

Autoanticorps anti-cytokines

Thierry Vincent^{a,*}

1. Introduction

La stratégie utilisée habituellement pour le dépistage des autoanticorps, basée sur l'immunofluorescence indirecte sur un substrat cellulaire ou tissulaire, nous amène à ignorer un grand nombre d'anticorps (Ac) dirigés contre des antigènes solubles, et en particulier les Ac anti-cytokines. Or l'utilisation de techniques d'identification à haut débit comme la fluorimétrie en flux ou les puces à protéines a permis de montrer que ces anticorps ne sont pas rares et intéressent potentiellement la plupart des cytokines [1, 2]. Lorsqu'ils ont une activité neutralisante, les Ac anti-cytokines peuvent, au même titre que les anticorps monoclonaux utilisés avec succès en thérapeutique, influencer sur l'évolution d'une maladie auto-immune (Ac anti-TNF α , anti-IFN α , anti-BAFF, anti-IL-1 α). Ils peuvent aussi parfois induire des complications sévères, notamment infectieuses ou respiratoires (Ac anti-IFN γ , anti-IL-6, anti-IL-17, anti-GM-CSF). Cependant, le plus souvent, ils sont retrouvés chez les sujets sains et semblent faire partie des anticorps naturels.

2. Autoanticorps anti-cytokines et tableaux cliniques associés

2.1. Autoanticorps anti-cytokines et déficits immunitaires acquis

2.1.1. Ac anti-IFN γ

L'IFN γ est, avec le TNF α , une des cytokines effectrices principales de la voie lymphocytaire Th1 permettant de lutter contre les infections à germes à développement intracellulaire. Les déficits congénitaux touchant la voie de l'IFN γ , d'origine génétique, se manifestent le plus souvent très tôt dans la vie des patients par la survenue d'infections opportunistes notamment à mycobactéries ou à salmonelles [3, 4]. La survenue de telles infections à l'âge adulte, et en dehors de tout contexte familial ou d'origine iatrogène, doit faire suspecter un déficit immunitaire acquis avec deux étiologies principales, l'infection par le VIH et la survenue d'Ac neutralisants anti-IFN γ .

Les patients, le plus souvent originaires du Sud-Est asiatique, développent des infections disséminées à mycobactéries atypiques, parfois associées de façon concomitante ou séquentielle à d'autres infections opportunistes habituellement rencontrées chez les patients VIH comme les salmonelloses non typhiques, les pénicillioses ou les infections à virus varicelle-zona [5-12]. Une étude récente réalisée chez 203 adultes (VIH négatifs) issus de Thaïlande et de Taïwan a montré la présence de fortes concentrations sériques d'Ac neutralisants anti-IFN γ chez plus de 80 % des patients ayant développé une infection disséminée à mycobactérie atypique à l'âge adulte [5]. Le développement d'infections disséminées à mycobactéries atypiques semble relativement spécifique de la présence d'Ac anti-IFN γ . En effet, la présence d'Ac anti-IFN γ ne semble pas augmenter le risque d'infection à *Mycobacterium tuberculosis*. De plus, parmi les quarante autres cytokines testées, aucun autre Ac anti-cytokine n'a montré de corrélation avec le risque d'infections opportunistes disséminées [5]. Trois patients ne présentaient pas d'infection opportuniste malgré la présence de fortes concentrations d'Ac anti-IFN γ mais ceux-ci étaient dépourvus d'activité neutralisante. Même si le facteur à l'origine de la rupture de tolérance à l'encontre de l'IFN γ reste inconnu, le fait que la quasi-totalité des patients identifiés à ce jour proviennent du Sud-Est asiatique suggère fortement la contribution d'un terrain génétique prédisposant. Une équipe taïwanaise vient de montrer une association avec les allèles HLA-DRB1*16:02 et HLA-DQB1*05:02 [13].

2.1.2. Ac anti-IL-17

Le syndrome de polyendocrinopathies auto-immunes de type I (PEA-I) ou syndrome APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy), est une maladie génétique autosomique récessive rare et sévère liée à une mutation du gène *AIRE* responsable d'un défaut de sélection négative des lymphocytes T au niveau du thymus [14, 15]. Les patients présentent de multiples endocrinopathies auto-immunes (hypoparathyroïdie, insuffisance cortico-surrénalienne, etc...) mais aussi, curieusement, des candidoses cutanéomuqueuses chroniques (CMC) rencontrées habituellement lors de déficits immunitaires, intéressant en particulier la voie Th17 impliquée dans la défense contre les champignons. L'explication de ce paradoxe est venue en 2010 avec la description d'Ac neutralisants anti-IL-17A, IL-17F ou anti-IL-22 à titres élevés chez la majorité des patients atteints de PEA-I [16, 17]. Ici aussi, l'association semble spécifique car aucun patient atteint de PEA-I ne présentait d'Ac dirigés contre les autres cytokines testées et aucun des patients contrôles ne présentaient d'Ac anti-IL-17 en dehors de rares patients présentant un thymome et une CMC. À noter que des autoAc dirigés contre les IFN de type I (anti-IFN α et anti-IFN ω) ont

a Laboratoire d'immunologie

Centre hospitalier universitaire – Hôpital Saint-Éloi
80, av. Augustin-Fliche
34295 Montpellier cedex 5

* Correspondance

t-vincent@chu-montpellier.fr

© 2014 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

également été mis en évidence chez les patients atteints de PEA-I mais sans association avec un risque infectieux particulier, probablement grâce aux redondances existant dans le système IFN [18, 19].

2.1.3. Ac anti-IL-6

La présence d'IgG1 sériques neutralisant l'activité de l'IL-6 a été décrite chez un enfant présentant des épisodes récidivants de cellulites et d'abcès sous-cutanés à staphylocoque [20]. Ces manifestations cliniques étaient accompagnées d'une fièvre intense et d'un syndrome inflammatoire biologique mais sans élévation de la CRP, protéine de la phase aiguë de l'inflammation sécrétée par le foie sous l'effet de l'IL-6. Les auteurs concluaient à la nécessité de rechercher la présence d'Ac anti-IL-6 chez les patients présentant des infections bactériennes sévères associées à des signes cliniques et biologiques d'inflammation mais sans élévation sérique de la CRP [20]. Chez les patients présentant une cirrhose alcoolique, la présence d'Ac anti-IL-6 est associée à un risque accru de complications infectieuses avec surmortalité mais sans influencer la sévérité de l'atteinte hépatique [21].

2.1.4. Autres auto-Ac anti-cytokines

Le thymus est l'organe principal assurant la tolérance centrale aboutissant à la délétion des clones de lymphocytes T autoréactifs à forte affinité. La perturbation de ces phénomènes de sélection négative lors de la survenue d'un thymome est responsable de l'apparition de diverses maladies auto-immunes comme la classique myasthénie avec Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine. Lors d'une étude réalisée chez dix-sept patients atteints de thymome, divers autoAc anti-cytokines ont également été mis en évidence, en particulier des Ac bloquants dirigés contre l'IFN α , l'IFN β , l'IL-1 β , l'IL-12, l'IL-17A et l'IL-22 [22]. Tous les patients souffrant d'infections opportunistes présentaient de multiples (entre 3 et 11) autoAc anti-cytokines parmi les 39 cytokines testées. Il est intéressant de noter que le patient ayant présenté le plus d'infections opportunistes (candidose cutanéomuqueuse, infections à *Mycobacterium avium* et *Scedosporium apiospermum*) est également celui qui présentait le plus grand nombre (onze) d'Ac anti-cytokines [22]. Dans ce cas précis, il semble donc que ce soit la combinaison de plusieurs Ac neutralisants qui soit à l'origine du déficit immunitaire.

2.2. Autoanticorps anti-cytokines et lupus érythémateux systémique

2.2.1. Ac anti-IFN α

Au cours du lupus érythémateux systémique (LES) il est fréquent d'observer dans le sérum des patients la présence de multiple autoAc dirigés contre divers antigènes cellulaires mais aussi contre des antigènes solubles comme les cytokines ou les chimiokines [2]. Parmi les cytokines, une attention toute particulière s'est portée sur les Ac dirigés contre l'IFN α , dont on connaît le rôle clé dans la physiopathologie du LES [23, 24]. Une étude portant sur 49 patients atteints de LES a montré la présence d'autoAc neutralisant l'IFN α chez 27 % d'entre eux [25]. La présence de ces anticorps était associée à une bioactivité réduite

de l'IFN α dans le sérum et à une moindre sévérité de la maladie. Le rôle protecteur des Ac anti-IFN α au cours du LES a été confirmé par une étude récente montrant une plus forte prévalence d'Ac anti-IFN α chez les patients présentant une maladie cliniquement quiescente [26].

2.2.2. Ac anti-TNF α

Des autoAc sériques dirigés contre le TNF α ont également pu être mis en évidence au cours du LES [27]. Comme pour l'IFN α , il existe une corrélation inverse entre la présence d'Ac anti-TNF α et l'activité de la maladie. Pour corroborer ces résultats, il est intéressant de noter que, même si les traitements ciblant le TNF α sont souvent responsables de l'apparition d'Ac antinucléaires ou anti-ADN, ils ne s'accompagnent que rarement de manifestations cliniques lupiques, et ont par ailleurs démontré leur efficacité dans certaines formes de LES [28, 29].

2.2.3. Ac anti-BAFF

Très récemment, une équipe californienne vient de montrer, grâce à l'utilisation de puces à protéines, que les patients lupiques pouvaient développer des autoAc contre de nombreuses cytokines et/ou chimiokines [2]. Ils se sont plus particulièrement intéressés aux Ac dirigés contre BAFF (B cell-activating Factor), une cytokine de la famille du TNF impliquée dans l'homéostasie des lymphocytes B dont ils favorisent la survie et la prolifération [30-32]. Les taux sériques de BAFF sont augmentés chez les patients lupiques et semblent promouvoir la production d'autoAc [33, 34]. Ils ont pu confirmer en ELISA la présence de plus fortes concentrations sériques d'Ac anti-BAFF chez les patients lupiques par rapport aux contrôles sains. Cependant, contrairement à ce que l'on pouvait intuitivement attendre compte tenu du rôle pathogène de BAFF dans le LES, la présence d'Ac neutralisants anti-BAFF semble associée à un profil inflammatoire et évolutif de la maladie [2].

2.3. Autres autoanticorps anti-cytokines

2.3.1. Ac anti-IL-1 α

Chez les patients atteints de rhumatisme inflammatoire chronique ou plus spécifiquement de polyarthrite rhumatoïde (PR), la présence d'Ac neutralisants anti-IL-1 α semble avoir un rôle protecteur et est inversement corrélée à l'évolutivité de la maladie ainsi qu'à la sévérité des érosions articulaires [35, 36].

2.3.2. Ac anti-G-CSF

Le G-CSF est une cytokine impliquée dans la différenciation, la maturation, la survie et la fonction des polynucléaires neutrophiles. Dans une étude menée chez des patients neutropéniques atteints soit d'une polyarthrite rhumatoïde (PR avec syndrome de Felty) soit d'un LES, des IgG anti-G-CSF ont été retrouvées chez 11/15 patients atteints de PR et 6/16 patients lupiques [37]. Le lien entre la présence d'Ac anti-G-CSF et le développement d'une neutropénie semble plus spécifique de la PR que du lupus. En effet, aucun des 16 patients témoins présentant une PR sans neutropénie n'avait d'Ac anti-G-CSF. En revanche, 6/16 patients témoins atteints de LES mais sans neutropénie présentaient des Ac anti-G-CSF.

2.3.3. Ac anti-GM-CSF

La protéinose alvéolaire pulmonaire (PAP) est une maladie respiratoire chronique rare caractérisée par l'accumulation de matériel lipoprotéinique dans les alvéoles pulmonaires, secondaire à un défaut de recyclage du surfactant par les macrophages alvéolaires [38]. Le GM-CSF joue un rôle clé dans la physiopathologie de la PAP en contribuant à la différenciation terminale des monocytes en macrophages alvéolaires. On distingue les formes primaires d'origine génétique, les formes secondaires à une hémopathie maligne, iatrogènes ou toxiques, et enfin les formes acquises, initialement qualifiées d'idiopathiques jusqu'à la mise en évidence d'Ac sériques anti-GM-CSF permettant de démontrer leur origine auto-immune [39-41]. Les Ac anti-GM-CSF sont des IgG neutralisantes de forte affinité retrouvées dans le sérum et le matériel de lavage bronchiolo-alvéolaire. Ils sont responsables d'un défaut de différenciation et d'altérations fonctionnelles des macrophages à l'origine de l'accumulation de surfactant dans les alvéoles. L'inhibition du GM-CSF est également responsable de déficits fonctionnels des polynucléaires neutrophiles à l'origine de la susceptibilité accrue aux infections respiratoires et extrapulmonaires observée chez les patients atteints de PAP [42].

2.3.4. Ac anti-IL-8

L'IL-8 est une chimiokine (également appelée CXCL8) responsable de l'attraction et de l'activation des polynucléaires neutrophiles (PNN) sur les sites inflammatoires. Au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), le liquide alvéolaire présente de fortes concentrations d'IL-8 complexée avec des autoAc anti-IL-8 de forte affinité [43]. Ces complexes IL-8:anti-IL-8 possèdent une forte activité pro-inflammatoire capable d'attirer les PNN, de les activer et d'induire leur dégranulation par l'intermédiaire du récepteur FcγRIIa, avec induction secondaire de lésions épithéliales et endothéliales [44, 45].

Ce même mécanisme impliquant des autoAc protégeant et potentialisant l'activité de l'IL-8 pourrait être à l'origine de périodontites chroniques au cours desquelles des

complexes IL-8:anti-IL-8 ont été retrouvés dans le liquide crévulaire de la majorité des patients [46].

3. Autoanticorps anti-cytokines et sujets sains

Divers Ac neutralisants de forte affinité dirigés contre de nombreuses cytokines comme l'IL-1 α , l'IL-2, l'IL-6, l'IL-8, l'IL-10, l'IFN α , le TNF α , le G-CSF ou encore le GM-CSF ont pu être mis en évidence dans le sérum de sujets sains [47-54]. Leur prévalence augmente avec l'âge et ils sont plus fréquemment observés chez l'homme que chez la femme [47, 55]. Le rôle physiologique de ces anticorps naturels reste encore mal compris. Il pourrait s'agir d'un système de régulation permettant de moduler la bioactivité des cytokines ou encore d'un moyen d'inhiber la diffusion systémique de cytokines pro-inflammatoires et ainsi d'éviter un effet endocrine potentiellement délétère [56]. Ils sont en général présents à faible concentration et sous forme de complexes avec leur cytokine cible [54].

4. Conclusion

Il existe un très grand nombre d'autoAc anti-cytokines décrits dans la littérature. Quelques-uns comme les Ac anti-IFN γ , anti-IL-6, anti-IL-17 ou anti-GM-CSF sont associés à des tableaux cliniques extrêmement sévères mais heureusement très rares. Leur identification n'est donc utile que dans quelques centres hospitaliers spécialisés. D'autres, comme les Ac anti-TNF α , anti-IFN α , anti-BAFF ou anti-IL-1 α , semblent capables de modifier l'évolution de maladie auto-immunes comme le LES ou la PR. L'utilité d'un dosage en routine dans le suivi des patients reste cependant encore à démontrer. Enfin, les autoAc anti-cytokines sont également extrêmement fréquents chez les sujets sains, et il faut donc rester très prudent avant de conclure au rôle pathogène d'un autoAc anti-cytokine.

Déclaration d'intérêts : l'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Ding L, Mo A, Jutivorakool K, et al. Determination of human anti-cytokine autoantibody profiles using a particle-based approach. *J Clin Immunol* 2012;32:238-45.
- [2] Price JV, Haddon DJ, Kemmer D, et al. Protein microarray analysis reveals BAFF-binding autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 2013;123(12):5135-45.
- [3] Dupuis S, Döffinger R, Picard C, et al. Human interferon- γ -mediated immunity is a genetically controlled continuous trait that determines the outcome of mycobacterial invasion. *Immunol Rev* 2000;178:129-37.
- [4] Jouanguy E, Döffinger R, Dupuis S, et al. IL-12 and IFN- γ in host defense against mycobacteria and salmonella in mice and men. *Curr Opin Immunol* 1999;11(3):346-51.
- [5] Browne SK, Burbelo PD, Chetchotisakd P, et al. Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan. *N Engl J Med* 2012;367(8):725-34.
- [6] Döffinger R, Helbert MR, Barcenas-Morales G, et al. Autoantibodies to interferon- γ in a patient with selective susceptibility to mycobacterial infection and organ-specific autoimmunity. *Clin Infect Dis* 2004;38:e10-4.
- [7] Höflich C, Sabat R, Rosseau S, et al. Naturally occurring anti-IFN- γ autoantibody and severe infections with *Mycobacterium chelonae* and *Burkholderia coccovenans*. *Blood* 2004;103(2):673-5.
- [8] Patel SY, Ding L, Brown MR, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies in disseminated nontuberculous mycobacterial infections. *J Immunol* 2005;175:4769-76.
- [9] Kampitak T, Suwanpimolkul G, Browne S, et al. Anti-interferon- γ autoantibody and opportunistic infections: case series and review of the literature. *Infection* 2011;39:65-71.
- [10] Kampmann B, Hemingway C, Stephens A, et al. Acquired predisposition to mycobacterial disease due to autoantibodies to IFN- γ . *J Clin Invest* 2005;115(9):2480-8.
- [11] Tanaka Y, Hori T, Ito K, et al. Disseminated *Mycobacterium avium* complex infection in a patient with autoantibody to interferon- γ . *Intern Med* 2007;46(13):1005-9.
- [12] Tang BS, Chan JF, Chen M, et al. Disseminated penicilliosis, recurrent bacteremic nontyphoidal salmonellosis, and burkholderiosis associated with acquired immunodeficiency due to autoantibody against gamma interferon. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17(7):1132-8.

- [13] Chi CY, Chu CC, Liu JP, et al. Anti-IFN- γ autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous mycobacterial infections are associated with HLA-DRB1*16:02 and HLA-DQB1*05:02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection. *Blood* 2013;121(8):1357-66.
- [14] Notarangelo LD, Gambineri E, Badolato R. Immunodeficiencies with autoimmune consequences. *Adv Immunol* 2006;89:321-70.
- [15] Nagamine K, Peterson P, Scott HS, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet* 1997;17:393-8.
- [16] Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *J Exp Med* 2010;207(2):299-308.
- [17] Puel A, Döffinger R, Natividad A, et al. Autoantibodies against IL-17A, IL-17F, and IL-22 in patients with chronic mucocutaneous candidiasis and autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Exp Med* 2010;207(2):291-7.
- [18] Meager A, Visvalingam K, Peterson P, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med* 2006;3(7):e289.
- [19] Meloni A, Furcas M, Cetani F, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(11):4389-97.
- [20] Puel A, Picard C, Lorrot M, et al. Recurrent staphylococcal cellulitis and subcutaneous abscesses in a child with autoantibodies against IL-6. *J Immunol* 2008;180:647-54.
- [21] Homann C, Hansen MB, Graudal N, et al. Anti-interleukin-6 autoantibodies in plasma are associated with an increased frequency of infections and increased mortality of patients with alcoholic cirrhosis. *Scand J Immunol* 1996;44(6):623-9.
- [22] Burbelo PD, Browne SK, Sampaio EP, et al. Anti-cytokine autoantibodies are associated with opportunistic infection in patients with thymic neoplasia. *Blood* 2010;116(23):4848-58.
- [23] Bengtsson AA, Sturfelt G, Truedsson L, et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus* 2000;9(9):664-71.
- [24] Dall'Era MC, Cardarelli PM, Preston BT, et al. Type I interferon correlates with serological and clinical manifestations of SLE. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1692-7.
- [25] Morimoto AM, Flesher DT, Yang J, et al. Association of endogenous anti-interferon- α autoantibodies with decreased interferon-pathway and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2407-15.
- [26] Ching KH, Burbelo PD, Tipton C, et al. Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2012;7(2):e32001.
- [27] Sjöwall C, Ernerudh J, Bengtsson AA, et al. Reduced anti-TNF α autoantibody levels coincide with flare in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2004;22:315-23.
- [28] Aringer M, Smolen JS. Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE-Promising or crazy? *Autoimmun Rev* 2012;11:321-5.
- [29] Belmont HM. Treatment of systemic lupus erythematosus - 2013 update. *Bull Hosp Jt Dis* (2013) 2013;71(3):208-13.
- [30] Moore PA, Belvedere O, Orr A, et al. BLYS: member of the tumor necrosis factor family and B lymphocyte stimulator. *Science* 1999;285:260-3.
- [31] Mackay F, Woodcock SA, Lawton P, et al. Mice transgenic for BAFF develop lymphocytic disorders along with autoimmune manifestations. *J Exp Med* 1999;190(11):1697-710.
- [32] Schneider P, MacKay F, Steiner V, et al. BAFF, a novel ligand of the tumor necrosis factor family, stimulates B cell growth. *J Exp Med* 1999;189(11):1747-56.
- [33] Thien M, Phan TG, Gardam S, et al. Excess BAFF rescues self-reactive B cells from peripheral deletion and allows them to enter forbidden follicular and marginal zone niches. *Immunity* 2004;20:785-98.
- [34] Pers JO, Daridon C, Devauchelle V, et al. BAFF overexpression is associated with autoantibody production in autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005;1050:34-9.
- [35] Graudal NA, Svenson M, Tarp U, et al. Autoantibodies against interleukin 1 α in rheumatoid arthritis: association with long term radiographic outcome. *Ann Rheum Dis* 2002;61:598-602.
- [36] Jouvenne P, Fossiez F, Banchereau J, et al. High levels of neutralizing autoantibodies against IL-1 alpha are associated with a better prognosis in chronic polyarthritis: a follow-up study. *Scand J Immunol* 1997;46(4):413-8.
- [37] Hellmich B, Csernok E, Schatz H, et al. Autoantibodies against granulocyte colony-stimulating factor in Felty's syndrome and neutropenic systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2384-91.
- [38] Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2003;349(26):2527-39.
- [39] Kitamura T, Tanaka N, Watanabe J, et al. Idiopathic pulmonary alveolar proteinosis as an autoimmune disease with neutralizing antibody against granulocyte/macrophage colony-stimulating factor. *J Exp Med* 1999;190(6):875-80.
- [40] Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, et al. High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Blood* 2004;103:1089-98.
- [41] Wang Y, Thomson CA, Allan LL, et al. Characterization of pathogenic human monoclonal autoantibodies against GM-CSF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(19):7832-7.
- [42] Uchida K, Beck DC, Yamamoto T, et al. GM-CSF autoantibodies and neutrophil dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med* 2007;356(6):567-79.
- [43] Kurdowska A, Miller EJ, Noble JM, et al. Anti-IL-8 autoantibodies in alveolar fluid from patients with the adult respiratory distress syndrome. *J Immunol* 1996;157:2699-706.
- [44] Krupa A, Kato H, Matthay MA, et al. Proinflammatory activity of anti-IL-8 autoantibody:IL-8 complexes in alveolar edema fluid from patients with acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;286:L1105-13.
- [45] Fudala R, Krupa A, Matthay MA, et al. Anti-IL-8 autoantibody:IL-8 immune complexes suppress spontaneous apoptosis of neutrophils. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L364-74.
- [46] Kurdowska AK, Noble JM, Adcock JE. Interleukin-8 and anti-interleukin-8 autoantibodies in gingival crevicular fluid from patients with periodontitis. *J Periodontol Res* 2003;38(1):73-8.
- [47] Hansen MB, Svenson M, Abell K, et al. Sex- and age-dependency of IgG auto-antibodies against IL-1 alpha in healthy humans. *Eur J Clin Invest* 1994;24(3):212-8.
- [48] Ross C, Hansen MB, Schyberg T, et al. Autoantibodies to crude human leucocyte interferon (IFN), native human IFN, recombinant human IFN-alpha 2b and human IFN-gamma in healthy blood donors. *Clin Exp Immunol* 1990;82:57-62.
- [49] Fomsgaard A, Svenson M, Bendtzen K. Auto-antibodies to tumour necrosis factor alpha in healthy humans and patients with inflammatory diseases and gram-negative bacterial infections. *Scand J Immunol* 1989;30(2):219-23.
- [50] Hansen M, Svenson M, Diamant M, et al. Anti-interleukin-6 antibodies in normal human serum. *Scand J Immunol* 1991;33(6):777-81.
- [51] Peichl P, Pursch E, Bröll H, et al. Anti-IL-8 autoantibodies and complexes in rheumatoid arthritis: polyclonal activation in chronic synovial tissue inflammation. *Rheumatol Int* 1999;18(4):141-5.
- [52] Svenson M, Hansen MB, Ross C, et al. Antibody to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is a dominant anti-cytokine activity in human IgG preparations. *Blood* 1998;91(6):2054-61.
- [53] Uchida K, Nakata K, Suzuki T, et al. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood* 2009;113(11):2547-56.
- [54] Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, et al. Anti-cytokine autoantibodies are ubiquitous in healthy individuals. *FEBS Lett* 2007;581:2017-21.
- [55] Ohmoto Y, Ogushi F, Muraguchi M, et al. Age-related increase of autoantibodies to interleukin 1 alpha in healthy Japanese blood donors. *J Med Invest* 1997;44(1-2):89-94.
- [56] Watanabe M, Uchida K, Nakagaki K, et al. High avidity cytokine autoantibodies in health and disease: pathogenesis and mechanisms. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21:263-73.