

# Alergie a autoimunita – jin a jang imunopatologie

## Allergy and autoimmunity – yin and yang of immunopathology

### Věnováno prof. Terezii Fučíkové k životnímu výročí

JIŘINA BARTŮŇKOVÁ, ANNA ŠEDIVÁ, JANA KAYSEROVÁ

*Ústav imunologie UK 2. LF a FN Motol, Praha*

#### SOUHRN

Etiopatogeneze alergických a autoimunitních onemocnění je podmíněna vlivem genetických a získaných (environmentálních) příčin, které jsou oběma imunopatologickým stavům do určité míry společné. Genetické faktory hrají důležitou roli v rozvoji a průběhu imunopatologických onemocnění. Mnohé studie poukazují na úzký vztah mezi polymorfismy genů pro HLA a cytokiny a rozvojem jak autoimunity, tak alergie. Určité polymorfismy genů mohou působit jako rizikové nebo naopak jako protektivní faktory. Také infekce hrají v indukci alergií a autoimunit významnou roli - jako spouštěč, ale i jako protektivní faktor. Mechanismy tkáňového poškození u autoimunit i alergií jsou víceméně shodné. I když I. typ je typičtější pro alergii, byl zjištěn výskyt IgE protilátek proti lidským autoantigenům i u autoimunitních onemocnění, a naopak, u alergií byl prokázán výskyt autoprotilátek proti různým tkáňovým antigenům. Diagnostické obtíže mohou činit i podobné klinické projevy obou imunopatologií. Tento přehledový článek poukazuje na provázanost mechanismů etiopatogeneze, klinických projevů a léčebných možností alergických a autoimunitních onemocnění.

*Klíčová slova:* autoimunitní onemocnění, alergie, HLA, cytokiny, alergeny, autoantigeny, autoprotilátky

#### SUMMARY

The etiopathogenesis of allergic and autoimmune diseases is caused by genetic and acquired (environmental) factors which might be common to both immunopathologies. Genetic factors play an important role in development and process of immunopathological disease. Several studies suggest close relation between gene polymorphism of HLA and cytokines and development of autoimmunity and allergy. Certain gene polymorphism act as a risk or as a protective factor. Also the infection plays an important role in induction of allergy and autoimmunity – as a trigger or as a protective factor. The mechanisms of tissue damage in autoimmunity and allergy are more or less identical. Although I. type of reaction is more typical for allergy, IgE antibodies against human autoantigens were detected also in autoimmune diseases, on the other hand, the autoantibodies against different tissue antigens were described in allergy. Similar clinical manifestation of both immunopathologies could make a diagnostic problems. This review summarizes linkage of mechanisms of etiopathogenesis, clinical manifestation and therapeutic strategy between allergic and autoimmune diseases.

*Keywords:* autoimmune disease, allergy, HLA, cytokines, allergens, autoantigens, autoantibodies

### 1. Úvod

Alergie je definovaná jako patologická, přemrštěná imunitní reakce na zevní antigen, alergen. Podkladem autoimunitních onemocnění je na druhé straně patologická reakce na vnitřní antigen, autoantigen. Tato hranice ale není ostrá. Příkladem slouží některé experimentální modely autoimunitních onemocnění (revmatoidní artritida, experimentální alergická encefalitida), které jsou vyvolány aplikací antigenu zvenčí ve vhodném adjuvans – tedy imunizací antigenem podaným zvenčí, pravděpodobně jako důsledek podobnosti mezi původním alergenem vyvolávajícím alergickou reakci a antigenem těla vlastním. Naopak u chronicky probíhajících alergií

dochází k senzibilizaci na autoantigen, takže z původně alergického zánětu se stává zánět autoimunitní.

Onemocnění alergií nebo autoimunitou je výsledkem kombinace vrozených, genetických příčin a získaných, zevních spouštěčích faktorů, které jsou do určité míry společné – infekce, léky, chemikálie, potraviny, UV záření. Základním rozdílem je, že eliminace alergenu obvykle vede k vymizení klinických projevů. Autoantigen se eliminovat z podstaty nedá, a proto mají autoimunitní onemocnění obvykle progredující nebo chronický charakter. Avšak ani v případě alergického zánětu nemusí eliminace alergenu vést k vymizení klinických příznaků – i alergický zánět může přejít do chronicity, při níž je udržován nebo vyvoláván různými podněty bez výrazné závislosti

na původním alergenu, který tuto reakci vyvolal (chronické asthma bronchiale, chronická atopická dermatitida, chronické kopřivky).

Alergie i autoimunitní onemocnění lze sjednotit pod pojem hypersenzitivní, nověji imunopatologické stavy, které jsou definované jako chorobné procesy, na jejichž vzniku se podílí nepřiměřená imunologická reakce na zevní nebo vnitřní antigeny, která vede k poškození tkání nebo orgánů anebo k poruše jejich funkce.

Alergie a autoimunita mají mnoho paralel a zároveň se v mnohém liší. Mohou být považovány za jin a jang imunopatologie: „pro jin-jang je příznačné, že každá ze dvou složek obsahuje v sobě zárodek svého protějšku a je s ním proto nerozlučně spjata. Spjatost vlastních protichůdných sil způsobuje ustavičné změny a pohyb čchi, jež jsou principem procesu vznikání a zanikání všech věcí a jevů. Tento proces má cyklický charakter, jelikož po dosažení svého extrému se jin mění v jang a naopak“ (1).

## 2. Faktory ovlivňující vznik alergických a autoimunitních onemocnění

Vznik a průběh alergických a autoimunitních onemocnění je vždy podmíněn kombinací vlivu faktorů vnitřních (genetických) a vnějších (environmentálních). I přesto, že mechanismy vedoucí k jednotlivým chorobným stavům jsou odlišné, nejnovější poznatky ukazují na možnou společnou patogenetickou souvislost.

### 2.1 Vnitřní faktory

Mezi hlavní faktory ovlivňující vznik a průběh imunopatologických onemocnění patří vazba na HLA geny, geny kódující cytokiny a hormonální faktory.

#### 2.2.1 Genetické vlivy

Pro účast genetických faktorů u alergií a autoimunit svědčí poměrně vysoká konkordance výskytu choroby u jednovaječných dvojčat, která se pohybuje u různých nozologických jednotek mezi 25–80 %. Riziko vzniku atopické dermatitidy (AD) u dětí je 50 %, pokud jeden z rodičů trpí alergickým onemocněním (AD, astma nebo alergická rýma) a 75 %, pokud jsou alergií nemocní oba rodiče.

Oba imunopatologické stavy jsou považovány za onemocnění s polygenní dědičností. Na jejich vzniku se podílí více genů a výsledný fenotyp onemocnění je výsledkem kombinace různých genů a jejich polymorfismů.

Studie lidského genomu odhalily velké množství genů na všech lidských chromozomech spojených se vznikem různých onemocnění (2). Geny pro jednotlivé složky imunitního systému jsou nejčastěji spojeny se vznikem různých imunopatologických stavů. Některé geny jsou charakteristické pro určité onemocnění (např. HLA B27 u ankylozující spondylitidy, ADAM 33 u astmatu (3)) a naopak některé lokusy jsou společné pro různá klinická onemocnění (3q21 je asociovan s atopickou dermatitidou a psoriázou) (4).

Geny, jejichž produkty hrají zásadní roli v regulaci imunitní odpovědi, jsou geny pro cytokiny a jejich receptory a geny HLA systému.

#### 2.2.2.1 HLA systém

Specifická imunitní odpověď je zahajována prezentací antigenů, vlastních nebo cizích, navázaných na HLA molekuly I. a II. třídy T lymfocytům. HLA geny, nacházející se na krátkém raménku chromozomu 6, představují nejvíce polymorfní úsek lidského genomu. Jednotlivé alely se od sebe liší schopností vázat a prezentovat antigen T lymfocytům. HLA systém tedy určuje charakter imunitní odpovědi na antigen.

V mnoha studiích bylo popsáno přes 100 onemocnění asociovaných s HLA geny I. a II. třídy. V posledních desetiletích byla intenzivně studována frekvence jednotlivých polymorfismů u autoimunitních i alergických onemocnění. Některá HLA-asociovaná onemocnění jsou spojena jen s jednou alelou, jako je to u HLA B27 a ankylozující spondylitidy, naopak jiná jsou asociovaná s polymorfismy alel více genů I. a II. třídy HLA (diabetes mellitus I. typu, roztroušená skleróza) (5). Z mnohých studií vyplývá, že existují alely, které jsou rizikové pro vznik imunopatologické reakce, a také alely, které jsou protektivní (tabulka 1).

HLA haplotyp, který je nejvíc spojovaný s autoimunitními onemocněními u kavkazské populace, je ancestrální haplotyp 8.1, který je charakterizovaný alelami HLA-A\*01, -B\*08, -DRB1\*03, -DQB1\*02 a DQA1\*05. U více než 30 autoimunitních onemocnění můžeme najít asociaci s tímto haplotypem (6).

S určitou HLA molekulou není spojován jen výskyt určitého autoimunitního onemocnění, ale také stupeň tíže onemocnění nebo odpovědi na terapii. V případě systémového lupus erythematoses (SLE) je haplotyp HLA-DRB1\*0301-HLA-DQB1\*0201 spojován nejen s klinickou manifestací onemocnění, ale i se závažností histopatologického obrazu a pozitivitou autoprotilátek (7, 8). Mnohé studie zabývající se pacienty s revmatoidní artritidou poukazují na fakt, že výskyt alel HLA DRB1\*04 je asociovan se závažnějšími erozivními formami revmatoidní artritidy (RA) (9). Pacienti s diabetes mellitus I. typu s HLA DQB1\*0302 mají větší riziko vzniku autoimunitní thyreoiditidy (10). U pacientů s Graves-Basedowou nemocí s haplotypem HLA-DRB1\*0406, -DQA1\*0301, -DQB1\*0302 byla při léčbě metimazolem pozorována indukce DM I. typu (11) a polymorfismus genu pro TNF $\alpha$  ovlivňuje účinek infliximabu u RA (12).

Studie zabývající se zkoumáním asociace mezi HLA a alergickými onemocněními odhalily, že jednotlivé výše popsané alely rizikové pro vznik autoimunit se vyskytují i u různých alergických reakcí. Především HLA DRB1 je asociovaná s alergickou rhinitidou (13), astmatem (14) i atopickým ekzémem (15). Různé alergické reakce jsou spojované se stejnou alelou – pro vznik alergie na roztoče je důležitá alela HLA DRB1\*07, která je riziková i v alergické reakci proti včelímu jedu, tato alela je asociovaná i s vyššími hladinami celkového IgE (16). Naopak HLA DRB1\*04 je protektivní vůči stejným alergickým reakcím (17, 18). Tatáž alela je ale u autoimunitního onemocnění – revmatoidní artritidy – asociovaná s těžšími, erozivními formami této choroby (9).

Z mnoha studií tedy vyplývá, že u různých imunopatologií je pozorována asociace se stejným haplotypem

Tab. 1: Asociace polymorfismů HLA alel/molekul s autoimunitními/alergickými onemocněními

	HLA alela / molekula		Alergické onemocnění		Autoimunitní onemocnění
<b>Rizikové</b>	<b>HLA DRB1</b>	*01	Alergická rýma (13), zvýšené IgE sérum (19)		
		*02	Astma (14), bronchiální hyperreaktivita, pylová alergie (19)	*02	Sjögrenův sy (11)
		*03	Alergická rýma (13)	*03	DM I. typu, celiakie, morbus Addison (20), Sjögrenův sy (7), myasthenia gravis (11)
		*07	Alergie na včelí jed (18), na olivy (16), roztoče (17)	*04	DM I. typu, AI hepatitida, RA, JIA, APS (11)
		*08	Alergie na arašidy (21)		
		*11	Alergie na vosí jed (22)	*11	Sklerodermie, JIA (11)
		*13	Atopická dermatitida (23)		
		*15	Astma (23), alergie na trávy, na ambrózii (24)	*15	Ulcerózní kolitida, Goodpasteurův sy, Sclerosis multiplex (11), SLE (8)
	<b>HLA DQA1</b>	*01	Alergie na roztoče (25), Astma (26)	*03	DM I. typu (11), dermatomyozitis, polymyozitis (27)
				*05	DM I. typu, Graves-Basedova choroba, Sjögrenův sy, celiakie (11)
	<b>HLA DQB1</b>	*02	Alergie na olivy (16), astma (26)	*02	Sjögrenův sy (7), SLE, Celiakie (11)
		*06	Atopická dermatitida (15)	*03	AI thyreoiditida u DM I. typu (10), SLE
		*04	Alergie na arašidy (21)	*06	Sclerosis multiplex, SLE (11)
	<b>HLA DQ2, HLA DQ8</b>				Celiakie (11)
	<b>HLA DQ7</b>		Alergie na kravské mléko (28)		
	<b>HLA A24</b>		Atopická dermatitida (29)		
	<b>HLA A68</b>				Dermatomyozitis (11)
	<b>HLA B27</b>				Ankylozující spondylitida
	<b>HLA C</b>				Psoriasis (4)
<b>Projektivní</b>	<b>HLA DRB1</b>	*04	Alergie na roztoče (24), na vosí jed (18)		
		*11	Alergie na arašidy (21)		
	<b>HLA DQA1</b>	*03	Astma (26)	*03	Polymyozitis (27)
	<b>HLA DQB1</b>	*03	Astma (26)	*05	AI thyreoiditis u DM I. typu (10)
	<b>HLA A9</b>				DM I. typu, m. Addison, celiakie (20)

RA – revmatoidní artritida, JIA – juvenilní idiopatická artritida, DM – diabetes mellitus, AI thyreoiditida/hepatitida – autoimunitní thyreoiditida/hepatitida, SLE – systémový lupus erythematosus, APS – antifosfolipidový syndrom

Tab. 2: Asociace polymorfismů genů pro některé cytokiny s autoimunitními/alerickými onemocněními

	Alergické onemocnění	Autoimunitní onemocnění
<b>IL-4</b>	Astma (3), alergie na PNC (34), atopická dermatitida (32) titida	RA (39), ITP (35), autoimunitní thyreoiditis (37) , JIA (36)
<b>IL-4R</b>	Hladina IgE proti inhalačním alergenům (33)	Roztroušená skleróza (40, 41), diabetes mellitus I. typu (42)
<b>IL-2, IL-6</b>	Senná rýma (33)	RA (43), primární biliární cirhóza (44)
<b>IL-10</b>	Astma (45)	SLE (46), progresivní IgA nefropatie a FSGS (47), ankylozující spondylitis (48), myasthenia gravis (49)
<b>IL-12</b>	Astma (50), atopická dermatitida (30)	Psoriasis (30)
<b>IL-13</b>	Astma (51), atopická dermatitis (52), inhalační alergie (51), hladina celkového IgE (31)	JIA (31)
<b>IL-18</b>	Alergie na latex (53), hladina specif. IgE proti roztočům (54), proti inhalačním alergenům (33), atopická dermatitida (55)	
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	Astma (14), bronchiální hyperreaktivita, kontaktní alergická dermatitida (56)	DM I. typu (57), SLE (58)

DM – diabetes mellitus, PNC – penicilin, JIA – juvenilní idiopatická artritida, ITP – autoimunitní trombocytopenická purpura, RA – revmatoidní artritida, FSGS – fokálně segmentální glomeruloskleróza

HLA nebo stejnými alelami (především HLA 2. třídy), což svědčí pro to, že dědičný je pouze sklon k onemocnění a klinické projevy pak záleží na dalších podmínkách.

#### 2.2.2.2. Geny kódující cytokiny a jejich receptory

Cytokiny hrají klíčovou roli v regulaci imunitní reakce – fyziologické i patologické. Interleukin-1, -6, TNF  $\alpha$  patří mezi prozánětlivé cytokiny, naopak cytokiny jako interleukin-10, TGF  $\beta$  jsou regulační s převážně protizánětlivým vlivem, mají silný imunopresivní účinek. Geny pro cytokiny a jejich receptory se nacházejí v celém genomu. Polymorfismus genů pro cytokiny může vést k defektní nebo nadbytečné produkci určitého cytokinu, čímž dojde k poruše regulace subpopulací lymfocytů Th1 versus Th2, event. regulačních subpopulací Treg. Několik studií se zabývalo asociacemi mezi polymorfismy genů pro cytokiny a onemocněními zprostředkovanými Th1 nebo Th2.

IL-12 je považovaný za důležitý prozánětlivý cytokin v indukci Th1 typu imunitní reakce. Rozdílná frekvence jeho polymorfismu -1188A/C byla popsána u psoriázy (Th1 onemocnění) a atopické dermatitidy (Th2 onemocnění) (30). IL-13 je naopak cytokin charakteristický pro alergickou reakci. Jedna německá studie se zabývala polymorfismem tohoto cytokinu ve vztahu k bronchiálnímu astmatu a k juvenilní idiopatické artritidě (JIA). U dětí s astmatem byla nalezena snížená frekvence polymorfismu genu pro IL-13 vedoucí ke změně aminokyseliny na pozici 110 (Arg110Gln) v porovnání s dětmi s JIA (31). Výsledky těchto studií naznačují, že stejná genetická varianta genu může chránit před jedním onemocněním, ale zároveň znamená sklon pro jiné.

Pro patogenezi alergie je důležitá oblast q31-33 na 5. chromozomu, kde se nacházejí geny pro cytokiny

IL-3,4,5,9 a 13. Asi nejvíce studovaným cytokinem v souvislosti s rozvojem alergie je interleukin-4 a jeho receptor. Je to nejdůležitější cytokin, který reguluje IgE-mediovanou reakci a účast eozinofilů a žírných buněk v imunitní reakci. Jeho zvýšené hladiny byly zaznamenány u alergických pacientů. Mnohé studie potvrzují asociaci IL-4 -589C/T polymorfismu s rozvojem atopické dermatitidy (32), alergické rýmy (33) nebo s hladinou specifických IgE u alergie na peniciliny (34).

Geny pro IL-4 jsou spojované i s autoimunitními onemocněními. Různé frekvence alel interleukinu 4 byly popsány u mnohých druhů autoimunit – polymorfismus intronu 3 u idiopatické trombocytopenické purpury (35), polymorfismus IL-4 -1098T/G u juvenilní idiopatické artritidy (36), polymorfismus promotorní oblasti IL-4 na pozici -590 u Graves-Basedowovy nemoci a autoimunitního hypothyroidismu (37). Situace ale není tak jednoduchá. Výsledky ze studie Hunta et al. ukazují, že některé IL-4 varianty u kavkazské populace mají protektivní efekt na rozvoj autoimunitní thyreoiditidy. Naopak v thajské studii tato asociace nebyla pozorována (38). Z toho vyplývá, že určité polymorfismy nejde použít jako obecné genetické znaky pro určité autoimunity, je zde patrná rozdílnost mezi populacemi.

Polymorfismy genů pro cytokiny a jejich receptory se zdají být důležitými kandidátními genetickými faktory pro rozvoj imunopatologických reakcí a jsou spojovány se sklonem ke vzniku alergických a autoimunitních chorob.

#### 2.2. Faktory vnější

Projevy atopie jsou výrazně závislé na indukci imunopatologické reakce konkrétním alergenem. Při jeho eliminaci obvykle klinické příznaky mizí. Vzhledem k tomu, že řada alergenů je ubiquiterních a nelze je z okolí vnímavého jedince eliminovat, má celá řada atopických chorob chronický

charakter. K tomu přispívá i fakt, že osoby geneticky predisponované k atopii postupně vyvíjejí polyvalentní alergie. K senzibilizaci k určitým alergenům však přispívá celá řada dalších vnějších faktorů, zejména infekční choroby a poškození sliznic toxickými vlivy. Infekce se však může podílet na indukci onemocnění autoimunitou a alergií dvojnásobem: jednak jako spouštěč, jednak jako protektivní faktor.

U alergií mnohé epidemiologické a experimentální studie podporují tzv. hygienickou hypotézu, která dává do souvislosti nepoměr mezi nízkou expozicí patogenům a reaktivitou imunitního systému vedoucí k dysbalanci slizniční imunity a produkci IgE protilátek proti neškodným antigenům. Infekce různými druhy bakterií (BCG, *Lactobacillus spec.*), virů (viry hepatitidy A) i parazitů (*Schistosoma mansoni*) mohou zabránit rozvoji alergií (59), protože mikroorganismy indukují přesmyk z Th2 imunitní reakce do Th1-zprostředkované nebo stimulují produkci IL-10 imunokompetentními buňkami. Na druhé straně u atopiků může zánět spuštěný infekcí vést k manifestaci alergie nebo může již stávající příznaky zhoršovat (zvláště respirační viry můžou zhoršit projevy astmatu nebo stafylokokové infekce projevy atopického ekzému). Vzniká tak často bludný kruh infekčně-alergického zánětu, který má chronický charakter.

Ze zevních faktorů se jako spouštěcí mechanismus autoimunitních chorob také nejvíce uplatňují infekce, i když zatím žádné infekční agens není přímo asociováno s konkrétní autoimunitní chorobou. V patogenezi vzniku DM I. typu se zvažuje vliv infekce viru Coxackie, ale přímý důkaz chybí, stejně jako virová etiologie roztroušené sklerózy (asociace s EBV, CMV aj. infekcemi). Infekce se na indukci autoimunity může podílet různými mechanismy, které se mohou kombinovat. Hlavní roli však hrají molekulární mechanismy zánětu a poškození tkání zánětem vyvolané (odkrytí skrytých determinant, zánětlivými cytokiny indukovaná ektoická exprese HLA, aberantní prezentace nitrobuněčných peptidů, exprese kostimulačních molekul, aktivace anergických autoreaktivních T lymfocytů, dále pak aktivace autoreaktivních lymfocytů bakteriálními nebo virovými superantigeny, mikrobiální mimikry). Ke klinickým projevům onemocnění může dojít až po dlouhé době od infekčního onemocnění. Stejně jako u alergií platí do určité míry i hygienická hypotéza: infekce mohou také chránit před rozvojem autoimunitního zánětu. Mnohé studie naznačují, že infekce v prvních letech života snižují riziko vzniku diabetes mellitus I. typu, nespecifických střevních zánětů a roztroušené sklerózy (59). V experimentálním modelu autoimunitní encefalomyelitidy, která je způsobena imunizací myelinovým antigenem, incidence a závažnost onemocnění klesá po předchozí infekci bakteriemi nebo parazity (59).

Léky, chemikálie (včetně potravin) a UV záření se mohou na vzniku autoimunit podílet pravděpodobně modifikací autoantigenů a porušením regulačních mechanismů. K vzniku autoimunitního onemocnění může dojít i během terapie alergie; byl popsán případ vzniku Sjögrenova syndromu po alergen-specifické imunoterapii (60). Uvedené faktory mohou být také přímo příčinou alergických onemocnění (lékové, potravinové alergie, kontaktní alergie na chemikálie, solární urtika ...), narušením

ochranných bariér se usnadní vstup alergenů do organismu a spuštění alergické reakce.

### 3. Společné mechanismy tkáňového poškození autoimunitních a alergických chorob

#### 3.1. I. typ imunopatologické reakce

Podkladem většiny alergických onemocnění je imunopatologická reakce I. typu dle Coombsa a Gela. Tato reakce se také označuje jako reakce časné přecitlivělosti, protože k ní dochází velmi brzy po kontaktu s alergenem. Když dojde poprvé ke kontaktu s antigenem (alergenem), dojde k senzibilizaci organismu: stimuluje se diferenciaci Th2 lymfocytů a proliferaci B lymfocytů, které pod vlivem cytokinů produkují protilátky třídy IgE. IgE se následně vážou na vysokoafinní IgE-receptory na povrchu žírných buněk a bazofilů. Po opakovaném setkání s alergenem může dojít k přemostění IgE a tím k agregaci receptorů na povrchu bazofilů a žírných buněk a k okamžitému uvolnění jejich mediátorů. V první fázi jde především o histamin a heparin, následně ve druhé fázi alergické reakce jsou produkovány metabolity kyseliny arachidonové – leukotrieny, prostaglandiny a tromboxany. U autoimunitních chorob nebyl dosud popsán tento typ imunitní odpovědi na autoantigen jakožto příčina tkáňového poškození, i když se zvýšené hladiny IgE mohou u celé řady autoimunitních onemocnění objevit (typicky u vaskulitidy Churga-Straussové a u dalších vaskulitid, často u dermatomyozitid). Nicméně v posledních letech se objevilo několik prací, které popisují výskyt IgE protilátek proti lidským antigenům u alergických i autoimunitních onemocnění. U určitého procenta pacientů s atopickou dermatitidou bylo identifikováno několik autoantigenů, proti kterým se vytvořily IgE protilátky: Hom s 1-5 (61, 62), DFS 70 MnSOD (64), izoforma V  $\beta$ -tubulinu (65). Tyto antigeny jsou exprimovány na různých buňkách (bazofily, žírné buňky, T lymfocyty) a v různých tkáních (mozek, kosti, tenké střevo, játra, plíce, svaly, kůže, děloha) (63).

Dále bylo zjištěno, že hladina IgE protilátek koresponduje s tíží onemocnění. U atopické dermatitidy během exacerbace kožních příznaků při odpovědi na zevní alergen dochází k prudkému zvýšení IgE autoprotiátek (61). Mangan-superoxid dismutáza (MnSOD) je enzym chránící mitochondriální DNA před oxidačním poškozením a nachází se ve zdravé kůži i v zánětlivých lézích u atopické dermatitidy, psoriázy nebo kontaktní dermatitidy. UV záření, mechanické poškození, akutní nebo chronický zánět zvyšuje její expresi především u atopické dermatitidy. Paralelně s tím se u lidí vyskytují IgE protilátky proti MnSOD a jejich hladina koreluje s aktivitou onemocnění (64). Experimentálně bylo také potvrzeno, že podání cizorodého antigenu podobného vlastnímu antigenu ( $\alpha$ NAC) indukuje alergickou imunitní reakci (66). Proto mnohé mechanismy IgE autoimunity mohou zasahovat do patogeneze alergického onemocnění. Chronická alergická onemocnění se tak mohou stát „autoimunitními“.

V posledních letech několik autorů popsalo výskyt IgE protilátek proti autoantigenům, proti nimž se většinou tvoří IgG protilátky u různých autoimunit. U SLE byly

nalezeny zvýšené hladiny IgE protilátek proti jaderným antigenům bez specifických klinických příznaků alergie a bez specifických IgE proti alergenům (67). U pacientů s Hashimotovou tyreoiditidou a chronickou urtikou byly detekovány IgE protilátky proti tyreoidální peroxidáze a thyreoglobulinu (68) a pacienti s bulózním pemfigoidem produkují IgE protilátky proti hemidesmosomálnímu proteinu BP180 (69).

Eozinofilní zánět je příznačný pro patogenезi alergických onemocnění, přesto experimentálně na zvířecím modelu byl popsán vznik autoimunitní eozinofilní inzultidy (70). Několik studií taktéž popsalo koincidenci eozinofilní gastroenteritidy u pacientů se sklerodermií, polymyozitidy/dermatomyozitidy nebo SLE (71).

### 3.2. II. typ imunopatologické reakce

II. typ imunopatologické reakce je zprostředkovaný protilátkami třídy IgG a IgM, které mají schopnost aktivovat komplement, což vede k lýze buňky, nebo způsobují reakci typu ADCC (na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita). Mezi onemocnění, která jsou způsobena tímto typem reakce, patří lékové alergie a mnohé autoimunitní choroby (autoimunitní cytopenie, Goodpasturov syndrom) a také autoimunity, kde tvorba protilátek nevede k destrukci tkáně, ale svým působením mají funkci aktivační, např. u Graves-Basedovy choroby nebo inhibiční, u myasthenia gravis.

V sérech atopických jedinců s astmatem byly prokázány IgG autoprottilátky proti  $\beta$ -adrenergním ( $\beta_2$ ) receptorům a proti bronchiálnímu epitelu (63). Tyto protilátky hrají důležitou patogenetickou roli v rozvoji astmatu a ovlivňují také odpověď na podávání  $\beta$ -mimetik u alergického bronchiálního astmatu.

### 3.3. III. typ imunopatologické reakce

Za určitých okolností mohou být imunokomplexy tvořené protilátkou (IgG nebo IgA) a antigenem (exo- nebo auto-) podkladem III. typu imunopatologické reakce. Tyto imunokomplexy nejsou odstraněny fagocytujícími buňkami, ale ukládají se do tkání, především do stěn arterií, glomerulů a synovie kloubů. Imunokomplexy se váží na Fc receptory fagocytů nebo aktivují komplement, který spouští kaskádu poškozujících reakcí, kterých se účastní neutrofilové a pomocnou roli hrají žírné buňky. Tak dochází k zánětu, který je charakteristický pro systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritidu, glomerulonefritidu, polyarteriitidu nodosa, sérovou nemoc nebo alergickou alveolitidu.

### 3.4. IV. typ imunopatologické reakce

Pozdní přecitlivělost IV. typu je forma tkáňového poškození, které se rozvíjí až 48 hodin po antigenním stimulu. Imunopatologická reakce je způsobena zánětlivou reakcí závislou na Th1 lymfocytech a buňkami monocyto-makrofágového systému. Častým morfologickým znakem bývá tvorba granulomů, příznačných pro sarkoidózu a mykobakteriální infekce. Mezi choroby zprostředkované tímto typem imunitní reakce patří alergická kontaktní dermatitida, z autoimunit pak roztroušená skleróza a diabetes mellitus I. typu.

## 4. Diferenciální diagnostika z hlediska klinických projevů alergických a autoimunitních chorob

Kromě etiopatogeneze mají alergie a autoimunitní choroby podobné i klinické projevy, které mohou činit diagnostické obtíže. Příklady některých projevů jsou shrnuty v tabulce 3.

Tab. 3: Diferenciální diagnostika klinických projevů, které mohou být společné alergickým i autoimunitním onemocněním

Příznaky		Alergie	Autoimunita
<b>Kožní</b>	Kopřivka: akutní chronická	potravinové a lékové alergie, pyly (I. typ reakce)	urtikariální vaskulitidy: SLE, Sjögrenův syndrom (III. typ reakce)
	Angioedémy	léky, potraviny, hmyz...	vaskulitidy, SLE, tyreoiditis
	Ekzém	kontaktní, méně často atopický (akrální forma)	SLE, dermatomyozitis, vaskulitidy
	Svědění	ekzém, urtika, edém sliznic	PBC (cholestáza, žlučové kyseliny)
	Purpura	lékové alergie	Autoim. trombocytopenie, vaskulitidy, kryoglobulinémie
	Otoky víček	kontaktní alergie, polinóza	Dermatomyozitida, autoimunní tyreoiditis (u hypothyreózy)
<b>Slizniční</b>	Záněty spojivek	polinóza, alergie na zvířecí srst	Sjogrenův syndrom
	Afty	potravinová alergie	Systémové autoimunity (SLE, vaskulitidy...)
	Rhinitis, sinusitis	inhalační alergie	Vaskulitidy (Wegenerova granulomatóza)
	Kašel, dušnost	alergické astma bronchiale	Plicní vaskulitidy, FKA, plic. fibrózy při systém. autoimun. chorobách
	Nauzea, bolesti břicha, průjmy	potravinová alergie	Celiakie, nespecifické střevní záněty

Tab. 4: Koincidence alergických a autoimunitních onemocnění

Autoimunitní onemocnění	Alergické projevy	Koincidence	Reference
Revmatoidní artritida	Alergická rýma alergie na prach	Inverzní asociace	(72)
Revmatoidní artritida	Astma alergická rýma AD	Není signifikantní rozdíl	(80)
Roztroušená skleróza	Hladina IgE proti roztočům	Inverzní asociace. Zvýšené hladiny IgE vedou k vyšší frekvenci alergických potíží, ale ke snížení tíže RS	(74)
DM I. typu	Atopická dermatitida	Inverzní asociace	(73)
Roztroušená skleróza	Astma	Pozitivní asociace	(76)
DM I. typu	Astma, alergická rýma, atop. dermatitida	Inverzní. Snížená prevalence alergií (astma, senná rýma, ekzém) u pacientů s DM I. typu	(75)

DM – diabetes mellitus, AD – atopická dermatitida

Určité klinické příznaky mohou být považovány za alergické, i přesto, že se jedná o autoimunitní onemocnění, totéž platí obráceně. Na druhé straně se u jednoho pacienta mohou vyskytnout obě imunopatologie současně. Koincidence některých alergických a autoimunitních onemocnění uvádí tabulka 4.

Nabízí se otázka, zda určité genetické pozadí predisponuje zároveň k autoimunitním a alergickým onemocněním, nebo zda přítomnost jedné imunopatologie vylučuje druhou. Touto problematikou se zabývalo několik studií. Zjednodušená Th1/Th2 hypotéza představovala model patofyziologie některých chorob. Vzhledem k vzájemné interakci a antagonismu Th1 a Th2 imunitní reakce by se zdálo, že u pacientů s onemocněním podmíněným Th2 imunitní reakcí se vyskytuje méně chorob zprostředkovaných Th1. Některé studie potvrzují tuto hypotézu a ukazují, že u pacientů s autoimunitním onemocněním je snížená incidence atopického onemocnění (72-75). Na druhé straně jiné studie našly závislost opačnou: Edwards et al. (76) ve své studii prokázali paralelní projevy alergického (astma) a autoimunitního onemocnění (roztroušená skleróza). U dětí s alergickým onemocněním byla nalezena vyšší prevalence positivity autoprotilátek proti thyroideální peroxidáze (77) a vyšší hladina antikardiolipidových protilátek (78). Naopak studie provedené v Anglii (79) a v Turecku (80) neprokázaly žádný vztah mezi výskytem alergických a autoimunitních chorob.

### 5. Společné léčebné postupy u alergií a autoimunitních chorob

Paralelu lze najít i v oblasti terapie autoimunitních a alergických chorob. U alergických chorob je zlatým standardem odstranění alergenu z prostředí, kde nemocný žije. U autoimunit to není možné, vzhledem k tomu, že antigen je tělu vlastní. Za výjimku ale lze považovat celiakii, u níž bezlepková dieta zabrání rozvoji a progresi onemocnění. Kromě klasických léků, užívaných v terapii obou patologií, jako jsou kortikoidy a další imunosupresiva, existuje

obdoba v alergenové imunoterapii a imunoterapii autoantigenem. V prvním případě se léčba již po desetiletí empiricky aplikuje pacientům a teprve v nedávné době byl položen vědecký základ tohoto postupu. V druhém případě se tento postup nejprve prověřil na základě vědecké hypotézy u laboratorních zvířat a teprve později se začal aplikovat v humánní medicíně. Ani v jednom případě nejde o léčbu stoprocentní a zůstává mnoho nezodpovězených otázek principiálních i metodologických (81, 82). Imunoterapie autoantigenem vychází z experimentálních modelů v oblasti orální tolerance: orální aplikace autoantigenu vede k antigenně specifické, případně tzv. „okolní“ (by-stander) inhibici autoimunitního zánětu mechanismem deviace imunitní reakce od poškozující Th1 reakce k protektivní Th2 či Th3 odpovědi (83). Poznatek o inhibici zánětu „bystander“ efektem dával naději o možnosti využití tohoto léčebného postupu u chorob, kde konkrétní autoantigen není zcela znám. Nicméně aplikace tohoto léčebného postupu v humánní medicíně byla po počátečním nadšení provázena spíš zklamáním. Ani v jedné studii dosud provedené nebylo pozorováno podstatné zlepšení pacientů s autoimunitními chorobami v důsledku orálně aplikovaného autoantigenu. Šlo o pacienty s revmatoidní artritidou (84), uveitidou (85), roztroušenou sklerózou (86, 87) a diabetem I. typu (88). Další studie u jiných autoimunitních onemocnění pokračují, neboť proměnných je celá řada: dávka antigenu, frekvence jeho aplikace, načasování terapie, kombinace s jinými postupy aj. Negativní výsledky tedy nemusí nutně znamenat selhání principu, ale pouze metodické rozpaky, které by mohly další studie objasnit.

### 6. Závěr

**Z uvedeného přehledu vyplývá, že autoimunita a alergie jsou onemocnění, na jejichž vzniku se podílejí faktory polygenní dědičnosti, zahrnující celou řadu společných genových lokusů nebo definovaných alel a také mnoho obdobných faktorů prostředí. V klinické praxi je třeba počítat s prolínáním klinických projevů onemocnění, kdy**

**jedno imituje druhé, nebo se mohou obě imunopatologie vyskytovat současně u jednoho pacienta. Autoimunitu a alergii můžeme tedy považovat za „jin a jang“ imunopatologie, z nichž každá má svoji tvář, jsou si vzájemnými opaky, ale každá obsahuje zárodek té druhé a mohou přecházet jedna v druhou.**

Rozvoj poznání dává za pravdu vizionářské koncepci našich učitelů, zejména Terezie Fučíkové a Václava Špičáka, kteří od počátku razili pojetí alergologie a klinické imunologie jako jednotného oboru. Patří jim za to naše uznání a poděkování.

*Práce byla podpořena VZ MZČR 00000064203 a VZ MŠMT MSM0021620812.*

#### LITERATURA

- Lao-c' M, Tao-te-ťing (Kniha o Tao a ctnosti), Bratislava: CAD Press.
- Shiina, T., H. Inoko, and J.K. Kulski, An update of the HLA genomic region, locus information and disease associations: 2004. *Tissue Antigens*, 2004; 64(6): 631–649.
- Cookson W. Genetics and genomics of asthma and allergic diseases. *Immunol Rev*, 2002; 190: 195–206.
- Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet*, 2004; 13 Spec No 1: R43–55.
- Trowsdale J. HLA genomics in the third millennium. *Curr Opin Immunol*, 2005; 17(5): 498–504.
- Lie BA, Thorsby E. Several genes in the extended human MHC contribute to predisposition to autoimmune diseases. *Curr Opin Immunol*, 2005; 17(5): 526–531.
- Anaya JM, Mantilla RD, Correa PA. Immunogenetics of primary Sjogren's syndrome in Colombians. *Semin Arthritis Rheum*, 2005; 34(5): 735–743.
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*, 2003; 56(7): 481–490.
- Howell WM, Calder PC, Grimble RF. Gene polymorphisms, inflammatory diseases and cancer. *Proc Nutr Soc*, 2002; 61(4): 447–456.
- Sumnik Z, et al. HLA-DQ polymorphisms modify the risk of thyroid autoimmunity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2003; 16(6): 851–858.
- Buc M. Autoimunita a autoimunitné choroby. 1. vydanie ed. 2005, Bratislava: Veda.
- Martinez, A., et al. Association of the major histocompatibility complex with response to infliximab therapy in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*, 2004; 50(4): 1077–1082.
- Yang, L., Q. Zhang, and P. Zhang, (Analysis of HLA-DRB1 allele polymorphism for patients with allergic rhinitis). *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 1999; 34(3): 147–149.
- Moffatt MF, et al. Extended tumour necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an Australian population sample. *Thorax*, 1999; 54(9): 757–761.
- Saeki H, et al. HLA and atopic dermatitis with high serum IgE levels. *J Allergy Clin Immunol*, 1994; 94(3 Pt 2): 575–583.
- Cardaba B, et al. Genetic restrictions in olive pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 105(2 Pt 1): 292–298.
- Cho SH, et al. Association of HLA-DRB1(\*)07 and DRB1(\*)04 to citrus red mite (*Panonychus citri*) and house dust mite sensitive asthma. *Clin Exp Allergy*, 2000; 30(11): 1568–1575.
- Faux JA, et al. Sensitivity to bee and wasp venoms: association with specific IgE responses to the bee and wasp venom and HLA DRB1 and DPB1. *Clin Exp Allergy*, 1997; 27(5): 578–583.
- Woszczek G, Kowalski ML, Borowiec M. Association of asthma and total IgE levels with human leucocyte antigen-DR in patients with grass allergy. *Eur Respir J*, 2002; 20(1): 79–85.
- Bilbao JR, et al. HLA-DRB1 and MICA in autoimmunity: common associated alleles in autoimmune disorders. *Ann N Y Acad Sci*, 2003; 1005: 314–318.
- Howell WM, et al. HLA class II DRB1, DQB1 and DPB1 genotypic associations with peanut allergy: evidence from a family-based and case-control study. *Clin Exp Allergy*, 1998; 28(2): 156–162.
- Hand S, et al. Human leukocyte antigen polymorphisms in nut-allergic patients in South Wales. *Clin Exp Allergy*, 2004; 34(5): 720–724.
- Howell WM, et al. HLA class II genotype, HLA-DR B cell surface expression and allergen specific IgE production in atopic and non-atopic members of asthmatic family pedigrees. *Clin Exp Allergy*, 1999; 29 Suppl 4: 35–38.
- Sediva A. Genetika alergie. *Alergie*, 2004; 6(4).
- Ober C, et al. A second-generation genomewide screen for asthma-susceptibility alleles in a founder population. *Am J Hum Genet*, 2000; 67(5): 1154–1162.
- Gao J, et al. Association between HLA-DQA1, -DQB1 gene polymorphisms and susceptibility to asthma in northern Chinese subjects. *Chin Med J (Engl)*, 2003; 116(7): p. 1078–1082.
- O'Hanlon TP, et al. Immunogenetic risk and protective factors for the idiopathic inflammatory myopathies: distinct HLA-A, -B, -Cw, -DRB1 and -DQA1 allelic profiles and motifs define clinicopathologic groups in caucasians. *Medicine (Baltimore)*, 2005; 84(6): 338–349.
- Camponeschi B, et al. Association of HLA-DQ7 antigen with cow milk protein allergy in Italian children. *Pediatr Allergy Immunol*, 1997; 8(2): 106–109.
- Lee HJ, et al. Distribution of HLA-A, B alleles and polymorphisms of TAP and LMP genes in Korean patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy*, 2001. 31(12): p. 1867–1874.
- Tsunemi Y, et al. Interleukin-12 p40 gene (IL12B) 3'-untranslated region polymorphism is associated with susceptibility to atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci*, 2002; 30(2): 161–166.
- Heinzmann A, et al. Association study of the IL13 variant Arg110Gln in atopic diseases and juvenile idiopathic arthritis. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 112(4): 735–739.
- Leung DY, Jain N, Leo HL. New concepts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol*, 2003; 15(6): 634–638.
- Nieters, A., J. Linseisen, and N. Becker, Association of polymorphisms in Th1, Th2 cytokine genes with hayfever and atopy in a subsample of EPIC-Heidelberg. *Clin Exp Allergy*, 2004. 34(3): 346–353.
- Qiao HL, Yang J, Zhang YW. Relationships between specific serum IgE, cytokines and polymorphisms in the IL-4, IL-4Ralpha in patients with penicillin's allergy. *Allergy*, 2005; 60(8): 1053–1059.
- Wu KH, et al. Interleukin 4, interleukin 6 and interleukin 10 polymorphisms in children with acute and chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol*, 2005; 128(6): 849–852.



36. Cinek O, et al. Association of single nucleotide polymorphisms within cytokine genes with juvenile idiopathic arthritis in the Czech population. *J Rheumatol*, 2004; 31(6): 1206–1210.
37. Hunt PJ, et al. Cytokine gene polymorphisms in autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85(5): 1984–1988.
38. Nakkuntod J, et al. No association between an interleukin 4 gene promoter (-589) polymorphism and Graves' disease in Thai patients. *J Med Assoc Thai*, 2004; 87 Suppl 2: S123–128.
39. Cantagrel A, et al. Interleukin-1beta, interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-4, and interleukin-10 gene polymorphisms: relationship to occurrence and severity of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1999; 42(6): 1093–1100.
40. He B, et al. Linkage and association analysis of genes encoding cytokines and myelin proteins in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 1998; 86(1): 13–19.
41. Suppiah V, et al. Polymorphisms in the interleukin-4 and IL-4 receptor genes and multiple sclerosis: a study in Spanish-Basque, Northern Irish and Belgian populations. *Int J Immunogenet*, 2005; 32(6): 383–388.
42. Steck AK, et al. Association of non-HLA genes with type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes*, 2005; 54(8): 2482–2486.
43. Pawlik A, et al. IL-6 promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 2005; 34(2): 109–113.
44. Fan LY, et al. Genetic association of cytokines polymorphisms with autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis in the Chinese. *World J Gastroenterol*, 2005; 11(18): 2768–2772.
45. Lyon H, et al. IL10 gene polymorphisms are associated with asthma phenotypes in children. *Genet Epidemiol*, 2004; 26(2): 155–165.
46. Anaya JM, et al. Interleukin 10 (IL-10) influences autoimmune response in primary Sjogren's syndrome and is linked to IL-10 gene polymorphism. *J Rheumatol*, 2002; 29(9): 1874–1876.
47. Bantis C, et al. Association of interleukin-10 gene G-1082A polymorphism with the progression of primary glomerulonephritis. *Kidney Int*, 2004; 66(1): 288–294.
48. Rudwaleit M, Hohler T. Cytokine gene polymorphisms relevant for the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*, 2001; 13(4): 250–254.
49. Huang DR, et al. Markers in the promoter region of interleukin-10 (IL-10) gene in myasthenia gravis: implications of diverse effects of IL-10 in the pathogenesis of the disease. *J Neuroimmunol*, 1999; 94(1-2): 82–87.
50. Randolph AG, et al. The IL12B gene is associated with asthma. *Am J Hum Genet*, 2004; 75(4): 709–15.
51. Hummelshoj T, et al. Association between an interleukin-13 promoter polymorphism and atopy. *Eur J Immunogenet*, 2003; 30(5): 355–359.
52. Tsunemi Y, et al. Interleukin-13 gene polymorphism G4257A is associated with atopic dermatitis in Japanese patients. *J Dermatol Sci*, 2002; 30(2): 100–107.
53. Brown RH, et al. Genetic predisposition to latex allergy: role of interleukin 13 and interleukin 18. *Anesthesiology*, 2005; 102(3): 496–502.
54. Shin, H.D., et al. Association of interleukin 18 (IL18) polymorphisms with specific IgE levels to mite allergens among asthmatic patients. *Allergy*, 2005; 60(7): 900–906.
55. Novak N, et al. Single nucleotide polymorphisms of the IL18 gene are associated with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115(4): 828–833.
56. Westphal GA, et al. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*, 2003; 48(2): 93–98.
57. Hermann C, et al. Association between interleukin-6 polymorphism and age-at-onset of type 1 diabetes. Epistatic influences of the tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta polymorphisms. *Eur Cytokine Netw*, 2005; 16(4): 277–281.
58. Suarez A, et al. Differential effect of IL10 and TNF{alpha} genotypes on determining susceptibility to discoid and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64(11): 1605–1610.
59. Kamradt T, Goggel R, Erb KJ. Induction, exacerbation and inhibition of allergic and autoimmune diseases by infection. *Trends Immunol*, 2005; 26(5): 260–267.
60. Turkcapar N, et al. Specific immunotherapy-induced Sjogren's syndrome. *Rheumatol Int*, 2005; 26(2): 182–184.
61. Mittermann I, et al. Autoimmunity and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004; 4(5): 367–371.
62. Aichberger KJ, et al. Hom s 4, an IgE-reactive autoantigen belonging to a new subfamily of calcium-binding proteins, can induce Th cell type 1-mediated autoreactivity. *J Immunol*, 2005; 175(2): 1286–1294.
63. Rottem M, Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003; 132(3): 210–214.
64. Schmid-Grendelmeier P, et al. IgE-mediated and T cell-mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115(5): 1068–1075.
65. Nakamura M, et al. Identification of beta-tubulin isoform V as an autoantigen in allergic rhinitis by a proteomic approach. *Microbiol Immunol*, 2004; 48(5): 427–434.
66. Bunder R, et al. Induction of autoallergy with an environmental allergen mimicking a self protein in a murine model of experimental allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 114(2): 422–428.
67. Atta AM, et al. Immunoglobulin E and systemic lupus erythematosus. *Braz J Med Biol Res*, 2004; 37(10): 1497–1501.
68. Concha LB, et al. IgE antithyroid antibodies in patients with Hashimoto's disease and chronic urticaria. *Allergy Asthma Proc*, 2004; 25(5): 293–296.
69. Fairley JA, Fu CL, Giudice GJ. Mapping the binding sites of anti-BP180 immunoglobulin E autoantibodies in bullous pemphigoid. *J Invest Dermatol*, 2005; 125(3): 467–472.
70. Hessner MJ, et al. Involvement of eotaxin, eosinophils, and pancreatic predisposition in development of type 1 diabetes mellitus in the BioBreeding rat. *J Immunol*, 2004; 173(11): 6993–7002.
71. Barbie DA., Mangi AA, Lauwers GY. Eosinophilic gastroenteritis associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol*, 2004; 38(10): 883–886.
72. Hartung AD, et al. Th2-mediated atopic disease protection in Th1-mediated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 2003; 21(4): 481–484.
73. Rosenbauer J, Herzig P, Giani G. Atopic eczema in early childhood could be protective against Type 1 diabetes. *Diabetologia*, 2003; 46(6): 784–788.
74. Kira J, Kawano Y, Yamasaki K. Multiple sclerosis with mite antigen-specific IgE. *J Neurol Sci*, 1998; 157(2): 138–142.
75. Meerwaldt R, et al. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy*, 2002; 32(2): 254–255.

76. Edwards LJ, Constantinescu CS. A prospective study of conditions associated with multiple sclerosis in a cohort of 658 consecutive outpatients attending a multiple sclerosis clinic. *Mult Scler*, 2004; 10(5): 575–581.
77. Lindberg B, et al. The coexistence of thyroid autoimmunity in children and adolescents with various allergic diseases. *Acta Paediatr*, 1998; 87(4): 371–374.
78. Ricci G, et al. Anticardiolipin antibodies in children with atopic dermatitis. *J Autoimmun*, 2005; 24(3): 221–225.
79. Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol*, 2003; 111(1): 131–135.
80. Kaptanoglu E, et al. Prevalence of atopy in rheumatoid arthritis in Sivas, Turkey. A prospective clinical study. *Rheumatol Int*, 2004; 24(5): 267–271.
81. von Herrath MG, Nepom GT. Lost in translation: barriers to implementing clinical immunotherapeutics for autoimmunity. *J Exp Med*, 2005; 202(9): 1159–1162.
82. Legge KL, et al. Multi-modal antigen specific therapy for autoimmunity. *Int Rev Immunol*, 2001; 20(5): 593–611.
83. Koh DR. Oral tolerance: mechanisms and therapy of autoimmune diseases. *Ann Acad Med Singapore*, 1998; 27(1): 47–53.
84. Bardos T, et al. Continuous nasal administration of antigen is critical to maintain tolerance in adoptively transferred autoimmune arthritis in SCID mice. *Clin Exp Immunol*, 2002; 129(2): 224–231.
85. Thureau SR, Wildner G. Oral tolerance for treating uveitis – new hope for an old immunological mechanism. *Prog Retin Eye Res*, 2002; 21(6): 577–589.
86. Hohlfeld R, Wekerle H. Autoimmune concepts of multiple sclerosis as a basis for selective immunotherapy: from pipe dreams to (therapeutic) pipelines. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004; 101 Suppl 2: 14599–14606.
87. Duplan V, et al. LF 15-0195 inhibits the development of rat central nervous system autoimmunity by inducing long-lasting tolerance in autoreactive CD4 T cells. *J Immunol*, 2003; 170(4): 2179–2185.
88. Hanninen A. Prevention of autoimmune type 1 diabetes via mucosal tolerance: is mucosal autoantigen administration as safe and effective as it should be? *Scand J Immunol*, 2000; 52(3): 217–225.

*prof. MUDr. Jiřina Bartůňková, DrSc.  
Ústav imunologie UK 2. LF a FN Motol  
V Úvalu 84  
150 06 Praha 5*