

Rola receptorów Toll-like w chorobach skóry

The role of Toll-like receptors in skin diseases

Joanna Bacharewicz, Teresa Reduta, Iwona Flisiak

Klinika Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Przeł Derm 2014, 101, 309–318
DOI: 10.5114/dr.2014.45126

SŁOWA KLUCZOWE:

receptory Toll-like, funkcja, choroby skóry.

KEY WORDS:

Toll-like receptors, function, skin diseases.

STRESZCZENIE

Układ odpornościowy wrodzony ma zdolność rozpoznawania drobnoustrojów za pośrednictwem obecnych na powierzchni komórek przeźbłonowych glikoprotein określanych jako receptory Toll-like (ang. *Toll-like receptors* – TLR). Receptory te, obecne na komórkach układu immunologicznego: makrofagach, komórkach dendrytycznych, mastocytach i określonych subpopulacjach limfocytów, pełnią ważną funkcję obronną w zakażeniach bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych. Połączenie TLR z fragmentem drobnoustroju określanym jako wzorzec molekularny związany z patogenem (ang. *pathogen-associated molecular pattern* – PAMP) inicjuje wewnątrzkomórkowe mechanizmy prowadzące do wytwarzania cytokin prozapalnych. W zależności od rozpoznawanych ligandów TLR są klasyfikowane na podrodziny. Dotychczas opisano 13 różnych TLR u myszy i 11 u ludzi, które podzielono na TLR zewnątrzkomórkowe: TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11 oraz wewnątrzkomórkowe, zlokalizowane w endosomach: TLR 3, 7, 8, 9. Badania ostatnich lat wskazują również na ich rolę w rozwoju szeregu chorób, w tym wielu dermatoz. Występowanie TLR stwierdzono na powierzchni komórek naskórka i skóry właściwej, m.in. na keratynocytach, komórkach Langerhansa, fibroblastach, komórkach śródbłonna naczyń, a nawet na melanocytach i adipocytach. W pracy przedstawiono budowę i funkcję TLR oraz ich udział w patogenezie wybranych chorób skóry – infekcyjnych: bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych, a także autoimmunologicznych, alergicznych oraz nowotworowych. Dokładne poznanie roli tych receptorów w rozwoju poszczególnych chorób stwarza możliwość ich wykorzystania w leczeniu schorzeń dermatologicznych.

ABSTRACT

The innate immune system has the ability to recognize pathogens through Toll-like receptors (TLRs), which are transmembrane glycoproteins on the cell surface. These receptors present on the surface of immunological cells – macrophages, dendritic cells, mast cells and some populations of lymphocytes – play an important role in the defense against bacterial, viral and fungal infections. The connection of a Toll-like receptor with the microbial cell component known as pathogen associated molecular pattern (PAMP) induces intracellular mechanisms leading to the synthesis of proinflammatory cytokines. Depending on the kind of the recognized ligand, TLRs are classified into subfamilies. So far, 13 TLRs have been described in mice and 11 in humans. These receptors may be expressed extracellularly (TLRs 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11) or intracellularly, located in endosomes (TLRs 3, 7, 8, 9). Recent studies

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Joanna Bacharewicz
Klinika Dermatologii i Wenerologii
Uniwersytet Medyczny
w Białymstoku
ul. Żurawia 14
15-540 Białystok
e-mail: asiabachar@wp.pl

also indicate their role in the development of many dermatoses. Occurrence of these receptors has been found on the surface of epidermal and dermal cells: keratinocytes, Langerhans cells, fibroblasts, endothelial cells, melanocytes and adipocytes. This paper presents the structure and function of Toll-like receptors and their role in the pathogenesis of some infectious skin diseases, autoimmune and allergic dermatoses as well as skin neoplasms. The knowledge about the role of Toll-like receptors in the development of skin diseases creates the possibility to use them in treatment in the future.

WPROWADZENIE

Jedną z wielu istotnych funkcji skóry jest jej udział w procesach odpornościowych. Zjawiska odporności obejmują odporność wrodzoną (nieswoistą) i nabytą (swoistą), w której poprzez reakcje immunologiczne humoralne i komórkowe, zależne od limfocytów B i T, rozpoznawane są różnorodne czynniki patogene. Układ odpornościowy wrodzony, stanowiący pierwszą linię obrony organizmu przed drobnoustrojami, jest zdolny do rozpoznawania patogenów za pośrednictwem tzw. wzorców molekularnych związanych z patogenami (ang. *pathogen-associated molecular pattern* – PAMP) [1]. Do struktur tych należą fragmenty budowy bakterii, wirusów i grzybów, m.in. lipopolisacharydy (LPS), lipoproteiny, peptydoglikany, RNA wirusów, fragmenty DNA oraz mannany [2]. Cząsteczki te są rozpoznawane przez grupę receptorów odporności nieswoistej, do których należą receptory Toll-like [3].

RECEPTORY TOLL-LIKE

Nazwa receptorów Toll-like pochodzi od ich podobieństwa do produktu genu *toll* (ang. *toll* – drążek) kodującego u larw muszki owocowej (*Drosophila melanogaster*) wykształcenie osi grzbietowo-brzuszej [4]. Wykazano, że aktywacja receptorów *toll* u larw muszki prowadzi do wzmożonej syntezy peptydów o działaniu przeciwbakteryjnym: dipterycyn (przeciwko bakteriom Gram-ujemnym) i defensyn (przeciwko bakteriom Gram-dodatnim) oraz przeciwgrzybiczych peptydów – drosomycyn. Receptory o zbliżonej budowie i działaniu do receptorów *toll* stwierdzono na komórkach ssaków i nazwano je receptorami Toll-podobnymi (ang. *Toll-like receptors* – TLR) [3]. Stwierdzono, że receptory te umożliwiają komórkom układu immunologicznego odróżnianie antygenów własnych od obcych. Uważa się, że stanowią one pierwszą linię obrony przed inwazją patogenów u ssaków, owadów i roślin [5]. Dotychczas opisano 13 różnych TLR u myszy i 11 u ludzi

[1, 6]. Receptory te są obecne na różnych komórkach układu odpornościowego, m.in. na makrofagach, komórkach dendrytycznych (DCs), limfocytach B oraz na określonych subpopulacjach limfocytów T [7]. Receptory Toll-like stanowią grupę przezbłonowych glikoprotein, które pełnią funkcję receptorów powierzchniowych [1]. Zbudowane są one z części zewnątrzkomórkowej (koniec N receptora) rozpoznającej PAMP oraz wewnątrzkomórkowej (koniec C receptora) stanowiącej domenę TIR (ang. *Toll-interleukin-1 receptor*) [2, 8]. Domena TIR inicjuje wewnątrzkomórkowe mechanizmy odpowiedzi na PAMP, prowadzące do aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor κ B*), białka AP-1 (ang. *activating protein-1*) i IRF (ang. *interferon regulatory factors*), a w konsekwencji wytwarzania cytokin prozapalnych, interferonu typu I i chemokin [7, 9, 10].

Receptory Toll-like dzieli się na zewnątrzkomórkowe (TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10, 11) oraz wewnątrzkomórkowe (TLR 3, 7, 8, 9), obecne głównie w endosomach [3, 7, 11]. Są one klasyfikowane na podrodziny, które rozpoznają określone ligandy (tab. I) [1, 12]. Po połączeniu z ligandem receptor ulega dimeryzacji, następnie do domeny TIR przyłącza się jedno z białek adaptorowych: MyD88 (ang. *myeloid differentiation primary response protein 88*), TIRAP/Mal (ang. *TIR domain-containing adapter protein*), TRIF/TICAM1 (ang. *TIR domain-containing adapter inducing IFN- β*) lub TRAM/TICAM2 (ang. *Trif-related adapter molecule*) [3, 7]. W przypadku pobudzenia receptorów TLR5, 7 i 9 białko adaptorowe MyD88 łączy się domeną TIR bezpośrednio, w przypadku receptorów TLR2, TLR4 – za pośrednictwem białka adaptorowego TIRAP. Prowadzi to do aktywacji kinazy IRAK-4 (ang. *interleukin-1 receptor associated kinase 4*) i fosforylacji kinazy IRAK-1 (ang. *interleukin-1 receptor associated kinase 1*), która zostaje uwolniona do cytoplazmy i łączy się z czynnikiem TRAF6 (ang. *TNFR-associated factor 6*), wykazującym zdolność aktywacji białka TAK1 (ang. *transforming growth factor- β -activated protein kinase 1*). Do TAK1 przyłącza się z kolei białko TAB (ang. *TAK-binding protein*), w wyniku pobudzenia kompleksu

Tabela I. Podrodziny i ligandy receptorów Toll-like

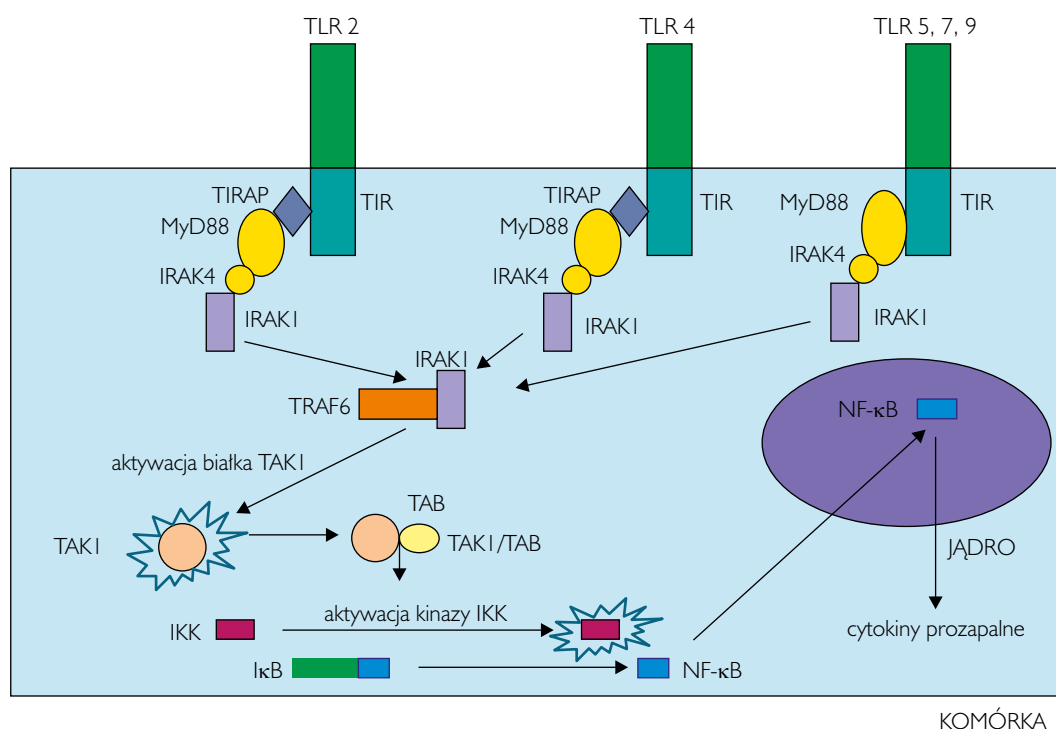
Table I. Subfamilies and ligands of Toll-like receptors

Podrodzina TLR	Ligandy egzogenne	Pochodzenie	Ligandy endogenne
TLR1 + TLR2	lipopeptydy	bakterie	nieznany
TLR2	zymosan, kwas lipotejchowy	grzyby, bakterie Gram-dodatnie	Hsp70, gp96, komórki nekrotyczne
TLR3	dsRNA	wirusy	mRNA
TLR4	lipopolisacharydy	bakterie Gram-ujemne	Hsp60, Hsp70, hialuronian, fibronektyna, fibrynogen, heparan, β -defensyna 2
TLR5	flagellina	bakterie	nieznany
TLR6	diacylolipopeptydy (TLR2/TLR6)	mykoplasma	nieznany
TLR7	ssRNA	wirus	nieznany
TLR8	ssRNA	wirus	nieznany
TLR9	DNA, hemozoina	bakterie, wirusy, plazmodium	kompleksy przeciwciała-chromatyna
TLR10	nieznany	bakterie	nieznany
TLR11	białko profilinopodobne	toksoplazma, bakterie	nieznany

Opracowano wg Ermertcan i wsp. [1] oraz Grygorowicz i wsp. [12]
Adapted from Ermertcan et al. [1] and Grygorowicz et al. [12]

TAK1/TAB następuje aktywacja kinazy czynnika $\text{I}\kappa\text{B}$ (ang. *I}\kappa\text{B kinase - IKK}*) oraz kinazy MAP (ang. *mitogen-activated protein*). Aktywna kinaza IKK odpowiada za fosforylację i degradację czynnika $\text{I}\kappa\text{B}$ (inhibitor czynnika $\text{NF-}\kappa\text{B}$), co prowadzi do uwolnienia jądrowego czynnika transkrypcyjnego $\text{NF-}\kappa\text{B}$, który wnika do jądra komórkowego i indukuje ekspresję genów kodujących cytokiny prozapalne (ryc. 1.) [3]. W aktywację TLR mogą być zaangażowane

inne białka adaptorowe: TRIF i TRAM. Białko TRIF uczestniczy w MyD88 – niezależnej drodze aktywacji receptorów TLR3 i TLR4, natomiast TRAM jest zaangażowane w transdukcję sygnału aktywacji receptora TLR4 [13, 14]. Brak białka TRAM prowadzi do ograniczenia syntezy cytokin prozapalnych, osłabienia proliferacji splenocytów oraz zmniejszenia ekspresji molekuł kostymulujących w odpowiedzi na LPS [3, 7].



Rycina 1. Szlak sygnalizacyjny TLRs Myd88-zależny

Figure 1. Myd88-dependent signaling pathway of TLRs

FUNKCJA RECEPTORÓW TOLL-LIKE W SKÓRZE

Na powierzchni komórek układu immunologicznego skóry wykazano ekspresję określonych TLR (tab. II). Komórki Langerhansa (KL) pochodzenia szpikowego stanowią 3–8% komórek naskórka. Mają one zdolność do wychwytywania egzogennych antygenów, przetwarzania ich i prezentowania limfocytom T, odgrywając główną rolę w nadwrażliwości opóźnionej [15, 16]. Na powierzchni KL stwierdzono TLR 1–10 [17]. Wykazano, że KL są stymulowane przez receptory TLR2, TLR3, TLR7 i TLR8, co prowadzi do wzrostu wytwarzania interferonów: α , β i γ oraz cytokin odgrywających istotną rolę w odpowiedzi przeciwwirusowej [18]. Flacher i wsp. wykazali, że receptory TLR2 na powierzchni niedojrzałych KL reagują z peptydoglikanem i kwasem lipoteichoowym bakterii Gram-dodatnich, z kolei TLR3 z RNA wirusów [19].

Na powierzchni limfocytów T również zidentyfikowano TLR 1–10. Aktywacja limfocytów T CD3⁺ przez przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CD3 oraz przez odpowiednie ligandy dla TLR2, TLR5, TLR8 i TLR9 zwiększa proliferację komórek T i wytwarzanie INF- γ . Pobudzenie TLR5 i TLR8 powoduje wzrost syntezy IL-8 oraz IL-10 [2]. Również na powierzchni limfocytów B wykazano ekspresję TLR 1–10 [2].

Mastocyty, które spełniają ważną funkcję w odporności wrodzonej, uczestniczą w mechanizmach nadwrażliwości typu I i w procesach zapalnych. Wykazano, że ekspresja TLR na komórkach tucznych może być modulowana poprzez czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interferon- γ (IFN- γ), katelicydynę LL-37, jak również przez niektóre składniki bakterii [20]. Kulka i wsp. opisali ekspresję TLR 1–7 oraz TLR9 na powierzchni komórek tucznych i stwierdzili, że przyłączenie odpowiedniego liganda do TLR prowadzi do uwolnienia cytokin i leukotrienu C4 [21].

Keratynocyty jako główne komórki ludzkiego naskórka tworzą barierę przeciw wirusom, bakteriom, różnorodnym związkom chemicznym i czynnikiem fizycznym. Podobnie jak KL mogą prezentować antygeny limfocytom T oraz wydzielać cytokiny, włączając inne komórki do odpowiedzi immunologicznej [22]. Na powierzchni keratynocytów zdrowej skóry Baker i wsp. [23] stwierdzili obecność receptorów TLR1, TLR2, TLR5 (TLR1, TLR2 również w obrębie cytoplazmy), przy czym TLR2 i TLR5 wykazywały ekspresję na keratynocytach warstwy podstawnej naskórka. Na keratynocytach stwierdzono ponadto receptory TLR3, TLR6, TLR9 oraz TLR10 [24, 25].

Receptory Toll-like stwierdza się również na powierzchni adipocytów, melanocytów, komórek śródbłonna naczyń skóry i tkanki podskórnej oraz fibroblastów. Rola TLR na tych komórkach jest słabo poznana. Na powierzchni melanocytów w hodowli komórkowej wykazano ekspresję receptorów TLR 1–4, 6, 7, 9. Pobudzenie ligandów TLR może powodować uwolnienie cytokin IL-6 i IL-8 [26]. Receptor TLR4 zidentyfikowano na powierzchni komórek tłuszczowych, jego aktywacja może stymulować lipolizę [27]. Receptory TLR4, rzadziej TLR2, wykazano na komórkach śródbłonna naczyń skóry i tkanki podskórnej, a TLR2, TLR3, TLR4, TLR5 oraz TLR9 w obrębie fibroblastów ludzkiej skóry [2, 28, 29].

RECEPTORY TOLL-LIKE A CHOROBY SKÓRY

Udział wybranych TLR w chorobach skóry przedstawiono w tabeli III.

CHOROBY INFEKCYJNE SKÓRY

Gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*), stanowiący najczęstszą przyczynę chorób bakteryjnych skóry, może być również przyczyną zakażeń uogólnionych. Lipoproteiny, peptydoglikany oraz

Tabela II. Ekspresja receptorów Toll-like na/w komórkach układu immunologicznego skóry

Table II. Expression of TLRs on/in the skin immunological cells

Komórki	TLR										Piśmiennictwo
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
komórki Langerhansa	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	[17–19]
limfocyty T	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	[2]
limfocyty B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	[2]
mastocyty	+	+	+	+	+	+	+		+		[21]
keratynocyty	+	+	+		+	+			+	+	[23–25]
melanocyty	+	+	+	+		+	+		+		[26]
adipocyty				+							[6]
śródbłonek naczyń		+		+							[2, 28, 29]
fibroblasty		+	+	+	+				+		[2, 28, 29]

Tabela III. Udział poszczególnych receptorów Toll-like w wybranych chorobach skóry

Table III. The participation of Toll-like receptors in selected skin diseases

Choroba skóry	Związek z TLR	Typ TLR	Piśmiennictwo
zakażenia gronkowcowe (<i>Staphylococcus aureus</i>)	TLR2, TLR6	Z	[30, 31]
borelioza z Lyme (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	TLR1/TLR2 TLR7, TLR9	Z W	[35, 37]
kiła (<i>Treponema pallidum</i>)	TLR2, TLR5	Z	[2, 38]
zakażenia wirusowe (HSV/VZV)	TLR2 TLR3, TLR9	Z W	[1, 38, 40–42]
zakażenia grzybicze (<i>Candida albicans</i>)	TLR2, TLR4 TLR7, TLR9	Z W	[44, 46, 47]
łuszczyca	TLR2, TLR4, TLR5 TLR3, TLR7, TLR9	Z W	[1, 49–51]
toczeń rumieniowaty układowy	TLR2, TLR4 TLR7–9	Z W	[1, 2, 10, 53, 54]
atopowe zapalenie skóry i alergiczny wyprysk kontaktowy	TLR2, TLR4	Z	[55, 58–60, 62–64]
rak podstawnkomórkowy	TLR7, TLR8	W	[69]
czerniak złośliwy	TLR2, TLR4 TLR3, TLR7–9	Z W	[65–67]
rak kolczystokomórkowy	TLR3, TLR7–9 TLR4	W Z	[70–73]
trądzik zwykły	TLR2, TLR4	Z	[55, 78–82]

Z – receptor zewnątrzkomórkowy, W – receptor wewnątrzkomórkowy

kwasy lipotejchajowe bakterii reagują z receptorami TLR2/6 i TLR2/2 [30, 31]. W odpowiedzi immunologicznej przeciwko *S. aureus* dochodzi do aktywacji receptora TLR2 zależnej od białka adaptorowego MyD88 oraz zwiększenia wydzielania ludzkiej β -defensyny 3 (hBD3). U myszy stwierdzono również związek pomiędzy niedoborem receptorów TLR2 a zwiększoną podatnością na zakażenia skóry *S. aureus* [18, 32]. Li i wsp. [33] wykazali w badaniach *in vitro*, że lipopeptyd (LP01) gronkowca (*S. epidermidis*) powoduje wzrost ekspresji ludzkiej β -defensyny 2 (hBD2) i hBD3 na keratynocytach u noworodków, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania wzrostu *S. aureus*. Stwierdzili ponadto rolę LP01 w zwiększeniu ekspresji mysiej β -defensyny 4 na drodze zależnej od TLR2.

Borelioza z Lyme, najczęstsza odkleszczowa choroba zakaźna wywoływana przez krętki *Borrelia*, może przebiegać z objawami skórnymi, stawowymi, neurologicznymi i kardiologicznymi [34]. Krętki *Borrelia* są rozpoznawane przez układ immunologiczny za pośrednictwem receptorów PRR, w tym TLR. W indukcji wczesnej odpowiedzi zapalnej na krętka u ludzi ważną rolę odgrywają heterodimery TLR1/TLR2 [35]. W odpowiedzi zapalnej zależnej od receptora TLR2 pośredniczy białko adaptorowe TRIF. Niedobór TRIF nie wpływa jednak, w przeciwieństwie do niedoboru MyD88, na osłabienie odpowiedzi na infekcję krętkami u myszy [36]. W rozpoznaniu *Borrelia burgdorferi* biorą udział również receptory TLR7

i TLR9, indukując wydzielanie interferonu przez komórki immunologiczne [37].

Kiła jest chorobą zakaźną, przenoszoną drogą płciową, wywołowaną przez krętka bladego (*Treponema pallidum*). Wykazano, że interakcja pomiędzy lipopeptydami krętka i receptorami TLR2 na powierzchni komórek dendrytycznych aktywuje limfocyty T. Receptory TLR5 rozpoznają filamenty flagelliny uwalniane przez *T. pallidum*, co prowadzi do wytwarzania prozapalnej cytokiny TNF- α [2, 38].

W odpowiedzi immunologicznej na zakażenie wirusami opryszczki (*Herpes simplex virus* – HSV) oraz ospy wietrznej i półpaśca (*Varicella-zoster virus* – VZV) bierze udział kilka TLR. Stwierdzono, że białka otoczki i lipopeptydy HSV są rozpoznawane przez receptory TLR2 [1]. Szlak sygnalizacyjny TLR2/MyD88 odgrywa główną rolę w aktywacji czynnika transkrypcyjnego NF- κ B oraz pobudza produkcję cytokin prozapalnych: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12. Ostatnie badania sugerują, że glikoproteiny otoczki HSV-1 oznaczane jako gH, gL oraz gB aktywują TLR, co indukuje produkcję cytokin prozapalnych w odpowiedzi na zakażenie [39]. Receptor TLR9 rozpoznaje DNA HSV oraz indukuje wytwarzanie cytokin prozapalnych w odpowiedzi na zakażenie [40]. U pacjentów z zaburzoną funkcją receptorów TLR2 stwierdza się częstsze nawroty opryszczki, a niedobór receptorów TLR3 zwiększa ryzyko zapalenia mózgu w przebiegu zakażenia HSV [38]. Wirus VZV, reagując z receptorami TLR2 na powierzchni

monocytów, aktywuje NF- κ B oraz produkcję prozapalnej IL-6 [41]. W infekcji VZV stwierdzono rolę TLR9 w produkcji IFN- α przez plazmacytoidalne komórki dendrytyczne [42].

Większość powierzchniowych i układowych zakażeń grzybiczych, których częstość wzrasta, wywołana jest przez *Candida albicans* [43]. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że glikolipid ściany komórkowej *C. albicans* – fosfolipomannan – jest rozpoznawany przez receptor TLR2, natomiast polisacharyd ściany komórkowej – mannan – przez receptor TLR4 [44]. Zaobserwowano również rolę tych receptorów w eliminacji *C. albicans* [45]. *Candida albicans* może również reagować z receptorem TLR7, co zwiększa produkcję prozapalnej interleukiny 12 [46]. Stwierdzono ponadto, że zmniejszenie liczby receptorów TLR9, które są aktywowane przez DNA grzyba, zwiększa produkcję TNF- α przez makrofagi [47].

CHOROBY AUTOIMMUNOLOGICZNE

Łuszczyca

Łuszczyca jest przewlekłą chorobą skóry, dotyczącą 2–4% populacji rasy kaukaskiej [48]. Na keratynocytach ze zmian łuszczycowych wykazano zwiększoną ekspresję TLR2, TLR3, TLR4, ich aktywacja prowadzi do syntezy prozapalnych cytokin IFN- γ i TNF- α [49]. Stwierdzono ponadto wzrost ekspresji receptorów TLR5 i TLR9 na ludzkich keratynocytach w obrębie zmian łuszczycowych pod wpływem TGF- α , co prowadzi do zwiększonego wytwarzania β -defensyn o działaniu antybakteryjnym oraz IL-8 [50]. Zwraca się również uwagę na rolę receptora TLR7. Zaobserwowano, że miejscowa aplikacja imikwimodu, będącego agonistą TLR7, prowadzi do zaostrożenia zmian łuszczycowych [1, 51].

Toczeń rumieniowaty układowy

Toczeń rumieniowaty układowy (*systemic lupus erythematosus* – SLE) jest chorobą autoimmunologiczną o niejednorodnym obrazie klinicznym. Wiele danych wskazuje na rolę TLR w etiopatogenezie SLE. Stwierdzono, że stymulacja TLR7 i TLR9 na komórkach dendrytycznych prowadzi do wzrostu wytwarzania przez nie IFN- α oraz do wzrostu stężenia tej cytokiny we krwi. Wysokie stężenia IFN- α stwierdza się u większości pacjentów z SLE, a ich wartość koreluje ze stopniem nasilenia choroby [2, 10]. Rola receptora TLR9 w rozwoju SLE potwierdziły również badania doświadczalne na zwierzętach. U myszy podatnych na rozwój toczenia podawanie parenteralne substancji zawierających ligand CpG DNA receptora TLR9 doprowadziło do zapalenia nerek. Stwierdzono ponadto zwiększone wytwarzanie IL-12 i IFN- α przez plazmatyczne komórki dendrytyczne oraz wzmoczoną proli-

ferację limfocytów B i wzrost miana przeciwciał przeciw dwuniciowemu DNA (dsDNA) [10, 52]. Zhuang i wsp. zaobserwowali natomiast zależność pomiędzy pobudzeniem TLR7 i wytwarzaniem TNF- α odpowiedzialnego za uszkodzenie szpiku kostnego u chorych z SLE [53]. W piśmiennictwie istnieją również doniesienia o udziale receptorów TLR2, TLR4, TLR8 w rozwoju SLE, jednak ich rola pozostaje nieznana [1, 54].

CHOROBY ALERGICZNE SKÓRY

Atopowe zapalenie skóry (AZS) jest przewlekłą dermatozą zapalną, która dotyczy około 20% populacji dziecięcej [55]. U chorych na AZS występuje zwiększona skłonność do rozwoju infekcji bakteryjnych (*S. aureus*), grzybiczych (*Malassezia* sp., *C. albicans*) i wirusowych (HSV) spowodowana redukcją syntezy peptydów przeciwbakteryjnych, zmniejszoną rekrutacją komórek odporności wrodzonej: PMN, pDC i NK, oraz uszkodzeniem bariery naskórkowej [56, 57]. Na powierzchni makrofagów stwierdzono zmniejszoną ekspresję receptorów TLR2, które w warunkach prawidłowych rozpoznają peptydoglikany i kwas lipotejchowy ściany komórkowej gronkowca złocistego [58, 59]. Wykazano ponadto, że u chorych na AZS istotnie częściej niż w populacji ogólnej występuje polimorfizm nukleotydu genu dla receptora TLR2. Komórki, na których powierzchni stwierdza się polimorficzny receptor, wykazują odmienną reaktywność w stosunku do peptydoglikanów oraz kwasu lipotejchowego ściany komórkowej *S. aureus*, co prowadzi do upośledzenia pierwotnej odpowiedzi immunologicznej [60]. Antiga i wsp. stwierdzili, że krótkotrwała terapia miejscowa takrolimusem (3 tygodnie) prowadzi do odwrócenia upośledzonej funkcji receptorów TLR2, natomiast nie wpływa na ekspresję TLR4 oraz TLR9 [61].

Alergiczny wyprysk kontaktowy, dotyczący 15–20% populacji ogólnej, związany jest z IV typem reakcji immunologicznej. Nikiel, stanowiący najczęstszą przyczynę alergicznego wyprysku kontaktowego, może powodować aktywację receptorów TLR4 u ludzi i myszy [55, 62, 63]. Najnowsze badania wykazały również zdolność wiązania TLR4 przez kobalt i pallad [64].

CHOROBY NOWOTWOROWE

Częstość występowania czerniaka złośliwego istotnie wzrosła w ostatnich latach. Zwraca się uwagę na rolę TLR w rozwoju tego nowotworu. W badaniu oceniającym ekspresję receptorów TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8, TLR9 na komórkach czerniaka stwierdzono *ex vivo* niską ekspresję TLR3 i TLR8, natomiast wysoką – TLR2 i TLR4, stanowiących ponad

50% receptorów. W warunkach *in vitro* nie wykazano natomiast obecności TLR2, w przeciwieństwie do wysokiego poziomu ekspresji TLR3 i TLR8. Stwierdzono również receptory TLR7 i TLR8, a także TLR4 zarówno w warunkach *in vivo*, jak i *in vitro*. Podkreślono jego istotny wpływ na indukcję IL-8 [65, 66]. W pracy oceniającej poziom ekspresji TLR3, TLR4, TLR7 i TLR9 u 30 pacjentów z czerniakiem złośliwym skóry Eiró i wsp. odkryli na komórkach guza przede wszystkim receptory TLR4 i TLR9. Stwierdzili, że wysoki poziom ekspresji TLR4 związany był ze znacznie krótszym czasem przeżycia pacjentów. Autorzy ci podkreślają, że wzrost ekspresji receptora TLR4 może być nowym niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w czerniaku złośliwym [67]. Nieczerniakowe nowotwory skóry (ang. *non melanoma skin cancers* - NMSC), do których należą rak podstawokomórkowy (ang. *basal cell carcinoma* - BCC) i rak kolczystokomórkowy (ang. *squamous cell carcinoma* - SCC) są najczęstszymi nowotworami złośliwymi u ludzi [68]. Imikwimod, jeden z leków stosowanych w leczeniu BCC będący agonistą receptorów TLR7 i TLR8, aktywuje wrodzoną odpowiedź immunologiczną i wykazuje przy tym pośrednie działanie przeciwnowotworowe [69]. Ostatnio zwraca się uwagę na rolę TLR w rozwoju SCC. Stwierdzono wysoką ekspresję receptorów TLR4 we wszystkich stopniach dysplazji oraz zaawansowania SCC błony śluzowej jamy ustnej, natomiast wzrost ekspresji TLR9 tylko w wysoko- i średniozróżnicowanym SCC. Sugeruje to, że wzrost ekspresji receptorów TLR4 może odzwierciedlać progresję zmian dysplastycznych do SCC. Fakt ten może być w przyszłości wykorzystany w terapii nowotworu [70]. Wysoką ekspresję receptorów TLR3 wykazano u pacjentów ze słabo zróżnicowanymi guzami głowy i szyi oraz z obecnym naciekiem okołonerwowym [71]. Ostatnio podkreśla się rolę imikwimodu jako agonisty receptorów TLR7 i TLR8 w leczeniu zmian *in situ* [72, 73]. Imikwimod jest syntetycznym związkiem z grupy imidazochinolonów o silnym działaniu przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym. Wprowadzony początkowo do leczenia brodawek wirusowych, dzięki właściwościom immunomodulującym znajduje obecnie zastosowanie także w leczeniu nowotworów skóry. Lek ten stymuluje wrodzoną i nabytą odporność typu komórkowego. Związanie imikwimodu przez wewnątrzkomórkowy receptor TLR7 komórek dendrytycznych, monocytów i makrofagów prowadzi do wytwarzania cytokin prozapalnych: IFN- α , IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α [74]. Imikwimod stymuluje migrację KL ze skóry do węzłów chłonnych i ułatwia prezentację antygenów limfocytom. Indukcja cytokin oraz zwiększona aktywność limfocytów CD4, CD8 i NK nasila odpowiedź immunologiczną skierowaną przeciwko komórkom nowotworowym i komórkom

zakazonym wirusem. Na działanie przeciwnowotworowe imikwimodu składa się również jego hamujący wpływ na angiogenezę [75] i indukowanie apoptozy na drodze zależnej od kaspazy [76]. Poprzez ligację z TLR8 związek ten jest zdolny do zniesienia hamującego działania regulatorowych limfocytów T (Treg) [77].

INNE CHOROBY SKÓRY

Badania ostatnich lat wskazują również na możliwy udział TLR w trądziku. Gram-dodatnia bakteria *Propionibacterium acnes*, kolonizująca mieszki włosowe u chorych z trądzikiem i odgrywająca rolę w rozwoju tego schorzenia, może aktywować receptor TLR2 na ludzkich monocytach, co nasila produkcję prozapalnych cytokin TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-12, które przyciągają neutrofile i limfocyty do mieszka włosowego [55, 78]. Ponadto *P. acnes* może również pobudzać receptory TLR2 i TLR4 obecne na keratynocytach [55]. Pobudzenie receptora TLR2 przez *P. acnes* na keratynocytach warstwy podstawnej, lejka i gruczołów łojowych powoduje uwolnienie IL-1 α , co prowadzi do nadmiernego rogowacenia ujść mieszków włosowych 7 dni po aktywacji [79]. Wykazano, że polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) genu receptora TLR4 chroni przed rozwojem trądziku skupionego [80]. Stosowane w leczeniu trądziku zwykłego miejscowe retinoidy zmniejszają stan zapalny poprzez zmniejszenie ekspresji receptorów TLR2 na monocytach, natomiast sole cynku hamują ekspresję TLR2 na keratynocytach [81, 82].

PODSUMOWANIE

Receptory Toll-like stanowią grupę receptorów odgrywających znaczącą rolę w zjawiskach wrodzonej odporności przeciwko drobnoustrojom. Coraz liczniejsze dane wskazują na udział TLR w chorobach autoimmunologicznych, alergicznych i nowotworowych. Dokładne poznanie funkcji tych receptorów w rozwoju poszczególnych chorób stwarza możliwość ich wykorzystania w leczeniu schorzeń dermatologicznych.

Piśmiennictwo

1. Ermertcan A.T., Öztürk F., Gündüz K.: Toll-like receptors and skin. *JEADV* 2011, 25, 997-1006.
2. Kulczycka L., Sysa-Jędrzejowska A., Robak E.: Udział receptorów Toll-like w patogenieze wybranych chorób skóry. *Postepy Hig Med Dosw* 2010, 64, 364-371.
3. 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.

4. Kowalczyk E., Siednienko J., Matuszyk J.: Regulacja odpowiedzi zapalnej zależnej od receptorów Toll-podobnych. *Postepy Hig Med Dosw* 2013, 67, 201-213.
5. Doyle S.L., O'Neill L.A.: Toll-like receptors: from the discovery of NF-kappaB to new insights into transcriptional regulations in innate immunity. *Biochem Pharmacol* 2006, 72, 13-1102.
6. West A.P., Koblansky A.A., Ghosh S.: Recognition and signaling by toll-like receptors. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2006, 22, 409-437.
7. Kędziora S., Słotwiński R.: Molekularne mechanizmy towarzyszące rozpoznawaniu patogenu przez receptory wrodzonej odporności. *Postepy Hig Med Dosw* 2009, 63, 30-38.
8. Tokarz-Deptuła B., Niedźwiedzka P., Deptuła W.: Receptory Toll-podobne – nowe znaczniki w immunologii. *Alergia Astma Immunologia* 2006, 11, 23-28.
9. Akira S., Sato S.: Toll-like receptors and their signaling mechanisms. *Scand J Infect Dis* 2003, 35, 555-562.
10. Klonowska-Szymczyk A., Wolska A., Robak E.: Udział receptorów TLR w procesach autoimmunologicznych. *Postepy Hig Med Dosw* 2009, 63, 331-339.
11. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O.: Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006, 124, 783-801.
12. Grygorowicz M.A., Kozłowska E.: Udział receptorów TLR rozpoznających wzorce molekularne organizmów patogennych w modulowaniu aktywności regulatorowych limfocytów T CD4+ CD25+ FOXP3+. *Post Mikrobiol* 2011, 50, 141-154.
13. Takeda K., Akira S.: TLR signaling pathways. *Semin Immunol* 2004, 16, 3-9.
14. Yamamoto M., Sato S., Hemmi H., Uematsu S., Hoshino K., Kaisho T. i inni: TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol* 2003, 4, 1144-1150.
15. Jabłońska S., Majewski S.: Choroby skóry i choroby przenoszone drogą płciową. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005.
16. Polasik K., Placek W., Romańska-Gocka K.: Rola komórek Langerhansa w immunopatogenezie atopowego zapalenia skóry. *Przeegl Dermatol* 2010, 97, 303-312.
17. Renn C.N., Sanchez D.J., Ochoa M.T., Legaspi A.J., Oh C.K., Liu P.T. i inni: TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J Immunol* 2006, 177, 298-305.
18. Miller L.S.: Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol* 2008, 24, 71-87.
19. Flacher V., Bouschbacher M., Verronese E., Massacrier C., Sisirak V., Berthier-Vergnes O. i inni: Human Langerhans cells express a specific TLR profile and differentially respond to viruses and Gram-positive bacteria. *J Immunol* 2006, 177, 7959-7967.
20. Brzezińska-Błaszczuk E., Wierzbicki M.: Mast cell Toll-like receptors (TLRs). *Postepy Hig Med Dosw* 2010, 64, 11-21.
21. Kulka M., Metcalfe D.D.: TLR3 activation inhibits human mast cell attachment to fibronectin and vitronectin. *Mol Immunol* 2006, 43, 1579-1586.
22. Pikuła M., Imko-Walczuk B., Nowacka-Pikuła D., Okuniewska A., Langa P., Jaśkiewicz J.: Możliwości hodowli keratynocytów oraz komórek macierzystych naskórka i ich zastosowania w leczeniu trudno gojących się ran. *Przeegl Dermatol* 2012, 99, 222-229.
23. 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.
24. Köllisch G., Kalali B.N., Voelcker V., Wallich R., Behrendt H., Ring J. i inni: Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology* 2005, 114, 531-541.
25. Lebre M.C., van der Aar A.M., van Baarsen L., van Capel T.M., Schuitemaker J.H., Kaspenberg M.L. i inni: Human keratinocytes express functional Toll-like receptor 3, 4, 5 and 9. *J Invest Dermatol* 2007, 127, 331-341.
26. Yu N., Zhang S., Zuo F., Kang K., Guan M., Xiang L.: Cultured human melanocytes express functional toll-like receptors 2-4, 7 and 9. *J Dermatol Sci* 2009, 56, 113-120.
27. Purohit J.S., Hu P., Chen G., Whelan J., Moustaid-Moussa N., Zhao L.: Activation of nucleotide oligomerization domain containing protein 1 induces lipolysis through NF-kB and the lipolytic PKA activation in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Cell Biol* 2013, 91, 428-434.
28. Faure E., Equils O., Sieling P.A., Thomas L., Zhang F.X., Kirschning C.J. i inni: Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappaB 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.
29. Proost P., Verpoest S., Van de Borne K., Schutyser E., Struyf S., Put W. i inni: 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.
30. Mempel M., Voelcker V., Köllisch G., Plank C., Rad R., Gerhard M. i inni: Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by Staphylococcus aureus is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. *J Invest Dermatol* 2003, 121, 1389-1396.
31. Lai Y., Gallo R.L.: Toll-like receptors in skin infections and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2008, 8, 144-155.
32. Miller L.S., O'Connell R.M., Gutierrez M.A., Pietras E.M., Shahangian A., Gross C.E. i inni: MyD88 mediates neutrophil recruitment initiated by IL-1R but not TLR2 activation in immunity against Staphylococcus aureus. *Immunity* 2006, 24, 79-91.
33. Li D., Lei H., Li Z., Li H., Wang Y., Lai Y.: A novel lipopeptide from skin commensal activates TLR2/CD36-p38 MAPK signaling to increase antibacterial defense against bacterial infection. *PLoS One* 2013, 8, e58288.
34. Maroszyńska-Dmoch E.: Kardiologiczne aspekty boreliozy z Lyme. *Reumatologia* 2013, 51, 56-62.
35. Oosting M., Ter Hofstede H., Sturm P., Adema G.J., Kullberg B.J., van der Meer J.W. i inni: TLR1/TLR2 heterodimers play an important role in the recognition of Borrelia spirochetes. *PLoS One* 2011, 6, e25998.
36. Petnicki-Ocwieja T., Chung E., Acosta D.I., Ramos L.T., Shin O.S., Ghosh S. i inni: TRIF mediates Toll-like receptor 2-dependent inflammatory responses to Borrelia burgdorferi. *Infect Immun* 2013, 81, 402-410.
37. Petzke M.M., Brooks A., Krupna M.A., Mordue D., Schwartz I.: Recognition of Borrelia burgdorferi, the Lyme disease spirochete, by TLR7 and TLR9 induces a type I IFN response by human immune cells. *J Immunol* 2009, 183, 5279-5292.
38. Valins W., Amini S., Berman B.: The expression of Toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical Toll-like receptor modulators. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010, 3, 20-29.
39. Cai M., Li M., Wang K., Wang S., Lu Q., Jinghua Y. i inni: The Herpes simplex virus 1-encoded envelope glycoprotein B activates NF-kappaB through the Toll-like receptor

- 2 and MyD88/TRAF6-dependent signaling pathway. *PLoS One* 2013, 1, e54586.
40. **Lund J., Stao A., Akira S., Medzhitov R., Iwasaki A.:** Toll-like receptor 9-mediated recognition of Herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 2003, 198, 513-520.
 41. **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.
 42. **Yu H.R., Huang H.C., Kuo H.C., Sheen J.M., Ou C.Y., Hsu T.Y. i inni:** IFN- α production by human mononuclear cells infected with varicella-zoster virus through TLR9-dependent and -independent pathways. *Cell Mol Immunol* 2011, 8, 181-188.
 43. **Alam M.Z., Alam Q., Jiman-Fatani A., Kamal M.A., Abuzenadah A.M., Chaudhary A.G. i inni:** Candida identification: a journey from conventional to molecular methods in medical mycology. *World J Microbiol Biotechnol* 2014, 30, 1437-1451.
 44. **Jouault T., Iбата-Ombetta S., Takeuchi O., Trinel P.A., Sacchatti P., Lefebvre P. i inni:** Candida albicans phospholipomannan is sensed through toll-like receptors. *J Infect Dis* 2003, 188, 165-172.
 45. **Pivarsci A., Koreck A., Bodai L., Szell M., Szeg C., Belso N. i inni:** Differentiation-regulated expression of Toll-like receptors 2 and 4 in HaCaT keratinocytes. *Arch Dermatol Res* 2004, 296, 120-124.
 46. **Biondo C., Malara A., Costa A., Signorino G., Cardile F., Midiri A. i inni:** Recognition of fungal RNA by TLR7 has a nonredundant role in host defense against experimental candidiasis. *Eur J Immunol* 2012, 42, 2632-2643.
 47. **Kasperkovitz P.V., Khan N.S., Tam J.M., Mansour M.K., Davids P.J., Vyas J.M.:** Toll-like receptor 9 modulates macrophage antifungal effector function during innate recognition of *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Infect Immun* 2011, 79, 4858-4867.
 48. **Fotiadou C., Lazaridou E., Ioannides D.:** Management of psoriasis in adolescence. *Adolesc Health Med Ther* 2014, 5, 25-34.
 49. **Begon E., Michel L., Flageul B., Beaudoin L., Jean-Louis F., Bachelez H. i inni:** Expression, subcellular localization and cytokine modulation of Toll-like receptors (TLRs) in normal human keratinocytes: TLR2 up-regulation in psoriatic skin. *Eur J Dermatol* 2007, 17, 497-506.
 50. **Miller L.S., Sorensen O.E., Liu P.T., Jalian H.R., Eshtiagh-pour D., Behmanesh B.E. i inni:** TGF- α regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2005, 174, 6137-6143.
 51. **Gilliet M., Conrad C., Geiges M., Cozzio A., Thürlimann W., Burg G. i inni:** Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol* 2004, 140, 1490-1495.
 52. **Pawar R.D., Patole P.S., Ellwart A., Lech M., Segerer S., Schlondorff D. i inni:** Ligands to nucleic acid-specific Toll-like receptors and the onset of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006, 17, 3365-3373.
 53. **Zhuang H., Han S., Xu Y., Li Y., Wang H., Yang L.J.:** Toll-like receptor 7-stimulated tumor necrosis factor α causes bone marrow damage in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2014, 66, 140-151.
 54. **Liu Y., Yin H., Zhao M., Lu Q.:** TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allerg Immunol* 2013, DOI 10.1007/s12016-013-8402-y.
 55. **Hari A., Flach T.L., Shi Y., Mydlarski P.R.:** Toll-like receptors: role in dermatological disease. *Mediators Inflamm* 2010, 437246. doi: 10.1155/2010/437246.
 56. **Nowicki R.:** Rola infekcji w zespole atopowego zapalenia skóry (wypływu atopowym). *Przegl Alergol* 2005, 1, 30-34.
 57. **Lesiak A., Smolewski P., Sobolewska-Sztychny D., Sysa-Jędrzejowska A., Narbutt J.:** The role of T-regulatory cells and Toll-like receptors 2 and 4 in atopic dermatitis. *Scand J Immunol* 2012, 76, 405-410.
 58. **Niebuhr M., Lutat C., Sigel S., Werfel T.:** Impaired TLR-2 expression and TLR-2 mediated cytokine secretion in macrophages from patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2009, 63, 728-734.
 59. **Moore C.E., Segal S., Berendt A.R., Hill A.V., Day N.P.:** Lack of association between Toll-like receptor 2 polymorphisms and susceptibility to severe disease caused by *Staphylococcus aureus*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004, 11, 1194-1197.
 60. **Silny W., Czarnecka-Operacz M., Gliński W., Samochoc ki Z., Jenerowicz D.:** Atopowe zapalenie skóry - współczesne poglądy na patomechanizm oraz metody postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. *Postep Derm Alergol* 2010, 5, 365-383.
 61. **Antiga E., Volpi W., Torchia D., Fabbri P., Caproni M.:** Effects of tacrolimus ointment on Toll-like receptors in atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2011, 36, 235-241.
 62. **Honda T., Egawa G., Grabbe S., Kabashima K.:** Update of immune events in the murine contact hypersensitivity model: toward the understanding of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2013, 133, 303-305.
 63. **Schmidt M., Raghavan B., Müller V., Vogl T., Fejer G., Tchaptchet S. i inni:** Crucial role for human Toll-like receptor 4 in the development of contact allergy to nickel. *Nat Immunol* 2010, 11, 814-820.
 64. **Rachmawati D., Bontkes H.J., Verstege M.I., Muris J., von Blomberg B.M.E., Schaper R.J. i inni:** Transition metal sensing by Toll-like receptor-4: next to nickel, cobalt and palladium are potent human dendritic cell stimulators. *Contact Dermatitis* 2013, 68, 331-338.
 65. **Saint-Jean M., Knol A.C., Nguyen J.M., Khammari A., Dreno B.:** TLR expression in human melanoma cells. *Eur J Dermatol* 2011, 21, 899-905.
 66. **Voelcker V., Gebhardt C., Aeverbeck M., Saalbach A., Wolf V., Weih F. i inni:** Hyaluronan fragments induce cytokine and metalloprotease upregulation in human melanoma cells in part by signalling via TLR4. *Exp Dermatol* 2008, 17, 100-107.
 67. **Eiró N., Ovies C., Fernandez-Garcia B., Álvarez-Cuesta C.C., González L., González L.O. i inni:** Expression of TLR3, 4, 7 and 9 in cutaneous malignant melanoma: relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. *Arch Dermatol Res* 2013, 305, 59-67.
 68. **Wollina U.:** Update of cefiximab for non-melanoma skin cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2014, 14, 271-276.
 69. **Michajłowski I., Sobjanek M., Michajłowski J., Włodarkiewicz A.:** Imikwimod w leczeniu kłykciny kończystych narządów płciowych. *Przegl Dermatol* 2009, 96, 411-418.
 70. **Kotrashetti V.S., Nayak R., Bhat K., Hosmani J., Somannavar P.:** Immunohistochemical expression of TLR4 and TLR9 in various grades of oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma, and their roles in tumor progression: a pilot study. *Biotech Histochem* 2013, 88, 311-322.
 71. **Chuang H.C., Huang C.C., Chien C.Y., Chuang J.H.:** Toll-like receptor 3-mediated tumor invasion in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2012, 48, 226-232.
 72. **Patel K.B.:** Bowen's disease treated with imiquimod and cryotherapy. *Indian J Dermatol* 2012, 57, 239-241.

73. **Ahn M.Y., Kwon S.M., Cheong H.H., Park J.H., Lee J., Min S.K.:** Toll-like receptor 7 agonist, imiquimod, inhibits oral squamous carcinoma cells through apoptosis and necrosis. *J Oral Pathol Med* 2012, 41, 540-546.
74. **Gnjatic S., Sawhney N.B., Bhardwaj N.:** Toll-like receptor agonists: are they good adjuvants? *Cancer J* 2010, 16, 382-391.
75. **Li V.W., Li W.W., Talcott K.E., Zhai A.W.:** Imiquimod as an antiangiogenic agent. *J Drugs Dermatol* 2005, 4, 708-717.
76. **Meyer T., Nindl I., Schmook T., Ulrich C., Sterry W., Stockfleth E.:** Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol* 2003, 149, 9-14.
77. **Peng G., Guo Z., Kiniwa Y., Voo K.S., Peng W., Fu T. i inni:** Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function. *Science* 2005, 309, 1380-1384.
78. **Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R., Takeuchi O., Uematsu S., Legaspi A.J. i inni:** Activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002, 169, 1535-1541.
79. **Selway J.L., Kurczab T., Kealey T., Langlands K.:** Toll-like receptor 2 activation and comedogenesis: implications for the pathogenesis of acne. *BMC Dermatol* 2013, 6, 10-13.
80. **Grech I., Giatrakou S., Damoraki G., Pistiki A., Kaldrimidis P., Giamarellos-Bourboulis E.J.:** Single nucleotide polymorphisms of toll-like receptor-4 protect against acne conglobata. *J EADV* 2012, 26, 1538-1543.
81. **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.
82. **Jarrousse V., Castex-Rizzi N., Khammari A., Charveron M., Dréno B.:** Zinc salts inhibit in vitro Toll-like receptor 2 surface expression by keratinocytes. *Eur J Dermatol* 2007, 17, 492-496.

Otrzymano: 21 V 2014 r.

Zaakceptowano: 22 VII 2014 r.