

612.017.4:576.8.097.2/3:543.061:616-097

AUTOIMUNITA - OBRANA, NEBO AGRESE ?

Mjr. MUDr. Miroslav PRŮCHA

Oddělení klinické a experimentální imunologie, Vojenský ústav hygieny, epidemiologie a mikrobiologie, Praha
(náčelník: plk. MUDr. V. Kotlář, CSc.)

Mechanismy autoimunitních jevů a detekce autoprotilátek zaujímají významné místo v současné teoretické, experimentální a klinické imunologii. Problematika autoprotilátek se dnes nerozlučně váže k fyziologickému stavu imunitního systému stejně jako k patologickým stavům - autoimunitním onemocněním. S tím velice úzce souvisí obecná otázka rozlišování cizího a vlastního za fyziologických podmínek i při patologických stavech. Nutno dodat, že tato problematika dosud nebyla vyřešena, přičemž současné metody snaží se dobrat podstaty těchto procesů se pohybují na poli molekulární biologie.

Schopnost imunitního systému rozpoznávat vlastní od cizího je odedávna předmětem mnoha teorií - např. Ehrlichův *horror autotoxicus*. V pozdější době přišel Burnet s teorií klonální delece - tzn. eliminace nebo blokáce buněčných klonů, které by produkovaly protilátky proti vlastním komponentám. Ukázalo se ale, že tato teorie není úplná, protože Rose a Witebsky v roce 1956 prokázali, že králíci jsou schopni tvořit protilátky proti vlastnímu tyreoglobulinu, pokud jsou jím imunizováni s kompletním Freundovým adjuvans.

Další práce podaly důkazy o tom, že B lymfocyty u zdravých myší produkují autoprotilátky (1, 2). Notkins a Prabhakar prokázali produkci monoklonálních protilátek u zdravých lidí a myší, které reagovaly s antigeny žaludeční sliznice, štítné žlázy, pankreatu (3). To znamená, že ve fondu imunologicky aktivních buněk jsou neustále přítomny autoreaktivní lymfocyty T a B, stejně jako jsou v organismu produkovány autoprotilátky proti různým antigenům determinantám vlastních tkání.

Zde se dostáváme k prvnímu rozpornému bodu - označení "autoprotilátky" může být poněkud zavádějící a scestné, neboť se jím označují protilátky proti vlastním (self) komponentám u zdravých jedinců, stejně jako u patologických stavů. Za fyziologických podmínek existuje dynamický rovnovážný stav vyvažovaný vzájemnými interakcemi imunitního systému, při kterém tvořené autoprotilátky nemají destabilizující vliv a nevedou ke vzniku autoimunitního onemocnění. V této souvislosti se dokonce hovoří o "normální hladině autoprotilátek" (4). Při poruše dílčích funkcí pak dochází k narušení tohoto fyziologického stavu.

Talal navrhl, aby se rozlišovaly tři stupně imunitní odpovědi proti vlastním složkám:

1. rozpoznání vlastního - tolerance

Grabar tento stav charakterizoval jako podstatu fyziologické funkce imunitního systému. Patří sem teorie imunoglobulinů jako "dopravních prostředků, uklízečů smetí" (5).

2. autoimunita - zvýšená odpověď a intenzita odpovědi proti vlastnímu, která provází vystupňovanou aktivitu proti cizímu. Příčinou je přechodná porucha, imunologická regulační síť je v podstatě neporušená. S tím souvisí práce upozorňující na souvislost mezi přítomností autoprotilátek u momentálně zdravých s pozdějším vznikem autoimunitního onemocnění u těchto jedinců (6, 7, 8).

3. autoimunitní onemocnění - jsou přítomny poruchy regulační sítě.

příčiny:

- vnitřní defekty - genetické - systémový lupus erythematosus u NZB myší
- antigeně specificky chybné rozpoznávání - do této skupiny patří asi většina autoimunitních onemocnění.

Jako indukující faktory mohou působit:

- sekvestrace buněk
- mitogeny, adjuvancia, léčiva, infekce - lipopolysacharid
- poruchy regulační funkce T buněk.

Z uvedeného vyplývá, že autoprotilátky jsou v organismu přítomny i za zcela fyziologických podmínek, při poruše imunologické regulační sítě jsou indikátorem patologického poškození.

V uplynulých letech byly publikovány práce o zastoupení autoreaktivních klonů T a B buněk u zdravých i při patologických stavech. Schlesier a spol. zjistili výskyt 6,7 procent autoreaktivních T buněk u zdravých dárců, 10,8 procent u pacientů s revmatoidní artritidou (9). Ještě vyšší procento autoreaktivních klonů se uvádí u B buněk (10).

S ohledem na úlohu autoprotilátek za fyziologických podmínek byly předkládány hypotézy snažící se vysvětlit toleranci:

1. Teorie klonální inaktivace - v roce 1975 Nosal předpokládá, že B lymfocyty procházejí ve svém vývoji fází, v níž styk s antigenem nevede k imunitě, ale k toleranci.

2. Inhibice zprostředkovaná protilátkami - protilátky sou-
těží s receptory na lymfocytech o příslušné antigeny.
Mohou zablokovat autoreaktivní lymfocyty. Jako
blokujič faktor mohou působit imunokomplexy.
3. Regulační vliv T buněk - jejich subpopulací Ts a TH.
Inaktivace TH vede k navození tolerance.
4. V posledním desetiletí se objevila celá řada prací pouka-
zujících na důležitost hlavního histokompatibilitního
systému (MHC) a genů imunitní odpovědi na imuno-
logickou regulaci. Tyto práce jsou založeny na gene-
tické a strukturální bázi polymorfismu MHC a snaží se
ozřejmit roli produktů těchto genů v mezibuněčné
komunikaci. Např. MHC glykoproteiny II. třídy (HLA
D a DR znaky) přítomné na buňkách předkládajících
antigen a B lymfocytech, označované jako Ia glykopro-
teiny, tvoří komplexy s peptidovými fragmenty protei-
nových antigenů tělu vlastních i cizích. Během
diferenciace v thymu jsou však eliminovány všechny T
klony, které rozpoznávají komplexy s fragmenty
vlastních proteinů, a proto prezentace self peptidů neve-
de ke stimulaci TH klonů, a tedy k produkci protilátek
proti vlastním antigenům (11).

Autoprotilátky jsou namířeny proti antigenům determi-
nantám lokalizovaným na buněčných površích, jako jsou
acetylcholinové receptory nebo proti extracelulárním anti-
genům (imunoglobulinům, inzulinu) nebo nitrobuňčným
antigenům - např. ribosomálním proteinům.

Rozpoznávání vlastního a cizího je založeno na existenci
dvou signálů:

1. interakce na antigen odpovídající buňky se samotným
antigenem
2. rozpoznání "cizího" T buňkou, což vede k diferenciaci
a proliferaci efektorových buněk.

Franconerová a Heitzmann (12) rozdělili antigeny do
dvou skupin (tab. 1).

V první skupině jsou antigeny cizí, které jsou rozpozná-
vány ze strany imunitního systému jako vlastní (V), nebo
nevlastní (N).

Ve druhé skupině jsou antigeny geneticky vrozené
(innate I), přičemž imunitním systémem jsou rozlišovány
jako nevlastní (N) a vlastní (V).

Kritickým momentem při vzniku autoprotilátek je dete-
kovatelnost, či nedetekovatelnost ze strany imunitního
systému. Obecně všechny intracelulární antigeny jsou
nedetekovatelné, skryté před imunitním systémem.
Koncentrace většiny přirozených intrabuněčných mole-
kul, které se uvolňují při přirozené obměně buněk, je nízká
v důsledku působení sérových proteáz a nukleáz. Pokud
během časného vývoje imunitního systému je některý z
normálně nedetekovatelných antigenů uvolňován do
extracelulárního prostředí, může být rozpoznán jako
vlastní. Naopak po získání rozlišovací schopnosti ze strany
makroorganismu jsou tyto antigeny rozpoznány jako cizí
(13).

Antigeny přitom mohou přecházet z jedné kategorie do
druhé. Mohu být např. uvolňovány ze sekvestrovaných
buněk, může se zvyšovat jejich koncentrace a mohou se
formovat do antigenních komplexů. Imunitní systém je
přitom schopen neustále se "učit číst" nové detekovatelné
antigeny včetně cizích, vlastních vrozených i vrozených
modifikovaných antigenů. Označení modifikovaný se
vztahuje na molekuly, které jsou trvale alterovány ve své
struktuře včetně konformačních změn. Detekovatelné
antigeny mohou být modifikovány přirozenou cestou -
stárnutím, působením specifických proteáz nebo
abnormálními procesy, např. chemickým působením léků.

Detekovatelné antigeny cizího genetického původu,
které jsou rozpoznávány imunitním systémem jako
nevlastní (non-self), jsou označeny CN a patří mezi ně

Tabulka 1

Označení antigenu	Genetický původ AG	Rozpoznávání imunit. systémem	Protilátka	Příklad protilátky
C _N	cizí	nevlastní	anti-C	anti-patogen
C _V	cizí	vlastní	anti-C _V	neznáme
I _N	vrozený /extrabuněčný nebo na buň. povrchu/	nevlastní	Typ 1 /auto-Ab/	anti-inzulín anti-AChR
I _N	vrozený modifikovaný	nevlastní	Typ 2 /přirozené Ab/	anti-ss-DNA anti-IgG _m
I _N	vrozený intrabuněčný	nevlastní	Typ 3	anti-ds-DNA anti-sm RNP anti-histony anti-r RNP
I _V	vrozený	vlastní	anti-I _V	neznáme

Ag-antigen, Ab-protilátka, C-cizí, I-vrozený, N-nevlastní (non self), V-vlastní (self), AChR-acetylcholinový receptor, ds-DNA-dvouvláč-
nová DNA, ss-DNA-jednovláčková DNA, sm RNP-malá jaderná ribonukleová částice, r RNP-ribosomální RNP antigen, IgG_m-modifika-
né IgG

Převzato: Franconer, A. M., Heitzmann, J. G.: Immunol. Immunopathol., 47, 1988.

nejčastěji intra a extracelulární patogenní mikroorganismy.

Geneticky cizí antigeny, rozpoznávané jako vlastní (self), zahrnují také vertikálně přenášené perzistující viry. Příčina rozpoznávání jako vlastního nebyla dosud uspokojivě vysvětlena.

Skupina vrozených antigenů je rozdělena do tří typů.

Typ 1 vrozených antigenů - jsou antigeny, které jsou imunitním systémem obligatorně rozpoznávány v přirozené formě, jsou lokalizovány na povrchu buňky (acetylcholinový receptor) nebo extracelulárně (inzulín) a jsou u zdravých jedinců rozpoznávány jako vlastní.

Protilátky proti těmto antigenům jsou právě autoprotiilátky - jejich patogenita spočívá v přímém působení - přímé destrukci základních struktur organismu. Děje se tak cestou aktivace komplementového systému nebo cestou vytváření imunokomplexů. Ačkoli nízká hladina těchto protilátek byla popsána u zdravých jedinců, jejich význam in vivo zůstává dosud neobjasněn.

Většina vlastních nitrobuněčných antigenů není zahrnuta do prvního typu, protože ve své přirozené formě nejsou detekovatelné imunitním systémem. Intracelulární komponenty, které jsou uvolněny z lyzovaných buněk, nejsou většinou kvalifikovány jako antigeny typu 1, jelikož nepetrvalují nebo jsou přítomné v příliš nízké koncentraci.

Typ 2 vrozených antigenů (tzv. modifikované vrozené) zahrnuje denaturované a/nebo fragmenty vlastních antigenů. Některé typy protilátek proti těmto antigenům pravděpodobně působí jako přirozené autoprotiilátky (14), některé vznikají proti fragmentům IgG, proti starým erytrocytům (15). Protilátky proti jednovláknové DNA (ss-DNA) mohou být také zařazeny do této skupiny (16).

Tento typ autoprotiilátek hraje pravděpodobně zcela zásadní roli při očisťování organismu od autologních degračních produktů vlastních komponent.

Typ 3 vrozených antigenů zahrnuje všechny další detekovatelné i nedetekovatelné antigeny v přirozené formě. Patří sem antigeny nedetekovatelné v časném vývoji imunitního systému, jako např. dvouvláknová DNA (ds-DNA), cytoskeletální proteiny, ribozomální proteiny a histony (17, 18, 19, 20, 21). Stejně jako antigeny ukryté za hematoencefalickou bariérou a antigeny oční čočky.

Typickým příkladem autoimunitního onemocnění je systémový lupus erythematosus (SLE). U tohoto onemocnění, které patří do skupiny difúzních onemocnění pojivové tkáně, zaznamenáváme vysoké hladiny autoprotiilátek typu 3 k velkému počtu vlastních intracelulárních antigenů (16, 17). Rovněž tak vysoké hladiny autoprotiilátek typu 2 k modifikovaným antigenům - ss-DNA a fragmentům proteinů buněčného povrchu (22). Nebylo dosud objasněno, jaký význam má 10 - 100 krát nižší hladina protilátek typu 3, které byly zjištěny u zdravých jedinců (18, 19, 21). O úloze se velice intenzívně diskutuje a jsou vyslovovány nejrůznější hypotézy (4). Zda vysoká hladina těchto protilátek je u nemocných se SLE příčinou, nebo důsledkem onemocnění, se dosud nepodařilo objasnit. Naproti tomu vztah vysokého titru anti ds-DNA protilátek s aktivitou onemocnění byl prokázán jednoznačně (16, 22), stejně jako titr protilátek proti UI- -ribonukleoproteinu u Sharpova syndromu (24). Nebylo dosud objasněno, zda protilátky nalezené u SLE jsou specifické pro odpovídající antigeny, nebo zda jde o zkřížené reakce - např. zda jsou

intracelulární antigeny typu 3 aktuálně předkládány jako imunogeny a/nebo cílové struktury pro protilátky typu 3. Monoklonální protilátky zkříženě reagující s antigeny obsahujícími podobné epitopy, byly získány od myši, zdravých lidí i pacientů s autoimunitním onemocněním (1, 13, 16, 18, 20, 21, 25, 26, 27, 28).

Podstata tohoto jevu na molekulární úrovni nebyla dosud objasněna, ale spekuluje se s neobvykle vysokým množstvím vazebných míst těchto protilátek s následnou vazbou různých antigenů s příslušnými epitopy.

Tento typ 3 autoprotiilátek je také řazen mezi autoprotiilátky, ale podle autorů se nejedná o pravé autoprotiilátky (12). Vycházejí z toho, že dosud nebylo objasněno, jakým mechanismem jsou předkládány cílové nitrobuněčné antigeny a jakým způsobem se uplatňují v patogenezi onemocnění samotné protilátky. Protože ale závislost přítomnosti těchto protilátek s onemocněním byla prokázána, je na ně vesměs pohlíženo jako na nepřímo patogenní epifenomen onemocnění.

Původ těchto protilátek je pravděpodobně různý a mohl by zahrnovat:

1. polyklonální stimulaci B buněk exogenními agens (29, 30, 31)
2. aberantní regulaci B buněk (28, 32)
3. molekulární mimikry mezi antigeny typu 3 a exogenními patogeny (30, 33)
4. normální přirozené procesy
5. interakce idiotypové sítě (34, 35)
6. za přítomnosti haptenu vznik imunokomplexů s následnou protilátkovou odpovědí (36)
7. aberantní regulace interakcí antigenů II. třídy MHC
8. somatické mutace genů, které kódují anti-patogenní protilátky (37, 38, 39).

Nadprodukce protilátek typu 2 nebo 3 může vést k onemocnění cestou zkřížené reaktivity s antigeny typu 1 nebo účasti ve formování imunitních komplexů a vznikem imunokomplexového onemocnění.

Velice důležitá je příslušnost přirozených autoprotiilátek ke konkrétní imunoglobulinové třídě (resp. podtřídě) a jejich afinita. Většinou jsou tyto autoprotiilátky třídy IgM a nízké afinity. Zkřížená reaktivita se uplatňuje díky jejich aviditě.

Populace přirozených autoprotiilátek je charakterizována velmi vysokým stupněm idiotypické podobnosti. Více než polovina těchto protilátek reaguje s jinými přirozenými autoprotiilátkami produkovanými těmi samými jedinci. Tyto idiotyp-anti-idiotypové interakce by mohly inhibovat reakci autoprotiilátek s vlastními antigeny (40). Imunitní systém byl rozdělen na 2 části:

1. část zajišťující imunitní odpověď proti cizímu - 85 - 90 procent všech lymfocytů, které se nezúčastňují vnitřní aktivity dané interakcemi mezi T a B lymfocyty, buněčnými idiotypy, idiotypy přirozených autoprotiilátek a jinými "self" antigeny. Tyto buňky se zúčastňují imunitní odpovědi pouze při velké klonální expanzi po cizím antigenu.
2. část aktivní vnitřní - 10 - 15 % lymfocytů, které jsou aktivovány k amplifikaci a efektorovým funkcím včetně formování idiotypových protilátek reagujících se self antigeny. V tomto souboru aktivovaných buněk se mohou vyskytnout také autoreaktivní lymfocyty, což má při dílčích poruchách imunitního systému za následek autoagresi.

Diagnostika autoprotilátek ve světě dnes spočívá v práci s co nejpřesněji biochemicky definovanými systémy antigen-protilátka. Těžiště výzkumu se přesouvá do oblasti obecné molekulární biologie. Zatímco v uplynulých letech bylo hlavní úsilí zaměřeno na identifikaci autoantigenů, jejich lokalizaci v buňce, dnes je toto úsilí zaměřeno na získání informací o struktuře a funkci těchto autoantigenů. Vesměs tyto částice plní životně důležité funkce pro buňku. Situace je navíc komplikována tím, že řada autoantigenů se mění v průběhu životního cyklu buňky. Jde o dynamický děj, který je proto ovlivňován velkým množstvím vlivů, ať už ze zevního prostředí, nebo na úrovni vnitřní homeostázy.

Nejnovější informace o molekulární podstatě autoantigenů ukazují, že imunogeny in vivo by mohly být subcelulární částice nebo molekuly a ne samostatné proteiny. Např. protilátky proti Sm antigenu u SLE jsou namířeny nejméně proti čtyřem proteinům, podobná je situace u autoantigenů u sklerodermie a MCTD. Tyto imunogeny jako subcelulární částice by mohly koexistovat ve strukturně různých buněčných prostorech, což by mohlo vést k výskytu autoprotilátek proti různým proteinům charakteristických pro určitou skupinu onemocnění (41).

Problematika autoimunity je tedy nadále otevřená a jen další podrobný výzkum může přinést poznatky využitelné v diagnostice a terapii imunopatologických stavů.

Literatura

1. NAGARKATTI, P. S. - SNOW, E. C. - KAPLAN, A. M.: Characterization and function of autoreactive T-lymphocyte clones isolated from normal, unprimed mice. *Cell. Immunol.*, 94, 1985, s. 32-48.
2. STEELE, E. J. - GORCZYNSKI, R. M.: Cellular and molecular mechanisms of immunologic tolerance. Ed. Hrabá, T., Hašek, M., Dekker, M., New York - Basel 1981. 381 s.
3. NOTKINS, A. L. - PRABHAKAR, B. S.: Monoclonal autoantibodies that react with multiple organs. Basis for reactivity. In: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 475, 1986, s. 123, Suppl. Autoimmunity: Experimental and clinical aspects.
4. ELROEY, A. - GLEICHER, N.: Definition of normal autoantibody levels in an apparently healthy population. *Obstetrics and Gynecology*, 72, 1988, s. 596-602.
5. GRABBAR, P.: Autoantibodies and the physiologic role of immunoglobulins. *Immunol. Today*, 4, 1983, s. 337-341.
6. SWAAK, T. - SMEENK, R.: Detection of anti-ds DNA as a diagnostic tool: A prospective study in 441 non-systemic lupus erythematosus patients with anti-ds-DNA antibody. *Ann. Rheum. Dis.*, 44, 1985, s. 245-249.
7. GARTHER, K. K. et al.: Implications of anti-Ro/Sjögren's syndrome - A-antigen antibody in normal sera for autoimmunity. *J. Clin. Invest.*, 79, 1987, s. 841-847.
8. COWCHOCK, S. - SMITH, B. - GOCIAL, B.: Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 155, 1986, s. 1002-1008.
9. SCHLESIER, M. et al.: Autoreactive T cells in rheumatic disease. 1. Analysis of growth frequencies and autoreactivity of T cells in patients with rheumatoid arthritis and Lyme disease. *J. Autoimmunity*, 2, 1989, s. 31-49.
10. LOGTENBERG, T. et al.: Autoreactive B cells in normal humans. *J. Immunol.*, 140, 1988, s. 446-450.
11. ADA, G. L. - ROSE, N. R.: The initiation and early development of autoimmune diseases. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 41, 1988, s. 3-9.
12. FRANCOEUR, A. M. - HEITZMANN, J. G.: Autoantibodies: terms and concepts. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 47, 1988, s. 245-252.
13. UNDERWOOD, J. R. et al.: Hybrids from normal, germ free, nude and neonatal mice produce monoclonal autoantibodies to eight different intracellular structures. *Clin. exp. Immunol.*, 60, 1985, s. 417-426.
14. GRABAR, P.: Hypothesis. Autoantibodies and immunological theories: An analytical review. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 4, 1975, s. 453-456.
15. REININGER, L. et al.: Novel V genes encode virtually identical variable regions of six murine monoclonal anti-bromelain-treated red blood cell autoantibodies. *J. Immunol.*, 138, 1987, s. 316-323.
16. SCHWARTZ, R. S. - STOLLAR, B. D.: Origins of anti-DNA antibodies. *J. Clin. Invest.*, 75, 1985, s. 321-327.
17. FRANCOEUR, A. M. et al.: Identification of ribosomal protein autoantigens. *J. Immunol.*, 135, 1985, s. 2378-2383.
18. COTE, R. J. et al.: Specificity analysis of human monoclonal antibodies reactive with cell-surface and intracellular antigens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1986, s. 2959-2965.
19. KURKI, P. - VIRTANEN, I.: The detection of human antibodies against cytoskeletal components. *J. Immunol. Meth.*, 67, 1984, s. 209-214.
20. TOH, B. H.: Smooth muscle autoantibodies and autoantigens. *Clin. exp. Immunol.*, 38, 1979, s. 621-628.
21. GUILBERT, M. - DIGHERO, G. - AVRAMEAS, S.: Naturally occurring antibodies against nine common antigens in human sera. I. Detection, isolation and characterization. *J. Immunol.*, 128, 1982, s. 2779-2789.
22. JACOB, L. - LETY, M. A. - BACH, J. F.: Human systemic lupus erythematosus sera contain antibodies against cell-surface protein/s/ that share/s/ epitop/s/ with DNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1986, s. 6970-6979.
23. WEITZMAN, R. J. - WALKER, S. E.: Relation of titrated peripheral pattern antinuclear antibodies to anti-DNA and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.*, 36, 1977, s. 44-49.
24. ALARCON-SEGOVIA, D. - VILLARREAL, M.: Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. In: *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Eds: R. Kasukawa, Sharp, G. C., Elsevier Science Publishers 1987, s. 33-40.
25. HASPEL, M. V. et al.: Multiple organreactive monoclonal autoantibodies. *Nature*, 304, 1983, s. 73-78.
26. PISETSKY, D. S. et al.: Specificity and idiotype analysis of a monoclonal anti-Sm antibody with anti-DNA activity. *J. Immunol.*, 135, 1985, s. 4080-4086.
27. EILAT, D. et al.: Monoclonal antibodies to DNA and RNA from NZB/NZW F1 Mice: Antigenic specificities and NH₂ terminal amino acid sequences. *J. Immunol.*, 133, 1984, s. 489-495.
28. PISETSKY, D. S.: Mechanisms of autoantibody production. *Estratto dalla rivista EOS*, VII, 1987, s. 53-59.
29. SEIGNEURIN, J. M. et al.: Polyspecific natural antibodies and autoantibodies secreted by human lymphocytes immortalized with Epstein-Barr virus. *Blood*, 71, 1988, s. 581-585.
30. LAING, P. et al.: Influenza viruses induce autoantibodies to a brain-specific 37-kDa protein in rabbit. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 86, 1989, s. 1999-2002.
31. WHITTINGHAM, S. - McNEILAGE, L. J. - MACKAY, I. R.: Epstein-Barr virus as an etiological agent in primary Sjögren's syndrome. *Med. Hypotheses*, 22, 1987, s. 373-386.
32. FONG, S. et al.: Age-associated changes in Epstein-Barr virus induced human lymphocyte autoantibody responses. *J. Immunol.*, 126, 1981, s. 910-917.
33. WALKER, E. J. - JEFFREY, P. D.: Polymyositis and molecular mimicry, a mechanism of autoimmunity. *Lancet*, II, 1986, s. 605 až 607.
34. BRUCK, C. et al.: Nucleic acid sequence of an internal image-bearing monoclonal anti-idiotypic and its comparison to the sequence of the external antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 1986, s. 6578-6586.
35. REEVES, W. H. - CHIORAZZI, N.: Interaction between anti-DNA in cryoglobulins from sera of patients with systemic lupus erythematosus. *J. exp. Med.*, 164, 1986, s. 1029-1036.
36. STETLER, D. A. - JACOB, S. T.: Immunization of rabbits with purified RNA polymerase I induces a distinct population of antibodies against nucleic acids as well as anti-RNA polymerase I antibodies, both characteristics of systemic lupus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 1985, s. 6797-6805.
37. DIAMOND, B. - SCHARFF, M. D.: Somatic mutation of the T 15 heavy chain gives rise to an antibody with autoantibody specificity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 1984, s. 5841-5847.
38. KABAT, E. A. et al.: A human monoclonal macroglobulin with specificity for alpha(2-8)-linked poly N-acetylneuraminic acid, the capsular polysaccharide of group B meningococci and Escherichia coli K 1, which cross-reacts with polynucleotides and with denatured DNA. *J. exp. Med.*, 164, 1984, s. 642-651.

39. KOFLER, R. - NOONAU, D. J. - LEVY, D. E.: Genetic elements used for a murine lupus anti-DNA autoantibody are closely related to those for antibodies to exogenous antigens. *J. exp. Med.*, 161, 1985, s. 805-813.
40. HOLMBERG, D. - COUTINHO, A.: Natural antibodies and autoimmunity. *Immunol. Today*, 6, 1985, s. 356-360.
41. TAN, E. M.: Interactions between autoimmunity and molecular and cell biology. *J. Clin. Invest.*, 84, 1989, s. 1-6.

Klíčová slova: Autoimunita; Autoprotilátky.