

RESPIRAČNÍ IMUNITA

doc. MUDr. Ilja Stríž, CSc.

Pracoviště klinické a transplantační imunologie

Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM), Praha

Imunitní systém v plicích chrání plochu okolo 100 m² a denně bývá v kontaktu s 10 000 litry inhalovaného vzduchu, který obsahuje bezpočetné částice i infekční agens. V tomto ohledu je velmi důležitá vzájemná koordinace mezi mechanizmy přirozené a adaptivní imunity. Epitelové buňky představují první obrannou bariéru svým mukociliárním transportem, ale produkují také četné chemokiny regulující přísun dalších imunitních buněk a dále také cytokiny, kterými regulují jejich morfologické i funkční vlastnosti. Alveolární makrofágy pocházející z krevních monocytů jsou zřejmě neúčinnější výzbrojí přirozené imunity v plicích. Kromě jejich fagocytárních a baktericidních funkcí jsou důležité i interakce makrofágů s epitelem či lymfocyty (mechanizmy adaptivní imunity). Plicní lymfocyty jsou převážně T buňky tvořené populacemi paměťových a efektorových buněk s fenotypem CD4 (Th1/Th2/Th17) a CD8 (cytotoxické T buňky). Rovnováha mezi imunitou a tolerancí je pod kontrolou přirozených nebo periferních T regulačních buněk, které inhibují proliferaci T efektorových buněk mezibuněčným kontaktem nebo prostřednictvím cytokinů TGF beta, IL-10 nebo IL-35. Granulocyty jsou za fyziologických okolností lokalizovány převážně v plicní mikrocirkulaci. Imunitní systém dýchacího ústrojí je velmi účinný v ochraně plicní homeostázy, ale při poruchách regulace se může účastnit i imunopatologických reakcí.

Klíčová slova: respirační imunita, přirozená a adaptivní imunitní odpověď, imunoregulace.

RESPIRATORY IMMUNITY

Immune system of the lung protects an area of about 100 m² and comes into contact with 10 000 L of inhaled air containing numerous particles and infection agents daily. In this respect, the co-ordination between the mechanisms of innate immunity and adaptive immune responses is particularly important. Epithelial cells represent the first defense barrier by their mucociliary transport but produce also multiple chemokines regulating the influx of other immune cells and release cytokines inducing their morphological and functional properties. Alveolar macrophages originating from blood monocytes are probably the most potent weapons of innate immunity in the lung. In addition to their phagocytic and bactericidal functions, the interactions with both the epithelium and lymphocytes (mechanisms of adaptive immunity) are essential. Lung lymphocytes are mostly T cells consisting from memory and effector populations CD4 (Th1/Th2/Th17 cells) and CD8 (cytotoxic T cells). The balance between the immunity and tolerance is under the control of naturally occurring or peripheral T regulatory cells which inhibit the proliferation of T effector cells by cell-cell contact or by release of cytokines TGF beta, IL-10, or IL-35. Granulocytes are under physiological conditions located predominantly in pulmonary microvasculature. Respiratory immune system is very efficient in protecting lung homeostasis but might be also involved in immunopathological reactions when dysregulated.

Key words: respiratory immunity, innate and adaptive immune response, immunoregulation.

Interní Med. 2008; 10 (4): 184–187

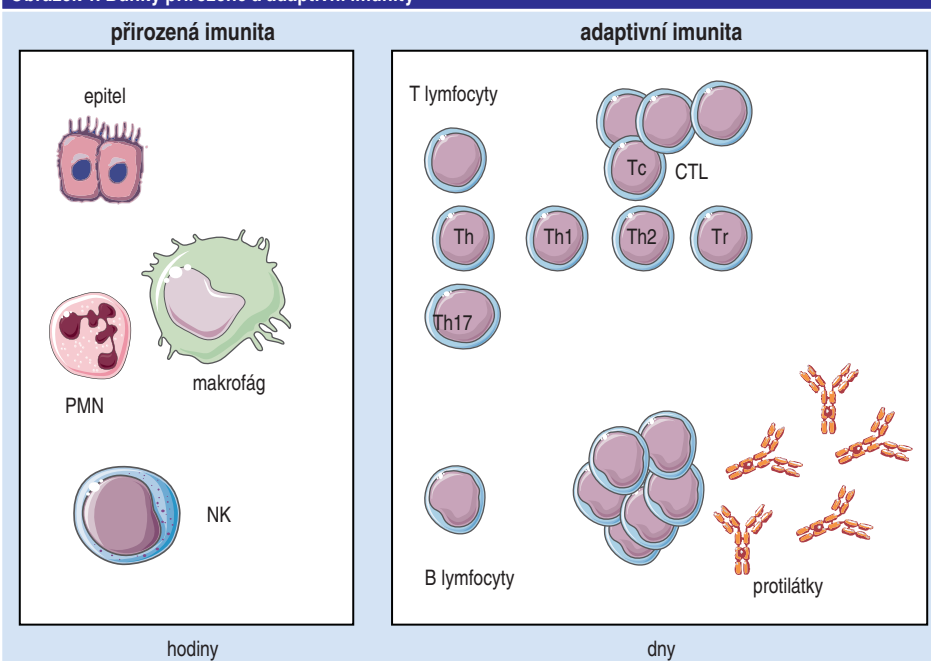
Úvod

Imunitní systém dýchacího ústrojí člověka je schopen zajistit rovnovážný stav i při extrémní expozici zevním vlivům. Při předpokládané inhalaci kolem 10 000 litrů vzduchu denně není sporu o tom, že i počet vdechnutých částic či mikroorganismů je značný. Schopnost odlišit alarmující podněty, které vyžadují mobilizaci imunitních mechanismů od běžných podnětů předpokládá ten nejvyšší stupeň koordinace. Proto je tak důležité propojení vývojově starších mechanismů přirozené imunity s aktivací adaptivní imunity, t. j. antigen-specifickými imunitními pochody, jako jsou tvorba protilátek a aktivace cytotoxických T-lymfocytů (obrázek 1). Je však také nutno brát v úvahu, že nadměrná aktivace imunitního systému nebo epitelální výstelky na ploše odpovídající velikosti tenisovému kurtu může vést k tvorbě značného množství bioaktivních látek, ať již se jedná o cytokiny, zánětlivé mediátory, kyslíkové radikály, enzymy, ...atd. Při experimentech in vitro stačí stimulovat plicní epitelální buňky na ploše několika centimetrů, abychom indukovali produkci cytokinů v koncentracích srovnatelných s jejich hladinou v periferní krvi. K jaké tvorbě cytokinů pak může docházet v plicích u rozsáhlých

zánětlivých procesů, kde postižená plocha epitelální výstelky může být několik metrů čtverečních? A vzhledem k tomu, že zejména prozánětlivé cytokiny

mají i celou řadu systémových účinků interakcí s endokrinním a centrálním nervovým systémem, je zákonitě, že postižení větší části plicního parenchymu

Obrázek 1. Buňky přirozené a adaptivní imunity



ohrožuje nemocného nejen základním onemocněním, ale často i činností vlastních obranných mechanismů. Kromě toho imunitní systém plic reguluje také reparační pochody v plicích a i zde může při inadekvátní reakci např. u intersticiálních plicních procesů dojít k irreverzibilním změnám parenchymu s následnou fibrotizací a poruchou respirační funkce plic.

Anatomická struktura

Velmi důležitá je **tubuloalveolární anatomická struktura** dýchacího ústrojí, která umožňuje dokonalou disperzi inhalovaných antigenů a zachycení většiny částic již v dýchacích cestách. Při abnormálním vývoji bronchiálního kmene v dětském věku se můžeme setkat s rekurentními respiračními infekcemi a někdy jsou tito pacienti léčeni imunomodulačními látkami, aniž by u nich byla jakákoliv forma imunodeficitu prokázána. Způsob odstranění vdechovaných partikulů závisí do značné míry na jejich velikosti. U částic větších než 10 µm se předpokládá, že jsou filtrovány již v nose a po uchycení na nosní nebo faryngeální sliznici pak odstraněny kašlacím reflexem nebo smrkáním. Částice mezi 5–10 µm jsou pak odstraňovány tzv. mukociliárním transportem po uchycení na hlen pokrývajícím dýchací cesty. Pohyb řasinek epitelu směrem orálním umožňuje posun hlenu s uchycenými částicemi až do oblasti laryngu, kde jsou buď spolknuty nebo vykašlány. Menší partikule mají šanci proniknout ještě distálněji a částice pod 2 µm jsou převážně fagocytovány až alveolárními makrofágy v plicních sklípkách. U vdechovaných plynů platí, že ve vodě rozpustné plyny postihují zvláště horní dýchací cesty, zatímco nerozpustné plyny mají spíše sklon difundovat do nižších etáží plice, kde mohou způsobit následné poškození parenchymu.

Respirační epitel a fibroblasty

Značný význam je v poslední době přisuzován činnosti **epitelových buněk** dýchacího ústrojí. V dýchacích cestách se setkáme s pseudostratifikovaným epitelem, který je v bronších tvořen řasinkovitými buňkami, sekrečními pohárkovými buňkami a bazálními buňkami, které představují prekurzory pro ostatní epitelové buňky. V menší míře jsou v epitelu zastoupeny ještě buňky Clarovy a vmezežené buňky. Směrem distálním tloušťka epitelu klesá a v terminálním bronchiolu se již jedná o jednovrstevný epitel s minimálním ciliárním vybavením. Epitelové buňky nezajišťují pouze mechanickou bariéru proti inhalovanému materiálu a odstraňování částic mukociliárním transportem, ale jedná se o metabolicky velmi aktivní buňky s bohatou sekreční aktivitou (obrázek 2). Představují významný zdroj chemokinů regulujících přísun zánětlivých buněk do místa poškození tkáně, produkují prozánětlivé cytokiny TNF alfa a IL-1 beta, které přispívají k amplifikaci vzniklé zánětlivé odpo-

vědi, a také IL-6, cytokin s celou řadou lokálních i systémových účinků (17). Se zánětlivou odpovědí bronchiálního epitelu souvisí také zvýšená tvorba leukotrienů a oxidu dusnatého (8). Sekrece fibrogenních cytokinů, jako jsou např. transformující růstový faktor beta (TGF-beta), destičkový růstový faktor (PDGF) a fibronectin, uplatňujících se v reparačních procesech, může při nadměrné stimulaci epitelálních buněk přispět ke zvýšené subepiteliální tvorbě kolagenu. Bylo prokázáno, že epitelální buňky jsou schopny přímo řídit i kontraktilitu fibroblastů (13). K interakcím epitelu s imunitními buňkami nedochází pouze prostřednictvím solubilních faktorů, ale i buněčným kontaktem pomocí adhezivních molekul. Ukazuje se, že právě kontakt monocytů/makrofágů s epitelem může mít za následek výrazné fenotypické změny svědčící pro maturaci/diferenciaci mononukleárních fagocytů (19) a indukuje fenotyp odpovídající zralým alveolárním makrofágům.

V oblasti plicních sklípků je důležitá produkce surfaktantu pneumocyty II. typu. **Surfaktant** je směs fosfolipidů a proteinů pokrývajících stěnu plicních sklípků a uplatňuje se jako opsonizační látka při fagocytóze bakterií makrofágy. V současnosti rozlišujeme 4 hlavní proteiny specifické pro surfaktant: proteiny A, B, C a D. Zatímco proteiny B a D snižují povrchovou tenzi, proteiny A a D spadající do skupiny tzv. kolektinů mají významnou funkci v obranných mechanismech (10). Kromě opsonizační aktivity má protein A vlastnost chemoatraktantu pro alveolární makrofágy a reguluje tvorbu TNF alfa, IL-1 beta a IL-6 těmito buňkami.

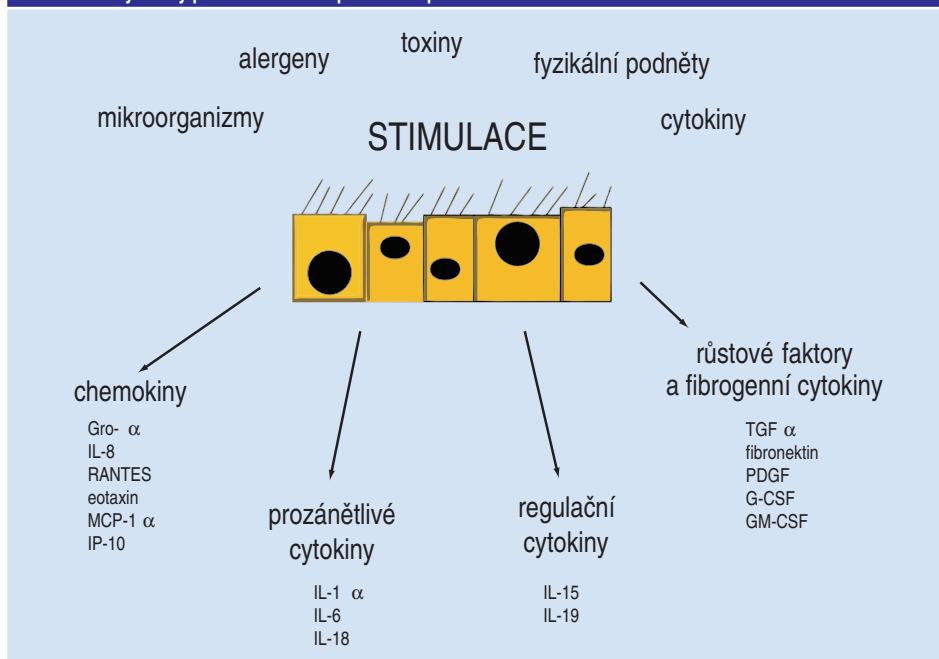
Plicní **fibroblasty** jsou další buněčnou populací mimo rámec imunitního systému, účastníci se regulace imunitní odpovědi. V plicním intersticiu představují asi 35–45 % celkového zastoupení buněk

a kromě produkce extracelulární matrix se vyznačují i sekrecí cytokinů GM-CSF, IL-8, PDGF, TGF beta, IGF-I a prostaglandinu E₂. Jedním z nejdůležitějších proteinů indukujících tvorbu extracelulární matrix je fibronectin (1).

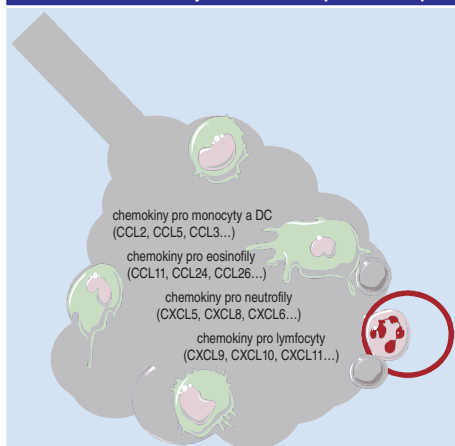
Makrofágy

Plicní makrofágy řadíme do systému mononukleárních fagocytů, k obnově populace makrofágů v plicích dochází takřka výhradně přísunem monocytů z periferní krve. V průběhu jejich dozrávání v plicích se mění exprese některých povrchových znaků, a lze tak odlišit stadia blízka monocytům od stadia zralého alveolárního makrofágu (AM) (18), který může v plci přežívat řadu měsíců, možná i několik let. Zřejmě nejdéle známou vlastností AM je fagocytóza inhalovaných částic a mikroorganismů. Fagocytóza umožňuje pohlcení inhalovaných partikulů, které jsou pak v makrofázích transportovány proximálním směrem a pomocí mukociliárního transportu odstraňovány z nižších etáží dýchacích cest nebo jsou přímo degradovány. Při mikrobicidní aktivitě makrofágů se mohou uplatnit jak oxidativní pochody, z nichž nejdůležitější je produkce peroxidu vodíku, superoxidového aniontu, singletového kyslíku, hydroxylového radikálu, oxidu dusnatého a halidových aniontů, tak i pochody nezávislé na kyslíku. Z těchto mechanismů stojí za zmínku zejména syntéza lysozymu, laktoferinu či kationických proteinů. Řada funkčních vlastností alveolárních makrofágů může být alterována vlivem kouření (9). V obranných mechanismech i imunopatologických reakcích se uplatní také uvolnění prozánětlivých cytokinů, zejména TNF alfa, který indukuje expresi adhezivních molekul a tvorbu chemokinů v epitelových buňkách. Tímto způsobem je regulován

Obrázek 2. Cytokiny produkované respiračním epitelem



Obrázek 3. Chemokiny indukované v plicním sklípku



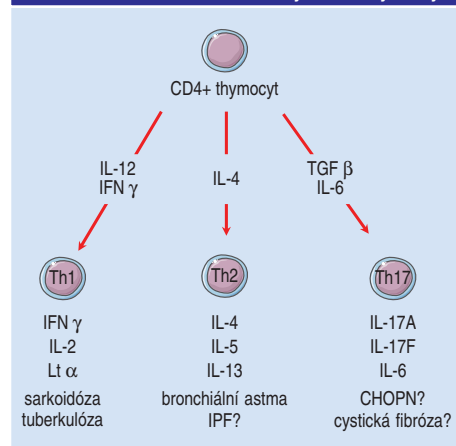
přísun dalších imunitních buněk do místa poškození tkáně (obrázek 3). Některé prozánětlivé cytokiny, např. IL-1 beta, IL-18 a nejspíše i IL-33 jsou před uvolněním proteolyticky opracovány do aktivní formy kaspázou 1 v kompartmentu, který se nazývá inflamazom. Plicní makrofágy mají také celou řadu funkcí v regulaci imunitní odpovědi, převažují mechanismy imunosupresivní, bránící plicí od nadměrné reakce vůči neškodným inhalovaným částicím. Na druhé straně jsou AM schopny svými receptory, zejména ze skupiny tzv. toll-like receptorů, rozpoznat dle charakteristických membránových motivů infekční agens a po aktivaci jej zlikvidovat. Také v reparačních procesech zajišťujících integritu plicního parenchymu mají svou úlohu AM, které tvorbou fibronektinu a cytokinu TGF-beta (transformující růstový faktor) regulují tvorbu proteinů extracelulární matrix. Důležitou součástí systému mononukleárních fagocytů v plicích jsou **dendritické buňky**, které mají schopnost proteolyticky naštěpit pohlcené antigeny a poté je ve spojení s antigeny II. třídy HLA systému exprimovat na buněčném povrchu (7). V případě prezentace intracelulárních antigenů dochází k jejich prezentaci prostřednictvím HLA I. třídy. Komplex opracovaného antigenu v „kapse“ HLA antigenu se pak komplementárně váže k vazebnému místu receptoru T buněk (TCR) a tato vazba umožňuje přenos signálu a aktivaci T lymfocytu specifického pro daný antigen.

Lymfocyty

Lymfocyty zaujímají klíčové postavení v regulaci imunitního systému a zprostředkování adaptivní imunitní odpovědi. V normální plicí jsou zastoupeny jak v paratracheálních a hilových uzlinách, v intersticiu, tak v menším počtu i na epitelu povrchu. B lymfocyty produkující protilátky prokazujeme v bronchoalveolárním prostoru v minimálním zastoupení, absolutní většinu zde představují **T lymfocyty**, schopné rozeznat a zahájit imunitní odpověď vůči nezměrnému počtu cizích antigenů, ignorující komponenty vlastního těla (15). Kromě

podjednotek TCR lze na povrchu T-lymfocytů prokázat desítky membránových molekul, z nichž některé nám vymezují i funkčně odlišné subpopulace buněk. Tímto způsobem je možno podle exprimovaných diferenciálních znaků odlišit jejich základní subpopulace, **CD4** pozitivní (pomocné/induktivní) T-lymfocyty a **CD8** pozitivní (cytotoxické) T-lymfocyty. Většina T-lymfocytů v plicích (více než 95 %) má dle fenotypu (exprese CD45R0+) charakter paměťových buněk. Podle spektra produkovaných cytokinů můžeme efektorové **CD4+T-lymfocyty** dále členit do několika funkčních subpopulací. Kromě polarizace na **Th1** (produkce IFN gamma, TNF beta, IL-2) a **Th2** (produkce IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, GM-CSF) lymfocyty můžeme v plicích prokázat i tzv. **Th17 lymfocyty** produkující IL-17 a regulující zejména zánětlivé pochody s přítomností neutrofilních leukocytů (3) (obrázek 4). Th1 lymfocyty se uplatňují jako efektorové buňky v obraně proti intracelulárním parazitům a stimulací tvorby protilátek IgG₂ napomáhají antibakteriální imunitě. Tyto buňky jsou také zodpovědné za reakce pozdní přecitlivělosti a k jejich expanzi dochází například u tuberkulózy nebo u plicní sarkoidózy (2). Th2 lymfocyty a jejich cytokiny dominují u alergických reakcí, když zajišťují přesmyk produkce protilátek k izotypu IgE, aktivují eosinofilní leukocyty a žírné buňky a naopak inhibují činnost makrofágů. Kromě toho se v poslední době předpokládá, že Th2 cytokiny mohou hrát významnou roli i při fibrotizujících procesech včetně idiopatické plicní fibrózy (20) a jejich genové polymorfizmy mají souvislost i s některými klinickými parametry u tohoto onemocnění. Pro utlumení imunitních reakcí jsou důležité tzv. **T regulační buňky**, které lze identifikovat dle fenotypu CD4+CD25+ a přítomnosti transkripčního faktoru Foxp3 (obrázek 5). Tyto buňky tlumí činnost

Obrázek 4. Diferenciace efektorových CD4+ lymfocytů

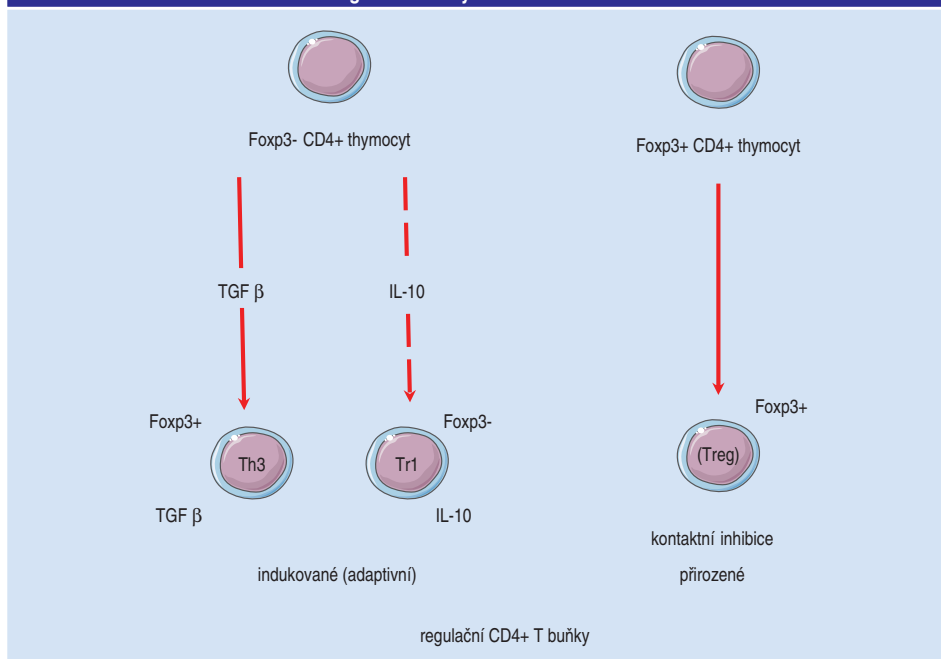


aktivovaných T lymfocytů prostřednictvím mezibuněčného kontaktu nebo cytokinů TGF beta, IL-10 nebo IL-35 (4). Kromě T a B lymfocytů se v plicích můžeme v menší míře setkat i s **NK** (natural killer) buňkami, které jsou nadány významnou cytotoxickou aktivitou vůči nádorovým a virem infikovaným buňkám. Obdobně jako u makrofágů může být protinádorová aktivita NK buněk alterována vlivem cigaretového kouře (11).

Granulocyty

Neutrofilní leukocyty jsou za normálních okolností lokalizovány výhradně v cévním řečišti a plicní vaskulatura v tomto směru představuje největší rezervoár těchto buněk v lidském těle. Hlavní funkcí neutrofilních leukocytů je okamžitá a účinná likvidace bakteriálních (zejm. gramnegativních agens) a mykotických infekcí, které nemohou být zvládnuty činností AM. Na druhou stranu oxidativní a proteolytické enzymy, kterými je neutrofil vyzbrojen, mohou při inadekvátní aktivaci způsobit i strukturální změny

Obrázek 5. Přirozené a indukované T regulační buňky



v plicním parenchymu a výskyt neutrofilních leukocytů v bronchoalveolární laváži nemocných s fibrotizujícími chorobami plic je často špatným prognostickým znamením. Rovněž není pochyb o tom, že právě neutrofilní leukocyty hrají zásadní roli v patogeneze ARDS nebo CHOPN (14).

Eosinofilní leukocyty se kromě úlohy v obraně proti parazitárním infekcím uplatní zvláště v patogeneze alergických reakcí. Proto lze také prokázat zvýšené zastoupení eosinofilních leukocytů jak ve sputu (6), bronchoalveolární laváži nebo i biotických vzorcích bronchiální sliznice astmatiků.

Žírné buňky (mastocyty) představují buněčnou populaci, jejich fyziologický význam není zcela objasněn, hrají však významnou úlohu v alergických reakcích zprostředkovaných tvorbou IgE (hypersenzitivita I. typu). Jedná se o tkáňové buňky, lokalizované v těsné blízkosti sliznice dýchacích cest. Jejich degranulace a uvolnění histaminu, tryptázy a dalších vasoaktivních mediátorů v průběhu alergické reakce je jedním z charakteristických rysů bronchiálního astmatu (12). V poslední době se ukazuje, že k aktivaci žírných buněk nedochází pouze prostřednictvím alergenu a za účasti IgE, ale že se může jednat o celou řadu nespecifických podnětů včetně signalizace přes tzv. Toll-like receptory (16).

Bazofilní leukocyty jsou cirkulující granulocyty s mnohými funkčními vlastnostmi žírných buněk (5), jejich úloha v zánětlivých reakcích není kompletně definována, je však nesporné, že obdobně jako žírné buňky mají schopnost regulovat některé z funkcí eosinofilních leukocytů. Zatímco subepiteliální žírné buňky představují při expozici inhalovanému alergenu první linii zánětlivých buněk, cirkulující bazofily zpravidla vcestovávají do zánětlivého ložiska až v pozdějších fázích zánětlivé reakce.

Závěr

Imunitní systém plic představuje velmi důmyslný komplex spolupracujících buněk, které citlivě reagují na podněty zevního prostředí a ve většině případů likvidují vdechnuté částice a mikroorganismy, aniž by

došlo k výrazné zánětlivé reakci. Jedná se o nesmírně dynamickou soustavu měnící se nejen infiltrací imunitních buněk, jejich prekurzorů či kmenových buněk, ale zřejmě také vzájemnou přeměnou některých typů buněk. V patogenetických mechanismech řady chorob se může uplatnit zvláště přeměna epitelových buněk na fibroblasty, tzv. epitel-mesenchymální přeměna. Při studiu imunitních procesů probíhajících v plicích je však nutno počítat také s tím, že velmi často se tyto děje neprojeví v parametrech periferní krve. Proto je tak důležitá snaha o získání informací o lokální imunitě v plicích metodami neinvazivními (indukované sputum, kondenzát vydechaného

vzduchu), semi-invazivními (bronchoalveolární laváž) či invazivními (biopsie). Nutno však přiznat, že u většiny sledovaných imunologických parametrů v plicích stále ještě převažuje význam vědecko-výzkumný nad diferenciálně-diagnostickým.

Studium mezibuněčných interakcí v plicích podpořeno grantem MŠMT ME906.

doc. MUDr. Ilja Stríž, CSc.

Pracoviště klinické a transplantační imunologie
Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)
Václavská 1958/9, 14021 Praha 4
e-mail: ilja.striz@ikem.cz

Literatura

1. Adachi Y, Mio T, Takigawa K, Striz I, Romberger DJ, Spurzem JR, Rennard SI. Fibronectin production by cultured human lung fibroblasts in three-dimensional collagen gel culture. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 1998; 34: 203–210.
2. Antoniou KM, Tzouveleakis A, Alexandrakakis MG, Tsiligianni I, Tzanakis N, Sfiridaki K, Rachiotis G, Bouros D, Siafakas NM. Upregulation of Th1 cytokine profile (IL-12, IL-18) in bronchoalveolar lavage fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *J Interferon Cytokine Res*. 2006; 26: 400–405.
3. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, Ceuppens JL. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res*. 2006; 7: 135.
4. Collinson LW, Workman CJ, Kuo TT, Boyd K, Wang Y, Vignali KM, Cross R, Seh Y, D, Blumberg RS, Vignali DAA. The inhibitory cytokine IL-35 contributes to regulatory T-cell function. *Nature* 2007; 450: 566–569.
5. Gober LM, Eckman JA, Sterba PM, Vasagar K, Schroeder JT, Golden DB, Saini SS. Expression of activation markers on basophils in a controlled model of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1181–1188.
6. Chlumsky J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res*. 2006; 34: 129–139.
7. Iwasaki A. Mucosal dendritic cells. *Annu Rev Immunol*. 2007; 25: 381–418.
8. Jame AJ, Lackie PM, Cazaly AM, Sayers I, Penrose JF, Holgate ST, Sampson AP. Human bronchial epithelial cells express an active and inducible biosynthetic pathway for leukotrienes B (4) and C (4). *Clin Exp Allergy*. 2007; 37: 880–892.
9. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, & Matsuki A. Recovery of intraoperative microbicidal and inflammatory functions of alveolar immune cells after a tobacco smoke-free period. *Anesthesiology*. 2001; 94: 999–1006.
10. Lin PM, Wright JR. Surfactant protein A binds to IgG and enhances phagocytosis of IgG-opsonized erythrocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006; 291: L1199–1206.
11. Lu LM, Zavitz CC, Chen B, Kianpour S, Wan Y, Stampfli MR. Cigarette smoke impairs NK cell-dependent tumor immune surveillance. *J Immunol*. 2007; 178: 936–943.
12. McNeil HP, Adachi R, Stevens RL. Mast cell-restricted tryptases: Structure and function in inflammation and pathogen defense. *J Biol Chem* 2007; 15: 15.
13. Mio T, Liu XD, Adachi Y, Striz I, Skold CM, Romberger DJ, Spurzem JR, Illig MG, Ertl R, Rennard SI. Human bronchial epithelial cells modulate collagen gel contraction by fibroblasts. *Am J Physiol* 1998; 274: L119–126.
14. Quint JK, & Wedzicha JA. The neutrophil in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 1065–1071.
15. Romagnani S. Regulation of the T cell response. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36: 1357–1366.
16. Schroder NW, Maurer M. The role of innate immunity in asthma: leads and lessons from mouse models. *Allergy*. 2007; 62: 579–590.
17. Striz I, Mio T, Adachi Y, Romberger DJ, Rennard SI. Th2-type cytokines modulate IL-6 release by human bronchial epithelial cells. *Immunol Lett* 1999; 70: 83–88.
18. Striz I, Pokorna H, Zheng L, Guzman J, Costabel U. Different expression of integrins by mononuclear phagocytes in peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid. *Respir Med* 1998; 92: 1326–1330.
19. Striz I, Slavcev A, Kalanin J, Jaresova M, Rennard SI. Cell-cell contacts with epithelial cells modulate the phenotype of human macrophages. *Inflammation* 2001; 25: 241–246.
20. Vasakova M, Striz I, Slavcev A, Jandova S, Kolesar L, Sulc J. Th1/Th2 cytokine gene polymorphisms in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Tissue Antigens*. 2006; 67: 229–232.

www.internimedicina.cz
www.solen.cz

*archiv
na dobré
adrese*