



Proteína 3 contendo um domínio NACHT, porção C-terminal rica em repetições de leucina e de domínio pirina e LL-37: valor prognóstico de novos biomarcadores em pneumonia adquirida na comunidade

Chuanan Zhu^{1,a}, Yingfan Zhou^{2,b}, Jiabin Zhu^{3,c}, Ye Liu^{1,d}, Mengyi Sun^{1,e}

1. Department of Clinical Laboratory, Jining No.1 People's Hospital, Jining, Shandong, China.
 2. Jining City Psychiatric Hospital, Jining, Shandong, China.
 3. Department of Neurology, West Hospital of Shandong Provincial Hospital, Jining, Shandong, China.
- a. <http://orcid.org/0000-0002-5941-2793>
b. <http://orcid.org/0000-0001-8933-2236>
c. <http://orcid.org/0000-0001-6003-7014>
d. <http://orcid.org/0000-0002-4955-9273>
e. <http://orcid.org/0000-0002-7709-299X>

Recebido: 10 janeiro 2019.

Aprovado: 18 março 2019.

Trabalho realizado no Department of Clinical Laboratory Shandong, Jining No.1 People's Hospital, Jining, Shandong, China.

RESUMO

Objetivo: Este estudo teve como objetivo determinar os níveis séricos de proteína 3 contendo um domínio NACHT, porção C-terminal rica em repetições de leucina e de domínio pirina (NLRP3) e catelicidina LL-37, bem como investigar sua importância prognóstica em pneumonia adquirida na comunidade (PAC). **Métodos:** Este estudo prospectivo incluiu 76 pacientes com PAC. Foram obtidos dados demográficos e características clínicas. Os níveis séricos de NLRP3 e LL-37 foram determinados por meio do teste ELISA. A correlação entre NLRP3 e LL-37 foi estimada por intermédio da análise de Spearman. A associação entre NLRP3 e LL-37 com 30 dias de taxa de sobrevida e de mortalidade foi avaliada pela curva de Kaplan-Meier e análise de regressão logística.

Resultados: Os níveis séricos de NLRP3 estavam elevados, enquanto os níveis de LL-37 apresentaram redução significativa em pacientes com PAC grave. Observou-se correlação significativa entre os níveis séricos de NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC. Pacientes com níveis elevados de NLRP3 e níveis reduzidos de LL-37 exibiram maior taxa de sobrevida em 30 dias e de mortalidade quando comparados com aqueles com níveis inferiores de NLRP3 e LL-37. **Conclusões:** Pacientes com PAC grave tendem a apresentar níveis séricos elevados de NLRP3 e níveis reduzidos de LL-37, o que pode ser utilizado como um potencial biomarcador prognóstico.

Descritores: Pneumonia adquirida na comunidade; Prognóstico; Biomarcadores ; Estudo prospectivo.

INTRODUÇÃO

A pneumonia é reconhecida como um importante problema de saúde pública e uma das causas mais comuns de hospitalização e de morte ao redor do mundo, sendo classificada como pneumonia adquirida na comunidade (PAC) ou pneumonia adquirida em hospital, de acordo com o ambiente de infecção.^(1,2) Doenças pulmonares parenquimatosas que ocorrem fora de um ambiente hospitalar têm sido tradicionalmente categorizadas como PAC, apresentando significante morbidade e mortalidade. A incidência de PAC varia de 0,33% a 4,6% ao ano na população idosa, dependendo das condições de comorbidade e gravidade da PAC.⁽³⁻⁵⁾ Avanços nos cuidados médicos têm permitido uma sobrevida aos pacientes com PAC grave, porém, para a maioria deles, as melhorias nos tratamentos são imperceptíveis.⁽⁶⁾ Portanto, a busca por melhores biomarcadores é um tópico importante.

Até o momento, vários biomarcadores séricos foram descobertos para prever a gravidade da doença e o prognóstico para pacientes com PAC. Por exemplo, Kolditz et al.⁽⁷⁾ realizaram um estudo prospectivo para demonstrar que o cortisol sérico prediz a mortalidade e a

doença crítica em pacientes com PAC, independentemente dos escores clínicos e dos biomarcadores inflamatórios. Angus et al.⁽⁸⁾ descobriram que os níveis do grupo de alta mobilidade sérica box 1 eram maiores em pacientes com PAC do que em controles saudáveis e estavam associados com a mortalidade. Além disso, Zhang et al.⁽⁹⁾ identificaram o peptídeo natriurético cerebral tipo N-terminal pro-B como um preditor efetivo dos eventos adversos cardíacos em pacientes com PAC, o que foi positivamente correlacionado com a gravidade da doença.

O peptídeo de defesa do hospedeiro LL-37, um fragmento do precursor hCAP18 da proteína catelicidina, foi previamente identificado como um potente regulador da resposta inflamatória.⁽¹⁰⁾ Além das propriedades anti-infecciosas, o LL-37 também regula a secreção e a liberação de várias citocinas inflamatórias pelas células imunes. Jiao et al.⁽¹¹⁾ mostraram que o LL-37 deteriorou a asma via ativação de eosinófilos interagindo com células brônquio-epiteliais. Ademais, LL-37 exibiu melhora da sobrevida de camundongos sépticos por meio da exibição de piroptose de macrófagos, produção de citocinas inflamatórias e crescimento bacteriano.⁽¹²⁾

Endereço para correspondência:

Mengyi Sun. Department of Clinical Laboratory, Jining No.1 People's Hospital, Jining, Shandong, 272000, China.

Tel.: +86 0537-6056666. E-mail: mengyisun@126.com

Apoio financeiro: Nenhum.

No entanto, a expressão e a significância clínica do LL-37 na patogênese da PAC ainda não são claras.

O NLRP3 tem um importante papel no processo inflamatório em várias doenças e diversos processos biológicos.⁽¹³⁾ Estudos mostram que o NLRP3 se eleva em razão de inflamação induzida por lesão e, então, é ativado, podendo promover pneumonia.⁽¹⁴⁾ No entanto, poucos estudos enfocam na significância clínica de NLRP3 sérico em pacientes com PAC. O presente estudo tem como objetivo investigar a expressão de LL-37 e NLRP3 em pacientes com PAC, buscando oferecer mais informações sobre essa doença e gerar novos alvos para o tratamento de PAC.

MÉTODOS

População do estudo

Este estudo prospectivo incluiu 76 pacientes com PAC e 50 controles saudáveis, entre janeiro de 2015 e dezembro de 2016, no Jining No.1 People's Hospital. A PAC foi diagnosticada com base em sintomas do trato respiratório inferior e confirmada com radiografia torácica em 24 horas a partir da internação. Os pacientes com pneumonia associada a cuidados de saúde e aqueles com doenças autoimunes foram excluídos. O índice de gravidade de pneumonia (PSI) foi utilizado para classificar os pacientes nas classes leve/moderada (PSI classe de risco I-III) ou grave (PSI classe de risco IV-V), conforme previamente descrito.⁽¹⁵⁾ Todos os protocolos experimentais foram aprovados pelo Comitê de Ética do Jining No.1 People's Hospital. E todos os participantes assinaram um termo de consentimento.

Coleta de dados

A avaliação de base incluiu idade, sexo, tratamento antimicrobiano antes do estudo, sintomas clínicos, dados laboratoriais, escore de PSI e mortalidade durante 30 dias de acompanhamento.

Teste de laboratório

As amostras de sangue foram coletadas dentro de 24 horas a partir da internação e armazenadas a -70 °C. A contagem de glóbulos brancos (LEU) foi determinada pelo laboratório do hospital. O teste ELISA foi realizado com kits comerciais para quantificação da proteína C-reativa (CRP; Roche Diagnostics, Almere, The Netherlands), NLRP3 (Shanghai Sunred Biological Technology Co., Ltd., Shanghai, China) e LL-37 (Hycult Biotechnology, Uden, The Netherlands), de acordo com o protocolo do fabricante.

Análise estatística

Variáveis contínuas foram apresentadas como média $\pm$ desvio-padrão, se normalmente distribuídas, ou como média, caso não normalmente distribuídas, e comparadas por meio do teste de Wilcoxon-Mann-Whitney, enquanto as comparações entre os grupos de variáveis categóricas foram realizadas usando o teste do qui quadrado. A análise de coeficiente de correlação de Spearman foi realizada para determinar a relação entre os níveis séricos de NLRP3 e LL-37. O método

de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a análise de sobrevida. A correlação entre CRP, NLRP3 e LL-37 sérico e mortalidade em 30 dias foi feita utilizando análise de regressão logística multivariada. Em todas as análises, o valor- $p < 0,05$ foi considerado significativo. As análises estatísticas foram realizadas com o SPSS, versão 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

RESULTADOS

Características dos pacientes

Foram incluídos no estudo 76 pacientes com PAC, cujos dados demográficos e características clínicas estão ilustrados na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre os pacientes com PAC leve/moderada e grave com relação à idade, ao sexo, ao tratamento antimicrobiano antes do estudo e aos sintomas clínicos. Pacientes com PAC grave exibiram níveis séricos mais elevados de PCR, leucócitos e NLRP3, níveis reduzidos de LL-37 e maior taxa de PSI IV-V e de mortalidade durante os 30 dias de acompanhamento quando comparados com aqueles que apresentaram PAC leve/moderada ($p < 0,05$).

Análise de correlação dos níveis séricos de NLRP3 e LL-37

Foram comparados também os níveis séricos de NLRP3 e LL-37 entre pacientes com PAC e controles saudáveis. O teste ELISA indicou níveis séricos mais altos de NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC do que em controles saudáveis ($p < 0,05$) (Figura 1A). A análise de correlação de Spearman revelou uma correlação negativa entre os níveis séricos de NLRP3 e LL-37 ($p < 0,05$) (Figura 1B).

Relação entre NLRP3 e LL-37 e parâmetros clínicos

Para determinar a significância clínica de NLRP3 e LL-37, todos os pacientes foram classificados em grupos de NLRP3 e LL-37 alto/baixo, de acordo com valores médios ou medianos. Conforme a Tabela 2, os pacientes com níveis elevados de NLRP3 ou reduzidos de LL-37 apresentaram níveis mais altos de PCR, leucócitos e mortalidade durante os 30 dias de acompanhamento quando comparados com pacientes com níveis séricos mais baixos de NLRP3 e mais altos de LL-37 ($p < 0,05$). Além disso, observou-se um maior número de pacientes das classes I-III (PSI ≤ 90 pontos) e IV-V (PSI > 90 pontos) entre os níveis elevados de NLRP3 e mais baixos de LL-37 quando comparados com pacientes com níveis mais baixos de NLRP3 ou mais elevados de LL-37 ($p < 0,05$).

Associação entre NLRP3 e LL-37 e taxa de sobrevida em 30 dias e de mortalidade

Avaliou-se também a relevância prognóstica de NLRP3 e LL-37 sérico em pacientes com PAC. As curvas de sobrevida Kaplan-Meier revelaram que pacientes com níveis mais altos de NLRP3 ou LL-37 apresentaram taxa de sobrevida menor do que aqueles com níveis mais baixos de NLRP3 ou LL-37 ($p < 0,05$) com base no teste de classificação de log (Figura 1C).

Em seguida, realizou-se a regressão logística multivariada de acordo com os resultados apresentados. Conforme a Tabela 3, os níveis elevados de NLRP3

e os níveis reduzidos de LL-37 foram intimamente associados com a mortalidade em 30 dias em pacientes com PAC (Tabela 4).

Tabela 1. Informações clínicas básicas de todos os pacientes.

Variáveis	PAC leve/moderada (n=41)	PAC grave (n=35)
Idade média, anos	59,3 ± 10,1	61,7 ± 12,6
Sexo, masculino: feminino	24: 17	20: 15
Antibióticos recebidos antes do tratamento, n (%)	21 (52,5)	16 (45,7)
Sintomas, n (%)		
Febre	19 (46,3)	18 (51,4)
Tosse	15 (36,6)	15 (42,8)
Escarro	13 (31,7)	12 (34,2)
Falta de ar	9 (21,9)	9 (25,7)
Dor no peito	6 (14,6)	7 (20,0)
Laboratório		
PCR, mg/L	63 (25-180)	130,5 (81-235)*
Leucograma, 10 ⁹ /mL	9,3 (7,1-14,4)	13,1 (10,2-17,5)*
NLRP3, ng/mL	31 (20-45)	49 (38-60)*
LL-37, ng/mL	132 (87-195)	86 (39-124)*
PSI, n (%)		
I-III	41 (100)	0 (0)
IV-V	0 (0)	35 (100)*
Mortalidade durante 30 dias de acompanhamento, n (%)	7 (17,0)	12 (34,2)*

* $p < 0,05$.

Tabela 2. Resultados clínicos em pacientes com PAC com alto/baixo nível sérico de LL-37 ou NLRP3.

Variáveis	Baixo LL-37 (n=39)	Alto LL-37 (n=37)	Baixo NLRP3 (n=38)	Alto NLRP3 (n=38)
Idade média, anos	59,6 ± 10,5	61,5 ± 11,8	60,3 ± 11,2	61,1 ± 12,3
Sexo, masculino: feminino	23: 16	21: 16	23: 15	21: 17
Antibióticos recebidos antes do tratamento, n (%)	19 (48,7)	18 (48,6)	18 (47,4)	19 (50,0)
Sintomas, n (%)				
Febre	20 (51,3)	17 (45,9)	17 (44,8)	20 (52,6)
Tosse	14 (35,9)	16 (43,2)	14 (36,8)	16 (42,1)
Escarro	13 (33,3)	12 (32,4)	12 (31,2)	13 (34,2)
Falta de ar	8 (20,5)	10 (27,0)	8 (21,1)	10 (26,3)
Dor no peito	7 (17,9)	6 (16,2)	5 (13,2)	8 (21,1)
Laboratório				
PCR, mg/L	137 (83-235)	68 (25-174)*	60 (25-169)	135 (84-235) [#]
Leucograma, 10 ⁹ /mL	12,9 (11,2-17,5)	9,3 (7,1-14,5)*	8,7 (7,1-13,8)	13,5 (11,0-17,5) [#]
NLRP3, ng/mL	50 (40-60)	30 (20-43)*	142 (90-195)	73 (39-120) [#]
PSI, n (%)				
I-III	11 (28,2)	30 (81,1)*	32 (84,2)	9 (23,6) [#]
IV-V	28 (71,8)	7 (18,9)*	6 (15,8)	29 (76,3) [#]
Mortalidade durante 30 dias de acompanhamento, n (%)	13 (33,3)	6 (16,2)*	5 (13,2)	14 (36,8) [#]

* $p < 0,05$, comparado com o grupo de LL-37 baixo; [#] $p < 0,05$, comparado com o grupo de NLRP3 baixo.

Tabela 3. Correlação entre níveis séricos de NLRP3 e LL-37 com 30 dias de mortalidade para pacientes com PAC por análise de regressão multivariada logística.

	Wald	Odds ratio	IC 95%	Valor-p
PCR	1,037	1,014	(0,852-1,243)	0,174
NLRP3	13,970	1,146	(1,067-1,231)	<0,001
LL-37	14,600	0,947	(0,921-0,974)	<0,001
PSI	0,765	1,574	(0,687-2,039)	0,421

IC: intervalo de confiança.

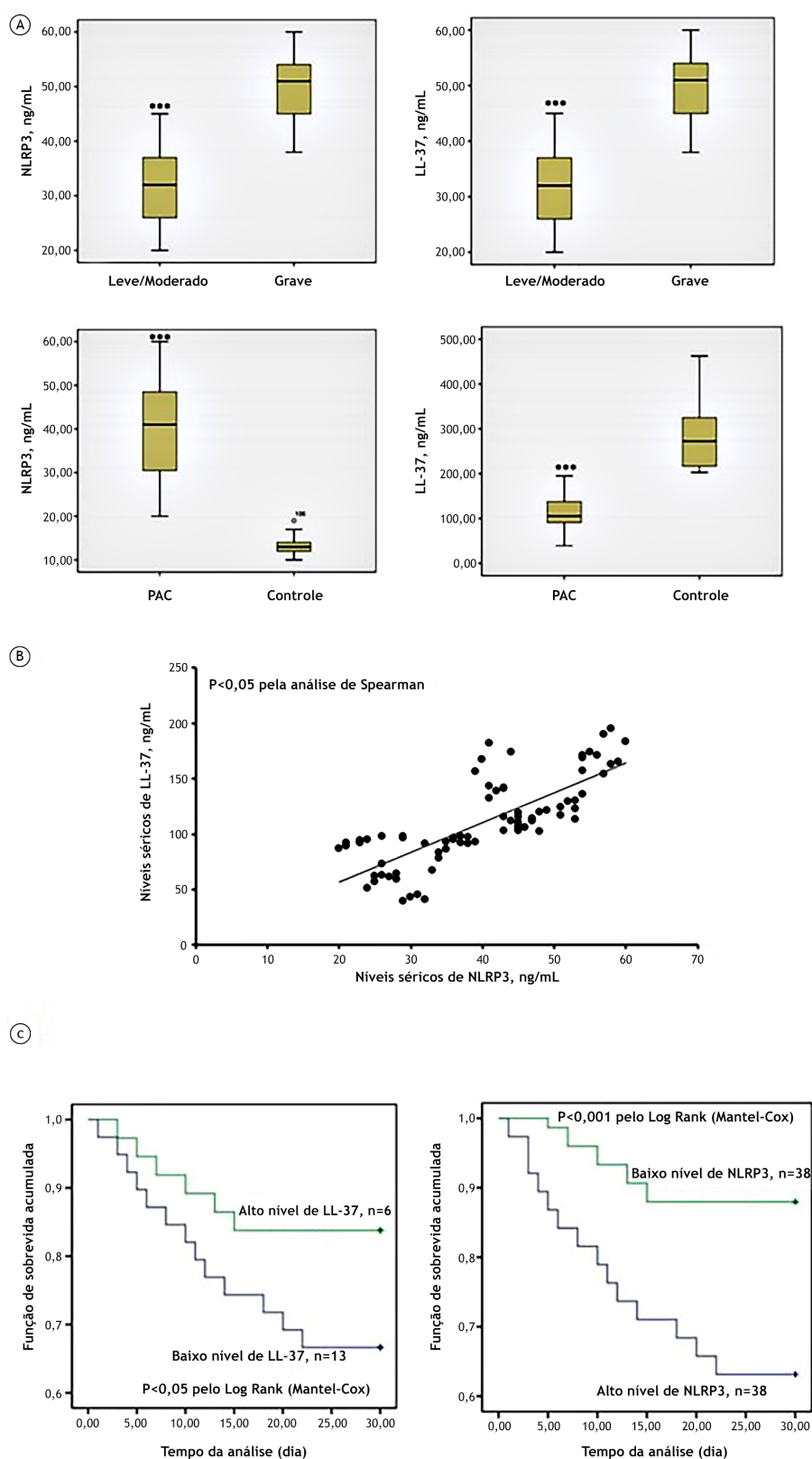


Figura 1. (A) Níveis séricos de NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC (n=76) e controles saudáveis (n=50), e os níveis em pacientes com PAC leve/moderada (n=41) ou grave (n=35), determinado por ELISA. * $p < 0,05$ vs. grupo controle; (B) Análise de correlação entre NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC usando análise de correlação de Spearman; (C) Curva de sobrevivência de Kaplan-Meier para pacientes com PAC com baixos e altos níveis de NLRP3 ou LL-37.

Tabela 4. Resultados Clínicos em pacientes com PAC com alto/baixo nível sérico de NLRP3.

Variável	Baixo NLRP3, n=38	Alto NLRP3, n=38
Idade média, anos	60,3 ± 11,2	61,1 ± 12,3
Sexo, masculino:feminino	23: 15	21: 17
Antibióticos recebidos antes do tratamento, n (%)	18 (47,4)	19 (50,0)
Sintomas, n (%)		
Febre	17 (44,8)	20 (52,6)
Tosse	14 (436,8)	16 (42,1)
Catarro	12 (31,2)	13 (34,2)
Falta de ar	8 (21,1)	10 (26,3)
Dor no peito	5 (13,2)	8 (21,1)
Laboratório		
PCR, mg/L	60 (25-169)	135 (84-235)*
Leucócitos, 10 ⁹ /mL	8,7 (7,1-13,8)	13,5 (11,0-17,5)*
LL-37, ng/mL	142 (90-195)	73 (39-120)*
PSI, n (%)		
I-III	32 (84,2)	9 (23,6)*
IV-V	6 (15,8)	29 (76,3)*
Mortalidade durante acompanhamento de 30 dias, n (%)	5 (13,2)	14 (36,8)*

* $p < 0,05$, comparado com o grupo de baixo cortisol.

DISCUSSÃO

A PAC é uma doença infecciosa comum associada com significativa morbidade e maior taxa de mortalidade, impondo uma ameaça à saúde humana ao redor do mundo.^(4,16,17) Nos dias atuais, o diagnóstico inicial de PAC inclui, principalmente, sintomas respiratórios e sinais gerais, o que pode não ser um reflexo preciso da condição. Embora lesões pulmonares invisíveis sejam precisamente localizadas com fluoroscopia, os métodos torácicos atualmente utilizados de tomografia e radiografia torácicas são radioativos e muito caros.⁽¹⁸⁾ Existe, portanto, uma necessidade urgente da descoberta e validação de novos biomarcadores séricos para PAC.

A PCR é uma proteína de fase aguda produzida pelas células hepáticas, altamente envolvida em processos inflamatórios.⁽¹⁹⁾ Os níveis séricos de PCR são geralmente baixos em pessoas saudáveis, mas o estímulo por estresse, tais como infecção e dano ao órgão ou tecido, pode desencadear um aumento significativo de PCR sérica, o que não é susceptível a antibióticos, má nutrição, glicocorticoides ou imunossupressores.⁽²⁰⁾ A PCR é o biomarcador mais utilizado no diagnóstico e no tratamento de PAC por causa de seu baixo custo e sua alta sensibilidade à inflamação.^(21,22) No presente estudo, os níveis de PCR estavam altamente expressos em pacientes com PAC grave quando comparados com pacientes com PAC leve/moderada.

O papel de NLRP3 no processo inflamatório, incluindo pneumonia, tem sido demonstrado por várias pesquisas. Van Lieshout et al.⁽²³⁾ mostraram que o inflamassoma NLRP3 prejudica a defesa do hospedeiro durante pneumonia letal em camundongos. Também foi encontrado que o *staphylococcus aureus* α -hemolisina pode mediar a virulência por meio da ativação do inflamassoma NLRP3 em camundongos com pneumonia.⁽²⁴⁾ No entanto, apesar desses estudos,

poucas outras pesquisas demonstraram a significância clínica de NLRP3 em pacientes com PAC. Os resultados deste estudo revelam, pela primeira vez, que o NLRP3 sérico foi significativamente regulado em pacientes com PAC quando comparados com controles saudáveis, bem como em pacientes com PAC grave quando comparados aos pacientes com PAC leve/moderada. Investigações adicionais elucidaram que pacientes com níveis elevados de NLRP3 apresentaram níveis séricos mais elevados de PCR e mais baixos de LL-37, maior número de leucócitos e mortalidade em 30 dias.

O LL-37 é o único membro da família catelicidina que é clivada a partir de um polipeptídeo antimicrobiano catiônico de 18 kDa. Além da sua ampla atividade antimicrobiana, o LL-37 tem papel fundamental na modulação imune e na cicatrização de feridas, além de ser antitumoral.^(25,26) Foi comprovado que o LL-37 é significativamente sub-regulado em crianças com pneumonia.⁽²⁷⁾ Hou et al.⁽²⁸⁾ também mostraram que o LL-37 pode inibir a inflamação induzida por LTA, bem como suprimir o desenvolvimento de pneumonia em camundongos. No entanto, ainda não é claro se os níveis séricos de LL-37 estavam associados com o prognóstico de pacientes com PAC. Observou-se que os níveis séricos de LL-37 em pacientes com PAC, especialmente com PAC grave, também foram significativamente sub-regulados, e pacientes com LL-37 mais baixos apresentaram uma menor taxa de sobrevivência. O presente estudo também tem algumas limitações: a população do estudo é limitada e os mecanismos pelos quais NLRP3 e LL-37 afetam a PAC continuam desconhecidos. Todas essas limitações requerem mais estudos para confirmação.

Em conclusão, conduziu-se um estudo prospectivo para investigar a significância clínica de NLRP3 e LL-37 em pacientes com PAC. Os resultados mostraram que

NLRP3 estava significativamente elevado, enquanto LL-37 estava significativamente sub-regulado em pacientes com PAC. Além disso, ambos foram correlacionados com o prognóstico dos pacientes com PAC. Este estudo oferece evidências clínicas adicionais e um entendimento mais profundo do papel de NLRP3 e LL-37 em PAC.

REFERENCES

- Ottosen J, Evans H. Pneumonia: challenges in the definition, diagnosis, and management of disease. *Surg Clin North Am*. 2014;94(6):1305-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2014.09.001>. PMID:25440125.
- National Clinical Guideline Centre. Pneumonia: diagnosis and management of community- and hospital-acquired pneumonia in adults. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
- Fry AM, Shay DK, Holman RC, Curns AT, Anderson LJ. Trends in hospitalizations for pneumonia among persons aged 65 years or older in the United States, 1988-2002. *JAMA*. 2005;294(21):2712-9. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.294.21.2712>. PMID:16333006.
- Yu H, Rubin J, Dunning S, Li S, Sato R. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia in the Medicare fee-for-service population. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(11):2137-43. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.04208.x>. PMID:23110409.
- Thomas CP, Ryan M, Chapman JD, Stason WB, Tompkins CP, Suaya JA, et al. Incidence and cost of pneumonia in medicare beneficiaries. *Chest*. 2012;142(4):973-81. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-1160>. PMID:22406959.
- Van Werkhoven CH, Postma DF, Oosterheert JJ, Bonten MJ. Antibiotic treatment of moderate-severe community-acquired pneumonia: design and rationale of a multicentre cluster-randomised cross-over trial. *Neth J Med*. 2014;72(3):170-8. PMID:24846935.
- Kolditz M, Höffken G, Martus P, Rohde G, Schütte H, Bals R, et al. Serum cortisol predicts death and critical disease independently of CRB-65 score in community-acquired pneumonia: a prospective observational cohort study. *BMC Infect Dis*. 2012;12(1):90. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-12-90>. PMID:22501026.
- Angus DC, Yang LH, Kong L, Kellum JA, Delude RL, Tracey KJ, et al. Circulating high-mobility group box 1 (HMGB1) concentrations are elevated in both uncomplicated pneumonia and pneumonia with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2007;35(4):1061-7. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000259534.68873.2A>. PMID:17334246.
- Zhang S, Zhang HX, Lin RY, Zhang SM, Xu ZY. Predictive role of NT-pro BNP for adverse cardiac events in community-acquired pneumonia: a retrospective study. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(7):14411-7.
- Mihailovic PM, Lio WM, Yano J, Zhao X, Zhou J, Chyu KY, et al. The cathelicidin protein CRAMP is a potential atherosclerosis self-antigen in ApoE(-/-) mice. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187432. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0187432>. PMID:29091929.
- Jiao D, Wong CK, Tsang MS, Chu IM, Liu D, Zhu J, et al. Activation of eosinophils interacting with bronchial epithelial cells by antimicrobial peptide LL-37: implications in allergic asthma. *Sci Rep*. 2017;7(1):1848. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-02085-5>. PMID:28500314.
- Hu Z, Murakami T, Suzuki K, Tamura H, Reich J, Kuwahara-Arai K, et al. Antimicrobial cathelicidin peptide LL-37 inhibits the pyroptosis of macrophages and improves the survival of polybacterial septic mice. *Int Immunol*. 2016;28(5):245-53. <http://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxv113>. PMID:26746575.
- Shao BZ, Xu ZQ, Han BZ, Su DF, Liu CJFP. NLRP3 inflammasome and its inhibitors: a review. *Front Pharmacol*. 2015;6:262. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2015.00262>. PMID:26594174.
- Kitur K, Prince A. *Staphylococcus aureus* activation of NLRP3 inflammasome and necroptosis through MLKL exacerbates pneumonia. *FASEB J*. 2015;29(1).
- Welte T. Risk factors and severity scores in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: prediction of severity and mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31(1):33-47. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-011-1272-4>. PMID:21533875.
- Torres A, Cillóniz C, Blasi F, Chalmers JD, Gaillat J, Dartois N, et al. Burden of pneumococcal community-acquired pneumonia in adults across Europe: a literature review. *Respir Med*. 2018;137:6-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2018.02.007>. PMID:29605214.
- Tichopad A, Roberts C, Gembula I, Hajek P, Skoczynska A, Hryniewicz W, et al. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in the Czech Republic, Hungary, Poland and Slovakia. *PLoS One*. 2013;8(8):e71375. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0071375>. PMID:23940743.
- Tan D, Fu Y, Xu J, Wang Z, Cao J, Walline J, et al. Severe adenovirus community-acquired pneumonia in immunocompetent adults: chest radiographic and CT findings. *J Thorac Dis*. 2016;8(5):848-54. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2016.03.38>. PMID:27162658.
- Newling M, Sriharan L, Baeten D, Den Dunnen J. P080 C-reactive protein: not only a marker, but also a cause of inflammation through metabolic reprogramming of human macrophages. In: 38th European Workshop for Rheumatology Research; 2018 Feb 22-24; Geneva, Switzerland. Switzerland: EWRR; 2018. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-EWRR2018.97>.
- Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front Immunol*. 2018;9:754. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>. PMID:29706967.
- Andersen SB, Baunbæk Egelund G, Jensen AV, Petersen PT, Rohde G, Ravn P. Failure of CRP decline within three days of hospitalization is associated with poor prognosis of Community-acquired Pneumonia. *Infect Dis*. 2017;49(4):251-60. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2016.1253860>. PMID:27887037.
- Chou SC, Ko HW, Lin YC. CRP/IL-6/IL-10 single-nucleotide polymorphisms correlate with the susceptibility and severity of community-acquired pneumonia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2016;20(12):732-40. <http://dx.doi.org/10.1089/gtmb.2016.0156>. PMID:27705004.
- Van Lieshout MHP, Vos AF, Dessing MC, Porto APNA, Boer OJ, Beer R, et al. van der Poll. ASC and NLRP3 impair host defense during lethal pneumonia caused by serotype 3 *Streptococcus pneumoniae* in mice. *Eur J Immunol*. 2018;48(1):66-79. <http://dx.doi.org/10.1002/eji.201646554>. PMID:28971472.
- Kebaier C, Chamberland RR, Allen IC, Gao X, Broglie PM, Hall JD, et al. *Staphylococcus aureus* α -hemolysin mediates virulence in a murine model of severe pneumonia through activation of the NLRP3 inflammasome. *J Infect Dis*. 2012;205(5):807-17. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jir846>. PMID:22279123.
- Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease. *J Immunol*. 2013;191(10):4895-901. <http://dx.doi.org/10.1049/jimmunol.1302005>. PMID:24185823.
- Xhindoli D, Pacor S, Benincasa M, Scocchi M, Gennaro R, Tossi A. The human cathelicidin LL-37: a pore-forming antibacterial peptide and host-cell modulator. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1858(3):546-66. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbame.2015.11.003>. PMID:26556394.
- Albanna EAM, Ali YF, Elakashnia RAM. Immunology, vitamin D and LL-37 in children with pneumonia. *Egypt J Pediatr Allergy Immunol*. 2010;8(2):81-6.
- Hou M, Zhang N, Yang J, Meng X, Yang R, Li J, et al. Antimicrobial peptide LL-37 and IDR-1 ameliorate MRSA pneumonia in vivo. *Cell Physiol Biochem*. 2013;32(3):614-23. <http://dx.doi.org/10.1159/000354465>. PMID:24021961.