteiinit toimivat immunologisessa puolustuksessa sitoen antigeeninä toimivan proteiinin pilkkoutumisen seurauksena syntyneitä peptidifragmentteja ja kuljettaen niitä antigeeniä esittelevän solun (dendriittisolun naiivien T-solujen tapauksessa) pinnalle, jossa ne esitellään yhdessä muiden stimulatoristen signaalien kanssa T-soluille. Tämän seurauksena aktivoituneet efektori-T-solut tunnistavat saman peptidi-MHC-kompleksin kohdesolunsa pinnalla, mikä voi sytotoksisten T-solujen tapauksessa olla mikä tahansa infektoitunut elimistön solu, auttaja-T-solujen tapauksessa B-solu, sytotoksinen T-solu, infektoitunut makrofagi tai dendriittisolun itse. Solunetti

Antigeenejä esittelevät solut, kuten dendriittisolut, *kaappaavat* antigeenejä ja prosessoivat ne peptideiksi, jotka viedään MHC-molekyyleihin (Major Histocompatibility Complex) esitettäväksi T-soluille klonotyypisten T-solureseptorien (TCR) kautta.

Sytolyttiset (soluja hajottavat) T -solut voivat hajottaa kohdekudoksen soluja (MHC- I), kun taas T -auttajasolut (Th) vapauttavat sytokiinejä, jotka aktivoivat makrofageja, monosyyttejä ja B -soluja (MHC – II) tai vaikuttavat suoraan kohdekudokseen. B-soluilla on pintareseptoreita, jotka voivat sitoa antigeenejä.

Vastaanotettuaan signaaleja Th-soluista B-solut erittävät antigeeneille spesifisiä vasta-aineita (immunoglobuliineja, eli vasta-aineina toimivia proteiineja, joiden molekyyli koostuu kahdesta raskasketjusta ja kahdesta kevytketjusta ja jotka jakaantuvat raskaiden ketjujen rakenteen perusteella ryhmiin IgA, IgD, IgE, IgG ja IgM ). Vasta-aine voi sitoutua suoraan patogeeniin tai makrofageihin ja aktivoida niitä samanaikaisesti Fc -reseptorin välityksellä.

Eräät patogeenit sisältävät rakenteita (esim. glykoproteiineja), jotka ovat aminohapposekvenssiltään tai rakenteeltaan samankaltaisia omien antigeeniemme kanssa. Jos taudinaiheuttajan rakenne muistuttaa riittävästi omien kudostemme rakennetta (*Molecular Mimicry*), immuunijärjestelmä voi tulkita omat kudokset vieraiksi aineiksi ja herkistyä omille kudoksille.

Molecular mimicry-efektissä omien kudosten ja taudinaiheuttajien rakenteen samankaltaisuus aktivoi T- ja B-soluja, jotka yleensä herkistyvät vain taudinaiheuttajalle. Immuunivasteet ovat ristiinreaktiivisia itselleen ja johtavat kudosaivuriin sekä muiden immuunijärjestelmän osien aktivoitumiseen.

Taudinaiheuttaja voi myös johtaa tautiin epitoopin

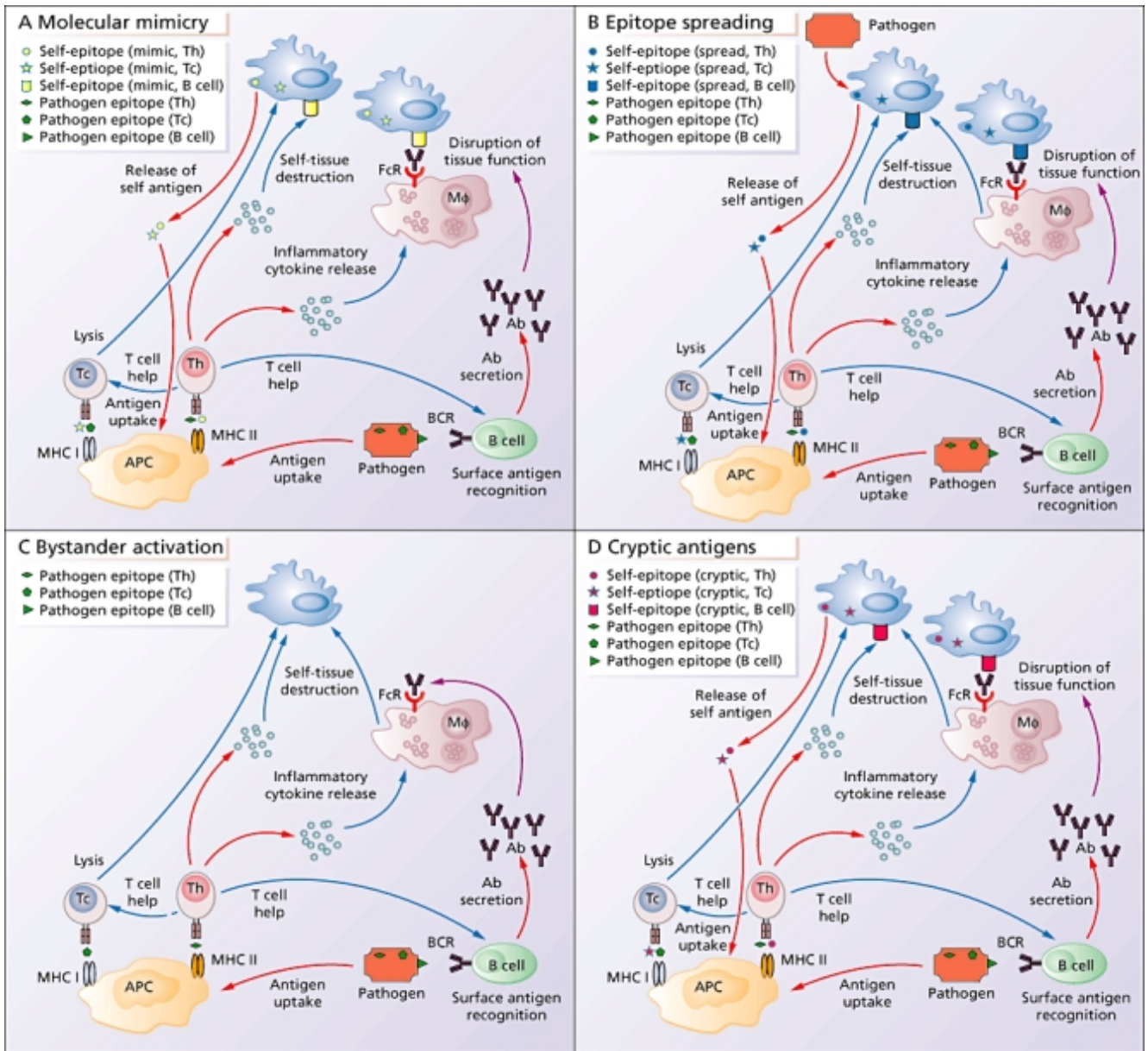
(antigeenimolekyylin osa, jonka immuunijärjestelmä tunnistaa ja johon se reagoi) leviämisen kautta. Tässä mallissa immuunivaste pysyvälle patogeenille tai jatkuva patogeenin suora hajoaminen aiheuttaa vaurioita omalle kudokselle. Antigeeniä esittelevät solut (APC) esittelevät auriotuneesta kudoksesta vapautuneita antigeenejä ja tämä käynnistää itsespesifisen omiin kudoksiin kohdistuvan immuunivasteen.

**'Sivullisen aktivaatio'** kuvaa autoimmuunisolujen epäsuoraa tai epäspesifistä aktivoitumista, jonka aiheuttaa infektion aikana esiintyvä tulehduksellinen ympäristö. Dominoefekti voi ilmetä, jolloin immuunijärjestelmän yhden osan epäspesifinen aktivointi johtaa muiden osien aktivoitumiseen.

Lopuksi infektio voi johtaa autoimmuuniin käsittelemällä ja esittämällä "*salaisia antigeenejä*". Toisin kuin hallitsevat antigeenitekijät, subdominantit *salaiset antigeenit* ovat normaalisti näkymättömiä immuunijärjestelmälle. Tulehduksellinen ympäristö, joka syntyy infektion jälkeen, voi saada aikaan lisääntyneen proteaasituotannon ja vapautettujen itse-epitoppien erilaisen käsittelyn antigeenejä esittelevien solujen toimesta.

Kuva1





## Mekanismit, joilla taudinaiheuttajat voivat aiheuttaa autoimmuunisairauksia.

(a) Molekyylinen matkiminen tapahtuu, kun patogeenisistä johdetut epitoopit ovat ristireaktiivisia itse johdettujen epitooppien kanssa. Antigeeniä esittelevät solut (APC) ottavat patogeenisistä johdetut epitoopit ja esittävät ne sytolyttisille T-soluille (Tc) luokan I tärkeimmän histokompatibiliteettikompleksin (MHC) kautta tai auttaja-T-soluille (Th) MHC-luokan II kautta. T-solut, jotka aktivoivat patogeeniset epitoopit, jotka ovat ristireaktiivisia itse-epitooppien kanssa, voivat sitten vahingoittaa omien kudosten hajoamisen (Tc) tai sytokiinien (Th) vapautumisen kautta.

Aktivoitujen Th -solujen vapauttamat sytokiinit voivat aktivoida makrofageja (M $\phi$ ) tai tarjota apua B -soluille. B-solun B-solureseptori (BCR) tunnistaa patogeenistä peräisin olevat pinta-antigeenit, mikä laukaisee vasta-aineiden erityksen. Nämä vasta-aineet voivat aiheuttaa vahinkoa sitoutumalla kudosten pinnalla oleviin ristireaktiivisiin epitooppihin ja häiritsemällä kudosten toimintaa, tai vasta-aineen Fc-osa voi sitoutua samanaikaisesti Mc:n Fc-reseptoriin (FcR); tämä saa M $\phi$ :n tuottamaan kudosta vahingoittavia sytokiineja. Vaurioitunut kudos vapauttaa enemmän ristireaktiivisia antigeenejä, jotka APC:t ottavat käyttöön ja lisäävät vaurioita.

**(b)** Epitoopin leviämisessä immuunivaste pysyvälle patogeenille tai oman kudoksen suora hajoaminen pysyvän patogeenin vaikutuksesta vahingoittaa omaa kudosta. Vaurioituneesta kudoksesta vapautuneet antigeenit ottavat APC:t, ja tämä käynnistää immuunivasteen, joka kohdistuu omiin antigeeneihin.

**(c)** Sivullisen aktivoinnissa immuunijärjestelmän eri osat reagoivat hyökkääviin patogeeneihin. Tämän vasteen aiheuttama tulehduksellinen ympäristö vahingoittaa omaa kudosta epäspesifisellä antigeenillä ja lisäksi laukaisee immuunisolujen epäspesifisen aktivaation.

**(d)** Toisin kuin hallitsevat antigeenitekijät, subdominantit *salaiset antigeenit* ovat normaalisti näkymättömiä immuunijärjestelmälle. Tulehduksellinen ympäristö, joka syntyy infektion jälkeen, voi lisätä proteaasituotantoa ja vapautuneiden itseepitooppien erilaista käsittelyä APC:ssä.

Tässä katsauksessa keskustelemme käytettävissä olevista todisteista eräiden patogeenien osallistumisesta autoimmuunisairauksien puhkeamiseen ja pahenemiseen. On todisteita siitä, että immuunijärjestelmän eri osat osallistuvat moniin mekanismeihin sekä ihmisten sairauksissa että eläinmalleissa.

# Coxsackievirus B

Coxsackievirus kuuluu mm. kuumetta ja lihassärkyjä aiheuttaviin enterovirusiin, jotka voivat joskus aiheuttaa myös aivokalvotulehduksen, aivotulehduksen tai sydänlihastulehduksen; ks. enterovirus

Coxsackievirus B (CVB) on yleisin tarttuvaa sydänlihastulehdusta aiheuttava virus. Virus ja viruksen RNA voidaan eristää potilaan sydäimestä [2–4]. CVB3 voi aiheuttaa sydänlihastulehduksen hiirillä; useimmissa hiirikannoissa virustitteri saavuttaa huippunsa infektion jälkeisenä päivänä 4 eikä sitä voida havaita 14 päivän kuluttua [5].

Taudin krooniselle vaiheelle (28. päivästä eteenpäin) on tunnusomaista mononukleaaristen solujen tunkeutuminen sydänlihakseen ja vasta-aineiden tuotanto sydämen myosiinia vastaan, jotka viruksen puuttuessa käynnistävät autoimmuunisairauden patofysiologisen mekanismin taudin tässä vaiheessa.

In vitro virus voi tartuttaa ja hajottaa sydämen myosyyttejä [6] ja CVB -infektio aiheuttaa sydänlihaksen tuhoutumisen SCID-hiirissä (joilta puuttuvat T- ja B -solut), mikä osoittaa, että virus voi suoraan tartuttaa ja hajottaa soluja [7,8].

Tämä vaurio voi johtaa autoimmuunireaktioon epitoopin leviämisen kautta. Hiirillä syntyy virusspesifisiä vasta-aineita pian infektion jälkeen, minkä jälkeen muodostuu vasta-aineita useille sydämen proteiineille, kuten myosiinille, tropomyosiinille ja aktiinille [9–11]. T-soluilla on myös tärkeä rooli [12–15].

CD8+ T -solujen ehtyminen lisää sydänlihastulehdusta tartunnan saaneilla hiirillä, mikä osoittaa tämän osajoukon tärkeyden hiirissä [16]. Neutraloivat anti-mCVB3-monoklonaaliset vasta-aineet (mAb), jotka saattoivat aiheuttaa sydämen patologian, kun ne siirrettiin hiiriin, olivat myös ristireaktiivisia sydämen myosiinille ja sydämen fibroblastien

pintaepitoopeille, mikä viittaa molekylaarisen matkimiseen mahdollisena mekanismina [17, 18].

Tartunnan saaneiden hiirten T -solukloonit lisääntyvät vasteena sydämen myosiinille [19,20]. Kaikki tutkimukset eivät ole onnistuneet havaitsemaan ristireaktiivisia T- tai B-soluja tai matkivia sekvenssejä viruksen kapsidissa [21]. On kuitenkin havaittu, että geneettisesti vastustuskykyisten hiirien tuumorinekroositekijä (TNF) - $\alpha$ - tai interleukiini (IL) -1 -käsittely voisi tehdä hiiristä alttiita sydänsairauksille, mikä viittaa siihen, että sivullisen aktivaatio voi olla autoimmuunimekanismi.

CVB3 -infektio lisää soluproteiinien ubikvitinaatiota [9–11], ja tämä lisääntynyt solujen hajoaminen voi myös johtaa *salaisten* epitooppien vapautumiseen. Vaikka nämä tutkimukset osoittavat, että monet autoimmuunimekanismit voivat johtaa kardiomyopatiaan tartunnan saaneilla hiirillä, on edelleen epävarmaa, johtuuko autoimmuunisairaus ihmisillä havaitusta patologiasta [22–24].

## ***Streptococcus pyogenes*: A-streptokokki**

Streptokokki A eli *Streptococcus pyogenes* on beetahemolyyttinen grampositiivinen kokkibakteeri. Pyogenes viittaa bakteerin kykyyn tuottaa märkää eli aiheuttaa märkiviä infektioita. Bakteerista käytetään kirjallisuudessa usein lyhennettä GAS (Group A Streptococcus).

*S. pyogenes* -infektio voi johtaa sydämen tulehdukseen, ja lymfosyyttien osallistumista sydämen patologiaan pidetään todennäköisenä [25, 26]. Tutkimukset ovat osoittaneet, että bakteerimateriaalit ja DNA voivat säilyä isäntäkudoksessa muutaman vuoden tartunnan jälkeen, joten on mahdollista, että jatkuva immuniteetti bakteereja vastaan voi johtaa elimen sivuvaurioon [23].

Pääasiassa pidetään todennäköisenä, että autoimmuunireaktion aiheuttaa molekyylinen matkiminen. Myosiini on tunnistettu hallitsevaksi autoantigeeniksi sydämessä, ja myosiinireaktiivisen mAb:n, joka on peräisin akuutista reumaattisesta kuumeesta kärsivistä potilaista, osoitettiin olevan ristireaktiivisia sekä M-proteiinille (ryhmän A streptokokkien tärkein virulenssitekijä) [27] kuin streptokokille hiilihydraatti-epitoppi N-asetyyli-glukosamiini [28].

Samanlainen ristireaktiivisuus havaittiin mAb:llä, joka oli peräisin hiiriltä, jotka oli immunisoitu *S. pyogenes* -kalvoilla [29,30]. Ristireaktiivista mAb:tä on havaittu muille sydämen proteiineille, kuten tropomyosiinille ja laminiinille [31,32].

T-solukloonit reumaattisten sydänsairauksien potilaiden sydänvaurioista sekä niiden perifeerisen veren mononukleaariset solut (PBMC) voivat tunnistaa samanaikaisesti streptokokki-M-proteiinin ja sydänkudoksesta peräisin olevat proteiinit, kuten myosiinin, tropomyosiinin ja laminiinin [33–36]. Ihmisen sydämen myosiinilla immunisoiduilla BALB/c-hiirillä kehittyi T-soluja ristireaktiivisesti M-proteiinin kanssa [37], ja M-proteiinilla immunisoitujen rottien T-solulinjat olivat myös ristireaktiivisia myosiinin kanssa [38]. Nämä M-proteiinilla immunisoidut rotat kehittävät sydänvaurioita, mikä on hyvä argumentti siitä, että matkiminen on merkittävä patologinen mekanismi ihmisen reumaattisessa sydänsairaudessa.

Sydänvaurioita voidaan indusoida myös bakteeri-infektion saaneilla kaneilla [39] ja hiirillä, jotka on immunisoitu bakteerikomponenteilla [40].

On arveltu, että [41,42] *S. pyogenes* -infektio voi aiheuttaa liike- ja käyttäytymishäiriöiden, kuten Sydenhamin chorean (tahdosta riippumattomat pakkoliikkeet), Touretten oireyhtymän ja pakko -oireisen häiriön, kehittymistä [43,44], mutta tästä

ei vallitse yksimielisyyttä.

Potilailla, joilla on näitä häiriöitä, on usein vasta-aineita aivojen basaaliganglioille, ja perusaineiden ja *S. pyogenes* -peräisten proteiinien välinen molekulaarinen matkiminen on edelleen suurin oletettu taudin indusointimekanismi.

Kanit, jotka on immunisoitu streptokokki-M-proteiinilla, kehittivät vasta-aineita ristireaktiiviseksi useiden ihmisen aivoproteiinien kanssa, ja synteettiset M-johdetut peptidit estävät aivojen ristireaktiivisia vasta-aineita Sydenham-koreaa sairastavan potilaan seerumista [45].

Eräs tutkimuspaperi osoitti vasta-aineiden ristireaktiivisuuden *S. pyogenes* -kalvon ja hermosolusolun välillä potilailla, joilla oli Sydenham-korea [46]. Käyttämällä seerumia, aivo-selkäydinnestettä (CSF) ja Sydenham-chorea-potilaista peräisin olevaa mAb: tä havaittiin kaksoisspesifisiä vasta-aineita, jotka reagoivat sekä *S. pyogenes*-soluseinän (GlcNAc) immunodominanttisen hiilihydraatti-epitoopin että neuronien pinnalla olevan lysogangliosidi GM1: n kanssa [47]. Sama ryhmä osoitti, että streptokokkeihin liittyvien lasten autoimmuunisairauksien neuropsykiatristen häiriöiden potilaiden seerumeista peräisin olevat GlcNAc-reaktiiviset vasta-aineet estettiin lysogangliosidi GM1: llä [48] ja että Sydenham-chorea-potilaiden lysogangliosidi-GM1-reaktiivinen mAb voi myös reagoida solunsisäisen aivoproteiinin beetan kanssa -tubuliini [49].

Eläinmalleja on vähän, mutta Hoffman et al. osoitti, että osa Swiss -Jackson Laboratory (SJL)/J -hiiristä, jotka oli esikäsitelty *S. pyogenes* -homogenaatilla, kehitti liike- ja käyttäytymishäiriöitä [50]. Näiden hiirien aivoissa havaittiin olevan vasta -ainekerrostumia ja seerumin vasta -aine reagoi useisiin aivojen alueisiin.

# Trypanosoma cruzi

Hyönteisten välittämä *T. cruzi*-loinen aiheuttaa Chagasin tautia [51,52]. 10–30 prosentille tartunnan saaneista kehittyy tauti, joka etenee kahdessa suuressa kliinisessä vaiheessa, akuutissa ja kroonisessa.

Akuutille vaiheelle on ominaista parasitemia, etenkin sydänlihassoluissa, ja tulehduksellinen infektio tartunnan saaneeseen kudokseen. Tämän jälkeen seuraa oireeton indeterminantti vaihe, joka voi kestää jopa 30 vuotta [53].

Potilaat, jotka etenevät taudin krooniseen vaiheeseen, kärsivät pääasiassa peruuttamattomasta kardiomyopatiasta [54–56]. Tämä viittaa siihen, että kudoksen tuhoutuminen, joka luonnehtii tätä vaihetta, voi olla suurelta osin autoimmuuni. CCC:lle on histopatologisesti tunnusomaista mononukleaaristen solujen infiltraatit. CD8+ T -soluja havaitaan noin kaksi kertaa enemmän kuin CD4+ T -soluja.

Paikallista interferoni (IFN)  $\gamma$ -, TNF- $\alpha$ -, IL-4- ja IL-6-tuotantoa on raportoitu [57–59]. Lisäksi reaaliaikainen polymeraasiketjureaktio (PCR) -analyysi osoitti IFN- $\gamma$ -indusoituvien kemokiinien ja kemokiinireseptorien selektiivisen ylössäätelyn CCC-sydänkudoksessa [60]. Yhdessä nämä tiedot viittaavat siihen, että tulehduksellisten sytokiinien (erityisesti IFN- $\gamma$ ) välittämä sivullisen kudoksen tuhoaminen voi vaikuttaa CCC-patologiaan. CCC-potilaiden PBMC osoitti sytotoksisuutta ei-tartunnan saaneita sydämen myosyytejä vastaan [61] ja sytokiinituotantoa sydämen kudoshomogenaattia vastaan [62,63], mikä viittaa siihen, että soluvälitteinen vaurio voi olla myös kudosspesifistä.

Vasta-aineita sydänproteiinille Galectin-1 löydettiin CCC-potilaiden seerumeista ja sydänkudoksesta; tasot korreloivat sydänvaurion vakavuuden kanssa, ja mielenkiintoisesti niitä ei ollut kardiomyopatiassa, joka ei liittynyt *T. cruzi* -infektioon. On myös näyttöä molekyylien matkimisesta CCC:ssä.

T. cruzi -proteiinin B13 havaittiin aiheuttavan ristireaktiivisia vasteita sydämen myosiinille sekä immuunijärjestelmän humoraalisesta [64,65] että CD4+ T-solubarresta [66,67].

Lisäksi ristireaktiivisia vasta-aineita oli läsnä 100%:lla CCC-potilaista, mutta vain 14%:lla oireettomista tartunnan saaneista [65]. Suurin osa CCC:n eläinkokeista käyttää mallina hiirien T. cruzi -infektiota. C3H/HeJ-kannassa kroonisesti infektoituneiden hiirten sydäninfiltraatti koostuu pääasiassa CD8+ T-soluista, jotka erittävät IFN- $\gamma$ :tä ja TNF- $\alpha$ :ta, mikä heijastaa hyvin ihmisen histopatologiaa [68].

Muissa kannoissa CD4+ -T-solut ovat kuitenkin vastuussa patologiasta. Kroonisesti infektoituneet BALB/c- tai CBA -hiiret kehittävät CD4+ T -soluja, jotka lisääntyvät vasteena sydämen myosiinille, mutta eivät sydämen aktiinille [69]. Kroonisesti tartunnan saaneet BALB/c-hiiret hylkivät syngeneisiä sydämiä, ellei niitä hoidettu anti-CD4 (mutta ei anti-CD8) vasta-aineella [70].

CD4+ T-solulinja, joka oli peräisin kroonisesti infektoiduista DBA/2-hiiristä ja joka oli ristireaktiivinen sekä sydän- että T. cruzi -peräisten proteiinien kanssa, kykeni aiheuttamaan voimakkaan sydämen tulehduksen siirrettäessä tartunnan saaneisiin tai sydänimmunisoituihin BALB/c-karvattomiin hiiriin [71]. Girones et al. julkaisi tutkimuksen, joka osoitti, että hiiri- ja T. cruzi -peräisten proteiinien välillä oli T- ja B-solujen matkiminen. Tässä he osoittivat, että T. cruzi -infektoitujen hiirten T -solut olivat reaktiivisia sekä T. cruzin SAPA -antigeenille että homologiselle, äskettäin tunnistetulle Cha -autoantigeenille [72]. Näiden T-solujen siirtäminen hiirille tuotti anti-Cha-autovasta-aineita ja sydänvaurioita.

**Useat tutkimukset ovat osoittaneet ristireaktiivisia vasta-aineita, jotka tunnistavat sydämen proteiineja, kuten myosiini- ja T. cruzi -antigenejä [73–77].**



Vaikka krooninen vaihe vaikuttaa yleensä sydämeen, osa potilaista kehittää ruoansulatuskanavan motorisia toimintahäiriöitä, pääasiassa enterisen hermoston neuronien tuhoaminen [78]. On havaittu, että kanilla kohonneet vasta-aineet flagellum-assosioitua pintaproteiinia vastaan *T. cruzilla* (FL-160) ovat ristireaktiivisia 48 kDa:n proteiinin kanssa, joka löytyy yksinomaan hermokudoksesta [79].

On myös osoitettu, että FL-160:n aminotermiinaalia vastaan nostetut vasta-aineet reagoivat eri epitooppiin nisäkkään istuinhermossa kuin vasta-aineet, jotka oli tuotettu karboksyylipäätä vastaan [80]. Tämän ilmeisen matkimisen lääketieteellinen merkitys on epävarma, koska ihmisen seerumien kyky reagoida FL-160:een ei korreloinut kliinisen sairauden kanssa [81].

**Muut tutkimukset ovat myös osoittaneet molekyyllisiä samankaltaisuuksia *T. cruzi* -antigeenien ja nisäkkään hermokudoksesta peräisin olevien antigeenien välillä [82,83].**

## Borrelia burgdorferi

***Borrelia burgdorferi*** on spirokeettoihin kuuluva bakteeri, joka aiheuttaa borrelioosi-infektiota. Bakteerin luonnollisena isäntänä toimivat pienet jyrsijät, kuten hiiret, mutta sitä levittävät muihin isäntiin, myös ihmisiin, *Ixodes*-suvun puutiaiset. *Borrelia burgdorferi* elää puutiaisen keskisuolessa, mutta leviää uuteen isäntään pureman kautta puutiaisen syljen mukana. Bakteeri voi muokata sen pintaproteiineja elämänvaiheen mukaan välttääkseen isännän immuunijärjestelmää. Siirtyessään nisäkäsisäntään yleisimmäksi pintaproteiiniksi vaihtuu VlsE. Tämä proteiini on tärkeä nimenomaan immuunijärjestelmän välttelystä ja kroonisen infektion syntymisessä. Proteiinia koodaava *vls*-lokus luo bakteerille antigeenivariaatiota, jolloin antigeenin tunnistaminen vaikeutuu.

Lymen tautia aiheuttaa punkin aiheuttama spirochete *Borrelia burgdorferi* (Bb). 60 prosentille hoitamattomista potilaista aiheutuu niveltulehdusta, joka voi kestää useita vuosia, pääasiassa suurissa nivelissä, kuten polvessa [84]. Näillä potilailla on korkeat Bb-spesifisten vasta-aineiden tiitterit, ja Bb-DNA voidaan havaita nivelnesteessä PCR: llä [85].

**Potilaiden hoito antibiooteilla yleensä parantaa niveltulehdusta, mikä osoittaa, että sivullisen tulehdusreaktio spirokeetille aiheuttaa varhaisen Lymen niveltulehduksen [86].**

Osalla potilaista infektio etenee akuutista krooniseen niveltulehdukseen antibiootihoidosta ja nivelnesteessä havaittavan Bb -DNA:n puutteesta huolimatta [85–87]. Antibioottiresistentti Lymen niveltulehdus liittyy MHC-luokan II alleeleihin, ihmisen leukosyyttiantigeeniin (HLA) -DRB1 \*0401, \*0101 ja \*0404, mikä osoittaa, että sen mekanismi on T-soluvälitteinen ja erilainen kuin akuutti Lymen niveltulehdus [88].

Solun ja humoraaliset vasteet Bb:n ulkopinnan proteiinille A (OspA) kehittyvät usein pitkittyneiden niveltulehdusten alussa noin 70 prosentilla potilaista, joilla on antibioottiresistentti Lyme-niveltulehdus, [89–92]. T -solu- ja humoraalisten OspA-vasteiden, mutta ei muille spirochete -antigeeneille herkistyneiden vasteiden, havaittiin korreloivan niveltulehduksen ja sen vakavuuden kanssa [92,93].

Erityisesti antibioottiresistentit potilaat reagoivat ensisijaisesti T-soluepitooppiin OspA165–173, ja tähän epitooppiin reagoivat T-solut laajenivat nivelnesteeseen verrattuna perifeeriseen vereen HLA-DRB1\*0401 -positiivisilla potilailla [89,94,95] .

Ensimmäisessä tietokonealgoritmihaussa tunnistettiin lymfosyyttitoimintaan liittyvä antigeeni (LFA) 1αL332–340, peptidi, joka on peräisin ihmisen

leukosyyttiadheesiomolekyylin kevyestä ketjusta. Homologisena OspA165–173:lle se kykenee sitomaan HLA-DRB1\*0401:n [96].

Synoviaalisen nesteen mononukleaariset solut potilailta, joilla oli antibioottiresistentti niveltulehdus, tuottivat IFN- $\gamma$ :tä vasteena sekä OspA165–173:lle että LFA1 $\alpha$ L332–340:lle, mikä viittaa siihen, että näiden kahden proteiinin välinen matkiminen voi aiheuttaa niveltulehdukseen liittyvän inflammatorisen reaktion. LFA-1 $\alpha$ :ta on myös tunnistettu potilailla, joilla on antibioottiresistentti Lymen niveltulehdus [97].

Tutkimukset osoittivat, että hoitoresistentteillä potilailla LFA1 $\alpha$ L332–340 oli heikko agonisti OspA165–173-spesifisille T-soluille ja aiheutti pääasiassa Th2-tyypin sytokiinin IL-13:n erittymistä [98]. LFA1 $\alpha$ L332–340 sitoutuu hyvin HLA-DRB\*0401:een, mutta ei yleisemmin liitettyyn alleeliin HLA-DRB1\*0101 [99].

**Lisäksi, vaikka ristireaktiivisia T-soluja tunnistettiin useimmissa potilaissa yhdessä tutkimuksessa, TFA-vasteen LFA1 $\alpha$ L332–340-vasteen ja kliinisen tilan välillä ei ollut korrelaatiota [100].**

Nämä tutkimukset heikentävät väitettä siitä, että LFA1 $\alpha$ L332–340-ristireaktiivisuus on tärkeä antibioottiresistentin Lymen niveltulehduksen patologiassa. Toisaalta Maier et al. tunnisti 15 muuta ihmisen ja hiiren peptidiä, jotka voisivat stimuloida OspA165–173-spesifistä T-solun hybridoomaa [101], joten muut peptidit voivat osoittautua tärkeämmiksi sairauden patologiassa Bb:n kanssa [102–105].

C3H -hiirillä nivelet soluttautuvat neutrofiileihin 10–14 päivää infektion jälkeen ja niveltulehduksen huippuhetkellä (3–5 viikkoa) nivelvauriot osoittavat leukosyyttien tunkeutumista mononukleaarisiin soluihin [103]. C57BL/6-beige-hiirillä, joilla oli heikentynyt makrofagien liikkuvuus ja

kemotaksi, kehittyi vaikea nivel tulehdus [106], kun taas C57BL/6-hiirillä kehittyi minimaalinen nivel tulehdus, ellei niillä ollut puutosta IL-10:stä ja IL-6:sta [107, 108]. Nämä tutkimukset osoittavat, että makrofagipohjaiset anti-inflammatoriset sytokiinit suojaavat näitä hiiriä vakavalta nivel tulehdukselta.

Bb-spesifisten T-solujen siirtäminen yksin ilman B-soluja pahentaa ja nopeuttaa nivel tulehduksen puhkeamista C57/BL6-SCID-hiirillä [109]. Jyrsijämallit ovat hyödyllisiä vain akuutin Lyman nivel tulehduksen tutkimisessa, koska nivel tulehdus paranee muutamassa viikossa eikä ole antibioottiresistentti [110].

Kroonista neuroborreliosia sairastavien potilaiden seerumissa ja selkäydinnesteessä on raportoitu vasta -aineita, jotka reagoivat hermoakseleihin [111], samoin kuin vasta -aineita ja T -soluja, jotka ovat spesifisiä myeliinin perusproteiinille (MBP) [112,113]. Potilaan seerumi, joka oli reaktiivinen aksoneille ja neuroblastomasoluille, oli myös ristireaktiivinen Bb-flagelliinin kanssa [111, 114].

Seuraavaksi havaittiin, että flagelliinin mAb oli ristireaktiivinen ihmisen lämpöshokkiproteiinin 60 ja neuroblastomasolulinjojen kanssa [115, 116] ja hidasti neuriittien kasvua viljelmässä [117]. Vasta-aineiden ristireaktiivisuutta on kuvattu myös ihmisen keskushermoston (CNS) proteiinien ja Bb OspA:n välillä [118].

Useat isäntähermon peptidit tunnistettiin ristireaktiivisiksi kroonisen neuroborreliosi-potilaan CSF:n Bb-spesifisten T-solujen kanssa peptidikirjastojen ja biometrinen tietojen analyysin avulla [119].

**Tutkimukset viittaavat siihen, että sivulliset tulehdusvasteet tarttuvalle taudinaiheuttajalle voivat selittää selkeämmin tämän taudin aiheuttamat keskushermoston komplikaatiot [120–122].**

# Herpes simplex virus

Herpeettinen stromaalinen keratiitti (HSK) johtuu herpes simplex -viruksen (HSV) aiheuttamasta sarveiskalvon infektiosta ja voi johtaa sokeuteen [123,124]. Vaikka viruslääkkeet eivät estä etenemistä epiteeli-infektiosta stromaaliseen keratiittiin, HSK:n oireita voidaan lievittää immunosuppressiivisilla lääkkeillä, kuten kortikosteroideilla [125], mikä osoittaa, että HSK on autoimmuunisairaus.

Koska taudin tutkimiseen ihmisillä liittyy vaikeuksia, suuri osa HSK:n karakterisoinnista on hyödyntänyt hiiren HSV-1-infektiota. 72 tunnin kuluessa infektiosta muodostuu tulehdusta edistäviä sytokiinejä IL-1 ja IL-6, mikä johtaa neutrofiilien tuloon sarveiskalvon stroomaan [126–129].

Merkittävää on, että SCID -hiirillä, jotka on rekonstruoitu CD4+ T -soluilla ja tyhjennetty neutrofiileista, esiintyy vähemmän HSK:ta [130]. Makrofagit ja luonnolliset tappaja (NK) -solut tulevat myöhemmin sarveiskalvoon ja voivat edistää sairauden patologiaa suoraan tai tulehduksellisten sytokiinien tuotannon kautta [131–134].

Noin 10 päivän kuluttua tartunnasta alkaa toinen tunkeutumisaalto, joka koostuu pääasiassa neutrofiileista ja CD4+ T-soluista, mikä on vahvasti riippuvainen IFN- $\gamma$ :n paikallisesta tuotannosta [135, 136]. Mielenkiintoista on, että HSK:n huippu (päivä 14 infektion jälkeen) on 5-7 päivää sen jälkeen, kun tarttuva virus on tyypillisesti havaittavissa, mikä viittaa siihen, että HSK-patologia ei edellytä replikoituvan viruksen läsnäoloa [137,138].

Viruksen DNA:ta on kuitenkin havaittu vielä yli 37 päivää infektion jälkeen ja se voi stimuloida DC:itä ja makrofageja aktivoimaan T-soluja sivullisen aktivoinnin tai salaisten epitooppien avulla [139–141].

Varhaisessa vaiheessa havaittiin, että CD4+ T -solut olivat

välttämättömiä HSK:n kehittymiselle [135, 136]. Molekyylien matkiminen todennäköisesti osallistuu prosessiin edellä mainittujen mekanismien lisäksi.

Sarveiskalvon spesifisten immunoglobuliinin (Ig) H-lokuksen epitoopin kanssa ristiin reagoivien T-solukloonien havaittiin myös tunnistavan HSV-1-proteiinista UL6-peptidin [142,143].

Näiden ristireaktiivisten T-solujen siirto aiheutti HSK-leesioita hiirillä, mutta HSV-1-virusmutantit, joilta puuttui UL6-peptidi, eivät aiheuttaneet HSK-leesioita herkistyneillä hiirillä. Muissa tutkimuksissa, joissa käytettiin eri tavoin herkistettyjä hiirikantoja, infektiio ei tuottanut T -soluja, jotka olivat reaktiivisia UL6: lle tai IgH: lle [142, 143].

**HSK -potilaiden sarveiskalvosta eristetyt T -solulinjat eivät osoittaneet reaktiivisuutta UL6:lle tai muille ihmisen sarveiskalvon antigeeneille [144–146]. Tämä viittaa siihen, että ihmisillä T -solut voivat aiheuttaa patologiaa sivullisen tuhoamisen kautta.**

## Uveiitti

Uveiitti on ryhmä silmänsisäisiä tulehdussairauksia, jotka voivat sokeuttaa sairastuneen [147]. On todennäköistä, että monet tämän taudin alaryhmät ovat autoimmuunivälitteisiä, osittain siksi, että ne liittyvät vahvasti tiettyihin HLA-alleeleihin [148].

Humoraaliset ja soluvälitteiset vasteet verkkokalvon antigeeneille interfotoreseptorin retinoidia sitovalle proteiinille ja S-antigeenille ovat hyvin mallinnettuja ihmisillä [149 150]. Eläinmallit jyrksijöillä ja kädellisillä (kokeellinen autoimmuuninen uveiitti, EAU) perustuvat näiden proteiinien ruiskuttamiseen Freundin täydelliseen adjuvanttiin. Singh et al. tunnistivat CD4+ T-soluepitoopin ihmisen S-antigeenissä ja useissa virus- ja Escherichia coli -

peräisistä peptideistä, joilla oli samanlainen sekvenssi [151, 152].

**Näillä jäljitteillä immunisoiduilla Lewis -rotilla havaittiin EAU:lle tyypillisiä kliinisiä ja histologisia ilmenemismuotoja, mukaan lukien tulehdukselliset infiltraatit sairaisissa silmissä.**

Imusolmukkeista suoritettavat proliferaatiomääritykset osoittivat ristireaktiivisia vasteita matkijoiden ja verkkokalvon autoantigeenin välillä. Alkaen eri S-antigeenin CD4+ T-soluepitoopista, Wildner ja Diedrichs-Mohring löysivät jäljitteitä rotaviruksesta ja naudanmaidon kaseiinista [153].

Samassa tutkimuksessa uveiittia sairastavilla potilailla havaittiin lisääntynyt T-solu- ja vasta-ainevaste S-antigeenille ja kahdelle tunnistetulle matkijalle verrattuna terveisiin luovuttajiin. Lukuun ottamatta raporttia uveitin puhkeamisesta lapsilla echovirus -infektion jälkeen, mitään taudinaiheuttajaa ei ole vielä liitetty epidemiologisesti uveiittiin [154].

## **Tyypin 1 Diabetes**

**Tyypin I diabetes (T1D) johtuu haimasolujen autoimmuunisesta tuhoutumisesta autoreaktiivisten T -solujen ja/tai tulehduksellisten sytokiinien vaikutuksesta.**

Vaikka T1D:llä on selvä geneettinen komponentti, samamunaisten identtisten kaksosten konkordanssi (tutkittavan henkilön ja hänen verrokkinsa, kuten kaksosen samanlaisuus tutkittavan ominaisuuden suhteen – esim. molemmilla on tutkimuksen kohteena oleva sairauden vaaratekijä) on vain noin 40% [155,156].

**Epidemiologiset todisteet viittaavat siihen, että patogeeneillä on rooli taudin synnyssä.**

Tyypin 1 diabetekseen sairastumiseen on liitetty monia viruksia [157]. Tutkimukset osoittivat korkeampaa T1D- esiintyvyyttä ihmisillä, joilla on synnynnäinen vihurirokko [158] ja vasta-aineita haiman saarekesoluja vastaan vihurirokko-tartunnan saaneilla potilailla [159].

Sytomegalovirus (CMV) eristettiin T1D-potilaista [160] ja haiman saarekesolujen vasta-aineita havaittiin CMV-tartunnan saaneilla potilailla [161]. On myös havaittu, että sikotauti -infektio edeltää usein tyypin 1 diabeteksen puhkeamista lapsilla [162,163].

Äkillisesti alkanutta diabetesta sairastavien potilaiden haimasta eristetty CVB4 voi aiheuttaa diabeteksen hiirillä [163]. CVB4-spesifisiä IgM-vasta-aineita voidaan havaita lapsilla, joilla on äskettäin diagnosoitu tyypin 1 diabetes [164,165]. On olemassa joitakin todisteita siitä, että CVB4 voi aiheuttaa T1D:tä molekyylisen matkimisen kautta.

**T1D-potilaista eristetyt T-solut reagoivat sekä glutamiinihapon dekarboksylaasin (GAD-65) (tunnistettu autoantigeeni T1D:ssä) että proteiinin 2C kanssa CVB4:ssä.**

Toisessa tutkimuksessa ei havaittu samanlaista T-solujen ristireaktiivisuutta [166]. Toinen tutkimus puolestaan osoitti ristireaktiivisuutta sekä sairailta potilailla että terveillä verrokeilla [167]. In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että vihurirokkovirus voi vaikuttaa diabeteksen puhkeamiseen tuottamalla vasta-aineita ja CTL-soluja, jotka ovat ristireaktiivisia haiman beetasarekkeiden kanssa [168,169].

On myös saatu näyttöä siitä, että CMV voi indusoida ristireaktiivisia vasta-aineita ja Th-soluja [161, 170]. In vitro -tutkimukset osoittivat, että sikotauti-virus voi tartuttaa ja replikoitua ihmisen solulinjoissa, indusoida IL-1:n ja IL-6:n vapautumisen ja säätää MHC-luokan I ja luokan II antigeenien ilmentymistä [171–173]. Koska viruksen on myös osoitettu replikoituvan haiman eksokriinisissä soluissa [174],



on mahdollista, että sikotauti-viruksen aiheuttama sytokiinien vapautuminen ja HLA:n lisäsäätely voivat johtaa autoimmuunireaktioon, joka aiheuttaa haiman  $\beta$ -solujen spontaania tuhoutumista.

**T-soluvaste GAD-65:lle näyttää olevan tärkeä taudin patogeneesissä, ja epitoopin leviäminen voi sitten johtaa vasteisiin muihin autoantigeeneihin, kuten insuliiniin [175].**

Vaikka yhdessä tutkimuksessa NOD-hiirten immunisointi CVB4:stä peräisin olevalla 2C-proteiinilla indusoiduilla T-soluilla ristireagoivat GAD-65:n kanssa (tukee matkimishypoteesia) [176], toisessa tutkimuksessa CVB4-infektio ei aiheuttanut ristireaktiivisia T-soluja [177].

Tutkimuksessa, jossa CVB4 nopeutti diabeteksen puhkeamista, havaittiin, että  $\beta$ -soluspesifisten T-solujen kynnystason oli oltava länä, jotta tauti kiihtyy [178]. Siten sivullisen aktivointi voi olla todennäköisempi selitys kuin molekyylin matkiminen NOD-mallissa.

BDC2,5-hiiret ovat siirtogeenisiä diabeettiselle TCR:lle. Näillä hiirillä kehittyi diabetes, joka on samanlainen kuin CVB4-infektion jälkeen havaittu streptotsotosiinihoidon jälkeen (joka vahingoittaa haimaa), mutta ei poly I:C-hoidon (Toll-kaltainen reseptori-3-agonisti) jälkeen. Tämä viittaa siihen, että tässä mallissa salaisten antigeenien vapautuminen virusinfektion jälkeen voi olla diabeteksen induktion mekanismi [179].

Diabeteksen vastustuskykyisten BB (DR-BB)-rottien tartuttaminen Kilhamin rotaviruksella (KRV) aiheuttaa diabetesta noin 30%:lla näistä eläimistä ja insuliinitautia ilman diabetesta vielä 30%:lla [180].

Mielenkiintoista on, että toisin kuin CVB4 hiirillä, KRV ei ole troofinen haimassa, vaan pikemminkin imusolmukkeissa, pernassa ja kateenkorvassa.

**Vielä ei täysin ymmärretä, miten tämä virus aiheuttaa diabeteksen tartuttamatta  $\beta$ -soluja, mutta makrofagien inaktivointi estää diabeteksen KRV-tartunnan saaneilla DR-BB-rotilla [181].**

On myös näyttöä siitä, että virus voi laukaista aiemmin lepotilassa olevia  $\beta$ -soluspesifisiä T-soluja DR-BB-rotilla [182]. CVB4:n havaittiin aiheuttavan poikkeavuuksia glukoosinsietokokeissa ja heikentäneen insuliinin eritystä patas -apinoilla [183].

## **Guillain–Barrén oireyhtymä**

Covid-19 voi aiheuttaa pitkäkestoisia (tai pysyviä) neurologisia, psykologisia ja kognitiivisia oireita ja Guillain–Barrén oireiyhtymää (GBS). Guillain–Barrén oireyhtymä on infektionjälkeinen immuunivälitteinen ääreishermostosairaus.

**Guillain–Barrén oireiyhtymä on paralyyttinen sairaus, joka vaikuttaa sekä myeliiniin että ääreishermoston aksoneihin [184].**

Useat tutkimukset ovat vahvistaneet glykolipidivastaisia vasta-aineita potilailla [185]. Taudista on olemassa erilaisia kliinisiä muotoja, jotka voivat korreloida vasta-aineiden kohdentaman glykolipidityypin kanssa.

**Yleisimpiä hermokudoksissa esiintyviä glykolipidejä ovat gangliosidit ja cerebrosidit. GBS alkaa päiviä tai viikkoja infektion tai rokotuksen jälkeen [186].**

Vaikka GBS:n kehittymiseen voi liittyä monia mikro-organismeja, *Campylobacter jejuni* on laajimmin tutkittu Guillain–Barrén oireiyhtymään assosioituva patogeeni, koska se usein edeltää diagnoosia. On saatu todisteita siitä, että bakteerien ulomman ytimen lipopolysakkaridi (LPS) voi jäljitellä isäntäganliosideja. GBS:ään liittyvien *C. jejuni*-

serotyypin LPS:n osoitettiin muistuttavan rakenteellisesti ihmisen gangliosideja [187, 188], ja hiirien, rottien ja kaniin alustus edellä mainitulla LPS:llä tuotti vastaavia gangliosidivasta-aineita [189–191].

Tutkimukset ovat osoittaneet, että GBS:ään liittyvät C. jejuniin serotyypit sisältävät todennäköisemmin gangliosidimaisia epitooppeja verrattuna serotyyppeihin, jotka on eristetty C. jejuni -infektoiduista potilaista, joilla on maha-suolitulehdus, mutta joilla ei ole neurologisia oireita. [192,193].

Yuki et al. osoitti, että C. jejuni LPS:llä immunisoiduille kaneille kehittyi raajojen heikkous, joka liittyi vasta - aineisiin gangliosidi GM1:tä vastaan sekä samanlainen perifeerisen hermoston patologia kuin GBS:ssä [194].

**Nämä vasta-aineet voivat ristireagoida M. pneumoniae - bakteerin glykolipidien kanssa [195, 196].**

Myös vasta -aineita GM1:lle on raportoitu [197]. Samoin kuin C. jejuni -infektion jälkeen, Haemophilus influenzae - infektion saaneet potilaat voivat kehittää vasta-aineita bakteeri-LPS:lle, jotka ovat ristireaktiivisia gangliosidin kanssa [198].

**Gangliosidimaisen rakenteen läsnäolo H. influenzaen pinnalla viittaa siihen, että molekyylinen matkiminen voi selittää sen yhteyden GBS-induktioon [199, 200].**



## **MS-tauti (multippeli skleroosi)**

Multippeliskleroosille (MS) on ominaista keskushermoston aksoneja ympäröivän myeliinivaipan tuhoutuminen [201]. Demyelinaatioon liittyy kohonneita CD4+ T -solujen tasoja, jotka ovat spesifisiä tärkeimmille myeliiniproteiineille, ja taudin uskotaan yleensä olevan autoimmuuni [202–204].

MS-taudin laukaisevaa mekanismia ei vielä täysin ymmärretä. Sairastumiseen liittyy 100-200 geenialleelia, alhaiset sikiöaikaiset D-vitamiinitasot, sekä yksi tai useampi laukaiseva ympäristötekijä.

Relapsoivassa-remittoivassa tautimuodossa (RRMS) pahenemisvaiheet liittyvät vahvasti eksogeenisiin infektioihin ja aivan erityisesti ylähengitystieinfektioihin.

Ainakin 24 virustautia on liitetty MS-taudin patogeneesiin [205,206]. Suurin osa assosiaatioista on ollut epäsuoria,

mutta joissakin tutkimuksissa on löydetty todisteita ihmisen kudoksen erityisistä patogeeneistä.

**Tyyppin 6 herpesviruksen antigeenejä löydettiin MS -plakeista, mutta ei muiden neurologisia häiriöitä sairastavien kudoksista [207].**

Muiden neurologisia sairauksia sairastavien potilaiden CSF:ään (selkäydinnesteeseen) verrattuna MS -potilaiden selkäydinnesteessä osoitettiin olevan korkeampi Chlamydia pneumoniae -bakteerin taso [208].

In vitro -tutkimukset ovat myös vahvistaneet yhteyden infektioita aiheuttavien patogeenien ja MS-taudin välillä. MS -potilailla havaitaan aktiivisia MBP -spesifisiä T -soluja [209–211]. Potilailla on havaittu kahdeksaa patogeenistä peräisin olevaa peptidiä, mukaan lukien HSV:n, adenoviruksen ja ihmisen papilloomaviruksen epitoopit, jotka kykenevät aktivoimaan MS-potilaista peräisin olevia MBP-spesifisiä T-soluklooneja [212].

Näiden peptidien havaittiin olevan tehokkaimmin esillä HLA-DR2:n alatyypeissä, jotka liittyvät MS-alttiuteen. Huolimatta siitä, että MS-taudin yhdistäminen johonkin yksittäiseen patogeeniin on vaikeaa, vuosien mittaan raportoitu epidemiologinen näyttö vahvistaa, että ympäristötekijöillä on keskeinen rooli sairauden kehittämisessä, ja se viittaa siihen, että kumulatiivinen altistuminen joillekin mikro -organismeille voi vaikuttaa sairauden kehittymiseen [213–216 ].

Hiljattain tehty tutkimus vahvisti, että samamunaisten identtisten kaksosten konkordanssi on 40% tai vähemmän. Thähn yhdenmukaisuuden asteeseen vaikuttivat ympäristötekijät [217].

MS-taudin tutkimiseen käytetään useita erilaisia jyrsijöiden demyelinaatiomalleja, jotka eivät ole identtisiä ihmisen sairauden kanssa. Suurimmat tartuntamallit hiirillä ovat Theilerin hiiren enkefalomyeliittivirus (TMEV), hiiren

hepatiittivirus (MHV) ja Semliki Forest -virus (SFV).

Jokaisella on erilliset immunopatologiset mekanismit ja ne kuvaavat erilaisia mahdollisia tapoja, joilla patogeenit voivat indusoida MS -taudin. On olemassa kaksi TMEV-kantaa (TMEV-DA ja TMEV-BeAn), jotka aiheuttavat ensimmäisen akuutin harmaan aineen taudin, jota seuraa krooninen etenevä demyelinaatio selkärangan valkoisessa aineessa. Tämä tunnetaan nimellä TMEV-indusoitu demyelinoiva sairaus (TMEV-IDD) [ 205 218 219].

Vaikka nämä kaksi kantaa aiheuttavat hieman erilaisia sairauksia, TMEV-IDD:n keskeiset ominaisuudet (epänormaali kävely ja spastinen raajan halvaus) pysyvät samoina. Aivonsisäinen (i.c.) viruksen injektio johtaa jatkuvaan keskushermostotulehdukseen; tarttuvan viruksen taso on alhainen kroonisen vaiheen aikana, mutta runsaasti RNA:ta ja virusantigeeniä voidaan havaita koko hiiren elinkaaren ajan [220–222].

Immuunivaste käynnistyy esittämällä pysyviä virusantigeenejä keskushermostossa sijaitsevissa APC-soluissa Th1-tyypin CD4+ T-soluille, mutta reaktiivisuus myeliinille ilmenee vasta kliinisten oireiden ilmaantumisen jälkeen (30–35 päivää infektion jälkeen) [223 –226]. Siten TMEV-IDD johtuu epitoopin leviämisestä viruksen determinantteista oman myeliinin determinantteihin.

Mielenkiintoista on, että SJL-hiirillä reaktiivisuus vaikuttaa useisiin myeliinipeptideihin, jotka alkavat immunodominantti-epitoopista ja leviävät myöhempinä ajankohtina muihin hallitseviin myeliinin determinantteihin hierarkkisesti [226, 227]. Toisin kuin TMEV, hiirillä, joihin on siirrostettu neurotrooppisia MHV -kantoja, tulee yksi merkittävä oireinen jakso (ataksia, takaraajan pareesi, halvaus), josta suurin osa toipuu [228].

Keskushermostotulehdus johtaa immuunisolujen tuloon, joka

suurelta osin poistaa viruksen, vaikka pieniä määriä viruksia säilyy [229].

**Demyelinaatio alkaa noin viikon kuluttua infektiosta ja saavuttaa huippunsa viikolla 3, minkä jälkeen leesioden korjaus ja remyelinaatio yleensä tapahtuvat [230–232].**

Tarkka demyelinaatiomekanismi tässä mallissa on jonkin verran kiistanalainen, mutta on viitteitä siitä, että mallissa aiheutuu (sivullisen) myeliinin tuhoutumista immuunivasteella, jonka tarkoitus keskushermostossa on virusinfektion hillitseminen.

MHV-tartunnan saaneiden hiirten keskushermostossa ei havaittu todisteita itsespesifisestä immunitetista [233].

T- ja B-solu-vajavaisilta RAG1-/-hiiriltä, jotka olivat resistenttejä demyelinaatiolle, kehittyi histologinen sairaus [234].

Kemokiinireseptorin knock-out-hiiret (CCR5-/-) osoittivat vähentynyttä demyelinaatiota, joka korreloi vähentyneiden makrofagien kanssa. T-solujen tunkeutumista MHV-tartunnan saaneiden hiirten keskushermostoon ei havaittu [235]. CD4-rajoitetuilla hiirillä oli vähemmän vakava sairaus kuin CD8-rajoitetuilla hiirillä [236 237].

## **Yhteenveto ja ajatuksia**

Immuunijärjestelmä on kehittänyt menetelmiä estääkseen isäntäkudoksen tuhoutumisen. Ei ole yllättävää, että vahva immuunivaste voi häiritä tätä tasapainoa ja johtaa autoimmuunreaktioon.

On olemassa merkittäviä todisteita siitä, että erilaiset patogeeniluokat (bakteerit, virukset ja loiset) osallistuvat autoreaktiivisten immuunivasteiden käynnistämiseen tai lisäämiseen. Todisteet infektion aiheuttaman autoimmuuniteetin

lopullisesta yhteydestä ovat kuitenkin vahvempia tietyissä sairauksissa kuin toisissa.

Väite infektion aiheuttamasta patologiasta on paljon vahvempi sairauksissa, jotka liittyvät yhteen tai kahteen erityiseen patogeeniin kuin sairauksissa, joilla on useita syy-yhteyksiä.

Esimerkiksi se, että *C. jejuni* -infektio on yleinen GBS:n edeltäjä, on vahva näyttö siitä, että tämä tauti on infektion aiheuttama. Sitä vastoin sairauksien, kuten tyypin 1 diabetekseen ja MS-tautiin on liitetty kymmeniä patogeenejä, näyttö ei ole lainkaan yksiselitteinen.

Kaikkein vakuuttavin todiste olisi oireiden katoaminen infektion poistumisen myötä. Tämä koskee Lymen tautia, jossa antibioottihoito lievittää akuuttia niveltulehdusta. Kuitenkin, kuten aiemmin tässä artikkelissa esitettiin, on monia tapoja, joilla taudinaiheuttaja voi aiheuttaa taudin myös sen jälkeen, kun infektio on poistettu.

Tapauksissa, joissa epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että tietyllä osalla tartunnan saaneista ihmisistä on suurempi autoimmunitautien esiintyvyys verrattuna ihmisiin, jotka eivät ole saaneet tartuntaa, vahvistavat infektion aiheuttamaa autoimmuunisuoja-argumenttia.

Vaikka yhteys *S. pyogenes* -infektion ja ihmisten neurologisten häiriöiden välillä on epävarma, se että *S. pyogenes* -homogenaatilla alustetuille hiirille kehittyy liike- ja käyttäytymishäiriöitä, lisää mallin uskottavuutta.

Tapauksissa, joissa on epävarmaa, onko sairauspatologia todella autoimmuuni (kuten uveiitti ja sydänlihastulehdus CVB -infektion jälkeen), eläinmalleilla on ollut ratkaiseva rooli sairauden indusoinnin mahdollisten mekanismien selvittämisessä.

Tietojen puutteet voi olla kyseessä tapauksissa, joissa todisteet infektion ja autoimmuuniteetin yhteydestä ovat



vähäisiä tai ristiriitaisia. Toiset ihmiset voivat olla alttiimpia autoimmuunitaudeille tietyn infektion jälkeen kuin toiset. Jäljittelevät peptidit, jotka ovat peräisin eri tartunta -aineista, voivat saada aikaan tietyn autoimmuunisairauden riippuen tartunnan saaneen yksilön kyvystä esittää erilaisia epitooppeja eri HLA -molekyylinsä yhteydessä.

Näyttö COVID-19 potentiaalisista pitkäaikaisoireista lisääntyy jatkuvasti. Jo nyt tiedetään, että se voi aiheuttaa pitkäkestoisia neurologisia, psykologisia ja kognitiivisia oireita. Pysykää terveinä! Iloista alkavaa syksyä.

## Viitteet

1. Selgrade MK, Cooper GS, Germolec DR, Heindel JJ. Linking environmental agents and autoimmune disease: an agenda for future research. *Environ Health Perspect.* 1999;107(Suppl. 5):811–3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
2. Woodruff JF. Viral myocarditis. *Am J Pathol.* 1980;101:425–84. A review. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
3. Bowles NE, Richardson PJ, Olsen EG, Archard LC. Detection of Coxsackie-B-virus-specific RNA sequences in myocardial biopsy samples from patients with myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Lancet.* 1986;1:1120–3. [PubMed] [Google Scholar]
4. Pauschinger M, Doerner A, Kuehl U, et al. Enteroviral RNA replication in the myocardium of patients with left ventricular dysfunction and clinically suspected myocarditis. *Circulation.* 1999;99:889–95. [PubMed] [Google Scholar]
5. Fairweather D, Kaya Z, Shellam GR, Lawson CM, Rose NR. From infection to autoimmunity. *J Autoimmun.* 2001;16:175–86. [PubMed] [Google Scholar]

6. Herzum M, Ruppert V, Kuytz B, Jomaa H, Nakamura I, Maisch B. Coxsackievirus B3 infection leads to cell death of cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 1994;26:907–13. [PubMed] [Google Scholar]
7. McManus BM, Chow LH, Wilson JE, et al. Direct myocardial injury by enterovirus: a central role in the evolution of murine myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993;68:159–69. [PubMed] [Google Scholar]
8. Chow LH, Beisel KW, McManus BM. Enteroviral infection of mice with severe combined immunodeficiency. *Lab Invest.* 1992;66:24–31. Evidence for direct viral pathogenesis of myocardial injury. [PubMed] [Google Scholar]
9. Si X, Wang Y, Wong J, Zhang J, McManus BM, Luo H. Dysregulation of the ubiquitin–proteasome system by curcumin suppresses coxsackievirus B3 replication. *J Virol.* 2007;81:3142–50. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
10. Luo H, Zhang J, Cheung C, Suarez A, McManus BM, Yang D. Proteasome inhibition reduces coxsackievirus B3 replication in murine cardiomyocytes. *Am J Pathol.* 2003;163:381–5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
11. Luo H, Zhang J, Dastvan F, et al. Ubiquitin-dependent proteolysis of cyclin D1 is associated with coxsackievirus-induced cell growth arrest. *J Virol.* 2003;77:1–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
12. Woodruff JF, Woodruff JJ. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease. *J Immunol.* 1974;113:1726–34. [PubMed] [Google Scholar]
13. Hashimoto I, Komatsu T. Myocardial changes after infection with Coxsackie virus B3 in nude mice. *Br J Exp Pathol.* 1978;59:13–20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
14. Guthrie M, Lodge PA, Huber SA. Cardiac injury in

myocarditis induced by Coxsackievirus group B, type 3 in Balb/c mice is mediated by Lyt 2 + cytolytic lymphocytes. *Cell Immunol.* 1984;88:558–67. [PubMed] [Google Scholar]

15. Huber SA. Coxsackievirus-induced myocarditis is dependent on distinct immunopathogenic responses in different strains of mice. *Lab Invest.* 1997;76:691–701. [PubMed] [Google Scholar]

16. Henke A, Huber S, Stelzner A, Whitton JL. The role of CD8+ T lymphocytes in coxsackievirus B3-induced myocarditis. *J Virol.* 1995;69:6720–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

17. Gauntt CJ, Arizpe HM, Higdon AL, et al. Molecular mimicry, anti-coxsackievirus B3 neutralizing monoclonal antibodies, and myocarditis. *J Immunol.* 1995;154:2983–95. [PubMed] [Google Scholar]

18. Gauntt CJ, Higdon AL, Arizpe HM, et al. Epitopes shared between coxsackievirus B3 (CVB3) and normal heart tissue contribute to CVB3-induced murine myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993;68:129–34. [PubMed] [Google Scholar]

19. Huber SA. Autoimmunity in myocarditis: relevance of animal models. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;83:93–102. [PubMed] [Google Scholar]

20. Huber SA, Moraska A, Cunningham M. Alterations in major histocompatibility complex association of myocarditis induced by coxsackievirus B3 mutants selected with monoclonal antibodies to group A streptococci. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994;91:5543–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

21. Rose NR, Hill SL. The pathogenesis of postinfectious myocarditis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;80:S92–9. [PubMed] [Google Scholar]

22. Tam PE, Fontana DR, Messner RP. Coxsackievirus B1-induced chronic inflammatory myopathy: differences in induction of

autoantibodies to muscle and nuclear antigens by cloned myopathic and amyopathic viruses. *J Lab Clin Med*. 2003;142:196–204. [PubMed] [Google Scholar]

23. Whitton JL, Feuer R. Myocarditis, microbes and autoimmunity. *Autoimmunity*. 2004;37:375–86. [PubMed] [Google Scholar]

24. Schwimmbeck PL, Bigalke B, Schulze K, Pauschinger M, Kuhl U, Schultheiss HP. The humoral immune response in viral heart disease: characterization and pathophysiological significance of antibodies. *Med Microbiol Immunol*. 2004;193:115–9. [PubMed] [Google Scholar]

25. Bengtsson E, Birke G, Wingstrand H. Acute non-specific myocarditis in scarlet fever and acute haemolytic tonsillitis. A clinical investigation of 3,069 cases of scarlet fever, 798 cases of acute tonsillitis, and 333 cases of haemolytic streptococcus carriers. *Cardiologia*. 1951;18:360–74. [PubMed] [Google Scholar]

26. Friedman I, Laufer A, Ron N, Davies AM. Experimental myocarditis: *in vitro* and *in vivo* studies of lymphocytes sensitized to heart extracts and group A streptococci. *Immunology*. 1971;20:225–32. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

27. Cunningham MW, McCormack JM, Talaber LR, et al. Human monoclonal antibodies reactive with antigens of the group A Streptococcus and human heart. *J Immunol*. 1988;141:2760–6. [PubMed] [Google Scholar]

28. Adderson EE, Shikhman AR, Ward KE, Cunningham MW. Molecular analysis of polyreactive monoclonal antibodies from rheumatic carditis: human anti-N-acetylglucosamine/anti-myosin antibody V region genes. *J Immunol*. 1998;161:2020–31. [PubMed] [Google Scholar]

29. Mertens NM, Galvin JE, Adderson EE, Cunningham MW.

Molecular analysis of cross-reactive anti-myosin/anti-streptococcal mouse monoclonal antibodies. *Mol Immunol.* 2000;37:901–13. [PubMed] [Google Scholar]

30. Cunningham MW, McCormack JM, Fenderson PG, Ho MK, Beachey EH, Dale JB. Human and murine antibodies cross-reactive with streptococcal M protein and myosin recognize the sequence GLN-LYS-SER-LYS-GLN in M protein. *J Immunol.* 1989;143:2677–83. [PubMed] [Google Scholar]

31. Fenderson PG, Fischetti VA, Cunningham MW. Tropomyosin shares immunologic epitopes with group A streptococcal M proteins. *J Immunol.* 1989;142:2475–81. [PubMed] [Google Scholar]

32. Galvin JE, Hemric ME, Ward K, Cunningham MW. Cytotoxic mAb from rheumatic carditis recognizes heart valves and laminin. *J Clin Invest.* 2000;106:217–24. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

33. Ellis NM, Li Y, Hildebrand W, Fischetti VA, Cunningham MW. T cell mimicry and epitope specificity of cross-reactive T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol.* 2005;175:5448–56. [PubMed] [Google Scholar]

34. Fae KC, da Silva DD, Oshiro SE, et al. Mimicry in recognition of cardiac myosin peptides by heart-intralesional T cell clones from rheumatic heart disease. *J Immunol.* 2006;176:5662–70. [PubMed] [Google Scholar]

35. Raizada V, Williams RC, Jr., Chopra P, et al. Tissue distribution of lymphocytes in rheumatic heart valves as defined by monoclonal anti-T cell antibodies. *Am J Med.* 1983;74:90–6. [PubMed] [Google Scholar]

36. Guilherme L, Oshiro SE, Fae KC, et al. T-cell reactivity against streptococcal antigens in the periphery mirrors reactivity of heart-infiltrating T lymphocytes in rheumatic heart disease patients. *Infect Immun.* 2001;69:5345–51. [PMC

free article] [PubMed] [Google Scholar]

37. Cunningham MW, Antone SM, Smart M, Liu R, Kosanke S. Molecular analysis of human cardiac myosin-cross-reactive B- and T-cell epitopes of the group A streptococcal M5 protein. *Infect Immun*. 1997;65:3913–23. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

38. Quinn A, Kosanke S, Fischetti VA, Factor SM, Cunningham MW. Induction of autoimmune valvular heart disease by recombinant streptococcal m protein. *Infect Immun*. 2001;69:4072–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

39. Murphy GE, Swift HF. The induction of rheumatic-like cardiac lesions in rabbits by repeated focal infections with group A streptococci; comparison with the cardiac lesions of serum disease. *J Exp Med*. 1950;91:485–98. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

40. Cromartie WJ, Craddock JG. Rheumatic-like cardiac lesions in mice. *Science*. 1966;154:285–7. [PubMed] [Google Scholar]

41. Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, et al. Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology*. 1998;50:1618–24. [PubMed] [Google Scholar]

42. Pavone P, Bianchini R, Parano E, et al. Anti-brain antibodies in PANDAS versus uncomplicated streptococcal infection. *Pediatr Neurol*. 2004;30:107–10. [PubMed] [Google Scholar]

43. Kurlan R. Tourette's syndrome and 'PANDAS': will the relation bear out? Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection. *Neurology*. 1998;50:1530–4. [PubMed] [Google Scholar]

44. Snider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:359–65. [PubMed] [Google Scholar]

45. Bronze MS, Dale JB. Epitopes of streptococcal M proteins that evoke antibodies that cross-react with human brain. *J Immunol.* 1993;151:2820–8. [PubMed] [Google Scholar]
46. Husby G, van de Rijn I, Zabriskie JB, Abdin ZH, Williams RC., Jr. Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med.* 1976;144:1094–110. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
47. Kirvan CA, Swedo SE, Heuser JS, Cunningham MW. Mimicry and autoantibody-mediated neuronal cell signaling in Sydenham chorea. *Nat Med.* 2003;9:914–20. [PubMed] [Google Scholar]
48. Kirvan CA, Swedo SE, Snider LA, Cunningham MW. Antibody-mediated neuronal cell signaling in behavior and movement disorders. *J Neuroimmunol.* 2006;179:173–9. [PubMed] [Google Scholar]
49. Kirvan CA, Cox CJ, Swedo SE, Cunningham MW. Tubulin is a neuronal target of autoantibodies in Sydenham's chorea. *J Immunol.* 2007;178:7412–21. [PubMed] [Google Scholar]
50. Hoffman KL, Hornig M, Yaddanapudi K, Jabado O, Lipkin WI. A murine model for neuropsychiatric disorders associated with group A beta-hemolytic streptococcal infection. *J Neurosci.* 2004;24:1780–91. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
51. Soares MB, Santos RR. Immunopathology of cardiomyopathy in the experimental Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 1999;94(Suppl. 1):257–62. [PubMed] [Google Scholar]
52. Leon JS, Engman DM. The significance of autoimmunity in the pathogenesis of Chagas heart disease. *Front Biosci.* 2003;8:e315–22. [PubMed] [Google Scholar]
53. Cunha-Neto E, Bilate AM, Hyland KV, Fonseca SG, Kalil J, Engman DM. Induction of cardiac autoimmunity in Chagas heart disease: a case for molecular mimicry. *Autoimmunity.*

2006;39:41–54. [PubMed] [Google Scholar]

54. Sartori AM, Shikanai-Yasuda MA, Amato Neto V, Lopes MH. Follow-up of 18 patients with human immunodeficiency virus infection and chronic Chagas' disease, with reactivation of Chagas' disease causing cardiac disease in three patients. *Clin Infect Dis*. 1998;26:177–9. [PubMed] [Google Scholar]

55. Pereira JB, Wilcox HP, Coura JR. The evolution of chronic chagasic cardiopathy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992;25:101–8. I. The influence of parasitemia. [PubMed] [Google Scholar]

56. Elias FE, Vigliano CA, Laguens RP, Levin MJ, Berek C. Analysis of the presence of *Trypanosoma cruzi* in the heart tissue of three patients with chronic Chagas' heart disease. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68:242–7. [PubMed] [Google Scholar]

57. Higuchi ML, De Moraes CF, Pereira Barreto AC, et al. The role of active myocarditis in the development of heart failure in chronic Chagas' disease: a study based on endomyocardial biopsies. *Clin Cardiol*. 1987;10:665–70. [PubMed] [Google Scholar]

58. Abel LC, Rizzo LV, Ianni B, et al. Chronic Chagas' disease cardiomyopathy patients display an increased IFN-gamma response to *Trypanosoma cruzi* infection. *J Autoimmun*. 2001;17:99–107. [PubMed] [Google Scholar]

59. Reis MM, Higuchi Mde L, Benvenuti LA, et al. An *in situ* quantitative immunohistochemical study of cytokines and IL-2R+ in chronic human chagasic myocarditis: correlation with the presence of myocardial *Trypanosoma cruzi* antigens. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;83:165–72. [PubMed] [Google Scholar]

60. Cunha-Neto E, Dzau VJ, Allen PD, et al. Cardiac gene expression profiling provides evidence for cytokinopathy as a molecular mechanism in Chagas' disease cardiomyopathy. *Am J Pathol*. 2005;167:305–13. [PMC free article] [PubMed] [Google



Scholar]

61. Teixeira AR, Teixeira G, Macedo V, Prata A. *Trypanosoma cruzi*-sensitized T-lymphocyte mediated 51CR release from human heart cells in Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg.* 1978;27:1097–107. [PubMed] [Google Scholar]

62. Todd CW, Todd NR, Guimaraes AC. Do lymphocytes from Chagasic patients respond to heart antigens? *Infect Immun.* 1983;40:832–5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

63. Mosca W, Plaja J, Hubsch R, Cedillos R. Longitudinal study of immune response in human Chagas' disease. *J Clin Microbiol.* 1985;22:438–41. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

64. Gruber A, Zingales B. *Trypanosoma cruzi*: characterization of two recombinant antigens with potential application in the diagnosis of Chagas' disease. *Exp Parasitol.* 1993;76:1–12. [PubMed] [Google Scholar]

65. Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, et al. Autoimmunity in Chagas disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope crossreactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995;92:3541–5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

66. Cunha-Neto E, Coelho V, Guilherme L, Fiorelli A, Stolf N, Kalil J. Autoimmunity in Chagas' disease. *J Clin Invest.* 1996;98:1709–12. Identification of cardiac myosin-B13 *Trypanosoma cruzi* protein crossreactive T cell clones in heart lesions of a chronic Chagas' cardiomyopathy patient. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

67. Abel LC, Kalil J, Cunha Neto E. Molecular mimicry between cardiac myosin and *Trypanosoma cruzi* antigen B13: identification of a B13-driven human T cell clone that recognizes cardiac myosin. *Braz J Med Biol Res.* 1997;30:1305–8. [PubMed] [Google Scholar]

68. Lannes-Vieira J. *Trypanosoma cruzi*-elicited CD8+ T cell-mediated myocarditis: chemokine receptors and adhesion molecules as potential therapeutic targets to control chronic inflammation? Mem Inst Oswaldo Cruz. 2003;98:299–304. [PubMed] [Google Scholar]
69. Rizzo LV, Cunha-Neto E, Teixeira AR. Autoimmunity in Chagas' disease: specific inhibition of reactivity of CD4+ T cells against myosin in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. Infect Immun. 1989;57:2640–4. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
70. dos Santos RR, Rossi MA, Laus JL, Silva JS, Savino W, Mengel J. Anti-CD4 abrogates rejection and reestablishes long-term tolerance to syngeneic newborn hearts grafted in mice chronically infected with *Trypanosoma cruzi*. J Exp Med. 1992;175:29–39. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
71. Ribeiro-Dos-Santos R, Mengel JO, Postol E, et al. A heart-specific CD4+ T-cell line obtained from a chronic chagasic mouse induces carditis in heart-immunized mice and rejection of normal heart transplants in the absence of *Trypanosoma cruzi*. Parasite Immunol. 2001;23:93–101. [PubMed] [Google Scholar]
72. Girones N, Rodriguez CI, Carrasco-Marin E, Hernaez RF, de Rego JL, Fresno M. Dominant T- and B-cell epitopes in an autoantigen linked to Chagas' disease. J Clin Invest. 2001;107:985–93. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
73. Oliveira MF, Bijovsky AT, Carvalho TU, de Souza W, Alves MJ, Colli W. A monoclonal antibody to *Trypanosoma cruzi* trypomastigotes recognizes a myosin tail epitope. Parasitol Res. 2001;87:1043–9. [PubMed] [Google Scholar]
74. Giordanengo L, Guinazu N, Stempin C, Fretes R, Cerban F, Gea S. Cruzipain, a major *Trypanosoma cruzi* antigen, conditions the host immune response in favor of parasite. Eur J Immunol. 2002;32:1003–11. [PubMed] [Google Scholar]

75. McCormick TS, Rowland EC. *Trypanosoma cruzi*: cross-reactive anti-heart autoantibodies produced during infection in mice. *Exp Parasitol*. 1989;69:393–401. [PubMed] [Google Scholar]
76. Leon JS, Daniels MD, Toriello KM, Wang K, Engman DM. A cardiac myosin-specific autoimmune response is induced by immunization with *Trypanosoma cruzi* proteins. *Infect Immun*. 2004;72:3410–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
77. Leon JS, Godsel LM, Wang K, Engman DM. Cardiac myosin autoimmunity in acute Chagas' heart disease. *Infect Immun*. 2001;69:5643–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
78. Meneghelli UG. Chagasic enteropathy. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2004;37:252–60. [PubMed] [Google Scholar]
79. Van Voorhis WC, Eisen H. FL-160: a surface antigen of *Trypanosoma cruzi* that mimics mammalian nervous tissue. *J Exp Med*. 1989;169:641–52. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
80. Van Voorhis WC, Barrett L, Koelling R, Farr AG. FL-160 proteins of *Trypanosoma cruzi* are expressed from a multigene family and contain two distinct epitopes that mimic nervous tissues. *J Exp Med*. 1993;178:681–94. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
81. Van Voorhis WC, Schlekewy L, Trong HL. Molecular mimicry by *Trypanosoma cruzi*: the F1-160 epitope that mimics mammalian nerve can be mapped to a 12-amino acid peptide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:5993–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
82. Petry K, Eisen H. Chemical characterization of epitopes common to *Trypanosoma cruzi* and mammalian nervous cells. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1988;83(Suppl. 1):498–501. [PubMed] [Google Scholar]

83. Gea S, Ordonez P, Cerban F, Iosa D, Chizzolini C, Vottero-Cima E. Chagas' disease cardioneuropathy: association of anti-*Trypanosoma cruzi* and anti-sciatic nerve antibodies. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;49:581–8. [PubMed] [Google Scholar]
84. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med.* 1987;107:725–31. [PubMed] [Google Scholar]
85. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med.* 1994;330:229–34. [PubMed] [Google Scholar]
86. Steere AC, Levin RE, Molloy PJ, Kalish RA, Abraham JH, 3rd, Liu NY, Schmid CH. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:878–88. [PubMed] [Google Scholar]
87. Carlson D, Hernandez J, Bloom BJ, Coburn J, Aversa JM, Steere AC. Lack of *Borrelia burgdorferi* DNA in synovial samples from patients with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:2705–9. [PubMed] [Google Scholar]
88. Malawista SE. Resolution of Lyme arthritis, acute or prolonged: a new look. *Inflammation.* 2000;24:493–504. [PubMed] [Google Scholar]
89. Chen J, Field JA, Glickstein L, Molloy PJ, Huber BT, Steere AC. Association of antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis with T cell responses to dominant epitopes of outer surface protein A of *Borrelia burgdorferi*. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1813–22. [PubMed] [Google Scholar]
90. Lengl-Janssen B, Strauss AF, Steere AC, Kamradt T. The T helper cell response in Lyme arthritis: differential recognition of *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A in patients with treatment-resistant or treatment-responsive Lyme

arthritis. *J Exp Med*. 1994;180:2069–78. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

91. Kalish RA, Leong JM, Steere AC. Association of treatment-resistant chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and antibody reactivity to OspA and OspB of *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*. 1993;61:2774–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

92. Kalish RA, Leong JM, Steere AC. Early and late antibody responses to full-length and truncated constructs of outer surface protein A of *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease. *Infect Immun*. 1995;63:2228–35. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

93. Akin E, McHugh GL, Flavell RA, Fikrig E, Steere AC. The immunoglobulin (IgG) antibody response to OspA and OspB correlates with severe and prolonged Lyme arthritis and the IgG response to P35 correlates with mild and brief arthritis. *Infect Immun*. 1999;67:173–81. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

94. Meyer AL, Trollmo C, Crawford F, et al. Direct enumeration of *Borrelia*-reactive CD4 T cells *ex vivo* by using MHC class II tetramers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:11433–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

95. Steere AC, Gross D, Meyer AL, Huber BT. Autoimmune mechanisms in antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *J Autoimmun*. 2001;16:263–8. [PubMed] [Google Scholar]

96. Gross DM, Forsthuber T, Tary-Lehmann M, et al. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis. *Science*. 1998;281:703–6. [PubMed] [Google Scholar]

97. Akin E, Aversa J, Steere AC. Expression of adhesion molecules in synovia of patients with treatment-resistant Lyme arthritis. *Infect Immun*. 2001;69:1774–80. [PMC free article]

[PubMed] [Google Scholar]

98. Trollmo C, Meyer AL, Steere AC, Hafler DA, Huber BT. Molecular mimicry in Lyme arthritis demonstrated at the single cell level: LFA-1 alpha L is a partial agonist for outer surface protein A-reactive T cells. *J Immunol.* 2001;166:5286–91. [PubMed] [Google Scholar]

99. Steere AC, Falk B, Drouin EE, Baxter-Lowe LA, Hammer J, Nepom GT. Binding of outer surface protein A and human lymphocyte function-associated antigen 1 peptides to HLA-DR molecules associated with antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:534–40. [PubMed] [Google Scholar]

100. Kalish RS, Wood JA, Golde W, et al. Human T lymphocyte response to *Borrelia burgdorferi* infection: no correlation between human leukocyte function antigen type 1 peptide response and clinical status. *J Infect Dis.* 2003;187:102–8. [PubMed] [Google Scholar]

101. Maier B, Molinger M, Cope AP, et al. Multiple cross-reactive self-ligands for *Borrelia burgdorferi*-specific HLA-DR4-restricted T cells. *Eur J Immunol.* 2000;30:448–57. [PubMed] [Google Scholar]

102. Barthold SW, Moody KD, Terwilliger GA, Duray PH, Jacoby RO, Steere AC. Experimental Lyme arthritis in rats infected with *Borrelia burgdorferi*. *J Infect Dis.* 1988;157:842–6. [PubMed] [Google Scholar]

103. Barthold SW, Beck DS, Hansen GM, Terwilliger GA, Moody KD. Lyme borreliosis in selected strains and ages of laboratory mice. *J Infect Dis.* 1990;162:133–8. [PubMed] [Google Scholar]

104. Ma Y, Seiler KP, Eichwald EJ, Weis JH, Teuscher C, Weis JJ. Distinct characteristics of resistance to *Borrelia burgdorferi*-induced arthritis in C57BL/6N mice. *Infect Immun.*

1998;66:161–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

105. Schaible UE, Kramer MD, Museteanu C, Zimmer G, Mossmann H, Simon MM. The severe combined immunodeficiency (scid) mouse. A laboratory model for the analysis of Lyme arthritis and carditis. *J Exp Med*. 1989;170:1427–32. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

106. Barthold SW, de Souza M. Exacerbation of Lyme arthritis in beige mice. *J Infect Dis*. 1995;172:778–84. [PubMed] [Google Scholar]

107. Anguita J, Rincon M, Samanta S, Barthold SW, Flavell RA, Fikrig E. *Borrelia burgdorferi*-infected, interleukin-6-deficient mice have decreased Th2 responses and increased Lyme arthritis. *J Infect Dis*. 1998;178:1512–5. [PubMed] [Google Scholar]

108. Brown JP, Zachary JF, Teuscher C, Weis JJ, Wooten RM. Dual role of interleukin-10 in murine Lyme disease: regulation of arthritis severity and host defense. *Infect Immun*. 1999;67:5142–50. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

109. McKisic MD, Redmond WL, Barthold SW. Cutting edge: T cell-mediated pathology in murine Lyme borreliosis. *J Immunol*. 2000;164:6096–9. [PubMed] [Google Scholar]

110. Sigal LH. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol*. 1997;15:63–92. [PubMed] [Google Scholar]

111. Sigal LH, Tatum AH. Lyme disease patients' serum contains IgM antibodies to *Borrelia burgdorferi* that cross-react with neuronal antigens. *Neurology*. 1988;38:1439–42. [PubMed] [Google Scholar]

112. Wang WZ, Fredrikson S, Sun JB, Link H. Lyme neuroborreliosis: evidence for persistent up-regulation of *Borrelia burgdorferi*-reactive cells secreting interferon-

gamma. Scand J Immunol. 1995;42:694–700. [PubMed] [Google Scholar]

113. Garcia-Monco JC, Coleman JL, Benach JL. Antibodies to myelin basic protein in Lyme disease. J Infect Dis. 1988;158:667–8. [PubMed] [Google Scholar]

114. Sigal LH. Cross-reactivity between *Borrelia burgdorferi* flagellin and a human axonal 64,000 molecular weight protein. J Infect Dis. 1993;167:1372–8. [PubMed] [Google Scholar]

115. Dai Z, Lackland H, Stein S, et al. Molecular mimicry in Lyme disease: monoclonal antibody H9724 to B. Biochim Biophys Acta. 1993;1181:97–100. burgdorferi flagellin specifically detects chaperonin-HSP60. [PubMed] [Google Scholar]

116. Fikrig E, Berland R, Chen M, Williams S, Sigal LH, Flavell RA. Serologic response to the *Borrelia burgdorferi* flagellin demonstrates an epitope common to a neuroblastoma cell line. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:183–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

117. Sigal LH, Williams S. A monoclonal antibody to *Borrelia burgdorferi* flagellin modifies neuroblastoma cell neuritogenesis *in vitro*: a possible role for autoimmunity in the neuropathy of Lyme disease. Infect Immun. 1997;65:1722–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

118. Alaedini A, Latov N. Antibodies against OspA epitopes of *Borrelia burgdorferi* cross-react with neural tissue. J Neuroimmunol. 2005;159:192–5. [PubMed] [Google Scholar]

119. Hemmer B, Gran B, Zhao Y, et al. Identification of candidate T-cell epitopes and molecular mimics in chronic Lyme disease. Nat Med. 1999;5:1375–82. [PubMed] [Google Scholar]

120. Pachner AR, Cadavid D, Shu G, et al. Central and peripheral nervous system infection, immunity, and inflammation in the NHP model of Lyme borreliosis. Ann Neurol.



2001;50:330–8. [PubMed] [Google Scholar]

121. Ramesh G, Alvarez AL, Roberts ED, et al. Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: *Borrelia burgdorferi* lipoproteins induce both proliferation and apoptosis in rhesus monkey astrocytes. *Eur J Immunol*. 2003;33:2539–50. [PubMed] [Google Scholar]

122. Steiner I. Treating post Lyme disease: trying to solve one equation with too many unknowns. *Neurology*. 2003;60:1888–9. [PubMed] [Google Scholar]

123. Liesegang TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1160–5. Natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982. [PubMed] [Google Scholar]

124. Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea*. 1999;18:127–43. [PubMed] [Google Scholar]

125. Heiligenhaus A, Steuhl KP. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1999;237:435–8. [PubMed] [Google Scholar]

126. Fenton RR, Molesworth-Kenyon S, Oakes JE, Lausch RN. Linkage of IL-6 with neutrophil chemoattractant expression in virus-induced ocular inflammation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:737–43. [PubMed] [Google Scholar]

127. Lausch RN, Chen SH, Tumpey TM, Su YH, Oakes JE. Early cytokine synthesis in the excised mouse cornea. *J Interferon Cytokine Res*. 1996;16:35–40. [PubMed] [Google Scholar]

128. Staats HF, Lausch RN. Cytokine expression *in vivo* during murine herpetic stromal keratitis. Effect of protective antibody therapy. *J Immunol*. 1993;151:277–83. [PubMed] [Google Scholar]

129. Tumpey TM, Chen SH, Oakes JE, Lausch RN. Neutrophil-

mediated suppression of virus replication after herpes simplex virus type 1 infection of the murine cornea. *J Virol.* 1996;70:898–904. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

130. Thomas J, Gangappa S, Kanangat S, Rouse BT. On the essential involvement of neutrophils in the immunopathologic disease: herpetic stromal keratitis. *J Immunol.* 1997;158:1383–91. [PubMed] [Google Scholar]

131. Hendricks RL, Tumpey TM, Finnegan A. IFN-gamma and IL-2 are protective in the skin but pathologic in the corneas of HSV-1-infected mice. *J Immunol.* 1992;149:3023–8. [PubMed] [Google Scholar]

132. Bauer D, Mrzyk S, Van Rooijen N, Steuhl KP, Heiligenhaus A. Incidence and severity of herpetic stromal keratitis: impaired by the depletion of lymph node macrophages. *Exp Eye Res.* 2001;72:261–9. [PubMed] [Google Scholar]

133. Habu S, Akamatsu K, Tamaoki N, Okumura K. *In vivo* significance of NK cell on resistance against virus (HSV-1) infections in mice. *J Immunol.* 1984;133:2743–7. [PubMed] [Google Scholar]

134. Zisman B, Hirsch MS, Allison AC. Selective effects of anti-macrophage serum, silica and anti-lymphocyte serum on pathogenesis of herpes virus infection of young adult mice. *J Immunol.* 1970;104:1155–9. [PubMed] [Google Scholar]

135. Bouley DM, Kanangat S, Wire W, Rouse BT. Characterization of herpes simplex virus type-1 infection and herpetic stromal keratitis development in IFN-gamma knockout mice. *J Immunol.* 1995;155:3964–71. [PubMed] [Google Scholar]

136. Tang Q, Hendricks RL. Interferon gamma regulates platelet endothelial cell adhesion molecule 1 expression and neutrophil infiltration into herpes simplex virus-infected mouse corneas. *J Exp Med.* 1996;184:1435–47. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

137. Streilein JW, Dana MR, Ksander BR. Immunity causing blindness: five different paths to herpes stromal keratitis. *Immunol Today*. 1997;18:443–9. [PubMed] [Google Scholar]
138. Halford WP, Gebhardt BM, Carr DJ. Persistent cytokine expression in trigeminal ganglion latently infected with herpes simplex virus type 1. *J Immunol*. 1996;157:3542–9. [PubMed] [Google Scholar]
139. Gangappa S, Babu JS, Thomas J, Daheshia M, Rouse BT. Virus-induced immunoinflammatory lesions in the absence of viral antigen recognition. *J Immunol*. 1998;161:4289–300. [PubMed] [Google Scholar]
140. Maggs DJ, Chang E, Nasisse MP, Mitchell WJ. Persistence of herpes simplex virus type 1 DNA in chronic conjunctival and eyelid lesions of mice. *J Virol*. 1998;72:9166–72. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
141. Lundberg P, Welander P, Han X, Cantin E. Herpes simplex virus type 1 DNA is immunostimulatory *in vitro* and *in vivo*. *J Virol*. 2003;77:11158–69. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
142. Zhao ZS, Granucci F, Yeh L, Schaffer PA, Cantor H. Molecular mimicry by herpes simplex virus-type 1: autoimmune disease after viral infection. *Science*. 1998;279:1344–7. [PubMed] [Google Scholar]
143. Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Huster KM, et al. Analysis of the relationship between viral infection and autoimmune disease. *Immun*. 2001;15:137–47. [PubMed] [Google Scholar]
144. Verjans GM, Remeijer L, Mooy CM, Osterhaus AD. Herpes simplex virus-specific T cells infiltrate the cornea of patients with herpetic stromal keratitis: no evidence for autoreactive T cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:2607–12. [PubMed] [Google Scholar]

145. Koelle DM, Reymond SN, Chen H, et al. Tegment-specific, virus-reactive CD4 T cells localize to the cornea in herpes simplex virus interstitial keratitis in humans. *J Virol*. 2000;74:10930–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
146. Babu JS, Thomas J, Kanangat S, Morrison LA, Knipe DM, Rouse BT. Viral replication is required for induction of ocular immunopathology by herpes simplex virus. *J Virol*. 1996;70:101–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
147. Durrani OM, Meads CA, Murray PI. Uveitis: a potentially blinding disease. *Ophthalmologica*. 2004;218:223–36. [PubMed] [Google Scholar]
148. Martin TM, Kurz DE, Rosenbaum JT. Genetics of uveitis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16:555–65. [PubMed] [Google Scholar]
149. de Smet MD, Yamamoto JH, Mochizuki M, et al. Cellular immune responses of patients with uveitis to retinal antigens and their fragments. *Am J Ophthalmol*. 1990;110:135–42. [PubMed] [Google Scholar]
150. Doekes G, van der Gaag R, Rothova A, et al. Humoral and cellular immune responsiveness to human S-antigen in uveitis. *Curr Eye Res*. 1987;6:909–19. [PubMed] [Google Scholar]
151. Singh VK, Yamaki K, Abe T, Shinohara T. Molecular mimicry between uveitopathogenic site of retinal S-antigen and *Escherichia coli* protein: induction of experimental autoimmune uveitis and lymphocyte cross-reaction. *Cell Immunol*. 1989;122:262–73. [PubMed] [Google Scholar]
152. Singh VK, Kalra HK, Yamaki K, Abe T, Donoso LA, Shinohara T. Molecular mimicry between a uveitopathogenic site of S-antigen and viral peptides. *J Immunol*. 1990;144:1282–7. Induction of experimental autoimmune uveitis in Lewis rats. [PubMed] [Google Scholar]

153. Wildner G, Diedrichs-Mohring M. Autoimmune uveitis induced by molecular mimicry of peptides from rotavirus, bovine casein and retinal S-antigen. *Eur J Immunol*. 2003;33:2577–87. [PubMed] [Google Scholar]
154. Lashkevich VA, Koroleva GA, Lukashev AN, Denisova EV, Katargina LA. Enterovirus uveitis. *Rev Med Virol*. 2004;14:241–54. [PubMed] [Google Scholar]
155. Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia*. 1992;35:1060–7. [PubMed] [Google Scholar]
156. Kyvik KO, Green A, Beck-Nielsen H. Concordance rates of insulin dependent diabetes mellitus: a population based study of young Danish twins. *BMJ*. 1995;311:913–7. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
157. Jun HS, Yoon JW. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19:8–31. [PubMed] [Google Scholar]
158. McIntosh ED, Menser MA. A fifty-year follow-up of congenital rubella. *Lancet*. 1992;340:414–5. [PubMed] [Google Scholar]
159. Ginsberg-Fellner F, Witt ME, Yagihashi S, et al. Congenital rubella syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia*. 1984;27(Suppl.):87–9. [PubMed] [Google Scholar]
160. Pak CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet*. 1988;2:1–4. [PubMed] [Google Scholar]
161. Pak CY, Cha CY, Rajotte RV, McArthur RG, Yoon JW. Human

pancreatic islet cell specific 38 kilodalton autoantigen identified by cytomegalovirus-induced monoclonal islet cell autoantibody. *Diabetologia*. 1990;33:569–72. [PubMed] [Google Scholar]

162. Gamble DR. Relation of antecedent illness to development of diabetes in children. *BMJ*. 1980;281:99–101. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

163. Helmke K, Otten A, Willems W. Islet cell antibodies in children with mumps infection. *Lancet*. 1980;2:211–2. [PubMed] [Google Scholar]

164. Frisk G, Fohlman J, Kobbah M, et al. High frequency of Coxsackie-B-virus-specific IgM in children developing type I diabetes during a period of high diabetes morbidity. *J Med Virol*. 1985;17:219–27. [PubMed] [Google Scholar]

165. Hyoty H, Hiltunen M, Knip M, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus infections in the pathogenesis of IDDM. *Diabetes*. 1995;44:652–7. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. [PubMed] [Google Scholar]

166. Schloot NC, Willemen SJ, Duinkerken G, Drijfhout JW, de Vries RR, Roep BO. Molecular mimicry in type 1 diabetes mellitus revisited: T-cell clones to GAD65 peptides with sequence homology to Coxsackie or proinsulin peptides do not crossreact with homologous counterpart. *Hum Immunol*. 2001;62:299–309. [PubMed] [Google Scholar]

167. Sarugeri E, Dozio N, Meschi F, Pastore MR, Bonifacio E. T cell responses to type 1 diabetes related peptides sharing homologous regions. *J Mol Med*. 2001;79:213–20. [PubMed] [Google Scholar]

168. Ou D, Mitchell LA, Metzger DL, Gillam S, Tingle AJ. Cross-reactive rubella virus and glutamic acid decarboxylase (65 and 67) protein determinants recognised by T cells of

patients with type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43:750–62. [PubMed] [Google Scholar]

169. Karounos DG, Wolinsky JS, Thomas JW. Monoclonal antibody to rubella virus capsid protein recognizes a beta-cell antigen. *J Immunol*. 1993;150:3080–5. [PubMed] [Google Scholar]

170. Hiemstra HS, Schloot NC, van Veelen PA, et al. Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell crossreactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:3988–91. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

171. Cavallo MG, Baroni MG, Toto A, et al. Viral infection induces cytokine release by beta islet cells. *Immunology*. 1992;75:664–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

172. Prince GA, Jenson AB, Billups LC, Notkins AL. Infection of human pancreatic beta cell cultures with mumps virus. *Nature*. 1978;271:158–61. [PubMed] [Google Scholar]

173. Parkkonen P, Hyoty H, Koskinen L, Leinikki P. Mumps virus infects beta cells in human fetal islet cell cultures upregulating the expression of HLA class I molecules. *Diabetologia*. 1992;35:63–9. [PubMed] [Google Scholar]

174. Vuorinen T, Nikolakaros G, Simell O, Hyypia T, Vainionpaa R. Mumps and Coxsackie B3 virus infection of human fetal pancreatic islet-like cell clusters. *Pancreas*. 1992;7:460–4. [PubMed] [Google Scholar]

175. Tisch R, Yang XD, Singer SM, Liblau RS, Fugger L, McDevitt HO. Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in non-obese diabetic mice. *Nature*. 1993;366:72–5. [PubMed] [Google Scholar]

176. Tian J, Lehmann PV, Kaufman DL. T cell cross-reactivity between coxsackievirus and glutamate decarboxylase is associated with a murine diabetes susceptibility allele. *J Exp*

Med. 1994;180:1979–84. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

177. Lawson CM. Evidence for mimicry by viral antigens in animal models of autoimmune disease including myocarditis. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57:552–60. [PubMed] [Google Scholar]

178. Serreze DV, Ottendorfer EW, Ellis TM, Gauntt CJ, Atkinson MA. Acceleration of type 1 diabetes by a coxsackievirus infection requires a preexisting critical mass of autoreactive T-cells in pancreatic islets. *Diabetes.* 2000;49:708–11. [PubMed] [Google Scholar]

179. Horwitz MS, Ilic A, Fine C, Rodriguez E, Sarvetnick N. Presented antigen from damaged pancreatic beta cells activates autoreactive T cells in virus-mediated autoimmune diabetes. *J Clin Invest.* 2002;109:79–87. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

180. Guberski DL, Thomas VA, Shek WR, et al. Induction of type I diabetes by Kilham's rat virus in diabetes-resistant BB/Wor rats. *Science.* 1991;254:1010–3. [PubMed] [Google Scholar]

181. Chung YH, Jun HS, Kang Y, et al. Role of macrophages and macrophage-derived cytokines in the pathogenesis of Kilham rat virus-induced autoimmune diabetes in diabetes-resistant BioBreeding rats. *J Immunol.* 1997;159:466–71. [PubMed] [Google Scholar]

182. Ellerman KE, Richards CA, Guberski DL, Shek WR, Like AA. Kilham rat triggers T-cell-dependent autoimmune diabetes in multiple strains of rat. *Diabetes.* 1996;45:557–62. [PubMed] [Google Scholar]

183. Yoon JW, London WT, Curfman BL, Brown RL, Notkins AL. Coxsackie virus B4 produces transient diabetes in nonhuman primates. *Diabetes.* 1986;35:712–6. [PubMed] [Google Scholar]

184. Willison HJ, Yuki N. Peripheral neuropathies and anti-



- glycolipid antibodies. *Brain*. 2002;125:2591–625. [PubMed] [Google Scholar]
185. Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain–Barré syndrome. *Ann Neurol*. 1988;23:440–7. [PubMed] [Google Scholar]
186. Joseph SA, Tsao CY. Guillain–Barré syndrome. *Adolesc Med*. 2002;13:487–94. [PubMed] [Google Scholar]
187. Aspinall GO, Fujimoto S, McDonald AG, Pang H, Kurjanczyk LA, Penner JL. Lipopolysaccharides from *Campylobacter jejuni* associated with Guillain–Barré syndrome patients mimic human gangliosides in structure. *Infect Immun*. 1994;62:2122–5. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
188. Yuki N, Taki T, Takahashi M, et al. Penner’s serotype 4 of *Campylobacter jejuni* has a lipopolysaccharide that bears a GM1 ganglioside epitope as well as one that bears a GD1a epitope. *Infect Immun*. 1994;62:2101–3. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
189. Ang CW, Endtz HP, Jacobs BC, et al. *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides from Guillain–Barré syndrome patients induce IgG anti-GM1 antibodies in rabbits. *J Neuroimmunol*. 2000;104:133–8. [PubMed] [Google Scholar]
190. Goodyear CS, O’Hanlon GM, Plomp JJ, et al. Monoclonal antibodies raised against Guillain–Barré syndrome-associated *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest*. 1999;104:697–708. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
191. Wirguin I, Briani C, Suturkova-Milosevic L, et al. Induction of anti-GM1 ganglioside antibodies by *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides. *J Neuroimmunol*. 1997;78:138–42. [PubMed] [Google Scholar]

192. Ang CW, Laman JD, Willison HJ, et al. Structure of *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barré and Miller Fisher patients. *Infect Immun.* 2002;70:1202-8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
193. Nachamkin I, Liu J, Li M, et al. *Campylobacter jejuni* from patients with Guillain-Barré syndrome preferentially expresses a GD(1a)-like epitope. *Infect Immun.* 2002;70:5299-303. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
194. Yuki N, Susuki K, Koga M, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:11404-9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
195. Kusunoki S, Shiina M, Kanazawa I. Anti-Gal-C antibodies in GBS subsequent to mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology.* 2001;57:736-8. [PubMed] [Google Scholar]
196. Ang CW, Tio-Gillen AP, Groen J, et al. Cross-reactive anti-galactocerebroside antibodies and *Mycoplasma pneumoniae* infections in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol.* 2002;130:179-83. [PubMed] [Google Scholar]
197. Susuki K, Odaka M, Mori M, Hirata K, Yuki N. Acute motor axonal neuropathy after Mycoplasma infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology.* 2004;62:949-56. [PubMed] [Google Scholar]
198. Koga M, Yuki N, Tai T, Hirata K. Miller Fisher syndrome and *Haemophilus influenzae* infection. *Neurology.* 2001;57:686-91. [PubMed] [Google Scholar]
199. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, et al. *Haemophilus influenzae* infection and Guillain-Barré syndrome. *Brain.* 2000;123:2171-8. [PubMed] [Google Scholar]

200. Mori M, Kuwabara S, Miyake M, et al. *Haemophilus influenzae* has a GM1 ganglioside-like structure and elicits Guillain–Barré syndrome. *Neurology*. 1999;52:1282–4. [PubMed] [Google Scholar]
201. Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*. 1996;85:299–302. [PubMed] [Google Scholar]
202. Sun JB, Olsson T, Wang WZ, et al. Autoreactive T and B cells responding to myelin proteolipid protein in multiple sclerosis and controls. *Eur J Immunol*. 1991;21:1461–8. [PubMed] [Google Scholar]
203. Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HL, Hafler DA. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature*. 1990;346:183–7. [PubMed] [Google Scholar]
204. Bernard CC, de Rosbo NK. Immunopathological recognition of autoantigens in multiple sclerosis. *Acta Neurol (Napoli)* 1991;13:171–8. [PubMed] [Google Scholar]
205. Olson JK, Croxford JL, Miller SD. Virus-induced autoimmunity: potential role of viruses in initiation, perpetuation, and progression of T-cell-mediated autoimmune disease. *Viral Immunol*. 2001;14:227–50. [PubMed] [Google Scholar]
206. Fujinami RS. Can virus infections trigger autoimmune disease? *J Autoimmun*. 2001;16:229–34. [PubMed] [Google Scholar]
207. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:7440–4. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
208. Sriram S, Stratton CW, Yao S, et al. *Chlamydia pneumoniae*

- infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1999;46:6–14. [PubMed] [Google Scholar]
209. Zhang J, Raus J. Myelin basic protein-reactive T cells in multiple sclerosis: pathologic relevance and therapeutic targeting. *Cytotechnology.* 1994;16:181–7. [PubMed] [Google Scholar]
210. Wucherpfennig KW, Zhang J, Witek C, et al. Clonal expansion and persistence of human T cells specific for an immunodominant myelin basic protein peptide. *J Immunol.* 1994;152:5581–92. [PubMed] [Google Scholar]
211. Allegretta M, Nicklas JA, Sriram S, Albertini RJ. T cells responsive to myelin basic protein in patients with multiple sclerosis. *Science.* 1990;247:718–21. [PubMed] [Google Scholar]
212. Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell.* 1995;80:695–705. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
213. Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev.* 1993;6:382–427. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
214. Kurtzke JF. Multiple sclerosis in time and space – geographic clues to cause. *J Neurovirol.* 2000;6(Suppl. 2):S134–40. [PubMed] [Google Scholar]
215. Kurtzke JF, Gudmundsson KR, Bergmann S. Multiple sclerosis in Iceland: 1. Evidence of a postwar epidemic. *Neurology.* 1982;32:143–50. [PubMed] [Google Scholar]
216. Kurtzke JF, Hyllested K. Multiple sclerosis in the Faroe Islands: I. Clinical and epidemiological features. *Ann Neurol.* 1979;5:6–21. [PubMed] [Google Scholar]
217. Islam T, Gauderman WJ, Cozen W, Hamilton AS, Burnett ME, Mack TM. Differential twin concordance for multiple sclerosis

by latitude of birthplace. *Ann Neurol.* 2006;60:56–64. [PubMed] [Google Scholar]

218. Oleszak EL, Chang JR, Friedman H, Katsetos CD, Platsoucas CD. Theiler's virus infection: a model for multiple sclerosis. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:174–207. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

219. Kim BS, Palna JP. Immune mechanisms of Theiler's virus-induced demyelination. *Exp Mol Med.* 1999;31:115–21. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

220. Dal Canto MC, Lipton HL. Ultrastructural immunohistochemical localization of virus in acute and chronic demyelinating Theiler's virus infection. *Am J Pathol.* 1982;106:20–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

221. Lipton HL, Twaddle G, Jelachich ML. The predominant virus antigen burden is present in macrophages in Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease. *J Virol.* 1995;69:2525–33. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

222. Trottier M, Kallio P, Wang W, Lipton HL. High numbers of viral RNA copies in the central nervous system of mice during persistent infection with Theiler's virus. *J Virol.* 2001;75:7420–8. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

223. Barbano RL, Dal Canto MC. Serum and cells from Theiler's virus-infected mice fail to injure myelinating cultures or to produce *in vivo* transfer of disease. *J Neurol Sci.* 1984;66:283–93. The pathogenesis of Theiler's virus-induced demyelination appears to differ from that of EAE. [PubMed] [Google Scholar]

224. Miller SD, Clatch RJ, Pevear DC, Trotter JL, Lipton HL. Class II-restricted T cell responses in Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV)-induced demyelinating disease. *J Immunol.* 1987;138:3776–84. I. Cross-specificity among TMEV

substrains and related picornaviruses, but not myelin proteins. [PubMed] [Google Scholar]

225. Clatch RJ, Lipton HL, Miller SD. Characterization of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV)-specific delayed-type hypersensitivity responses in TMEV-induced demyelinating disease: correlation with clinical signs. *J Immunol.* 1986;136:920-7. [PubMed] [Google Scholar]

226. Miller SD, Vanderlugt CL, Begolka WS, et al. Persistent infection with Theiler's virus leads to CNS autoimmunity via epitope spreading. *Nat Med.* 1997;3:1133-6. [PubMed] [Google Scholar]

227. Katz-Levy Y, Neville KL, Padilla J, et al. Temporal development of autoreactive Th1 responses and endogenous presentation of self myelin epitopes by central nervous system-resident APCs in Theiler's virus-infected mice. *J Immunol.* 2000;165:5304-14. [PubMed] [Google Scholar]

228. Lavi E, Gilden DH, Wroblewska Z, Rorke LB, Weiss SR. Experimental demyelination produced by the A59 strain of mouse hepatitis virus. *Neurology.* 1984;34:597-603. [PubMed] [Google Scholar]

229. Knobler RL, Lampert PW, Oldstone MB. Virus persistence and recurring demyelination produced by a temperature-sensitive mutant of MHV-4. *Nature.* 1982;298:279-80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

230. Wang FI, Hinton DR, Gilmore W, Trousdale MD, Fleming JO. Sequential infection of glial cells by the murine hepatitis virus JHM strain (MHV-4) leads to a characteristic distribution of demyelination. *Lab Invest.* 1992;66:744-54. [PubMed] [Google Scholar]

231. Takahashi K, Goto N, Matsubara Y, Fujiwara K. Postinflammatory remyelination in the spinal cord of mice infected with mouse hepatitis virus, JHM strain. *Jpn J Exp*

Med. 1987;57:145–51. [PubMed] [Google Scholar]

232. Erlich SS, Fleming JO, Stohlman SA, Weiner LP. Experimental neuropathology of chronic demyelination induced by a JHM virus variant (DS) Arch Neurol. 1987;44:839–42. [PubMed] [Google Scholar]

233. Stohlman SA, Hinton DR. Viral induced demyelination. Brain Pathol. 2001;11:92–106. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

234. Wu GF, Perlman S. Macrophage infiltration, but not apoptosis, is correlated with immune-mediated demyelination following murine infection with a neurotropic coronavirus. J Virol. 1999;73:8771–80. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

235. Glass WG, Liu MT, Kuziel WA, Lane TE. Reduced macrophage infiltration and demyelination in mice lacking the chemokine receptor CCR5 following infection with a neurotropic coronavirus. Virology. 2001;288:8–17. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

236. Wu GF, Dandekar AA, Pewe L, Perlman S. CD4 and CD8 T cells have redundant but not identical roles in virus-induced demyelination. J Immunol. 2000;165:2278–86. [PubMed] [Google Scholar]

237. Lane TE, Liu MT, Chen BP, et al. A central role for CD4(+) T cells and RANTES in virus-induced central nervous system inflammation and demyelination. J Virol. 2000;74:1415–24. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

238. Fazakerley JK, Pathak S, Scallan M, Amor S, Dyson H. Replication of the A7(74) strain of Semliki Forest virus is restricted in neurons. Virology. 1993;195(7):627–37. [PubMed] [Google Scholar]

239. Balluz IM, Glasgow GM, Killen HM, Mabruk MJ, Sheahan BJ,

Atkins GJ. Virulent and avirulent strains of Semliki Forest virus show similar cell tropism for the murine central nervous system but differ in the severity and rate of induction of cytolytic damage. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1993;19:233–9. [PubMed] [Google Scholar]

240. Amor S, Scallan MF, Morris MM, Dyson H, Fazakerley JK. Role of immune responses in protection and pathogenesis during Semliki Forest virus encephalitis. *J Gen Virol.* 1996;77:281–91. [PubMed] [Google Scholar]

241. Mokhtarian F, Swoveland P. Predisposition to EAE induction in resistant mice by prior infection with Semliki Forest virus. *J Immunol.* 1987;138:3264–8. [PubMed] [Google Scholar]

242. Fazakerley JK, Amor S, Webb HE. Reconstitution of Semliki forest virus infected mice, induces immune mediated pathological changes in the CNS. *Clin Exp Immunol.* 1983;52:115–20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

243. Subak-Sharpe I, Dyson H, Fazakerley J. *In vivo* depletion of CD8+ T cells prevents lesions of demyelination in Semliki Forest virus infection. *J Virol.* 1993;67:7629–33. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

244. Keogh B, Atkins GJ, Mills KH, Sheahan BJ. Avirulent Semliki Forest virus replication and pathology in the central nervous system is enhanced in IL-12-defective and reduced in IL-4-defective mice: a role for Th1 cells in the protective immunity. *J Neuroimmunol.* 2002;125:15–22. [PubMed] [Google Scholar]

245. Keogh B, Atkins GJ, Mills KH, Sheahan BJ. Role of interferon-gamma and nitric oxide in the neuropathogenesis of avirulent Semliki Forest virus infection. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2003;29:553–62. [PubMed] [Google Scholar]

246. Mokhtarian F, Shi Y, Zhu PF, Grob D. Immune responses,



and autoimmune outcome, during virus infection of the central nervous system. *Cell Immunol.* 1994;157:195–210. [PubMed] [Google Scholar]

247. Smith-Norowitz TA, Sobel RA, Mokhtarian F. B cells and antibodies in the pathogenesis of myelin injury in Semliki Forest virus encephalomyelitis. *Cell Immunol.* 2000;200:27–35. [PubMed] [Google Scholar]

248. Mokhtarian F, Zhang Z, Shi Y, Gonzales E, Sobel RA. Molecular mimicry between a viral peptide and a myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide induces autoimmune demyelinating disease in mice. *J Neuroimmunol.* 1999;95:43–54. [PubMed] [Google Scholar]

---

Articles from *Clinical and Experimental Immunology* are provided here courtesy of **British Society for Immunology**

**The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals: Carlos A. Cañas (2)**

**Data support COVID-19 as autoimmunity trigger in patients without preexisting IMIDs**

**Healio Rheumatology (3)**

Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19: Caroline galeotti ja Jagadeesh Barry (4)

**COVID-19 may cause long-term autoimmune complications: healtheuropa.eu (5)**