



## Revisión

Papel de los receptores *toll-like* en las enfermedades respiratoriasAstrid Crespo-Lessmann<sup>a</sup>, Cándido Juárez-Rubio<sup>b</sup> y Vicente Plaza-Moral<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España<sup>b</sup> Servicio de Inmunología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 20 de julio de 2009

Aceptado el 30 de julio de 2009

On-line el 17 de septiembre de 2009

## Palabras clave:

Inmunidad innata  
 Inmunidad adquirida  
 Receptores *toll-like*  
 Asma  
 EPOC

## Keywords:

Innate immunity  
 Acquired immunity  
 Toll-like receptors  
 Asthma  
 COPD

## RESUMEN

En los últimos 10 años se ha constatado un creciente interés por el estudio de la inmunidad innata, particularmente por el posible papel que los denominados "receptores *toll-like*" (TLR) pueden desempeñar en la patogenia de algunas enfermedades respiratorias, como, por ejemplo, el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las infecciones. Los TLR son una familia de proteínas transmembranarias de tipo I, responsables del reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, de *pathogen-associated molecular patterns*), y expresados por un amplio espectro de agentes infecciosos. Este reconocimiento lleva a una rápida producción de citocinas y quimiocinas, lo que proporciona una respuesta adaptativa duradera contra el patógeno. En la actualidad se considera que la administración de fármacos que modulen, al alza o a la baja, la actividad de estos receptores puede suponer un gran avance terapéutico en el manejo de dichas enfermedades.

El propósito de la presente revisión es describir los diferentes TLR, definir su posible papel en la patogenia de las principales enfermedades respiratorias y, finalmente, conjeturar las posibilidades terapéuticas que su modulación, agonista o antagonista, ofrece como posibles dianas terapéuticas.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Role of Toll-Like Receptors in Respiratory Diseases

## ABSTRACT

There has been growing interest in the last 10 years in the study of innate immunity, in particular because of the possible role that toll-like receptors (TLR) may play in the pathogenesis of some respiratory disease such as for example, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and infections. TLR are a family of type 1 transmembrane proteins, responsible for recognizing molecular patterns associated with pathogens (PAMP, pathogen-associated molecular patterns), and expressed by a broad spectrum of infectious agents. This recognition leads to quick production of cytokines and chemokines which provides a long-lasting adaptive response to the pathogen. Currently, it is considered that the administration of drugs which modulate the activity of these receptors upwards or downwards may represent major therapeutic progress for handling these diseases.

The aim of this review is to describe the different TLRs, define their possible role in the pathogenesis of the main respiratory diseases and finally, speculate over the therapeutic possibilities which their modulation, agonist or antagonist, offers as possible therapeutic targets.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El sistema inmunitario consta de varias líneas de defensa principales<sup>1</sup>. La inmunidad innata (natural o inespecífica), que carece de especificidad y de memoria, constituye la primera línea de defensa del organismo, sus componentes están siempre presentes y dispuestos para actuar inmediatamente, sin requerir un tiempo de latencia para desencadenar una respuesta. La inmunidad adquirida (adaptativa o específica), también conocida

como respuesta inmunitaria, es mucho más compleja que la inespecífica y se caracteriza por la adaptabilidad al antígeno, la especificidad y la memoria. Esta inmunidad adquirida identifica péptidos específicos de patógenos presentados por células presentadoras de antígenos, las cuales, a su vez, activan una respuesta inmunitaria celular y humoral, mediada por células T (celular) y B (humoral)<sup>2</sup>. Una respuesta inmunitaria eficiente dependerá de la interacción entre el sistema inmunitario innato y el adquirido<sup>3</sup>. Hasta el momento ambas respuestas inmunitarias se han caracterizado por separado. En el campo de la inmunología la atención se ha centrado principalmente en el conocimiento de la inmunidad adquirida; sin embargo, el sistema inmunitario natural en mamíferos aún no se ha caracterizado adecuadamente.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vplaza@santpau.cat (V. Plaza-Moral).

La activación del sistema inmunitario innato constituye un paso crucial para el desarrollo de la inmunidad adquirida específica contra antígenos. La respuesta primaria a patógenos en el sistema inmunitario innato está mediada por receptores de reconocimiento de patrones (PRR, de *patterns recognition receptors*), que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, de *pathogen-associated molecular patterns*), presentes éstos en una amplia variedad de microorganismos<sup>4</sup>. Entre los PRR figuran de forma destacada los receptores *toll-like* (TLR, de *toll-like receptors*), los cuales reconocen con selectividad un amplio número de variados y complejos PAMP, moléculas características de microorganismos como los lipopolisacáridos, las flagelinas, los mananos o los ácidos nucleicos de virus y bacterias. Tras el reconocimiento de estas moléculas propias de microorganismos por parte de los PRR, en especial los TLR, se desencadena una respuesta inmunitaria innata al activar la producción de mediadores inflamatorios como un gran número de interleucinas (IL), los interferones (IFN) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ )<sup>5</sup>.

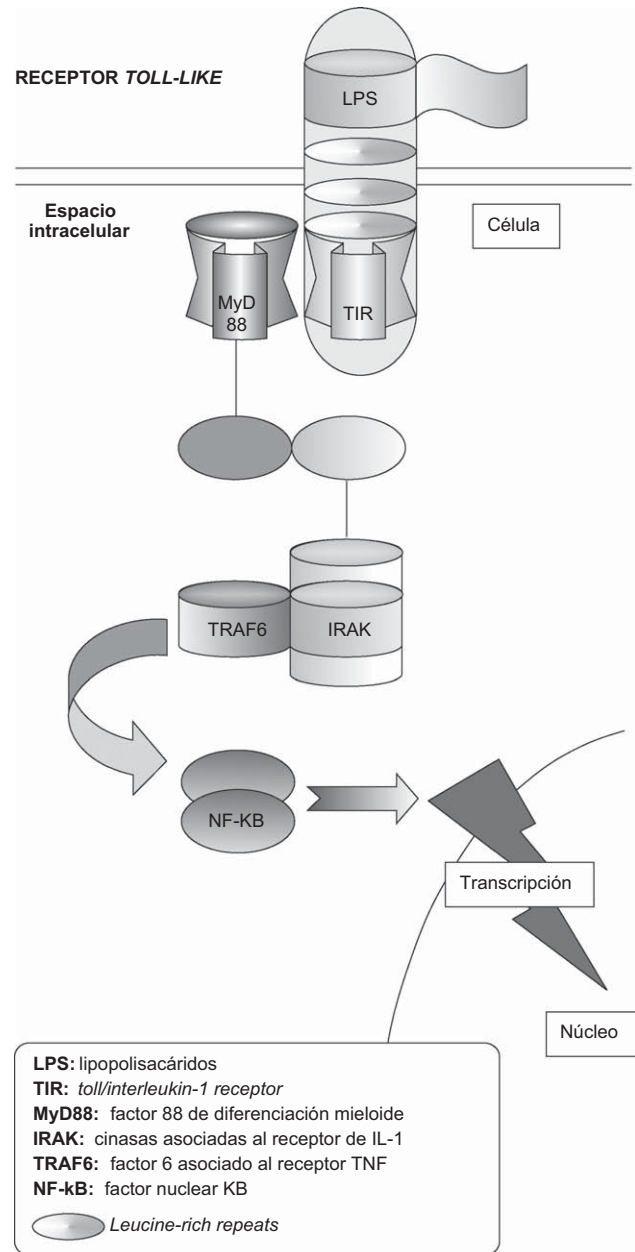
### Funciones y tipos de receptores *toll-like*

A finales de los años noventa, se identificó el receptor *toll* como uno de los principales receptores implicados en la defensa (respuesta inmunitaria innata) de la *Drosophila* frente a las infecciones fúngicas<sup>6</sup>. Un año después, se demostró que un homólogo mamífero del receptor *toll*, el receptor *toll-like* 4 (TLR4), inducía expresión de genes inflamatorios<sup>7</sup>. Hasta nuestros días se han identificado en mamíferos aproximadamente 15 TLR<sup>8,9</sup>. En humanos sólo se han descrito 10 TLR funcionales<sup>10,11</sup>.

Los TLR son proteínas transmembranarias de tipo I que incluyen múltiples copias de LRR (*leucine-rich repeats*) en el dominio extracelular y un dominio de señalización intracelular compartido por los receptores *toll* y los receptores de la IL-1 llamado TIR (*toll/interleukin-1 receptor*)<sup>12</sup> (fig. 1). Este dominio<sup>13</sup> TIR tiene la habilidad de ligar y activar distintas moléculas, entre ellas la MyD88 (factor 88 de diferenciación mieloide), la adaptadora que contiene el dominio TIR (TIRAP), la adaptadora que contiene el dominio TIR e induce IFN- $\beta$  (TRIF), la molécula adaptadora relacionada con TRIF (TRAM), cinasas asociadas al receptor de IL-1 (IRAK), factor de necrosis tumoral (TNF), factor 6 asociado al receptor de TNF (TRAF6)<sup>14,15</sup>; todo ello necesario para activar diferentes vías, tales como las proteincinasas activadas por mitógeno (MAP), los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) y la vía del factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)<sup>10,11</sup>.

Los TLR1; 2; 4; 5; 6, y 10 se expresan en la superficie celular y migran a los fagosomas (vesícula rodeada de membrana en un fagocito que se forma por la invaginación de la membrana celular y del material fagocitado) tras activarse al reconocer el ligando. Los TLR3; 7; 8, y 9 se expresan en compartimientos intracelulares, principalmente en el endosoma S y el retículo endoplasmático<sup>14</sup>. Cada TLR reconoce un grupo de moléculas características. Los TLR expresados en la membrana celular reconocen moléculas como las lipoproteínas de bacterias grampositivas<sup>16</sup> (TLR2 asociado a TLR1 o TLR6), los lipopolisacáridos de las bacterias gramnegativas<sup>17</sup> (TLR4) y las flagelinas de los flagelos bacterianos<sup>18</sup> (TLR5). Las infecciones por virus ARN, así como por el virus respiratorio sincitial y el de la gripe, son las mayores causas de inflamación de la vía aérea. Los TLR expresados en los compartimientos intracelulares (TLR3; 7; 8, y 9) reconocen ácidos nucleicos de estos virus y de esta forma detectan la infección intracelular<sup>19–23</sup> (tabla 1 y fig. 2).

El reconocimiento de los ligandos por parte de los TLR, presentes en las células dendríticas y macrófagos, conduce a la rápida producción de citocinas y quimiocinas que indican la presencia del patógeno. Esta respuesta inicia un reclutamiento



**Figura 1.** Receptor *toll-like* (TLR). El reconocimiento de un ligando —p. ej., lipopolisacárido (LPS)— acciona el TLR, que posteriormente recluta al MyD88 (factor 88 de diferenciación mieloide). El MyD88 interactúa con el TLR a través del TIR (*toll/interleukin-1 receptor*), que a la vez interactúa con el IRAK (cinasas asociadas al receptor de la interleucina-1). Los factores de transducción de señal, tales como TRAF6 (factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral) estimulados por el IRAK, llevan la señal a través de una serie de fosforilaciones hasta el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), que finalmente activa la transcripción de genes apropiados para la respuesta inmunitaria.

rápido de células del sistema inmunitario al lugar de la infección y las activa, con lo que se inicia una respuesta inmediata frente al patógeno. Las señales originadas por los TLR promueven la expresión de moléculas de adherencia, tanto en las células epiteliales como en las células hematopoyéticas circulantes.

Entre las células presentadoras de antígeno —aquellas que procesan y presentan el antígeno unido a las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II, figuran los monocitos-macrófagos, las células dendríticas y las células B. Dichas células, en especial las dendríticas, constituyen la interfaz entre ambos tipos de respuestas (innata y adquirida)<sup>4</sup>. Los

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4204203>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4204203>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)