

# Dermatolojide Toll-Benzeri Reseptörler

## Toll-Like Receptors in Dermatology: Review

Nezih KARACA,<sup>a</sup>  
Günseli ÖZTÜRK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji Kliniği,  
Okmeydanı Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi, İstanbul

<sup>b</sup>Dermatoloji AD,  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 03.05.2011  
Kabul Tarihi/Accepted: 20.02.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Nezih KARACA  
Okmeydanı Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
Dermatoloji Kliniği, İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
drnezihkaraca@gmail.com

**ÖZET** Toll-benzeri reseptörler [Toll-like receptors (TLR)], pek çok değişik patojen mikroorganizmaya karşı konakçı savunmasında önemli olan model tanıyıcı reseptörler (MTR)'dir. TLR'ler, Tip-1 transmembran protein ailesinden olup lösinden zengin tekrar alanları içermektedir. Ayrıca TLR'ler interlökin-1 reseptörü ile homolog bir transmembran alan ile sitoplazmik kuyruk alanı içermektedir. TLR'lerin aktivasyonu doğal ve kazanılmış immün yanıtta yer alan sitokinlerin, kemokinlerin, antimikrobiyal peptidlerin üretimini, kostimülör ve adhezyon moleküllerinin upregülasyonunu sağlar. TLR'ler deride epidermiste keratinositler ve Langerhans hücreleri, dermiste bulunan ve görev yapan makrofajlar, dendritik hücreler, T ve B hücreleri, mast hücreleri gibi immün sistem hücrelerinden, deri mikrovaskülarizasyonundaki endotelial hücreler, fibroblastlar ve adipositler gibi stromal hücreleri içeren pek çok hücre tiplerine eksprese edilirler. Giderek artan birçok bildiriye TLR'lerin kutanöz konakçı defansında bakteriyel, fungal ve viral patojenlere karşı mekanizmalarda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Deri mikrobiyal invazyona karşı inflamasyonla sonuçlanan sitokin salınımından önce antimikrobiyal peptidler ve diğer antimikrobiyal araçlar üretmek hızlı bir cevap gösterir. Mikrobiyal invazyonun temizlenmesi için gerekli maksimum immün yanıtı ulaştırılması, seçilmiş MTR'lerin aktivasyonu sonrasında dentritik hücrelerin aktivasyonu ve T hücre alt tiplerinin devreye sokulmasına kadar uzanan adaptif immün yanıtın başlaması ve şekillenmesi ile olur. Önemli olarak, TLR'lerin birbirleri arasındaki çarpaz etkileşimler sistemde immün yanıtın artması ya da baskılanmasını kapsayan pek çok yolu etkileyebilirler. TLR'ler doğal bağışıklık cevabının anahtar komponentleridir. Ek olarak, TLR'ler çeşitli inflamatuvar deri hastalıklarının patofizyolojisinde de yer almaktadır. Son zamanlarda TLR'ler dermatolojide oldukça önem kazanmış olup, bu konudaki yeni gelişmeler üzerine bir değerlendirme yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Toll-benzeri reseptörler, dermatoloji

**ABSTRACT** Toll-like receptors (TLRs) are important pattern-recognition receptors (PRR) involved in host defense against a variety of pathogenic microorganisms. TLRs represent of family of type 1 transmembrane proteins characterized by an extracellular leucine-rich repeat domain. TLRs also contain a transmembrane domain and a cytoplasmic tail domain that is homologous to the interleukin-1 receptor. Activation of TLRs leads to the production of cytokines, chemokines, antimicrobial peptides, and upregulation costimulatory and adhesion molecules involved in innate and adaptive immune responses. TLRs are expressed on a variety of cell types found in the skin, including keratinocytes and Langerhans cells in the epidermis, resident and trafficking immunessystem cells such as macrophages, dendritic cells, T and B cells, and mast cells in the dermis, endothelial cells of the skin microvasculature, and skin stromal cells such as fibroblasts and adipocytes. There have been an increasing number of reports demonstrating that TLRs play a key role in cutaneous host defense mechanisms against bacterial, fungal, and viral pathogens. The skin responds rapidly to invading microbes by producing antimicrobial peptides or other antimicrobial intermediates before cytokine release results in inflammation. To achieve maximal immune responses for clearing invading microbes, the activation of select PRRs in skin then initiates and shapes adaptive immune responses through the activation of dendritic cells and recruitment of T cell subsets. Importantly, cross-talk between TLRs can influence this system in several ways including augmenting or suppressing the immune response. They are key components of the innate immune response. In addition, TLRs have also been implicated in the pathophysiology of various inflammatory skin diseases. Recently, Toll-like receptors has gained considerable importance in dermatology and an evaluation was made on the new developments on this issue.

**Key Words:** Toll-like receptors, dermatology

İnsan epidermisi çok katlı stratifiye epitelden oluşmuştur ve konak için ilk savunma bariyerini oluşturur. Epidermiste; epitelyal orijinli keratinositler, kemik iliğinden köken alan Langerhans hücreleri ve nöroektodermal orijinli melanositler olmak üzere üç ana hücre popülasyonu mevcuttur. Epidermiste majör hücre popülasyonunu oluşturan keratinositler hem fiziksel bariyer olarak hem de ilk immün yanıtın oluşmasında rol alırlar.<sup>1</sup>

Patojenlere karşı konakçı savunmasında doğal ve adaptif olmak üzere iki tip immünite rol alır. Doğal immünite, patojenlerin algılanması ve yok edilmesinde rol oynaması yanı sıra, adaptif immünitenin de ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Bu fonksiyonlarını ağırlıklı olarak “model tanıyıcı reseptörlere” bağlı olarak gerçekleştirmektedir. Model tanıyıcı reseptörlerden bir transmembran protein grubu olan Toll-benzeri reseptörler [Toll-like receptors (TLR)], bu görevi potent immünoadjuvan yetenekleri ve antijen sunan hücreleri aktive etmeleri ile gerçekleştirirler.<sup>2</sup>

Doğal immün yanıt hücreleri periferde bulunurlar ve hızlı yanıt oluştururlar. Antijene özgü olmayan bu yanıt sitokin salgılanması, kompleman aktivasyonu, fagositoz ve yüzey savunma mekanizmalarından ibarettir. Adaptif immün yanıt ise sekonder lenfoid organlar tarafından yönetilir; daha yavaş gelişir, uzun süreli olup antijene özgüdür.<sup>2</sup>

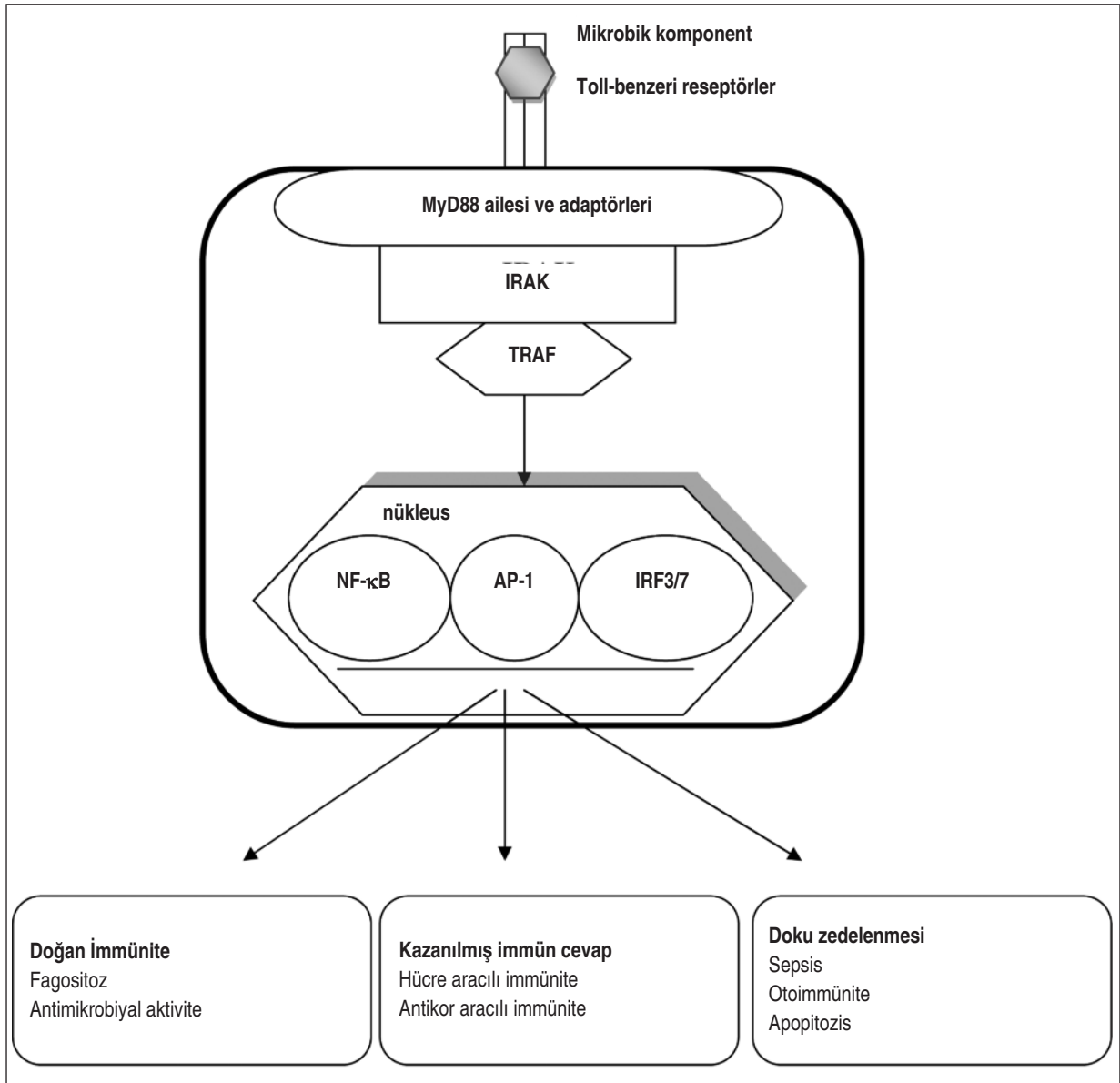
Konak immün hücrelerinin, patojen ajanları tanıma ve ajana özgü immün yanıtı oluşturma sürecindeki mekanizmalar özellikle son yıllarda daha ayrıntılı anlaşılmaya başlanmıştır. İmmün hücreler üzerinde bulunan ve patojeni tanıyan reseptörler ilk kez 1996 yılında “*Drosophila melanogaster*” türü sinekte keşfedilerek “Toll” adı verilmiştir.<sup>3</sup> Toll ve diğer model tanıyıcı reseptörler, patojen için hayati önem taşıyan yapılardan birini tanıma yeteneğindedirler.<sup>4</sup> Günümüzde insanlarda interlökin-1-reseptör-1’in homoloğu olan bu moleküllere, “Toll-benzeri reseptörler” denilmektedir. İnsan Toll’u ekstraselüler ve intraselüler özellikleriyle sinek Toll’unun homoloğudur. İnsanlarda 11 tane TLR tanımlanmış olup bunlardan TLR1-10 arası fonksiyoneldir.<sup>5</sup> TLR patojene spesifik immün

yanıtın oluşmasını sağlamakta ve bu özellik genetik olarak belirlenmektedir.<sup>6-9</sup> TLR’lerin keşfi, konak-patojen etkileşiminde hücrel ve humoral yanıtların uyarılma ve oluşma mekanizmalarının anlaşılmasında çok büyük katkılar sağlamıştır.<sup>10</sup>

TLR mikrobiyal bir komponent ile aktive olur ve intraselüler kısmı aracılığıyla nuklear faktör-kappa beta (NF-κB) veya mitojenle aktive edilen protein kinaz ailelerini uyarır.<sup>6</sup> NF-κB; tümör nekrozis faktör (TNF)-α, IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokin ve proinflamatuvar ürünlerin genlerini aktive eder. Bu süreç konağın doğal immün yanıtıdır.<sup>11</sup> Model tanıyıcı reseptörleriyle, patojendeki patojen ilişkili moleküler modelleri tanıyan dendritik hücreler matüre olurlar; periferden lenf nodlarına taşınarak T hücrelerine antijen sunarlar; T ve B hücrelerin aktivasyon sürecinde rol alırlar. TLR, dendritik hücrelerin T hücrelerini daha etkin bir şekilde uyarmasını sağlayan ko-stimulan moleküllerin seviyelerini de artırır; sitokinlerin üretimini ve salınmasını düzenler. Bu olaylar sırasında T hücrelerinin hangi tip yanıt oluşturacağını belirleyen dominant sitokin profili, mikrobiyal enfeksiyonların temizlenmesinde kritik rodedir (Şekil 1).<sup>12</sup>

Doğal immün sistem önceleri non-spesifik olarak değerlendirilmekte ve fagositoz, kompleman aktivasyonu ile antimikrobiyal peptid üretimi gibi görevlere sahip olduğu, yabancı maddeler arasında ayırım yapamadığı düşünülmekteydi. Ancak günümüzde, TLR’lerin doğal immün sistemin spesifikliğini ortaya koyduğu ve adaptif immün sistemin aktivasyonunu kontrol ettiği kesin olarak anlaşılmıştır.<sup>13</sup>

Doğal immün yanıtta esas olarak dendritik hücreler, monositler, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri), lenfositler ve epitel hücrelerinin rol aldıkları ve bunların değişik oranlarda TLR eksprese ettikleri gösterilmiştir.<sup>6,7,12,14,15</sup> TLR’ler mikrobiyal ürünlerin primer sensörleri gibi davranarak immün ve inflamatuvar genlerin sentezini başlatacak mekanizmaları ve adaptif yanıtları etkilerler.<sup>4,6</sup> TLR’lerin aktivasyonu ile bulunduğu hücrenin ihtiyacı ve fonksiyonuna yönelik (örneğin; epitelyal hücreler tarafından antimikrobiyal peptidlerin salınımı, dendritik hücreler tarafından sunucu moleküllerin



**ŞEKİL 1:** TLR'lerin aktivasyonu ile immün yanıtın düzenlenmesi.

TLR'ler pek çok mikrobiyal komponenti tanıyarak bunu MyD88 adaptör molekül ailesine iletir. MyD88 adaptörleri, interleukin-1 reseptör-ilişkili kinaz (IRAK) ve tümör nekrozis faktör reseptör-ilişkili faktör (TRAF) ile nükleer faktör kappa-beta (NF-κB), aktivatör protein-1 (AP-1) ve interferon düzenleyici faktörler 3 ve 7 (IRF3/7) gibi transkripsiyon faktörlerini de içeren başlangıç sinyali komplekslerini aktive ederek sinyal yolağını başlatır. Bu sinyal yolları genetik farklılıklar ile farklı doğal ve kazanılmış immün yanıtın ortaya çıkmasından sorumludur.

ekspresyonlarında artış ve makrofajlar tarafından intraselüler patojenlere karşı direkt antimikrobiyal aktivite gibi) olaylar ortaya çıkar.<sup>5</sup>

Bugüne kadar 11 çeşit TLR tanımlanmıştır.<sup>5</sup> TLR10 haricindeki tüm TLR'lerin ligandları bilinmektedir.<sup>15,16</sup> TLR-2 ve 4'ün çok sayıda ligandı tanımlanmıştır.<sup>17</sup> TLR'ler amino asit sıralarında benzerlikler ve intraselüler sinyallerine göre

TLR2 ailesi (TLR1, TLR2, TLR6) ile TLR3, TLR4, TLR5 ve TLR 9 (TLR7, TLR8, TLR9) aileleri olarak gruplanırlar (Tablo 1).<sup>16,18</sup>

İnsan keratinositlerinde eksprese edilen TLR'ler içinde, TLR2 ve TLR4'ün ayrı bir yeri vardır. TLR4 gram-negatif bakterilerdeki lipopolisakaritlerin sinyal reseptörüdür. TLR4 aynı zamanda gram-pozitif bakterilerin lipoteik asitlerini de bağ-

**TABLO 1:** Toll-benzeri reseptörler ve ligandları.

TLR	Ligandları
TLR1	Tri-açıl lipopeptidler (bakteri, mikobakteri) Solubl faktörler ( <i>Neisseria meningitidis</i> )
TLR2	Lipoprotein/lipopeptidler Peptidoglikan (Gram-pozitif bakteri) Lipoteikoik asit (Gram-pozitif bakteri) Lipoarabinomannan (Mikobakteri) Fenol solubl modulin ( <i>Staphylococcus epidermidis</i> ) Glikoinositolfosfolipidler ( <i>Trypanosoma cruzi</i> ) Glikolipidler ( <i>Treponema maltophilum</i> ) Porinler ( <i>Neisseria</i> ) Zimosan ( <i>Fungi</i> )
TLR3	Çift sarmal RNA (virüs)
TLR4	Lipopolisakkaridler (Gram-negatif bakteri) Taxol Füzyon ve proteinleri Fibronektin EDA domain Hyalüronik asit oligosakkaridleri Heparan sülfatın polisakkarid fragmanları Fibrinojen
TLR5	Flagellin
TLR6	Di-açıl lipopeptidler (mikoplazma) Isı-labil solubl faktör (Grup B streptokoklar) Fenol solubl modulin (Stafilokoklar)
TLR7	Tek sarmal viral RNA İmidazokinolinler (Sentetik bileşikler) Laxoribin (Sentetik bileşikler) Broprimin (Sentetik bileşikler)
TLR8	Tek sarmal RNA
TLR9	CpG DNA (bakteri) Kromatin-IgG bileşikleri
TLR10	Bilinmiyor
TLR11	Üropatojenik bakteriyeye ait faktörler

layabilir.<sup>19</sup> TLR2 lipoprotein, lipopeptid, peptidoglikan, lipoteikoik asit, lipoarabinomannan, glikoinositolfosfolipid, glikolipid ve zimosan gibi farklı hücre yapılarındaki molekülleri tanır. LPS'ler TLR2 için ligand değildirlir. TLR2'nin bazı çalışmalarda kullanılan ticari LPS'ler ile uyarılması, ürün içerisindeki fenole duyarlı bir içeriğe bağlanmaktadır.<sup>20</sup>

Deri, mikroorganizmaların ilk karşılaştığı bariyerdir, patojenlerin dolaşıma ve dokulara geçişine izin vermez. Deride belli bir lokalizasyon için spesifik olan TLR ekspresyonu bulunmamıştır.<sup>21</sup> TLR'ler monositler, makrofajlar, dendritik hücre-

ler ve granülositler gibi erken immün sistem hücrelerince eksprese edilir.<sup>6</sup> Bu hücreler, konak-patojen etkileşimi olan bölgelerde yoğun olarak bulunurlar.<sup>21</sup>

Hücrelerde TLR ekspresyonu dinamiktir. Bazı ligandların farklı dokularda farklı TLR alt tiplerinin aktivasyonuna neden olduğu gösterilmiştir.<sup>9,16</sup>

İn vitro ve in vivo koşullarda normal insan keratinositlerinin TLR2 ve 4 eksprese ettikleri saptanmıştır.<sup>17,20,22-24</sup> Mempel ve ark., polimeraz zincir reaksiyonu ile kültüre primer insan keratinositlerinde TLR1, TLR2, TLR3, TLR5 ve TLR9 eksprese edildiğini, TLR4, TLR6, TLR7, TLR8 ve TLR10'nun ise eksprese edilmediğini göstermişlerdir.<sup>25</sup>

Primer keratinositler ile HaCaT hücreleri arasında TLR ekspresyonları yönünden farklılıklar vardır. TLR1 sadece primer keratinositlerde, TLR4 ise sadece HaCaT hücrelerinde bulunur. TLR2, TLR3 ve TLR5 her iki hücre grubunda da bulunmaktadır.<sup>26</sup>

Çalışmalarda epiderminin farklı tabakalarındaki keratinositlerde, farklı TLR'lerin ekspresyonları saptanmıştır.<sup>6</sup> Baker ve ark. sağlıklı meme derisinden alınan biyopsilerin antikor boyamasında bazal tabaka keratinositlerinde TLR2 ve 5, epiderminin diğer tabakalarında değişik oranda TLR1 ve 2 ekspresyonu görmüşlerdir.<sup>22</sup> Her bir TLR'nin ligandı da farklıdır. Bu nedenle TLR'lerin dağılımındaki bu değişikliklerin anlamı ve önemi araştırılmaktadır. Keratinositler epiderminin bazal tabakasından yukarı doğru çıktıkça matüre olurlar; TLR ekspresyonlarındaki farklılıkların bu matürasyon süreciyle ilişkili olduğu iddia edilmektedir.<sup>6</sup> Keratinosit TLR5 ve TLR9 seviyelerinin TGF- $\alpha$  etkisiyle artması, TLR ekspresyonunun immüno-regulatuvar sitokinlerin etkileri doğrultusunda şekillendiğini düşündürmektedir.<sup>25</sup>

Keratinosit TLR'leri kutanöz immünolojide NF- $\kappa$ B aktivasyonu ile etkili olur.<sup>21</sup> TLR, keratinositlere etkileriyle adaptif immün yanıtı da belirleyebilir. Bir çalışmada TLR süpernatantları ile uyarılan keratinositler, immatür dendritik hücrelerin matür dendritik hücrelere dönüşmesini sağlamışlardır.<sup>27</sup> İnflamatuvar deri hastalıklarında TLR'lerin bu etkisi önemli olabilir, çünkü dendri-

tik hücrelerin T hücrelerini TH1 yönünde matürasyon için uyardığı bilinmektedir.<sup>21</sup>

TLR'de mutasyonlar ya da TLR gen polimorfizmi, konağı çeşitli enfeksiyonlara yatkın hale getirir.<sup>24</sup> Her bir TLR'de aminoasit sıralarındaki değişikliklere bağlı olarak iki tane anlamlı tek nükleotid polimorfizmi bulunmuştur.<sup>28</sup> TLR2 için ilk mutasyon, R753Q, reseptörün intraselüler kısmındadır, bu mutasyon *Staphylococcus aureus* enfeksiyonlarıyla ilişkilidir.<sup>28,29</sup> İkinci mutasyon, R677W, intraselüler mikobakteriyel iletimle ilişkilidir ve bu mutasyon lepramatöz lepra gelişiminde rol oynar.<sup>28,30</sup> TLR4 için D299G ve T399I mutasyonları tanımlanmıştır. Bu mutasyonlar ekstraselüler kısımda olup, gram-negatif ajanlarla septik şok gelişen hastalarda tespit edilmiştir.<sup>28,31</sup> TLR4 polimorfizmi, LPS'lere karşı oluşturulan immün yanıtın azalmasına neden olmuştur.<sup>32</sup> Atopik dermatitli hastalarda %23,5 oranda TLR polimorfizm taşıyıcılığı saptanmıştır. Bu hastalarda TLR2 R753Q polimorfizmi %11,5 (9/78) oranda tespit edilmiş; ayrıca bu kişilerde hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve sekonder enfeksiyonların sıklığının arttığı gösterilmiştir.<sup>33</sup>

## TOLL BENZERİ RESEPTÖRLER VE DERMATOLOJİK HASTALIKLAR

Mikrobiyal ajanların tamamının yapısal komponentleri bilinmediğinden, memelilerdeki tüm TLR ligandları ve etkileşim biçimleri tanımlanamamıştır.<sup>14</sup> Pek çok dermatolojik hastalık TLR sinyali ile ilişkilidir ve buradaki bir defekt ile belirli deri hastalıklarına yatkınlığın arttığı gösterilmiştir.

### AKNE

İnflamatuar akne pilosebace follikülerdeki *Propionibacterium acnes* miktarı belirgin olarak artmıştır. Kim ve ark., aknedeki lokal inflammatuar yanıtın, *P. acnes* ile uyarılan TLR2+ monositlerden salınan sitokinlerle oluştuğunu iddia etmişlerdir.<sup>34</sup> Bu çalışmada akne lezyonlarında ve pilosebace folliküllerin çevrelerinde TLR2+ makrofajlar bulunmuş ve sayılarının hastalığın seyri sırasında arttığı tespit edilmiştir.<sup>34</sup> Jugeau ve ark., yüzeyel inflammatuar akne epidermal keratinosit-

lerde TLR2 ve TLR4 ekspresyonlarının yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada epidermal keratinositlerde TLR2 seviyeleri, normal deridekine benzer şekilde TLR4'ten yüksek bulunmuştur. Aynı şekilde TLR2 dağılımıyla keratinosit matürasyonu da ilişkili bulunmuştur.<sup>19</sup> Çeşitli *P. acnes* ekstreleriyle muamele edilen bu keratinositlerde in vivo koşullarda, TLR2 ve TLR4 ekspresyonları artış göstermiştir. TLR2 ve TLR4 ile uyarılan keratinositte, akne matris metalloproteinaz 16, IL-8 ve b-defensin-2 ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir.<sup>35</sup> Akne tedavisinde kullanılan retinoik asit türevleri keratinositlerdeki TLR2 ekspresyonunu azaltarak anti-inflamatuar etki göstermektedirler.<sup>36</sup>

### PSÖRİYAZİS

Deride bulunan mikroorganizmaların psöriyazis gelişimindeki rolü uzun süredir tartışılmaktadır. Psöriyazisin A grubu beta hemolitik streptokokal boğaz enfeksiyonlarından sonra başlayabildiği ya da alevlendiği bilinmektedir.<sup>37</sup> Baker ve ark. çalışmalarında sağlıklı kişilerin derisi ile lezyonlu ve lezyonsuz psöriyatik derideki, keratinosit TLR ekspresyonlarını karşılaştırmışlar; psöriyatik deride, üst epidermis keratinositlerinde TLR2 ekspresyonunun bazal tabakadan daha fazla olduğunu ve sağlıklı deride bulunmayan nükleer TLR1 boyanmanın, lezyonlu ve lezyonsuz psöriyatik deride epidermis üst kısımlarında bulunduğunu tespit etmişlerdir.<sup>23</sup> Bu çalışmada, sağlıklı deride bazal tabakada ve prolifer hücrelerde yoğun olan TLR2, lezyonlu deride epidermisin en üst kısmında ve prolifer olmayan keratinositlerde belirgin olarak eksprese edildiği gösterilmiştir.<sup>23</sup> Psöriyatik lezyonlu deride bazal tabakadaki keratinositlerin TLR5 ekspresyonunun da azaldığı saptanmıştır. Üst epidermisteki TLR2 ekspresyonunun fazla olması hastalığa özgü bir bulgu olarak kabul edilmiştir. Başka bir çalışmada ise TLR5'in psöriyazisli hastaların bazal keratinositlerinde down-regüle olduğu, TLR3 ve TLR4'ün ise sağlıklı ve psöriyatik deride zayıf eksprese edildikleri bildirilmiştir.<sup>38</sup> Psöriyazisli hastalarda TLR9 ekspresyonunun arttığı da bildirilmektedir.<sup>39</sup> Psöriyatik deri, TLR ekspresyonu bakımından sağlıklı deriden farklıdır,

ancak bu farklılığın anlamı ve hastalık patogenezindeki yeri henüz anlaşılamamıştır.

## LEISHMANIA MAJOR

Kutanöz Leishmaniaziste TLR4'ün doğal ve adaptif immün yanıtı düzenlediği gösterilmiştir. Bir çalışmada; TLR4 mutant farelerde, lokal enfeksiyon bölgesinde parazit büyümesinin erken dönemde (1-5 gün) daha zor kontrol altına alındığı gösterilmiştir. TLR4+ sağlam farelerde ise, enfeksiyon ilk gün kontrol altına alınmış ve lokal enfeksiyon yerinde nitrik oksit sentetaz miktarında artış görülmüştür. TLR4 sinyalinin, intraselüler bir parazit olan *Leishmania major*'un öldürülmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir.<sup>40</sup> On iki hastalık başka bir çalışmada kutanöz leishmaniazisli hastalarda TLR2, TLR4 ve TLR9 ekspresyonlarının normal deriye göre daha zayıf olduğu bildirilmiştir.<sup>41</sup>

## LEPRA

Hayvan modellerinde mikobakterilere karşı oluşturulan immün yanıtın TLR'lerle düzenlendiği gösterilmiştir.<sup>42</sup> Makrofajların mikobakterileri tanıması için TLR2 gereklidir.<sup>43</sup> Leprada konağın adaptif immün yanıtı, hastalığın tipini belirler. Tüberküloid lepralı hastaların deri örneklerinde TLR1 ve TLR2 seviyeleri, lepramatöz lepralı hastalardan daha yüksektir. Lepramatöz lepralı hastalarda TLR2 ekspresyonunu azaltan Th2 sitokinleri, tüberküloid lepralı hastalarda ise TLR2 ekspresyonunu uyaran Th1 sitokinleri daha fazladır. Bu nedenle hastalığın hangi formunun gelişeceği, lezyonlardaki sitokin dağılımı ile ilişkilidir.<sup>44</sup>

IL-12, intraselüler patojenlere yanıt olarak makrofajlardan salınır. IL-12 efektör T hücrelerini Th1 yönünde farklılaşmaya zorlar.<sup>24</sup> IL-12 salınımının TLR ile düzenlendiği ve TLR2 mutasyonu olanlarda, IL-12 ve TNF- $\alpha$  eksikliğine bağlı olarak *Mycobacterium lepra* enfeksiyonuna yatkınlık olduğu iddia edilmiştir.<sup>45,46</sup> TLR2 Arg677Trp mutasyonu olanlarda *M. lepra*'ya karşı NF-kB uyarımının sağlanamadığı gösterilmiştir.<sup>47,48</sup> Bir çalışmada lepramatöz lepralı olguların %22 (10/45)'sinde Arg677 Trp TLR2 mutasyonu saptanmıştır. Bu mutasyon tüberküloid lepralı hastalarda ve

sağlıklı insanlarda bulunmamıştır.<sup>30</sup> *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı vücut savunmasında da TLR2 gerekir, bu nedenle TLR2 mutasyonu TLR2'nin diğer ligandlarının immün yanıtını da bozabilir.<sup>47,48</sup>

**Sinir hasarı:** Konak savunmasını düzenlemek amacıyla aktive olan TLR aracılı immün yanıt, bazı durumlarda dokuya zarar verebilir ya da apoptozu indükleyebilir.<sup>42</sup> Leprada sinir hasarı *M. lepra*'ya karşı geliştirilen doğal immün yanıtıdır.<sup>6</sup> Oliveira ve ark. *M. lepra*'nın 19kDa bir lipoproteininin sentetik bir peptidi ile Schwann hücrelerini uyardıklarında, apoptotik Schwann hücre sayısında artış tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada, insan Schwann hücre kültürlerinde TLR2 ekspresyonlarının olduğu ve TLR2+ schwann hücrelerinin apoptozu uğradığı gösterilmiştir.<sup>42</sup> Bu nedenle Schwann hücrelerinde TLR2 aktivasyonu, lepramatöz lepralı hastalardaki duyu kayıplarından sorumlu tutulmaktadır.<sup>44</sup>

## LYME HASTALIĞI

Hastalığın etkeni olan *Borrelia burgdorferi*'nin yapısında bulunan lipoprotein, TLR ilişkili mekanizmalarla proinflamatuvar sitokin salgısını uyardığı gösterilmiştir. Bu nedenle de ajanın inflamatuvar etkilerinin lipoprotein kısmından kaynaklandığı düşünülmektedir. MyD88 bulunmayan in vivo koşullarda, *B. burgdorferi* inflamasyona neden olmamaktadır.<sup>49</sup> Bir çalışmada *B. burgdorferi* ile enfeksiyonda TLR 1, TLR2, TLR4 ve TLR5 aracılı mekanizmaların rol aldığı tespit edilmiştir.<sup>50</sup>

## KUTANÖZ SİFİLİTİK LEZYONLAR

Sifiliz başlangıç lezyonunda (Şankr) dermal infiltratta başlıca lenfosit, makrofaj ve plazma hücreleri bulunmaktadır ve lezyon çevresi belirgin olarak Th1 hakimiyeti ile karakterizedir.<sup>51</sup> Dentritik hücre yabancı cismi yakaladığında maturasyon programını aktive eder ve hücrenin bölgesel lenf nodlarına migrasyonu sağlanarak antijen spesifik T hücrelerinin uyarılması sağlanır. Bu fenotipik düğme; hücrenin optimal şekilde antijeni yakalayıp, antijenin sunumu ve kostimülasyonu ile adaptif immün sistemin aktivasyonu için uygun transformasyonu sağlamakta-

dır. Bununla ilgili olarak Hertz ve ark. tarafından, *Treponema pallidum*'dan derive edilmiş lipoprotein (LP) kullanılarak, bu sürecin başlangıcında TLR2'nin rolü açık bir şekilde gösterilmiştir.<sup>52</sup> Bu araştırmada lipopeptidlerle immatür dentritik hücrelerin stimülasyonu ile maturasyon için gerekli değişik dentritik hücre yüzey markırlarının uyarıldığı ve T hücre aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Sifiliz hastalarında, polimerize flagellin subuniti içeren *T. pallidum*'un flagellin-bağımlı nitrik oksit üretiminde TLR2, TLR4 ve TLR5'in rol oynadığı da belirtilmiştir.<sup>36</sup>

## ULTRAVİYOLE MARUZİYETİ

Ultraviyole (UV) radyasyonun pekçok biyolojik etkilerinden birisi de immün sistemin lokal ve sistemik olarak supresyonudur. Memeli hücreleri UV radyasyon, ağır metal maruziyeti, sıcak gibi ekzojen stresörlere karşı "Isı şok proteinleri (HSP)" denen sitoprotektif molekülleri üretiler. Oldukça koruyucu olan bu moleküller fonksiyonlarını intraselüler "moleküler şaperonlar" olarak gösterirler ve yanlış katlanmış veya mutant proteinlerin elverişli olanlarını yeniden katlamada ve fonksiyonlarını yeniden kazandırmada rol alırlar. Ancak, bu sırada immünregülatuar etki de gösterirler. Bazı HSP'ler (örn. HSP60 ve HSP70), TLR'lere (2 ve 4) bağlanarak dentritik hücreler ile Toll/IL-1 yolunu aktive edebilirler.<sup>53</sup> Ayrıca TLR 4 negatif farede UVB maruziyeti sonrası TNF- $\alpha$  üretiminin yetersiz olduğu ve kontakt hipersensitivitenin UVB ile basılanmadığı gösterilmiştir.<sup>54</sup> Başka bir çalışmada UV maruziyeti sonrası insan derisinden elde edilen kültüre pürifiye Langerhans hücrelerinden TLR2, TLR4, TLR5 ve TLR9 kodlayan mRNA ekspresyonları tespit edilmiştir.<sup>55</sup>

## KANDİDİYAZİS

Memelilerde *Candida albicans*'a karşı savunmada, antijen sunan hücrelerden özellikle makrofajlar merkezi rol alır. Bunlar fagositik reseptörleri ile organizmayı tanıyıp, içine alır ve kemokinlerin salgılanmasını sağlayarak inflammatuar sitokinlerin, mikrobisidal efektör moleküllerin ve nötrofiller gibi diğer immün hücrelerin mobilizasyonu gerçekleştirir.

Mayalara karşı immün yanıtla ilgili çalışmalarda ağırlıklı olarak "Zyosan" kullanımı üzerinde durulmuştur. "Zyosan" çözünmemiş bir fungal hücre duvarı preparatıdır ve mayanın alkali pH'da kaynatılmasına ek olarak tripsin ile sindirilmesi sonucu oluşur, yüksek miktarda  $\beta$ -glukan ve mannan içerir. Zyosan kullanımı ile, Underhill ve ark. fagositik reseptörler ile TLR'ler arasında anahtar bir keşif yapmışlardır ve TLR'lerin mikroorganizmaların fagositozunda köprü rolü üstlendiğini ve sitokin üretimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>56</sup> Zyosan makrofajlar tarafından mannoz reseptörleri ile içeri alındığında fagozomlarda TLR 2 aracılığı ile NF- $\kappa$ B yolu ile TNF- $\alpha$  upregülasyonu olur. *C. albicans*'a karşı immün yanıtta proinflammatuar sitokinlerin uyarılması için fagositozdan sorumlu reseptörler (örn. Mannoz reseptörü) ile TLR'ler arasında bir iş birliği olması gerekir.

Sonuç olarak, TLR 2 ve 4, *C. albicans* aracılı çeşitli enfeksiyonlarda memeli savunmasında majör reseptörlerdir. Bu reseptörlerin *C. albicans*'ın yüzey polisakkarid deriveleri ile aktivasyonu sonucu proinflammatuar sitokinlerin uyarılması, kandididal efektör moleküllerin ve kemokinlerin diğer inflammatuar hücreleri enfeksiyon bölgesine çekmesi gerçekleşir.

## AKTİNİK KERATOZ

Sağlıklı deri ve aktinik keratoz lezyonu arasında IL-6, TLR7 ve TLR8 ekspresyon düzeyleri farklılık gösterir. Aktinik keratoz tedavisinde kullanılan imiquimodun TLR7'yi etkilediği düşünülmektedir.<sup>57,58</sup> Bir çalışmada imiquimod uygulanan aktinik keratoz lezyonunda sağlıklı deriye göre IFN- $\alpha$ , IL-6 ve TLR7 seviyelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Proinflammatuar sitokinlerdeki artış, imiquimod tarafından tetiklenen ve kinik olarak gözlenen lokal inflamasyonla uyumlu bulunmuştur.<sup>57</sup>

## ATOPIK DERMATİT

TLR 4 allerjik hastalıklarla ilişkilidir ve mast hücreleri TLR4 ile uyarıldıklarında çeşitli sitokinler salgırlar.<sup>59</sup> Bir çalışmada atopik dermatitli olgular

rın %11'inde TLR4 polimorfizmi tespit edilmiştir.<sup>37</sup> TLR6'da insan mast hücrelerinde eksprese edilir ancak TLR6 Ser249Pro polimorfizmi çocuklarda astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişme riskinin arttığı gösterildiği halde, atopik dermatit gelişme riski ile ilişkili bulunmamıştır.<sup>59</sup> TLR2 ve TLR9 polimorfizmleri atopik dermatitli hastalarda belirlenmiştir. Gelecekte gen-gen etkileşimleri ile TLR'in bu hastalıktaki kesin rollerini ortaya çıkaracaktır.<sup>36</sup>

## ■ SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS VE ROMATOİD ARTRİT

Özellikle son beş yıldır sistemik lupus eritematozus (SLE)'un nedenine yönelik, spesifik olarak direk RNA ve DNA ilişkili antijenlere karşı gelişen immünite konusunda yeni görüşler ortaya atılmıştır. Bu paradigmada temel, RNA ve/veya DNA'yı karşı gelişen immün komplekslerin endojen olarak TLR7, TLR8 ve/veya TLR9'u tetiklemesidir, bu da potansiyel bir otoreaktivite ile SLE ya da romatoid artrit (RA) gibi sistemik otoimmün hastalıkların gelişimine neden olabilmektedir.<sup>60,61</sup> Asya populasyonunda TLR9 polimorfizmi lupus insidansı ile korele seyretmektedir.<sup>62</sup> Başka bir çalışmada, endozomal yerleşimli TLR'lerin (3, 7, 8 ve 9) otoimmün hastalığı başlatabileceği veya tekrarlabileceği belirtilmiştir.<sup>36</sup> Lupus eritematozus tedavisinde kullanılan antimalaryal ilaçların endozomal TLR9 inhibisyonu yaptıkları tespit edilmiştir.<sup>63</sup> Yine yapılan çalışmalarda da RA, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi kronik inflamatuvar hastalıklara sahip kişilerde, sağlıklı kontrollere göre monositlerde TLR2 ve TLR4 ekspresyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir.<sup>64,65</sup>

## ■ BEHÇET HASTALIĞI

Mikoplazma ve *streptokok* enfeksiyonlarına hassasiyet, HSP 60 ile immünolojik çarpaz reaksiyon Behçet hastalığı (BH)'nın başlaması ve ilerlemesinde "tehlike sinyalleri"ni oluşturmaktadır.<sup>66</sup> HSP60 ve enfeksiyöz ajanlar, monositler üzerindeki TLR2 ve TLR4 ekspresyonlarını etkileyerek inflamasyonun başlangıcı ve sürdürülmesinde po-

tansiyel intrinsik aktivasyondan sorumlu olabilir.<sup>67</sup> Yapılmakta olan çalışmalarda BH'nin patogenezinde Th1 hücresinin aşırı fonksiyonu üzerinde durulmaktadır.<sup>68</sup> Bununla birlikte BH'de cevaplanmamış nedenlerin çoğu TLR'lerin "patojen aracılı moleküler paternler" ve T-hücre aktivasyonunda intraselüler sinyal transdüksiyonu ile ilişkileri üzerine yoğunlaşmıştır.

Türkiye'den yapılan bir çalışmada BH'lerinde TLR 2 Arg753Gln polimorfizmi sağlıklı kontrol ile karşılaştırılmış ve etiyoopatogenezde rolünün olmadığı bildirilmiştir.<sup>69</sup>

Yapılan başka bir çalışmada ise BH'lerinde CD14+ monositlerdeki TLR2 ve TLR4 düzeyleri akım sitometrik analiz ile incelenmiş ve TLR2 ve TLR4 düzeyleri aktif BH'lerinde, inaktif BH ve kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuş ve düzeylerinin hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.<sup>70</sup>

## ■ SARKOİDOZ

Sarkoidoz, virüsler ya da intraselüler bakteriler gibi patojenlerle neden olduğu düşünülen güçlü hücre aracılı immün reaksiyonla karakterize bir hastalıktır. *P. acnes* ve *M. tuberculosis*'in de hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğine dair pek çok çalışma mevcuttur.<sup>71-73</sup> Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın patogenezinde TLR aracılı doğal immünite etkili olabileceği anlaşılmaktadır.

Bununla ilgili bir çalışmada aktif sarkoidoz hastaları ile remisyon döneminde olanlar arasında bir ilişki bulunamamıştır.<sup>74</sup>

## ■ MYCOSIS FUNGOIDES

Yapılan bir çalışmada; Mycosis fungoides (MF) hastaları ile kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler ile atopik dermatitli ve psöriyazisli hastalardaki TLR2, TLR4 ve TLR9 ekspresyonları araştırılmış ve MF'li deride kontrol grubuna göre her üç TLR'nin de belirgin olarak daha yoğun olduğu gözlenmiştir. MF lezyonlarındaki bu artışın, derideki T lenfositlerin kronik aktivasyonundan kaynaklanabileceği belirtilmiştir.<sup>75</sup>



## TÜBERKÜLOZ

TLR2, TLR4, TLR9 ve muhtemel olarak TLR8 *M. tuberculosis* (MTB)'in tanınmasında rol almaktadırlar.<sup>76</sup> TLR2, TLR1 ya da TLR6'dan biri ile heterodimer şeklini alır. Bu heterodimerlerin, mikobakteriyel hücre duvarındaki glikolipid benzeri lipoarabinomannan, lipomannan, 38-kD ve 19-kD mikobakteriyel glikoprotein ve fosfotidilinositol mannozu tanıdıkları tespit edilmiştir.<sup>77</sup>

## KIRIM-KONGO KANAMALI ATEŞİ

İnsanlarda Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi (KKKA)'nın klinik seyri ve ortaya çıkışı farklılıklar göstermektedir. Engin ve ark.nın yapmış olduğu 85 KKKA'lı olgunun TLR8 Met1Val, TLR8-129C/G, TLR9-1486T/C ve TLR9 2458G/A polimorfizmlerinin kontrol grubu ile karşılaştırmalı çalışmasında, TLR8-129C/G genotipinin fatal seyreden KKKA hastalarında non-fatal seyredenlere kıyasla belirgin olarak daha yüksek seyrettiği tespit edilmiş ve TLR8 Met1Val, TLR8-129C/G ve TLR9-1486T/C polimorfizmlerinin KKKA'nın klinik seyrinde önemli oldukları bildirilmiştir.<sup>78</sup>

## IMIQUIMOD: TOLL-BENZERİ RESEPTÖR 7 AGONİSTİ

İlk tanımlanan ekzojen TLR7 ligandı imiquimod, bir imidazoquinolinamindir.<sup>79</sup> İn vitro çalışmalarda erken immünyetede rol aldığı, keratinositlerden sitokin gen ekspresyonunu ve üretimini etkilediği gösterilmiştir. Etkisini IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL-12'yi de içeren çeşitli proinflatuar sitokinleri

uyararak gösterir ve lenfositlerin proliferasyonu ile maturasyonunu sağlar.<sup>80</sup> Bu sitokinler konağın immün yanıtını, periferik kanda monositlerde IL-4 ve IL-5 üretimini suprese ederek Th<sub>1</sub> fenotipi yönünde değiştirerek gösterir. İmmün yanıtta bu yaptığı yönlendirmenin sitotoksik antiviral ve antitümöral etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ek olarak imiquimod, Langerhans hücrelerinin lenf nodlarına drenajını sağlayarak T hücrelerine antijen sunumunu ve allerjik kontakt hipersensitivitenin gelişmesine etki eder.<sup>81</sup> Imiquimodun antitümöral aktivitesi de yoğun bir şekilde araştırılmıştır ve aktinik keratoz tedavisi ile bazal hücreli karsinomda etkili olduğu gösterilmiştir. Imiquimod aktinik keratozda TLR7 ekspresyonunu artırmaktadır.<sup>82</sup>

Sonuç olarak, TLR'lerin keşfi ile doğal immün sisteme yepyeni bir bakış açısı getirilmiş ve immünoloji alanında önemli bir keşif yapılmıştır. TLR biyolojisi hakkında bilinenler henüz çok azdır ve bu kompleks yapı giderek daha ayrıntılı anlaşılacaktır. Pek çok dermatolojik hastalık TLR sinyali ile ilişkilidir ve buradaki bir defekt ile belirli deri hastalıklarına yatkınlığın arttığı gösterilmiştir.

TLR'ler konusundaki bilgilerimiz arttıkça, kutanöz immünyobiyojide mikrobiyal yapıları yanıt olarak oluşan immün reaksiyonların nasıl düzenlendiğini anlamak da mümkün olacaktır. TLR yanıtını düzenleyecek ya da baskılayacak ajanlarla viral ve bakteriyel hastalıklardan, kansere kadar uzanan geniş spektrumda pek çok deri hastalığının önlenmesi veya tedavisi sağlanabilecektir.

## KAYNAKLAR

- Kim J, Modlin RL. Innate immunity and the skin. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Vol 1, 6<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p.247-52.
- Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. J Allergy Clin Immunol 2006; 117(5):979-87.
- Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette spätzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. Cell 1996;86(6):973-83.
- Xu D, Komai-Koma M, Liew FY. Expression and function of Toll-like receptor on T cells. Cell Immunol 2005;233(2):85-9.
- Kawai T, Akira S. Signaling to NF-kappaB by Toll-like receptors. Trends Mol Med 2007;13(11):460-9.
- McInturff JE, Modlin RL, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. J Invest Dermatol 2005;125(1):1-8.
- Pinhal-Enfield G, Ramanathan M, Hasko G, Vogel SN, Salzman AL, Boons GJ, et al. An angiogenic switch in macrophages involving synergy between Toll-like receptors 2, 4, 7, and 9 and adenosine A(2A) receptors. Am J Pathol 2003;163(2):711-21.
- O'Neill LA. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases. Curr Opin Pharmacol 2003;3(4):396-403.

9. Hopkins PA, Sriskandan S. Mammalian Toll-like receptors: to immunity and beyond. *Clin Exp Immunol* 2005;140(3):395-407.
10. Medzhitov R, Preston-Hurlbut P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388(6640):394-7.
11. Mukhopadhyay S, Herre J, Brown GD, Gordon S. The potential for Toll-like receptors to collaborate with other innate immune receptors. *Immunology* 2004;112(4):521-30.
12. Tosi MF. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(2):241-9.
13. Kang SS, Kauls LS, Gaspari AA. Toll-like receptors: applications to dermatologic disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54(6):951-83.
14. Roeder A, Kirschning CJ, Rupec RA, Schaller M, Korting HC. Toll-like receptors and innate antifungal responses. *Trends Microbiol* 2004;12(1):44-9.
15. Mukhopadhyay S, Herre J, Brown GD, Gordon S. The potential for Toll-like receptors to collaborate with other innate immune receptors. *Immunology* 2004;112(4):521-30.
16. Köllisch G, Kalali BN, Voelcker V, Wallich R, Behrendt H, Ring J, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. *Immunology* 2005;114(4):531-41.
17. Andreakos E, Foxwell B, Feldmann M. Is targeting Toll-like receptors and their signaling pathway a useful therapeutic approach to modulating cytokine-driven inflammation? *Immunol Rev* 2004;202:250-65.
18. Thoma-Uszynski S, Kiertscher SM, Ochoa MT, Bouis DA, Norgard MV, Miyake K, et al. Activation of toll-like receptor 2 on human dendritic cells triggers induction of IL-12, but not IL-10. *J Immunol* 2000;165(7):3804-10.
19. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005;153(6):1105-13.
20. Kawai K, Shimura H, Minagawa M, Ito A, Tomiyama K, Ito M. Expression of functional Toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2002;30(3):185-94.
21. Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T, Herz U, et al. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):565-7.
22. McInturf JE, Kim J. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. *Semin Cutan Med Surg* 2005;24(2):73-8.
23. Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, 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(4):670-9.
24. Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar AM, Stevens A, Wilson CB, Bassetti M, et al. The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999;401(6755):811-5.
25. Mempel M, Voelcker V, Köllisch G, Plank C, Rad R, Gerhard M, et al. 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(6):1389-96.
26. Thoma-Uszynski S, Kiertscher SM, Ochoa MT, Bouis DA, Norgard MV, Miyake K, et al. Activation of toll-like receptor 2 on human dendritic cells triggers induction of IL-12, but not IL-10. *J Immunol* 2000;165(7):3804-10.
27. Miller LS, Sørensen OE, Liu PT, Jalian HR, Eshtiaghpour D, Behmanesh BE, et al. TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2005;174(10):6137-43.
28. Rifkin IR, Leadbetter EA, Busconi L, Viglianti G, Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors, endogenous ligands, and systemic autoimmune disease. *Immunol Rev* 2005;204:27-42.
29. Schröder NW, Schumann RR. Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease. *Lancet Infect Dis* 2005;5(3):156-64.
30. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun* 2000;68(11):6398-401.
31. Kang TJ, Chae GT. Detection of Toll-like receptor 2 (TLR2) mutation in the lepromatous leprosy patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2001;31(1):53-8.
32. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002;162(9):1028-32.
33. Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000;25(2):187-91.
34. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol* 2002;169(3):1535-41.
35. Hunger RE, Surovy AM, Hassan AS, Braathen LR, Yawalkar N. Toll-like receptor 2 is highly expressed in lesions of acne inversa and colocalizes with C-type lectin receptor. *Br J Dermatol* 2008;158(4):691-7.
36. Terhorst D, Kalali BN, Ollert M, Ring J, Mempel M. The role of toll-like receptors in host defenses and their relevance to dermatologic diseases. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(1):1-10.
37. Kanda N, Tani K, Enomoto U, Nakai K, Watanabe S. The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. *Clin Exp Allergy* 2002;32(8):1243-50.
38. Kim SK, Park S, Lee ES. Toll-like receptors and antimicrobial peptides expressions of psoriasis: correlation with serum vitamin D level. *J Korean Med Sci* 2010;25(10):1506-12.
39. Miller LS, Sørensen OE, Liu PT, Jalian HR, Eshtiaghpour D, Behmanesh BE, et al. TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2005;174(10):6137-43.
40. Kropf P, Freudenberg MA, Modolell M, Price HP, Herath S, Antoniazzi S, et al. Toll-like receptor 4 contributes to efficient control of infection with the protozoan parasite *Leishmania major*. *Infect Immun* 2004;72(4):1920-8.
41. Tuon FF, Fernandes ER, Duarte MI, Amato VS. The expression of TLR2, TLR4 and TLR9 in the epidermis of patients with cutaneous leishmaniasis. *J Dermatol Sci* 2010;59(1):55-7.
42. Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA, Rea TH, Rambukkana A, Samo EN, et al. Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immun* 2003;71(3):1427-33.
43. Underhill DM. Toll-like receptors and microbes take aim at each other. *Curr Opin Immunol* 2004;16(4):483-7.
44. Krutzik SR, Modlin RL. The role of Toll-like receptors in combating mycobacteria. *Semin Immunol* 2004;16(1):35-41.
45. Wang T, Lafuse WP, Zwilling BS. Regulation of toll-like receptor 2 expression by macrophages following *Mycobacterium avium* infection. *J Immunol* 2000;165(11):6308-13.
46. Kang TJ, Lee SB, Chae GT. A polymorphism in the toll-like receptor 2 is associated with IL-12 production from monocyte in lepromatous leprosy. *Cytokine* 2002;20(2):56-62.
47. Kang TJ, Yeum CE, Kim BC, You EY, Chae GT. Differential production of interleukin-10 and interleukin-12 in mononuclear cells from leprosy patients with a Toll-like receptor 2 mutation. *Immunology* 2004;112(4):674-80.
48. Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol* 2003;170(7):3451-4.

49. Guerau-de-Arellano M, Huber BT. Chemokines and Toll-like receptors in Lyme disease pathogenesis. *Trends Mol Med* 2005;11(3): 114-20.
50. Bernardino AL, Myers TA, Alvarez X, Hasegawa A, Philipp MT. Toll-like receptors: insights into their possible role in the pathogenesis of lyme neuroborreliosis. *Infect Immun* 2008;76 (10):4385-95.
51. Van Voorhis WC, Barrett LK, Koelle DM, Nasio JM, Plummer FA, Lukehart SA. Primary and secondary syphilis lesions contain mRNA for Th1 cytokines. *J Infect Dis* 1996;173(2): 491-5.
52. Hertz CJ, Kiertscher SM, Godowski PJ, Bouis DA, Norgard MV, Roth MD, et al. Microbial lipopeptides stimulate dendritic cell maturation via Toll-like receptor 2. *J Immunol* 2001;166 (4):2444-50.
53. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, Ghose S, Kirschning CJ, Issels RD, Wagner H. HSP70 as endogenous stimulus of the Toll/interleukin-1 receptor signal pathway. *J Biol Chem* 2002; 277(17):15107-12.
54. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001;413(6857):732-8.
55. Wang X, Bi Z, Wang Y, Wang Y. Increased MAPK and NF-kB expression of Langerhans cells is dependent on TLR2 and TLR4, and increased IRF-3 expression is partially dependent on TLR4 following UV exposure. *Mol Med Report* 2011;4(3):541-6.
56. Underhill DM, Ozinsky A, Hajjar AM, Stevens A, Wilson CB, Bassetti M, et al. The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens. *Nature* 1999;401(6755):811-5.
57. Lysa B, Tartler U, Wolf R, Arenberger P, Benninghoff B, Ruzicka T, et al. Gene expression in actinic keratoses: pharmacological modulation by imiquimod. *Br J Dermatol* 2004;151(6): 1150-9.
58. Wenzel J, Uerlich M, Haller O, Bieber T, Tueting T. Enhanced type I interferon signaling and recruitment of chemokine receptor CXCR3-expressing lymphocytes into the skin following treatment with the TLR7-agonist imiquimod. *J Cutan Pathol* 2005;32(4): 257-62.
59. Petry V, Gaspari AA. Toll-like receptors and dermatology. *Int J Dermatol* 2009;48(6):558-70.
60. Krieg AM, Vollmer J. Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity. *Immunol Rev* 2007;220:251-69.
61. Vollmer J, Tluk S, Schmitz C, Hamm S, Jurk M, Forsbach A, et al. Immune stimulation mediated by autoantigen binding sites within small nuclear RNAs involves Toll-like receptors 7 and 8. *J Exp Med* 2005;202(11):1575-85.
62. Xu CJ, Zhang WH, Pan HF, Li XP, Xu JH, Ye DQ. Association study of a single nucleotide polymorphism in the exon 2 region of toll-like receptor 9 (TLR9) gene with susceptibility to systemic lupus erythematosus among Chinese. *Mol Biol Rep* 2009;36(8):2245-8.
63. Kuznik A, Bencina M, Svajger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol* 2011;186(8): 4794-804.
64. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Webb G, Spöttl T, Andus T, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2002;122 (7):1987-2000.
65. 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;50(5):1457-67.
66. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(4 Suppl 30):S44-8.
67. Vabulas RM, Ahmad-Nejad P, da Costa C, Miethke T, Kirschning CJ, Häcker H, et al. Endocytosed HSP60s use toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 to activate the toll/interleukin-1 receptor signaling pathway in innate immune cells. *J Biol Chem* 2001;276(33): 31332-9.
68. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1967-74.
69. Bacanlı A, Sallakci N, Yavuzer U, Alpsoy E, Yegin O. Toll-like receptor 2 Arg753Gln gene polymorphism in Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2006;31(5): 699-701.
70. Do JE, Kwon SY, Park S, Lee ES. Effects of vitamin D on expression of Toll-like receptors of monocytes from patients with Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(6):840-8.
71. Dubaniewicz A, Kämpfer S, Singh M. Serum anti-mycobacterial heat shock proteins antibodies in sarcoidosis and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)* 2006;86(1):60-7.
72. Fité E, Fernández-Figueras MT, Prats R, Vaquero M, Morera J. High prevalence of Mycobacterium tuberculosis DNA in biopsies from sarcoidosis patients from Catalonia, Spain. *Respiration* 2006;73(1):20-6.
73. Gazouli M, Ikononopoulos J, Trigidou R, Foteinou M, Kittas C, Gorgoulis V. Assessment of mycobacterial, propionibacterial, and human herpesvirus 8 DNA in tissues of greek patients with sarcoidosis. *J Clin Microbiol* 2002;40(8):3060-3.
74. Veltkamp M, Wijnen PA, van Moorsel CH, Rijkers GT, Ruven HJ, Heron M, et al. Linkage between Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron polymorphisms: functional effects and relevance to sarcoidosis. *Clin Exp Immunol* 2007;149(3):453-62.
75. Jarrousse V, Quereux G, Marques-Briand S, Knol AC, Khammari A, Dreno B. Toll-like receptors 2, 4 and 9 expression in cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sézary syndrome). *Eur J Dermatol* 2006;16(6):636-41.
76. Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, Netea MG, Van Crevel R. Innate immune recognition of Mycobacterium tuberculosis. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:405310.
77. Means TK, Jones BW, Schromm AB, Shurtliff BA, Smith JA, Keane J, et al. Differential effects of a Toll-like receptor antagonist on Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage responses. *J Immunol* 2001;166(6): 4074-82.
78. Engin A, Arslan S, Kizildag S, Oztürk H, Elaldi N, Dökmetas I, et al. Toll-like receptor 8 and 9 polymorphisms in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Microbes Infect* 2010;12(12-13): 1071-8.
79. Kaisho T, Akira S. Pleiotropic function of Toll-like receptors. *Microbes Infect* 2004;6(15): 1388-94.
80. Tomai MA, Imbertson LM, Stanczak TL, Tygrett LT, Waldschmidt TJ. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. *Cell Immunol* 2000;203(1):55-65.
81. Suzuki H, Wang B, Shivji GM, Toto P, Amerio P, Tomai MA, et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2000;114 (1):135-41.
82. Lysa B, Tartler U, Wolf R, Arenberger P, Benninghoff B, Ruzicka T, et al. Gene expression in actinic keratoses: pharmacological modulation by imiquimod. *Br J Dermatol* 2004;151(6): 1150-9.