

Autoinmunidad y receptores tipo Toll

Xiomara Úsuga Perilla¹, Ana Claudia Ossa Giraldo²

RESUMEN

La respuesta inmune innata está conformada por un conjunto de mecanismos que permiten reconocer los componentes propios del organismo y diferenciarlos de los microorganismos invasores para generar una primera línea de defensa. Este reconocimiento está mediado por diferentes receptores presentes en la superficie y en el interior de células inmunes y no inmunes; entre ellos se encuentran los siguientes: receptores tipo Toll (RTT), receptores de lectinas tipo C, receptores tipo GIR (genes inducibles por ácido retinoico) y receptores tipo Nod y NALP, que reconocen patrones moleculares asociados a microorganismos (PMAM). Gracias a esta capacidad de discriminación, adquirida evolutivamente por la inmunidad innata, se ha aceptado tradicionalmente que los procesos autoinmunes no están relacionados con esta sino con la inmunidad adquirida. Sin embargo, varios estudios han demostrado que esa teoría no es totalmente cierta y que algunos mecanismos efectores de la inmunidad innata participan en la generación de las enfermedades autoinmunes o en la potenciación de su fisiopatología. En esta revisión se estudia la contribución de la inmunidad innata a la autoinmunidad con énfasis en el papel de los receptores tipo Toll.

PALABRAS CLAVE

Autoantígenos; Autoinmunidad; Inmunidad Innata

SUMMARY

Autoimmunity and toll-like receptors

Innate immune response consists of a set of mechanisms allowing the body to recognize its own components and to differentiate them from invasive microorganisms in order to generate a first line of defense. Such recognition is mediated by several receptors present both on the surface and inside immune and non-immune cells, among them: Toll-like receptors, C-type

¹ MSc. en Biología, Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Docente, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín.

² Especialista en Microbiología Clínica, Microbióloga y Bioanalista. Docente, Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Investigadora Grupo Infettare, Universidad Cooperativa de Colombia, Medellín.

Correspondencia: Ana Claudia Ossa Giraldo; anaca0519@gmail.com; ana.ossag@campusucc.edu.co

Recibido: julio 28 de 2011

Aceptado: agosto 19 de 2011

lectin receptors, RIG receptors (retinoic acid inducible genes), and Nod-like and NALP receptors, all of which recognize microbe-associated molecular patterns (MAMP). Due to this discriminative ability, acquired by innate immunity in the course of evolution, it has been traditionally accepted that autoimmune processes are not related to innate immunity but to the acquired one. However, several studies have demonstrated that this theory is not entirely true and that some mechanisms of innate immunity either participate in the generation of autoimmune diseases or enhance its physiopathology. This review examines the contribution of innate immunity to autoimmunity emphasizing on the role of Toll-like receptors.

KEY WORDS

Autoantigens; Autoimmunity; Innate Immunity

INTRODUCCIÓN

El sistema inmune innato usa receptores de reconocimiento de patrones (RRP) preprogramados genéticamente para reconocer microorganismos cuando entran al cuerpo y transmitir "señales de peligro" a las células adyacentes (1). Los RRP incluyen los receptores tipo Toll (RTT), receptores de lectinas tipo C, receptores tipo GIR (genes inducibles por ácido retinoico), receptores tipo Nod (por la sigla en inglés de *nucleotide-binding oligomerization domain*) y NALP (proteínas que contienen dominios NATCH, LRR y pirina, por la sigla en inglés de *NATCH-LRR and pyrin domain-containing proteins*) entre otros (1), los cuales se expresan en células del sistema inmune (2) y en células no inmunes (3). Los RRP, al interactuar con moléculas de los microbios conocidas como patrones moleculares asociados a microorganismos (PMAM), inducen la transmisión de una serie de señales intracelulares que desencadenan la producción de citocinas y la activación de las células inmunes para generar la respuesta inmunológica contra el microbio invasor.

En el grupo de RRP, los RTT han sido los receptores más estudiados hasta el momento. El primer gen RTT fue identificado en *Drosophila melanogaster* y codifica para la proteína transmembranal Toll que participa

en la respuesta antimicrobiana (4). Los RTT son una familia de receptores conservada evolutivamente, que se ha encontrado en seres humanos (5), mamíferos (6), peces (7) y aves (8). Se han descrito 10 RTT humanos, seis de ellos expresados en la membrana celular y cuatro (RTT3, RTT7, RTT8 y RTT9) que se expresan en el endosoma (9). Ya se conoce la mayoría de los ligandos microbianos reconocidos por cada uno de los RTT, que son de naturaleza variada, entre ellos, lipopolisacáridos reconocidos por RTT4; lipopéptidos reconocidos por RTT1 y 2 (10); peptidoglicanos detectados por RTT2, ds-ARN reconocido por RTT3 y CpG ADN no metilado identificado por RTT9 (11).

Gracias al reconocimiento de los PMAM y a la consecuente capacidad que posee el sistema inmune innato de diferenciar lo propio de lo extraño, durante años se había propuesto al sistema inmune adquirido como el autor de los procesos autoinmunes; sin embargo, diversos estudios han evidenciado la intervención del sistema inmune innato en algunas enfermedades autoinmunes (11-13). En esta revisión se describe la intervención de los receptores tipo Toll en la patogénesis de la autoinmunidad.

RELACIÓN DE LOS RECEPTORES TIPO TOLL CON LA AUTOINMUNIDAD

En años recientes se ha estudiado el papel de los RTT en la autoinmunidad, mediante diversas investigaciones que relacionan tanto los de membrana como los endosomales con la generación o potenciación de algunos modelos de enfermedades autoinmunes. El uso de modelos experimentales en ratones ha permitido dilucidar el papel de estos receptores en diferentes puntos del proceso inflamatorio; muestra de esto son los resultados de un estudio llevado a cabo por Fang y colaboradores (11) en el que se demostró que en ratones inyectados con la proteína de unión al fotorreceptor retinoide para inducirles uveítis autoinmune experimental (UAE), el uso de varios agonistas como coadyuvantes en la inyección de la proteína potenciaba la gravedad de la UAE. En dicho estudio se evaluó la función de los RTT2, 3, 4 y 9 mediante el uso de varios agonistas: lipopéptido triacilado sintético (pam3cys), ácido poliinosínico: policitidílico -análogo sintético de ARN de doble cadena- (poli I:C), lipopolisacáridos (LPS) y los

dinucleótidos CpG no metilados, respectivamente. La señalización derivada de las interacciones entre los diferentes RTT y sus ligandos, pareció ser redundante en el efecto potenciador de la UAE.

Para examinar el papel de los RTT en la artritis reumatoide (AR) experimental, Joosten y colaboradores (14,15) usaron diferentes concentraciones de pared celular estreptocócica, ligando de RTT2 y RTT4, inyectadas en las articulaciones de muridos. Cuando se usó una inyección única, se produjo inflamación de las articulaciones, mientras que inyecciones repetidas intraarticulares produjeron artritis destructiva crónica. En este modelo de artritis se observó que la señalización mediada por RTT2 estuvo implicada en la inflamación de la articulación y que RTT4 participó en la fase crónica contribuyendo a la destrucción del cartílago y, por ende, a la fase destructiva de la artritis reumatoide.

Otro modelo de autoinmunidad en ratones es la artritis inducida por colágeno (AIC), que se presenta después de haberlos inmunizado con colágeno tipo II, lo que genera células T y autoanticuerpos contra esa proteína. Abdollahi y colaboradores (16) usaron este modelo e inyectaron lipopolisacáridos; observaron una potenciación de la artritis mediada por anticuerpos anticolágeno, mientras que la inhibición de RTT4 produjo la eliminación clínica e histológica de la AIC sin supresión de la respuesta adaptativa al colágeno. De manera interesante, otros investigadores demostraron que ratones deficientes en la proteína de superficie RP105, que es homóloga de RTT4 y reguladora negativa de este receptor, presentaron mayor gravedad de la AIC, lo cual sugiere que la vía de señalización desencadenada por RTT4 sí participa en la fisiopatología de la artritis (17).

El papel de los RTT también se evaluó mediante la transferencia de suero de ratones que presentan autoanticuerpos contra la enzima glucosa-6-fosfato-isomerasa, a ratones que no los producen. En estos últimos se indujo una artritis mediada por la acumulación de los complejos inmunes formados por los autoanticuerpos en las articulaciones; además, la inyección de ligandos microbianos de los RTT2 y 4 en el peritoneo de esos ratones incrementó significativamente la artritis inducida por la transferencia de los autoanticuerpos (18).

Para determinar el papel de la inmunidad innata en el desarrollo de pancreatitis autoinmune, Nishio y colaboradores (19) inyectaron poli I:C y LPS en ratones por vía intraperitoneal una o varias veces. Los resultados demostraron que la administración repetida del análogo sintético de ARN de doble cadena aceleró el desarrollo de pancreatitis e incrementó de manera significativa los niveles de IL-10 e IL-12.

El uso de moléculas que regulan negativamente la cascada de señalización mediada por los receptores tipo Toll también ha permitido confirmar la participación de estos en procesos autoinmunes. Los linfocitos B-1 peritoneales de ratones poseen el receptor pareado tipo inmunoglobulina de células B (RPI-B), que regula negativamente la señalización intracelular derivada de RTT9. Con base en lo anterior, Kubo y colaboradores (13) encontraron que la ausencia de RPI-B en las células B-1 murinas hacía que produjeran grandes cantidades de anticuerpos IgM naturales, incluyendo autoanticuerpos como el factor reumatoide mediante la estimulación con el oligodexonucleótido CpG-B *in vitro* e *in vivo*.

De otro lado, varios investigadores han demostrado que las células dendríticas plasmacitoides (CDp) se activan más efectivamente por complejos inmunes conformados por IgG unida a ADN que por complejos inmunes constituidos por proteínas, haciéndolas producir citocinas como el interferón alfa (INF- α) y quimiocinas. La activación debida a estos complejos inmunes obtenidos del suero de pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) y con otras enfermedades reumáticas se debió a la unión dual al receptor Fc- γ , y al RTT9 (20,21). Barrat y colaboradores (22) llegaron a la misma conclusión usando inhibidores de los receptores tipo Toll 9 y 7; este bloqueo indujo la merma de la producción de INF- α por CDp humanas cuando fueron estimuladas con complejos inmunes aislados de pacientes con lupus. Por otra parte, Papadimitraki y colaboradores (23) encontraron proporciones más altas de células B y monocitos que expresan RTT9 en pacientes con LES activo que en pacientes en la etapa inactiva de la enfermedad, y se observó que cuando había porcentajes aumentados de células B que expresan RTT9 había presencia de anticuerpos anti-dsADN.

LIGANDOS ENDÓGENOS DE LOS RTT EN PROCESOS AUTOINMUNES

Si bien la estimulación con moléculas provenientes de microorganismos o análogos de éstas ha permitido implicar a los RTT en procesos autoinmunes experimentales, como ya se mencionó, varios estudios han demostrado que autoantígenos también pueden unirse a los RTT y asociarse a procesos patológicos. A continuación se describen los ligandos endógenos hallados hasta el momento que estarían activando estos receptores y podrían ser responsables de iniciar y/o potenciar la fisiopatología en las enfermedades autoinmunes.

Uno de los ligandos más analizados corresponde al ARN. Por ejemplo, durante el desarrollo de los estudios que permitieron identificar el RTT7 y el RTT8 como receptores para ARN viral de cadena sencilla, se encontró que el ARN de cadena sencilla rico en uridina era un ligando efectivo para esos receptores (24). Desde ese entonces, varios grupos lograron determinar la relevancia del ARN e incluso del ARN mensajero como activador potente del RTT3 y de otras macromoléculas como los complejos conformados por la proteína nuclear Sm unida al ARN u otras ribonucleoproteínas en la interacción con los RTT7 y 8 (25-28). Estos hallazgos tienen una importancia fisiológica potencial debido a que moléculas de ARN que se escapan de tejido dañado o que estén contenidas dentro de células endocitadas servirían como un ligando endógeno para los RTT lo que induciría una activación de la respuesta inmune.

El hecho de que la limpieza de células apoptóticas por macrófagos sea deficiente en individuos con LES (29) sugiere que las moléculas de ADN que quedan libres podrían promover la formación de anticuerpos contra ellas; posteriormente, estos complejos inmunes IgG/cromatina actuarían como autoligandos activando los RTT (30). Una prueba de que este ADN puede ser un ligando endógeno para los receptores tipo Toll son los estudios de Barrat y Avalos (22,31), en los que, al usar complejos inmunes obtenidos de suero de pacientes con lupus encontraron que el ADN unido a esos anticuerpos era capaz de activar los RTT7 y 9. Por otro lado, en la búsqueda de ligandos endógenos potenciales para los RTT en individuos con AR, se han identificado en el tejido sinovial varias proteínas

como el fibrinógeno (32,33), las proteínas de choque térmico (PCT) 22, 60 y 70 (34-37) y la fibronectina (38,39), que son ligandos del RTT4 a excepción del fibrinógeno y la PCT 60 que interaccionan con RTT2. También se han encontrado en el líquido sinovial de esos mismos individuos la proteína cromosómica del grupo de alta movilidad y el biglicano, un componente de la matriz extracelular, ambos con la misma capacidad de interacción con RTT 2 y 4 (40-42). Además, se han encontrado en fluido sinovial inflamado fragmentos de ácido hialurónico de bajo peso molecular que fueron capaces de activar células dendríticas mieloides mediante el RTT4 (43).

MECANISMOS CELULARES QUE PARTICIPAN EN EL DESARROLLO O SOSTENIMIENTO DE LA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

Con toda la evidencia anterior, es indudable que los receptores tipo Toll participan en la activación o potenciación fisiopatológica de las enfermedades autoinmunes; sin embargo, la pregunta siguiente es: ¿Cómo intervienen? A continuación se expondrán los posibles mecanismos implicados ya sea en la iniciación de la enfermedad autoinmune o en su exacerbación con la participación de los RTT.

Entre los mecanismos que se han propuesto para la generación de la enfermedad autoinmune se encuentra la pérdida de la tolerancia inmunológica por linfocitos B (LB). Por ejemplo, el LES se caracteriza por la presencia de macromoléculas tales como cromatina o ribonucleoproteínas que están siendo liberadas o expuestas continuamente al ambiente extracelular como resultado de la apoptosis (44,45). Así, los LB pueden reconocer estos autoantígenos al ser ligandos para RTT y, en consecuencia, diferenciarse a células productoras de autoanticuerpos. Varios trabajos apoyan esta hipótesis al encontrar que las células B tienen la capacidad de reconocer cromatina por medio de RTT9 y activarse produciendo anticuerpos contra ella (46-48).

También es posible que las células dendríticas inicien los procesos autoinmunes por medio de la expresión de RTT (49), los cuales pueden reconocer ácidos nucleicos o ligandos endógenos que están libres y, con ello, contribuir a la presentación antigénica de

estas moléculas, activando posteriormente las células B y T (20,21).

La activación celular por RTT también puede influir en la exacerbación de la inflamación en las enfermedades autodegenerativas. En este aspecto se han propuesto varios mecanismos que implicarían a los receptores tipo Toll.

Por un lado, las diferentes subpoblaciones de células dendríticas pueden producir citocinas en respuesta a los RTT como BAFF (por la sigla en inglés de *B-cell activating factor*) e INF- α , que influyen positivamente en la respuesta de células B (50,51). El INF- α interviene en la activación, diferenciación y supervivencia de las células B, T y dendríticas; si se tiene en cuenta que las enfermedades autoinmunes se caracterizan por una regulación positiva de este interferón y los genes inducibles por él, se puede inferir que se trata de un mecanismo importante en la potenciación del proceso patológico (52).

La generación de células B autorreactivas podría perpetuarse por la señalización mediada por RTT y el receptor Fc γ , que reconoce y endocita los complejos inmunes conformados por ácidos nucleicos y anticuerpos. Al internalizarlos, los lleva a compartimentos endosomales, donde el ácido nucleico puede interactuar según su naturaleza y afinidad con uno de los cuatro RTT presentes, desencadenando vías de señalización intracelular que activarán la célula B y la harán proliferar (22,31).

Este último proceso puede acontecer también en las CDp gracias a la expresión del receptor Fc γ RII y de los receptores tipo Toll 7 y 9 (20,53), induciendo una alta producción de INF- α y contribuyendo así a la persistencia de la expresión de citocinas proinflamatorias (52).

La regulación positiva de la expresión de RTT en tejidos u órganos específicos puede influir en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes al amplificar la respuesta inflamatoria, mediante la inducción de la producción de citocinas, activación de la coagulación y reclutamiento de neutrófilos (54-58). Por ejemplo, se ha encontrado una alta expresión de RTT9 en los glomérulos de pacientes con nefritis lúpica (59).

Otra posible mirada a la potenciación de procesos autoinmunes puede ser la mediada por las células T

reguladoras (CTr), cuyo papel es mantener la tolerancia y regular las células autorreactivas en los tejidos periféricos. Estudios recientes sugieren que la activación de CTr por medio de los RTT expresados en ellas (60-62) puede aumentar o disminuir su actividad supresora influyendo en procesos como la inducción de autoinmunidad (63).

RTT COMO BLANCOS TERAPÉUTICOS EN AUTO-INMUNIDAD

Los mecanismos moleculares por los cuales intervienen los RTT en la generación o exacerbación de las enfermedades autoinmunes se concentran en las cascadas de señalización intracelular que se desencadenan una vez que los RTT han reconocido su ligando, por medio de las cuales se redonda en la translocación al núcleo de factores de transcripción encargados de inducir la producción de citocinas proinflamatorias que, en última instancia, contribuyen a la generación y potenciación de la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, como ya se ha descrito (figura 1). Se ha sugerido la posibilidad de que interviniendo algunos puntos de estas vías de señalización, se podría inhibir su efecto proinflamatorio y, por ende, generar un efecto regulador en la patogénesis de estos procesos. Basados en esta hipótesis, varios grupos han estudiado diferentes puntos de las cascadas de señalización de los RTT como blancos para el tratamiento de la autoinmunidad; Pawar y colaboradores (64) demostraron que el RTT7 puede ser un blanco terapéutico para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes una vez que lograron mitigar los efectos de la autoinmunidad en riñones y pulmones de ratones MLR/lpr al inyectarlos con oligodeoxinucleótidos sintéticos con secuencias inmunorreguladoras dirigidas al RTT7 (IRS 661); en estos ratones se redujeron los niveles séricos de IL-12p40, anti-ANA de doble cadena IgG2a, IgG2b, y la IgG anti-Smith. Por otro lado, el gen de la respuesta primaria de diferenciación mielóide (*MyD88*, por la sigla en inglés de *myeloid differentiation primary response gene* [88]) ha sido un blanco interesante de estudio para el desarrollo de tratamientos autoinmunes dada su intervención en las cascadas de señalización de todos los RTT a excepción del RTT3

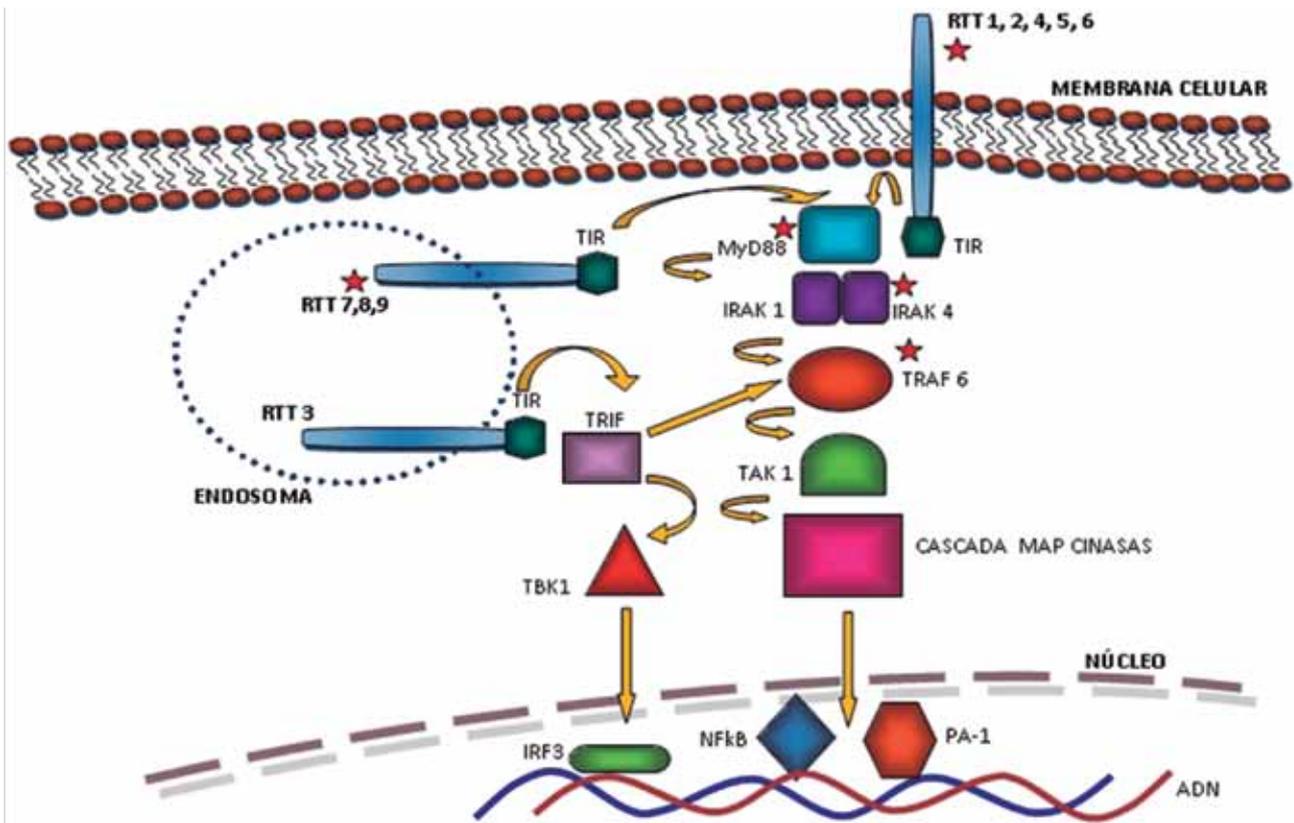


Figura 1. Se representan los RTT y sus principales vías y moléculas de señalización: los RTT tienen un dominio intracelular llamado receptor Toll/IL-1 (TIR, por la sigla en inglés de Toll/IL-1 receptor) el cual interacciona con moléculas adaptadoras que permiten el inicio de la cascada de señalización intracelular. MyD88 es la molécula adaptadora más comúnmente usada por todos los RTT a excepción de RTT3. Una vez que TIR interacciona con MyD88, esta se une a las cinasas asociadas al receptor de IL-1 (IRAK 1 o 4) las cuales, a su vez, se unen al factor asociado al receptor del TNF-6 (TRAF-6) para activarlo y estimular la cinasa 1 activada por TAK1; esta cinasa pone en marcha la señalización por las MAP-cinasas para generar la activación y translocación de factores nucleares como PA-1 y NF-κB, y la consecuente transcripción de genes que codifican para citocinas proinflamatorias e INF-1 (1,73). RTT3 usa a TRIF (adaptador que contiene el dominio TIR inductor de interferón-β, por la sigla en inglés de TIR-domain-containing-adapter inducing interferon-β) como molécula adaptadora en lugar de MyD88, la cual activa la cinasa de unión al activador del NF-κB asociado a los miembros de la familia del TRAF (TBK1) (TRAF: factor asociado al receptor TNF, por la sigla en inglés de TNF receptor associated factor; TBK1: quinasa 1 de unión a TANK, del inglés TANK-binding kinase 1). La interacción de TRIF con TBK1 lleva a la activación de IRF3 que es un factor de transcripción implicado en la producción de INF tipo I. Para activar el NF-κB, el RTT3 se vale de la interacción entre TRIF y TRAF6 (1,73,74). Los posibles blancos terapéuticos para el tratamiento de los desórdenes inflamatorios son señalados con una estrella.

(65). Loiarro y colaboradores (66) usaron ST2825, un inhibidor de MyD88 que impide su dimerización, en modelos experimentales *in vivo* de enfermedades autoinmunes e inflamatorias como LES y esclerosis múltiple, en las que hallaron que ST2825 podía interferir en el reclutamiento de la quinasa asociada al receptor de IL-1 β (IRAK 1, por la sigla en inglés de IL-1 β receptor-associated kinase-1) y 4 por MyD88, obstaculizando la cascada de señalización. Igualmente, observaron que este inhibidor suprimió la proliferación y diferenciación de LB en respuesta a la activación de RTT9 inducida por CpG.

Otro punto estudiado de la cascada de señalización de los RTT es IRAK 4, pues se ha demostrado en modelos murinos deficientes en esta proteína que ella es necesaria para activar los factores de translocación en las vías de señalización de los RTT (67). Dadas estas evidencias, algunos investigadores han puesto en la mira esta proteína como blanco para futuras drogas en el tratamiento de la autoinmunidad; por ejemplo, Buckley y colaboradores (68) crearon inhibidores de esta proteína; sin embargo, aún no se ha demostrado su efectividad en modelos animales (68,69). Una opción más para el estudio de tratamientos contra enfermedades autoinmunes podría ser la activación o regulación positiva de los inhibidores endógenos y el uso de inhibidores sintéticos de las vías de señalización de los RTT, basándose en la idea de que la actividad de estos inhibidores podría influir en la merma de la producción de citocinas proinflamatorias o autoanticuerpos. Basados en los hallazgos de Kawagoe y colaboradores (70), un posible blanco para el tratamiento de la autoinmunidad es el inhibidor endógeno TANK (activador de NF- κ B asociado a la familia TRAF, por la sigla en inglés de TRAF family member-associated NF- κ B activator), ya que este grupo demostró *in vivo* que esta proteína se comporta como un regulador negativo de la vía de señalización de los RTT impidiendo la desubiquitinación de TRAF-6 (factor asociado al receptor TNF 6, por la sigla en inglés de TNF receptor associated factor 6); esto ocurrió en ratones TANK $^{-/-}$, en los que no hubo parada en la cascada de señalización y la subsecuente inhibición de la translocación de NF- κ B luego de la estimulación de los RTT, a diferencia de los ratones TANK $+/+$. Como consecuencia de esto, los ratones TANK $^{-/-}$ desarrollaron falla renal generada por la formación de complejos inmunes con presencia

de autoanticuerpos. Algunos grupos han diseñado moléculas sintéticas que intervienen e inhiben las cascadas de señalización de los RTT: por ejemplo, en un estudio publicado en 2011 (71), el derivado de la oxazolidinona fumaril, denominado OSL07, impidió la expresión de genes proinflamatorios *in vitro*, al inhibir la dimerización de RTT4 e intervenir en la función de algunas moléculas adaptadoras, cuando se estimuló este receptor con LPS, lo que da luz a una posible utilización de este compuesto en el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Hay algunos inhibidores naturales producidos por microorganismos patógenos que intervienen en los RTT o en sus vías de señalización para escapar de la respuesta inmunológica del hospedero. Oliveira y su grupo (72), por ejemplo, demostraron que el virus de la fiebre porcina africana (VFPFA) posee el gen ORF I329L que codifica para la proteína I329L la cual inhibe a NF- κ B e IRF3. Se podría pensar que este tipo de inhibidores naturales sirvieran de modelos para la síntesis de moléculas similares que jueguen un papel como drogas inhibidoras en trastornos inflamatorios.

CONCLUSIONES

Existe una constante interacción entre el sistema inmune innato y el adaptativo que lleva a una respuesta inmune protectora contra patógenos y contribuye efectivamente a la discriminación entre lo propio y lo no propio. El descubrimiento de RTT de mamíferos ha provisto nuevas formas de ver la asociación entre la respuesta innata a microbios y la respuesta adaptativa y, en consecuencia, nuevas formas de entender su impacto sobre las enfermedades autoinmunes. La activación de los RTT lleva a la inducción de vías antimicrobianas y, posteriormente, a la regulación positiva de moléculas de presentación antigénica y secreción de citocinas que influyen en el desarrollo de la respuesta inmune adaptativa. Aunque anteriormente los procesos autoinmunes se asociaban a una desregulación del sistema inmune adaptativo, se ha demostrado que la activación inapropiada de los RTT por ligandos endógenos y exógenos puede llevar a la iniciación, perpetuación o ambas, de la respuesta autoinmune y al daño de tejidos. El estudio, la demostración y el entendimiento de los mecanismos moleculares por los cuales los

RTT contribuyen a la generación y desarrollo de los procesos autoinmunes ha generado una nueva esperanza para el desarrollo de futuros fármacos en el tratamiento de estos trastornos inmunitarios; sin embargo, uno de los retos importantes para el desarrollo de este tipo de terapia, en la que se ve a los RTT y sus vías como blancos, es la capacidad selectiva que pudieran tener estos nuevos fármacos, de manera que se pueda brindar una regulación de la respuesta autoinmune patogénica afectando lo menos posible la respuesta inmunológica del paciente contra los microorganismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2007.
- Olson JK, Miller SD. Microglia initiate central nervous system innate and adaptive immune responses through multiple TLRs. *J Immunol*. 2004 Sep 15;173(6):3916–24.
- Hart KM, Murphy AJ, Barrett KT, Wira CR, Guyre PM, Pioli PA. Functional expression of pattern recognition receptors in tissues of the human female reproductive tract. *J Reprod Immunol*. 2009 Jun;80(1-2):33–40.
- Shia AKH, Glittenberg M, Thompson G, Weber AN, Reichhart J-M, Ligoxygakis P. Toll-dependent antimicrobial responses in *Drosophila* larval fat body require Spätzle secreted by haemocytes. *J Cell Sci*. 2009 Dec 15;122(Pt 24):4505–15.
- Takeda K, Akira S. Toll-like receptors. *Curr Protoc Immunol*. 2007 May;Chapter 14:Unit 14.12.
- Gornik K, Moore P, Figueiredo M, Vandenplas M. Expression of Toll-like receptors 2, 3, 4, 6, 9, and MD-2 in the normal equine cornea, limbus, and conjunctiva. *Vet Ophthalmol*. 2011 Mar;14(2):80–5.
- Baoprasertkul P, Xu P, Peatman E, Kucuktas H, Liu Z. Divergent Toll-like receptors in catfish (*Ictalurus punctatus*): TLR5S, TLR20, TLR21. *Fish Shellfish Immunol*. 2007 Dec;23(6):1218–30.
- Brownlie R, Zhu J, Allan B, Mutwiri GK, Babiuk LA, Potter A, et al. Chicken TLR21 acts as a functional homologue to mammalian TLR9 in the recognition of CpG oligodeoxynucleotides. *Mol Immunol*. 2009 Sep;46(15):3163–70.
- Ahmad-Nejad P, Häcker H, Rutz M, Bauer S, Vabulas RM, Wagner H. Bacterial CpG-DNA and lipopolysaccharides activate Toll-like receptors at distinct cellular compartments. *Eur J Immunol*. 2002 Jul;32(7):1958–68.
- Hamilton-Williams EE, Lang A, Benke D, Davey GM, Wiesmüller K-H, Kurts C. Cutting edge: TLR ligands are not sufficient to break cross-tolerance to self-antigens. *J Immunol*. 2005 Feb 1;174(3):1159–63.
- Fang J, Fang D, Silver PB, Wen F, Li B, Ren X, et al. The role of TLR2, TLR3, TLR4, and TLR9 signaling in the pathogenesis of autoimmune disease in a retinal autoimmunity model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jun;51(6):3092–9.
- Pawar RD, Ramanjaneyulu A, Kulkarni OP, Lech M, Segerer S, Anders H-J. Inhibition of Toll-like receptor-7 (TLR-7) or TLR-7 plus TLR-9 attenuates glomerulonephritis and lung injury in experimental lupus. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1721–31.
- Kubo T, Uchida Y, Watanabe Y, Abe M, Nakamura A, Ono M, et al. Augmented TLR9-induced Btk activation in PIR-B-deficient B-1 cells provokes excessive autoantibody production and autoimmunity. *J Exp Med*. 2009 Aug 31;206(9):1971–82.
- Joosten LAB, Abdollahi-Roodsaz S, Heuvelmans-Jacobs M, Helsen MMA, van den Bersselaar LAM, Oppers-Walgreen B, et al. T cell dependence of chronic destructive murine arthritis induced by repeated local activation of Toll-like receptor-driven pathways: crucial role of both interleukin-1beta and interleukin-17. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):98–108.
- Joosten LAB, Koenders MI, Smeets RL, Heuvelmans-Jacobs M, Helsen MMA, Takeda K, et al. Toll-like receptor 2 pathway drives streptococcal cell wall-induced joint inflammation: critical role of myeloid differentiation factor 88. *J Immunol*. 2003 Dec 1;171(11):6145–53.
- Abdollahi-Roodsaz S, Joosten LAB, Roelofs MF, Radstake TRDJ, Matera G, Popa C, et al. Inhibition of Toll-like receptor 4 breaks the inflammatory loop in autoimmune destructive arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):2957–67.
- Tada Y, Koarada S, Morito F, Mitamura M, Inoue H, Suematsu R, et al. Toll-like receptor homolog RP105 modulates the antigen-presenting cell function and regulates the development of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2008 Jan;10(5):R121.

18. Wu H-J, Sawaya H, Binstadt B, Brickelmaier M, Blasius A, Gorelik L, et al. Inflammatory arthritis can be reined in by CpG-induced DC-NK cell cross talk. *J Exp Med*. 2007 Aug 6;204(8):1911–22.
19. Means TK, Latz E, Hayashi F, Murali MR, Golenbock DT, Luster AD. Human lupus autoantibody-DNA complexes activate DCs through cooperation of CD32 and TLR9. *J Clin Invest*. 2005 Feb;115(2):407–17.
20. Nishio A, Asada M, Uchida K, Fukui T, Chiba T, Okazaki K. The role of innate immunity in the pathogenesis of experimental autoimmune pancreatitis in mice. *Pancreas*. 2011 Jan;40(1):95–102.
21. Boulé MW, Broughton C, Mackay F, Akira S, Marshak-Rothstein A, Rifkin IR. Toll-like receptor 9-dependent and -independent dendritic cell activation by chromatin-immunoglobulin G complexes. *J Exp Med*. 2004 Jun 21;199(12):1631–40.
22. Barrat FJ, Meekeer T, Gregorio J, Chan JH, Uematsu S, Akira S, et al. Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 2005 Oct 17;202(8):1131–9.
23. Papadimitraki ED, Choulaki C, Koutala E, Bertias G, Tsatsanis C, Gergianaki I, et al. Expansion of toll-like receptor 9-expressing B cells in active systemic lupus erythematosus: implications for the induction and maintenance of the autoimmune process. *Arthritis Rheum*. 2006 Nov;54(11):3601–11.
24. Diebold SS, Kaisho T, Hemmi H, Akira S, Reis e Sousa C. Innate antiviral responses by means of TLR7-mediated recognition of single-stranded RNA. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1529–31.
25. Krug A. Nucleic acid recognition receptors in autoimmunity. *Handb Exp Pharmacol*. 2008 Jan;(183):129–51.
26. Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ, et al. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med*. 2005 Nov 7;202(9):1171–7.
27. Karikó K, Ni H, Capodici J, Lamphier M, Weissman D. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3. *J Biol Chem*. 2004 Mar 26;279(13):12542–50.
28. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science*. 2004 Mar 5;303(5663):1526–9.
29. Tas SW, Quartier P, Botto M, Fossati-Jimack L. Macrophages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):216–21.
30. Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, Beaudette BC, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*. 2002 Apr 11;416(6881):603–7.
31. Avalos AM, Busconi L, Marshak-Rothstein A. Regulation of autoreactive B cell responses to endogenous TLR ligands. *Autoimmunity*. 2010 Feb;43(1):76–85.
32. Tilleman K, Union A, Cantaert T, De Keyser S, Daniels A, Elewaut D, et al. In pursuit of B-cell synovial autoantigens in rheumatoid arthritis: Confirmation of citrullinated fibrinogen, detection of vimentin, and introducing carbonic anhydrase as a possible new synovial autoantigen. *Proteomics Clin Appl*. 2007 Jan;1(1):32–46.
33. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson WH. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fcγ receptor. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):53–62.
34. Huang Q-Q, Sobkoviak R, Jockheck-Clark AR, Shi B, Mandelin AM, Tak PP, et al. Heat shock protein 96 is elevated in rheumatoid arthritis and activates macrophages primarily via TLR2 signaling. *J Immunol*. 2009 Apr 15;182(8):4965–73.
35. Iwahashi M, Yamamura M, Aita T, Okamoto A, Ueno A, Ogawa N, et al. Expression of Toll-like receptor 2 on CD16+ blood monocytes and synovial tissue macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 May;50(5):1457–67.
36. Nguyen TTH, Gehrman M, Zlacka D, Sosna A, Vavrincova P, Multhoff G, et al. Heat shock protein 70 membrane expression on fibroblast-like synovial cells derived from synovial tissue of patients with rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(6):447–53.
37. Roelofs MF, Boelens WC, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, Geurts J, Wunderink LU, et al.

- Identification of small heat shock protein B8 (HSP22) as a novel TLR4 ligand and potential involvement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Immunol*. 2006 Jun 1;176(11):7021–7.
38. Tabushi Y, Nakanishi T, Takeuchi T, Nakajima M, Ueda K, Kotani T, et al. Detection of citrullinated proteins in synovial fluids derived from patients with rheumatoid arthritis by proteomics-based analysis. *Ann Clin Biochem*. 2008 Jul;45(Pt 4):413–7.
 39. Su S-L, Tsai C-D, Lee C-H, Salter DM, Lee H-S. Expression and regulation of Toll-like receptor 2 by IL-1beta and fibronectin fragments in human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Oct;13(10):879–86.
 40. Taniguchi N, Kawahara K-ichi, Yone K, Hashiguchi T, Yamakuchi M, Goto M, et al. High mobility group box chromosomal protein 1 plays a role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis as a novel cytokine. *Arthritis Rheum*. 2003 Apr;48(4):971–81.
 41. Park JS, Svetkauskaite D, He Q, Kim J-Y, Strassheim D, Ishizaka A, et al. Involvement of toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *J Biol Chem*. 2004 Feb 27;279(9):7370–7.
 42. Schaefer L, Babelova A, Kiss E, Hausser H-J, Baliova M, Krzyzankova M, et al. The matrix component biglycan is proinflammatory and signals through Toll-like receptors 4 and 2 in macrophages. *J Clin Invest*. 2005 Aug;115(8):2223–33.
 43. Termeer C, Benedix F, Sleeman J, Fieber C, Voith U, Ahrens T, et al. Oligosaccharides of Hyaluronan activate dendritic cells via toll-like receptor 4. *J Exp Med*. 2002 Jan 7;195(1):99–111.
 44. Williams RC, Malone CC, Meyers C, Decker P, Muller S. Detection of nucleosome particles in serum and plasma from patients with systemic lupus erythematosus using monoclonal antibody 4H7. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):81–94.
 45. Rumore PM, Steinman CR. Endogenous circulating DNA in systemic lupus erythematosus. Occurrence as multimeric complexes bound to histone. *J Clin Invest*. 1990 Jul;86(1):69–74.
 46. Coffey F, Liu X, Manser T. Primary development and participation in a foreign antigen-driven immune response of a chromatin-reactive B cell clonotype are not influenced by TLR9 or other MyD88-dependent TLRs. *J Immunol*. 2007 Nov 15;179(10):6663–72.
 47. Christensen SR, Kashgarian M, Alexopoulou L, Flavell RA, Akira S, Shlomchik MJ. Toll-like receptor 9 controls anti-DNA autoantibody production in murine lupus. *J Exp Med*. 2005 Jul 18;202(2):321–31.
 48. Leadbetter EA, Rifkin IR, Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors and activation of autoreactive B cells. *Curr Dir Autoimmun*. 2003 Jan;6:105–22.
 49. Kadowaki N, Ho S, Antonenko S, Malefyt RW, Kastelein RA, Bazan F, et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J Exp Med*. 2001 Sep 17;194(6):863–9.
 50. Poeck H, Wagner M, Battiany J, Rothenfusser S, Wellisch D, Hornung V, et al. Plasmacytoid dendritic cells, antigen, and CpG-C license human B cells for plasma cell differentiation and immunoglobulin production in the absence of T-cell help. *Blood*. 2004 Apr 15;103(8):3058–64.
 51. Green NM, Laws A, Kiefer K, Busconi L, Kim Y-M, Brinkmann MM, et al. Murine B cell response to TLR7 ligands depends on an IFN-beta feedback loop. *J Immunol*. 2009 Aug 1;183(3):1569–76.
 52. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G, Gaffney PM, Ortmann WA, Espe KJ, et al. Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Mar 4;100(5):2610–5.
 53. Kalergis AM, Ravetch JV. Inducing tumor immunity through the selective engagement of activating Fcgamma receptors on dendritic cells. *J Exp Med*. 2002 Jun 17;195(12):1653–9.
 54. Devaraj S, Jialal I, Yun J-M, Bremer A. Demonstration of increased toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 expression in monocytes of type 1 diabetes mellitus patients with microvascular complications. *Metabolism*. 2011 Feb;60(2):256–9.
 55. Dasu MR, Devaraj S, Park S, Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) activation and TLR ligands in recently diagnosed type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):861–8.
 56. Rauch J, Dieudé M, Subang R, Levine JS. The dual role of innate immunity in the antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2010 Apr;19(4):347–53.
 57. van Zoelen MAD, Yang H, Florquin S, Meijers JCM, Akira S, Arnold B, et al. Role of toll-like receptors 2 and 4, and the receptor for advanced glycation

- end products in high-mobility group box 1-induced inflammation in vivo. *Shock*. 2009 Mar;31(3):280–4.
58. Devaraj S, Dasu MR, Rockwood J, Winter W, Griffen SC, Jialal I. Increased toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 expression in monocytes from patients with type 1 diabetes: further evidence of a proinflammatory state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):578–83.
 59. Papadimitraki ED, Tzardi M, Bertias G, Sotsiou E, Boumpas DT. Glomerular expression of toll-like receptor-9 in lupus nephritis but not in normal kidneys: implications for the amplification of the inflammatory response. *Lupus*. 2009 Aug;18(9):851–5.
 60. Bell MP, Svingen PA, Rahman MK, Xiong Y, Faubion WA. FOXP3 regulates TLR10 expression in human T regulatory cells. *J Immunol*. 2007 Aug 1;179(3):1893–900.
 61. Liu H, Komai-Koma M, Xu D, Liew FY. Toll-like receptor 2 signaling modulates the functions of CD4+ CD25+ regulatory T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 2;103(18):7048–53.
 62. Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, Zelenay S, Haury M, Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J Exp Med*. 2003 Feb 17;197(4):403–11.
 63. Dai J, Liu B, Li Z. Regulatory T cells and Toll-like receptors: what is the missing link? *Int Immunopharmacol*. 2009 May;9(5):528–33.
 64. Pawar RD, Ramanjaneyulu A, Kulkarni OP, Lech M, Segerer S, Anders H-J. Inhibition of Toll-like receptor-7 (TLR-7) or TLR-7 plus TLR-9 attenuates glomerulonephritis and lung injury in experimental lupus. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jun;18(6):1721–31.
 65. Chun CD, Liles WC, Frevert CW, Glenn RW, Altemeier WA. Mechanical ventilation modulates Toll-like receptor-3-induced lung inflammation via a MyD88-dependent, TLR4-independent pathway: a controlled animal study. *BMC Pulm Med*. 2010 Jan;10:57.
 66. Loiarro M, Capolunghi F, Fantò N, Gallo G, Campo S, Arseni B, et al. Pivotal Advance: Inhibition of MyD88 dimerization and recruitment of IRAK1 and IRAK4 by a novel peptidomimetic compound. *J Leukoc Biol*. 2007 Oct;82(4):801–10.
 67. Kim TW, Staschke K, Bulek K, Yao J, Peters K, Oh K-H, et al. A critical role for IRAK4 kinase activity in Toll-like receptor-mediated innate immunity. *J Exp Med*. 2007 May 14;204(5):1025–36.
 68. Buckley GM, Ceska TA, Fraser JL, Gowers L, Groom CR, Higueroel AP, et al. IRAK-4 inhibitors. Part II: a structure-based assessment of imidazo[1,2-a]pyridine binding. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008 Jun 1;18(11):3291–5.
 69. Buckley GM, Fosbeary R, Fraser JL, Gowers L, Higueroel AP, James LA, et al. IRAK-4 inhibitors. Part III: a series of imidazo[1,2-a]pyridines. *Bioorg Med Chem Lett*. 2008 Jun 15;18(12):3656–60.
 70. Kawagoe T, Takeuchi O, Takabatake Y, Kato H, Isaka Y, Tsujimura T, et al. TANK is a negative regulator of Toll-like receptor signaling and is critical for the prevention of autoimmune nephritis. *Nat Immunol*. 2009 Sep;10(9):965–72.
 71. Park S-J, Kang SH, Kang YK, Eom Y-B, Koh KO, Kim DY, et al. Inhibition of homodimerization of toll-like receptor 4 by 4-oxo-4-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)-but-2-enoic acid ethyl ester. *Int Immunopharmacol*. 2011 Jan;11(1):19–22.
 72. de Oliveira VL, Almeida SCP, Soares HR, Crespo A, Marshall-Clarke S, Parkhouse RME. A novel TLR3 inhibitor encoded by African swine fever virus (ASFV). *Arch Virol*. 2011 Apr;156(4):597–609.
 73. Zhu J, Mohan C. Toll-like receptor signaling pathways--therapeutic opportunities. *Mediators Inflamm*. 2010 Jan;2010:781235.
 74. Horton CG, Pan Z-jian, Farris AD. Targeting Toll-like receptors for treatment of SLE. *Mediators Inflamm*. 2010 Jan;2010.

