

IMUNOPATOGENÉZA CHRONICKEJ ZÁPALOVEJ CHOROBY ČRIEV – ÚLOHA ILC BUNIEK

Immunopathogenesis of Chronic Inflammatory Bowel Disease – the Role of ILCs

Milan BUC

Imunologický ústav Lekárskej fakulty Univerzity Komenského, Bratislava, vedúci doc. MUDr. R. Imrich, DrSc.

Abstrakt

Chronická zápalová choroba čriev (IBD) je skupinou zápalových postihnutí gastrointestinálneho traktu, pričom jej hlavnými typmi sú Crohnova choroba (CD) a ulcerózna kolitída (UC). Počiatkový výskum príčin vzniku IBD sa zameriaval najmä na pochopenie úlohy adaptívnej imunity. CD sa tradične považovala za chorobu sprostredkovanú nadmernou aktivitou Th1-lymfocytov, kým UC za chorobu asociovanú s Th2 odpoveďou. S objavom prirodzených lymfoidných buniek (ILC) sa pohľad na patogenézu IBD prehodnotil. ILC bunky sa delia na tri skupiny: ILC1, ILC2 a ILC3. Každá z nich produkuje špecifické cytokíny, prostredníctvom ktorých uplatňuje svoje biologické funkcie. ILC1 bunky zabezpečujú obranu proti intracelulárnym baktériám, vírusom, protozoám a malignitám, ILC2 bunky sa významne podieľajú najmä na boji proti helmintom a ILC3 bunky majú kľúčovú úlohu v udržiavaní črevnej homeostázy a obrane proti extracelulárne parazitujúcim baktériám. Crohnovu chorobu charakterizuje transmúrálne zápal črevnej steny. Na imunopatologických procesoch sa okrem Th1-lymfocytov výrazne podieľajú aj ILC1 bunky prostredníctvom syntézy IFN- γ . Tento aktivuje cytotoxické T-lymfocyty, ktoré poškodzujú sliznicu čreva. K patologickému procesu prispievajú aj ILC3 bunky, najmä v dôsledku zníženej produkcie homeostatického cytokínu IL-22. Ulcerózna kolitída sa začína najčastejšie ako zápal konečníka a postupuje smerom nahor, zvyčajne do oblasti ľavého hrubého čreva. Na patogenetických procesoch sa síce podieľajú aj Th2-lymfocyty, omnoho výraznejšiu úlohu však majú ILC2 bunky, ktoré prostredníctvom syntézy cytokínov IL-5, IL-9 a IL-13 prispievajú k aktivácii eozinofilov, NKT buniek a k narušeniu integrity interepitelových spojení. K patologickým procesom pri UC prispievajú aj ILC3 bunky produkciou prozápalového IL-17 a zníženou syntézou homeostatického IL-22 (tab. 3, obr. 1, lit. 26). Text v PDF www.lekarskyobzor.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, ILC1, ILC2, ILC3 bunky, cytokíny, Th1, Th2-lymfocyty.
Lek Obz 2026, 75 (4): 138-142

Abstract

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) is a group of inflammatory disorders affecting the gastrointestinal tract, with Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) being the principal types. Early research into the causes of IBD primarily focused on understanding the role of adaptive immunity. CD was traditionally considered a disease mediated by excessive Th1 lymphocyte activity, whereas UC was regarded as being associated with a Th2-type immune response. With the discovery of innate lymphoid cells (ILC), the understanding of IBD pathogenesis has been re-evaluated. ILCs are classified into three groups, ILC1, ILC2, and ILC3. Each group produces specific cytokines through which they exert their biological functions. ILC1 cells provide defense against intracellular bacteria, viruses, protozoa, and malignancies, whereas ILC2 cells play a significant role particularly in the immune response against helminths, and ILC3 cells are crucial for maintaining intestinal homeostasis and for defense against extracellular bacteria.

Crohn's disease is characterized by transmural inflammation of the intestinal wall. In addition to Th1 lymphocytes, ILC1 cells significantly contribute to the immunopathological processes through the production of IFN- γ , which activates cytotoxic T-lymphocytes, leading to damage to the intestinal mucosa. ILC3 cells also contribute to the pathological process, particularly as a result of reduced production of the homeostatic cytokine IL-22.

Ulcerative colitis most commonly begins as inflammation of the rectum and spreads proximally, usually to the left side of the colon. Although Th2 lymphocytes participate in the pathogenic processes, ILC2 cells play a much more prominent role. Through the production of cytokines such as IL-5, IL-9, and IL-13, they contribute to the activation of eosinophils, NKT cells, and to the disruption of interepithelial junction integrity. ILC3 cells also contribute to the pathological processes in UC through the production of the pro-inflammatory cytokine IL-17 and the decreased synthesis of the homeostatic cytokine IL-22 (Tab. 3, Fig. 1, Ref. 26). Text in PDF www.lekarskyobzor.sk.

KEY WORDS: Crohn's disease, ulcerative colitis, ILC1, ILC2, and ILC3 cells, cytokines, Th1 and Th2 lymphocytes.
Lek Obz 2026, 75 (4): 138-142

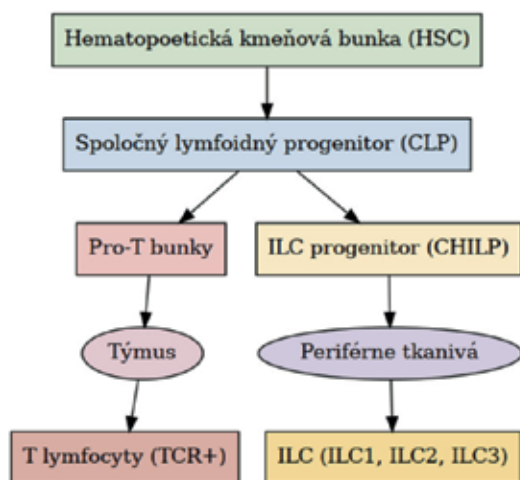
Chronická zápalová choroba čriev (IBD – *inflammatory bowel disease*) zahŕňa dve hlavné formy, a to Crohnovu chorobu (CD) a ulceróznu kolitídu (UC). Pri UC je zápal obmedzený na sliznicu hrubého čreva, zatiaľ čo pri CD je prítomný vo všetkých vrstvách črevnej steny a môže postihnúť ktorúkoľvek časť gastrointestinálneho traktu. Extraintestinálne prejavy choroby často zahŕňajú postihnutie kĺbov, kože, očí a obličiek. Okrem toho sa zvyšuje riziko vzniku iných autoimunitných chorôb, ako sú *psoriasis vulgaris*, ankylozujúca spondylitída či primárna sklerotizujúca cholangitída. Pacienti s chronickým priebehom choroby majú aj zvýšené riziko rakoviny hrubého čreva (1).

Etiológia IBD zostáva neznáma, ale súčasné údaje naznačujú, že choroba je spôsobená abnormálnou imunitnou odpoveďou proti mikroorganizmom črevnej flóry u geneticky predisponovaných jedincov. Raný výskum príčin vývoja IBD sa zameriaval najmä na pochopenie úlohy adaptívnej imunity v rozvoji imunopatologických procesov. Crohnovu chorobu sme dlho považovali za výsledok porúch prvého typu imunitných reakcií, v ktorých dominantnú úlohu majú pomocné Th1-lymfocyty, kým ulcerózna kolitída sa skôr považovala za chorobu, na patogenéze ktorej sa podieľajú Th2-lymfocyty (2, 3). S objavom prirodzených lymfoidných buniek (*innate lymphoid cells* – ILC) sa však pohľad na patogenézu IBD upravil.

ILC bunky patria k nedávno identifikovanej populácii buniek imunitného systému, ktoré prispievajú k obranyschopnosti organizmu. Pochádzajú zo spoločného lymfoidného progenitora v kostnej dreni (CLP), ktorú opúšťajú ako nezrelé bunky a následne dozrievajú na periférii (obr. 1).

Obrázok 1. Schéma diferenciácie ILC buniek a T-lymfocytov.

ILC bunky pochádzajú zo spoločného lymfoidného progenitora (CLP) v kostnej dreni. T-lymfocyty sa diferencujú tiež z CLP, ale migrujú do týmusu, kde sa z progenitorových T-buniek vyvíjajú zrelé T-lymfocyty. CLP bunky sa v kostnej dreni ďalej diferencujú na ILC progenitorové bunky (CHILP – common helper innate lymphoid progenitor), ktoré migrujú do periférnych tkanív, kde prebieha už záverečná špecifikácia na jednotlivé populácie ILC buniek: ILC1, ILC2 a ILC3.



Hoci sú vo všetkých tkanivách, najpočetnejšie sú zastúpené v koži, v dýchacom a gastrointestinálnom

trakte. Naopak, v periférnej krvi ich je relatívne málo (0,1 – 1 %). Morfológicky sa podobajú T-lymfocytom, ale nemajú ich antigénovo-špecifické receptory (TCR). Druhým významným rozdielom oproti lymfocytom adaptívnej imunity je, že sa neaktivujú v periférnych (sekundárnych) lymfoidných orgánoch a následne nemigrujú do tkanív a orgánov. Naopak, sú tam už primárne lokalizované a reagujú na podnety okamžite, a nie až po klonovej expanzii. Neaktivujú ich bunky prezentujúce antigén (APC), ale skôr rôzne stimuly vrátane cytokínov, alarmínov a hormónov, ktoré uvoľňujú stromové, epitelové a myeloidné bunky. ILC bunky teda dokážu okamžite produkovať potrebné hladiny cytokínov v periférnych tkanivách. Minimálne požiadavky na ich aktiváciu im umožňujú slúžiť ako prví respondenti v skorých fázach primárnej imunitnej odpovede, ako aj ako zdroje cytokínov v reakcii na jemné poruchy homeostatických procesov (4, 5).

V roku 1987 Mossman a Coffman identifikovali subpopulácie pomocných T-lymfocytov Th1 a Th2 (6). Neskôr, v roku 2005, bola opísaná ďalšia subpopulácia – Th17, a následne boli objavené tri ďalšie, pričom sa objasnili ich funkcie za fyziologických aj patologických podmienok (7, 8). Neskôr, keď sa objavili ILC bunky, sa zistilo, že majú podobné vlastnosti ako subpopulácie Th-lymfocytov. Táto skutočnosť umožnila rozdeliť ich do odlišných populácií, a to tiež na základe ich odlišnej syntézy a funkcie cytokínov ako pri pomocných T-lymfocytoch. Takto rozoznávame tri subpopulácie: ILC1, ILC2 a ILC3 (tab. 1). Z funkčného hľadiska sa ILC1 bunky podobajú Th1-lymfocytom, ILC2 bunky Th2-lymfocytom a ILC3 bunky Th17-lymfocytom (5, 9).

Tabuľka 1. Charakteristika ILC buniek.

Typ buniek	Hlavné cytokíny	Terčové patogény	Funkcia	Transkripčné faktory
ILC1	IFN- γ	Intracelulárne parazitujúce baktérie, vírusy	Aktivácia makrofágov a CTL	T-bet
ILC2	IL-4, IL-5, IL-13	Parazity	Podpora aktivity Th2-lymfocytov	GATA3 ROR α
ILC3	IL-17, IL-22	Extracelulárne parazitujúce baktérie	Udržiavanie črevnej bariéry	ROR γ 3

ILC1 bunky sa nachádzajú buď medzi epitelovými bunkami (ieILC1) alebo v *lamina propria* (LP ILC1). Svojimi vlastnosťami pripomínajú NK-bunky, na rozdiel od nich sú však menej cytotoxické a po aktivácii cytokínmi IL-2, IL-15 a IL-18 produkujú viac interferónu gama (IFN- γ). Tento následne aktivuje cytotoxické T-lymfocyty a makrofágy. Funkčne ILC1 bunky takýmto spôsobom prispievajú k obranyschopnosti hostiteľa proti určitým intracelulárnym baktériám, vírusom a parazitom a môžu sa tiež podieľať na imunitnom dohľade nad malignitami (10).

ILC2 bunky sú dôležité v boji proti helmintom. Tieto počas infestácie svojimi enzýmami poškadzujú

epitel, čo indukuje syntézu bariérových (epitelových) cytokínov IL-25, IL-33 a TSLP, ktoré následne aktivujú ILC2 bunky. Výsledkom je, že začnú produkovať efektorové cytokíny (IL-5, IL-9, IL-13 a IL-33), ktoré zabezpečia vypudenie červov a obnovu poškodeného epitelu (11).

ILC3 bunky sa na základe expresie prirodzených cytotoxických receptorov (*natural cytotoxicity receptors* – NCR) delia na dve subpopulácie. NCR-pozitívne bunky produkujú ako svoj hlavný cytokín IL-22, a preto ich niekedy zjednodušene označujeme ako ILC22 bunky. Naopak, tie ILC3 bunky, ktoré NCR neexprimujú a syntetizujú významné množstvá IL-17, opäť zjednodušene označujeme ako ILC17 bunky. IL-22 podporuje syntézu antimikrobiálnych látok a proliferáciu epitelových buniek, kým IL-17 aktivuje neutrofile, čím má kľúčovú úlohu v antibakteriovej imunite kože a slizníc (9).

Homeostáza čriev závisí od funkcie epitelovej bariéry, imunitnej tolerancie a dobre kontrolovaných zápalových reakcií a reakcií na hojenie rán. ILC bunky pomáhajú udržiavať túto krehkú rovnováhu rýchlou reakciou na lokálne podnety, bojom proti invazívnym patogénom, obnovou epitelovej bariéry a reguláciou procesov sprostredkovaných aktivitou buniek adaptívnej imunity. Ak sa však táto regulácia naruší, ILC bunky môžu prispievať k zápalu a poškodeniu tkaniva, ako sa to pozoruje aj pri IBD.

Crohnova choroba (CD) je chronický idiopatický zápal čreva charakterizovaný transmurálnym postihnutím črevnej steny, vrátane sliznice, svalovej vrstvy a serózy (1). CD sa začína ako zápalový proces *de novo*, ktorý v konečnom dôsledku spôsobí poškodenie epitelových buniek. V patogenéze dominuje zvýšená aktivita Th1-lymfocytov a MAIT buniek (12); k ich patologickej aktivite však výrazne prispievajú aj ILC1 bunky. V zapálenom ileu pacientov s CD sa zistila zvýšená prítomnosť ielLC1 aj LP ILC1 (13). Mnohé z nich majú vysoké hladiny granulyzínu, čo je molekula zodpovedná za lýzu baktérií a pritiažnutie monocytov do zápalového ložiska a ich diferenciaciu na prozápalové M1 makrofágy. Navyše ILC1 bunky svojou produkciou IFN-g aktivujú aj cytotoxické T-lymfocyty, ktoré tak isto poškodzujú sliznicu čreva. Na význam ILC1 buniek poukazuje aj nález pozitívnej korelácie medzi frekvenciou ILC1 buniek a závažnosťou endoskopického nálezu (14). Zaujímavosťou je aj skutočnosť, že u pacientov sú aj zvýšené cirkulujúce ILC1 bunky, pravdepodobne v dôsledku rediferenciácie ILC3 buniek na ILC1 bunky (15, 16).

K rozvoju zápalu prispieva aj nedostatočná funkcia ILC3 buniek vedúca k zníženej syntéze IL-22, ktorý za fyziologických okolností prispieva k udržiavaniu črevnej bariéry (16). Okrem produkcie cytokínov môžu ILC bunky interagovať aj s bunkami adaptívnej imunity, najmä T-lymfocytmi, ako aj epitelovými bunkami a fibroblastmi, čo spôsobí sekréciu väčšieho množstva zápalových mediátorov (9, 16). Výsledkom je reorganizácia tkaniva, t.j. zjazvenie a zhrubnutie tkaniva, čo môže viesť k striktúram, obštrukcii a potrebe chirurgického výkonu.

Vzhľadom na významnú úlohu ILC1 buniek v imunopatologických procesoch sprevádzajúcich CD sa v jej liečbe skúšalo terapeutické využitie monoklonovej protilátky (mAb) proti IFN- γ (fontolizumab), ktorý predstavuje hlavný cytokín produkovaný týmito bunkami. Jej podávanie však u pacientov nepreukázalo klinicky významnú účinnosť, hoci viedlo k zníženiu hladín C-reaktívneho proteínu (17, 18). Naopak, mAb namierená proti spoločnej podjednotke p40 cytokínov IL-12 a IL-23 (ustekinumab), ktorá inhibuje imunopatologické procesy sprostredkované Th1 a Th17 subpopuláciami, viedla ku klinickému zlepšeniu, čo podmienilo jej zavedenie do liečby tejto choroby (19) (tab. 2).

Tabuľka 2. Monoklonové protilátky v liečbe Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy.

Skupina	Názov mAb	Komerčný názov	Indikácie
Anti-TNF	Infliximab	Remicade	CD, UC
Anti-TNF	Adalimumab	Humira	CD
Anti-TNF	Certolizumab pegol	Cimzia	CD
Anti-IL-12/ IL-23	Ustekinumab	Stelara	CD, UC

Ulcerózna kolitída (UC) sa začína ako zápal rekta, ktorý sa šíri kontinuálne proximálnym smerom. Približne u polovice pacientov chorobné zmeny nepresahujú oblasť ľavého (resp. distálneho) hrubého čreva, kým u ostatných sa patologický proces rozšíri na celé hrubé črevo a v niektorých prípadoch aj na distálne ileum (pankolitída). Na rozdiel od CD sa pri UC netvoria striktúry a typicky nevzniká transmurálne postihnutie črevnej steny. Zápal sa klinicky aj morfológicky prejavuje edémom sliznice, hyperémiou a krvácaním; pri ťažšom priebehu dochádza k tvorbe ulcerácií, ktoré sú spojené so zvýšeným rizikom rozvoja kolorektálneho karcinómu. S výnimkou fulminantných foriem choroby je zápalový proces pri UC spravidla obmedzený na mukózu a submukózu (1, 20).

UC sa dlhodobo považovala za chorobu, na rozvoji ktorej sa podieľajú Th2-lymfocyty (2, 3). Novšie údaje však ukazujú, že v patogenetických procesoch budú mať významnejšiu úlohu ILC bunky, najmä ILC2 (11, 14). Tieto pôsobia na samom začiatku choroby a až následne sa zapájajú aj Th2- a Th22-lymfocyty.

V imunopatogenéze UC dochádza už v počiatočnej fáze choroby k poškodeniu intestinálneho epitelu. Jeho presná príčina zatiaľ nie je jednoznačne objasnená, pravdepodobne v ňom však má dominantnú úlohu dysbióza črevného mikrobiómu. Poškodené epitelové bunky následne uvoľňujú tzv. alarmíny, najmä IL-33, IL-25 a týmusový strómový lymfopoetín (TSLP), pričom kľúčovým mediátorom z tohto spektra je IL-33 (21, 22).

Za fyziologických podmienok IL-33 prispieva k udržiavaniu integrity interepitelových spojení, podporuje proliferáciu epitelových buniek a produkciu hlienu. Pri poškodení buniek sa IL-33 uvoľňuje do extracelulárneho priestoru, kde v submukóze aktivuje ILC2 bunky, ako aj viaceré ďalšie bunkové populácie, najmä mastocyty. Tie

následne začnú produkovať chymázu, tryptázu a predovšetkým prostaglandín E2, ktoré ďalej zosilňujú aktiváciu ILC2 buniek, čo vedie k zvýšenej syntéze cytokínov IL-5, IL-6, IL-9 a IL-13 (23). IL-5 pôsobí ako diferenciacný a aktivačný faktor pre eozinofily, ktoré svojím hlavným bázickým proteínom poškodzujú črevný epitel, čo vedie k vzniku ulcerácií (7, 8). IL-9 podporuje aktiváciu mastocytov, ktoré predstavujú významný zdroj faktora nekrotizujúceho nádory (TNF). Tento cytokín následne indukuje zápalové procesy, najmä prostredníctvom aktivácie neutrofilov, ktorých cytotoxické produkty prispievajú k poškodeniu epitelu čreva. IL-9 sa zároveň priamo podieľa na narušení integrity interepitelových spojení. Význam Th9-lymfocytov pri rozvoji imunopatologických procesov dokladá aj korelácia medzi ich aktivitou a závažnosťou choroby (24, 25). IL-13 aktivuje NKT bunky, ktoré sa pri UC nachádzajú v submukóze vo zvýšenom počte a prostredníctvom svojej cytotoxickéj aktivity poškodzujú epitel. Okrem toho IL-13 podporuje apoptózu epitelových buniek a prispieva k rozvoľneniu interepitelových spojení (26).

Z uvedenej predstavy o imunopatogenéze UC vyplýva aj skutočnosť, že len približne tretina pacientov odpovedá na liečbu anti-TNF protilátkami. Hoci je TNF významným mediátorom zápalových procesov, pri UC nepredstavuje rozhodujúci patogénny faktor, keďže sa na rozvoji choroby podieľajú aj ďalšie cytokíny, predovšetkým IL-33 a IL-9 (23, 24).

Aktivované ILC2 bunky exprimujú aj HLA-molekuly druhej triedy a kostimulačné molekuly (11), čím vytvárajú podmienky na vznik Th2-lymfocytov, ktoré prostredníctvom svojich cytokínov ďalej prehľbujú zápalový proces; obdobným mechanizmom môžu aktivovať aj B-lymfocyty, čo vedie k produkcii autoprotilátok charakteristických pre UC (tab. 3).

Tabuľka 3. Protilátky pri zápalových chorobách čreva.

Protilátka	Izotyp	UC (%)	CD (%)	Zdraví (%)
pANCA	IgG	30 – 70	25	> 5
ASCA	IgG/IgA	6 – 14	40 – 70	–
I2	IgA	–	50	–
OmpC	IgA	–	55	–
CBir1-flagelín	IgG	6	50	8

pANCA - perinukleárne protilátky proti cytoplazme neutrofilov (proti látke proti myeloperoxidáze); ASCA - protilátky proti *Saccharomyces cerevisiae*; OmpC - Outer membrane porin C; CBir1 a I2 - antigény *Pseudomonas fluorescens*.

Na udržiavanie zápalových procesov pri UC sa napokon podieľajú aj ILC3 bunky, ktoré sa aktivujú v dôsledku translokácie mikrobiálnych produktov. Pri chronickej aktivácii produkujú IL-17, ktorý aktivuje neutrofile a zosilňuje zápalovú infiltráciu. Tým prispieva k perzistencii zápalu a k progresívnemu poškodeniu tkaniva. ILC3 bunky sú zároveň zdrojom homeostatického cytokínu IL-22, pri UC je však jeho produkcia výrazne znížená, čo vedie k obmedzenej reparácii poškodeného črevného epitelu (9, 15).

Na záver možno skonštatovať, že pri Crohnovej chorobe má kľúčovú úlohu nadmerná aktivita ILC1 buniek v kombinácii s nedostatočnou funkciou ILC3 buniek, kým pri ulceróznej kolitíde dominuje aktivita ILC2 buniek.*

* Autor vyhlasuje, že všetky použité postupy boli v súlade s etickými normami príslušnej etickej komisie.

Konflikt záujmov: Autor práce vyhlasuje, že nemá žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. KIŇOVÁ S, ĎURIŠ I. Zápalové ochorenia pľúc. S. 636 – 639. In: Kiňová S, Hulín I, et al. Interná medicína (Eds). Pro Litera 2013.
2. MANNON PJ. Immunologic diseases of the gastrointestinal tract. S. 959 – 971. In: Rich RR. Clinical Immunology. Principles and practice. 6. Elsevier 2023.
3. BUC M. Crohnova choroba a ulcerózna kolitída – súčasný pohľad na genetickú determináciu, imunopatogenézu a biologickú liečbu. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2017; 66: 189 – 197.
4. WALKER JA, JILLIAN L, BARLOW JL, et al. Innate lymphoid cells – how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 75 – 87.
5. ARTIS D, SPITS H. The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 2015; 17: 293 – 301.
6. MOSMANN TR, COFFMAN RL. Th1 and Th2 cells: Different patterns of lymphokine functional properties. *Annu Rev Immunol* 1989; 7: 145 – 173.
7. ABBAS AK, LICHTMAN, AH, PILAI S. Cellular and molecular immunology. 10. Philadelphia: Elsevier, 2022, 570 s.
8. BUC M. Základná a klinická imunológia. 2. Veda: Bratislava 2023, 790 s.
9. ANNUNZIATO F, ROMAGNANI C, ROMAGNANI S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 626 – 635.
10. SIMONI Y, NEWELL EW. Dissecting human ILC heterogeneity: more than just three subsets. *Immunology* 2018; 153 (3): 297 – 303.
11. OLIPHANT CJ, HWANG YY, WALKER JA, et al. MHCII-mediated dialog between group 2 innate lymphoid cells and CD4(+)T cells potentiates type 2 immunity and promotes parasitic helminth expulsion. *Immunity* 2014; 41 (2): 283 – 295.
12. WEI L, CHEN Z, LV Q. Mucosal-associated invariant T cells display both pathogenic and protective roles in patients with inflammatory bowel diseases. *Amino Acids* 2023; 55 (12): 1819 – 1827.
13. YAO X, MA K, ZHU Y, et al. Innate lymphoid cells in inflammatory bowel disease. *Cells* 2025; 14: 825 – 851.
14. CEREMIA A, ARANCIBIA-CÁRCAMO CV. Innate lymphoid cells in intestinal inflammation. *Front Immunol* 2017; 8: 1296.
15. CELLA M, GAMINI R, SÉCCA C, et al. Subsets of ILC3-ILC1-like cells generate a diversity spectrum of innate lymphoid cells in human mucosal tissues. *Nat Immunol* 2019; 20: 980 – 991.
16. LI M, WANG Z, JIANG W, et al. The role of group 3 innate lymphoid cell in intestinal disease. *Front Immunol* 2023; 14: 1171826.
17. REINISCH W, DE VILLIERS W, BENE L, et al. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 233 – 242.
18. GORSKI D, LAZO REL, DE SOUZA D, et al. Biological therapy and small molecules for adults with Crohn's disease: systematic review

-
- and network meta-analysis. *J Human Pharmacol Drug Ther* 2025; 45: 587 – 559.
19. SANDBORN WJ, GASINK CH, LONG-LONG GAO L, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 1519 – 1528.
20. MLKVÝ P, BUNGANIČ I. Gastroenterológia. S. 366 – 402. In: Špániková B, Špánik S, et al. (Eds): *Praktická medicína*. Solen: Bratislava 2013.
21. LEUNG JM, DAVENPORT M, WOLFF MJ, et al. IL-22-producing CD4+ cells are depleted in actively inflamed colitis tissue. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 1 – 18.
22. WU B, SU S, YUWEI LI Y, et al. Dysregulated programmed cell death of intestinal epithelial cells in ulcerative colitis: Molecular mechanisms and novel therapeutic interventions (Review). *Int J Mol Med* 2025; 56 (6): 230 – 45.
23. KOBORI A, YAGI Y, IMAEDA H, et al. Interleukin-33 expression is specifically enhanced in inflamed mucosa of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2010; 45: 999 – 1007.
24. TIAN L, LI Y, ZHANG J, et al. IL-9 promotes the pathogenesis of ulcerative colitis through STAT3/SOCS3 signaling. *Biosci Rep* 2018; 38 (6): BSR20181521.
25. VYAS SP, GOSWAMI R. A Decade of Th9 Cells: Role of Th9 Cells in Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol* 2018; 9: 1139.
26. GIUFFRIDA P, CAPRIOLI F, FACCIOTTIN F, et al. The role of interleukin-13 in chronic inflammatory intestinal disorders. *Autoimmun Rev* 2019; 18 (5): 549 – 555.

Do redakcie došlo 8. 12. 2025.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. MUDr. Milan Buc, DrSc.
Imunologický ústav LFUK
Odborárske nám. 14
813 72 Bratislava 1
E-mail: milanbuc@fmed.uniba.sk