

Zánět obranný a poškozuující: základní charakteristiky

Jan Krejsek

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

Souhrn

Imunitní systém je součástí komplexních tělních mechanismů, zánětu, kterými člověk reaguje na expozici patogením mikroorganismům nebo poškození vlastních struktur. Především složky vrozené imunity jsou vybaveny receptory, kterými identifikují vzory patogenů PAMP a signály vnitřního poškození DAMP. Charakteristika zánětlivé odpovědi je určena aktuálními potřebami. Potenciál zánětlivé reakce je velký a jeho intenzita i rozsah musí být přísně regulovány na mnoha úrovních.

Klíčová slova: homeostáza – receptory PRR – signály PAMP/DAMP – zánět

Defensive and damaging inflammation: basic characteristics

Summary

Immune system is the integral part of the complex body response, inflammation, which is raised either by the exposure to external signals, predominantly pathogens or by damage of own structures. Predominantly innate immunity is equipped by the receptors recognizing pathogenic PAMPs or signals of own damage DAMPs. The inflammatory response is reflecting the actual demand of our body. The potential of the inflammatory response is so powerful that its intensity and extent have to be carefully regulated on many levels.

Key words: homeostasis – inflammation – PRR receptors – signals PAMP/DAMP

Úvod

Evoluční úspěch druhu *Homo sapiens* ukazuje, že jsme dobře vybaveni ke zvládání všech úskalí života. Je nepochybné, že podstatnou úlohu v tom sehrává duševní činnost člověka, který je jako jeden z mála živočišných taxonů schopen přeměňovat své životní prostředí ve svůj prospěch. Pokud odhlédneme od této unikátní vlastnosti, lze konstatovat, že člověk je dobře vybaven ke zvládání všech nežádoucích podnětů, ať už vycházejí z vnějšího nebo vnitřního prostředí. Tato průběžná adaptace je zprostředkována především imunitní soustavou, která je významnou součástí fundamentální komplexní biologické reakce označované jako zánět. Zdánlivě abstraktním cílem zánětlivé reakce je udržovat stále vnitřní prostředí, které je nezbytné pro všechny projevy živého. Člověk je vystaven nespočetnému množství nežádoucích podnětů přicházejících z vnějšího světa. Zvláštní postavení mezi nimi zaujímá působení mikrobiálních patogenů. Ve stále významnější míře jsme však vystaveni i nežádoucím podnětům charakteru xenobiotik. Svým významem srovnatelně, ne-li dokonce podstatněji, jsme vystaveni nežádoucím proměnám vlastních struktur. K nim dochází imanentně v průběhu našeho života, jako důsledku životních procesů a dějů. Tyto ne-

gativní proměny vlastních struktur musí být rovněž identifikovány imunitními strukturami a reakcí na ně je, podobně jako na nežádoucí podněty vnějšího světa, zánět.

Až do nedávna jsme měli velmi omezenou představu, jaké podněty imunitní systém rozpoznává a reaguje na ně. Šlo svou povahou o antigenní podněty rozpoznávané mechanismy specifické imunity. Nový koncept docenil schopnost buněčných a humorálních struktur řazených mezi vrozenou imunitu a v podstatě schopnost buněk všech tělních soustav identifikovat signály endogenního poškození DAMP (Damage Associated Molecular Patterns) a exogenního poškození PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns). Vzory DAMP/PAMP jsou identifikovány omezeným počtem receptorů vrozené imunity (PRR – Pattern Recognition Receptors). Následuje aktivace nitrobuněčných signálních drah, na jejichž konci je aktivace přepisu genů, buněčná aktivace a buněčná proliferace. Všechny tyto události jsou součástí zánětlivé reakce. Zvláštní postavení mezi buněčným substrátem vrozené imunity mají dendritické buňky. Ty jsou schopny vzory PAMP/DAMP zpracovat a prezentovat je T-lymfocytům. Výsledkem je aktivace, klonální expanze a funkční polarizace T-lymfocytární větve imunity, která zajišťuje regulační i efektorové funkce v rámci zánětlivé

reakce. Do velké míry určuje i specifickou humorální, tj. protilátkovou imunitní odpověď zprostředkovanou B-lymfocyty po antigenní stimulaci.

Naše tělo se nejen v otázce regulací zánětlivé odpovědi řídí zcela účelově, tj. teleologicky. V tomto duchu můžeme obranné mechanismy charakterizovat jako mnohoúrovňovou strategii našeho těla, ve které jsou jednotlivé úrovně obrany zapojovány na základě vyhodnocení charakteru a intenzity nežádoucího podnětu. Obranná reakce je ukončena na té úrovni, která postačí pro vyřešení daného problému. Lze odhadnout, že k rozvínutí plného potenciálu obranného zánětu dochází zcela výjimečně. Důvodem je i fakt, že každá obranná zánětlivá reakce v sobě zahrnuje i menší či větší míru poškození našich struktur. Je zde velké úsilí regulovat obranné reakce s cílem maximalizace pozitivních výstupů. V této souvislosti jsou mimořádně důležité ukončovací a reparační fáze zánětlivé reakce. S ohledem na komplexnost a komplikovanost zánětlivé reakce nepřekvapí, že (naštěstí spíše výjimečně) jsou obranné mechanismy u některých jedinců nedostatečné. Hovoříme o imunodeficiencích. Daleko častější jsou poruchy regulací zánětlivé reakce, které vedou k rozvoji imunopatologických onemocnění. Podrobná znalost obranného i poškozuujícího zánětu nám v současné době dává do rukou konkrétní nástroje, které jsou užitečné v diagnostice řady chorobných stavů. Podstatné je, že na jejich základě můžeme účinně terapeuticky zasáhnout v situacích, které byly ještě před krátkou dobou lékařsky neovlivnitelné [1].

Identifikace podnětů PAMP/DAMP je příčinou rozvoje zánětlivé reakce

Několik desítek roků byla naše znalost fungování imunitní soustavy postavena na paradigmatu oddělující „vlastní“ od „cizího“. Zatímco „vlastní“ nebylo předmětem imunitní odpovědi, naše tělo reagovalo na „cizí“. Tento koncept v klinické praxi narážel na řadu omezení. Schopnost určit měrou reflektovat „vlastní“ byla prokázána i pro fyziologickou imunitní odpověď. Naproti tomu mezi „cizím“, kterým se rozuměl především mikrobiální svět, je podstatná část podnětů pro člověka neškodných či dokonce potřebných. Ty jsou zprostředkovány především vlastní mikrobiotou. Tyto rozpory řeší nové paradigma, které doložilo, že základní schopností vrozené imunity je odlišit podněty zprostředkovanými patogenními mikroorganismy (PAMP) a vzory vnitřního poškození (DAMP) od tzv. vzorů bezpečí, tj. od situace, v níž není narušena homeostáza. Ukázalo se následně, že evolučně konzervované receptory, kterými identifikujeme signály PAMP/DAMP, nesou ve větší či menší míře všechny buněčné struktury našeho těla a jsou přítomny i v solubilní podobě v tělních tekutinách. Tyto receptory se označují jako receptory PRR. Jejich počet je relativně nízký, popsáno bylo do 100 těchto receptorů. Mnohé z nich jsou natolik podrobně popsány, že mají přidělenou CD klasifikaci. Jsou exprimovány na buněčných membránách. Mohou se však nacházet i intracelulárně, např. v endosomálním kompartmentu, či jsou

rozptýleny v cytoplasmě. Receptory PRR jsou dále členěny na základě svých strukturálních charakteristik do několika rodin. Historicky jako první byly identifikovány receptory rodiny TLR (Toll-Like Receptor), které jsou zařazeny jako CD280 až CD289. Ve své struktuře zahrnují úseky bohaté na leucin (LRR – Leucine-Rich Repeat), kterými interagují se svými ligandy. Cytoplazmatická část se podobá úseku receptorů pro IL1 (TIR – Toll/Interleukin 1 Receptor) a zajišťuje aktivaci nitrobuněčných signálních drah. Jejich aktivace vede uvnitř buňky k sestavení tzv. signalisomu, prostřednictvím kterého jsou aktivovány některé kinázy a především transkripční faktor NFκB, který po translokaci do jádra stimuluje přepis několika set genů kódujících prozánětlivé působky a molekuly regulující buněčnou aktivaci a dělení. Nacházejí se na povrchu buněk, kde identifikují rozmanité vzory PAMP. Příkladem je TLR4, která identifikuje komplex LPS-LBP (Lipopolysaccharide-Lipopolysaccharide Binding Protein). Receptory TLR zvyšují svoji vazebnou schopnost tvorbou heterodimerů. V endosomálním kompartmentu se nacházejí receptory TLR3, TLR7, které identifikují virové vzory PAMP a TLR9, které identifikují úseky bakteriální DNA bohaté na cytozin a guanozin (CpG) [2].

Bakteriální PAMP bohaté na manózu identifikují receptory rodiny CLR, charakterizované lektinovou doménou na C konci. Převážně vzory vnitřního poškození identifikují tzv. vychytávací (scavenger) receptory. Zvláštní postavení zaujímají receptory rodiny RAGE (Receptor for Advanced Glycation End products). Ty identifikují s převahou vzory vnitřního poškození, především produkty pokročilé glykace. Tyto formy neenzymatické cukerné modifikace jsou typicky důsledkem abnormálního glukózového metabolismu u nemocných s diabetem. Představují pro nás vysvětlení, proč jsou u nemocných s nedostatečně kontrolovaným diabetem známky poškozuujícího zánětu prakticky ve všech orgánech [3].

Kontrola integrity nitrobuněčného prostředí patří mezi základní rysy živých systémů. Pro tyto účely se evolučně vyvinuly specializované receptory PRR, které jsou rozptýleny v cytoplasmě. Identifikují rozmanité vzory PAMP, např. cizorodé nukleové kyseliny. Podstatná je jejich úloha v identifikaci vnitřních vzorů poškození DAMP. Nitrobuněčně lokalizované jsou PRR receptory řazené do rodiny NLR (NOD Like Receptor). Tato rodina je početně rozsáhlá a je odpovědná za mnohé biologické aktivity mimo imunitní odpověď. Identifikuje především bakteriální PAMP, např. struktury buněčné stěny gram pozitivních bakterií, a vzory DAMP. Výsledkem je sestavení složitého nitrobuněčného komplexu označovaného jako inflamasom. Jeho prostřednictvím je aktivována kaspáza 1, která v součinnosti s dalšími proteiny proteolyticky štěpí a takto aktivuje latentní formy pluripotentních prozánětlivých cytokinů proIL1β a proIL18. Je to další rovina regulací rozvoje zánětlivých odpovědí, které jsou mimořádně pestré. Přísná regulace rozvoje zánětu odráží jeho nežádoucí potenciál poškodit vlastní struktury. Tělo v každém okamžiku musí vyvažovat mezi potřebou rozvoje zánětlivé reakce

s cílem obrany nebo reparace a regulačními mechanismy, které mají zabránit nepřiměřeným nežádoucím dopadům zánětlivé reakce. Nevyváženost v těchto reakcích vede buď k nedostatečné obranné reakci, která se projeví jako imunodeficience, nebo k nepřiměřené zánětlivé reakci, která se projeví jako imunopatologie.

Jak již bylo řečeno, receptory PRR jsou v největší míře vyjádřeny na buněčných strukturách vrozené imunity. Nacházejí se však na všech buňkách našeho těla. Kriticky důležité jsou v buněčných strukturách našich rozhraní, tj. kůže, sliznic a endotelu. Toto poznání zásadně rozšiřuje naše chápání kapacity těla jako celku zapojit se do obranných procesů, které jsme v minulosti dávali do souvislosti pouze s imunitní soustavou. Je obtížné představitelné, že buněčné a solubilní receptory PRR jsou schopny identifikovat tak obrovské množství chemicky velmi odlišných struktur představovaných mikrobiálními PAMP a vzory poškození DAMP. Navíc identifikace konkrétních signálů implikuje charakter zánětlivé odpovědi. Výsledkem by měla být optimální reakce těla. Velmi zjednodušeně lze říci, že jsou to klasicky popisované mikrobiální faktory patogenity. V případě bakteriálních agens to jsou molekulární struktury buněčné stěny, odlišné pro gram-pozitivní a gram-negativní bakterie. Mimořádně potentním vzorem PAMP je již zmíněný bakteriální LPS. Jsou to však také nejrozličnější mikrobiální toxiny tvořené bakteriemi, bakteriální pouzdra, struktury bakteriálních bičků a fimbrií a bakteriální nukleové kyseliny. V tělních tekutinách reagují na přítomnost bakteriálních PAMP solubilní receptory PRR z rodiny pentraxinů, např. C-reaktivní protein, dále fikoliny a iniciační složky komplementu, např. manózu vázající bázičkový myelinový protein (Mannose-Binding Protein – MBP). Virová infekce je identifikována především nitrobuněčně lokalizovanými receptory PRR z rodiny TLR a také rodiny RIG (Retinoic acid-Inducible Gene-I-like receptors) [4].

Možná ještě hůře představitelná je schopnost našeho těla prostřednictvím vybraných receptorů PRR identifikovat signály vnitřního poškození DAMP. K vnitřnímu poškození dochází vlivem přirozených životních procesů, např. v souvislosti s oxidativní fosforylací. Procesy oxidativní fosforylace v našich buňkách zajišťují mitochondrie. Je všeobecně přijímáno, že mitochondrie je endosymbiotická primitivní archebakterie, která si zachovává mnohé z potenciálních vzorů PAMP. Jedná se např. o mitochondriální nukleové kyseliny. Procesy oxidativní fosforylace jsou permanentním zdrojem oxidačního stresu, který naše tělo průběžně různými způsoby řeší. Pokud dojde k poškození integrity mitochondrií, tělo na to musí reagovat. Má několik přístupů, jak tento problém řešit. Riziko poškození vnitřních struktur je v tomto případě tak velké, že může být iniciována vnitřní cesta apoptózy a tato buňka je likvidována. Elegantnějším způsobem je aktivace specifické varianty autofagie, tzv. mitofagie: poškozená mitochondrie je ve složitě regulovaných evolučně starých krocích postupně obalena dokonce dvojitou vrstvou cytoplazmatické membrány (autofagosom) a tato struktura je potom cílena k fúzi s lysosomem. Ve vzniklé organelle je poškozená mitochondrie rozložena. Dalším způ-

sobem je aktivace transkripčního faktoru Nrf2, ke které dochází v přítomnosti oxidačního stresu. Transkripční faktor Nrf2 je za těchto okolností vyvázán z vazby na další bílkoviny a translokován do jádra buňky. Zde stimuluje přepis asi 800 genů kódujících molekuly s anti-oxidačními, protizánětlivými a obecně detoxikačními účinky.

Vnitřní poškození vzniká jako výsledek různých forem buněčné smrti. Silně imunogenní je nekrotická smrt buňky. Ještě vyšší potenciál vyvolat zánětlivou reakci s cílem reparace má pyroptotická nebo nekroptická buněčná smrt. Do úklidových a reparačních procesů je zánětlivá reakce zahrnuta i po proběhnutí apoptotické buněčné smrti. Potentní vzory DAMP vznikají abnormálními konformačními změnami proteinů nebo jejich abnormálním štěpením. Takto lze doložit, že Alzheimerova nemoc, klasicky považovaná za neurodegeneraci, je svou základní povahou výsledkem poškozuujícího zánětu. Naše „bezpečné“ molekulové vzory jsou poškozeny enzymatickou modifikací nebo oxidativně za vzniku signálů DAMP. Příkladem mohou být různé lipoproteiny a cholesterol, které po chemické modifikaci nebo v oxidované formě představují podněty, které vedou k rozvoji poškozuujícího zánětu, na jehož konci je ateroskleróza. Podobně abnormální metabolismus kyseliny močové vede k tvorbě krystalů urátů, které stimulují zánět v kloubních strukturách nemocných trpících dnou [5].

Dendritické buňky tvoří most mezi vrozenou a specifickou imunitou

Specifická větev imunity je tvořena T-lymfocytárním systémem, odpovědným za buňkami zprostředkovanou specifickou imunitní odpověď a B-lymfocytárním systémem, který je zdrojem specifických protilátek. Unikátní vlastností specifické imunity je tvorba imunitní paměti. Následné setkání s tímž podnětem je díky paměti provázáno rychlejší a efektivnější obrannou reakcí. Nově nalézáme omezené charakteristiky reagovat po opakované expozici i pro vrozenou imunitu. V tomto případě hovoříme o imunitním tréninku. T-lymfocytární a B-lymfocytární elementy vyzrávají v primárních orgánech imunitního systému bez expozice antigenním podnětům. V průběhu jejich diferenciací jsou vytvořeny molekulární předpoklady (genové přeskupení) pro tvorbu řetězců receptorů pro antigen na T-lymfocytech (TcR) a B-lymfocytech (BcR). Receptory TcR a BcR mají v porovnání s receptory PRR zcela jiné strukturní charakteristiky a funkce. Lze říci, že zatímco receptory PRR zajistí povšechný dohled nad přítomnými vzory PAMP/DAMP, receptory specifické imunity identifikují molekulový detail, antigenní epitop těchto vzorů. I to je důvodem, proč T-lymfocytární a B-lymfocytární systém musí být vybaven obrovským množstvím (teoreticky 10^{16}) různých receptorů TcR a BcR. Je zásadní rozdíl, pokud porovnáme charakteristiky antigenů rozpoznávaných prostřednictvím TcR a BcR. B-lymfocyty rozpoznávají nativní formy proteinových antigenů v jejich konformační struktuře. T-lymfocyty rozpoznávají pouze lineární peptidové fragmenty, které jsou navázány na molekuly HLA I, II. Peptidové frag-

menty vznikají zpracováním PAMP/DAMP v buňkách prezentujících antigen, především dendritických buňkách. Pro T-lymfocytární i B-lymfocytární systém je unikátní, že po rozpoznání antigenního podnětu prostřednictvím TcR nebo BcR a splnění celé řady dalších regulačních podmínek, dochází k aktivaci antigenem stimulovaného T-(B)-lymfocyty. Výsledkem je zmnožení těchto buněk, tzv. klonální expanze, která pokračuje po celou dobu přítomnosti antigenního podnětu [6].

Dendritické buňky jsou vysoce heterogenní buněčnou populací, která je rozmístěna ve všech tkáních našeho těla. Člení se dále na základě imunobiologických charakteristik na jednotlivé podtypy, které se odlišují svojí úlohou v zánětlivé reakci. Po identifikování podmnožiny vzorů PAMP/DAMP, označované jako alarminy, v tkáních prostřednictvím receptorů PRR, se dendritické buňky vyvazují z tkáňové lokalizace a migrují do sekundárních lymfatických orgánů. Při této řízené migraci dochází k jejich funkční maturaci, která v sekundárních lymfatických strukturách zajišťuje účinnou prezentaci antigenních fragmentů odvozených od identifikovaných vzorů PAMP/DAMP T-lymfocytům [7]. Rozpoznání antigenu prostřednictvím TcR, a stejné platí i pro B-lymfocytární systém, které je doplněno mnohočetnými kostimulačními membránovými interakcemi a optimálním cytokinovým mikroprostředím, je následováno aktivací specifického T-lymfocyty, jeho proliferací, označovanou jako klonální expanze [8]. V závislosti na charakteru podnětu, podle momentálních potřeb těla, dochází k funkční polarizaci T-lymfocytů do různých imunoregulačních subsetů. Vybíráme z nich subset Th1, tvořící především interferon γ , podstatný pro cytotoxickou aktivitu a tvorbu granulomu. V antagonistickém postavení vůči subsetu Th1 je subset Th2, který tvorbou IL4 reguluje B-lymfocytární systém. Do nedávna jsme měli nepřesnou představu, že subset Th17 je zapojený pouze v poškozuujícím zánětu. Dnes víme, že je významnou součástí obranných aktivit zaměřených především proti bakteriálním a fungálním patogenům. Jeho mimořádný potenciál musí být přesně regulován prostřednictvím subsetu Treg T-lymfocytů, které tvoří IL10, cytokin, který je obecně odpovědný za tlumení zánětlivé reakce s cílem zabránit poškození vlastních struktur [9].

Podobnou funkční diferenciaci nacházíme i u dalších buněčných typů, např. cytotoxických CD8⁺ T-lymfocytů, makrofágů aj. Podstatná je úloha buněčných elementů imunitní soustavy, které jsou rozsety v našich tkáních a orgánech. Je pro ně charakteristická rychlá mobilizovatelnost, která je zprostředkována celou paletou signálů tvořených invadujícími patogenem nebo uvolňovanými poškozenými tkáněmi. Většina těchto událostí se odehrává v tkáních. Endotelové výstelky cév musí zajistit vysoce regulovaný prostup buněčných elementů zánětu i humorálních faktorů do místa potřeby. Endotelové struktury se proměňují podle momentálních potřeb organismu.

Závěr

Lze konstatovat, že v posledních asi 10 letech jsme v klinické imunologii svědky změny paradigmatu. Naše chá-

pání fungování imunitního systému se v současnosti opírá o obrovské množství experimentálních i klinických dat, která popisují úlohu imunitního systému jako integrální součásti obranného i poškozuujícího zánětu na genové, molekulové a buněčné úrovni. Tento přístup umožnil dosud nevídaný komplexní vhled, který staví člověka do evolučních souvislostí. Ukazuje, že každý jedinec je zásadním způsobem určen svou genovou dispozicí. Ukazuje však, že vnější svět, především mikrobiální podněty, zprostředkované vlastní mikrobiotou i patogenními mikroorganismy, spolu se stále vzrůstající expozicí nejrůznějším xenobiotikům vnějšího světa, formuje každého z nás. Dnes můžeme doložit, že mnohé z těchto vlivů jsou zprostředkovány epigenetickými mechanismy a jako takové je můžeme svou cílevědomou činností ovlivnit. Na konci by mělo být předcházení nemocem. Poznání obranného a poškozuujícího zánětu nám poskytlo důkazy, že imunitní systém je podstatnou součástí patofyziologie mnohých stavů, o kterých jsme to ještě do nedávna nepředpokládali. Máme k dispozici biomarkery s vysokou specifičností a senzitivitou, které mohou napomoci diagnostickým procesům v medicíně [10]. Zvláště v oblasti imunopatologických onemocnění a z části i v onkologii žijeme v přelomové době, v níž jsou možné léčebné zásahy zprostředkované především biologie a v situacích, ve kterých jsme nedokázali před krátkou dobou nemocným pomoci. Mezi největší výdobytky klinické imunologie patří zvládnutí postupů aktivní imunizace. Je naděje, že v brzké době bude k dispozici účinná vakcína chránící před *Mycobacterium tuberculosis* a doufáme, že i před infekcí HIV1.

Literatura

1. Krejsek J, Andrys C, Krčmová I. Imunologie člověka. Garamon: Hradec Králové 2016. ISBN 978-80-86472-74-4.
2. Matsumoto M, Takeda Y, Tatematsu M et al. Toll-like receptor 3 signal in dendritic cells benefits cancer immunotherapy. *Front Immunol* 2017; 8: 1897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01897>>.
3. Oczipok EA, Perkins TN, Oury TD. All the „RAGE“ in lung disease: The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) is a major mediator of pulmonary inflammatory responses. *Paediatr Respir Rev* 2017; 23: 40–49. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.prrv.2017.03.012>>.
4. Dominguez-Martinez DA, Nunez-Avellaneda D, Castanon-Sanchez CA et al. NOD2: Activation during bacterial and viral infections, polymorphisms and potential as therapeutic target. *Rev Invest Clin* 2018; 70(1): 18–28. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.24875/RIC.17002327>>.
5. Coutermarsh-Ott S, Eden K, Allen IC. Beyond the inflammasome: regulatory NOD-like receptor modulation of the host immune response following virus exposure. *J Gen Virol* 2016; 97(4): 825–838. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1099/jgv.0.000401>>.
6. Cronkite DA, Strutt TM. The regulation of inflammation by innate and adaptive lymphocytes. *J Immunol Res* 2018;1467538. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2018/1467538>>.
7. Domogalla MP, Rostan PV, Raker VK et al. Tolerance through education: how tolerogenic dendritic cells shape immunity. *Front Immunol* 2017; 8: 1764. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2017.01764>>.
8. Cruz MS, Diamond A, Russell A et al. Human $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ T cells in skin immunity and disease. *Frontiers Immunol* 2018; 9: 1304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.01304>>.

9. Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M et al. The role of IL-17 and related cytokines in inflammatory autoimmune diseases. *Mediators Inflamm* 2017; 3908061. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2017/3908061>

10. Timmermans K, Kox M, Scheffer GJ et al. Danger in the intensive care unit: DAMPs in critically ill patients. *Shock* 2016; 45(2): 108–116. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000506>.

prof. RNDr. Jan Krejsek, CSc.

✉ jan.krejsek@fnhk.cz

Ústav klinické imunologie a alergologie LF UK a FN Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 17. 9. 2018

Přijato po recenzi 26. 11. 2018

18. konference dětské pneumologie 2019

pořadatel
Česká společnost dětské pneumologie
České lékařské společnosti J. E. Purkyně

30. března 2019 ● Hotel DAP, Praha

- Novinky v zobrazovacích metodách v dětské respirační medicíně
- Aspire a související patologie u dětských chronických postižení

www.detskapneumologie.cz

SEKRETARIÁT KONFERENCE:

AMCA, spol. s r.o., Vyšehradská 320/49, 128 00 Praha 2, t: +420 221 979 351, +420 731 496 060, e: amca@amca.cz

