

Received: 2010.03.19  
Accepted: 2010.07.19  
Published: 2010.08.03

## Udział receptorów Toll-like w patogenezie wybranych chorób skóry\*

### Role of Toll-like receptors in etiology of selected diseases of the skin

Lilianna Kulczycka, Anna Sysa-Jędrzejowska, Ewa Robak

Klinika Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi

#### Streszczenie

Receptory Toll-like odgrywają istotną rolę w obronie przeciwzakaźnej organizmu. U ludzi zidentyfikowano 10 receptorów, które ze względu na powinowactwo do charakterystycznych ligandów zaklasyfikowano do pięciu podrodzin. Bez względu na rodzaj ligandu, z którym wchodzi w interakcję, każdy z receptorów ma zbliżoną budowę (część zewnątrzkomórkowa, śród błonkowa i cytoplazmatyczna). Obecność ligandów stwierdzono na wielu komórkach, w tym także skóry, stąd też receptory Toll-like stanowią ważny element skórnej, nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. W pracy przedstawiono zagadnienia dotyczące budowy i funkcji receptorów TLR, ze szczególnym uwzględnieniem ich znaczenia w skórze. Przedstawiono także najnowsze informacje odnoszące się do udziału TLR w patogenezie wybranych dermatoz (łuszczyca, atopowe zapalenie skóry, trądzik młodzieńczy, trądzik różowaty, infekcje, układowy toczeń rumieniowaty, ziarniniak grzybiasty). Omówiono również możliwość ich terapeutycznego wykorzystania.

#### Słowa kluczowe:

receptory Toll-like • choroby skóry • leczenie

#### Summary

Toll-like receptors (TLR) play an important role in anti-infectious defense of organisms. So far in humans 10 receptors have been identified. They were classified into five different subfamilies according to their affinity to characteristic ligands. Every receptor has a similar structure (extracellular part, intramembrane part and cytoplasmic part), irrespective of a type of the ligands with which it reacts. Ligands are present on many cell types, including on those which make up the skin. That is why Toll-like receptors are an important part of the cutaneous, non-specific immunologic response. In the review problems associated with the structure and functions of Toll-like receptors are presented. Moreover, the latest information about the role of TLR in the etiology of some dermatoses (psoriasis, atopic dermatitis, acne vulgaris, rosacea, infections, systemic lupus erythematosus, mycosis fungoides) is discussed. In addition, therapeutic implications are described.

#### Key words:

Toll-like receptors • skin diseases • treatment

#### Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=915947>

#### Word count:

3368

#### Tables:

–

#### Figures:

–

#### References:

86

#### Adres autorki:

dr n. med. Lilianna Kulczycka, Klinika Dermatologii i Wenerologii UM w Łodzi, Krzemieniecka 5, 94-017 Łódź;  
e-mail: lilakulczycka@wp.pl

\* Praca finansowana z funduszu prac statutowych nr 503-11-521 i własnych nr 502-11-727.

## WSTĘP

W czasie całego życia układ immunologiczny człowieka jest narażony w nieprzerwany sposób na stymulację różnego rodzaju antygenami, wśród których najliczniejszą grupę stanowią drobnoustroje. W odpowiedzi na taką stymulację dochodzi do aktywacji limfocytów, będącej najważniejszą linią obrony. W przypadku dużej inwazji patogenów, poza klasyczną odpowiedzią immunologiczną, uruchamiane są także inne mechanizmy obronne zapewniające bezpieczeństwo. Drobnoustroje również udoskonalają własne strategie obronne, tak aby uniknąć rozpoznania przez organizm gospodarza.

Ludzkie komórki immunokompetentne rozpoznają charakterystyczne dla danych drobnoustrojów (lub ich całych grup) struktury, określane jako tzw. wzorce molekularne związane z patogenami – PAMP (pathogen associated molecular patterns) [53]. Należą do nich m.in. LPS – lipopolisacharyd stanowiący element budowy komórki bakterii Gramujemnych, lipoproteiny, peptydoglikany, jedno- i dwuniciowe RNA wirusów, niemetylowane sekwencje CpG, lipoarabinomannan, białka ścian bakterii, N-formylowana metionina oraz zymosan, mannany i mannozyloowane białka u drożdży. Identyfikacja tych antygenów odbywa się za pośrednictwem receptorów rozpoznających wzorce – PRR (pattern recognition receptors). Można je podzielić na trzy grupy: receptory wydzielane, receptory powierzchniowe oraz receptory wewnątrzkomórkowe.

Do grupy receptorów wydzielanych należą opsoniny, takie jak: białko wiążące mannozę, białka A i D surfaktantu, białko C reaktywne, ale także przeciwciała oraz składniki układu dopełniacza. Receptory powierzchniowe, to m.in. receptory uczestniczące w procesie fagocytozy, np. receptory lektynowe, receptory zmiatacze, integryny, cząstki Ig-podobne oraz receptory aktywujące komórki - Toll-like (TLRs – Toll-like receptors). Do grupy receptorów wewnątrzkomórkowych zaliczamy niektóre receptory TLR, receptory NOD-podobne (nucleotide-binding oligomerization domain), helikazy, a także białka indukowane przez interferony [23].

Zasadniczą rolę w obronie przed drobnoustrojami odgrywają mechanizmy nieswoiste, wśród których bardzo ważną funkcję pełni skóra. Jest ona uznawana za największy narząd w organizmie człowieka, zajmujący przeciętnie powierzchnię około 2 m<sup>2</sup>. Funkcje ochronne skóry można podzielić na bierne, takie jak bariera powierzchowna naskórka związana z obecnością płaszcza lipidowego i kwaśnego odczynu skóry oraz czynne – aktywność komórek będących elementami układu odpornościowego skóry. Najważniejszymi komórkami skóry pełniącymi funkcje obronne są komórki dendrytyczne, keratynocyty, limfocyty T, makrofagi, komórki tuczne oraz granulocyty. Wykazano, iż na części komórek immunokompetentnych, takich jak: makrofagi, komórki dendrytyczne, limfocyty T i B, komórki tuczne, eozynofile i neutrofile, ale również na komórkach nabłonkowatych, adipocytach, kardiomiocytach, fibroblastach i keratynocytach obecne są TLRs [50].

Receptory Toll-like odgrywają istotną rolę w odporności nieswoistej, ale są także ważnym elementem łączącym odpowiedź nieswoistą z odpowiedzią swoistą. Mają zdolność rozróżniania antygenów własnych od obcych. Receptory

Toll zostały opisane po raz pierwszy w latach 90. XX wieku przez Keitha i wsp. Autorzy zajmowali się badaniem rozwoju embrionalnego muszek owocowych *Drosophila melanogaster*. Wykazali, że TLR jest czynnikiem odpowiedzialnym za ich polaryzację grzbietowo-brzuszną [36]. Kilka lat później potwierdzono, iż wspomniane receptory odgrywają rolę także w odpowiedzi immunologicznej, głównie w obronie przeciwgrzybiczej [4]. Kolejne badania wykazały, że u kręgowców występują receptory podobne do receptorów Toll muszki owocowej [54]. Zostały one określone jako wspomniane już TLRs. Obecnie znanych jest 15 receptorów Toll-like (oznaczane kolejnymi numerami 1–15), z których 10 zidentyfikowano u ludzi. Stwierdzono ponadto, że TLR2 może tworzyć heterodimery z TLR1 lub TLR6, co pozwala na rozpoznawanie wielu różnych struktur [57,78]. Ze względu na powinowactwo do swoistych ligandów, część receptorów została zgrupowana w pięciu podrodzinach:

1. TLR2 – wykazują powinowactwo głównie do bakterii (do tej grupy zaliczamy: TLR1, TLR2, TLR6 lub TLR1 i TLR2).
2. TLR3 – powinowactwo do wirusów RNA.
3. TLR4 – powinowactwo do bakterii, białek szoku termicznego, taksolu oraz wirusów RNA.
4. TLR5 – powinowactwo do flagelliny stanowiącej element budowy komórki bakteryjnej.
5. TLR9 – powinowactwo do wirusów DNA i RNA – TLR8, TLR7, TLR9 [8].

Ponadto, w zależności od umiejscowienia, można wyróżnić:

- receptory znajdujące się na błonie komórkowej (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 i TLR6) i tym samym aktywowane przez zewnątrzkomórkowe PAMP;
- receptory umiejscowione wewnątrzkomórkowo w obrębie endosomów i lizosomów (TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9) [57].

## STRUKTURA I AKTYWACJA RECEPTORÓW TOLL-LIKE

Receptory Toll-like należą do receptorów przezbłonowych i każdy z nich jest zbudowany z części: zewnątrzkomórkowej, śródbłonowej i cytoplazmatycznej. Domena zewnątrzkomórkowa, występująca na N-końcu receptora, zawiera fragmenty bogate w leucynę (19–25 powtórzeń), określane jako LRR (leucine reach repeats). Odpowiadają one za wiązanie odpowiedniego liganda, charakterystycznego dla danego receptora. W obrębie części cytoplazmatycznej stwierdzono obecność fragmentów zbliżonych w swej budowie do receptorów typu 1 dla IL-1 (IL-1R1). Domena ta określana jest jako TIR (Toll-IL-1-receptor) [78]. W obrębie C-terminalnego końca receptora (domena wewnątrzkomórkowa) znajdują się jednostki cysteiny, biorące udział w przekazywaniu sygnału i transdukcji.

Przekaz sygnału za pośrednictwem receptorów Toll-like jest procesem złożonym, w którym biorą udział różnego rodzaju białka. Wśród znanych dróg aktywacji, najistotniejszymi wydają się dwie: z udziałem białka MyD88 (myeloid differentiation factor 88) oraz bez jego udziału [50]. Aktywacja receptorów prowadzi do uruchomienia całej kaskady sygnałów, w tym aktywacji jądrowego czynnika κB (NF-κB – nuclear factor-κB), co wiąże się z wytwarzaniem m.in. cytokin i chemokin, biorących udział zarówno w nieswoistej, jak i swoistej odpowiedzi immunologicznej.

## EKSPRESJA RECEPTORÓW TOLL-LIKE W OBREBIE SKÓRY

Ponieważ skóra jest istotnym elementem nieswoistej odpowiedzi immunologicznej, a receptory Toll-like pełnią w niej ważną funkcję, wydaje się, że ich wzmożona ekspresja i aktywacja może mieć istotne znaczenia w patogenezie niektórych chorób skóry.

Baker i wsp. stwierdzili występowanie TLR1, TLR2 oraz TLR5 w obrębie keratynocytów pochodzących ze zdrowej skóry [3]. Receptory TLR1 i TLR2 obecne były w cytoplazmie keratynocytów. Ponadto receptory TLR2 i TLR5 wykazywały ekspresję w obrębie keratynocytów warstwy podstawnej. Na podstawie tej obserwacji wyciągnięto wniosek, iż ekspresja receptorów zależy od dojrzałości keratynocyta, a więc w obrębie poszczególnych warstw naskórka można potencjalnie znaleźć różne typy receptorów Toll-like. Inne dostępne w piśmiennictwie wyniki, potwierdziły obecność TLR1, TLR2 i TLR5 na ludzkich keratynocytach oraz wykazały dodatkowo obecność receptorów TLR3 i TLR9 [56]. Ci sami badacze nie wykazali jednak występowania TLR4, TLR6, TLR7 i TLR8. Nieco odmienne obserwacje zaprezentowali Pivarsci i wsp., którzy potwierdzili obecność TLR2, a także wykazali obecność TLR4 na keratynocytach pochodzących ze skóry niezmiętej [70]. Wyniki badań Lebre'a i wsp. [46] wskazują na obecność TLR3, TLR4, TLR5 oraz TLR9 na ludzkich keratynocytach. Również Kollisch i wsp. zajmowali się oceną ekspresji receptorów TLR na ludzkich keratynocytach [39]. Badali oni ich ekspresję na keratynocytach hodowlanych, obserwując dwie grupy komórek: keratynocytów pierwotnych oraz pochodzących z linii HaCaT (komórki nieśmiertelne). Badacze stwierdzili występowanie TLR1, TLR2, TLR3, TLR5, TLR6 oraz TLR10 na wszystkich keratynocytach, przy czym komórki linii HaCaT wykazywały nieco słabszą ekspresję TLR1, TLR5, TLR10. Ponadto w tej grupie keratynocytów stwierdzono również receptory TLR4. Autorzy innych badań podkreślają, że ekspresja receptora TLR4 zależy od stopnia zróżnicowania keratynocytów [71]. Ciągłe jednak nie jest wiadomo jakie są kliniczne konsekwencje tej zróżnicowanej ekspresji. Na podstawie wyżej przedstawionych wyników, można stwierdzić, że w obrębie ludzkich keratynocytów obecne są receptory TLR 1–6 oraz TLR9 i TLR10.

Komórki Langerhansa wywodzą się z komórek szpikowych. W naskórku pełnią funkcje ochronne – rozpoznają i prezentują antygeny. Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań Rena i wsp. potwierdzają obecność na powierzchni komórek Langerhansa receptorów TLR 1–10 [74]. Badania prowadzono na komórkach progenitorowych CD34<sup>+</sup>. Inni badacze badając subpopulację tych samych komórek wykazali obecność jedynie TLR od 1–5 [19]. Doniesienia z piśmiennictwa podkreślają, że to właśnie komórki Langerhansa są w największym stopniu stymulowane z udziałem receptorów Toll, zwłaszcza TLR 2, TLR 3, TLR 7 oraz TLR 8, a efektem ich pobudzenia jest wzrost wytwarzania INF- $\alpha/\beta$  oraz INF- $\gamma$  – cytokin istotnych w odpowiedzi przeciwwirusowej [58].

Kulk i wsp. stwierdzili, że TLR wykazują także ekspresję na komórkach tucznych u ludzi [42]. Autorzy wykazali na powierzchni mastocytów obecność receptorów TLR1-7 oraz TLR9.

Receptory Toll-like 1-10 zidentyfikowano również na limfocytach T. Obserwacja ta wskazuje, że stymulacja odpowiedzi immunologicznej może przebiegać niezależnie od komórek prezentujących antygen [85]. Aktywacja limfocytów T CD3<sup>+</sup> przez przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD3 (antiCD3 mAb) oraz odpowiednie ligandy dla TLR2, TLR5, TLR8 oraz TLR9 zwiększa proliferację komórek T i wytwarzanie INF- $\gamma$  [5,9,14,20,66]. W wyniku pobudzenia TLR5 oraz TLR8 wzrasta synteza IL-8 oraz IL-10.

Limfocyty T odgrywają istotną rolę w aktywacji limfocytów B, co w efekcie prowadzi do wytwarzania przeciwciał. W piśmiennictwie dostępne są dane wskazujące na obecność receptorów Toll-like 1–10 również na limfocytach B [85]. Wykazano ponadto, że ich bezpośrednia aktywacja jest niezbędna do odpowiedzi mediowanej przez pomocnicze limfocyty T [65]. Wyniki badań wskazują również, że TLR7 oraz TLR9 obecne na limfocytach B mogą być odpowiedzialne za pobudzenie wytwarzania autoantyciał w chorobach autoimmunologicznych (np.: w układowym toczniu rumieniowatym) [44,45].

Obecność TLRs, zwłaszcza TLR4 oraz w mniejszym stopniu TLR2, wykazano także na komórkach śródbłonna naczyń skóry i tkanki podskórnej [17,86]. Wydaje się, że ich stymulacja odgrywa znaczącą rolę w gojeniu się ran oraz w aktywacji innych komórek biorących udział w odpowiedzi przeciwzakaznej. Jednak ich funkcja nie jest do końca poznana i wymaga dalszych, poszerzonych badań [58]. W piśmiennictwie dostępne są wyniki badań, w których wykazano obecność TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 oraz TLR9 w obrębie fibroblastów ludzkiej skóry [72,73]. Wydaje się, iż ich aktywacja prowadzi do rekrutacji limfocytów T i promowania odpowiedzi Th1–zależnej. Obecność TLR4 wykazano również na powierzchni melanocytów oraz na komórkach tłuszczowych, co może odpowiadać za rozwój reakcji zapalnej odpowiednich tkanek [55,58].

## UDZIAŁ RECEPTORÓW TOLL-LIKE W PATOGENEZIE CHOROÓB SKÓRY

Stwierdzenie obecności receptorów Toll-like na komórkach ludzkiego naskórka i skóry właściwej, było podstawą do podjęcia badań mających na celu wyjaśnienie ich potencjalnego udziału w rozwoju różnych chorób skóry.

### Łuszczycza

Łuszczycza jest przewlekłą chorobą skóry występującą u prawie 2% ogółu ludności. Mimo że jej etiologia nie jest do końca poznana, wykazano, iż istotną rolę w patogenezie odgrywają zaburzenia immunologiczne, a leczenie immunosupresyjne hamujące aktywność limfocytów T przyczynia się do uzyskania remisji klinicznej [58]. Badania przeprowadzone przez Curry'ego i wsp. [15] wykazały, iż na keratynocytach pochodzących ze skóry zmienionej chorobowo, dochodzi do zwiększonej ekspresji TLR1, szczególnie na komórkach warstwy podstawnej naskórka. Baker i wsp. wykazali zwiększoną ekspresję TLR2, a obniżoną TLR5 u chorych, w porównaniu ze skórą zdrową [3]. Odmienne wyniki przedstawił Miller i wsp. [60]. Autorzy stwierdzili, że ekspresja TLR5 i TLR9 dotyczy keratynocytów wielu warstw skóry zmienionej łuszczycowo, w porównaniu ze skórą zdrową. Obecny poziom wiedzy nie pozwala

jednoznacznie odpowiedzieć na pytanie jaką rolę odgrywają receptory Toll-like w patogenezie łuszczycy. Wiadomo jednak, iż miejscowa aplikacja imiquimodu, będącego ligandem TLR7, nasila zmiany łuszczycowe i wzmacnia wytwarzanie INF- $\alpha/\beta$  [21]. Na tej podstawie można sądzić, że nieswoista stymulacja TLR odgrywa istotną rolę w indukowaniu skórnych zmian łuszczycowych. Wykazano jednak, że aktywacja TLR5 i TLR9 w obrębie zmian łuszczycowych prowadzi do nasilonego wytwarzania  $\beta$ -defenzyn, wykazujących działanie antybakteryjne [60]. Pozostaje to w zgodzie z obserwacją, iż infekcje – w tym bakteryjne – mogą nasilać zmiany skórne w przebiegu łuszczycy. Ponadto przytoczone wyniki badań potwierdzają zróżnicowaną ekspresję receptorów Toll-like zależnie od dojrzałości keratynocyta, a więc jej odmienność w różnych warstwach naskórka. Wiąże się to ściśle z zaburzeniami dojrzewania komórek naskórka obserwowanymi w łuszczycy.

### Atopowe zapalenie skóry

Atopowe zapalenie skóry (AZS) należy do grupy chorób uwarunkowanych genetycznie. Charakteryzuje się nadmierną odpowiedzią skóry na powszechnie występujące alergeny. Dostępne w piśmiennictwie dane wskazują, że w patogenezie tej choroby istotną rolę odgrywa odpowiedź zależna od Th2 [58]. Badania eksperymentalne oraz obserwacje kliniczne potwierdzają częstsze występowanie infekcji bakteryjnych, grzybiczych oraz wirusowych u chorych na AZS, w porównaniu z populacją ogólną. Do chwili obecnej brak jest jednoznacznych danych potwierdzających rolę receptorów Toll-like w patogenezie choroby. Wyniki badań doświadczalnych wskazują natomiast, że brak prawidłowo odpowiadających TLR2 może nasilać objawy kliniczne atopowego zapalenia skóry [2]. Ponadto polimorfizm tego receptora prowadzi do występowania różnych fenotypowo obrazów AZS. Na skórze pacjentów chorujących na atopowe zapalenie skóry znamienne częściej stwierdza się występowanie gronkowca złocistego. Wobec stymulującego wpływu tej bakterii na ekspresję receptorów TLR, a zwłaszcza TLR2 należy sądzić, że odgrywają one znaczącą rolę w patogenezie tej choroby [56].

### Trądzik młodzieńczy i trądzik różowaty

Etiologia trądziku młodzieńczego jest złożona. Jednym z czynników odpowiadających za występowanie choroby jest bakteria *Propionibacterium acnes*. Kim i wsp. oceniając skórę zmienioną chorobowo wykazali obecność TLR2 na powierzchni makrofagów nacieku zapalnego w obrębie gruczołu łojowego [37]. W rozwoju reakcji zapalnej dochodzi także do zwiększonego wytwarzania cytokin prozapalnych: IL-12 i IL-18. Ustępowanie wykwitów skórnych pod wpływem leczenia retinoidami, które zmniejszają ekspresję TLR2 na monocytach, potwierdza udział tych receptorów w rozwoju choroby [49].

W patogenezie trądziku różowatego (rosacea) podkreśla się rolę dwóch drobnoustrojów: roztocza *Demodex folliculorum* i bakterii *Bacillus oleronius*, którą wykryto w jego wnętrzu [6, 16, 18]. Antygen pałeczki *Bacillus oleronius* stymuluje odpowiedź immunologiczną, zwiększa proliferację i liczbę limfocytów T oraz przyczynia się do rozwoju zmian grudkowo-krostkowych [43]. Stwierdzono, że bakteria ta jest źródłem białka szoku cieplnego oraz lipoprotein, będących

silnymi antygenami stymulującymi receptory TLR [13, 22]. Pobudzenie receptorów TLR przez bakterie oraz czynniki środowiskowe, również zaangażowane w patogenезę rosacea, takie jak: promieniowanie UV, urazy chemiczne i fizyczne może stanowić mechanizm spustowy wielu obserwowanych zaburzeń w tej chorobie. W warunkach fizjologicznych układ immunologiczny skóry wykrywa czynniki infekcyjne, rozpadłe własne tkanki czy też składniki macierzy zewnątrzkomórkowej, które potencjalnie mogą indukować rozwój trądziku różowatego [10,77]. Poprzez zwiększenie ekspresji TLR2 w obszarach skóry zajętej procesem chorobowym, dochodzi do aktywacji wrodzonej odpowiedzi immunologicznej i wzrostu uwalniania katelicydyny oraz kallikreiny. Podobny mechanizm wydaje się odgrywać rolę w patogenezie trądziku posteroიდowego, gdzie w wyniku stosowanego leczenia wzrasta ekspresja TLR2 na keratynocytach naskórka, która dodatkowo jest wzmacniana przez *Propionibacterium acnes* [81].

### Infekcje

Skóra często jest miejscem klinicznych objawów infekcji wywołanych przez różnego rodzaju patogeny, zarówno bakterie, grzyby, jak i wirusy. Wśród nich istotną rolę odgrywa gronkowiec złocisty, wywołujący m.in. zmiany typu liszajca zakaźnego, zapalenie mieszków włosowych oraz zmiany zapalne tkanki łącznej. Badania laboratoryjne dowiodły, iż TLR2 rozpoznaje niektóre elementy strukturalne gronkowca złocistego [56]. Ponadto wykazano, że myszy, pozbawione tego receptora są bardziej podatne na zakażenia wywołane przez ten drobnoustroj [59]. Podobnie dzieje się u chorych na atopowe zapalenie skóry. Są oni bardziej podatni na zaostrzenie alergicznych zmian skórnych wywołane przez nadkażenie *Staphylococcus aureus*.

Receptor TLR2 zlokalizowany na keratynocytach ma także zdolność do rozpoznawania antygeny PLM (fosfolipomannan) – glikolipidu pochodzącego ze ściany komórkowej *Candida albicans*. Mannan rozpoznawany jest również przez receptory TLR4 [30,76]. Powyższe obserwacje są wynikiem badań przeprowadzonych w warunkach *in vitro*. Wciąż nie ma jednak dostępnych badań prowadzonych *in vivo*, na modelu zwierzęcym lub też u ludzi.

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że TLR2 rozpoznaje również białka znajdujące się w kopercie wirusa HSV (*herpes simplex virus*) [26]. Ponadto wykazano że wirus VZV (*varicella zoster virus*) ma zdolność aktywacji receptorów TLR2 znajdujących się na powierzchni monocytów [79].

### Zakażenia wywołane przez krętki

Borelioza jest chorobą zakaźną wywołaną przez krętka *Borrelia burgdorferi*, przenoszonego przez kleszcze. Objawy kliniczne zależą od czasu trwania choroby. Poza zmianami skórnymi, możliwe są dolegliwości stawowe, zajęcie układu nerwowego oraz objawy kardiologiczne. Bulut i wsp. wykazali, iż pobudzenie odpowiedzi immunologicznej przez krętka zachodzi w wyniku aktywacji TLR2 i TLR6 przez powierzchniowe białko patogenu (OspA) [7]. Kolejne badania potwierdziły, iż do rozpoznania OspA potrzebne są heterodimery TLR1/TLR2 [52]. Udział tych receptorów w odpowiedzi przeciwko *Borrelia*



*burgdorferi* potwierdzili także Salazar i wsp. [75]. Badając monocyty pochodzące od pacjentów z rozpoznaniem rumieniem wędrującym, autorzy wykazali zwiększoną ekspresję TLR2 oraz TLR1.

Udział TLR w rozwoju objawów chorobowych oceniano także u pacjentów zakażonych krętkiem białym (*Treponema pallidum*). Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań wskazują na rolę TLR2 w inicjowaniu odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko bakteriom [27]. Receptory TLR2 pobudzane są przez lipopeptydy wytwarzane przez komórki krętka. Ponadto wykazano, iż *Treponema pallidum* uwalnia filamenty flagelliny, które są rozpoznawane przez TLR5, a uruchomiona kaskada prowadzi do zwiększonego wytwarzania silnej cytokiny prozapalnej – TNF- $\alpha$  [62]. Badania przeprowadzone przez Mizel i wsp. potwierdziły rolę TLR5 w aktywacji odpowiedzi immunologicznej [61]. Autorzy ponadto stwierdzili, że w rozwoju choroby białej udział TLR4, które stymulują aktywację makrofagów.

### Trąd

Trąd jest chorobą skóry i układu nerwowego wywoływaną przez prątki – *Mycobacterium leprae*. Największa liczba zachorowań występuje w krajach Trzeciego Świata i w Azji. W Europie choroba stwierdzana jest bardzo rzadko. Trąd występuje w dwóch postaciach klinicznych: lepromatycznej (*lepra lepromatose tuberosa*) i tuberkuloidowej (*lepra tuberculoides*). W obu przypadkach w rozwoju choroby zasadniczą rolę odgrywa odpowiedź komórkowa, jednak w postaci tuberkuloidowej dominująca jest odpowiedź typu Th1 (z wysokimi poziomami IL-2, IFN- $\gamma$  oraz IL-12), a w postaci lepromatycznej Th2 (IL-4, IL-10) [57,67]. Badania przeprowadzone przez Krutzika i wsp. wykazały, iż w obrębie zmian skórnych w pierwszej postaci obserwuje się większą ekspresję TLR1 i TLR2 w porównaniu z drugim typem choroby [41]. Ponadto Kang i wsp. stwierdzili, że u pacjentów z objawami typowymi dla postaci lepromatycznej obserwuje się polimorfizm receptora TLR2 [33, 34]. W grupie tych chorych wykazano również obniżone stężenie IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$  oraz TNF- $\alpha$ , w porównaniu z grupą niewykazującą takiego polimorfizmu [35]. Dostępne są również wyniki badań wykazujących, iż TLR2 obecny jest na komórkach Schwanna, a jego aktywacja prowadzi do apoptozy komórek i uszkodzenia nerwów [64].

### Układowy toczeń rumieniowaty

Układowy toczeń rumieniowaty (systemic lupus erythematosus – SLE) jest autoimmunizacyjną chorobą tkanki łącznej o nieznannej etiologii i złożonym obrazie klinicznym. Dane z piśmiennictwa wskazują, iż receptory Toll-like, a zwłaszcza TLR7, TLR8 oraz TLR9, mogą być zaangażowane w etiopatogenezę SLE [12,40,51]. Wydaje się, iż zasadniczą rolę odgrywa aktywacja TLR7, prowadząca do zwiększonego wytwarzania IFN- $\alpha$  [38]. Ponadto obserwacje kliniczne wskazują, iż terapeutyczne zastosowanie IFN- $\alpha$ , może stymulować wytwarzanie przeciwciał skierowanych przeciwko dsDNA i przyczyniać się do rozwoju klinicznych objawów choroby [67]. W piśmiennictwie istnieją również doniesienia o korzystnym działaniu terapeutycznym chlorochiny w leczeniu SLE, zwłaszcza postaci skórnych, która poprzez hamujący wpływ na receptory TLR działa przeciwzapalnie i immunomodulująco [67].

### Uszkodzenia wywołane promieniowaniem UV

Działanie promieniowania UV na skórę jest wielokierunkowe. Światło wywiera złożone działanie immunosupresyjne, zwłaszcza poprzez hamujący wpływ na komórki prezentujące antygen. Odpowiada również za wzrost generowania ROS (wolnych rodników tlenowych). W wyniku tej reakcji dochodzi do przekazu sygnału między komórkami naskórka oraz zwiększonej ekspresji TNF- $\alpha$  na ludzkich keratynocytach. Ponadto stwierdza się wzrost ekspresji TLR2 na monocytach, co przyczynia się do ich aktywacji oraz podwyższonego wytwarzania chemokin [68,69,83].

Wykazano, że w hodowli ludzkich keratynocytów poddanych działaniu promieniowania UV wzrasta uwalnianie najważniejszego molekularnego adaptora aktywacji TLR i markera starzenia skóry czynnika MyD88 [48]. Stwierdzono także, że neutralizacja MyD88 przyczynia się do obniżenia wytwarzania IL-6 i MMP-1 przez ludzkie keratynocyty, podczas gdy stymulacja tego czynnika wiąże się ze wzrostem stężenia IL-6 i MMP-1. Współistnienie zwiększonego wytwarzania chemokin w wyniku stymulacji TLR2 przez ROS ze wzrostem ekspresji MyD88, również jako wyniku stymulacji receptorów TLR, może stanowić ogniwo łączące promieniowanie UV z rozwojem zapalenia [47,82]. W procesie aktywacji TLR istotną rolę odgrywają białka szoku termicznego, pełniące funkcje „opiekuńcze” wobec innych białek organizmu (odpowiadają za ich prawidłową strukturę) i mające zdolność aktywacji TLR2 oraz TLR4 [32]. Aktywacja tych receptorów prowadzi do zwiększonego wytwarzania cytokin prozapalnych i angiogennych. Ponadto promieniowanie UV może wywoływać efekt mutagenny, co w połączeniu z działaniem immunosupresyjnym prowadzi do rozwoju raków skóry [67]. Badania przeprowadzone przez Yusuf i wsp. na modelu mysim wykazały, iż myszy pozbawione receptora TLR4 były bardziej podatne na rozwój raka w porównaniu z grupą mającą prawidłowy receptor [84].

### Ziarniniak grzybiasty

Ziarniniak grzybiasty jest pierwotnym chłoniakiem skóry o nieznannej etiologii. Charakteryzuje się obecnością w skórze nacieków zapalnych wywodzących się z limfocytów T. W dostępnym piśmiennictwie istnieje tylko jedno doniesienie, w którym stwierdzono zwiększoną ekspresję TLR2, TLR4 i TLR9, na powierzchni keratynocytów pochodzących ze zmian skórnych w porównaniu ze skórą zdrową oraz pochodzącą od pacjentów chorych na łuszczycę i atopowe zapalenie [29]. Autorzy podkreślają, że powyższa obserwacja może mieć związek z przewlekłą aktywacją obecnych w skórze limfocytów T.

### ZASTOSOWANIE MECHANIZMÓW MEDIOWANYCH PRZEZ TLR W LECZENIU CHOROÓB SKÓRY

Mimo iż rola receptorów Toll-like w patogenezie chorób skóry nie została do końca wyjaśniona, obecny poziom wiedzy stwarza możliwość podjęcia próby wykorzystania ligandów receptorowych w terapii. Najlepiej poznany są imidazochinolony – imiquimod oraz resiquimod, działające jako agoniści TLR7 i TLR8 [25,31]. Aktywacja TLR w sposób zależny od MyD88 prowadzi do wytwarzania niektórych cytokin prozapalnych, takich jak: IFN- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$  oraz IL-12 [32]. Ponadto dochodzi do nasilonej proliferacji i dojrzewania limfocytów. Imiquimod powoduje również migrację komórek Langerhansa do węzłów chłonnych, zwiększając prezentację antygenów limfocytom T oraz rozwój kontaktowej nadwrażliwości alergicznej [32]. Obserwuje się także przewagę odpowiedzi Th1-zależnej oraz zmniejszone wytwarzanie IL-4, IL-5. Leki te wykazują skuteczne działanie przeciwwirusowe oraz przeciwnowotworowe. Zalecane są w terapii: brodawek wirusowych, rogowacenia słonecznego oraz raka podstawonokomórkowego skóry. W piśmiennictwie są również doniesienia potwierdzające skuteczność tych preparatów w leczeniu choroby Bowena, a także płam soczewicowatych [11,63].

Możliwe jest również wykorzystanie ligandów innych receptorów Toll-like, np: Cpg (TLR9) oraz Taxol (TLR4), które wykazują działanie przeciwnowotworowe i wydają się skuteczne w terapii czerniaka [8,28,80]. Konieczne są jednak dalsze badania.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Agarwala S.S., Kirkwood J.M., Bryant J.: Phase 1, randomized, double-blind trial of 7-allyl-8-oxoguanosine (loxoribine) in advanced cancer. *Cytokines Cell Mol. Ther.*, 2000; 6: 171–176
- [2] Ahmad-Nejad P., Mrabet-Dahbi S., Breuer K., Klotz M., Werfel T., Herz U., Heeg K., Neumaier M., Renz H.: The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2004; 113: 565–567
- [3] Baker B.S., Ovigne J.M., Powles A.V., Corcoran S., Fry L.: Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: Modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.*, 2003; 148: 670–679
- [4] Belvin M.P., Anderson K.V.: A conserved signaling pathway: the Drosophila toll-dorsal pathway. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.*, 1996; 12: 393–416
- [5] Bendings S., Salzer U., Lipford G.B., Wagner H., Heeg K.: CpG-oligodeoxynucleotides co-stimulate primary T cells in the absence of antigen-presenting cells. *Eur. J. Immunol.*, 1999; 29: 1209–1218
- [6] Bonnar E., Eustace P., Powell F.C.: The Demodex mite population in Rosacea. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1993; 28: 443–448
- [7] Bulut Y., Faure E., Thomas L., Equils O., Arditi M.: Cooperation of Toll-like receptor 2 and 6 for cellular activation by soluble tuberculosis factor and *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A lipoprotein: Role of Toll-interacting protein and IL-1 receptor signaling molecules in Toll-like receptor 2 signaling. *J. Immunol.*, 2001; 167: 987–994
- [8] Byrd-Leifer C.A., Block E.F., Takeda K., Akira S., Ding A.: The role of MyD88 and TLR4 in the LPS-mimetic activity of Taxol. *Eur. J. Immunol.*, 2001; 31: 2448–2457
- [9] Caron G., Duluc D., Fremaux I., Jeannin P., David C., Gascan H., Delneste Y.: Direct stimulation of human T cells via TLR5 and TLR7/8; flagellin and R-848 up-regulate proliferation and IFN- $\gamma$  production by memory CD4<sup>+</sup> T cells. *J. Immunol.*, 2005; 175: 1551–1557
- [10] Chen C.J., Kono H., Golenbock D., Reed G., Akira S., Rock K.L.: Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells. *Nat. Med.*, 2007; 13: 851–856
- [11] Chen K., Shumack S.: Treatment of Bowen's disease using a cycle regimen of imiquimod 5% cream. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2003; 28(Suppl.1): 10–12
- [12] Christensen S.R., Shlomchik M.J.: Regulation of lupus-related autoantibody production and clinical disease by Toll-like receptors. *Semin. Immunol.*, 2007; 19: 11–23
- [13] Costa C.P., Kirschning C.J., Busch D., Dürr S., Jennen L., Heinzmann U., Prebeck S., Wagner H., Miethke T.: Role of chlamydial heat shock protein 60 in the stimulation of innate immune cells by *Chlamydia pneumoniae*. *Eur. J. Immunol.*, 2002; 32: 2460–2470
- [14] Crellin N.K., Garcia R.V., Hadisfar O., Allan S.E., Steiner T.S., Levings M.K.: Human CD4<sup>+</sup> T cells express TLR5 and its ligand flagellin enhances the suppressive capacity and expression of FOXP3 in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T regulatory cells. *J. Immunol.*, 2005; 175: 8051–8059
- [15] Curry J.L., Qin J.Z., Bonish B., Carrick R., Bacon P., Panella J., Robinson J., Nickoloff B.J.: Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127: 178–186
- [16] Erbağci Z., Özgözaşı O.: The significance of *Demodex folliculorum* density in Rosacea. *Int. J. Dermatol.*, 1998; 37: 421–425
- [17] Faure E., Equils O., Sieling P.A., Thomas L., Zhang F.X., Kirschning C.J., Polentarutti N., Muzio M., Arditi M.: Bacterial lipopolysaccharide activates NF- $\kappa$ B through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 11058–11063
- [18] Forton F., Seys B., Marchal J.L., Song A.M.: Demodex folliculorum and topical treatment: acaricidal action evaluated by standardized skin surface biopsy. *Br. J. Dermatol.*, 1998; 13: 461–466
- [19] Gatti E., Velleca M.A., Biedermann B.C., Ma V., Unternaehrer J., Ebersold M.W., Medzhitov R., Pober J.S., Mellman I.: Large scale culture and selective maturation of human Langerhans cells from granulocyte colony-stimulating factor-mobilized CD34<sup>+</sup> progenitors. *J. Immunol.*, 2000; 164: 3600–3607
- [20] Gelman A.E., Larosa D.F., Zhang J., Walsh P.T., Choi Y., Sunyer J.O., Turka L.A.: The adaptor molecule MyD88 activates PI-3 kinase signaling in CD4(+) T cells and enables CpG oligodeoxynucleotide-mediated costimulation. *Immunity*, 2006; 25: 783–793
- [21] Gilliet M., Conrad C., Geiges M., Cozzio A., Thurlimann W., Burg G., Nestle F.O., Dummer R.: Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch. Dermatol.*, 2004; 140: 1490–1495
- [22] Gobert A.P., Bambou J.C., Werts C., Balloy V., Chignard M., Moran A.P., Ferrero R.L.: *Helicobacter pylori* heat shock protein 60 mediates interleukin-6 production by macrophages via a toll-like receptor (TLR)-2, TLR-4, and myeloid differentiation factor 88-independent mechanism. *J. Biol. Chem.*, 2004; 279: 245–250
- [23] Gołąb J., Jakóbsiak M.: Mechanizmy rozpoznawania drobnoustrojów. W: Immunologia, red. Gołąb J., Jakóbsiak M., Lasek W., Stokłosa T., Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007, 78–93
- [24] Heil F., Ahmad-Nejad P., Hemmi H., Hochrein H., Ampenberger F., Gellert T., Dietrich H., Lipford G., Takeda K., Akira S., Wagner H., Bauer S.: The Toll-like receptor 7 (TLR7) specific stimulus loxoribine uncovers a strong relationship within the TLR7, 8 and 9 subfamily. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 3: 2987–2997
- [25] Hemmi H., Kaisho T., Takeuchi O.: Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol.*, 2002; 3: 196–200
- [26] Herbst-Kralovetz M., Pyles R.: Toll-like receptors, innate immunity and HSV pathogenesis. *Herpes*, 2006; 13: 37–41

- [27] Hertz C.J., Kiertscher S.M., Godowski P.J., Bouis D.A., Norgard M.V., Roth M.D., Modlin R.L.: Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell maturation via Toll-like receptor 2. *J. Immunol.*, 2001; 166: 2444–2450
- [28] Hofmann M.A., Kors C., Audring H.: Phase I evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. *J. Immunother.*, 2008; 31: 520–527
- [29] Jarrousse V., Quereux G., Marques-Briand S, Knol A.C., Khammari A., Dreno B.: Toll-like receptors 2, 4 and 9 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome). *Eur. J. Dermatol.*, 2006; 16: 636–641
- [30] Jouault T., Ibata-Ombetta S., Takeuchi O., Trinel P.A., Sacchetti P., Lefebvre P., Akira S., Poulain D.: Candida albicans phospholipomannan is sensed through toll-like receptors. *J. Infect. Dis.*, 2003; 188: 165–172
- [31] Jurk M., Heil F., Vollmer J., Krieg A.M., Wagner H., Lipford G., Bauer S.: Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat. Immunol.*, 2002; 3: 499
- [32] Kang S.S., Kauls L.S., Gaspari A.A.: Toll-like receptors: applications to dermatological disease. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2006; 54: 951–983
- [33] Kang T.J., Chae G.T.: Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2001; 31: 53–58
- [34] Kang T.J., Lee S.B., Chae G.T.: A polymorphism in the toll like receptor 2 is associated with IL-12 production from monocyte in lepromatous leprosy. *Cytokine*, 2002; 20: 56–62
- [35] Kang T.J., Yeum C.E., Kim B.C., You E.Y., Chae G.T.: Differential production of interleukin-10 and interleukin-12 in mononuclear cells from leprosy patients with a Toll-like receptor 2 mutation. *Immunology*, 2004; 112: 674–680
- [36] Keith F.J., Gay N.J.: The Drosophila membrane receptor Toll can function to promote cellular adhesion. *EMBO J.*, 1990; 9: 4299–4306
- [37] Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Legaspi A.J., Brightbill H.D., Holland D., Cunliffe W.J., Akira S., Sieling P.A., Godowski P.J., Modlin R.L.: Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J. Immunol.* 2002; 169: 1535–1541
- [38] Klonowska-Szymczyk A., Wolska A., Robak E.: Udział receptorów TLR w procesach autoimmunologicznych. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2009; 63: 331–339
- [39] Kollisch G., Kalali B.N., Voelcker V., Wallich R., Behrendt H., Ring J., Bauer S., Jakob T., Mempel M., Ollert M.: Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology*, 2005; 114: 531–541
- [40] Krieg A.M., Vollmer J.: Toll-like receptors 7, 8 and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol. Rev.*, 2007; 220: 251–269
- [41] Krutzik S.R., Ochoa M.T., Sieling P.A., Uematsu S., Ng Y.W., Legaspi A., Liu P.T., Cole S.T., Godowski P.J., Maeda Y., Sarno E.N., Norgard M.V., Brennan P.J., Akira S., Rea T.H., Modlin R.L.: Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat. Med.*, 2003; 9: 525–532
- [42] Kulka M., Metcalfe D.D.: TLR3 activation inhibits human mast cell attachment to fibronectin and vitronectin. *Mol. Immunol.*, 2006; 43: 1579–1586
- [43] Lacey N., Delaney S., Kavanagh K., Powell F.C.: Mite-related bacterial antigens stimulate inflammatory cells in Rosacea. *Br. J. Dermatol.*, 2007; 157: 474–481
- [44] Lau C.M., Broughton C., Tabor A.S., Akira S., Flavell R.A., Mamula M.J., Christensen S.R., Shlomchik M.J., Viglianti G.A., Rifkin I.R., Marshak-Rothstein A.: RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J. Exp. Med.*, 2005; 202: 1171–1177
- [45] Leadbetter E.A., Rifkin I.R., Hohlbaum A.M., Beaudette B.C., Shlomchik M.J., Marshak-Rothstein A.: Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*, 2002; 416: 603–607
- [46] Lebre M.C., van der Aar A.M., van Baarsen L., van Capel T.M., Schuitemaker J.H., Kaspenberg M.L., de Jong E.C.: Human keratinocytes express functional Toll-like receptor 3, 4, 5 and 9. *J. Invest. Dermatol.*, 2007; 127: 331–341
- [47] Lee H.M., Shin D.M., Kim K.K., Lee J.S., Paik T.H., Jo E.K.: Roles of reactive oxygen species in CXCL8 and CCL2 expression in response to the 30-kDa antigen of *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Clin. Immunol.*, 2009; 29: 46–56
- [48] Lee Y., Kim H., Kim S., Shin M.H., Kim Y.K., Kim K.H., Chung J.H.: Myeloid differentiation factor 88 regulates basal and UV-induced expressions of IL-6 and MMP-1 in human epidermal keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 2009; 129: 460–467
- [49] Liu P.T., Krutzik S.R., Kim J., Modlin R.L.: Cutting edge: all trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. *J. Immunol.*, 2005; 174: 2467–2470
- [50] Majewska M., Szczepanik M.: Rola receptorów Toll-podobnych (TLR) w odporności wrodzonej i nabytej oraz ich funkcja w regulacji odpowiedzi immunologicznej. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2006; 60: 52–63
- [51] Marshak-Rothstein A.: Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2006; 6: 823–835
- [52] McInturf J.E., Modlin R.L., Kim J.: The role of Toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J. Invest. Dermatol.*, 2005; 125: 1–8
- [53] Medzhitov R., Janeway C.A.: Decoding the patterns of self and non-self by innate immune system. *Science*, 2002, 296: 298–300
- [54] Medzhitov R., Preston-Hurlburt P., Janeway C.A.: A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*, 1997; 388: 394–397
- [55] Mempel M., Kalali B.N., Ollert M., Ring J.: Toll-like receptors in dermatology. *Dermatol. Clin.*, 2007; 25: 531–540
- [56] Mempel M., Voelcker V., Kollisch G., Plank C., Rad R., Gerhard M., Schnopp C., Fraunberger P., Walli A.K., Ring J., Abeck D., Ollert M.: Toll like receptor expression in human keratinocytes: Nuclear factor  $\kappa$ B controlled gene activation by *Staphylococcus aureus* is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating receptor dependent. *J. Invest. Dermatol.*, 2003; 121: 1389–1396
- [57] Miller L.S.: Toll-like receptors in skin. *Adv. Dermatol.*, 2008; 24: 71–87
- [58] Miller L.S., Modlin R.L.: Toll-like receptors in the skin. *Semin. Immunopathol.*, 2007; 29: 15–26
- [59] Miller L.S., O'Connell R.M., Gutierrez M.A., Pietras E.M., Shahangian A., Gross C.E., Thirumala A., Cheung A.L., Cheng G., Modlin R.L.: MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against *Staphylococcus aureus*. *Immunity*, 2006; 24: 79–91
- [60] Miller L.S., Sorensen O.E., Liu P.T., Jalian H.R., Eshtiahpour D., Behmanesh B.E., Chung W., Starner T.D., Kim J., Sieling P.A., Ganz T., Modlin R.L.: TGF- $\alpha$  regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J. Immunol.*, 2005; 174: 6137–6143
- [61] Mizel S.B., Honko A.N., Moors M.A., Smith P.S., West A.P.: Induction of macrophage nitric oxide production by Gram-negative flagellin involves signaling via heteromeric Toll-like receptor 5/Toll-like receptor 4 complexes. *J. Immunol.*, 2003; 170: 6217–6223
- [62] Moors M.A., Li L., Mizel S.B.: Activation of interleukin-1 receptor-associated kinase by gram-negative flagellin. *Infect. Immun.*, 2001; 69: 4424–4429
- [63] Naylor M.F., Crowson N., Kuwahara R., Teague K., Garcia C., Mackinnis C., Haque R., Odom C., Jankey C., Cornelison R.L.: Treatment of lentigo maligna with topical imiquimod. *Br. J. Dermatol.*, 2003; 149(Suppl.66): 66–70
- [64] Oliveira R.B., Ochoa M.T., Sieling P.A., Rea T.H., Rambukkana A., Sarno E.N., Modlin R.L.: Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect. Immun.*, 2003; 71: 1427–1433
- [65] Pasare C., Medzhitov R.: Control of B-cell responses by Toll-like receptors. *Nature*, 2005; 438: 364–368
- [66] Peng G., Guo Z., Kiniwa Y., Voo K.S., Peng W., Fu T., Wang D.Y., Li Y., Wang H.Y., Wang R.F.: Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4<sup>+</sup> regulatory cell function. *Science*, 2005; 309: 1380–1384
- [67] Petry V., Gaspari A.A.: Toll-like receptors and dermatology. *Int. J. Dermatol.*, 2009; 48: 558–570
- [68] Peus D., Vasa R.A., Beyerle A., Meves A., Krautmacher C., Pittelkow M.R.: UVB activates ERK1/2 and p38 signaling pathways via reactive oxygen species in cultured keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.*, 1999; 112: 751–756
- [69] Peus D., Vasa R.A., Meves A., Beyerle A., Pittelkow M.R.: UVB-induced epidermal growth factor receptor phosphorylation is critical for downstream signaling and keratinocyte survival. *Photochem. Photobiol.*, 2000; 72: 135–140
- [70] Pivarsci A., Bodai L., Rethi B., Kenderessy-Szabó A., Koreck A., Széll M., Beer Z., Bata-Csörgő Z., Magócsi M., Rajnavölgyi E., Dobozy A., Kemény L.: Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. *Int. Immunol.*, 2003; 15: 721–730

- [71] Pivarcsi A., Koreck A., Bodai L., Széll M., Szeg C., Belso N., Kenderessy-Szabó A., Bata-Csörgo Z., Dobozy A., Kemény L.: Differentiation-regulated expression of Toll-like receptors 2 and 4 in HaCaT keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.*, 2004; 296: 120–124
- [72] Proost P., Verpoest S., Van de Borne K., Schutysen E., Struyf S., Put W., Ronsse I., Grillet B., Opendakker G., Van Damme J.: Synergistic induction of CXCL9 and CXCL11 by Toll-like receptor ligands and interferon-gamma in fibroblasts correlates with elevated levels of CXCR3 ligands in septic arthritis synovial fluids. *J. Leukoc. Biol.*, 2004; 75: 777–784
- [73] Proost P., Vynckier A.K., Mahieu F., Put W., Grillet B., Struyf S., Wuyts A., Opendakker G., Van Damme J.: Microbial Toll-like receptor ligands differentially regulate CXCL10/IP-10 expression in fibroblasts and mononuclear leukocytes in synergy with IFN gamma and provide a mechanism for enhanced synovial chemokine levels in septic arthritis. *Eur. J. Immunol.*, 2003; 33: 3146–3153
- [74] Renn C.N., Sanchez D.J., Ochoa M.T., Legaspi A.J., Oh C.K., Liu P.T., Krutzik S.R., Sieling P.A., Cheng G., Modlin R.L.: TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J. Immunol.*, 2006; 177: 298–305
- [75] Salazar J.C., Pope C.D., Sellati T.J., Feder H.M. Jr, Kiely T.G., Dardick K.R., Buckman R.L., Moore M.W., Caimano M.J., Pope J.G., Krause P.J., Radolf J.D.; Lyme Disease Network.: Coevolution of markers of innate and adaptive immunity in skin and peripheral blood of patients with erythema migrans. *J. Immunol.*, 2003; 171: 2660–2670
- [76] Tada H., Nemoto E., Shimauchi H., Watanabe T., Mikami T., Matsumoto T., Ohno N., Tamura H., Shibata K., Akashi S., Miyake K., Sugawara S., Takada H.: *Saccharomyces cerevisiae*- and *Candida albicans*-derived mannan induced production of tumor necrosis factor alpha by human monocytes in a CD14- and Toll-like receptor 4-dependent manner. *Microbiol. Immunol.*, 2002; 46: 503–512
- [77] Taylor K.R., Yamasaki K., Radek K.A., Di Nardo A., Goodarzi H., Golenbock D., Beutler B., Gallo R.L.: Recognition of hyaluronan released in sterile injury involves a unique receptor complex dependent on Toll-like receptor 4, CD44, and MD-2. *J. Biol. Chem.*, 2007; 282: 18265–18275
- [78] Tokarz-Deptuła B., Niedźwiecka P., Deptuła W.: Receptory Toll-podobne – nowe znaczniki w immunologii. *Alergia Astma Immunologia*, 2006; 11: 23–28
- [79] Wang J.P., Kurt-Jones E.A., Shin O.S., Manchak M.D., Levin M.J., Finberg R.W.: Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2. *J. Virol.*, 2005; 79: 12658–12666
- [80] Wiernik P.H., Einzig A.I.: Taxol in malignant melanoma. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.*, 1993; 15: 185–187
- [81] Yamasaki K., Gallo R.L.: The molecular pathology of Rosacea. *J. Dermatol. Sci.*, 2009; 55: 77–81
- [82] Yang C.S., Shin D.M., Lee H.M., Son J.W., Lee S.J., Akira S., Gougerot-Pocidalo M.A., El-Benna J., Ichijo H., Jo E.K.: ASK1-p38 MAPK-p47phox activation is essential for inflammatory responses during tuberculosis via TLR2-ROS signalling. *Cell. Microbiol.*, 2008; 10: 741–754
- [83] Young C.N., Koepke J.I., Terlecky L.J., Borkin M.S., Boyd Savoy L., Terlecky S.R.: Reactive oxygen species in tumor necrosis factor-alpha-activated primary human keratinocytes: implications for psoriasis and inflammatory skin disease. *J. Invest. Dermatol.*, 2008; 128: 2606–2614
- [84] Yusuf N., Nasti T.H., Long J.A., Naseemuddin M., Lucas A.P., Xu H., Elmetts C.A.: Protective role of Toll-like receptor 4 during the initiation stage of cutaneous chemical carcinogenesis. *Cancer Res.*, 2008; 68: 615–622
- [85] Zarembek K.A., Godowski P.J.: 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. Immunol.*, 2002; 168: 554–561
- [86] Zhang F.X., Kirschning C.J., Mancinelli R., Xu X.P., Jin Y., Faure E., Mantovani A., Rothe M., Muzio M., Arditi M.: Bacterial lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappa B through interleukin-1 signaling mediators in cultured human dermal endothelial cells and mononuclear phagocytes. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 7611–7614

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktow interesow.