

# Receptory Toll-podobne – nowe znaczniki w immunologii

## Toll Like Receptors – a novel markers in immunology

BEATA TOKARZ-DEPTUŁA, PAULINA NIEDŹWIEDZKA, WIESŁAW DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego

### Streszczenie

Opisano i scharakteryzowano 13 TLR, podając ich budowę oraz drogi działania. Przedstawiono najbardziej charakterystyczne wzorce molekularne patogenów (PAMP), swoiście wiążące się z poszczególnymi TLR. Omówiono wpływ i rolę tych receptorów na układ odpornościowy (UO), w tym także w zakażeniach bakteryjnych i wirusowych.

**Słowa kluczowe:** TLR, wzorce molekularne patogenów – PAMP

### Summary

Thirteen TLR have been described and characterised, including their structure and the way in which they act. The most typical molecular patterns of pathogens (PAMP) have been described, specifically linked to various TLRs. The role and effect of TLR on immune system have been discussed, including involvement of the receptors in bacterial and viral infections.

**Key words:** TLR, molecular patterns of pathogens – PAMP

© *Alergia Astma Immunologia*, 2006, 11(1): 23-28

www.mediton.pl/aai

Nadesłano: 01.09.2005

Zakwalifikowano do druku: 30.09.2005

**Adres do korespondencji / Address for correspondence**

Wiesław Deptuła

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego, ul. Felczaka 3a, 71-412 Szczecin

tel. (91) 444 16 05/07, fax. (91) 444 16 06

e-mail: kurp13@sus.univ.szczecin.pl

### Wprowadzenie

Osiągnięcia nauk immunologicznych w ostatnich kilku latach łączą się z odkrywaniem mechanizmów wpływających na efektywność układu odpornościowego (UO). Opisano i scharakteryzowano receptory rozpoznające patogeny – PRR (*pathogen recognition receptors*), dla których ligandami są struktury egzogenne pochodzące z zarazków (*lipopolisacharyd* – LPS, *peptydoglikan* – PGN, białka szoku termicznego – HSP – *heat shock protein*) [1] oraz struktury endogenne pochodzące z makroorganizmów (produkty rozpadu martwych komórek, HSP), a które określane są jako wzorce molekularne związane z patogenami – PAMP (*pathogen associated molecular patterns*) [2,3,4].

Do „najmłodszych” znaczników, które tworzą receptory PRR, należą TLR (*Toll-like-receptors* – receptory Toll-podobne), stanowiące ważny element aktywujący i pobudzający głównie odporność wrodzoną (naturalną)\*, ale także i nabytą [5,6,7]. Receptory te występują u ssaków, w tym u człowieka, i są homologiczną „wersją” wcześniej wykrytego receptora Toll, scharakteryzowanego po raz pierwszy u muszki owocowej, który bierze udział w jej embriogenezie, a u jej osobników dorosłych warunkuje odporność przeciwwzakaźną, głównie przeciwwgrzybiczą [1].

Obecnie opisano 13 TLR (TLR1-TLR13) [8]. Dziewięć z nich [9] ze względu na powinowactwo do specyficznych ligand zgrupowano w 5-ciu podrodzinach: TLR2 (TLR1, TLR2, TLR6 lub TLR1 i TLR2 oraz TLR2 i TLR6 – głównie wykazujące powinowactwo do bakterii), TLR3 (wykazujące powinowactwo do RNA wirusów), TLR4 (wykazujące powinowactwo do bakterii, HSP, taksolu oraz wirusów RNA), TLR5 (wykazujące powinowactwo do flageliny) oraz TLR9 (TLR7, TLR8, TLR9 – wykazujące powinowactwo do RNA i DNA wirusów). Wykazano, że TLR po połączeniu się z różnymi ligandami (PAMP), aktywizują odporność poprzez indukcję i syntezę wielu cytokin prozapalnych oraz w wyniku zwiększenia ekspresji antygenów zgodności tkankowej (MHC), jak też cząstek kostymulujących występujących na komórkach UO [2,5,6,13]. Według wielu autorów [5,6,8,12] już opisanie i scharakteryzowanie tych trzynastu TLR pozwoliło na poznanie wielu brakujących ogniw we wciąż tajemniczym mechanizmie odporności przeciwwzapałnej. Dane o tych

\* Przyjmuje się, że odporność ta u ssaków warunkowana-tworzona jest poprzez cytokino- i chemokino-zależną odporność komórek UO, perforyno-zależną aktywność komórek NK, cytotoksyczną rolę dopełniacza niezależną od przeciwciała, fagocytozę oraz nie-swoistą reaktywność limfocytów T wobec wirusów [10,11].

receptorach (TLR) dostarczyły wielu faktów stwarzających możliwość nowego spojrzenia na obronność organizmu gospodarza w wyniku oddziaływania patogenów [5,6]. Przyjmuje się, że poznanie mechanizmów efektorowych reakcji odpornościowych i sygnałów transdukcyjnych w komórkach UO, w wyniku połączenia PAMP z TLR, to bez wątpienia „nowa jakość” w immunologii [5,6,12]. Należy sądzić, że jeszcze bardziej szczegółowe poznanie w przyszłości roli TLR w mechanizmach reakcji z PAMP, w tym PAMP zarazków, będzie ważnym elementem do odnalezienia nowych, innowacyjnych rozwiązań w walce z zakażeniami oraz nowych dróg do polepszania profilaktyki i terapii ciężkich chorób zakaźnych występujących u zwierząt i wielu milionów ludzi [5,6,12,13].

### Miejsce występowania i budowa TLR

TLR są transmembranowymi znacznikami występującymi na błonach (głównie TLR2,4,5), a także w cytoplazmie komórek (głównie TLR3,7,8,9). Charakteryzują się swoistym konserwatywnym, przejawiającym się występowaniem tych samych elementów strukturalnych, np: domeny TIR (Toll/IL-1R domain) [2,4]. U ssaków stwierdzono, że występują one na powierzchni komórek UO (głównie: TLR1 na limfocytach B; TLR2 na monocytach, neutrofilach i komórkach DC; TLR3 oraz TLR8 i 9 na komórkach DC; TLR4 na leukocytach krwi; TLR5 na monocytach i komórkach DC; TLR6 na leukocytach i makrofagach; TLR7 na makrofagach, komórkach DC i granulocytach; TLR9 na monocytach i komórkach DC pochodzenia plazmocytoidalnego; TLR10 tylko na limfocytach B i komórkach DC), na komórkach nabłonkowych przewodu pokarmowego i oddechowego, śródbłonku naczyń, w tym naczyniach krwionośnych skóry, adipocytach, kardiomiocytach, fibroblastach oraz komórkach śledziony, nerki, grasicy, płuc i mikrogleju [3,4,8,9,10,13,19,20]. Taka lokalizacja powoduje, że receptory te mają dużą możliwość kontaktu z wieloma dostającymi się do makroorganizmów zarazkami i łączenia się z ich PAMP (tab. I). Prowadzi to do zainicjowania ukierunkowanej modulacji reakcji obronnych w organizmie gospodarza [21] i stawia je w rzędzie jednych z ważniejszych naturalnych elementów, które stymulują i aktywizują układ odpornościowy [18] wobec ogromnej ilości różnych związków pochodzących między innymi z bakterii, wirusów i grzybów (tab. I).

Analizując budowę 13 opisanych do tej pory TLR, można stwierdzić, że u wszystkich jest ona podobna, chociaż rola ich w układzie odpornościowym jest różna. Są one zbudowane z glikoprotein o masie molekularnej od 90-115 kDa [2,9,18] i składają się z części zewnątrzkomórkowej utworzonej przez domeny z powtórzeniami bogatymi w leucynę – LRR (*Leucine Rich Repeats*) [4], które rozpoznają PAMP [22] oraz z części przezbłonowej i wewnątrzcytoplazmatycznej – podobnej do występującej w receptorach dla interleukiny 1(IL-1) [4,5]. Na C-ter-

minalnym końcu TLR ułożone są jednostki cysteiny niezbędne do regulacji przekazywania sygnału i transdukcji [4,18,23,24], natomiast na ich N-terminalnym końcu występuje długi, składający się z 31 aminokwasów – region flankujący [4,23]. Zarejestrowano także rozpuszczalną formę TLR4 we krwi i tkankach [26] oraz analogiczną formę TLR2 występującą w surowicy i mleku człowieka [25].

### Rola TLR w odporności przeciwwakaźnej

Wykazano, że **TLR1** łącząc się min. z peptydoglikanem (PGN) bakterii (tab. I), wzmacnia odporność organizmu poprzez białko cytoplazmatyczne A 20 i TNF (*tumor necrosis factor*), które to substancje aktywizują ubikwitynę, makrofagi oraz czynnik transkrypcyjny (jądrowy) (NF- $\kappa$ B – *nuclear factor kappa B*) [14]. To podwyższenie aktywności immunologicznej poprzez ten receptor, następuje zwykle w obecności lub w połączeniu z TLR2 [12].

**TLR2** łącząc się z PAMP wielu zarazków (tab. I), a także z receptorami CD (receptory różnicowania), występującymi między innymi na komórkach UO – szczególnie CD 11a/CD18, CD11b/CD18, CD14 oraz TLR1 i TLR6, wzbudza nie tylko wobec nich odporność (tab. I), ale także wobec *Bacteroides subtilis* i *Yersinia sp.* [27]. Przyjmuje się, że ta możliwość (tab. I) wzbudzania odporności, w tym odporności naturalnej, wynika z jego budowy oraz faktu, że funkcjonuje on często jako dimer z TLR6, a nawet z TLR1 [4,28,29]. U ludzi wykazano, że LPS bakterii Gram-ujemnych, a w szczególności ich lipid A, poprzez TLR2, przy współdziałaniu TLR4 i cząsteczek CD80 i CD86, wzmacnia syntezę TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-12, chemokin oraz oddziałuje na czynnik jądrowy NF- $\kappa$ B w komórkach UO [30]. Stąd uważa się [31], że TLR2 jest głównym receptorem wśród TLR, tym bardziej, że bierze on dodatkowo udział wraz z TLR3 i TLR4 w stymulacji kinaz białkowych komórek makroorganizmów zainfekowanych bakteriami Gram-dodatnimi [32].

W przypadku **TLR3** wykazano, że po związaniu się między innymi z wirusami RNA oraz innymi zarazkami (tab. I), głównie poprzez limfocyty T i komórki DC [33], aktywuje on UO. Dowiedziono także jego udziału w stresie oksydacyjnym [34] i w zwiększaniu ekspresji innych TLR na komórkach DC, ale i na granulocytach obojętnochłonnych (PMN) oraz komórkach NK (*natural killer*) [12,13]. Podano też, że jest on ważnym elementem głównie przy stymulacji makroorganizmu różnymi adiuwantami biologicznymi [35].

**TLR4** po połączeniu się z PAMP wielu zarazków (tab. I), „zwiększa” odporność [34] poprzez podwyższenie syntezy TNF- $\alpha$ , IL-1 oraz IL-12 [13,30]. Wykazano, że receptor ten dopiero łącznie ze znacznikami CD14 i C-D11b/CD18 może połączyć się z fimbriami bakteryjnymi, PGN bakterii Gram-ujemnych, kwasami uronowymi bakterii Gram-dodatnich, a także białkami wirusa RSV i bakteryjnymi białkami HSP – doprowadzając do

Tabela I. TLR i ich ligandy w zarazkach [1,2,4-9,13,15-17,20,21,26,28,29,33,34,39,41-43,46-49,53-55]

TLR	Zarazki	Ligandy (PAMP)
TLR1	Bakterie w tym prątki i krętki Neisseria meningitidis	Peptydoglikan (PGN), lipoarabinomannan, lipopeptydy, lipoproteiny, modulina, LPS Czynniki rozpuszczalne
TLR2	Bakterie G+ i G-, w tym Streptococcus pneumoniae, Streptococcus aureus, meningokoki i Leptospira interrogans, Anaplasma phagocytophilum Porphyromonas gingivialis Prątki gruźlicze i niegruźlicze, w tym Mycobacterium lepreae, avium oraz mykoplazmy, w tym Mycoplasma hyopneumoniae i fermentas Neisseria sp. Pseudomonas aeruginosa, krętki, w tym Treponema pallidum i Borrelia burgdorferii Chlamydia muridarum Grzyby, w tym Candida albicans Wirus cytomegalii, HSV1 Wirus odry	PGN, LPS, kwas lipotejchowy, modulina, HSP, poryny Nietypowy LPS  Lipoarabinomannan, glikolipidy, lipopeptydy  Poryny Polimer kwasu mannourynowego LPS, Glikolipidy  Nie określono (prawdopodobnie składniki ściany komórkowej) Zymosan Nieznane Hemaglutynina
TLR2/ TLR6	Mykoplazmy Drożdże Bakterie G+ Staphylococcus sp. Wirus RSV	Lipopeptydy i proteiny Zymosan PGN Modulina Białko fuzyjne F
TLR3	Birna, reowirusy i wirus zachodniego Nilu Wirus RSV i cytomegalii myszy (MCMV) Bakterie G-	dsRNA Białko nieokreślone LPS
TLR4	Bakterie G-, w tym Salmonella sp. i Yersinia sp. oraz Anaplasma phagocytophilum, Bakterie G+, w tym Bacillus anthracis oraz Bordetella pertussis Mycobacterium tuberculosis i bovis  Chlamydia pneumoniae Wirus MMTV Wirus RSV Birna i reowirusy Wirus cytomegalii	LPS (lipid A), otoczka polisacharydowa, HSP, białka fimbrii  Kwas lipotejchowy, HSP, białka fimbrii, czynnik komórkowy związany z labilnością HSP60 Białko osłonki Białko fuzyjne F dsRNA Białko fuzyjne F i białko osłonki
TLR5	Bakterie G+ i G-, w tym Legionella pneumophila	Flagellina bakterii G-, białko 55kD bakterii G+
TLR6	Bakterie G+, w tym Borrelia burgdorferii Mycobacterium tuberculosis Mykoplazmy, w tym Mycoplasma hyopneumoniae Grzyby	PGN, lipoproteiny, modulina, proteina A, kwas lipotejchowy Składniki ściany komórkowej Lipopeptydy Zymosan
TLR7	Birna i reowirusy, wirus grypy A oraz RSV, HIV i VSV	Pochodne imidazolu oraz małe jednostki antywirusowe, dsRNA, ssRNA
TLR8	Birna i reowirusy, wirus grypy A, RSV oraz HIV i VSV	Pochodne imidazolu oraz małe jednostki antywirusowe, dsRNA, ssRNA
TLR9	Bakterie oraz wirusy w tym wirusy HSV-1, HSV-2, RSV, MCMV Mycobacterium tuberculosis, Chlamydia sp.	LPS, PGN, lipoproteiny i niemetylowane CpG DNA wirusów i bakterii, ssRNA Składniki ściany komórkowej
TLR10	Nieznane	Nieznane (białka bakterii uropatogennych?)
TLR11	E. coli – uropatogenne szczepy	Nieznane
TLR12	Nieznane	Nieznane
TLR13	Nieznane	Nieznane

aktywacji UO [34]. Te ostatnie białka (HSP) charakterystyczne zarówno dla organizmów bakteryjnych, jak i organizmów gospodarza, mają między innymi zdolność przyspieszania dojrzewania komórek DC, co stwarza dodatkową platformę oddziaływania tych TLR poprzez komórki DC na odporność [4]. Dowiedzono też, że zanim LPS bakterii zwiąże się z TLR4, musi dojść do jego połączenia się z receptorem CD14, a wtedy dojdzie do złączenia się

tego kompleksu z glikoproteiną adapterową – MD-2, występującą na powierzchni makrofagów, co stanowi kompleks łączący się z PAMP tych bakterii [16,36]. Udowodniono, że TLR4 poprzez oddziaływanie na mechanizm białek Fas-FasL, bierze udział w patogenezie przewlekłego zapalenia stawów, w tym także w reumatyzmie u ludzi [24]. Znacznik ten wpływa również na proces starzenia i kształtowania się komórek somatycznych oraz rozwój



kości u myszy [37], jak też wzmacnia odporność skóry [38]. Receptor ten ma także zdolność łączenia się z taksolem u roślin [12], który stosowany jest jako lek przeciwnowotworowy u ssaków, w tym również u ludzi. Doświadczalnie wykazano, iż w organizmach ssaczy pozbawionych TLR4, wskutek obniżonej syntezy cytokin i chemokin, dochodzi do osłabionej odpowiedzi immunologicznej wobec wielu zarasków (tab. I).

**TLR5** jest szczególnym typem receptora, gdyż jako jedyny z tej rodziny wiąże flagellinę – białko bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych (tab. I), zwiększa w wyniku aktywacji monocytów, komórek DC i NK oraz limfocytów T odporność makroorganizmów [4,12,13,34,39]. Badania wykazały, że znacznik ten posiada dużo, bo aż 20 powtórzeń LRR, a region wiążący flagellinę znajduje się na LRR 14 [2,4,40]. Stwierdzono, że taka jego budowa powoduje zwiększoną produkcję wielu cytokin, w tym głównie TNF- $\alpha$  i IL-6, a także molekuł kostymulujących CD80 i CD86 występujących na komórkach DC, co wydatnie zwiększa aktywność UO i u ssaków wzmacnia wiele etapów odpowiedzi immunologicznej [12,39].

W przypadku **TLR6** stwierdzono, że po jego połączeniu się z PAMP wielu zarasków (tab. I) zwiększa i aktywizuje on odporność u ssaków poprzez podwyższenie aktywności limfocytów B, monocytów i komórek NK [13].

**TLR7** i **TLR8** są elementami aktywizującymi UO z tym, że w przypadku TLR7 zwiększenie odporności następuje poprzez aktywację komórek B oraz DC pochodzenia mieloidalnego, zaś w przypadku TLR8 głównie poprzez monocyty oraz częściowo komórki NK i T [13]. Wykazano, że receptor TLR7, choć także i TLR8, posiada zdolność nie tylko do wiązania bliżej nieokreślonych małych jednostek przeciwwirusowych (*small antiviral compounds*) [4,16], ale także wirusów z rodziny Birna i Reoviridae oraz wirusów grypy, RSV i HIV [4,34,41,42]. Przyjmuje się, że u myszy naturalnym receptorem dla tych wirusów jest znacznik TLR7, zaś u człowieka znacznik TLR7 i TLR8 [42].

Odnośnie **TLR9** stwierdzono, że po połączeniu się z różnymi ligandami (tab. I), w tym z niemetylowanymi CpGDNA (*cytosine-phosphate-guanosine DNA*) wielu zarasków, a także RNA wirusów, dochodzi do zwiększonej aktywności głównie DC i syntezy IL-12 oraz aktywizacji komórek B, PMN, MN (monocyty, makrofagi) i NK [12,13,43]. Znacznik ten u ludzi poprzez receptor BCR na limfocytach B wpływa i warunkuje przebieg schorzeń autoimmunologicznych [9,15]. Doświadczalnie wykazano [44,46], że w przypadku zablokowania genu receptora TLR9 dochodzi do hamowania proliferacji wobec białek w niemetylowanej sekwencji CpG DNA, które są dwudziestokrotnie częściej spotykane w bakteryjnym DNA w porównaniu do ssaków [44]. Z tego też względu TLR9 ssaków będzie częściej aktywowany przez bakteryjne DNA, co powoduje, że tworzy się u nich

naturalny mechanizm obronny wobec organizmów bakteryjnych, które tak często kolonizują makroorganizmy. Nadal jednak nie jest wiadomo, czy to bakteryjne DNA wiąże się bezpośrednio z receptorem TLR9, czy też dzieje się to w inny sposób, np. poprzez ligandy wewnątrzkomórkowe [19,44]. Ostatnio wykazano [45], że TLR9 raczej zlokalizowany jest głównie we wnętrzu komórki – w retikulum endoplazmatycznym – i dlatego tak silnie aktywizuje UO wobec bakterii pasożytujących wewnątrzkomórkowo. Takimi wewnątrzkomórkowymi receptorami zbliżonymi do receptorów Toll-podobnych są także specyficzne związki NOD1 i NOD2 (*nucleotide – binding oligomerization domain*) [47], opisane w cytozolu bakterii i komórkach makroorganizmów, przypominające domeny TLR bogate w leucynę (LRR), a które wykazują duże powinowactwo między innymi do PGN bakterii, co stwarza potencjalne możliwości stymulacji UO makroorganizmów przez te receptory [34,47,48,49]. Ostatnio wykazano, że NOD2 może być proteiną wpływającą negatywnie na ścieżkę sygnałną TLR2 [26].

W przypadku **TLR10** stwierdzono jedynie, że występuje on u ludzi na limfocytach B [51], zaś u myszy na prekursorowych komórkach DC pochodzenia limfoidalnego oraz neutrofilach i eozynofilach [13] i zakłada się, że aktywizuje on UO poprzez te komórki.

Natomiast odnośnie **TLR11** wykazano, że występuje on u myszy na komórkach wątroby, nerek, pęcherza moczowego, śródbłonku naczyń i wykazuje powinowactwo do uropatogennej *E.coli*, przez co wydatnie stymuluje lokalną odporność w drogach moczowo-płciowych u tych zwierząt [20], a nawet wzmacnia odporność wobec *Toxoplasmy gondii* [50].

Opisane w grudniu 2004 r. [8] **TLR12** i **TLR13**, podobnie jak i TLR10 i 11, nie mają określonego miejsca, które je wiąże, a nadto nie wskazano (podobnie jak przy TLR10) ich powinowactwa do określonego zaraska, z wyjątkiem TLR11.

Opisując rolę i udział TLR w stymulacji UO, należy stwierdzić, że receptory te biorą także udział w odczynie zapalnym tła urazowego (głównie TLR2 i TLR4), w powstawaniu sepsy (głównie TLR4) i szoku septycznego [14,26,27], chorobach autoimmunologicznych (głównie TLR9), choć także TLR4 i 3 [9,15,26,45], chorobach wątroby (TLR9), procesach nowotworowych (głównie TLR2, TLR4) [1], chorobach układu sercowo-naczyniowego (TLR2,4,9) [6,26] oraz astmie i obstrukcyjnych chronicznych zapaleniach płuc (TLR4) [26]. W infekcjach bakteryjnych u wielu gatunków zwierząt, w tym także u człowieka, wykazano, że TLR aktywizując i stymulując komórki dendrytyczne, w tym także do dojrzewania, zwiększa ich zdolność migracji do węzłów chłonnych, w których, choć także w śledzionie, komórki DC wpływają na różnicowanie się limfocytów T w kierunku powstawania komórek Th<sub>1</sub> – elementów wpływających głównie na

odporność komórkową [4,12]. U myszy udokumentowano [52], że TLR poprzez makrofagi warunkują także syntezę białek HSP, które są receptorami dla komórek DC. Rolę TLR wykazano również w rozrodzie u ludzi, szczególnie w procesie spermatogenezy, poprzez ich udział w regulacji apoptozy [22].

Reasumując, trzeba stwierdzić, że niezależnie od opisanej do tej pory roli TLR w mechanizmach aktywacji UO i ich udziału w procesach rozwoju reakcji odpornościowych u ssaków, wydaje się, że postęp w zakresie zwiększonej efektywności odpowiedzi immunologicznej będzie nadal związany z poznawaniem tych nowych receptorów modulujących UO.

## Piśmiennictwo

1. Szczepański MJ, Góralski M, Mozer-Lisewska I i wsp. Rola receptorów Toll-podobnych w odporności. *Post. Biol. Kom.* 2004; 31: 543-561.
2. Beutler B, Wagner H. Toll-like receptor family members and their ligands. *Curr. Topics Microbiol. Immun.* 2002; 270: 121-143.
3. Larski Z. Postęp w badaniach nad odpornością wrodzoną. *Medycyna Wet.* 2002; 58: 651-654.
4. Werkling D, Jungi TW. TOLL-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet. Immun. Immunopath.* 2003; 91: 1-12.
5. Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immun* 2004; 40: 845-859.
6. Boehme KW, Compton T. Innate sensing of viruses by Toll-Like Receptors. *J. Virol.* 2004; 78: 7867-7873.
7. Ehlers S. Adaptive immunity in the absence of innate immune responses? The un-Tolled truth of the silent invaders. *Eur J Immunol* 2004; 34: 1783-1788.
8. O'Neill LAJ. TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat. *Trends Immun.* 2004; 25: 687-693.
9. Wagner H. The immunology of the TLRs subfamily. *Trends Immun.* 2004; 25: 381-386.
10. Medzhitov R, Janeway C. An ancient system of host defense. *Curr. Opin Immun.* 1998; 10: 12-15.
11. Sochacka M, Błach-Olszewska Z. Mechanizmy wrodzonej odporności. *Post. Hig. Med. Dośw.* 2005; 59: 250-258.
12. Sousa CR. Toll-like receptors and dendrite cells for whom the bug tolls. *Sem. Immun.* 2004; 16: 27-34.
13. Janssens S, Beyaert R. Role of Toll-like receptors in pathogen recognition. *Clin. Microbiol. Rev.* 2003; 16: 637-646.
14. Beone DL, Turer EE, Lee EG. The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like receptor responses. *Nature Immun.* 2004; 5: 1052-1060.
15. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in toll-like receptor signalling. *Nature, Lond.* 2004; 430: 257-263.
16. Beutler B, Hoebe K, Du X i wsp. How we detect microbes and respond to them: the toll-like receptors and their transducers. *J Leuk. Biol.* 2003; 74: 479-485.
17. Kopp E, Medzhitov R. Recognition of microbial infection by Toll-like receptors. *Curr. Opin Immun.* 2003; 15: 396-401.
18. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature, Lond.* 1997; 388: 394-397.
19. Hemmi H, Takeuchi, Kawai T. A Toll-like receptors recognizes bacterial DNA. *Nature, Lond.* 2000; 408: 740-746.
20. Zhang D, Zhang G, Hayden MS i wsp. A Toll-like receptor that prevents infection by uropathogenic bacteria. *Science* 2004; 303: 1522-1526.
21. Hoebe K. Identification of LPS2 as a key transducer of MyD88 – independent TIR signalling. *Nature, Lond.* 2003; 424: 743-748.
22. Rozwadowska N, Fiszer D, Kurpisz M. Cytokines acting through Toll-like system in human testis. *Proc. Immun. Soc. Europ. John Humphrey's School, Zakopane* 2002; 9a, 11.
23. Chan VWF, Mecklenbrauker I, Su I. The molecular mechanism of B cell activation by toll-like receptor protein RP-105. *J. Exp. Med.* 1998; 188: 93-101.
24. Ma Y, Liu H, Tu-Rapp H i wsp. Fas ligation on macrophages enhances IL-1R1-Toll-like receptor 4 signaling and promotes chronic inflammation. *Nature Immun.* 2004; 5: 380-387.
25. Lebouder E, Rey-Nores JE, Rushmere NK i wsp. Soluble forms of Toll-like receptor (TLR)2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J. Immun.* 2003; 171: 6680-6689.
26. Liew FY, Xu D, Brint EK i wsp. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses. *Nat. Rev. Immun.* 2005; 5: 446-458.
27. Meng G. Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1473-148.
28. Takeuchi O, Akira S. Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microbes Infect.* 2002; 4: 887-895.
29. Yoshihiro M, Uenishi H, Kikuma R i wsp. Porcine TLR2 and TLR6: identification and their involvement in Mycoplasma hyopneumoniae infection. *J. Interferon Cytokine Res.* 2003; 23: 583-590.
30. Martin M, Michalek SM, Katz J. Role of innate immune factors in the adjuvant activity of monophosphore lipid A. *Infect. Immunity* 2003; 71: 2498-250.
31. Orme I. Adaptive immunity to mycobacteria. *Curr. Opin Immun.* 2004; 7: 58-61.
32. Zhang Y, Blattman JM, Kennedy NJ i wsp. Regulation of innate and adaptive immune responses by MAP kinase phosphatase 5. *Nature, Lond.* 2004; 430: 793-797.
33. Schulz O, Diebold SS, Chen M i wsp. Toll-like receptor 3 promotes cross-priming to virus-infected cells. *Nature, Lond.* 2005; 433: 887-892.
34. Sabroe I, Read RC, Whyte MKB i wsp. Toll-like receptors in health and disease: complex questions remain. *J. Immun.* 2003; 171: 1630-1635.
35. Lien E, Golenbock DT. Adjuvants and their signaling pathways: beyond TLRs. *Nature Immun.* 2003; 4: 1162-1165.
36. Gomi K, Kawasaki K, Kawai Y i wsp. Toll-like receptor 4-MD-2 complex mediates the signal transduction induced by flavolipin, an amino acid – containing lipid unique to Flavobacterium meningosepticum. *J. Immun.* 2002; 168: 2939-2943.

37. Platt J, Riggs BL. The „Adonis Effect”: Mayo researchers discover genetic basis in mice for aging with strong bones, low body fat. [Http://www.mayoclinic.org/news2004-rst/2384.html](http://www.mayoclinic.org/news2004-rst/2384.html)
38. Dutz JP. Skin immune responses to peptide and protein antigen are TLR4 independent. *Cellular Immun.* 2003; 226: 16-121.
39. Reichhart J.M. TLR5 takes aim at bacterial propeller. *Nature Immun.* 2003; 4: 1159-1164.
40. Lemaitre B. The road to Toll. *Nat. Rev. Immun.* 2004; 4: 521-527.
41. Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H i wsp. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science* 2004; 303: 1529-1531.
42. Heil F, Hemmi H, Hochrein H i wsp. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004; 303: 1526-1529.
43. Han X, Fan Y, Wang S i wsp. Dendritic cells from Chlamydia-infected mice show altered Toll-like receptor expression and play a crucial role in inhibition of allergic responses to ovalbumin. *Eur. J. Immunol.* 2004; 34: 981-989.
44. Modlin RL. A Toll for DNA Vaccines. *Nature, Lond.* 2000; 408: 659-660.
45. Leifer CA, Kennedy MN, Mazzoni A i wsp. TLR9 is localized in the endoplasmic reticulum prior to stimulation. *J. Immun.* 2004; 173: 1179-1183.
46. Verthelyi D, Zeuner RA. Differential signaling by CpG in DCs and B cells: not just TLR9. *Trends Immun.* 2003; 24: 519-522.
47. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Immunology* 2004; 4: 499-511.
48. Athman R, Philpott D. Innate immunity via Toll-like receptors and Nod proteins. *Curr. Opinion Microbiol.* 2004; 7: 25-32.
49. Ulevitch RJ. Therapeutics targeting the innate immune system. *Nature, Lond.* 2004; 4: 512-520.
50. Bird L. A new ligand for TLR11. *Nat. Rev. Immun.* 2005; 5: 432.
51. Zarembek KA, Godowski PJ. Tissue expression of human toll-like receptors and differential regulation of toll-like receptor mRNAs in leukocytes in response to microbes, their products, and cytokines. *J. Immun.* 2002; 168: 554-561.
52. Kumaraguru U, Pack CD, Rouse BT. Toll-like receptor ligand links innate and adaptive immune responses by the production of heat-shock proteins. *J. Leuk. Biol.* 2003; 73: 574-583.
53. Kang T-J, Chae G-T. Detection of Toll-like receptor 2 TLR2 mutation in the lepromatous leprosy patients. *Immun. Med. Microbiol.* 2001; 31: 53-58.
54. Koedel U, Angele B, Rupprecht T i wsp. Toll-like receptor 2 participates in mediation of immune response in experimental pneumococcal meningitis. *J. Immun.* 2003; 170: 438-444.
55. O'Neill LAJ. How NOD-ing off leads to Crohn disease. *Nature Immun.* 2004; 8: 776-778.