



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Virus et auto-immunité

Marc S Horwitz, Nora Sarvetnick

Les virus sont depuis longtemps associés aux maladies auto-immunes. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer comment une infection virale peut annuler la tolérance immunitaire et initier un processus autoréactif spécifique d'organe. Nous discutons deux mécanismes potentiels d'initiation virale de l'auto-immunité, le mimétisme moléculaire et l'inflammation locale accompagnée d'activation. Ils jouent un rôle central dans le développement de l'auto-immunité et ne sont pas mutuellement exclusifs, ce qui leur permet une contribution individuelle à la maladie. Des arguments récents suggèrent un rôle supplémentaire des virus dans la réactivation et la chronicité des maladies auto-immunes.

L'auto-immunité spécifique d'organe

Elle est caractérisée par la destruction tissulaire et la dégradation fonctionnelle causées par des lymphocytes et des anticorps autoréactifs. On pense qu'elle est due à une perte de tolérance vis-à-vis d'autoantigènes. L'apparition des cellules autoréactives et des anticorps précèdent généralement le début de la maladie clinique comme dans le cas du diabète sucré insulino-dépendant (IDDM) [1-4]. Une maladie auto-immune spécifique d'organe implique la destruction ciblée de types cellulaires spécifiques causée par une réponse immune dirigée contre un antigène donné (ou contre un groupe d'antigènes) de cet organe particulier. Ce n'est que rarement que l'on observe des exceptions où la réponse immune affecte également d'autres organes.

Par exemple, les cellules β du pancréas et leurs antigènes spécifiques comme la glutamate décarboxylase (GAD) sont les cibles de la destruction dans l'IDDM ; la gaine de myéline produite par les oligodendrocytes du système nerveux central composée d'antigènes spécifiques tels que la protéine basique de la myéline (MBP), et la protéine d'un protéolipide (PLP) est affectée dans la sclérose en plaques ; le collagène, un autoantigène présent dans les membranes synoviales des articulations est attaqué dans le cas de l'arthrite rhumatoïde. Un grand nombre de ces maladies sont multifactorielles avec des profils héréditaires clairs les reliant entre autres aux gènes du complexe majeur d'histocompatibilité [5, 6], mais indiquant clairement aussi un rôle d'influences environnementales, telles

que celles d'un agent infectieux [7, 8]. On trouve dans la littérature des cas où des infections virales précèdent l'installation de l'IDDM [9-11] et des rechutes de la sclérose en plaques [12-14]. On a montré dans des modèles animaux que des virus peuvent directement causer le diabète [15-17] et la démyélinisation [18,19].

Initiation virale de l'auto-immunité spécifique d'organe

Comment un virus peut-il causer une maladie auto-immune spécifique d'organe ? De nombreux mécanismes possibles ont été proposés. En dernière analyse, tout mécanisme se doit de rendre compte de la perte de la tolérance, de la lente progression bien documentée et de la chronicité de maladies telles que le diabète et la sclérose en plaques, et surtout de l'impossibilité apparente de découvrir des agents infectieux responsables de la maladie. Alors que les virus induisent de fortes réponses systémiques cellulaires et humorales, un tropisme viral pour un type cellulaire spécifique peut conduire à une réponse inflammatoire spécifique d'organe et causer une réponse dirigée spécifiquement contre cet organe.

Des données récentes militent en faveur de deux mécanismes possibles par lesquels les virus peuvent initier une maladie auto-immune. Aucun des deux mécanismes ne nécessite la présence du virus au moment de l'apparition des signes cliniques.

Le premier mécanisme est le mimétisme moléculaire entre des épitopes communs aux antigènes viraux et aux protéines de l'hôte qui peut résulter en une réponse immune activée dont le but est de se

Département de neuropharmacologie, The Scripps Research Institute, 10550 N Torrey Pines road, La Jolla, CA 92037, États-Unis.

débarrasser du virus, mais qui aboutit dans une attaque des cellules qui présente des autoépitopes similaires à ceux du virus. Ainsi, un virus pourrait supprimer la tolérance à un autoépitope n'importe où dans le corps et se trouver absent au moment de l'apparition des signes cliniques. Son seul rôle serait de stimuler une réponse autoréactive chez un individu susceptible.

Le second mécanisme implique que la destruction tissulaire massive et l'inflammation immune augmentée résulteraient en un dommage non spécifique des cellules avoisinantes. Des lymphocytes réactifs vis-à-vis des autoantigènes seraient alors stimulés au cours de la réponse inflammatoire et accéderaient au tissu-cible sans être directement impliqués dans l'attaque virale initiale et sans être spécifiques des antigènes viraux. Dans ce deuxième mécanisme, le rôle du virus chez un individu susceptible serait de sélectionner un tissu et d'induire une forte réponse immunitaire.

Grâce aux souris transgéniques, des modèles expérimentaux ont été établis qui permettent de tester chacun de ces mécanismes. Tout d'abord des souris exprimant le produit d'un gène viral de la chorioméningite leucocytaire (LCMV) dans les cellules β du pancréas ont été établies ; elles ne développent pas de diabète spontané. Toutefois, à la suite d'une infection de ces souris transgéniques par le LCMV, le virus a été éliminé par une réponse cellulaire immune vigoureuse suivie par une attaque des cellules β et par le diabète [20, 21].

Cette approche expérimentale n'a pas été limitée au pancréas et des souris transgéniques exprimant spécifiquement le produit du LCMV dans le système nerveux central développent une maladie similaire à la sclérose en plaques à la suite d'une infection par le virus [22]. Dans les deux cas, aucune indication d'une infection par le LCMV au moment de l'apparition des signes cliniques de la maladie n'existe, autre que la réponse immune activée spécifiquement par le virus.

Ainsi, tout virus présentant une similitude moléculaire pourrait initier un processus autoréactif conduisant à la maladie bien après que l'individu atteint se soit débarrassé du virus. Il fait admettre que cette approche relève plus d'une identité moléculaire que du mimétisme et ne reflète pas vraiment la réalité de la situation in vivo. Les expériences utilisant des épitopes similaires mais non identiques ne sont pas possibles à cause de l'incapacité dans laquelle nous sommes de générer des mutations in vitro dans le LCMV, un virus ambisens à l'ARN. De plus, une maladie chronique inflammatoire du pancréas induite chez les souris transgéniques par l'expression d'interféron γ (IFN γ) spécifique des cellules β a conduit au développement spontané de lymphocytes autoréactifs et au diabète [23]. L'expression spécifique d'organe de cytokines inflammatoires telles que IFN γ est bien documentée. L'IFN γ est capable de réguler positivement un certain nombre de molécules immunorégulatrices telles que les cytokines, y compris TNF α et IL-12 [24, 26], ainsi que de molécules présentes à la surface des cellules telles que B7 [27, 28], ICAM [29, 30], et les MHC de classe I et II [31-34].

Ainsi, un virus peut infecter un organe spécifique et éliciter une réponse inflammatoire régulée par l'expression locale de cytokines qui, à leur tour, permettent l'accès au tissu infecté d'un grand nombre de lymphocytes activés et qui activent la présentation locale d'antigènes (y compris d'autoantigènes). Les cellules immunitaires autoréactives sont ainsi stimulées non spécifiquement. Cette réponse aberrante peut être contrôlée en général, mais chez l'individu susceptible, la dysrégulation immune peut permettre à ces cellules autoréactives de persister et de réagir. En infectant un organe spécifique, un virus peut éliciter une réponse auto-immune dont l'effet clinique ne se manifestera que bien après la disparition du virus.

Mimétisme moléculaire

Le mimétisme moléculaire a été proposé comme mécanisme étiologique des maladies auto-immunes [35-39]. À ce jour, son rôle a été suggéré dans la pathogenèse de plusieurs maladies humaines, l'IDDM [3], la spondylite ankylosante [40], le syndrome de Guillain-Barre [41], la cirrhose biliaire primaire [42] et la sclérose en plaques [43-45]. Les maladies auto-immunes présentent de nombreux exemples de réponses croisées fortement impliquées dans le déclenchement de la maladie. Une des associations les plus fortes est celle de la protéine M du streptocoque, qui réagit de manière croisée avec les antigènes du myocarde de l'homme et de la souris [46].

Wucherpfennig et Strominger [43] ont trouvé chez les malades atteints de sclérose en plaques un certain nombre de déterminants des cellules T, qui croisent avec la protéine basique de la myéline (MBP) et des épitopes d'un certain nombre de virus communs, tels que HSV, EBV, l'adénovirus et le virus de la grippe. D'autres études montrent que des lignées de cellules T obtenues à partir de patients atteints de sclérose en plaques réagissent avec la MBP et une séquence du coronavirus respiratoire 229E humain [44]. La transaldolase des oligodendrocytes présente une similitude de séquence avec la protéine Gag de HTLV1 [45]. Différentes souches de virus coxsackie réagissent avec le myocarde et avec GAD et le développement de ces deux réponses croisées est associé avec l'apparition clinique chez l'homme soit de myocardite soit de diabète sucré [47].

L'association entre les virus coxsackie et l'IDDM est particulièrement intéressante. Chez les humains diabétiques et chez la souris diabétique non obèse (NOD), les réponses autoréactives aux antigènes des îlots de Langerhans tels que GAD ou HSP-60 sont observées avant l'apparition de la maladie clinique [2, 3, 48, 49]. L'injection intrathymique ou intraveineuse de GAD chez des souris NOD de 3 semaines retarde ou prévient l'installation de

la maladie clinique, établissant ainsi l'importance de GAD dans le développement de l'IDDM [50-52]. Or, l'observation de l'homologie entre la protéine P2C du virus coxsackie et GAD conduit à l'hypothèse que l'infection par ce virus peut induire l'IDDM chez les individus susceptibles [3, 4].

L'injection à des souris de peptides provenant de GAD ou de la protéine P2C du virus coxsackie montre que les deux peptides engendrent des réponses croisées [53, 53-55] et que ces réponses sont restreintes aux allèles MHC de la souris NOD. De plus, chez les malades atteints d'IDDM, la réponse dominante à GAD chevauche la séquence donnant une réaction croisée avec la protéine PC2 [3]. Le fait que le virus coxsackie puisse infecter le pancréas et infliger à cet organe une maladie inflammatoire locale complique l'interprétation : à savoir si le diabète est à la réaction croisée ou à des processus inflammatoires.

L'inflammation considérée comme un processus auto-immun

Les infections et les processus inflammatoires conduisent à la production d'un certain nombre de cytokines et de chimiokines, à l'infiltration des cellules immunitaires effectrices (lymphocytes ou macrophages), à la destruction des cellules et des tissus, et à la présentation d'un certain nombre d'autoantigènes aux lymphocytes par les cellules présentatrices locales. Des lymphocytes autoréactifs sont ainsi activés. Une immunorégulation normale maintient le nombre de ces cellules à un niveau minimum et limite leur temps de vie à celui de l'infection. Toutefois, des défauts de ce processus régulateur conduisent à la maladie auto-immune : c'est le cas de la souris *lpr/Lpr* qui développe un syndrome analogue à celui du lupus [56]. Ces souris présentent un défaut du système Fas/FasL qui contrôle la mort cellulaire ciblée par apoptose en réduisant le nombre de lymphocytes à la suite d'une agression immunologique primaire telle

qu'une infection par un agent pathogène.

En l'absence d'un système Fas/FasL normal, les lymphocytes autoréactifs engendrés à la suite de l'inflammation persistent et réagissent avec le tissu appartenant au soi. L'infection chronique par le virus VIH conduit également au développement de l'autoréactivité [57]. L'extension de la réponse autoréactive d'un épitope à de nombreux autres autoépitopes (*epitope spreading*) à la suite d'une inflammation prolongée dans un lieu spécifique a été observée dans l'encéphalite auto-immune expérimentale [58] et au cours de l'infection du système nerveux central par le virus de Theiler [59].

L'accroissement local de l'expression de cytokines spécifiques au cours de l'infection virale est très vraisemblablement l'élément majeur qui contrôle l'activation des lymphocytes autoréactifs et la perte de la tolérance vis-à-vis des autoantigènes. Les cytokines Th1 telles que l'IFN γ exprimé dans le pancréas abolissent la tolérance aux autoantigènes et causent l'apparition d'un diabète auto-immun [23]. L'expression pancréatique d'une cytokine Th2 telle que l'IL-4 conduit à la suppression et à la prévention du diabète spontané chez la souris NOD [60].

Ainsi, la perte de tolérance vis-à-vis des antigènes du soi qui conduit à la maladie auto-immune peut avoir lieu et être régulée de façon spécifique d'organe. De cette manière, une infection virale commune peut faire pencher la balance de la régulation immunitaire dans un tissu donné et conduire à une maladie auto-immune spécifique d'organe. À la suite d'une infection par le virus de la rubéole, on a observé un certain nombre de maladies auto-immunes endocrines, y compris l'IDMM, accompagnées de la présence d'un certain nombre d'anticorps autoréactifs [61]. Alors qu'il n'existe aucune réaction croisée évidente entre le virus de la rubéole et les autoantigènes de glandes endocrines, la maladie pourrait être la conséquence du tropisme de ce virus

pour les tissus endocrines chez les individus susceptibles.

Les virus réactivateurs des maladies auto-immunes

Les virus peuvent non seulement être les déclencheurs des maladies auto-immunes, mais peuvent aussi vraisemblablement être plus importants dans la réactivation et la chronicité de l'auto-immunité. À la suite d'un événement initial ayant conduit à l'apparition de cellules et d'anticorps autoréactifs, l'infection par un virus peut conduire à la restimulation de la réponse auto-immune. Des arguments récents sont en faveur de deux mécanismes possibles de la restimulation virale de la maladie auto-immune conduisant à des rechutes et à l'exacerbation de la maladie, l'activation croisée des lymphocytes-mémoire autoréactifs et la stimulation de la diversification des autoantigènes.

Activation croisée des lymphocytes-mémoire

Les lymphocytes-mémoire sont activés plus facilement et sont des répondeurs plus forts que les lymphocytes naïfs. On a montré que des infections virales répétées par des virus différents ne présentant pas de réactions croisées activent de manière croisée les lymphocytes-mémoire liés à des infections antérieures [62, 63].

Ces infections multiples non seulement restimulent les cellules-mémoire sélectionnées lors d'infections différentes, mais favorisent aussi le développement de la maladie auto-immune du système nerveux central dans le modèle transgénique LCMV ([22], voir plus haut). L'exacerbation de la maladie nerveuse à la suite d'une infection par un autre virus démontre le besoin de lymphocytes-mémoire autoréactifs (spécifiques du transgène LCMV) établis par une infection antérieure par le LCMV : en effet, des animaux naïfs n'engendrent pas de cellules autoréactives si on les infecte par des virus autres que le LCMV. Des études sur les récepteurs des cel-

lules T (TCR) spécifiques de la protéine MBP de souris transgéniques montre que ces souris, logées dans un environnement non stérile développent spontanément une encéphalomyélite allergique expérimentale.

Ces observations indiquent que le potentiel du répertoire TCR à répondre à un autoantigène et l'exposition à des facteurs de l'environnement tels que l'histoire des infections virales influencent la susceptibilité à la maladie auto-immune du système nerveux central sont tous deux des facteurs déterminants dans le développement de la maladie auto-immune. À la suite d'une immunisation par le poliovirus d'adultes humains préalablement vaccinés contre la poliomyélite au cours de leur enfance, des réponses immunes à des antigènes sans rapport tels que les réovirus ou l'anatoxine tétanique ont été observés, montrant que l'activation secondaire des réponses immunes a lieu aussi chez les humains [65].

De plus, des malades atteints de sclérose en plaques ont des exacerbations de la maladie à la suite d'infections virales communes [12-14]. Les virus peuvent donc jouer un rôle majeur en restimulant et en augmentant la réponse auto-immune au cours du développement d'une maladie auto-immune chronique ou cryptique. L'exposition à de multiples infections virales au cours d'une vie humaine est une chose courante, et peut servir au développement de maladies auto-immunes chez des individus susceptibles.

L'activation croisée des cellules T-mémoire spécifiques d'une protéine des oligodendrocytes par des infections virales subséquentes peut expliquer pourquoi les patients atteints de sclérose en plaques présentent souvent des exacerbations de la maladie à la suite de différentes infections virales. Elle peut également servir à expliquer la longue période de latence avant l'apparition des symptômes de la maladie et le facteur de risque associé aux premières quinze années de la vie des patients.

Une réponse immunoréactive croisée à des antigènes spécifiques des oligodendrocytes, due à un mimétisme moléculaire tôt dans la vie, pourrait conduire à la génération de cellules T-mémoire spécifiques d'un antigène de la myéline. Ces cellules T autoréactives pourraient alors être réactivées à la suite d'expositions ultérieures à des agents pathogènes, et conduire à des exacerbations observables de la maladie. Des scénarios similaires peuvent être responsables de la longue période qui précède l'apparition d'autres maladies auto-immunes comme le diabète, l'arthrite rhumatoïde et le lupus. Cette augmentation ou réactivation pourrait être due à une stimulation générale et non spécifique des cellules-mémoire (*bystander activation*) à la suite d'une augmentation de l'expression de cytokines en réponse à la seconde infection virale. Des expériences récentes ont impliqué les interférons de type 1 dans la réactivation de lymphocytes-mémoire spécifiques [66] ; on sait que les infections virales sont des médiateurs-clés de la production d'interférons de type 1 [67]. Alternativement, la réactivation pourrait être le résultat de réactivités croisées entre le virus infectant le plus récent et l'antigène préalablement stimulé.

Stimulateurs de la diversification antigénique

La recherche d'antigènes cibles dans l'IDDM et la sclérose en plaques a permis d'identifier un nombre croissant de molécules reliées aux îlots ou à la myéline. Cette observation démontre la grande diversité des autoantigènes potentiels et implique que bien qu'une réponse à un épitope unique soit capable d'initier une voie autoréactive vers la maladie, il doit exister un mécanisme de diversification de la réponse auto-immune à des antigènes additionnels.

Dans les cas du diabète et des maladies démyélinisantes, des expériences ont montré l'extension de la réponse immunitaire d'un épitope à d'autres épitopes (*epitope spreading*)

et reflètent vraisemblablement la situation des malades atteints de maladies auto-immunes. Les cellules B peuvent jouer un rôle important dans ce processus de diversification, car elles sont capables de concentrer des protéines et d'en présenter de nombreux déterminants aux cellules T.

La cytokine IL-10 est un activateur puissant des cellules B et accélère la maladie quand elle surexprimée dans les cellules β du pancréas d'animaux transgéniques [68]. Elle a été également montrée être essentielle pour la progression vers le diabète (MS Lee, R Mueller, LS Wicker, LB Peterson et N Sarvetnick, résultats non publiés). Alors qu'on croyait que IL-10 était un suppresseur de la réponse inflammatoire dont l'action était comparable à d'autres cytokines de type Th2 (IL-4, par exemple), des résultats plus récents l'ont impliquée dans le développement de l'inflammation. Curieusement, un certain nombre de virus (VIH-1, le virus d'Epstein-Barr, et le virus syncytial respiratoire) induisent après infection *in vivo* IL-10, ainsi que d'autres cytokines inflammatoires, y compris IFN γ [69-71]. En infectant un individu muni d'une réponse autoréactive limitée et contrôlée, *in vivo* IL-10 pourrait induire la surexpression d'une cytokine telle qu'IL-10 et par conséquent diversifier la réponse au soi dans un environnement local. Les résultats de cette diversification pourraient bien engendrer un grand nombre de cellules autoréactives submergeant les mécanismes de contrôle innés et provoquant une réponse accrue du tissu cible résultant en la réactivation de la maladie clinique.

Conclusion

Les virus ont la capacité d'activer les lymphocytes autoréactifs à la fois par stimulation croisée par des épitopes similaires (mimétisme) et par inflammation locale accompagnée d'activation (*bystander effect*). Ainsi, les virus peuvent surmonter la tolérance immunitaire et initier l'auto-immunité. L'étiologie de maladies

auto-immunes comme le diabète insulino-dépendant ou la sclérose en plaques est multifactorielle avec des composantes génétiques et, environnementales ou pathogènes.

En outre, ces maladies présentent de longues phases de latence avant l'apparition des signes cliniques et sont caractérisées par de multiples exacerbations et rechutes.

Nous avons présenté des arguments en faveur d'au moins deux mécanismes, par lesquels les virus pourraient être responsables de la réactivation de la réponse auto-immune accompagnant des aggravations de la maladie clinique. La connaissance de ces mécanismes, l'activation virale croisée et l'induction de l'expression locale de cytokines, pourrait nous permettre d'envisager des stratégies thérapeutiques non nécessairement dirigées vers la prévention des événements conduisant à l'initiation de la maladie, mais contre les événements ultérieurs qui modulent la maladie. Par des thérapies visant à réduire ou à supprimer la réponse antivirale chez les individus susceptibles, nous pourrions peut-être réduire ou retarder l'apparition de la maladie clinique.

Références

- Petersen J, Hejnaes K, Moody A, Karlsson A, Marshall M, Hoier-Madsen M, Boel E, Michelsen B, Dyrberg T (1994) Detection of GAD65 antibodies in diabetes and other autoimmune disease using a simple radioligand assay. *Diabetes* 43, 459-467
- D'Alessio D (1992) A case control study of group B coxsackie virus immunoglobulin M antibody prevalence and HLA-DR antigens in newly diagnosed cases of insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 135, 1331
- Atkinson M, Bowman M, Campbell L, Darrow B, Kaufman D, Maclaren N (1994) Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 94, 2125-2129
- Kaufman D, Erlander M, Clare-Salzler M, Atkinson M, Maclaren N, Tobin A (1992) Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 89, 283-292
- Theofilopoulos A (1995) The basis of autoimmunity: part II, genetic predisposition. *Immunol Today* 16, 150-159
- Merriman T, Todd J (1995) Genetics of autoimmune disease. *Curr Opin Immunol* 7, 786-792
- Kurtze J (1980) Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology* 30, 61-79
- LaPorte R, Tajima N, Akerblom et al (1985) Geographic differences in the risk of insulin-dependent diabetes mellitus: the importance of registries. *Diabetes Care* 8, 101-107
- Rayfield E, Seto Y (1978) Viruses and the pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes* 27, 1126-1142
- Gamble D, Kinsley M, Fitzgerald et al (1969) Viral antibodies in diabetes mellitus. *Br Med J* 3, 627-630
- Gamble D, Taylor K, Cumming H (1973) Coxsackie viruses and diabetes. *Br Med J* 4, 260-263
- Andersen O, Lygner T, Bergstrom T, Andersson M, Vahlne A (1993) Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective study. *J Neurol* 240, 417-422
- Panitch S, Bever C, Katz E, Johnson KP (1991) Upper respiratory tract infections trigger attacks of multiple sclerosis in patients treated with interferon. *J Neuroimmunol* 35, 125
- Sibley W (1985) Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985, 1313-1315
- Craighead J (1975) The role of viruses in the pathogenesis of pancreatic disease and diabetes mellitus. *Prog Med Virol* 19, 161-214
- Notkins A (1977) Virus-induced diabetes mellitus: brief review. *Arch Virol* 54, 1-17
- Yoon J (1990) The role of viruses and environmental factors in the induction of diabetes. *Curr Top Microbiol Immunol* 164, 95-123
- Rodriguez M, Oleszak E, Leibowitz J (1987) Theiler's murine encephalomyelitis: a model of demyelination and persistence of virus. *Crit Rev Immunol* 7, 325-365
- Dal Canto M, Rabinowitz S (1982) Experimental models of virus-induced demyelination of the central nervous system. *Ann Neurol* 11, 109-127
- Ohashi P, Oehen s, Buerki K, Pircher H, Ohashi C, Odermatt B, Malissen B, Zinkernagel R, Hengartner H (1991) Ablation of 'tolerance' and induction of diabetes by virus infection viral antigen transgenic mice. *Cell* 65, 305-317
- Oldstone M, Nerenberg M, Southern P, Price J, Lewicki H (1991) Virus infection triggers insulin-dependent diabetes mellitus in a transgenic model: role of anti-self (virus) immune response. *Cell* 65, 319-331
- Evans C, Horwitz M, Hobbs M, Oldstone (1996) Viral infection of transgenic mice expressing a viral protein in obligodendrocytes leads to chronic central nervous system autoimmune disease. *J Exp Med* (in press)
- Savetnik N, Liggitt D, Pitts S, Hansen S, Stewart T (1988) Insulin-dependent diabetes mellitus induced in transgenic mice by etopic expression of class II MHC and interferon-gamma. *Cell* 52, 773-782
- Biliau A, Dijkman R (1990) Interferon-gamma: mechanism of action and therapeutic potential. *Biochem Pharmacol* 40, 1433-1439
- Chao C, Hu S, Molitor T, Shaskan E, Peterson P (1992) Activated microglia mediate neuronal cell injury via a nitric oxide mechanism. *J Immunol* 149, 2736-2741
- Chao C, Hu S, Close K, Choi C, Molitor T, Novick W, Peterson P (1992) Cytokine release from microglia: differential inhibition by pentoxifylline and dexamethasone. *J Infect Dis* 166, 847-853
- Freedman A, Freeman G, Horowitz J, Daley J, Nadler L (1987) B7, a B-cell-restricted antigen that identifies preactivated B cells. *J Immunol* 139, 3260-3267
- Freedman A, Freeman G, Rhyhart K, Nadler L (1991) Selective induction of B7/BB-1 on interferon-gamma stimulated monocytes: a potential mechanism for amplification of T cell activation through the CD28 pathway. *Cell Immunol* 137, 429-37
- Huynh H, Dorovini-Zis K (1993) Effects of interferon-gamma on primary cultures of human brain microvessel endothelial cells. *Am J Pathol* 142, 1265-1278
- Male D, Rahman J, Linke A, Zhao W, Hickey W (1995) an interferon-inducible molecule on brain endothelium which controls lymphocyte adhesion mediated by integrins. *Immunology* 84, 453-460
- Monaco J (1992) A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Current Opin Immunol* 4, 70-73
- Monaco J (1992) A molecular model of MHC class-I-restricted antigen processing. *Immunol Today* 13, 173-179
- Lampson L, George D (1986) Interferon-mediated induction of class I MHC products in human neuronal cell lines: analysis of HLA and beta 2-m RNA, and HLA-A and HLA-B proteins and polymorphic specificities. *J Interferon Res* 6, 257-265
- Cannella B, Raine C (1989) Cytokines up-regulate Ia expression in organotypic cultures of central nervous system tissue. *J Neuroimmunol* 24, 239-248
- Jahnke U, Fischer E, Alvord E (1985) Sequence homology between certain viral proteins and proteins related to encephalomyelitis and neuritis. *Science* 229, 282-284
- Fujinami R, Oldstone M (1985) Amino acid homology between the encephalitogenic site of myelin basic protein and virus: a mechanism for autoimmunity. *Science* 230, 1043-1045
- Fujinami R (1988) Virus-induced autoimmunity through molecular mimicry. *Ann NY Acad Sci* 540, 210-217
- Hall R (1994) Molecular mimicry. *Adv Parasitol* 34, 81-132

- 39 Oldstone M (1987) Molecular mimicry and autoimmune disease. *Cell* 50, 819-820
- 40 Fielder M, Pirt S, Tarpey I, Wilson C, Cunningham P, Ettelaie C, Binder S, Ebringer A (1995) Molecular mimicry and ankylosing spondylitis: possible role of a novel sequence in pullulanase of klebsiella. *Ann Neurol* 369, 243-248
- 41 Oomes P, Jacobs B, Hazenberg M, Banffer J, van der Meche F (1995) Anti-GM1 IgG antibodies and campylobacter bacteria in Guillain-Barre syndrome. *Ann Neurol* 38, 170-175
- 42 Shimoda S, Nakamura M, Ishibashi H, Hayahida K, Niho Y (1995) HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* 181, 1835-1845
- 43 Wucherpfennig K, Strominger J (1995) Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity: viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell* 80, 695-705
- 44 Talbot J, Paquette J, Ciurli C, Antel J, Ouellet F (1996) Myelin basic protein and human coronavirus 229E cross-reactive T cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 39, 233-240
- 45 Banki K, Columbo E, Sia F, Halliday D, Mattson D, Tatum A, Massa P, Phillips P, Perl A (1994) Oligodendrocyte-specific expression and autoantigenicity of transaldolase in multiple sclerosis. *J Exp Med* 180, 1649-1663
- 46 Froude J, Gibofsky A, Buskirk D, Khanna A, Zabiskie J (1989) Cross reactivity between streptococcus and human tissues: model of molecular mimicry and autoimmunity. *Curr Topics Microbiol Immunol* 145, 5-26
- 47 Notkins A, Yoon JW (1984) Virus-induced diabetes mellitus. In: *Concepts in viral pathogenesis* (Notkins A, Oldstone M, eds). Springer-Verlag, New York, 241-247
- 48 Hou J, Said C, Franchi D, Dockstader P, Chatterjee N (1994) Antibodies to glutamic acid decarboxylase and P2-C peptides in sera from coxsackie virus B4-infected mice and IDDM patients. *Diabetes* 43, 1260-1266
- 49 Jones D, Armstrong N (1994) GAD 65 epitopes in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 343, 1168-1169
- 50 Kaufman D, Clare-Salzler M, Tian J, Forsthuber T, Ting G, Robinson P, Atkinson M, Sercarz E, Tobin A, Lehmann P (1993) Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes. *Nature* 366, 69-72
- 51 Tisch R, Yang X, Singer S, Liblau R, Fugger L, McDevitt H (1993) Immune response to glutamic acid decarboxylase correlates with insulinitis in non-obese diabetic mice. *Nature* 366, 72-75
- 52 Tisch R, Yang X, Liblau R, McDevitt H (1994) Administering glutamic acid decarboxylase to NOD mice prevents diabetes. *J Autoimmun* 7, 845-850
- 53 Tian J, Lehmann P, Kaufman D (1994) T cell cross-reactivity between coxsackievirus and glutamate decarboxylase is associated with a murine diabetes susceptibility allele. *J Exp Med* 180, 1979-1984
- 54 Chen S, Whiteley P, Freed D, Rothbard J, Peterson L, Wicker L (1994) Responses of NOD congenic mice to a glutamic acid decarboxylase-derived peptide. *J Autoimmun* 7, 635-641
- 55 Ghosh S, Palmer S, Rodrigues N et al (1993) Polygenic control of autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *Nature Genet* 4, 404-409
- 56 Mountz J, Zhou T, Bluethmann H, Wu J, Edwards CK (1994) Apoptosis defects analyzed in TcR transgenic and fas transgenic lpr mice. *Int Rev Immunol* 11, 321-342
- 57 Silvestris F, Williams RC Jr, Dammacco F (1995) Autoreactivity in HIV1 infection: the role of molecular mimicry. *Clin Immunol Immunopathol* 75, 197-205
- 58 McRae BL, Vanderburg CL, Dal Canto M, Miller S (1995) Functional evidence for epitope spreading in the relapsing pathology of MS. *J Exp Med* 182, 75-85
- 59 Miller S, McRae B, Vanderlugt C, Nikcevich K, Pope J, Pope L, Karpus W (1995) Evolution of the T-cell repertoire during the course of experimental immune-mediated demyelinating diseases. *Immunol Rev* 144, 225-244
- 60 Mueller R, Krahl T, Sarvetnick N (1996) Pancreatic expression of interleukin-4 abrogates insulinitis and autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Exp Med* 184, 1093-1100
- 61 Ginsberg-Fellner F, Witt M, Fedun B, Taub F, Dobersen M, McEvoy R, Cooper L, Notkins A, Rubinstein P (1985) Diabetes mellitus and autoimmunity in patients with the congenital rubella syndrome. *Rev Infect Dis* 7, 170-176
- 62 Nahill S, Welsh R (1993) High frequency of cross-reactive cytotoxic T lymphocytes elicited during the virus-induced polyclonal cytotoxic T lymphocyte response. *J Exp Med* 177, 317-327
- 63 Selin L, Nahill S, Welsh R (1994) Cross-reactivities in memory cytotoxic T lymphocyte recognition of heterologous viruses. *J Exp Med* 179, 1933-1943
- 64 Governman J, Woods A, Larson L, Weiner L, Hood L, Zaller D (1993) Transgenic mice that express a myelin basic protein-specific T cell receptor develop spontaneous autoimmunity. *Cell* 72, 551-560
- 65 Hafler D, Fos D, Benjamin M, Blue M, Weiner H (1987) Secondary immune amplification following live poliovirus immunization in humans. *Clin Immunol Immunopathol* 44, 321-328
- 66 Tough D, Borrow P, Sprent J (1996) Induction of bystander T cell proliferation by viruses and type I interferon in vivo. *Science* 272, 1947-1950
- 67 Field A, Tytell A, Lampson G, Hilleman M (1967) Inducers of interferon and host resistance, II Multistranded polynucleotide complexes. *Biochemistry* 58, 1004-1010
- 68 Wogensen L, Lee M, Sarvetnick N (1994) Production of interleukin 10 by islet cells accelerates immune-mediated destruction of beta cells in nonobese diabetic mice. *J Exp Med* 179, 1379-1384
- 69 Herbst H, Foss H, Samol J, Araujo I, Klotzbach H, Krause H, Agathangelou A, Niedobitek G, Stein H (1996) Frequent expression of interleukin-10 by Epstein-Barr virus-harboring tumor cells of Hodgkin's disease. *Blood* 87, 2918-2929
- 70 Graziosi C, Gantt K, Vaccarezza M, Demarest J, Daucher M, Saag M, Shaw G, Quinn T, Cohen O, Welbon C et al (1996) Kinetics of cytokine expression during primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *Proc Nat Acad Sci USA* 93, 4386-4391
- 71 Konig B, Streckert H, Krusat T, Konig W (1996) Respiratory syncytial virus G-protein modulates cytokine release from human peripheral blood mononuclear cells. *J Leukocyte Biol* 59, 403-406