
MECANISMOS PATOGÊNICOS DE MICOPLASMAS QUE PODEM DESENCADear OU EXACERBAR A ARTRITE REUMATÓIDE

Renata Jarach ¹ e Fátima Ribeiro-Dias ²

RESUMO

Os micoplasmas são as menores bactérias existentes, não possuem parede celular e proliferam aderidos à célula hospedeira ou dentro dela, alterando suas funções ou causando sua morte. Várias espécies de micoplasmas foram isoladas da microbiota humana, principalmente dos tratos urogenital e respiratório. No entanto, esses microrganismos podem causar doenças ao homem e também a várias espécies animais. Algumas espécies de micoplasma foram detectadas em pacientes com artrite reumatóide (AR), uma doença inflamatória crônica mediada por linfócitos e macrófagos. As perturbações do sistema imune, tais como as envolvidas no desencadeamento ou na exacerbação da AR, podem ser causadas por antígenos de micoplasmas, dentre eles, as lipoproteínas de membrana e o superantígeno MAM (*Mycoplasma arthritidis* mitogen). A ativação do sistema imune pelos micoplasmas induz a liberação de mediadores pró-inflamatórios e a proliferação policlonal de linfócitos B e T. Esses mecanismos podem levar à quebra da tolerância imunológica a antígenos do próprio organismo, causando doenças auto-imunes, como a AR. Com enfoque nas alterações do sistema imune, resumimos neste artigo os mecanismos patogênicos dos micoplasmas que podem provocar ou exacerbar a doença.

DESCRITORES: Micoplasma. Patogênese. Artrite reumatóide. Superantígeno.

INTRODUÇÃO

Os micoplasmas são as menores bactérias existentes e, devido ao seu tamanho, foram inicialmente confundidos com vírus. No entanto, essas bactérias

1 Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical. Área de concentração: Imunologia. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Universidade Federal de Goiás (UFG).

2 Setor de Imunologia. Departamento de Microbiologia, Imunologia, Parasitologia e Patologia (DMIPP), IPTSP, UFG.

Endereço para correspondência: Fátima Ribeiro Dias, Rua 235, s/n, esq. com 1ª Avenida, Setor Universitário, Goiânia-GO, CEP: 74605-050. E-mail: fdias@iptsp.ufg.br

Recebido para publicação em 11/2/2003. Revisto em 8/11/2004. Aceito em 25/11/2004.

são capazes de crescer e se reproduzir fora de células. Os micoplasmas possuem um genoma com cerca de apenas 500 regiões codificadoras de proteínas, apresentando, portanto, uma limitada atividade de biossíntese. Assim sendo, sua sobrevivência é garantida, principalmente, pela aderência à membrana de uma célula hospedeira, através da qual transportam nutrientes para o seu citoplasma (Bové 1993, Rottem & Naot 1998). Embora várias espécies de micoplasmas sejam próprias da microbiota humana, principalmente dos tratos respiratório e urogenital (Tully 1993), esses microrganismos podem causar doenças graves, especialmente em indivíduos com imunodeficiências. A artrite é uma dessas doenças, e pode ocorrer tanto em humanos quanto nos animais (Hakkarainen et al. 1992).

A artrite reumatóide (AR) é uma doença auto-imune, de etiologia desconhecida, havendo a possibilidade de que um agente infeccioso possa ser responsável pelo início da doença. Dessa forma, postulou-se uma seqüência de eventos iniciada por um agente agressor não identificado, desencadeador de inflamação aguda na sinóvia. Em seguida, peptídeos quimiotáticos, liberados na cavidade articular, e moléculas de adesão, expressas nos vasos inflamados, contribuiriam para a infiltração de linfócitos e monócitos. As células sinoviais, em proliferação, expressariam moléculas classe II do MHC (do inglês Major Histocompatibility Complex, Complexo Principal de Histocompatibilidade) e moléculas co-estimuladoras, que ampliariam a ativação dos linfócitos T auxiliares (CD4⁺). Além disso, essas células estimulariam os linfócitos B a produzir anticorpos, gerando a formação de complexos antígenos-anticorpos – ou imunocomplexos – que ativariam o sistema complemento, aumentando a inflamação. O processo inflamatório seria mantido através da contínua ativação de linfócitos T CD4⁺, provavelmente respondendo a um antígeno presente na articulação (revisto em Lipsky & Davis 1998).

Um processo infeccioso pode levar à quebra da tolerância imunológica e induzir o aparecimento de linfócitos que reagem contra antígenos da própria articulação, gerando uma auto-agressão mediada por respostas inflamatórias crônicas. Assim, os micoplasmas são fortes candidatos a agentes etiológicos da AR, por serem amplamente distribuídos no meio ambiente e causarem infecções inflamatórias crônicas e fortes alterações no sistema imune.

Dentre os produtos de micoplasmas que causam ativação policlonal de linfócitos e ativação de monócitos/macrófagos, estão as lipoproteínas e o superantígeno MAM (do inglês *Mycoplasma arthritidis* mitogen). As lipoproteínas são constituintes das membranas dos micoplasmas, as quais entram em contato direto com a membrana da célula hospedeira e ativam ou suprimem as funções de células do sistema imune, sendo alvos das respostas imunes. A proteína mitogênica MAM foi descrita por Cole et al. (1981), sendo posteriormente caracterizada como um superantígeno (Cole & Atkin, 1991). Os

superantígenos bacterianos são exotoxinas que contribuem para a patogênese de algumas infecções e doenças auto-imunes. Tal contribuição se deve a sua capacidade de ativar um grande número de linfócitos T e B e induzir eliminação de clones de linfócitos reguladores, promovendo respostas imunes indesejadas, desregulando o sistema imune e podendo levar a uma auto-agressão (Schiffenbauer et al. 1998).

Neste artigo, descrevemos como os micoplasmas causam doenças, focalizando as perturbações provocadas no sistema imune, as quais podem ser responsáveis pelo envolvimento dos micoplasmas no desencadeamento ou na exacerbação da AR. Em seguida, relatamos as evidências da associação entre a infecção por micoplasma e a artrite, e resumizamos os principais mecanismos para o envolvimento dos micoplasmas na AR.

OS MICOPLASMAS: ESPÉCIES ASSOCIADAS COM DOENÇAS HUMANAS

Dentre os micoplasmas já isolados de seres humanos, incluem-se os dos gêneros *Acholeplasma*, *Ureaplasma* e *Mycoplasma*. O gênero *Acholeplasma* abrange as espécies *A. laidlawii* e *A. oculi*, isoladas da cavidade oral e de líquido amniótico, respectivamente. A espécie *U. urealyticum* foi isolada dos tratos urogenital e respiratório. O gênero *Mycoplasma* inclui as espécies *M. hominis*, *M. genitalium*, *M. fermentans*, *M. primatum*, *M. spermatophilum* e *M. penetrans*, isoladas principalmente do trato urogenital, além de *M. pneumoniae*, *M. salivarium*, *M. orale*, *M. buccale*, *M. faucium* e *M. lipophilum*, encontradas no trato respiratório. *M. salivarium* é encontrado também nos sulcos gengivais (Tully, 1993). Existe ainda *M. pirum*, cujo nicho ecológico no ser humano é incerto.

No Quadro 1 são apresentadas as principais espécies de micoplasmas e as doenças causadas por elas ou às quais estão associadas, ressaltando a artrite.

Quadro I. Principais espécies de micoplasmas associadas com doenças humanas

Espécie	Doenças causadas ou associadas	Referências em Artrite
<i>M. pneumoniae</i> ^a	Pneumonia atípica, aterosclerose pericardite, miocardite, neuropatias, mialgia, artralgia e artrite séptica.	Hernández et al. 1977, Taylor-Robinson et al. 1978; Taylor-Robinson 1981, Roifman et al. 1986, Clark et al. 1988, Davis et al. 1988, Hakkarainen et al. 1992, Haier et al. 1999.
<i>M. genitalium</i>	Uretrite não gonocócica e não por clamídia. Sinergismo com <i>M. pneumoniae</i> : doença pulmonar grave. SIDA/AIDS. artrite e poliartrite.	Taylor-Robinson et al. 1994; Tully et al. 1995.
<i>M. fermentans</i> (<i>M. fermentans incognitus strain</i>) ^b	SIDA/AIDS. Artrite reumatóide.	Williams et al. 1970, Clark et al. 1988, Schaeffer et al. 1997. Haier et al. 1999, Johnson et al. 2000, Horowitz et al. 2000.
<i>M. hominis</i>	Pielonefrite aguda, doença inflamatória pélvica, corioamionite, febre puerperal, infecções pós-transplantes, infecções neonatais (meningite, pneumonia, pericardite), artrite séptica.	Taylor-Robinson 1981, Hakkarainen et al. 1992, Luttrell et al. 1994, Schaeffer et al. 1997, Clark et al. 1988, Haier et al. 1999.
<i>U. urealyticum</i> ^c	Uretrite não gonocócica e não por clamídia, endometrite, corioamionite, infecções neonatais e artrite séptica em hipogamaglobulinêmicos.	Stuckey et al. 1978, Webster et al. 1978, Taylor-Robinson 1981, Hakkarainen et al. 1992, Lee et al. 1992, Schaeffer et al. 1997.
<i>M. penetrans</i> ^b	Pacientes HIV positivos (SIDA/AIDS) e artrite reumatóide.	Haier et al. 1999.
<i>M. arthritidis</i> ^d	Artrite em roedores. Artrite reumatóide (?).	Jansson & Wager 1967, Taylor-Robinson et al. 1978, Clark et al. 1988, Cole et al. 1999.
<i>M. hyorhinae</i> ^c	Carcinomas	Reddy et al. 2000

Fonte: Adaptado de: Krause & Taylor-Robinson (1992) e Tully (1993) e complementado com: ^a Kenney et al. (1993), ^a Clyde Jr. (1993), ^a Higuchi et al. (2003), ^b Blanchard & Montagnier (1994), ^c Waites et al. (1993), ^d Micoplasma de roedores, de atual interesse em humanos. ^c Huang et al. 2001.

MECANISMOS PATOGENICOS DOS MICOPLASMAS

Embora várias espécies de micoplasmas façam parte da microbiota humana, algumas espécies podem causar doenças infecciosas, dependendo de vários fatores, tais como o sítio de colonização, o número e as cepas dos microrganismos, e o estado imunológico do hospedeiro. Os micoplasmas colonizam, de maneira preferencial, as superfícies mucosas, aderindo-se ao epitélio pela sua membrana celular, que é rica em lipoproteínas e lipoglicanas.

As lipoproteínas são as principais moléculas responsáveis pelos efeitos dos micoplasmas nas células hospedeiras, especialmente nas células do sistema imune (Chambaud et al. 1999).

Uma vez que a aderência é a primeira etapa necessária para a infecção de superfícies mucosas suscetíveis aos micoplasmas, as adesinas representam um importante fator de virulência desses microrganismos. Por serem lipoproteínas que permitem a adesão dos micoplasmas à superfície das células epiteliais, elas facilitam a aquisição de nutrientes pelos microrganismos. Assim, interferem com os receptores das membranas celulares, alteram o mecanismo de transporte iônico e levam à exaustão dos nutrientes das células hospedeiras (Rottem & Naot 1998). A competição pelos nutrientes pode causar a perda da integridade celular e alterar as funções das células. As adesinas descritas em *M. pneumoniae*, o agente causador da pneumonia primária atípica, e em *M. genitalium*, um micoplasma isolado de pacientes com uretrite não gonocócica e não por clamídias, estão agrupadas em uma organela responsável pela aderência (Krause & Taylor-Robinson 1992). A adesina P₅₀ de *M. hominis* liga-se a grupamentos sulfatados presentes na membrana da célula hospedeira (Kitzerow et al. 1999), o que explica o tropismo desse micoplasma para as células do trato urogenital, ricas em glicolípídeos sulfatados. *M. hominis* é um dos agentes etiológicos da doença inflamatória pélvica, corioamnionite e febre puerperal, estando também associado a abortos e ao parto prematuro.

Outro importante fator de virulência de várias espécies de micoplasmas é a presença, em sua membrana, de fosfolipases que podem ser secretadas. Essas enzimas hidrolisam fosfolípídeos das membranas das células hospedeiras, podendo romper a integridade de tais membranas ou liberar ácido araquidônico, que é metabolizado gerando prostaglandinas. Lamont et al. (1990) e Mitchell et al. (1991) mostraram que produtos de *M. hominis* possuem efeitos estimulatórios ou inibitórios na produção de prostaglandinas pelas células do âmnio ou da decídua *in vitro*. Como as prostaglandinas estão envolvidas no trabalho de parto, a alteração da produção desses mediadores lipídicos em infecções por *M. hominis*, bem como por *U. urealyticum*, pode levar ao parto prematuro ou à diminuição das contrações do miométrio. Os isolados de *U. urealyticum* contêm, em suas membranas, enzimas fosfolipases A e C, cujas atividades variam com o pH e a concentração de cálcio local. Essa variação na atividade específica das fosfolipases pode contribuir para as diferenças de virulência entre as sorovariiedades presentes em diferentes microambientes, como os dos tratos respiratório e urogenital (DeSilva & Quinn 1999).

A perda da integridade da membrana da célula hospedeira também pode ser causada pelo estresse oxidativo advindo dos peróxidos e do ânion superóxido liberados pelos micoplasmas. Além disso, a fusão da membrana do micoplasma com a membrana da célula hospedeira e a liberação de

componentes do micoplasma para dentro dessa última contribuem para a lesão celular. Através desses mecanismos, os micoplasmas urogenitais *U. urealyticum*, *M. hominis* e *M. genitalium* causam o rompimento das mucosas, podendo facilitar a transmissão do HIV (do inglês Human Immunodeficiency Virus). Além dessas espécies, outros micoplasmas invasores das células hospedeiras, tais como *M. fermentans*, *M. penetrans* e *M. pirum*, também foram encontrados em pacientes infectados pelo HIV. A invasão celular por esses micoplasmas gera freqüentemente efeitos citopáticos decorrentes da exaustão de nutrientes e da liberação de enzimas e metabólitos citotóxicos, que podem levar à morte celular (Lo et al. 1991, Dimitrov et al. 1993; para revisão ver Blanchard & Montagnier 1994).

Infecções celulares crônicas *in vitro* por *M. penetrans* e *M. fermentans* aparentemente causam transformação celular maligna e afetam a transmissão genômica na divisão celular (Tsai et al. 1995, Feng et al. 1999), indicando um possível envolvimento de micoplasmas na oncogênese. Huang et al. (2001) mostraram evidências de infecção por micoplasma em diferentes carcinomas humanos, o que sugere uma possível associação entre eles. No entanto, os mecanismos envolvidos na oncogênese por micoplasma continuam desconhecidos.

A ativação do sistema imune pelos micoplasmas induz respostas imunes específicas e inespecíficas, as quais podem contribuir para a proteção contra a infecção ou para exacerbá-la. Através do mimetismo molecular e da variação antigênica, os micoplasmas escapam das respostas imunes (Rottem & Naot 1998), o que contribui para a cronicidade das infecções e a progressão das doenças. A produção crônica de anticorpos pode desencadear reações de hipersensibilidade, incluindo reações citotóxicas, depósitos de imunocomplexos e ativação do sistema complemento, além de reações alérgicas mediadas por imunoglobulina E (Simecka et al. 1993, Koh et al. 2001). Várias espécies de micoplasmas são mitogênicas para linfócitos, incluindo *M. fermentans*, *M. hominis*, *M. pneumoniae* e *M. penetrans*. Esses micoplasmas induzem a proliferação de linfócitos B, gerando a produção de anticorpos específicos para antígenos não relacionados aos micoplasmas (Cole et al. 1977, Ruuth & Praz 1989, Simecka et al. 1993, Feng & Lo 1994). Os anticorpos produzidos podem contribuir para a geração de doença auto-imune. Os micoplasmas são também capazes de suprimir a produção de anticorpos, de interferir com as funções ou de destruí-los através das proteases que liberam (Foresman et al. 1989, Simecka et al. 1993), gerando um quadro de imunossupressão que pode facilitar o crescimento dos micoplasmas e de outros microrganismos.

A ativação policlonal dos linfócitos pelos micoplasmas é induzida por componentes secretados ou de membrana, tais como superantígenos e lipoproteínas, respectivamente. A ativação dos linfócitos pelo superantígeno

de micoplasma será discutida mais adiante. Quanto às lipoproteínas, estas podem interagir diretamente com as membranas dos linfócitos B e induzir a mitose. No entanto, como os receptores aos quais elas se ligam não são conhecidos, não se pode afirmar que a indução da mitose seja meramente através da inserção dessas proteínas hidrofóbicas nas membranas, pois somente algumas acilproteínas de micoplasmas são mitogênicas (Ruuth & Praz 1989, Feng & Lo 1994, Brenner et al. 1997). Os mecanismos de ativação policlonal dos linfócitos pelas lipoproteínas e/ou por outros antígenos de micoplasma necessitam ainda ser esclarecidos.

Já a ativação de células da linhagem mielomonocítica – incluindo monócitos, macrófagos e células dendríticas – pelas lipoproteínas de micoplasmas, é melhor compreendida. Ao ativar monócitos/macrófagos e células dendríticas, os micoplasmas induzem a secreção de citocinas pró-inflamatórias, tais como o fator de necrose tumoral- α (TNF α , do inglês Tumor Necrosis Factor), a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e as quimiocinas, além de citocinas que regulam as respostas imunes, como a interleucina 12 (IL-12) e a interleucina 10 (IL-10). Além de induzir a secreção de citocinas, os micoplasmas induzem a produção de prostaglandinas pelos macrófagos. Embora tais atividades sejam atribuídas a lipoproteínas ou lipopeptídeos derivados de várias espécies de micoplasma, a espécie mais estudada é *M. fermentans* (Mühlradt & Schade 1991, Herbelin et al. 1994, Mühlradt & Frisch 1994, Deiters & Mühlradt 1999).

A ativação de células da linhagem mielomonocítica pelas lipoproteínas de micoplasmas ocorre através de receptores TLR2 (do inglês Toll-Like Receptor 2) em associação ou não com TLR6 (Takeuchi et al. 2001), conhecidos receptores para lipoproteínas bacterianas. Ambos os receptores estão envolvidos na indução de citocinas e óxido nítrico (NO, do inglês Nitric Oxide) e na maturação de células apresentadoras de antígenos (Seya & Matsumoto 2002). O NO é induzido por várias espécies de micoplasmas em macrófagos murinos (Mühlradt & Frisch 1994, Ribeiro-Dias et al. 1999, Li et al. 2000). Além de exercer um papel fisiológico de destaque, especialmente no controle do tônus vascular, ele é também um relevante agente microbicida e tumoricida liberado por macrófagos, participando do processo inflamatório, induzindo apoptose e sendo imunossupressor em altas concentrações (para revisão, ver MacMicking et al. 1997). O NO é altamente lesivo por difundir-se rapidamente, ligando-se a várias enzimas importantes tanto para a sobrevivência dos microrganismos quanto para a célula hospedeira. A indução de NO por micoplasmas em macrófagos humanos não foi descrita, embora não se possa eliminar a possibilidade de que esse mediador seja liberado e exerça uma função essencial na patogênese das doenças humanas.

A necessidade de colesterol para proliferação e a indução de mediadores inflamatórios e de imunossupressão constituem propriedades dos

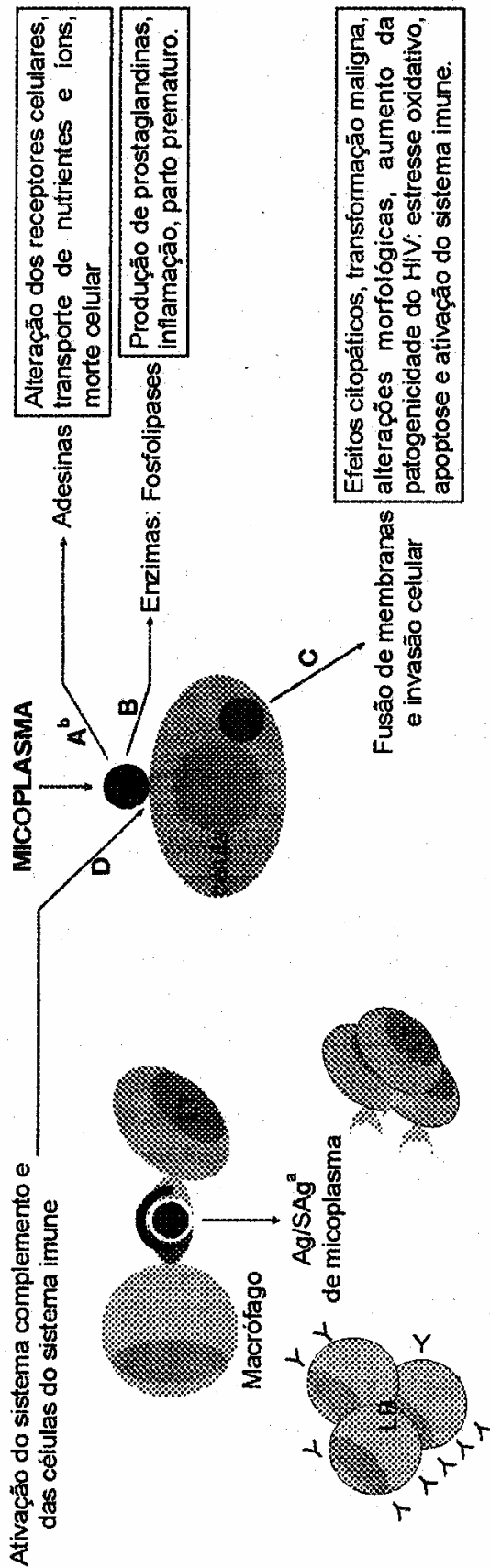
micoplasmas que têm estimulado as pesquisas sobre a associação entre as infecções por micoplasmas e o desenvolvimento de aterosclerose e infarto agudo do miocárdio. Higuchi & Ramires (2002) e Higuchi et al. (2003) demonstraram a co-infecção por *M. pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* em placas ateromatosas rompidas, sugerindo que a infecção por micoplasma favorece o crescimento de clamídia e leva à instabilidade da placa. Tais fatores podem causar uma trombose da placa coronariana e o infarto agudo do miocárdio.

Outras atividades dos micoplasmas sobre o sistema imune incluem a ativação do sistema complemento, a alteração da expressão das moléculas classe I e II do MHC, bem como a geração de linfócitos T citotóxicos e a ativação de células NK (do inglês Natural Killer) (Lay et al. 1990, Mühlradt et al. 1991, Stuart 1993, Matsumoto et al. 1995). Essa ampla atividade dos micoplasmas sobre o sistema imune leva a alterações tanto da imunidade inata, quanto da imunidade adquirida, gerando inflamações crônicas e lesão tecidual, e conseqüentemente as doenças auto-imunes. Um resumo dos principais mecanismos geradores das doenças por micoplasmas é apresentado na Figura 1.

OS MICOPLASMAS E A ARTRITE HUMANA: POSSÍVEL ENVOLVIMENTO NA ARTRITE REUMATÓIDE

Os micoplasmas causam artrite em várias espécies animais, como bovinos, ovinos, suínos, aves e também em ratos. Algumas espécies, dentre elas *M. pneumoniae*, estão associadas também à artrite humana (Taylor-Robinson 1981). Embora cause, mais comumente, doenças que envolvem o sistema respiratório (pneumonia atípica) e o cardiovascular (pericardite, miocardite) (Clyde Jr. 1993, Kenney et al. 1993), *M. pneumoniae* pode atingir também o sistema músculo-esquelético, causando mialgia, artralgia e artrite séptica. A artrite causada por esse micoplasma é uma seqüela freqüente após a pneumonia (Hernandez et al. 1977, Hakkarainen et al. 1992). As infecções por *M. pneumoniae* são mais freqüentes em pacientes com deficiência da imunidade humoral. O microrganismo foi isolado do fluido sinovial de pacientes hipogamaglobulinêmicos com poliartrite inflamatória (Taylor-Robinson et al. 1978, Roifman et al. 1986). No entanto, também há relato de isolamento de *M. pneumoniae* do fluido sinovial de pacientes com poliartrite sem imunodeficiência humoral (Davis et al. 1988).

Outro microrganismo que pode ser encontrado no líquido articular humano é *M. genitalium*, embora ele esteja mais comumente presente no trato urogenital e no respiratório. Ele foi identificado, juntamente com *M. pneumoniae*, em dois pacientes com artrite (Taylor-Robinson et al. 1994) e subseqüentemente em um paciente com pneumonia e poliartrite (Tully et al. 1995). Outro micoplasma da microbiota urogenital, *U. urealyticum*, já foi identificado em pacientes com



Ativação do sistema complemento: inflamação. Ativação e proliferação de linfócitos T e B; aumento ou diminuição da produção de anticorpos; formação de imunocomplexos. Ativação de macrófagos: indução de mediadores lipídicos da inflamação; indução de NO; aumento da expressão de moléculas do MHC; liberação de citocinas pro-inflamatórias e quimiocinas. Inflamação crônica e lesão tecidual; hipersensibilidades tipos I, II e III.

a Ag: antígeno; SAg: superantígeno.

b Os micoplasmas aderem-se às células hospedeiras, perturbando suas funções e causando morte celular (A); liberam enzimas que geram inflamação (B); fundem suas membranas às da célula hospedeira ou invadem as células, causando efeitos citopáticos (C); ativam o sistema complemento e várias células do sistema imune, gerando imunopatologias, principalmente por inflamação crônica, e podem ainda gerar imunossupressão (D).

Figura 1. Mecanismos patogênicos dos micoplasmas

poliartrite, e, em pacientes hipogamaglobulinêmicos, ele foi descrito como agente causador de artrite séptica (Stuckey et al. 1978, Webster et al. 1978, Lee et al. 1992). Além desses, *M. hominis* causa artrite séptica no período pós-parto, em pacientes imunodeprimidas e em pacientes que tenham sofrido manipulação do trato urinário. A artrite séptica causada por esse micoplasma é raramente diagnosticada, sendo indistinguível da artrite séptica causada por outras bactérias (Luttrell et al. 1994).

O envolvimento dos micoplasmas na AR foi sugerido há mais de trinta anos, quando Williams (1967) identificou *M. fermentans* em mais de 40% dos fluidos sinoviais de pacientes com AR avaliados por ele. No entanto, devido ao difícil isolamento dos micoplasmas em culturas livres de células, alguns autores relatam fracassos ao tentar isolá-los dos fluidos sinoviais dos pacientes (Windsor et al. 1974, Barile et al. 1990). Todavia, o não-isolamento dos micoplasmas não exclui a possibilidade de que eles estejam presentes e associados à AR.

Evidências de associação entre infecção por micoplasma e AR foram relatadas por Clark et al. (1988), que detectaram antígenos de micoplasmas em imunocomplexos presentes no fluido sinovial de pacientes. Tal associação foi verificada também através de ensaios para detecção de anticorpos séricos e/ou de linfócitos específicos para antígenos de micoplasmas presentes nos pacientes com AR (Williams et al. 1970, Cole et al. 1975). Horowitz et al. (2000) encontraram maior prevalência de anticorpos para *M. fermentans* no fluido sinovial de pacientes com AR do que no fluido de pacientes com outras doenças articulares. A confirmação da presença de micoplasmas nos fluidos sinoviais de pacientes com AR foi obtida pela utilização da técnica da reação da polimerase em cadeia (PCR, do inglês Polymerase Chain Reaction). Foram detectadas principalmente as espécies *M. fermentans* e *U. urealyticum*, além de *M. hominis*, *M. salivarium* e *M. orale* (Schaeffer et al. 1997, Horowitz et al. 2000, Johnson et al. 2000).

Além de procurar micoplasmas ou seus produtos nas articulações de pacientes com AR, alguns autores pesquisaram infecções sistêmicas por micoplasmas nesses pacientes. Haier et al. (1999), utilizando a técnica da PCR, detectaram diferentes espécies de micoplasmas nos leucócitos do sangue periférico de pacientes com AR: *M. fermentans*, *M. pneumoniae*, *M. hominis* e *M. penetrans*. Em 36% dos pacientes, foram detectadas infecções múltiplas por esses micoplasmas, estando presente *M. fermentans* em todas elas. Essas infecções sistêmicas podem ser importantes co-fatores na patogênese da AR, devendo-se considerar a hipótese de que elas sejam secundárias ao processo auto-imune, levando em conta que ele pode predispor os pacientes às infecções por micoplasmas, e estas, por sua vez, podem exacerbar o processo inflamatório crônico da artrite.

Portanto, as evidências de associação entre infecção por micoplasma e AR, somadas aos mecanismos patogênicos dos micoplasmas, envolvendo especialmente o sistema imune, sugerem que esses microrganismos podem estar envolvidos na geração, na exacerbação e na manutenção da AR. A quebra da tolerância imunológica, através da ativação de células apresentadoras de antígenos (células dendríticas e macrófagos), por meio de TLR, e o desencadeamento de doença auto-imune foram demonstrados por Ichikawa et al. (2002). Assim, a ativação dessas células por lipoproteínas de micoplasmas, através dos TLR2 e 6, pode facilitar a apresentação de antígenos para os linfócitos T e levar à quebra da tolerância imunológica a antígenos próprios. Uma vez disparado o processo, a IL-1 é uma das principais citocinas responsáveis pela inflamação e lesão da articulação. A via bioquímica de sinalização dessa citocina é similar àquela dos TLR, sendo demonstrado por Choe et al. (2003) que, mesmo na ausência dos efeitos da IL-1, ativadores de TLR podem manter o processo inflamatório. A similaridade nas vias de sinalização de TLR e do receptor para IL-1 tem estimulado as pesquisas sobre o envolvimento de TLR na AR e sobre as terapias dirigidas para a sinalização de tais receptores nessa doença (O'Neill 2003). A manutenção do processo inflamatório e lesivo pode se dar também por meio da ativação de TLR2 em linfócitos T, uma vez que a presença desse receptor nessas células foi descrita recentemente por Komai-Koma et al. (2004). Os mecanismos patogênicos dos micoplasmas que podem estar envolvidos na AR estão sumarizados na Figura 2.

A contribuição dos superantígenos (SAGs) bacterianos tanto para iniciar quanto para perpetuar doenças auto-imunes tem sido investigada. Essas exotoxinas promovem a interação entre linfócitos B, monócitos, macrófagos e linfócitos T, ligando-se às moléculas classe II do MHC e à região variável da cadeia β dos receptores para antígeno dos linfócitos T (TCR, do inglês T Cell Receptor). Dessa forma, ativam as células e causam a eliminação de linfócitos por apoptose (Schiffenbauer et al. 1998, Marrack & Kappler 1990). A única espécie de micoplasma conhecida capaz de produzir um SAG é *M. arthritidis*, que secreta o MAM. Esse micoplasma causa infecções articulares em animais de experimentação: em ratos, provoca artrite supurativa aguda e paralisia; em coelhos, causa artrite crônica, mas somente quando injetado intra-articularmente; em camundongos, leva a uma artrite proliferativa crônica, caracterizada por infiltração maciça de linfócitos, macrófagos e plasmócitos e que, segundo Cole (1999), é similar à AR. Desde 1967, quando Jansson & Wager relataram o isolamento de *M. arthritidis* em dois pacientes com AR, o modelo da artrite por *M. arthritidis* em camundongos tem-se mostrado importante para a elucidação dos mecanismos desencadeadores dessa doença, tendo sido focalizado o SAG MAM nos últimos anos (Cole & Griffiths 1993, Cole 1999, Mu et al. 2000).

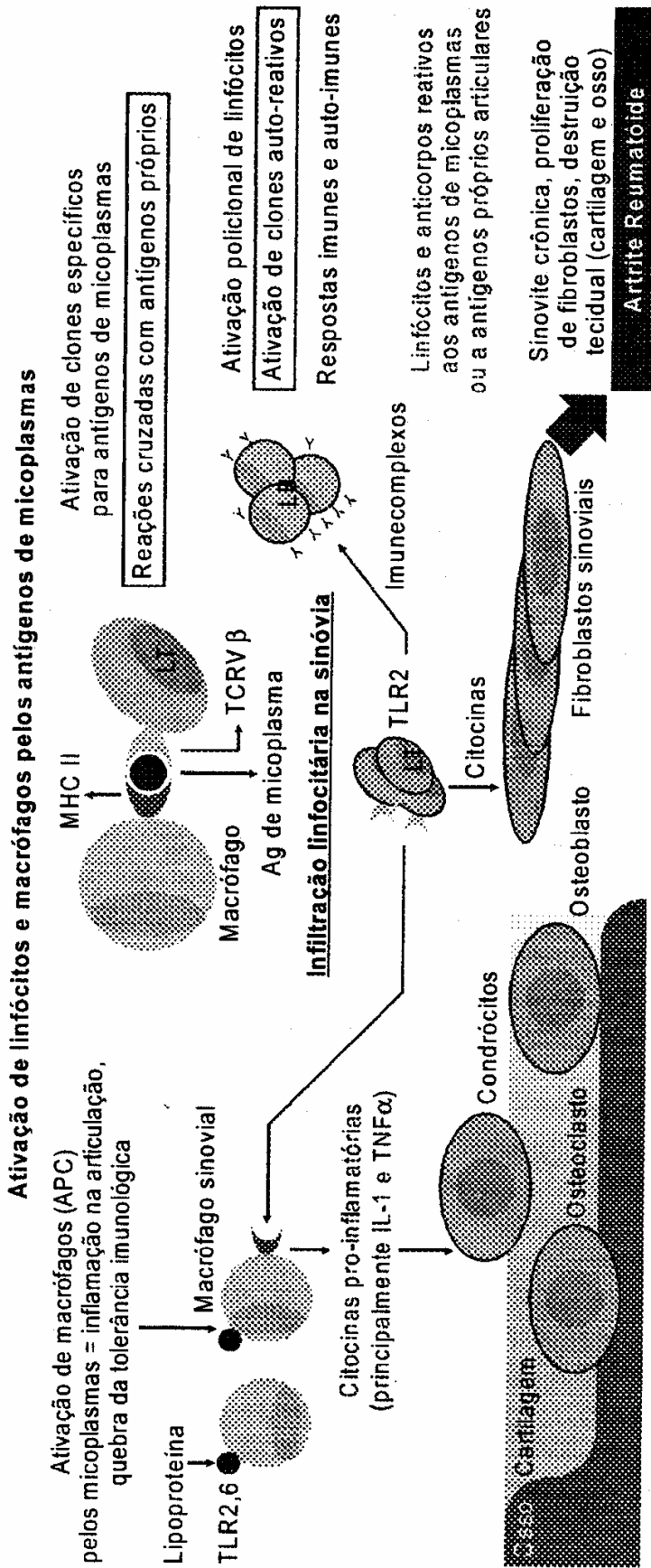


Figura 2. Hipóteses para o envolvimento dos micoplasmas na artrite reumatóide. Os micoplasmas são potentes ativadores de macrófagos e linfócitos, e indutores de produção de citocinas pro-inflamatórias e de respostas imunes. A ativação de células apresentadoras de antígenos (APC), como células dendríticas ou macrófagos, pode levar à quebra da tolerância imunológica. Os linfócitos reativos aos antígenos de micoplasmas podem reagir cruzadamente com antígenos próprios. A ativação policlonal inespecífica de linfócitos T (LT) e B (LB) pode gerar clones de linfócitos auto-reativos. Os dois últimos mecanismos podem contribuir para a geração da doença auto-imune. É possível que os micoplasmas iniciem um processo inflamatório na articulação e em seguida induzam as respostas auto-imunes, ou ativem linfócitos sistemicamente. Estes posteriormente invadiriam a sinóvia, iniciando ou perpetuando o processo auto-imune inflamatório crônico, característico da AR.

O MAM pode ativar tanto células de camundongos quanto de humanos, incluindo linfócitos T, monócitos, macrófagos e linfócitos B. Os mecanismos incluem:

- a) A ligação do MAM às moléculas classe II do MHC presentes nos linfócitos B, monócitos ou macrófagos e à porção variável da cadeia β ($V\beta$) dos TCR nos linfócitos T. Essa ligação induz a produção de monocinas, a proliferação dos linfócitos T e a produção de citocinas, além da proliferação dos linfócitos B e da diferenciação e secreção de imunoglobulinas.
- b) A ativação de monócitos/macrófagos na ausência de linfócitos T, possivelmente pela ligação cruzada entre moléculas classe II do MHC, através da interação do MAM com as cadeias alfa(α) e beta(β) dessas moléculas, resultando na produção de $TNF\alpha$ e $IL-1\beta$ (Crow et al. 1992, Al-Daccak et al. 1994, Cole 1999, Mu et al. 2000).

Sawitzke et al. (2000) encontraram, em soros de pacientes com AR, elevados níveis de anticorpos para o MAM, sustentando a hipótese de que esse SAg ou uma molécula relacionada a ele podem estar envolvidos nessa doença. Deduz-se, diante do exposto, que, após uma infecção por um micoplasma que libere um SAg, como o MAM, ocorrerá uma inflamação mediada por macrófagos e linfócitos ativados pelo SAg. Principalmente os linfócitos T $CD4^+$ ativados podem desempenhar um importante papel na manutenção da inflamação crônica nas articulações, através da produção de citocinas e da cooperação com os linfócitos B na produção de auto-anticorpos. Os macrófagos, uma vez ativados pelos linfócitos T ou diretamente pelo SAg, liberam citocinas pró-inflamatórias, incluindo a $IL-1$ e o TNF . Essas duas citocinas são importantes mediadores da inflamação crônica e da destruição da cartilagem e do osso na AR, sendo alvos da terapia dessa doença (El Desoky 2001). Nós demonstramos a produção de NO, fator ativador de plaquetas (PAF, do inglês, Platelet Activating Factor) e prostaglandinas, por macrófagos ativados pelo MAM (Ribeiro-Dias et al. 2003, Shio et al. 2004). Esses produtos são também relevantes mediadores inflamatórios na AR (Amin et al. 1999).

Os mecanismos descritos podem, portanto, através da geração de clones de linfócitos auto-reativos e/ou da deleção de clones regulatórios, e ainda por meio do acionamento de monócitos/macrófagos, explicar tanto o início quanto a exacerbação ou perpetuação da AR pelo MAM ou por alguma molécula relacionada a ele. A Figura 3 sumariza os possíveis mecanismos através dos quais o SAg MAM pode originar ou exacerbar a AR.

Ativação de linfócitos e macrófagos pelo superantígeno de micoplasma (MAM)

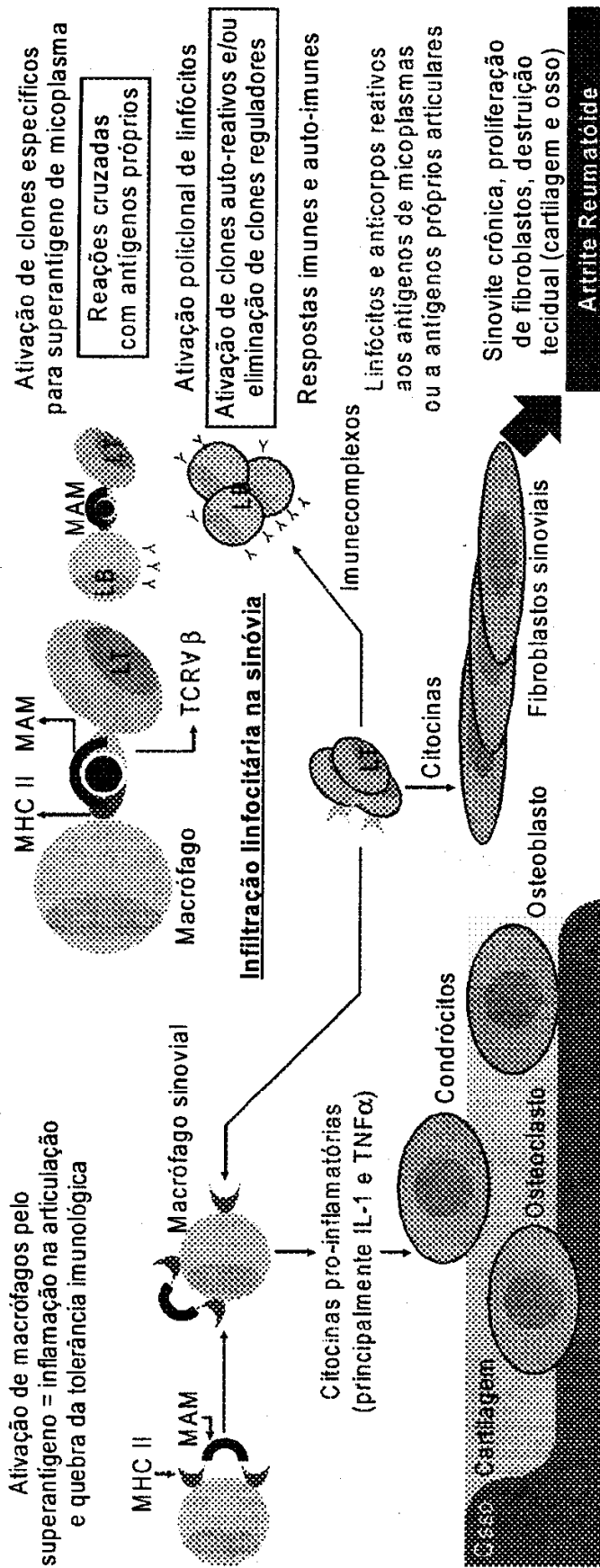


Figura 3. Mecanismos patogênicos do superantígeno MAM: envolvimento na artrite reumatoide. *M. arthritis* libera o superantígeno MAM capaz de ativar policlinalmente linfócitos T e B. O MAM é um potente ativador de macrófagos e linfócitos, e indutor de produção de citocinas pro-inflamatórias e de respostas imunes. Os linfócitos reativos ao superantígeno de micoplasma podem reagir cruzadamente com antígenos próprios. Assim como a ativação policlinal de linfócitos T e B podem gerar clones de linfócitos auto-reativos ou eliminar clones auto-reguladores. Ambos os mecanismos podem contribuir para a geração da doença auto-imune. É possível que superantígenos de micoplasmas iniciem ou perpetuem na articulação um processo inflamatório mediado por respostas auto-imunes ou ativem linfócitos sistemicamente. Estes posteriormente invadiriam a sinóvia, iniciando ou perpetuando o processo auto-imune inflamatório crônico, característico da AR.

CONCLUSÕES

Há várias evidências que sugerem o envolvimento dos micoplasmas na etiologia ou na exacerbação da AR. Eles promovem profundas alterações nas células do sistema imune, podendo perpetuar uma reação inflamatória crônica nas articulações ou gerar respostas imunes cruzadas contra antígenos próprios, respostas essas que seriam responsáveis pela AR. A hipótese sobre o envolvimento dos micoplasmas nessa doença auto-imune foi aventada há mais de trinta anos, sendo fortalecida pelas descobertas recentes dos mecanismos de ativação das células do sistema imune por lipoproteínas de micoplasmas e pelo SA_g MAM. Vale lembrar que os SA_gs podem ativar clones de linfócitos auto-reativos ou causar a eliminação de clones regulatórios, o que possibilita o provável desencadeamento ou a exacerbação de respostas imunes contra antígenos articulares. O superantígeno MAM ou alguma molécula relacionada a ele podem, portanto, estar envolvidos na AR. O MAM é derivado de uma espécie de micoplasma de roedores, não tendo sido descrita a produção de SA_gs por micoplasmas próprios do homem. É necessário investigar ainda se dentre as espécies humanas mais freqüentemente associadas à artrite, tais como *M. fermentans* e *M. hominis*, há também a produção de SA_gs e se estes estariam envolvidos na AR.

ABSTRACT

Mycoplasma pathogenic mechanisms that may trigger or exacerbate rheumatoid arthritis

Mycoplasmas are the smallest bacteria that lack cell wall and proliferate adhered to the host cells or inside of them, causing alterations in their functions or cell death. Many species of mycoplasma were isolated from the human micro biota, mainly from the urogenital and respiratory tracts. Nevertheless, these microorganisms cause diseases in several animal species and in humans. Some *Mycoplasma* spp were detected in patients with rheumatoid arthritis (RA), a chronic inflammatory disease mediated by lymphocytes and macrophages. Lipoproteins and superantigen MAM (*Mycoplasma arthritidis* mitogen) are among the mycoplasma antigens that cause immune system alterations. Activation of the immune system cells by mycoplasmas induces the release of inflammatory mediators and polyclonal proliferation of T and B lymphocytes. These effects may break the immune tolerance to self antigens causing an autoimmune disease. In this article, we summarize the pathogenic mechanisms of the mycoplasmas focusing the alterations on the immune system that may be involved in the ethiopathogeny of RA.

KEYWORDS: Mycoplasmas. Pathogenesis. Rheumatoid arthritis. Superantigen.

AGRADECIMENTOS

A Rogério Pires Oliveira, acadêmico do curso de Medicina da UFG, pelo auxílio nas referências bibliográficas, e ao Prof. Dr. Milton A. Pelli de Oliveira do DMIPP da UFG, pela revisão do artigo e sugestões.

REFERÊNCIAS

1. Al-Daccak R, Mehindate K, Hébert J, Rink L, Mecheri S, Mourad W. *Mycoplasma arthritidis*-derived superantigen induces proinflammatory monokine gene expression in the THP-1 human monocytic cell line. *Infect Immun* 62: 2409-2416, 1994.
2. Amin AR, Attur M, Abramson SB. Nitric oxide synthase and cyclooxygenases: distribution, regulation and intervention in arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 11: 202-209, 1999.
3. Barile MF, Yoshida H, Roth H. Rheumatoid arthritis: new findings on the failure to isolate or detect mycoplasmas by multiple cultivation or serologic procedures and a review of the literature. *Rev Infect Dis* 13: 571-582, 1990.
4. Blanchard A, Montagnier L. AIDS-associated mycoplasmas. *Annu Rev Microbiol* 48: 687-712, 1994.
5. Bové JM. Molecular features of mollicutes. *Clin Infect Dis* 17 (Suppl 1): S10-S31, 1993.
6. Brenner C, Wróblewski H, Le Henaff M, Montagnier L, Blanchard A. Spiralin, a mycoplasmal membrane lipoprotein, induces T-cell-independent B-cell blastogenesis and secretion of proinflammatory cytokines. *Infect Immun* 65: 4322-4329, 1997.
7. Chambaud I, Wróblewski H, Blanchard A. Interactions between mycoplasma lipoproteins and the host immune system. *Trends Microbiol.* 7: 493-499, 1999.
8. Choe J-Y, Crain B, Wu SR, Corr M. Interleukin 1 receptor dependence of serum transferred arthritis can be circumvented by Toll-like receptor 4 signaling. *J Exp Med* 197: 537-542, 2003.
9. Clark HW, Coker-Vann MR, Bailey JS, Brown TMcP. Detection of mycoplasmal antigens in immune complexes from rheumatoid arthritis synovial fluids. *Ann Allergy* 60: 394-397, 1988.
10. Clyde Jr. WA. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 17 (Suppl 1): S32-36, 1993.
11. Cole BC, Taylor MB, Ward JR. Studies on the infectious etiology of human rheumatoid arthritis. II. Search for humoral and cell-bound antibodies against mycoplasmal antigens. *Arthritis Rheum* 18: 435-441, 1975.
12. Cole BC, Aldridge KE, Ward JR. Mycoplasma-dependent activation of normal lymphocytes: mitogenic potential of mycoplasmas for mouse lymphocytes. *Infect Immun* 18: 393-399, 1977.
13. Cole BC, Daynes RA, Ward J.R. Stimulation of mouse lymphocytes by a mitogen derived from *Mycoplasma arthritidis*. I. Transformation is associated with an H-2-linked gene that maps to the I-E/I-C subregion. *J Immunol* 127: 1931-1936, 1981.
14. Cole BC, Atkin CL. The *Mycoplasma arthritidis* T-cell mitogen, MAM: a model superantigen. *Immunol Today* 12: 271-276, 1991.
15. Cole BC, Griffiths MM. Triggering and exacerbation of autoimmune arthritis by the *Mycoplasma arthritidis* superantigen MAM. *Arthritis Rheum* 36: 994-1002, 1993.
16. Cole BC. Mycoplasma-induced arthritis in animals: relevance to understanding the etiologies of the human rheumatic diseases. *Rev Rheum* 66: 45S-49S, 1999.
17. Crow MK, Zagon G, Chu Z, Ravina B, Tumang JR, Cole BC, Friedman SM. Human B cell differentiation induced by microbial superantigens: unselected peripheral blood

- lymphocytes secrete polyclonal immunoglobulin in response to *Mycoplasma arthritidis* mitogen. *Autoimmunity* 14: 23-32, 1992.
18. Davis CP, Cochran S, Lisse J, Buck G, DiNuzzo AR, Weber T, Reinartz JA. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from synovial fluid samples in a patient with pneumonia and polyarthritis. *Arch Intern Med* 148: 969-970, 1988.
 19. DeSilva NS, Quinn PA. Characterization of phospholipase A1, A2, C activity in *Ureaplasma urealyticum* membranes. *Mol Cell Biochem* 201: 159-167, 1999.
 20. Deiters U, Mühlradt PF. Mycoplasmal lipopeptide MALP-2 induces the chemoattractant proteins macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α), monocyte chemoattractant protein 1, and MIP-2 and promotes leukocyte infiltration in mice. *Infect Immun* 67: 3390-3398, 1999.
 21. Dimitrov DS, Franzoso G, Salman M, Blumenthal R, Tarshis M, Barile MF, Rottem S. *Mycoplasma fermentans* (Incognitus strain) cells are able to fuse with T lymphocytes. *Clin Infect Dis* 17: 305-308, 1993.
 22. El Desoky ES. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: an overview. *Curr Ther Res Clin Exp* 62: 92-112, 2001.
 23. Feng SH, Lo SC. Induced mouse spleen B-cell proliferation and secretion of immunoglobulin by lipid-associated membrane proteins of *Mycoplasma fermentans incognitus* and *Mycoplasma penetrans*. *Infect Immun* 62: 3916-3921, 1994.
 24. Feng S-H, Tsai S, Rodriguez J, Lo S-C. Mycoplasmal infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells. *Mol Cell Biol* 19: 7995-8002, 1999.
 25. Foresman MD, Sheehan KCF, Swierkosz JE. The regulation of murine B cell differentiation. I. Nonspecific suppression caused by *Mycoplasma arginini*. *Cell Immunol* 123: 354-372, 1989.
 26. Haier J, Nasralla M, Franco AR, Nicolson GL. Detection of mycoplasmal infections in blood of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 38: 504-509, 1999.
 27. Hakkarainen K, Turunen H, Miettinen A, Karppelin M, Kaitila K., Jansson E. *Mycoplasma* and arthritis. *Ann Rheum Dis* 51: 1170-1172, 1992.
 28. Herbelin A, Ruuth E, Delorme D, Herbelin CM, Praz F. *Mycoplasma arginini* TUH-14 membrane lipoproteins induce production of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor alpha by human monocytes. *Infect Immun* 62: 4690-4694, 1994.
 29. Hernandez LA, Urquhart GED, Dick WC. *Mycoplasma pneumoniae* infection and arthritis in man. *Br Med J* 2: 14-16, 1977.
 30. Higuchi ML, Ramires JAF. Infectious agents in coronary atheromas: a possible role in the pathogenesis of plaque rupture and acute myocardial infarction. *Rev Inst Med Trop São Paulo* 44: 217-224, 2002.
 31. Higuchi ML, Reis MM, Sambiase NV, Palomino SAP, Castelli JB, Gutierrez PS, Alello VD, Ramires JAF. Coinfection with *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in ruptured plaques associated with acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol* 81: 12-22, 2003.
 32. Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horowitz J. *Mycoplasma fermentans* in Rheumatoid Arthritis and others inflammatory arthritides. *J Rheumatol* 27: 2747-2753, 2000.
 33. Huang S, Li JY, Wu J, Meng L, Shou CC. Mycoplasma infections and different human carcinomas. *World J Gastroenterol* 7: 266-269, 2001.
 34. Ichikawa HT, Williams LP, Segal BM. Activation of APCs through CD40 or Toll-like receptor 9 overcomes tolerance and precipitates autoimmune disease. *J Immunol* 169: 2781-2787, 2002.
 35. Jansson E, Wager O. Mycoplasma in collagen disease and blood dyscrasia. *Ann NY Acad Sci* 143: 535-543, 1967.

36. Johnson S, Sidebottom D, Bruckner F, Collins D. Identification of *Mycoplasma fermentans* in synovial fluid samples from arthritis patients with inflammatory disease. *J Clin Microbiol* 38: 90-93, 2000.
37. Kenney RT, Li JS, Clyde Jr WA, Wall TC, O'Connor CM, Campbell PT, Trigt PV, Corey GR. Mycoplasmal pericarditis: evidence of invasive disease. *Clin Infect Dis* 17 (Suppl 1): S58-62, 1993.
38. Kitzerow A, Haddin U, Henrich B. Cyto-adherence studies of the adhesin P50 of *Mycoplasma hominis*. *J Med Microbiol* 48: 485-493, 1999.
39. Koh YY, Park Y, Lee HJ, Kim CK. Levels of Interleukin-2, Interferon- γ and Interleukin-4 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with *Mycoplasma pneumoniae*: Implication of tendency toward increased immunoglobulin E production. *Pediatrics* 107: E39-45, 2001.
40. Komai-Koma M, Jones L, Ogg GS, Xu D, Liew FY. TLR2 is expressed on activated T cells as a costimulatory receptor. *Proc Nat Acad Sci USA* 101: 3029-3034, 2004.
41. Krause DC, Taylor-Robinson D. Mycoplasmas which infect humans. In: *Mycoplasmas Molecular biology and pathogenesis*. Ed: Maniloff J, McElhaney RN, Finch LR, Baseman JB, 1992. p. 417-444.
42. Lamont RF, Anthony F, Myatt L, Booth L, Furr PM, Taylor-Robinson D. Production of prostaglandin E₂ by amnion *in vitro* in response to addition of media conditioned by microorganisms associated with chorioamnionitis and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 162: 819-825, 1990.
43. Lay WC, Bennet M, Pakes SP, Kumar V, Steutermann D, Owusu I, Mikhael A. Resistance to *Mycoplasma pulmonis* mediated by activated Natural Killer cells. *J Infect Dis* 161: 1269-1275, 1990.
44. Lee AH, Ramanujam T, Ware P, Edelstein PH, Brooks JJ, Freundlich B, Schumacher HR Jr, Zurier BB, Weiner DB, Williams WV. Molecular diagnosis of *Ureaplasma urealyticum* septic arthritis in a patient with hypogammaglobulinemia. *Arthritis Rheum* 35: 443-448, 1992.
45. Li Y-H, Yan Z-Q, Jensen JS, Tullus K, Brauner A. Activation of nuclear factor kB and induction of inducible nitric oxide synthase by *Ureaplasma urealyticum* in macrophages. *Infect Immun* 68: 7087-7093, 2000.
46. Lipsky PE, Davis LS. The central involvement of T cells in rheumatoid arthritis. *Immunologist* 6: 121-128, 1998.
47. Lo SC, Tsai S, Benish JR, Shih JWK, Wear DJ, Wong DM. Enhancement of HIV-1 cytotoxic effects in CD4⁺ lymphocytes by the AIDS-associated Mycoplasma. *Science* 251: 1074-1076 1991.
48. Luttrell LM, Kanj SS, Corey GR, Lins RE, Spinner RJ, Mallon WJ, Sexton DJ. *Mycoplasma hominis* septic arthritis: two case reports and review. *Clin Infect Dis* 19: 1067-1070, 1994.
49. MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 15: 323-350, 1997.
50. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 248: 705-711, 1990.
51. Matsumoto M, Yamashita F, Iida K, Tomita M, Seya T. Purification and characterization of a human membrane protein that activates the alternative complement pathway and allows the deposition of homologous complement C3. *J Exp Med* 181: 115-125, 1995.
52. Mitchell MD, Romero RJ, Avila C, Foster JT, Edwin SS. Prostaglandin production by amnion and decidual cells in response to bacterial products. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 42: 167-169, 1991.

53. Mu HH, Sawitzke AD, Cole BC. Modulation of cytokine profiles by the mycoplasma superantigen *Mycoplasma arthritidis* mitogen parallels susceptibility to arthritis induced by *M. arthritidis*. *Infect Immun* 68: 1142-1149, 2000.
54. Mühlradt PF, Schade U. MDHM, a macrophage-stimulatory product of *Mycoplasma fermentans*, leads to *in vitro* interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor, and prostaglandin production and is pyrogen in rabbits. *Infect Immun* 59: 3969-3974, 1991.
55. Mühlradt PF, Quentmeier H, Schmitt E. Involvement of interleukin-1 (IL-1), IL-6, IL-2, and IL-4 in generation of cytolytic T cells from thymocytes stimulated by a *Mycoplasma fermentans*-derived product. *Infect Immun* 59: 3962-3968, 1991.
56. Mühlradt PF, Frisch M. Purification and partial biochemical characterization of a *Mycoplasma fermentans*-derived substance that activates macrophages to release nitric oxide, tumor necrosis factor, and interleukin-6. *Infect Immun* 62: 3801-3807, 1994.
57. O'Neil LAJ. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases. *Curr Opin Pharmacol* 3: 396-403, 2003.
58. Reddy NRJ, Wilkie BN, Mallard BA. Cytokines in *Mycoplasma hyorhinis*-induced arthritis in pigs bred selectively for high and low immune responses. *Infect Immun* 68: 1150-1155, 2000.
59. Ribeiro-Dias F, Russo M, Barbuto JAM, Nascimento FRF, Timenetsky J, Jancar S. *Mycoplasma arginini* enhances cytotoxicity of thioglycollate-elicited murine macrophages toward YAC-1 tumor cells through production of NO. *J Leukoc Biol* 65: 808-814, 1999.
60. Ribeiro-Dias, Shio MT, Timenetsky J, Oliane APC, Metran CC, Pessoa FB, Jancar J. *Mycoplasma arthritidis* superantigen (MAM)-induced macrophage nitric oxide release is MHC class II-restricted, interferon- γ -dependent and toll-like receptor 4-independent. *Exp Cell Res* 286: 345-354, 2003.
61. Roifman CM, Rao CP, Lederman HM, Lavi S, Quinn P, Gelfand EW. Increased susceptibility to mycoplasma infection in patients with hipogammaglobulinemia. *Am J Med* 80: 590-594, 1986.
62. Rottem S, Naot Y. Subversion and exploitation of host cells by mycoplasmas. *Trends Microbiol* 6: 436-440, 1998.
63. Ruuth E, Praz F. Interactions between mycoplasmas and the immune system. *Immunol Rev* 112: 133-160, 1989.
64. Sawitzke A, Joyner D, Knudtson K, Mu HH, Cole B. Anti-MAM antibodies in rheumatic disease: Evidence for a MAM-like superantigen in Rheumatoid Arthritis? *J Rheumatol* 27: 358-363, 2000.
65. Schaefferbeke T, Renaudin H, Clerc M, Lequen L, Vernhes JP, DE Barbeyrac B, Bannwarth B, Bébéar Ch, Dehais J. Systematic detection of mycoplasmas by culture and Polymerase Chain Reaction (PCR) procedures in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol* 36: 310-314, 1997.
66. Schiffenbauer J, Soos J, Johnson H. The possible role bacterial superantigens in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Immunol Today* 19: 117-120, 1998.
67. Seya T, Matsumoto M. A lipoprotein family from *Mycoplasma fermentans* confers host immune activation through Toll-like receptor 2. *Int J Biochem Cell Biol* 34: 901-906, 2002.
68. Shio MT, Ribeiro-Dias F, Timenetsky J, Jancar S. PAF is involved in the *Mycoplasma arthritidis* superantigen-triggering pathway for iNOS and COX-2 expression in murine peritoneal cells. *Exp Cell Res* 298: 296-304, 2004.
69. Simecka JW, Ross SE, Cassell GH, Davis JK. Interactions of mycoplasmas with B cells: antibody production and nonspecific effects. *Clin Infect Dis* 17: 176-182, 1993.

70. Stuart PM. Mycoplasmal induction of cytokine production and Major Histocompatibility Complex expression. *Clin Infect Dis 17 (Suppl 1)*: S187-191, 1993.
71. Stuckey M, Quinn PA, Gelfand EW. Identification of *Ureaplasma urealyticum* (T-strain mycoplasma) in a patient with polyarthritis. *Lancet 2*: 917-920, 1978.
72. Takeuchi O, Kawai T, Muhlradt PF, Morr M, Radolf JD, Zychlinsky A, Takeda K, Akira S. Discrimination of bacterial lipoproteins by toll-like receptor 6. *Internat Immunol 13*: 933-940, 2001.
73. Taylor-Robinson D, Gumpel JM, Hill A, Swannell AJ. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from the synovial fluid of a hypogammaglobulinemic patient in a survey of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis 37*: 180-182, 1978.
74. Taylor-Robinson D. Mycoplasmal arthritis in man. *Isr J Med Sci 17*: 616-621, 1981.
75. Taylor-Robinson D, Gilroy CB, Horowitz S, Horowitz J. *Mycoplasma genitalium* in the joints of two patients with arthritis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 13*: 1066-1069, 1994.
76. Tsai S, Wear DJ, Shih JW-K, Lo S-C. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci USA 92*: 10197-10201, 1995.
77. Tully JG. Mollicutes: *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium*. Current status of the mollicute flora of humans. *Clin Infect Dis 17 (Suppl 1)*: S2-9, 1993.
78. Tully JG, Rose DL, Baseman JB, Dallo SF, Lazzell AL, Davis CP. *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma genitalium* mixture in synovial fluid isolate. *J Clin Microbiol 33*: 1851-1855, 1995.
79. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Systemic neonatal infection due to *Ureaplasma urealyticum*. *Clin Infect Dis 17 (Suppl 1)*: S131-135, 1993.
80. Webster ADB, Taylor-Robinson D, Furr PM, Asherson GL. Mycoplasmal (ureaplasma) septic arthritis in hipogammaglobulinemia. *Br Med J 1*: 478-479, 1978.
81. Williams MH. Recovery of mycoplasma from rheumatoid synovial fluid. In: *Rheumatic diseases*, Ed: Duthie JRR, Alexander WRM. Edinburgh, Pfizer Monograph n° 3, University Press, 1967.
82. Williams MH, Brostoff J, Roitt IM. Possible role of *Mycoplasma fermentans* in pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Lancet 1*: 277-280, 1970.
83. Windsor GD, Nicholls A, Maini RN, Edward, DGFF, Lemcke RM, Dumonde DC. Search for mycoplasma in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis 33*: 70-76, 1974.