

Patogenesi dell'artrite reattiva: aspetti di immunità cellulare

U. FIOCCO, L. COZZI, M. ROSADA, C. ORTOLANI*, G. DE SILVESTRO**
E. COZZI, S. TODESCO

Patogenesi dell'artrite reattiva: aspetti di immunità cellulare

U. FIOCCO, L. COZZI, M. ROSADA, C. ORTOLANI*, G. DE SILVESTRO**,
E. COZZI, S. TODESCO

Introduzione

Per «Artrite Reattiva» (ARe) si intende una artrite sterile che si sviluppa a breve distanza di tempo (pochi giorni o qualche settimana) come conseguenza di una infezione in altra sede dell'organismo (2, 36).

L'impegno clinico è variabile, da lievi artralgie ad una grave artrite, con interessamento viscerale e sistemico. Un gruppo ristretto di diversi batteri (almeno 6) sono in grado di dare origine allo stesso quadro clinico (34). Più del 70% di individui con ARe sono portatori dell'antigene HLA-B27, in confronto al 7% della popolazione sana (1).

La patogenesi dell'ARe riveste un notevole interesse in Reumatologia, per gli aspetti riguardanti lo studio dei meccanismi immunopatogenetici implicati anche in altre artriti sistemiche. Rispetto a queste infatti, l'esistenza nell'ARe di una breve distanza di tempo tra l'impegno articolare e l'infezione, rende più facile l'individuazione degli agenti etiologici e l'analisi delle reazioni immunopatologiche.

Il largo spettro nella espressione clinica dell'ARe suggerisce come un errore nella risposta contro l'infezione sia implicato nella patogenesi dell'artrite.

Che diversi batteri possano indurre lo stesso quadro clinico, ma solo in alcuni individui predisposti (7) indica l'importanza della relazione tra agente microbico e molecola HLA. Sulla base di queste osservazioni si va sempre meglio delineando il concetto di ARe come alterata risposta immunitaria.

Uno dei punti nodali da risolvere in tal senso risulta l'interazione tra agente microbico e molecola HLA.

Acquisizioni recenti nell'ambito dell'immunogenetica hanno permesso di chiarire il ruolo e la struttura degli antigeni codificati dai loci altamente polimorfici del Complesso Maggiore di Istocompatibilità. Antigeni proteici estranei vengono riconosciuti, dopo degradazione, cioè come frammenti peptidici, in associazione con le glicoproteine HLA di superficie, dai T-linfociti ristretti per la classe

Cattedra e Divisione di Reumatologia, Istituto di Medicina Interna, Università di Padova.

** Laboratorio Analisi O.C. Venezia.*

*** Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale O.C. Padova.*

I e II (CD8 e CD4, rispettivamente). Mediante analisi cristallografica, ancora più di recente, è stata definita la struttura delle molecole HLA di Classe I (CI°). I due domain più esterni, $\alpha 1$ ed $\alpha 2$; sono ripiegati a formare una nicchia, la cui cavità costituisce il sito legante per l'antigene (= peptide), mentre le pareti della nicchia sarebbero in contatto con il recettore dei T-linfociti (3). Sono noti al momento 6 sottotipi od alleli delle molecole HLA-B27, designati come B2701-B2706, che differiscono per pochi aminoacidi e presentano una marcata distribuzione razziale.

È di notevole interesse l'osservazione che gran parte delle sostituzioni aminoacidiche che differenziano i vari sottotipi, sono a carico proprio della nicchia (Fig. 1).

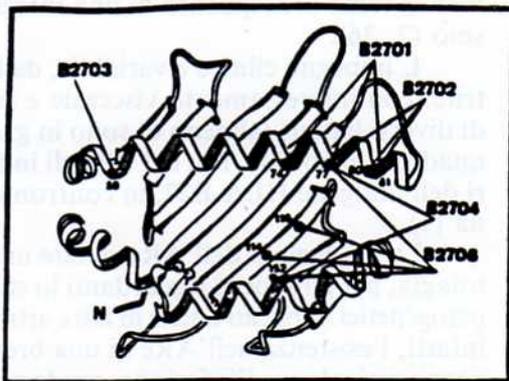


Fig. 1 - Molecola HLA-B27. Visione tridimensionale.

Rappresentazione della regione più esterna (domain $\alpha 1$ e $\alpha 2$) e localizzazione dei residui responsabili del polimorfismo: sottotipi B2701 - B2706.

Da J.A.L. De Castro, Immunology Today 10: 239, 1989 (23).

Da ciò deriva che il polimorfismo in questa zona è in grado di modulare il riconoscimento dell'antigene da parte delle cellule TCD8, influenzando il legame dei peptidi ed interferendo con il recettore dei T-linfociti (3, 23).

Sulla base di tali acquisizioni, delle due teorie riguardanti il ruolo funzionale del B27 nella patogenesi dell'artrite, quella del B27 «recettore» per il microorganismo infettante e quella del «molecular mimicry» per il B27, è attualmente la seconda che sta ricevendo maggior consenso (15).

Per mimetismo molecolare si intende la condivisione di antigeni tra microorganismo ed ospite e più precisamente l'omologia di sequenza proteica tra agente infettante e proteina self. Il termine è stato coniato nel 1968 da George Snell nello studio di infezioni persistenti da retrovirus ed attualmente il fenomeno della cross-reattività tra agente infettante e tessuti dell'ospite viene riconosciuto molto esteso in natura (28, 37, 38). Il sistema immune in tal caso non è in grado di distinguere il self dal non self e cross-reagisce con la sequenza identica

(mimicked) di un antigene autologo, dando origine all'autoimmunità, talvolta al danno tissutale, e quindi alla malattia. L'autoimmunità si instaura però soltanto se l'omologia è sufficiente per permettere la cross-reazione, ma anche abbastanza diversa per abbattere la tolleranza immunitaria. L'immunità crociata non è poi biologicamente rilevante, a meno che non riguardi strutture implicate nella risposta immune (per esempio il domain variabile di un antigene HLA CI°) o proteine in grado di precipitare la malattia (acetilcolina, gliadina, miosina).

Nel caso dell'ARe l'esistenza del «molecular mimicry» per il B27 ha trovato di recente sempre maggiori conferme sperimentali:

- 1) sei aminoacidi consecutivi della regione dell'HLA-B27.1 e della nitrogenasi di *Klebsiella pneumoniae* sono identici (32);
- 2) anticorpi monoclonali anti HLA-B27 e B27.1 cross-reagiscono con la *Yersinia pseudotuberculosis* (4);
- 3) le membrane sinoviali di pazienti con ARe presentano epitopi cross-reattivi con la nitrogenasi di *Klebsiella pneumoniae* (14).

Tali risultati inducono a considerare l'ARe come una malattia autoimmune rivolta contro il B27, ma al momento, nonostante l'attrattiva di tale ipotesi, non trovano alcun riscontro nei dati clinici ed immunologici dei pazienti con ARe. Una volta instaurata una reazione crociata tra ospite e microorganismo, i possibili meccanismi nella genesi dell'artrite sono:

- 1) la stimolazione a distanza da parte del batterio di risposte anticorpali o cellulari citolitiche, cross-reagenti con i tessuti articolari;
- 2) la migrazione di componenti del batterio nell'articolazione e l'induzione a livello locale di una vivace risposta cellulare, potenzialmente aggressiva verso particolari cellule dell'organismo, che diventano il bersaglio della reazione in quanto infettate dal microorganismo endocellulare oppure perché condividono epitopi cross-reattivi con l'agente infettante (24). Queste due possibilità non si escludono tra loro ma possono intervenire come eventi successivi.

Indizi in questo senso sono stati riportati in pazienti con morbo di Crohn in cui i linfociti sinoviali, ma non quelli circolanti, rispondono ad antigeni capsulari di streptococchi, di *E. Coli* ed al condroitinsolfato (32).

Tra le varie enteroartriti di gran lunga più frequente e quindi meglio conosciuta, è quella da *Yersinia* (*Pseudotuberculosis* ed *Enterocolitica*) (1, 2, 36).

Lo studio della risposta immune in pazienti con infezione da *Yersinia* che sviluppano artrite, ha messo in evidenza alcune differenze rilevanti nelle risposte sia di tipo umorale, che cellulare, nei confronti dei pazienti che non vanno incontro all'artrite (10). Tra quelle umorali: A) livelli elevati di IgA2 ed IgA secretorie, come risposta specifica anti-*Yersinia*, precoce e persistente nel tempo (21); B) alti livelli di immunocomplessi (ICC) di IgM specifiche anti-*Yersinia* in fase precoce e di ICC di IgA specifiche (6).

Tali aspetti, in soggetti che sviluppano l'artrite, sono indicativi di una continua stimolazione da parte del microorganismo responsabile dell'infezione.

Anche i dati ottenuti dall'analisi delle risposte cellulari in tali soggetti: C) basse risposte proliferative alla *Yersinia* dei mononucleati (MNC) circolanti e del LS; D) elevate risposte dei MNC del liquido sinoviale (LS) (11); E) positività per antigeni di *Yersinia* nelle cellule del LS (8), sono in accordo con il perdurare nel cavo articolare di una risposta di tipo ritardato da parte dei MNC sinoviali verso il microorganismo infettante.

La persistenza di componenti del batterio a livello del cavo articolare è stata confermata sia nelle enteroartriti da *Yersinia* sia nelle uroartriti da *Chlamydia*, dove antigeni di questi batteri sono stati evidenziati in cellule MNC e PMN del LS in pazienti con artrite in fase precoce (9, 19).

L'analisi delle risposte cellulari in vitro da parte dei MNC del LS di ARE si è dimostrata estremamente redditizia nella comprensione delle fini interazioni tra cellule dell'ospite e microorganismo. Già le indagini condotte da Ford (7), che per primo ha rivolto l'attenzione alle risposte in vitro dei MNC del LS, avevano dimostrato come le cellule separate dalle articolazioni interessate, in corso di ARE, proliferavano in modo specifico verso i batteri responsabili dell'infezione, a differenza di quelle derivanti dal sangue periferico (SP) dello stesso paziente. La comparsa però di risposte anche verso organismi non implicati nelle pregresse infezioni, ed aspetti tecnici riguardanti le reazioni in vitro, non avevano permesso di allontanare tutte le perplessità sull'ipotesi di un riconoscimento specifico da parte delle cellule del cavo articolare, in disaccordo con il postulato della sterilità dell'ARE (7). Successivamente invece, la somiglianza con i dati emersi dallo studio delle risposte alla *Borrelia* nell'artrite di Lyme, avevano dato nuovo credito all'idea di un riconoscimento specifico dei batteri da parte dei MNC del LS dell'ARE (16). Ulteriori evidenze sperimentali a favore di tale idea, ottenute di recente sono: A) la elevata riproducibilità delle risposte cellulari per ogni paziente studiato (per più articolazioni e/o tempi diversi nello stesso individuo); B) la sempre netta differenza tra LS e SP con risposte superiori per i MNC del LS, e nel caso di risposte a più batteri, una proliferazione sempre maggiore per il microorganismo etiologicamente implicato in ogni paziente; D) le elevate risposte alla PHA ed alla IL-2 nel LS rispetto al SP che indicano una perdurante attivazione delle cellule T nel cavo articolare (9).

Di grande interesse ci sembrano poi i dati emersi dall'analisi delle risposte alla *Yersinia* da parte di cloni di T-linfociti ottenuti dal LS in pazienti con ARE da *Yersinia*: D) presenza nel LS di cloni TCD4 e TCD8 con polispecificità anti-*Yersinia*; E) restrizione delle risposte proliferative dei cloni di T-linfociti per gli antigeni HLA-DR (11). Per la prima volta viene quindi confermata a livello clonale la specificità del riconoscimento di un particolare microorganismo a livello del LS dell'ARE. Inoltre una cross-reattività è resa poco probabile dalla polispecificità della risposta dei cloni T-linfocitari verso vari epitopi dello stesso batterio. Altri aspetti delle risposte cellulari sembrano suggerire invece l'esistenza di meccanismi del tutto differenti:

F) la presenza costante di proliferazione a più batteri, sempre del tipo in grado di indurre ARE, che suggerisce la condivisione tra loro di alcuni epitopi (8). Una eventuale cross-reattività nelle risposte dei MNC del LS oltre che per gli aspetti patogenetici e diagnostici dell'ARE, può essere rilevante anche per i meccanismi implicati nella genesi di altre artriti considerate autoimmuni, come l'Artrite Reumatoide (AR). I T-linfociti del SP e del LS in pazienti con AR presentano aumentate risposte nei confronti di un epitopo della proteina 65K appartenente all'antigene BCG del *Micobacterium Bovis*, presente nei preparati di PPD, (derivati proteici purificati), utilizzati per le risposte linfocitarie in vitro (33). Tale antigene è responsabile dell'artrite da adiuvante nel ratto che per la presenza di una cross-reattività tra il 65K ed i proteoglicani della cartilagine, è considerata autoimmune (12). Questo antigene è inoltre correlato ad un altro condiviso da più di 50 speci batteriche diverse, comprese le enterobacteriacee.

La risposta da parte di MNC del LS in pazienti affetti da AR ed anche da ARE, può essere dovuta al riconoscimento di antigeni cross-reattivi come le proteine «heat shock», tra cui il 65KD dei micobatteri. Queste sono caratterizzate da una notevole somiglianza tra loro, essendo altamente preservate nel corso dell'evoluzione, per cui mantengono una marcata omologia nella sequenza proteica tra speci differenti (mammiferi e batteri). Dopo attivazione o «stress» queste proteine appaiono anche sulla superficie di cellule dell'ospite, dove vengono riconosciute dai TCD4 e TCD8 specifici, che interagendo con le cellule autologhe attivate, innescano una reazione autoimmune (18).

Materiali e metodi

Sono stati studiati 17 pazienti ricoverati presso la Divisione e Cattedra di Reumatologia dell'Università di Padova, che presentavano tutti sinovite acuta del ginocchio. Nove pazienti erano affetti da ARE. La diagnosi è stata posta in base ai segni clinici (oligoartrite periferica asimmetrica agli arti inferiori in pazienti con storia recente di gastroenterite o uretrite), in 5 casi era presente la positività per l'antigene B27. Otto pazienti erano affetti da artrite reumatoide (AR) in base ai criteri ARA. Nessuno aveva seguito terapie di fondo da almeno due mesi od era in terapia steroidea (prednisone \geq 4 mg/die. In tutti i pazienti è stata eseguita un'artrocentesi terapeutica preceduta dalla donazione di 10 ml di SP. Dieci soggetti sani, paragonabili per sesso et età, sono stati presi come controlli normali. I MNC sono stati separati mediante gradiente di densità (Fycoll Paque 1077) dal SP eparinato e dal LS eparinato e trattato con Hyaluronidasi (Sigma).

Immunofluorescenza con singola e doppia marcatura. Sono stati utilizzati i seguenti anticorpi monoclonali del commercio purificati, marcati con fluoresceina o con ficoeritrina: OKT4 (CD4), OKT8 (CD8), OKDR (HLA-CII°) (Ortho Diagnostic System), Tec 5.9 (CD26),

TecIL-2R (CD25), TecMLR4 (MLR3 T Ag) (Techno-genetic), 4B4 (CD29) (Coulter). Le sospensioni cellulari ottenute, sono state incubate con gli anticorpi monoclonali alla diluizione appropriata ed è stata eseguita colorazione diretta od indiretta, a seconda dell'anticorpo in uso, con fluoresceina o ficoeritrina. I controlli sono stati ottenuti con anticorpi non correlati, marcati come i precedenti.

Analisi citofluorimetrica. La fluorescenza è stata misurata mediante FACStar (Becton Dickinson) contando 10.000 cellule. La positività è stata determinata dopo sottrazione di un background di fluorescenza ottenuta analizzando cellule di controllo colorate con solo anticorpo anti-topo marcato.

Risultati

Il confronto delle frazioni linfocitarie nell'ARe e nell'AR, ottenute dal sangue periferico, è riportato in Fig. 2. L'analisi statistica delle frazioni linfocitarie studiate contemporaneamente nel LS e nel SP dell'AR e ARe mediante t di Student per dati appaiati è riportato in Fig. 3. I subsets linfocitari studiati mediante doppia colorazione nel LS dell'ARe, sono riportate in Fig. 4.

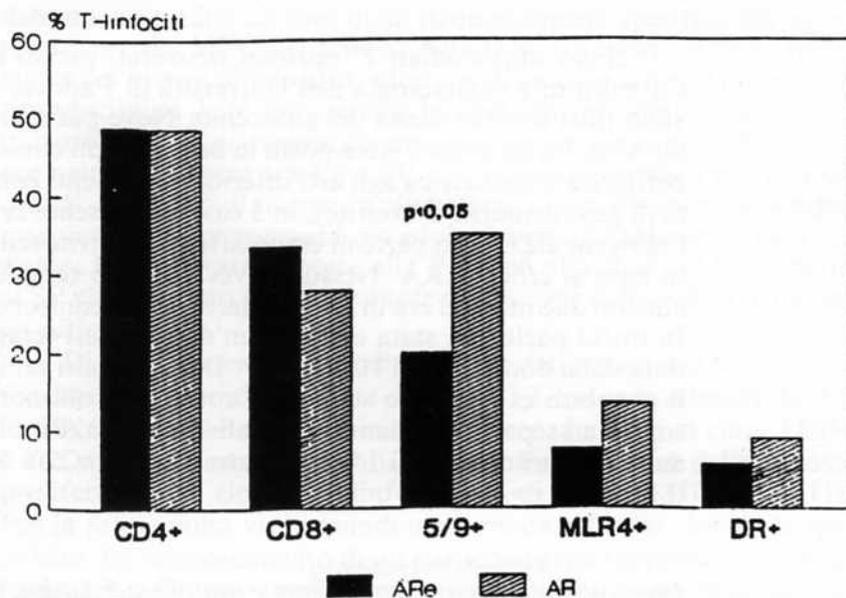


Fig. 2 - Frazioni dei T-linfociti nel sangue periferico: confronto tra Artriti Reattive (ARe) ed Artrite Reumatoide (AR) (t di Student per dati non appaiati).

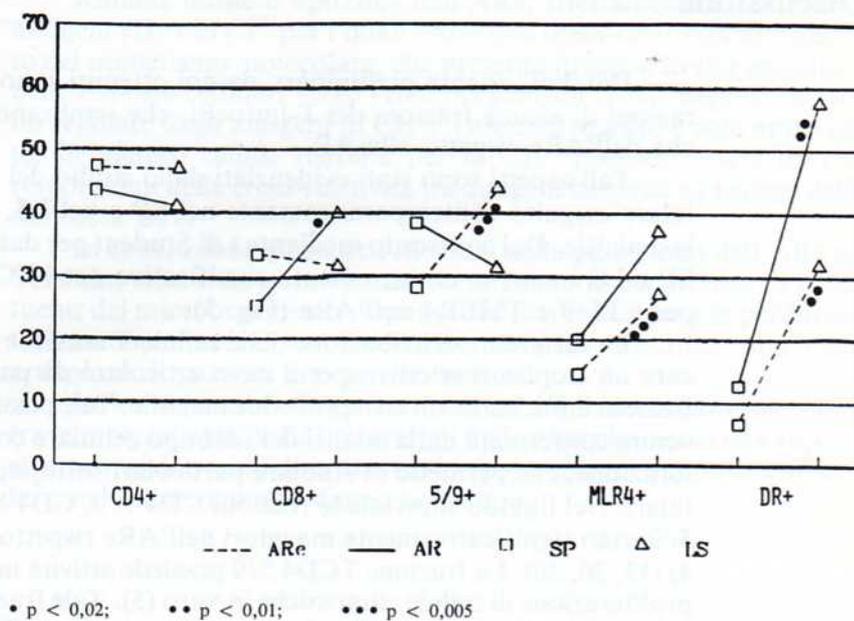


Fig. 3 - Confronto tra le medie delle frazioni T-linfocitarie del sangue periferico (SP) e del liquido sinoviale (LS) nell'ARe e nell'AR (t di Student per dati appaiati).

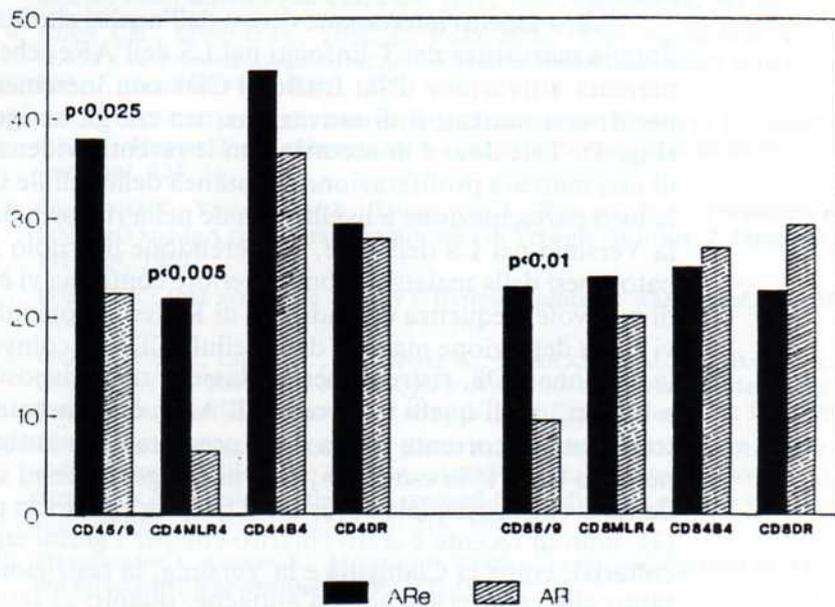


Fig. 4 - Fenotipo delle frazioni TCD4 e TCD8 nel liquido sinoviale (percentuali di cellule positive con doppia marcatura): confronto tra ARe ed AR (t di Student per dati non appaiati).

Discussione

Dai dati, ancora preliminari, da noi ottenuti sono emerse alterazioni di alcune frazioni dei T-linfociti, che sembrano caratteristiche dell'ARe rispetto alla AR.

Tali aspetti sono stati evidenziati dallo studio del fenotipo cellulare eseguito contemporaneamente nel SP e nel LS, in entrambe le malattie. Dal confronto mediante *t* di Student per dati appaiati tra SP e LS è emerso un incremento significativo per i TCD8 nell'AR, per i T5/9 e TMLR4 nell'ARe (Fig. 3).

La differente distribuzione delle cellule T tra SP e LS può indicare un tropismo selettivo per il cavo articolare da parte di alcune frazioni linfocitarie, diverso per le due malattie. Tale possibilità sembra venire confermata dalla analisi del fenotipo cellulare con doppia colorazione, che permette di studiare particolari sottopopolazioni cellulari. Nel liquido sinoviale le frazioni CD4 5/9, CD4 MLR4 e CD8 5/9 sono significativamente maggiori nell'ARe rispetto all'AR (Fig. 4) (13, 20, 30). La frazione TCD4 5/9 possiede attività induttrice sulla proliferazione di cellule citotossiche in vitro (5). Tale frazione dei CD4 comprende l'intera attività helper nella produzione di anticorpi indotta dal pokeweed, che è caratteristica delle cellule TCD4 di tipo «memory», cioè già sensibilizzate dall'antigene (28). Poiché l'antigene 5/9 dei T-linfociti (130 KD) sembra implicato nella via di attivazione antigene specifica, mediata dal recettore CD3-Ti (27), l'incremento delle frazioni che esprimono il marcatore 5/9 da noi evidenziato nel LS dell'AR, è in accordo con il concetto di una perdurante stimolazione T-cellulare antigene-dipendente nel cavo articolare dell'ARe.

Altro aspetto interessante deriva dall'analisi citofluorimetrica con doppia marcatura dei T-linfociti nel LS dell'ARe, che dimostra una marcata attivazione della frazione CD8 con incremento omogeneo per diversi marcatori di attivazione, tra cui gli antigeni HLA CII° (Fig. 4). Tale dato è in accordo con le recenti evidenze sperimentali di una marcata proliferazione spontanea delle cellule CD8 (25) e della loro partecipazione a livello clonale nella risposta proliferativa alla *Yersinia* nel LS dell'ARe, suggerendone un ruolo rilevante nella patogenesi della malattia. Come ulteriore conferma vi è l'osservazione di notevole frequenza di sindrome di Reiter in corso di AIDS, in cui vi è una deplezione massiva delle cellule CD4. Il coinvolgimento della frazione CD8, ristretta per la classe I, nelle risposte immunitarie a batteri, quali quelli implicati nell'ARe, è apparentemente in contrasto con la corrente teoria della presentazione antigenica. Infatti, nel caso della «via esogena», cioè di antigeni esterni soltanto degradati a livello lisosomiale è previsto il riconoscimento da parte dei TCD4 (3). Solo di recente è stato chiarito che per i germi endocellulari facoltativi, come la *Chlamydia* e la *Yersinia*, la restrizione è legata non tanto alle caratteristiche dell'antigene, quanto ai fattori locali operanti nella sede dove è avvenuto l'incontro tra batterio e fagocita, che ne influenzano la replicazione intracellulare e la capacità di produrre peptidi riconoscibili per «via endogena» (CD8 mediata) (17).

Rimane infine il «puzzle» dell'ARe, strettamente associata ad antigeni HLA di CI° per i quali esiste una cross-reattività nell'ambito del mimetismo molecolare, che presenta invece a livello articolare delle risposte cellulari verso i microorganismi cross-reagenti che sono regolate dagli antigeni di CII°. Tale controsenso è solo apparente, in quanto cellule ristrette per la CII° possono essere ancora responsabili della cross-reattività tra antigeni batterici ed epitopi della molecola B27.

In conclusione gli aspetti rilevanti nella patogenesi dell'ARe da *Yersinia*, emersi da questi studi recenti, sono la persistenza di costituenti del microorganismo responsabile dell'infezione e la perdurante immunostimolazione T-cellulare antigene specifica, nel cavo articolare di pazienti con artrite reattiva.

Infine è possibile la partecipazione del mimetismo molecolare tra la molecola HLA-B27 ed epitopi delle enterobatteriacee e successivamente, di eventuali cross-reazioni con epitopi dei tessuti articolari, nel mantenimento danno articolare.

Bibliografia

1. AHO K., AHVONEN P., LASSUS A., SIEVERS K., TILIKAINEN A.: HLA-B27 in reactive arthritis. A study of *Yersinia* arthritis and Reiter's disease. *Arthritis Rheum.* 17: 521, 1974.
2. AHVONEN P., SIEVERS K., AHO K.: Arthritis associated with *Yersinia enterocolica* infection. *Acta Rheum. Scand.* 15: 232, 1969.
3. CARBONE F.R., BEVAN M.J.: Major Histocompatibility Complex Control of T-Cell Recognition. *Fundamental Immunology*, Second Edition, edited by William E. Paul. Raven Press Ltd, New York, 1989. Capitolo 18, 541-567.
4. CHEN J.H., KONO D.H., YONG Z., PARK M.S., OLDSTONE M.M.B.A., YU D.T.Y.: A *Yersinia pseudotuberculosis* protein which cross-reacts with HLA-B27. *J. Immunol.* 139: 3003, 1987.
5. CORTE G., MINGARI M.C., MORETTA A., DAMIANI G., MORETTA L., BARGELLES A.: Human T-cell subpopulation defined by monoclonal antibody. I. *J. Immunol.* 128: 16, 1982.
6. GRANFORS K., VILJANEN M.K., TILIKAINEN A., TOIVANENE A.: Persistence of IgM, IgG and IgA class *Yersinia* antibodies in *Yersinia* Arthritis. *J. Infect. Dis.* 141: 424, 1980.
7. FORD D.F.: One syndrome - Many infectious agents. *J. Rheumatol.* 14: 650, 1987.
8. GASTON J.S.H., LIFE P.F., GRANFORS K., MERILAHTI-PALO R., BAILEY L., CONSALVEY S., TOIVANEN A., BACON P.A.: Synovial T-lymphocyte recognition of organism that trigger reactive arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 76: 348, 1989.
9. GRANFORS K., JALKANEN S., VON ESSEN R., LAHESMAA-RANTALA R., ISOMAKI O., PEKKOL A., HHEINO K., MERILHATI-PALO R., SAARIO R., ISOMAKI H., TOIVANEN A.: *Yersinia* antigens in synovial-fluid cells from patients with reactive arthritis. *N. Engl. J. Med.* 32: 216, 1989.
10. HEESEMAN J., GAEDE K.: Mechanism involved in the pathogenesis of *Yersinia* infections. *Rheumatol. Int.* 9: 213, 1989.
11. HERMANN E., FLEISCHER B., MAYET W.J., PORALLA T., MEYER ZUM BUSCHENFELDE: Response of synovial fluid T-cell clones to *Yersinia enterocolica* antigens in patients with reactive *Yersinia* arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 75: 365, 1989.

12. HOLOSHITZ J., ABRAHAM K., DTRUCKER I., LAPIDOT Z., YARETZKY A., FRENKEL A., VAN EDEN W., COHEN I.R.: T-lymphocytes of rheumatoid arthritis patients show augmented reactivity to a fraction of mycobacteria cross-reactive with cartilage. *Lancet* **i**: 305, 1986.
13. HOVDENES J., GAUDERNACK G., KVIEN T.K., EGELAND T.: Expression of activation markers on CD4+ and CD8+ cells from fluid, synovial tissue and peripheral blood of patients with inflammatory arthritides. *Scand. J. Immunol.* **29**: 631, 1989.
14. HUSBY G., TSUCHIYA N., SCHWIMMBECK P.L., KEAT A., PAHLE J.A., OLDSTONE M.B.A., WILLIAMS R.C. Jr.: Cross reactive epitope with *Klebsiella pneumoniae* nitrogenase in articular tissue of HLA-B27+ patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* **32**: 437, 1989.
15. INMAN R.D.: The interplay of microbe and MHC in the pathogenesis of Reiter's syndrome. *Clin. Exp. Rheumatol.* **4**: 75, 1986.
16. JOHNSTON Y.E., DURAY P.H., STERE A.C., KASHGARIAN M., BUZA J., MALAWISTA S.E., ASKENASE P.W.: Lyme arthritis: spirochetes found in synovial microangiopathic lesions. *Am. J. Pathol.* **118**: 26, 1985.
17. KAUFMANN S.H.E.: CD8+ T-lymphocytes in intracellular microbial infections. *Immunol. Today* **9**: 168, 1988.
18. KAUFMANN S.H.E., FLESCH I.E.A., MUN M.E., WAND-WURTTENBERGER A., SCHOEL B., KOGA T.: Cell-mediated immunity to mycobacteria a double-sided sword? *Rheumatol. Int.* **9**: 181, 1989.
19. KEAT A., THOMAS B., HUGHES R., TAYLOR-ROBINSON D.: HLA-B27. *Chlamydia trachomatis* in reactive arthritis. *Rheumatol. Int.* **9**: 197, 1989.
20. KINGSLEY G., PITZALIS C., KYRIAZIS N., PANAYI G.S.: Abnormal helper-inducer/suppressor-inducer subset distribution and T-cell activation status are common to all type of chronic synovitis. *Scand. J. Immunol.* **28**, 225, 1988.
21. LAHESMAA-RANTOLA R., GRANFORS K., KEKOMAIKI H., TOIVANEN A.: Circulating *Yersinia* specific immune complexes after acute yersiniosis: a follow up study of patients with and without reactive arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **46**: 121, 1987.
22. LIFE P.F., VINER J., BACON P.A., GASTON S.H.: Synovial fluid antigen-presenting cells unmask peripheral blood T-cell responses to bacterial antigens in inflammatory arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* **79**: 189, 1990.
23. LOPEZ DE CASTRO J.A.: HLA-B27 and HLA-A2 subtypes: structure, evolution and function. *Immunol. Today* **10**: 239, 1989.
24. MILLS J.A.: Do bacteria cause chronic polyarthritis? *N. Eng. J. Med.* **320**: 4, 1989.
25. NORDSTROM D.C.: DNA synthesis in CD4- and CD8-positive cells in synovial fluid of patients with reactive and rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* **8**: 269, 1989.
26. OLDSTONE M.B.A.: Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* **50**: 819, 1987.
27. RISSO A., COSULICH M.E., MAZZA M.R., BARGELLES A.: Functional and biochemical characterisation of a human T-cell antigen related to T3-Ti activation pathway. *Cell. Immunol.* **11**: 413, 1987.
28. SANDERS E.M., MAKGOBA M.W., SHAW S.: Human naive and memory T-cells: reinterpretation of helper inducer and suppressor-inducer subsets. *Immunol. Today* **9**: 195, 1988.
29. SCHIMMECK P.L., YU D.T.Y., OLDSTONE M.B.A.: Autoantibodies to HLA B27 in the sera of HLA B27 patients with ankylosing spondylitis and Reiter's syndrome: Molecular mimicry with *Klebsiella pneumoniae* as potential mechanism of autoimmune disease. *J. Exp. Med.* **166**: 173, 1987.
30. TODESCO S., FIOCCO U., MARES D., ROSADA M., COZZI L., BOZZOLAN F.: Synovial fluid T-lymphocytes in Reiter's syndrome and in different subsets of Psoriatic Arthritis. Abstracts Seronegative Polyarthritis, EULAR Symposium, Roma: 109, 1986.

31. TOIVANEN A., GRANFORS K., LAHESMA-RANTALA R., LINO R., STAHLBERGT T., VUENTO R.: Pathogenesis of Yersinia-triggered reactive arthritis: immunological microbiological and clinical aspects. *Immunol. Rev.* **86**: 47, 1985.
32. VAN DEN BROEK M.F., VAN DE PUTTE L.B.A., VAN DEN BERG W.B.: Crohn disease associated with arthritis: a possible role for cross-reactivity between gut bacteria and cartilage in the pathogenesis of arthritis. *Arthritis Rheum.* **31**: 1077, 1988.
33. VAN EDEN W., THOLE J.E.R., VAN DER ZEE, NOORDZIJ A., VAN EMBDEN J.D.A, HENSEN A., COHEN R.: Cloning of the mycobacterial epitope recognized by T-lymphocytes in adjuvant arthritis. *Nature* **331**: 171, 1988.
34. WILLIAM R.C. Jr.: Molecular mimicry and rheumatic fever. *Clin. Rheum. Dis.* **11**: 573, 1985.
35. YU D.T.Y.: Molecular mimicry: fact or fiction? *Br. J. Rheumatol.* **27**: 55, 1988.
36. YU D.T.Y., OGASAWARA M., HILL J.L., KONO D.H.: Study of Reiter's syndrome, with special emphasis on Yersinia enterocolica. *Immunol. Rev.* **86**: 27, 1985.