

Paralelismo entre la artritis reumatoide humana y las artritis por micoplasmas en las especies animales

Ramírez, A. S.; Rosales, R. S.; Suárez-Pérez, A.; Poveda, C. G.; Vega-Orellana, O.; Mederos Iriarte, L. E.; Poveda, J. B.

"Entre la medicina de animales y la medicina humana no hay una línea divisoria ni debería estar allí. El objeto es diferente, pero la experiencia obtenida constituye la base de toda la medicina". Rudolf Virchow (1821-1902)

La medicina comparada es el estudio con mentalidad abierta de las enfermedades comparables en las diferentes especies. Esta disciplina fomenta el intercambio de conocimientos entre las ciencias básicas y clínicas y las medicinas humana y veterinaria. Hay que recordar que la determinación del papel de diversos virus en la oncogénesis y el extraordinario desarrollo de la tecnología reproductiva en la especie humana fueron impulsados inicialmente por estudios en animales, sin olvidar la existencia de las zoonosis, enfermedades que se transmiten entre humanos y animales (Michell, 2000 y 2005).

Rudolf Virchow es considerado el padre de la patología moderna y junto con Sir William Osler, padre de la medicina moderna, fueron grandes defensores de "*Una Medicina*". Este concepto une la profesión de médico y de veterinario. Como hijo de un carnicero, Virchow notó la conexión entre las enfermedades humanas y animales, acuñando el término de zoonosis. A pesar de su prometedor futuro, el concepto "*Una Medicina*" necesitó que el epidemiólogo Calvin Schwabe lo redefiniera en 1984. Se basó en la estrecha relación entre humanos, animales domésticos y la salud pública y propuso un enfoque unificado humano y veterinario de las zoonosis (Cardiff y cols., 2008).

Posteriormente, el concepto de "*Salud de los Ecosistemas*" extendió "*Una Medicina*" a todo el ecosistema, incluyendo la fauna silvestre,

por lo que el término, con una clara connotación clínica reflejaba insuficientemente las interacciones entre la salud humana y animal, incluyendo la ecología, salud pública y otras dimensiones sociales (Zinsstag y cols., 2011). Por todo esto "*Una Medicina*" evolucionó a "*Una Salud*", enfatizando la importancia de la epidemiología y la salud pública. Este nuevo concepto cambia la percepción de que los animales son un riesgo para la salud humana hacia la perspectiva de que los humanos y animales compartimos riesgos (Rabinowitz y cols., 2008).

La medicina comparada es una apuesta de futuro real para el conocimiento en nuestros tiempos. Se trata de una estrategia basada en el trabajo multidisciplinar, cuyos frutos han conducido a avances importantes en el conocimiento de múltiples aspectos de muchas enfermedades. Esto ha permitido, a su vez, obtener mayor información sobre la relación causa-efecto existente en dichas entidades nosológicas, lo que conlleva nuevas soluciones terapéuticas y preventivas a muchas patologías, sobre todo a las que por su carácter crónico y sigiloso resultaban difíciles de estudiar en las poblaciones humanas (Michell, 2005).

Los modelos de experimentación animal, llevados a cabo predominantemente con roedores, están empezando a mostrar sus limitaciones en el estudio de muchos aspectos de las enfermedades que afectan a las poblaciones humanas, debido a las considerables diferencias entre estas

especies, y ello a pesar de los múltiples esfuerzos de los investigadores por mejorarlos (Coleman, 2003). Por tanto, hay que apostar por la búsqueda de modelos de experimentación y de estudios observacionales con animales alternativos que nos permitan crear un escenario propicio para establecer comparaciones mejores y más fiables entre el desarrollo de la enfermedad en las poblaciones humanas y animales (Galibert y cols., 2001).

El crecimiento exponencial del estudio de genomas individuales ha demostrado la alta conservación en las secuencias de los genes entre humanos y especies domésticas como los perros. También se ha visto que las prácticas de crianza de perros de pura raza están siendo de mucha utilidad a genetistas y a patofisiólogos de enfermedades tales como el cáncer, diabetes y desórdenes mentales (Argyle, 2005).

Michell (2005) también va más allá, entrando en el desarrollo novedoso de diagnósticos y terapéutica. Tratamientos contra cánceres inducidos en roedores que fueron exitosos han resultado fallidos en pacientes humanos. Sin embargo, se ha demostrado que el comportamiento del cáncer en perros es similar al de humanos. Consecuentemente, perros con tumores desarrollados de forma natural son un objeto de estudio ideal para el estudio de nuevas técnicas diagnósticas y para probar nuevos medicamentos anticancerígenos, en un entorno de evaluación pre-clínica en

un modelo relevante sin la necesidad de utilizar perros de experimentación (con tumores inducidos).

Las principales ventajas que aporta la Medicina Comparada al estudio de las enfermedades serían (Michell, 2005):

- El control de aquellos factores difíciles de controlar cuando se estudian las poblaciones humanas, como pueden ser la dieta o la selección genética.
- La mayor presencia de partos múltiples en determinadas especies animales, además de un menor espacio de tiempo entre generaciones, implica una inestimable ventaja para el estudio de los factores asociados a las enfermedades pre y perinatales.
- Una esperanza de vida más corta, así como las diferencias de esperanza de vida entre razas de una misma especie, puede dar información sobre qué factores están relacionados con la evolución biológica de las distintas razas, y como se relaciona con la esperanza de vida.
- Ventajas a la hora de la realización de estudios alométricos, ya que especies como la canina cuentan con razas cuyos pesos pueden variar entre 2 y 80 kg dependiendo de la raza y del estado de madurez sexual.
- Mayor acercamiento a la hora de realizar estudios de rendimiento deportivo.
- El estudio de las zoonosis y de aquellas enfermedades que tienen que ver con los ambientes compartidos por las poblaciones humanas y animales, como puede ser el caso de la exposición a alérgenos, sustancias tóxicas, etc.

Actualmente, nos enfrentamos al desafío que implica el estudio de las enfermedades crónicas y la importancia del conocimiento de los factores que favorecen su aparición. Un ejemplo de este tipo de enfermedades es, sin duda, la artritis reumatoide humana. Las artritis humanas están fre-

cuentemente asociadas con procesos de tipo infeccioso, al contrario de lo que ocurre aparentemente con la artritis reumatoide, que se caracteriza por presentarse en forma de poliartritis crónica, cuya etiología se desconoce. La artritis reumatoide tiene una causa multifactorial. Lo que desencadena la enfermedad continúa siendo un misterio, sin embargo, se ha observado que los factores que juegan un papel importante en la enfermedad son genéticos, medioambientales y la autoinmunidad. La hipótesis más aceptada en la actualidad es que la artritis reumatoide está desencadenada por la acción de un agente infeccioso. Se han sugerido como estimulantes artritogénicos muchas infecciones bacterianas y virales, aunque el mecanismo de la enfermedad reumatoide es una reacción antígeno-anticuerpo más que un tipo de enfermedad infecciosa transmisible. El fenómeno autoinmune podría explicarse por una alteración agente-mediada de los antígenos del hospedador. Parece que hay consenso en que la acumulación de células inflamatorias, la activación del sistema del complemento por inmunocomplejos y la liberación de linfocinas por activación de células linfoides son importantes en la patogénesis de la artritis reumatoide. Una respuesta inmune en contra de un antígeno persistente podría iniciar y perpetuar estas reacciones. Además, podría ser innecesario que el antígeno persistiera en las articulaciones, ya que los complejos inmunes podrían ser generados en un lugar distante y luego atrapados en el cartilago articular (Cole y Ward, 1979).

Cualquiera que sea el mecanismo patogénico involucrado, parece claro que ni los eventos iniciadores ni los sostenedores de la artritis reumatoide han sido identificados. A pesar del interés de encontrar una etiología viral a la enfermedad, la mayoría de sus características se pueden observar en varias artritis animales crónicas inducidas por micoplasmas (Orden *Mollicutes*) (Cole y Ward, 1979).

Desde que en los años 50 Thomas McPherson Brown apuntó a los micoplasmas como causas potenciales de artritis (Brown y Scammell, 1988), algunos autores han implicado a los micoplasmas como cofactores de las enfermedades inflamatorias articulares, especialmente en la artritis reumatoide. Muchas características de la artritis reumatoide pueden ser observadas en artritis crónicas producidas por diferentes especies animales (Cole y Ward, 1979). En la Tabla 1 se puede ver una relación de micoplasmas y la especie a la que le puede provocar artritis.

La mayoría de estos micoplasmas también causan problemas respiratorios. Por el contrario, existen especies cuyo principal cuadro lesional afecta a las vías respiratorias y que a su vez pueden exhibir complicaciones articulares asociadas (Cole y Ward, 1979). Es conocido que *Mycoplasma (M.) pneumoniae*, agente productor de la neumonía atípica en humanos (Embree y Embil, 1980), induce secuelas respiratorias como no respiratorias, incluyendo la artritis (Taylor-Robinson, 1981). Sin embargo, la proporción de infecciones respiratorias producidas por este microorganismo que terminan desarrollando artritis es desconocida.

Mycoplasma arthritidis, *M. fermentans* y *M. hominis* han sido aislados de articulaciones de pacientes con artritis reumatoide y, alguna vez, de pacientes que no presentaban la misma enfermedad (Jansson y Wagner, 1967; Mårdh y cols., 1973). Sin embargo, la mayoría de los científicos ha fallado en el aislamiento de micoplasmas a partir de las articulaciones afectadas por la artritis reumatoide (Stewart y cols., 1974; Cole y Ward, 1979; Taylor-Robinson, 1981).

La habilidad de *M. penetrans*, *M. pneumoniae* y *M. genitalium* de invadir células del hospedador y de establecer una residencia durante una coinubación prolongada sugiere un papel intracelular más activo para los micoplasmas del que se había considerado previamente (Baseman y

Tabla 1. Relación de animales y los micoplasmas que les pueden provocar artritis.

Animal	Mycoplasma
Murino	<i>M. arthritidis</i>
Murino	<i>M. pulmonis</i>
Cerdo	<i>M. hyorhinis</i>
Cerdo	<i>M. hyosynoviae</i>
Aves	<i>M. gallisepticum</i>
Aves	<i>M. synoviae</i>
Pavo	<i>M. meleagridis</i>
Rumiantes	<i>M. mycoides</i> sbsp. <i>mycoides</i> SC
Rumiantes	<i>M. bovis</i>
Rumiantes	<i>M. agalactiae</i>
Cocodrilo	<i>M. crocodily</i>
Caimán	<i>M. alligatoris</i>
Elefante	<i>M. elephantis</i>

cols., 1995). Además, durante el curso de la infección natural producida por micoplasmas en humanos, las células B pueden ser activadas de una manera no-específica, conduciendo a una estimulación policlonal y a la producción de auto-anticuerpos (Schäffner y cols., 1998).

La presencia de anticuerpos específicos en el suero o fluido sinovial en pacientes con artritis reumatoide se ha utilizado para implicar a los micoplasmas en la artritis reumatoide. Bartholomew (1967) utilizó un antígeno polivalente compuesto a partir de cuatro cepas de micoplasmas supuestamente aisladas de pacientes enfermos de artritis reumatoide y de la enfermedad de Reiter, describiendo asimismo, la existencia de anticuerpos (por la técnica de fijación de complemento) en los pacientes con artritis reumatoide. Williams y Bruckner (1971) encontraron anticuerpos frente a *M. fermentans* mediante la técnica de inhibición del metabolismo en pacientes con artritis reumatoide, así como Jansson y colaboradores (1975) encontraron ocasionalmente anticuerpos frente a *M. arthritidis* también en pacientes con artritis reumatoide. En cambio, otros investigadores fallaron en demostrar una única asociación con la artritis reumatoide. Hernández y colaboradores (1977) sugirieron que la artritis

podía ser una complicación secundaria en la infección por *M. pneumoniae*, el agente causal de la neumonía atípica primaria en humanos, mientras que Obeck y colaboradores (1976) encontraron que un mono Rhesus con poliartritis severa crónica desarrolló aglutininas y anticuerpos frente a dicho micoplasma; no obstante, ningún micoplasma ni otra bacteria pudo ser aislada de sus articulaciones.

Hasta ahora uno de los problemas al intentar clasificar la artritis reumatoide como una enfermedad infecciosa era la carencia de evidencia epidemiológica. Con el estudio epidemiológico desarrollado por Ramírez y cols. (2005) se intentó determinar si existía alguna relación entre *M. pneumoniae* y la artritis reumatoide, mediante un estudio de casos y controles. Para su realización se obtuvo el consentimiento de los pacientes y la aprobación del Comité Ético Local.

Se estudiaron en dicha ocasión 78 casos de pacientes con artritis reumatoide, todos pacientes externos del Hospital Insular (Gran Canaria, España) que cumplieran los criterios revisados por la American Rheumatism Association, y se emparejaron cada uno con dos controles, sumando un total de 156 controles (para lo que se eligieron personas que no presentaban artritis reumatoide así como ninguna otra enfermedad autoinmune). Se compararon, mediante pruebas estadísticas, diversas variables entre los dos grupos para intentar identificar diferencias. Las variables estudiadas fueron: edad, género, estado civil, trabajo, si habían sufrido neumonía y si presentaban anticuerpos frente a *M. pneumoniae*, lo que implicaría un contacto anterior con este microorganismo.

Se demostró la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de una infección previa por *M. pneumoniae* y la posterior aparición de la artritis reumatoide (Ramírez y cols., 2005), mientras que Horowitz y cols. (2000) no encontraron diferencias en la pre-

valencia de anticuerpos en suero a *M. fermentans* entre pacientes con artritis reumatoide y los controles sanos. Por otro lado en el trabajo de Ramírez y cols. (2005) no se encontró ninguna relación entre haber padecido un episodio de neumonía y el padecimiento de la artritis reumatoide, tal vez debido a que la clínica de infección pulmonar puede cursar desde síntomas parecidos a la gripe hasta la neumonía patente.

Sin embargo, estos resultados no se pueden traducir en considerar que *M. pneumoniae* es la causa de la artritis reumatoide. El tipo de estudio epidemiológico realizado (de casos y controles) sólo detecta relaciones pero no causalidades. Además, no puede establecerse qué ocurrió primero: si la infección por *M. pneumoniae* desencadenó la aparición de la enfermedad o si una persona con la enfermedad está más predispuesta a ser infectada con *M. pneumoniae* (Ramírez y cols., 2005).

¿Por qué se sigue pensando que los micoplasmas podrían estar involucrados en el desencadenamiento de la artritis reumatoide?

El fracaso en el aislamiento sistemático de micoplasmas en pacientes con artritis reumatoide puede ser debido, por un lado, a que la acción del sistema inmune produce su desaparición, y por otro lado, a la dificultad que entraña su aislamiento debido a su dependencia de nutrientes específicos. De igual manera, en las poliartritis por *Mycoplasma hyosynoviae* en la especie porcina, resulta imposible aislar este microorganismo en las articulaciones después de un mes de evolución de la enfermedad.

M. pneumoniae posee adhesinas o proteínas que le permiten adherirse a los tejidos humanos. Estas adhesinas están relacionadas con la patogenicidad de este microorganismo. Además, la composición de estas proteínas es muy similar a ciertas estructuras moleculares existentes en distintos tejidos de mamíferos. Este mimetismo podría

generar los auto-anticuerpos que se encuentran en la artritis reumatoide (Baseman y Tully, 1997).

Mycoplasma arthritidis (productora de la artritis en roedores) produce un superantígeno que hiperestimula la producción de anticuerpos y desencadena enfermedad autoinmune y otras enfermedades inflamatorias. También se ha sugerido que puede existir un equivalente a este superantígeno en micoplasmas humanos (Cole y Griffith, 1993).

Otra información que apoya la hipótesis de la posible implicación de micoplasmas en el desencadenamiento de la artritis reumatoide es la utilización con éxito de la minociclina, antibiótico perteneciente al grupo de las tetraciclinas, en el tratamiento de la artritis reumatoide, sabiendo que los micoplasmas son sensibles a las tetraciclinas y que los micoplasmas son la causa más común de artritis en pacientes con inmunodeficiencia primaria (O'Dell y cols., 1997).

Por otra parte, cuando se desarrolló el estudio al que hacemos referencia (Ramírez y cols., 2005), no existía el grado de desarrollo de las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa que existe en la actualidad, las cuales nos permiten la detección de ADN bacteriano, incluso una vez que el hospedador ha logrado destruir al agente causal de la enfermedad. En este sentido, un estudio relativamente reciente ha logrado detectar la presencia de ADN de *M. pneumoniae* mediante una técnica de PCR anidada aplicada a muestras de líquido sinovial en 19 de 24 pacientes con artritis reumatoide (79%), en 6 de 6 pacientes con artritis no reumatoide (100%) y en 8 de 10 muestras (80%) de pacientes que acudieron a la consulta de reumatología con el fin de que le drenaran una articulación inflamada. Asimismo, se relacionó la presencia de ADN de *M. pneumoniae* con el aumento de la producción de líquido sinovial y con la presencia de artritis recidivante, no habiéndose detectado ADN de este agente causal en las muestras de líquido sinovial de

pacientes con artritis traumática (Johnson y cols., 2007).

A raíz de los resultados de este tipo de estudios (Johnson y cols., 2007), parece cada vez más lógico pensar que agentes causales como *M. pneumoniae* y otras especies de micoplasmas (como *M. fermentans* o *M. salivarium*) pueden actuar como factores determinantes en la artritis reumatoide. Es muy probable que la cronicación de una infección causada por alguna o varias especies de micoplasmas conduzca a la producción de un proceso sistémico en el que las articulaciones puedan convertirse en órganos diana (de ahí la presencia de ADN de estos agentes causales en el líquido sinovial). Asimismo, también cabe la posibilidad de que los micoplasmas causantes de este proceso sistémico y fruto de la convivencia hostil con su hospedador, generen un proceso de tipo autoinmune que incluya la producción de autoanticuerpos por parte del hospedador que generen un proceso de artritis reumatoide (Schäffner y cols., 1998; Cole y Ward, 1979).

Conclusiones

A pesar de las numerosas investigaciones realizadas, todavía se tiene que presentar evidencias convincentes que impliquen a los micoplasmas en la etiología de la artritis reumatoide humana. Las similitudes entre las artritis crónicas animales inducidas por micoplasmas y la artritis reumatoide humana justifican que se continúe con la investigación orientada a la búsqueda de una posible etiología común (Cole y Ward, 1979; Brown y Scammell, 1988; Ramírez y cols., 2005; Johnson y cols., 2007).

La artritis reumatoide es un gran reto para los epidemiólogos y para la medicina comparada en estos tiempos, ya que la profundización en el conocimiento de los factores que influyen en el desarrollo de este tipo de enfermedades será fundamental para diseñar nuevas estrategias de tratamiento y prevención basadas en la

actuación sobre la causa de la enfermedad, a diferencia de las estrategias de tratamiento existentes en la actualidad, que se basan principalmente en paliar los síntomas de esta enfermedad crónica.

La investigación de los procesos artríticos en las especies animales que comparten hábitats con las poblaciones humanas y que no están sujetos a una vida ligada a la producción animal, como puede ser el caso de las poblaciones de perros como animales de compañía, contribuirán a suministrar información de importancia crucial sobre los diferentes factores que influyen en el desarrollo de este tipo de enfermedades, que a su vez, podrá ser de aplicación en el estudio de la artritis reumatoide en las poblaciones humanas. En Canarias, la prevalencia media anual de artritis reumatoide en la población de mayores de 20 años de edad es de 2 enfermos cada 10.000 habitantes (estando situado hasta la fecha el valor de prevalencia anual entre 1 y 4 enfermos cada 10.000 habitantes), según datos de la Asociación Española de Reumatología.

La medicina comparada podría contribuir a mejorar la vida de las personas y animales que han de convivir con el padecimiento de este tipo de enfermedades, pero para ello, será necesaria una mentalidad abierta por parte de los equipos de investigación, pues los agentes causales no entienden de la fronteras del conocimiento humano. En el caso de los agentes biológicos infecciosos, éstos solamente tratan de sobrevivir basándose en una convivencia con el hospedador que, en el caso de los enfermos de artritis reumatoide, es sumamente molesta y dolorosa.

Bibliografía

- 1.- Argyle, D.J. (2005): The benefits of comparative medicine – A hundred years to come to our senses. *Vet. J.* 170: 147-148.
- 2.- Bartholomew, L.E. (1967): Characterization of mycoplasma strains and antibody studies from

- patients with rheumatoid arthritis. Ann. NY Acad. Sci. 143:522-534.
- 3.- Baseman, J.B., Lange, M., Criscimagna, N.L., Giron, J.A., Thomas, C.A. (1995): Interplay between mycoplasmas and host target cells. Microb. Pathog. 19: 105-116.
 - 4.- Baseman, J.B., Tully, J.G. (1997): Mycoplasmas: sophisticated, re-emerging, and burdened by their notoriety. Emerg. Infect. Dis. 3: 21-32.
 - 5.- Brown, T.M., Scammell, H. (1988): The Road Back: Rheumatoid Arthritis, Its Cause and Its Treatment. New York, N.Y.: M. Evans and Company, Inc.
 - 6.- Cardiff, R.D., Ward, J.M., Barthold, S.W. (2008). 'One medicine – one pathology': are veterinary and human pathology prepared? Lab. Invest. 88: 18-26.
 - 7.- Cole, B.C., Griffith, M.M. (1993): Triggering and exacerbation of autoimmune arthritis by the *Mycoplasma arthritidis* superantigen MAM. Arthritis. Rheum 36: 994-1002.
 - 8.- Cole, B.C., Ward, J.R. (1979): Mycoplasmas as Arthritogenic Agents. In: The Mycoplasmas II: Human and Animal mycoplasmas. Tully JG and Whitcomb, (Eds.) New York, Academic Press. pp. 367-398.
 - 9.- Coleman, R.A. (2003): Of mouse and man – what is the value of the mouse in predicting gene expression in humans. Drug Discovery Today. 8: 233-235.
 - 10.-Embree JE, Embil JA. (1980): Mycoplasma in diseases of humans. Can. Med. Assoc. J. 123(2): 105-11.
 - 11.-Galibert, F., Wilton, A.N., Chuat, J., (2001). The canine model in medical genetics. In: The Genetics of the Dog. Ruvinsky, A., Sampson, J. (Eds.). CABI, Wallingford. pp. 503-520.
 - 22.-Hernández, L.A., Urquhart, G.E.D., Dick, W.C. (1977): *Mycoplasma pneumoniae* infection and arthritis in men. Br. Med. 2: 14-16.
 - 13.-Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horowitz J. (2000): *Mycoplasma fermentans* in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. J. Rheumatol. 27: 2747-2753.
 - 14.-Jansson, E., Mäkisara, P., Tuuri, S. (1975): Mycoplasma antibodies in rheumatoid arthritis. Scand. J. Rheumatol. 4: 165-168.
 - 15.-Jansson, E., Wagner, O. (1967): Mycoplasma in collagen diseases and blood dyscrasia. Ann. NY Acad. Sci. 143(1): 535-543.
 - 16.-Johnson, S.M., Bruckner, F., Collins, D. (2007): Distribution of *Mycoplasma pneumoniae* and *Mycoplasma salivarium* in the Synovial Fluid of Arthritis Patients. J. Clin. Microbiol. 45(3):953-957.
 - 17.-Mårdh, P.A., Nilsson, F.J., Bjelle, A. (1973): Mycoplasmas and bacteria in synovial fluid from patients with arthritis. Ann. Rheum. Dis. 32(4): 319-325.
 - 18.-Michell, A.R. (1999): Diet and chronic renal failure; is self-sustaining progression in terminal decline? J. Nutr. Med. 9: 63-76.
 - 19.-Michell, A.R. (2000): Only one medicine: the future of comparative medicine and clinical research. Res. Vet. Sci. 69: 101-106.
 - 20.-Michell, A.R. (2005): Comparative clinical science: the medicine of the future. Vet. J. 170: 153-162.
 - 21.-Obeck, D.K., Toft, J.D., Dupuy, H.J. (1976): Severe polyarthritis in a rhesus monkey: suggested mycoplasma aetiology. Lab. Anim. Sci. 26(4): 613-618.
 - 22.-O'Dell, J.R., Haire, C.E., Palmer, W., Drymalski, W., Wees, S., Blakely, K. (1997): Treatment of early rheumatoid arthritis with minocycline or placebo: results of a randomised, double blind placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 40: 842-848.
 - 23.-Rabinowitz, P.M., Odofi, N.L., Dein, F.J. (2008): From "Us vs. Them" to "Shared risk": Can animals help link environmental factors to human health? Ecohealth. 5: 224-229.
 - 24.-Ramírez, A.S., A. Rosas, J.A. Hernández-Beriain, J.C. Orengo, P. Saavedra, C. de la Fe, A. Fernández and J.B. Poveda. (2005): Relationship between rheumatoid arthritis and *Mycoplasma pneumoniae*: a case-control study. Rheumatol. 44: 912-914.
 - 25.-Schäffner, E., Opitz, O., Pietsch, K., Bauer, K., Ehlers, S., Jacobs, E. (1998): Human pathogenic Mycoplasma species induced cytokine gene expression in Epstein-Barr Virus (EBV)-positive lymphoblastoid cell line. Microb. Pathog. 24: 257-262.
 - 26.-Stewart, S.M., Duthie, J.J., Mackay, J.M., Marmion, B.P., Alexander, W.R. (1974): Mycoplasmas and rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. 33: 346-352.
 - 27.-Taylor-Robinson, D. (1981): Mycoplasmal arthritis in man. Isr. J. Med. Sci. 17: 616-621.
 - 28.-Williams, M.H., Bruckner, F.E. (1971): Immunological reactivity to *Mycoplasma fermentans* in patients with rheumatoid arthritis. Preliminary communication. Ann. Rheum. Dis. 30: 271-273.
 - 29.-Zinsstag, J., Schelling, E., Waltner-Toews, D., Tanner, M. (2011): From "one medicine" to "one health" and systemic approaches to health and well-being. Prev. Vet. Med. 101: 148-156.