

Kost a imunitní systém – osteoimunologie

Bone and immune system – osteoimmunology

Ivan Šterzl^{1,2}, Richard Pikner^{1,3,4}

¹Oddělení klinických laboratoří, pracoviště kostního metabolismu, Klatovská nemocnice a.s., Klatovy

²Oddělení klinické imunoendokrinologie, Endokrinologický ústav, Praha

³Ústav klinické biochemie a hematologie LF UK a FN Plzeň

⁴Katedra záchranářství, diagnostických oborů a veřejného zdravotnictví, Fakulta zdravotnických studií Západocheské univerzity v Plzni

✉ **prof. MUDr. Ivan Šterzl, CSc.** | isterzl@endo.cz | www.endo.cz

Received | Doručeno do redakce | Doručené do redakcie 18. 12. 2020

Accepted | Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii 31. 12. 2020

Abstrakt

Kost je multifunkční orgán, který reaguje na různé exogenní a endogenní podněty, jako jsou příjem vápníku, mechanické napětí, stárnutí, nádory, infekční a autoimunitní onemocnění. Základní funkce kosti jsou mechanická, hematopoetická a regulace kalciofosfátového metabolismu a na jejich plnění se uplatňují se jak endokrinní, tak i imunitní systém. V 90. letech 20. století byl ustanoven obor osteoimunologie, který díky společnému zájmu o estrogény, vitamin D, parathormon a interakce s imunitním systémem výrazně spolupracuje s imunoendokrinologií. Na kost působí mechanismy jak adaptivní (buňky a protilátky), tak vrozené imunity (cytokiny). Za fyziologického stavu adaptivní imunitní systém příznivě reguluje na vývoj a stav kostry. Ovšem za imunopatologických stavů, jako jsou autoimunita, imunodeficiency nebo zánětlivé reakce na infekční onemocnění, dochází k ovlivnění kostního metabolismu, které může dojít až k vážnému poškození kostí (generalizované či lokální osteoporóze).

Klíčová slova: cytokiny – hormony – imunita – osteoblast – osteoklast – RANK – RANKL – vitamin D

Abstract

Bone is a multifunctional organ that responds to various exogenous and endogenous stimuli, such as calcium intake, mechanical stress, aging, tumors, infectious and autoimmune diseases. The basic functions of bone are mechanical, hematopoietic and the regulation of calcium-phosphate metabolism, and both endocrine and immune systems are interacting with them. In the 1990s, the field of osteoimmunology was established, that because of joint interest in estrogens, vitamin D, parathyroid hormone and interactions with the immune system, significantly cooperates with immunoendocrinology. Mechanisms of both adaptive (cells and antibodies) and innate immunity (cytokines) act on bone metabolism. Under the physiological state, the adaptive immune system favorably regulates the development and quality of the skeleton. However, in immunopathological situations, such as autoimmune diseases, immunodeficiency or inflammatory response to infectious diseases, bone metabolism is significantly affected and that may lead to severe bone damage (generalized or local osteoporosis).

Key words: cytokines – hormones – immunity – osteoblast – osteoclast – RANK – RANKL – vitamin D

Úvod

Kostní tkáň neustále obnovována dynamickým procesem remodelace (resorbována osteoklasty a tvořena osteoblasty) a adaptována procesem kostní modelace (převážně činnost osteoblastů). Osteocyty regulují činnost osteo-

klastů a osteoblastů. Pojem **osteoimunologie** byl vytvořen v devadesátých letech minulého století a tento termín byl asi poprvé použit v publikaci autorů J.R. Arrona a Y. Choie [1].

Řada faktorů, které jsou klasicky považovány za imunitní, jako jsou interleukiny (IL6, IL11, IL17 a IL23), tumor

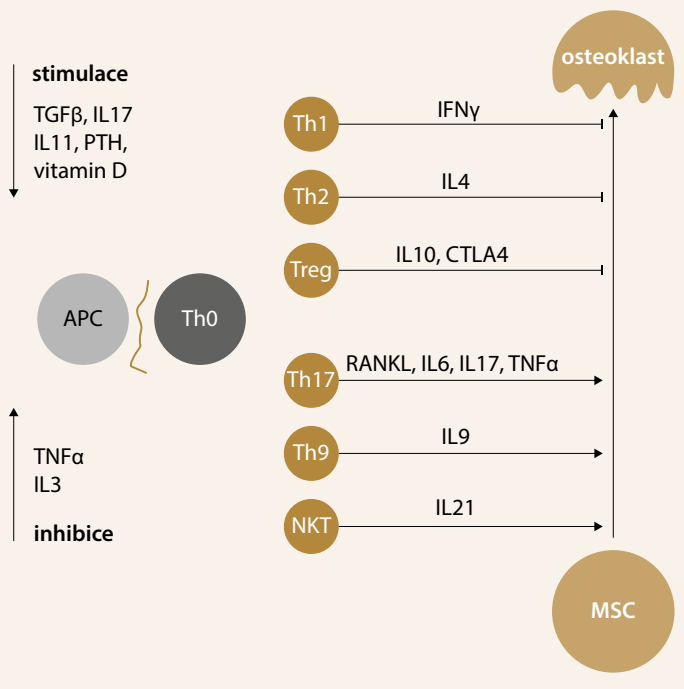
nekrotizující faktor alfa (TNF α), receptor-aktivátor jaderného faktoru kappa B (RANK) a jeho ligandu (RANKL) cytoplazmatický 1 (NFATc1), ale zároveň se ukázaly jako rozhodující v biologii osteoklastů a osteoblastů (schéma 1).

Naopak, kost obsahuje mimo kostní dřeň i buňky umístěné na nebo uvnitř kostní matrice např. chondrocytů, osteoblastů, osteocytů a osteoklastů v kostní dřeni B- a T-lymfocyty, makrofágy, hematopoetické buňky a stromální buňky.

Schéma 1 | Vnější prostředí skrze APC aktivuje či blokuje TH0 lymfocyt

Aktivace Th0 může probíhat přes TGF β , IL17, IL11, parathormon, vitamin D. Inhibice probíhá přes TNF α a IL3.

Toto prostředí a spojení APCs Th0 ovlivní diferenciaci Th-lymfocytů do Th1, Th2, Treg-lymfocytů, které blokují aktivaci osteoklastů, anebo stimulují vznik populací Th17, Th9 a NKT, které stimulují aktivaci osteoklastů.

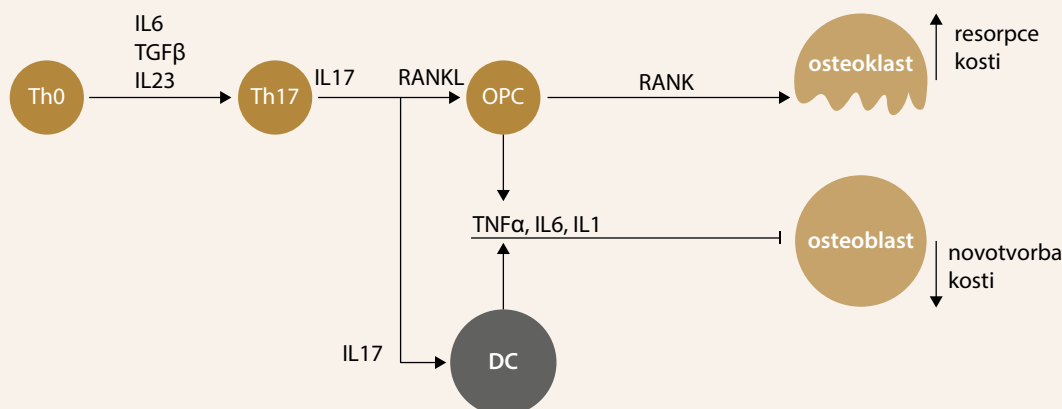


Osteoklasty resorbující kost jsou odvozeny od monocytárně-fagocytárního systému. Nyní je zřejmé, že to, co odlišuje prekursor osteoklastů od běžného monocytu, je exprese na jeho povrchu specifických molekul, aktivátorů receptoru NF- κ B (RANK). Jsou na povrchu kosti, pevně spojené s kostní matricí. Kostní resorpce je umožněna odvápněním a degradací bílkovin, která je zprostředkována enzymy degradujícími matrix, jako je katepsin K a matrixové metaloproteinázy (MMP). Diferenciace osteoklastů závisí na makrofágy kolono-stimulujícím faktoru (M-CSF), RANKL a kostimulačních signálech indukujících Ig receptory, včetně receptoru pro osteoklasty (OSCAR) a receptoru exprimovaného na myeloidních buňkách (TREM2). Aktivace těchto receptorů spolu Ca²⁺ stimuluje autoamplifikaci jaderného faktoru aktivovaných T-lymfocytů (NFAT)c1, hlavního transkripčního faktoru pro osteoklastogenezi [2]. Kontrolu a udržení rovnováhy osteoklastogeneze zajišťuje majoritně receptor RANK [3]. RANKL je přirozeným aktivátorem receptoru RANK a OPG (osteoprotegerin) a jeho přirozený kompetitivní inhibitor. OPG se váže na RANKL a zabraňuje jeho asociaci s RANK, čímž snižuje rychlost diferenciaci osteoklastů a kostní resorpce. Jelikož RANKL a OPG jsou konečnými efekty osteoklastogeneze, je poměr RANKL k OPG v mikroprostředí kostní dřeni klíčovým determinantem rychlosti osteoklastické kostní resorpce vyskytující se u lidí a zvířat. Úloha zánětlivých cytokinů při podpoře osteoklastogeneze je tedy nepřímá a zprostředkovaná regulací osy RANK-RANKL-OPG (schéma 2).

Osteoblasty jsou buňky tvořící kosti pocházející z mezenchymální kmenové buňky v kostní dřeni [4]. Jsou umístěny na povrchu kostní matrice a produkují osteoid, který se skládá z proteinů kostní matrice. Osteoblasty také zprostředkovávají kalcifikaci osteoidu vylučováním vezikul matrix (osteoidu) a alkalické fosfatázy. Prekursor

Schéma 2 | Význam RANKL/RANK v aktivaci osteoklastu

Pokud se Th0 aktivuje na Th17, Th17 začne produkovat RANKL, který stimuluje aktivaci prekursoru osteoklastu (OPC). Th17 produkuje IL17A, který aktivuje dendritickou buňku a OPC. Ty pak produkcí prozánětlivých cytokinů TNF α , IL 6, IL1 blokuje funkci osteoblastů, tj snižují novotvorbu.



osteoblastů buňky jsou aktivovány inzulínu podobným růstovým faktorem (IGF1) a transformujícím růstovým faktorem beta (TGFβ). Diferenciace osteoblastu je stimulována osteogenními cytokiny, jako jsou kostní morfogenetické proteiny (BMP) a Wnt, a inhibován antagonisty Wnt (Frizzled a sklerostin). Diferenciace osteoblastů je řízena transkripčními faktory Runt-související transkripční faktor (Runx) 2 a Osterix. Zralé osteoblasty se začleňují do kosti a transformují se do osteocytů.

Osteocyty jsou nejhojnější buňky v kostech, mají dendritické výběžky, kterými se vzájemně spojují, aby vytvořily síť uvnitř kostní matrice [5]. Osteocyty jsou považovány za mechanosenzory, reagují také na důležité signální podněty (hormony, PTH, cytokiny) a regulují lokálně kostní remodelaci a modelaci. Zároveň produkují FGF23, hormon snižující hladinu plazmatických fosfátů. Tvoří tak největší endokrinní orgán v těle. Molekulární mechanismy, které zodpovídají za modelaci kosti, nebyly plně dosud objasněny, ale sklerostin, RANKL a OPG patří mezi nejdůležitější regulátory produkované osteocyty [6,7].

Kost a imunita

Hlavním představitelem osteoimunologie je osteoklast, ale existují i další imunokompetentní buňky, které do vzájemné interakce zasahují: např. B-lymfocyty vylučují osteoprotegerin (OPG), silný antiosteoklastogenní faktor, který zachovává kostní hmotu. Aktivované T-lymfocyty a B-lymfocyty však vylučují i proosteoklastogenní faktory, včetně RANKL, IL17A a TNFα podporující úbytek kostní hmoty při zánětlivých stavech, jako je revmatoidní artritida (RA). Nedostatek estrogenů stimuluje T-lymfocyty ke zvýšené produkci RANKL, TNFα a prozánětlivých cytokinů, jako jsou IL1, IL6, IL7 a IL17A, které zesilují kostní resorpci a přispívají k postmenopauzální osteoporóze. TNF a IL17A produkované T-lymfocyty přispívají ke ztrátě kostní hmoty také u hyperparatyreózy, zatímco produkce anabolického Wnt-ligandu (Wnt10b) T-lymfocyty podporuje za přítomnosti parathormonu (PTH) novotvorbu kosti [8].

Vliv vitamínu D a RANKL na regulaci imunitního a kostního systému

Vitamin D se klasicky uplatňuje u kalcium-fosfátového metabolismu, ale již delší dobu se ukazuje, že vitamin D významně ovlivňuje imunitní systém, který zasahuje do celého organismu. Osa vitamin D – RANKL je jedním z nejdůležitějších pojetí, která propojují imunitní a kostní systémy.

Vitamin D má mnohočetné imunosupresivní účinky. Jeho nedostatek je považován za rizikový faktor řady onemocnění, která se rozvíjejí na podkladě imunopatologických reakcí a jejich klinickými projevy jsou nejčast-

ěji autoimunitní onemocnění, a to nejen v oblasti autoimunitních endokrinopatií, kostních onemocnění, ale i neurodegenerativních onemocnění.

K přeměně vitamínu D do aktivní formy je nutný enzym 1α-hydroxyláza (CYP27B1) měnící 25(OH)D na 1,25(OH)₂D. Ten se nachází nejen v ledvinách, ale i v aktivních makrofázích, dendritických buňkách (DC) a v řadě dalších tkání. Tento enzym není regulován jen parathormonem a FGF23, ale i dalšími faktory, jako je IFNγ.

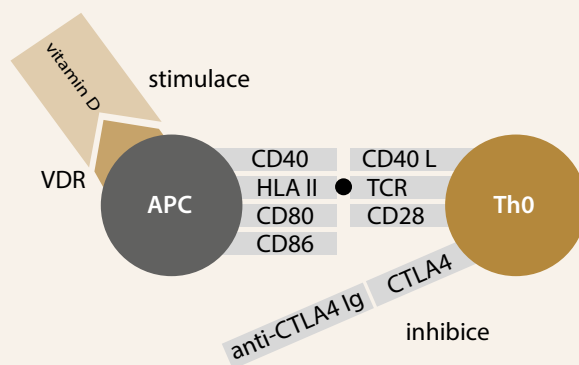
Receptor pro vitamin D (VDR) je přítomen ve všech buňkách imunitního systému, zvláště v profesionálních antigen prezentujících buňkách (APC) a aktivovaných T-lymfocytech [9]. VDR patří do rodiny steroidních jaderných receptorů transkripčních faktorů, do níž patří i receptory pro glukokortikoidy, tyreoidální hormony, pohlavní hormony, retinoidy, mastné kyseliny a eikosanoidy. Aktivací vitamínem D vytváří VDR heterodimery s retinoid-X-receptorem a váže se na vitamin D odpovídající element (VDRE) na DNA, jehož výsledkem je exprese nebo transkripce specifického genového produktu. Například odpočívající Th-lymfocyt (T-helper/pomocný) vyžaduje přítomnost 1,25(OH)₂D, aby došlo k jeho aktivaci antigenem a zároveň se zpětinásobí produkce VDR. Tato vazba vitamínu D je nutná při aktivaci prozánětlivé reakce a je nezbytná při rozvoji přirozené a adaptivní imunity.

Vitamin D aktivuje diferenciaci monocytů na makrofágy, blokuje uvolnění prozánětlivých cytokinů a chemokinů, ovlivňuje prezentaci antigenu T-lymfocytům (snížením exprese MHC-II molekul na jejich buněčném povrchu) [10].

Normální lidský makrofág je schopen sám syntetizovat 1,25(OH)₂D. Tento makrofág nese na povrchu škálu toll-like receptorů (TLR), které jsou schopny rozpoznat povrchové struktury patogenů. Na základně rozpoznání, zda jde o extra nebo intracelulární patogen, přenesou informaci do jádra, které začne produkovat cytokiny spe-

Schéma 3 | Imunitní synapse

Aktivace i inhibice Th0-lymfocytu probíhá přes APC (antigen prezentující buňku) za přítomnosti vitamínu D. Při jeho a nedostatku dojde k inhibici aktivace Th0. Th0 lze také inhibovat blokadou jednotlivých složek imunitní synapse (CTLA4, CD28, TCR, CD40L) Klinicky využívané jsou protilátky proti CTLA4.



cifické dle typu patogenu. Například při virové infekci je produkován IFN γ . U makrofágu kombinace aktivace VDR a TLR2/1 stimuluje expresi proteinu cathelicidinu, což je přirozené proteinové antibiotikum makrofágů, primárně účinkující například na *Mykobacterium tuberculosis*.

V přenosu informace z APC na naivní Th-lymfocyt je zapotřebí imunitní synapse (schéma 3).

V tomto procesu se uplatňuje celá řada antigenů, které mají své vazebné protějšky, a jejich antagonisté se mohou uplatnit při aktivaci naivního Th-lymfocytu a zpětně ovlivnit jak autoimunitu, tak remodelaci kosti. Takovým mechanismem působí například specifická protilátka proti CTLA4, která zablokuje signalizaci CD28 a aktivaci Th17-lymfocytu. Tím se zablokuje následná produkce RANKL. Neaktivované T-lymfocyty vylučují agonistu dráhy Wnt zvaného Wnt10b. Wnt moduluje mnoho aspektů fyziologie osteoblastů, včetně proliferace, diferenciaci, tvorby/mineralizace kostní matrice a apoptózy [11].

Vitamin D je zásadní aktivátor adaptivní imunitní odpovědi a bez dostatečného zásobení vitaminem D se T-lymfocyty při předložení antigenu APC dostatečně neaktivují. V momentě, v němž je T-lymfocytům prezentován cizí antigen, hledají přítomnost vitaminu D a není-li v dostatečném množství v okolí přítomen, T-lymfocyty se nejsou schopny aktivovat. Vliv vitaminu D na odpočívající Th-lymfocyty je minimální, mají téměř nedetekovatelný počet VDR, zatímco po aktivaci proliferace T-lymfocytů antigenem dochází k prudkému nárůstu počtu VDR [15]. Vitamin D podporuje diferenciaci T-regulačních lymfocytů a inhibuje produkci IL12, IFN γ , TNF α a expresi IL2, aktivovanými Th1-lymfocyty a cytokiny Th17A, Th17F, které vedou k cílené destrukci virem infikované či nádorové buňky.

Na druhé straně, vitamin D zvyšuje hladiny IL4, IL5, IL10 produkovány Th2 lymfocyty. Uvažuje se, že vitamin D může aktivovat přesmyk Th1-imunitní reakce na Th2-imunitní odpověď a blokovat poškození tkání vázané na Th1-mediovanou imunitní cytotoxickou odpověď. Vitamin D inhibuje produkci IL6, cytokinu stimuluji aktivaci Th17-lymfocytů, také důležitých při rozvoji autoimunity. Th17-lymfocyty mají nejen významnou roli při likvidaci určitých patogenů, ale jsou vázány také na poškození tkáně zánětem. Vitamin D má v komplexu výše uvedených dějů finálně efekt antiinfekční v rámci vrozené imunity a imunotoleranční efekt (snižuje riziko rozvoje autoimunitního procesu) [16].

RANKL je jednou z nedůležitějších molekul, které spojují imunitní a kostní systémy. Nejprve byl klonován jako člen velké rodiny (TNF) produkované T-lymfocyty aktivující dendritické buňky [17], což se ukázalo jako základní faktor pro diferenciaci osteoklastů [18]. Bylo prokázáno, že RANKL slouží v řadě imunitních funkcí.

RANKL-signalizace odhalila řadu imunitních signálních molekul a transkripčních faktorů, které jsou zahrnuty do regulace osteoklastogeneze [19]. Imunitní regulace osteoklastů je úzce spojena s patogenezi onemocnění, jako je např. revmatoidní artritida (RA), u níž dochází ke zvýšení aktivity osteoklastů. Osteoklasty stimuluji cytokiny Th1- a Th17-lymfocytů, které jsou zvýšeně produkovány u RA [20].

Dráha RANKL/RANK také hraje významnou roli ve vytvoření autotolerance T-lymfocytů v thymu (brzlíku). Brzlík je primární lymfoidní orgán specializovaný na rozvoj T-buňky [21]. V thymu je RANKL exprimován v maturujících T-lymfocytech atymálních buněk [22]. Tedy RANKL/RANK signály jsou potřebné pro vývoji tolerance T-lymfocytů k vlastním antigenům.

Nerovnováha Treg/Th17 lymfocytů je rozhodujícím činitelem v patogenezi [23]. Podskupina Th17 hraje důležitou roli při zánětu a destrukci kostí, ale byla popsána u různých nemocí, jako je diabetes, roztroušená skleróza a astma, což naznačuje, že konverze Foxp3 T-buněk na efektorové T-lymfocyty je zobecněný mechanismus, který je základem autoimunitních a alergických onemocnění [24].

Závěr

Pokrok v lékařské vědě a nutnost k pochopení biologických funkcí u multifunkčních orgánů, jako je kost, vede nutně k propojení řady vědních oborů. V tomto přehledu jsme se pokusili sjednotit poznatky a znalosti získané v každé disciplíně.

Osteoimunologie je dobrým příkladem takového interdisciplinárního propojení.

V tomto smyslu není divu, že osteoimunologie pokrývá stále širší pole, protože jakmile člověk uvidí zásadní souvislosti, je zřejmé, proč je zásadně důležité vyšetřit cokoli souvisejícího buď s kostí, nebo s imunologií z jednotného hlediska.

V budoucnu bude zajímavé mechanicky analyzovat a objasnit evoluční souvislosti vztahy mezi kostí a imunitním systémem. Adaptivní forma obratlovců byla umožněna vznikem pevné kostry nesené kostí a jistě se předpokládá, že prvky v kosti hrály zásadní roli ve vývoji vysoce pokročilé imunity.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Endokrinologický ústav – EÚ, 00023761) | Supported by MH CZ – DRO (Institute of Endocrinology – EÚ, 00023761)

Literatura

1. Arron JR, Choi Y. Bone versus immune system. *Nature* 2000; 408(6812): 535–536. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/35046196>>.

2. Takayanagi H. Osteoimmunology and the effects of the immune system on bone. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5(12): 667–676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2009.217>>.
3. Takayanagi H, Kim S, Koga T et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002; 3(6): 889–901. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1534-5807\(02\)00369-6](http://dx.doi.org/10.1016/s1534-5807(02)00369-6)>.
4. Long F. Building strong bones: molecular regulation of the osteoblast lineage. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 13(1): 27–38. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrm3254>>.
5. Kalajzic I, Matthews BG, Torreggiani E et al. In vitro and in vivo approaches to study osteocyte biology. *Bone* 2013; 54(2): 296–306. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2012.09.040>>.
6. Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M et al. Osteoimmunology: The Conceptual Framework Unifying the Immune and Skeletal Systems. *Physiol Rev* 2017; 97(4): 1295–1349. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00036.2016>>.
7. Ponzetti M, Rucci N. Updates on Osteoimmunology: What's New on the Cross-Talk Between Bone and Immune System. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 236. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00236>>.
8. Fuller K, Murphy C, Kirstein B et al. TNF α potently activates osteoclasts, through a direct action independent of and strongly synergistic with RANKL. *Endocrinology* 2002; 143(3): 1108–1118. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/endo.143.3.8701A>>.
9. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J et al. A Reverse J-Shaped Association of All-Cause Mortality with Serum 25-Hydroxyvitamin D in General Practice: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(8): 2644–2652. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-1176>>.
10. Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1 α (OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17(4): 453–456.
11. Bodine PV, Komm BS. Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7(1–2): 33–39. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11154-006-9002-4>>.
12. Sayegh MH. Finally, CTLA4Ig graduates to the clinic. *J Clin Invest* 1999; 103(9): 1223–1225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1172/JCI6952>>.
13. Nitta T, Ohigashi I, Nakagawa Y et al. Cytokine crosstalk for thymic medulla formation. *Curr Opin Immunol* 2011; 23(2): 190–197. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.coi.2010.12.002>>.
14. Takaba H, Morishita Y, Tomofuji Y et al. Fezf2 Orchestrates a thymic program of self-antigen expression for immune tolerance. *Cell* 2015; 163(4): 975–987. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.10.013>>.
15. Mathieu C, Van Etten E, Overbergh L et al. Vitamin D3 in Control of Immune Response. In: Geenen V, Chrousos G. *Immunoendocrinology in Health and Disease*. CRC Press 2004. ISBN-10: 0824750608. ISBN-13: 978-1840761436.
16. Blaney GP, Albert PJ, Proal AD. Vitamin D metabolites as clinical markers in autoimmune and chronic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 384–390. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04875.x>>.
17. Wong BR, Josien R, Lee SY et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med* 1997; 186(12): 2075–2080. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.186.12.2075>>.
18. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(7): 3597–3602. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.95.7.3597>>.
19. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(4): 292–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nri2062>>.
20. Sato K, Suematsu A, Okamoto K et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203(12): 2673–2682. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1084/jem.20061775>>.
21. Anderson G, Takahama Y. Thymic epithelial cells: working class heroes for T cell development and repertoire selection. *Trends Immunol* 2012; 33(6): 256–263. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2012.03.005>>.
22. Hikosaka Y, Nitta T, Ohigashi I et al. The cytokine RANKL produced by positively selected thymocytes fosters medullary thymic epithelial cells that express autoimmune regulator. *Immunity* 2008; 29(3): 438–450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2008.06.018>>.
23. Komatsu N, Okamoto K, Sawa S et al. Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into Th17 cells in autoimmune arthritis. *Nat Med* 2014; 20(1): 62–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nm.3432>>.
24. Bailey-Bucktrout SL, Martinez-Llordella M, Zhou X et al. Self-antigen-driven activation induces instability of regulatory T cells during an inflammatory autoimmune response. *Immunity* 2013; 39(5): 949–962. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.016>>.