

CZYNNIKI DZIAŁAJĄCE HAMUJĄCO NA TLR (RECEPTORY TOLL-PODOBNE)

THE FACTORS OF NEGATIVE REGULATION OF TLR
(TOLL-LIKE RECEPTORS).

Wiesław DEPTUŁA, Paulina NIEDŹWIEDZKA, Beata TOKARZ-DEPTUŁA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii
Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego

Streszczenie: W pracy przedstawiono pięć grup czynników (rozpuszczalne formy TLR, wewnątrzkomórkowe receptory, regulatory transbłonowe oraz czynniki redukujące ekspresję TLR i redukujące efekt TLR) działających hamująco na receptory Toll-podobne (TLR).

Słowa kluczowe: TLR, układ odpornościowy.

Summary: In the paper five groups of factors (soluble forms of TLRs, intracellular regulators, transmembrane regulators, reduction of TLR expression and reduction of TLR effect) of negative regulation of TLRs (Toll-like receptors) have been described.

Key words: TLR, immune system.

WPROWADZENIE

Odkrycie TLR (*Toll-Like Receptors* – receptory Toll-podobne) było dla współczesnych badaczy, jak pisze O’Neill [23], czymś nie mniej istotnym niż odkrycie dokonane przez Kolumba dla średniowiecznych Europejczyków. Poznanie i sklasyfikowanie ich jako zupełnie nowej klasy receptorów w obrębie PRR (*pathogen recognition receptors*) stworzyło zupełnie nową jakość w immunologii, w tym odporności naturalnej [7,21,23,24,26]. Receptory Toll-podobne swoją nazwę zawdzięczają receptorom Toll u muszki owocowej, u której receptor ten odpowiedzialny jest za grzbietowo-brzuszy rozwój tych owadów oraz odporność przeciwgrzybiczą [7,21,24,26]. U ssaków zafascy-

nowanie tego typu receptorami wzięło swój początek od receptora TLR4, zidentyfikowanego po raz pierwszy przez Medzhitova u człowieka [19]. Obecnie opisano 13 TLR, dla większości których określono odpowiednie ligandy i drogi ich sygnałów wewnątrzkomórkowych [7,21,26]. Wykazano także [7,21,26], że efektywność odpowiedzi układu odpornościowego (UO) związana jest w głównej mierze ze specyficznym wiązaniem się TLR z ligandami zarazków, co powoduje nie tylko przyspieszenie reakcji UO, ale także zwielokrotnienie ich intensywności. Transdukcja sygnału, poprzez TLR, wzmacniającego reakcję elementów UO, wymaga obecności wielu białek, wśród których najważniejsze jest białko adaptorowe MyD88 (*myeloid differentiation 88*) [7,16,21,25,26]. Niepodważalne znaczenie tej proteiny zostało udowodnione u myszy z jej niedoborem, u których zarejestrowano zupełny brak reakcji na stymulację IL-1 i innych cytokin związanych z IL-1R (IL-18) [25]. Ponadto stwierdzono, że mysie makrofagi niemające MyD88 są niewrażliwe na lipopolisacharyd (LPS), peptydoglikan (PGN), lipoproteiny, CpG DNA (*cytosine-phosphate-guanosine DNA*) i flageliny bakteryjne – fundamentalne ligandy dla TLR [25,26]. Transdukcję sygnału, poprzez TLR, warunkują elementy strukturalne MyD88, w tym przede wszystkim domena TIR (*Toll/interleukin-1 receptor*), a także „domena śmierci” – FADD (*Fas-associated death domain*). Ta ostatnia indukuje apoptozę tylko w drodze zależnej od kaspaz. Wykazano [7,16,21,25,26], że ścieżki sygnałne poprzez receptory Toll-podobne są inicjowane w wyniku dimeryzacji TLR, co powoduje formowanie homodimerów (jak w przypadku TLR4) czy heterodimerów (jak w przypadku TLR2 i TLR1). Dalej droga sygnału pobudzenia prowadzi do interakcji domeny TIR TLR z domeną TIR cząsteczki adaptorowej MyD88 [7,16,21,25,26], poprzez fosforylację kinazy IRAK1 i IRAK4 (*IL-1 receptor-associated kinase*), które z kolei aktywowane są poprzez domenę śmierci FADD MyD88 [7,16,21,25,26]. Następny etap to uruchomienie TRAF6 (*tumour-necrosis factor-receptor-associated factor 6*), który wchodzi w interakcje z kompleksem składającym się z TAK1 (*transforming growth factor-beta-associated kinase*), TAB1 i TAB2 (*TAK-binding proteins*), prowadząc także do fosforylacji tych dwóch ostatnich białek i translokacji TRAF6 i TAB1 do cytozolu [7,16,21,25,26]. Niektórzy autorzy podają [16], że TRAF6 może występować w tym układzie w kompleksie z enzymami wiążącymi ubikwitynę (*ubiquitin-conjugating enzymes*) – UEV1 i UBC13. Dodać należy i to, że aktywacja czynnika TAK1 w cytoplazmie prowadzi do aktywacji kinazy IκB (*IKK-inhibitor of NF-κB kinases*), co w rezultacie, poprzez fosforyzację i degradację, doprowadza do uwolnienia NF-κB (*nuclear factor-κB*) [7,16,21,25,26]. Stan taki jest przyczyną wnikięcia NF-κB do jądra komórkowego i indukcji ekspresji genów niezbędnych dla cytokin prozapalnych, cząstek kostymulujących oraz antygenów kompleksu zgodności tkankowej (MHC) klasy I i II [7,16,21,25,26]. Inne drogi aktywacji UO poprzez TLR, przebiegające niezależnie od MyD88, powodują, że reakcje te zachodzą w mniejszym natężeniu, są wolniejsze i mniej efektywne, co wykazano u makrofagów z niedoborem MyD88 [7,16,21,25,26].

CZYNNIKI DZIAŁAJĄCE HAMUJĄCO NA TLR

Do tej pory charakteryzując mechanizm łączenia się poszczególnych TLR między innymi z ligandami zarazków, opisywano i podawano jedynie ich aktywujący wpływ na elementy i reakcje UO [7,16,21,25,26]. Prace z ostatnich miesięcy wskazują także na istnienie czynników negatywnej regulacji, to jest elementów hamująco oddziałujących na reakcję TLR - komórki UO makroorganizmów [16]. Jak dotychczas opisano pięć grup takich czynników i są to: rozpuszczalne formy TLR, wewnątrzkomórkowe receptory, regulatory transbłonowe oraz czynniki redukujące ekspresję TLR i redukujące efekt TLR (tab. 1).

TABELA 1. Charakterystyka czynników działających hamująco na receptory TLR

Czynniki negatywnej regulacji				Rodzaj TLR, na który działa
Nazwa grupy	Nazwa czynnika	Miejsce występowania	Mechanizm działania	
Rozpuszczalne formy TLR	sTLR2 sTLR4	mleko i surowica krwi nieznane	Działa antagonistycznie do TLR2 Blokuje interakcję TLR4 i MD2	TLR2 TLR4
Wewnątrzkomórkowe receptory	MyD88s	głównie śledziona (ekspresja indukowana LPS)	Działa antagonistycznie do MyD88	TLR4
	IRAKM, IRAK1,2,4 SOCS1	monocyty (ekspresja indukowana LPS) makrofagi (ekspresja indukowana LPS i CpG)	Hamuje fosforylację IRAK1 Obniża działanie IRAK	TLR4, 9 TLR4, 9
	NOD2	nieznane	Obniża działanie NF-κB, kontroluje sekrecję α-defensyn, indukuje ubikwitylację NEMO	TLR2
	PI3K TOLLIP A20	większość komórek większość tkanek makrofagi (ekspresja indukowana LPS)	Hamuje działanie p38, JNK, NF-κB Autofosforyluje IRAK1 Deubikwityluje TRAF6	TLR2,4,9 TLR2, 4 TLR2, 3,4, 9
Regulatory transbłonowe	ST2L	makrofagi (ekspresja indukowana LPS)	Zakłóca działanie MyD88 i MAL	TLR2,4,9
	SIGIRR	komórki nabłonkowe i niedojrzałe DC	Obniża działanie NF-κB	TLR,4,9
	TRAILR	większość komórek i tkanek	Stabilizuje IκBa	TLR2,3,4
Czynniki redukujące ekspresję TLR	TRIAD3A TGF-β i IL-10	większość komórek i tkanek większość komórek i tkanek	Ubikwityluje TLR Indukuje degradację MyD88, hamuje produkcję cytokin prozapalnych	TLR4, 9 TLR3, 4
Czynniki redukujące efekt TLR	FADD, kaspaza-8, NUR77	większość komórek i tkanek	Apoptoza	TLR2

Rozpuszczalne formy TLR

Pierwszym elementem hamująco oddziałującym na receptory Toll-podobne są ich rozpuszczalne formy, tzw. sTLR (*soluble TLR*) (tab.1), które w sposób najbardziej bezpośredni oddziałują supresyjnie na reakcje odpornościowe [11,15,16]. Dotychczas wykazano jedynie istnienie form rozpuszczalnych receptora TLR2 i TLR4, z tym że wśród sTLR2 opisano sześć izoform, których istnienie warunkowane jest modyfikacjami postranslacyjnymi tych receptorów błonowych [11,15,16]. Formy sTLR2 i sTLR4 mają wielkość od 20 do 85 kDa i występują w stanie fizjologicznym w mleku ludzkim i surowicy krwi i wchodzi w interakcje z rozpuszczalnym CD14 [15,16]. Dzięki obecności sTLR2 dochodzi między innymi do zahamowania produkcji przez makrofagi IL-8 oraz TNF [15,16]. Natomiast w przypadku izoformy sTLR4 stwierdzono, że ma ona możliwość łączenia się z wieloma produktami mRNA pojedynczej kopii genu TLR4, jednakże jak do tej pory nie zidentyfikowano czynnika powodującego ekspresję i indukcję TLR4 [11,16]. Ta rozpuszczalna forma sTLR4 składa się z 122 aminokwasów, z czego aż 86 wykazuje dużą homologię z domeną zewnątrzkomórkową TLR, utworzoną przez domeny z powtórzeniami bogatymi w leucynę LRR (*leucine rich repeats*) – mające zasadnicze znaczenie w rozpoznawaniu patogenów [7,25]. Przyjmuje się, że sTLR4 blokuje interakcję pomiędzy TLR4 i koreceptorami, takimi jak MD2 i CD14, co w efekcie prowadzi do całkowitego zahamowania ścieżki sygnałnej TLR4 [11,16]. Mechanizm hamującego działania związany jest zatem z aktywowaniem receptora CD14, w wyniku tworzenia kompleksu z glikoproteiną adaptorową MD2, co stwarza możliwość rozpoznania LPS bakteryjnego jako ligandu dla TLR4 [7]. Stąd wnioskuje się, że te właśnie dwie rozpuszczalne formy TLR mogą służyć jako istotny element regulacji negatywnej, prowadzący do obniżenia intensyfikacji reakcji UO na patogeny i ich produkty, w wyniku rozpoznania ich przez Toll-podobne receptory [11,15,16]. Ostatnio [8] opisano cząsteczkę RP105, pod względem struktury podobną do TLR4 i określoną jako homolog TLR4. Białko to wykazuje zbliżony mechanizm hamowania TLR4 jak sTLR4, to jest przez cząsteczkę MD2 i MD1. Ponadto wykazano [8], że fizjologicznie RP105 występuje na niedojrzałych komórkach dendrytycznych (DC).

Wewnątrzkomórkowe receptory

Innymi elementami, działającymi hamująco na TLR, są opisane różnorodne receptory wewnątrzkomórkowe, wśród których wyodrębniono siedem form, to jest: MyD88s, IRAK1, SOCS1, NOD2, PI3K, TOLLIP i A20 (tab. 1).

Jedną z podstawowych molekuł mających wpływ na hamowanie ścieżki sygnałnej TLR – głównie TLR4, jest skrócona forma podstawowej cząsteczki adaptorowej dla receptorów MyD88, to jest MyD88s, której ekspresję stwierdzono w śledzionie oraz w śladowych ilościach w mózgu [7,9,12,16,21,26]. Wykazano także [9,12], że jej ekspresja wzrasta obecność LPS bakteryjnego. Nadekspresja MyD88s, mediowana LPS i IL-1, hamuje aktywację czynnika jądrowego NF- κ B oraz sprzyja powstawaniu heterodimerów MyD88-MyD88s, w obecności których molekula IRAK1, mimo że bierze udział w ścieżce sygnałnej, nie podlega fosforylacji, co uniemożliwia interakcję MyD88s z

IRAK4 [9,12]. Nadto wykazano, że MyD88s, w przeciwieństwie do MyD88, hamuje również zdolność IRAK4 do fosforylowania IRAK1 i z tego względu nie zachodzi interakcja pomiędzy MyD88s a IRAK4 i to jest następna droga negatywnego oddziaływania tejże molekuly w regulacji TLR4 [9,12].

Innym negatywnym elementem wewnątrzkomórkowym wpływającym hamująco na TLR4 i 9 jest białko IRAKM oraz kinazy IRAK1 i 2 wraz z ich wariantami oraz IRAK4 [16,28]. Szczególnie istotną rolę w tym oddziaływaniu odgrywa IRAKM, które to białko wykazuje 30–40% homologię z innymi molekułami IRAK [28]. Pomimo faktu, iż nie został do końca poznany mechanizm działania IRAKM, wykazano, że kinaza ta hamuje fosforylację IRAK1 i 4 oraz stabilizuje kompleks TLR-MyD88-IRAK4, co powoduje opóźnienie oddysocjowania IRAK1 od kompleksu i hamowanie reakcji odpornościowych [16,28]. Dodatkowo wykazano, że nadekspresja wariantów IRAK2 (IRAK2c i IRAK2b), hamuje aktywację czynnika NF- κ B, który stymuluje wiele procesów w komórce, w tym także te, które prowadzą do podwyższenia odporności.

Kolejnym czynnikiem z tej grupy jest SOCS1, który wykazuje hamujące działanie na receptor TLR4 i 9. Rolę SOCS1 udowodniono w trakcie stymulacji LPS i CpG DNA myszy z defektem tego czynnika, u których stwierdzono śmierć tych zwierząt po trzech tygodniach na skutek posocznicy, mimo że ich makrofagi produkowały duże ilości cytokin prozapalnych i tlenku azotu [1,13,20]. Dodatkowo zarejestrowano u tych zwierząt wzmożoną fosforylację czynników, takich jak: STAT1, I κ B α , p38 i JNK [1,13,20]. Istnieją także dowody, że SOCS1 obok wpływu na TLR4 i TLR9 działa na inne spośród tych receptorów, jednak regulacja ta jest pośrednia i związana jest z hamowaniem ścieżki syntezy IFN typu I [1,13,20].

Dalszym czynnikiem z grupy wewnątrzkomórkowych receptorów, który wykazuje hamujące działanie na TLR, jest proteina NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain*) [14,16,17,22], której supresyjny udział tylko wobec TLR2 został potwierdzony w czasie zakażeń bakteryjnych, choć rolę NOD2 udowodniono również w chorobie Crohna – schorzenia, którego etiologię łączy się z infekcją *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* [7,14,17,22]. Obserwacje nad NOD2 dotyczą głównie reakcji TLR2 z PGN bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. W badaniach tych wykazano, że komórki pozbawione NOD2, po połączeniu się TLR2 z PGN, charakteryzują się wzmożoną reakcją odpornościową, co świadczy o specyficznym – negatywnym hamującym efekcie tego czynnika [14,17,22]. Wykazano, że proteiny NOD2 i NOD1, występujące w komórkach mieloidalnych i nabłonkowych, łącząc się z LPS i PGN, aktywują czynnik jądrowy NF- κ B poprzez kinazę RICK (*receptor interacting serine/threonine kinase*) i w ten sposób udowodniono istnienie dodatkowej drogi rozpoznawania patogenów [10]. Ponadto wykazano ostatnio [18], że NOD2 ma również znaczenie w przebiegu syndromu Blau – rzadkiego genetycznego defektu autosomalnego, niezwiązanego bezpośrednio z chorobą Crohna. Nadto NOD2 kontroluje także sekrecję antybakteryjnych α -defensyn oraz indukuje ubikwitylację NEMO [18].

Receptorem wewnątrzkomórkowym o działaniu negatywnym w stosunku do receptorów Toll-podobnych jest także cząsteczką PI3K (tab. 1), której ekspresja ma miejsce w większości komórek makroorganizmów [5,16]. Działanie jej zostało udowodnione w

stosunku do TLR2, TLR4 i TLR9 wobec ligandów, takich jak: LPS, PGN i CpG DNA [5]. Główne zadanie tej cząsteczki związane jest z hamowaniem syntezy IL-12 oraz obniżeniem aktywności czynników p38, JNK i NF- κ B, jak także z hamowaniem aktywności limfocytów T_h1 [5].

Kolejnym czynnikiem z tej grupy wewnątrzkomórkowych receptorów hamująco oddziałujących na TLR jest białko TOLLIP (*Toll-interacting protein*) (tab. 1), która to substancja reaguje z TLR i jest odpowiedzialna za autofosforylację IRAK1 [16,29]. To ostatnie zjawisko może być przyczyną jej ubiquitylacji i degradacji, co uniemożliwia szybkie przeprowadzenie wielu reakcji prowadzących do prawidłowej odpowiedzi immunologicznej poprzez TLR [29].

Natomiast ostatnim z tej grupy elementem działającym hamująco na TLR2, 3, 4 i 9 jest białko A20, którego ekspresję stwierdzono przede wszystkim w makrofagach, choć także rejestruje się je w większości komórek. Działanie tego białka polega na deubikwitylacji TRAF6, co w konsekwencji prowadzi do translokacji NF- κ B i obniżenia aktywności UO [3,16]. Wykazano, że makrofagi myszy, w wyniku połączenia się TLR2 z PGN czy kwasem lipoteichowym, TLR3 z łańcuchem polyI:C oraz TLR9 z CpG DNA, niemające A20, produkują zwiększoną ilość cytokin prozapalnych. Stwierdzono także, że A20 bierze udział w zapobieganiu szokowi endotoksycznemu, gdyż hamuje odpowiedź immunologiczną powstającą w wyniku reakcji TLR-ów z LPS [3].

Regulatory transbłonowe

Do tej grupy czynników białkowych hamująco oddziałujących na receptory Toll-podobne, zalicza się ST2, SIGIRR oraz TRAILR (tab. 1). Receptor sierocy – ST2 (określany również w wielu źródłach jako T1, Fit-1, DER4) stanowi bardzo istotny element negatywnej regulacji TLR2, 4 i 9, szczególnie ze względu na fakt występowania jego w dwóch formach, to jest ST2L i sST2. Ekspresja formy ST2L zachodzi w większości komórek organów hemopoetycznych, podczas gdy ekspresja rozpuszczalnej formy sST2 zachodzi tak w organach hemopoetycznych, jak i niehemopoetycznych [16]. Stwierdzono [16], że pomimo zdolności ST2L do aktywacji ścieżki sygnałnej MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) nie dochodzi do aktywacji czynnika jądrowego NF- κ B. Wykazano również [16], że poprzez formę sST2 negatywna regulacja TLR2 dotyczy głównie chorób manifestujących się stanami zapalnymi [16]. Inną hipotezę [4] o roli ST2 jako negatywnego regulatora TLR wysunięto na podstawie porównywania elementów strukturalnych, które biorą udział w reakcji łączenia się receptora TLR4 z jego ligandami. Dowiedziono, że forma ST2, której prolina w pozycji 431 została zastąpiona histydyną, nie miała hamującego wpływu na ścieżkę sygnałną TLR4 [4].

Również receptor SIGIRR zaliczany jest do receptorów sierocych i podobnie jak ST2L hamuje działanie TLR4 i 9, gdyż nie indukuje aktywacji czynnika jądrowego NF- κ B [16,27]. Jego ekspresja ma miejsce na większości komórek nabłonkowych oraz niedojrzałych komórkach dendrytycznych (DC), co powoduje, że rola jego w aktywacji DC łączy się głównie z ich procesem dojrzewania [16,27].

Trzecim z tej grupy czynnikiem, który mimo braku domeny TIR w swej budowie należy także do rodziny TNF i który ma istotny wpływ na hamowanie aktywności

komórek poprzez TLR2, TLR3 i TLR4, jest TRAILR [16]. Wykazano, że ekspresja tej molekuly ma miejsce w większości komórek i tkanek [16]. Stwierdzono [16], że makrofagi zawierające TRAILR, mimo że dochodzi u nich do połączenia między TLR2, 3 i 4 a ligandami, wykazują obniżoną produkcję cytokin, jako że TRAILR hamuje efekty wywoływane przez TLR poprzez stabilizację I κ B α [16].

Czynniki redukujące ekspresję TLR

Wykazano, że hamowanie działania TLR następuje w wyniku ekspresji TGF- β i IL-10 oraz TRIAD3A [6,16]. Taki efekt uzyskiwany jest poprzez degradację TLR w drodze ubikwitylacji lub inhibicję ekspresji TLR przez cytokiny antyzapalne, na przykład TGF- β (*transforming growth factor- β*) oraz IL-10 [6,16]. Mechanizm redukcji ekspresji TLR3 i 4 opiera się na inhibicyjnym działaniu tych cytokin antyzapalnych [6,16]. Wykazano, że rola cytokiny TGF- β polega głównie na hamowaniu działania TLR4 i indukowaniu degradacji MyD88 poprzez proteosomy, natomiast działanie IL-10 wiąże się z hamowaniem produkcji cytokin prozapalnych, między innymi po stymulacji LPS, lipoarabinomannanem oraz innymi PAMP bakteryjnymi [6,16]. Ponadto wpływ na redukcję ekspresji TLR ma molekula TRIAD3A, występująca na większości komórek i tkanek (tab. 1), której zadaniem jest wiązanie domeny cytoplazmatycznej TLR4 i TLR9 [6,16].

Czynniki redukujące efekt TLR

Elementem, którego rolę udowodniono w hamowaniu reakcji wywołanych przez receptory Toll-podobne, jest proces apoptozy warunkowany obecnością domeny śmierci – FADD w molekule MyD88, która redukuje efekt działania TLR2 [2,16]. Przypuszcza się, że efekt apoptyczny, który uzyskano w doświadczeniu z wykorzystaniem TLR2 na makrofagach, może dotyczyć również innych TLR, jako że czynnik MyD88 jest praktycznie niezbędny do pobudzenia ich działania [2,16]. Wykazano dwie drogi działania sygnału zmuszającego komórki do apoptozy – drogę zależną i niezależną od kaspaz [2,16]. W drodze zależnej od kaspaz, główna rola dotyczy kaspazy-8, a droga niezależna od tych cząsteczek przebiega przez receptor jądrowy NUR77 (*nuclear-dependent receptor route*) [2,16]. Zatem stwierdzenie istnienia więcej niż jednej ścieżki prowadzącej do apoptozy komórek może dowodzić istoty tego mechanizmu [2,16].

PODSUMOWANIE

Opisanie pięciu grup czynników (rozpuszczalne formy TLR, wewnątrzkomórkowe receptory, regulatory transbłonowe oraz czynniki redukujące ekspresję TLR i redukujące efekt TLR) wpływających hamująco na efekt działania TLR wskazuje nowe kierunki badań dotyczących tych „superaktywatorów” UO. Odkrycie ich oraz opisanie ligandów, z którymi receptory te łączą się, spowodowało, że badania z tego zakresu nie tylko rzucają nowe światło na obraz i biologię odpowiedzi immunologicznych, ale także stwarzają możliwości poszukiwania nowych rozwiązań, w tym również w zakresie

terapii i zapobieganiu chorobom, głównie tła zakaźnego. Obecnie prezentowany obraz dotyczący elementów hamujących najważniejsze receptory odporności naturalnej, jakimi są TLR, może stanowić element „prawdy” dotyczącej wciąż tajemniczego współgrania ze sobą wielu elementów i procesów biologicznych w ustroju ssaków, w tym człowieka, których pobudzenie musi być także hamowane, bo rozpoznanie i niszczenie mikroorganizmów oraz innych antygenów łączy się i wynika z harmonijnego działania UO.

PIŚMIENNICTWO

- [1] ALEXANDER WS. Suppressors of cytokine signalling (SOCS) in the immune system. *Nature Rev Immunol* 2002; **2**: 410–416.
- [2] ALIPRANTIS AO. Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through Toll-like receptor-2. *Science* 1999; **285**: 736–739.
- [3] BOONE DL. The ubiquitin-modifying enzyme A20 is required for termination of Toll-like responses. *Nature Immunol* 2004; **5**: 1052–1060.
- [4] BRINT EK, XU D, LIU H, DUNNE A, MCKENZIE ANJ, O'NEILL LAJ, LIEW FY. ST2 is an inhibitor of interleukin 1 receptor and Toll-like receptor 4 signalling and maintains endotoxin tolerance. *Nature Immunol* 2004; **5**: 373–379.
- [5] BURNS K. Tollip, a new component of the IL-1R pathway, links IRAK to the IL-1 receptor. *Nature Cell Biol* 2000; **2**: 346–351.
- [6] CHUANG TH, ULEVITCH RJ. Triad3A, an E3 ubiquitin-protein ligase regulating Toll-like receptors. *Nature Immunol* 2004; **5**: 495–502.
- [7] DEPTUŁA W, TOKARZ-DEPTUŁA B, NIEDŹWIEDZKA P. Rola i znaczenie receptorów Toll-podobnych w odporności. *Post Mikrob* 2005 (w druku).
- [8] DIVANOVIC S, TROMPETTE A, ATABANI SF, MADAN R, GOLENBOCK DT, VISINTIN A, FINBERG RW, TARAKHOVSKY A, VOGEL SN, BELKAID Y, KURT-JONES A, KARP CL. Negative regulation of Toll-like receptor 4 signaling by the Toll-like receptor homolog RP105. *Nature Immunol* 2005; **6**: 571–578.
- [9] HARDIMAN G. Genetic structure and chromosomal mapping of MyD88. *Genomics* 1997; **45**: 332–339.
- [10] INOHARA N, OGURA Y, NUNEZ G. Nods: a family of cytosolic proteins that regulate the host response to pathogens. *Curr Opin Microbiol* 2002; **5**: 76–80.
- [11] IWAMI K. Cutting edge: naturally occurring soluble form of mouse Toll-like receptor 4 inhibits lipopolysaccharide signaling. *J Immunol* 2000; **165**: 6682–6686.
- [12] JANSSENS S, BURNS K, TSCHOPP J, BEYAERT R. Regulation of interleukin-1 and lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation by alternative splicing of MyD88. *Curr Biol* 2002; **12**: 467–471.
- [13] KINJYO I. SOCS1/JAB is a negative regulator of LPS-induced macrophage activation. *Immunity* 2002; **17**: 583–591.
- [14] KOBAYASHI KS, CHAMAILLARD M, OGURA Y, HENEGARIU O, INOHARA N, NUNEZ G, FLAVELL RA. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; **307**: 731–744.
- [15] LeBOUDER E, REY-NORES JE, RUSHMERE NK, GRIGOROV M, LAWN SD, AFFOLTER M, GRIFFIN GE, FERRARA P, SCHIFFRIN EJ, MORGAN BP, LABETA MO. Soluble forms of Toll-like receptor (TLR) 2 capable of modulating TLR2 signaling are present in human plasma and breast milk. *J Immunol* 2003; **171**: 6680–6689.
- [16] LIEW FY, XU D, BRINT EK, O'NEILL LAJ. Negative regulation of Toll-like receptor-mediated immune responses. *Nature Rev* 2005; **5**: 446–458.
- [17] MAEDA S, HSU L-C, LIUH, BANKSTON LA, IIMURA M, KAGNOFF MF, ECKMANN L, KARIN M. Nod2 mutation in Crohn's disease potentiates NF- κ B activity and IL-1 β processing. *Science* 2005; **307**: 734–738.

- [18] MARTINON F, TSCHOPP J. NLRs join TLRs as innate sensors of pathogens. *Trends Immunol* 2005; **26**: 447–454.
- [19] MEDZHITOV R, PRESTON-HURLBURT P, JANEWAY CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997; **388**: 394–397.
- [20] NAKAGAWA R. SOCS-1 participates in negative regulation of LPS responses. *Immunity* 2002; **17**: 677–687.
- [21] O'NEILL LAJ. TLRs: Professor Mechnikov, sit on your hat. *Trends Immun* 2004; **25**: 687–693.
- [22] O'NEILL LAJ. How NOD-ing off leads to Crohn disease. *Nature Immunol* 2004; **5**: 776–778.
- [23] O'NEILL LAJ. Nasz system ostrzegania. *Świat Nauki* 2005; **2**: 30–38.
- [24] SOCHACKA M, BŁACH-OLSZEWSKA Z. Mechanizmy wrodzonej odporności. *Post Hig Med Dośw* 2005; **59**: 250–258.
- [25] SZCZEPAŃSKI MJ, GÓRALSKI M, MOZER-LISEWSKA I, SAMARA H, ŻEROMSKI J. Rola receptorów Toll-podobnych w odporności. *Post Biol Kom* 2004; **31**: 543–561.
- [26] TOKARZ-DEPTUŁA B, NIEDŹWIEDZKA P, DEPTUŁA W. Nowe receptory w immunologii. *Centaur Lubuski* 2004; **63**: 12–15.
- [27] WALD D. SIGIRR, a negative regulator of Toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling. *Nature Immunol* 2003; **4**: 920–927.
- [28] WESCHE H. IRAK-M is a novel member of the Pelle/interleukin-1-receptor-associated kinase (IRAK) family. *J Biol Chem* 1999; **274**: 19403–19410.
- [29] ZHANG G, GHOSH S. Negative regulation of Toll-like receptor-mediated signaling by Tollip. *J Biol Chem* 2002; **277**: 7059–7065.

Redaktor prowadzący – Barbara Płytycz

Otrzymano: 22.12. 2005 r.

Przyjęto: 03.04. 2006 r.

ul. Felczaka 3c, 71-412 Szczecin

email: kurp13@sus.univ.szczecin.pl