

Çeşitli Hastalıklarda Toll Benzeri Reseptörlerin Rolü

Role of Toll Like Receptors in Various Diseases

Berrak Güven, Murat Can

Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Zonguldak

Özet

Toll benzeri reseptörler, patojenlerin tanınmasından sorumlu doğal immün reseptörlerdir. İnsanlarda on farklı toll benzeri reseptör tanımlanmıştır. Toll benzeri reseptörler çeşitli hastalıklarda ekzojen ligandlar (bakteriyel, viral ve fungal patojenler) ve hücre hasarı sonucu salınan endojen ligandlar ile aktive olur. Birçok çalışma toll benzeri reseptör sinyalizasyonunun kanser, diyabet, ateroskleroz, böbrek hastalıkları, gastrointestinal hastalıklar, akciğer hastalıkları, santral sinir sistemi hastalıkları, otoimmün hastalıklar gibi hastalıkların patogenezinde önemli olduğunu göstermektedir. Bu derlemenin amacı çeşitli hastalıkların patogenezinde toll benzeri reseptörlerin oynadığı rolü tanımlamaktır.

Anahtar Kelimeler: TLR, TLR ligandları, hastalıklar

Başvuru Tarihi: 16.08.2011 **Kabul Tarihi:** 26.09.2011

Abstract

Toll like receptors are the innate immune receptors, responsible for the identification of pathogens. Ten different toll like receptors have been described in humans. Toll-like receptors are being activated by both exogenous ligands (bacterial, viral ve fungal pathogens) and endogenous ligands released from damaged cells. The several of studies show that toll like receptors signaling is important in the pathogenesis of disease as cancer, diabetes mellitus, atherosclerosis, renal disease, gastrointestinal disease, lung disease, central nervous system disease, autoimmune disease. The aim of this review is to define the role of toll like receptors in the pathogenesis of various diseases.

Keywords: TLR, TLR ligands, diseases

Application: 16.08.2011 **Accepted:** 26.09.2011

Giriş

Toll, ilk olarak meyve sineği (*Drosophila melanogaster*) embriyosunda tanımlanmış, mantar enfeksiyonlarına karşı immün cevapta önemli rol oynadığı gösterilmiş bir gendir.^{1,2} Bu genin ürettiği transmembran proteinlerinin homologları daha sonradan memelilerde tespit edilmiş ve bu proteinler, Toll benzeri reseptörler (TLR) olarak adlandırılmıştır. 1996 yılında insanlarda TLR'nin kromozomal haritası çıkarılmıştır.³ Bu keşiflerden sonra TLR'nin immün sistem üzerine birçok etkisi gösterilmiştir. Bu ya-

zıda, çeşitli hastalıklarda TLR'leri değerlendiren karşılaştırma çalışmaları gözden geçirilmiştir.

Yöntem

Bu gözden geçirmede Pubmed bilgisayar veri tabanı kullanılarak Temmuz 2011'e kadar yayınlanmış olan literatür derlenmiştir. Veri tabanında arama yapmak için "Toll like receptor, cancer, diabetes mellitus, atherosclerosis, kidney disease, respiratory disease, gastrointestinal disease, central nervous system disease, rheumatoid

arthritis, systemic lupus erythematosus " sözcükleri ve kombinasyonu kullanılmıştır.

TLR'nin Yapısı ve Fonksiyonu

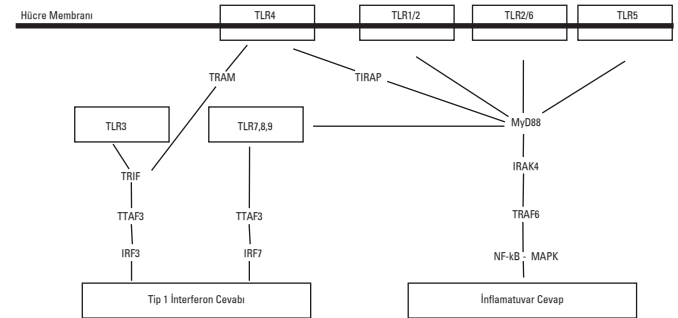
TLR, sitoplazmik ve ekstrasellüler bölgeden oluşan bir transmembran proteindir. Sitoplazmik bölgesi, IL-1 reseptörü ile yüksek derecede benzerlik gösterir ve bu nedenle Toll/IL-1 reseptör (TIR) bölgesi olarak adlandırılır. Reseptörlerin ekstrasellüler bölgesinde her biri 24-29 amino asit içeren, lösinden zengin tekrar (LRR) motifleri bulunur. Bu LRR bölgelerinin farklı patojenlerin tanınmasından sorumlu olduğu düşünülür.⁴ İnsanlarda TLR ailesinin tanımlanmış 10 üyesi (TLR1-10) mevcuttur. TLR 1, 2, 4, 5, 6, 10 tipleri hücre yüzeyinde, TLR 3, 7, 8, 9 sitoplazmada özellikle endozomlarda bulunur.⁵ Doğal immün sistem hücrelerinde bulunan TLR'ler "patojenle ilişkili moleküler patternler (PAMP)" adı verilen bölgeleri taşıyan endojen veya eksojen ligandlar tarafından uyarılır (Tablo 1). TLR aktivasyonu sonucu patojenlere karşı konakçı cevabı ve otoimmün yanıt oluşur.

TLR'nin Sinyalizasyonu

TLR sinyalizasyonunda, myeloid differensiyasyon faktör 88'e (MyD88) bağımlı ve bağımsız sinyal yolu olmak üzere 2 yol tanımlanmıştır. Bu sinyal yollarında başlıca dört adaptör molekül rol oynar: MyD88, TIR bölgesi IFN-beta indükleyen adaptör proteini (TRIF), TRIF ile ilişkili adaptör molekül (TRAM) ve TIR ilişkili protein (TIRAP). MyD88, TLR3 dışındaki tüm TLR tiplerinde, TLR aracılığı ile oluşan doğal immün yanıtın aktivasyonu için başlıca elementlerdir. Ligandın bağlanması ile uyarılan TLR'nin TIR bölgesi MyD88 ile birleşir. Bu birleşmeyle uyarılan IL-1R ilişkili kinaz 4 (IRAK 4) ve tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör 6 (TRAF 6) aracılığıyla Nükleer faktör-kappaB (NF-kB), mitojenle ilişkili protein kinazı (MAPK) aktive eder ve inflammatuar cevaba neden olur.³⁹ MyD88 bağımsız sinyal yolu ise başlıca TLR 3 ve 4 tarafından kullanılmaktadır. Bu sinyal yolunda TLR 3, TRIF üzerinden TRAF ve IRF3'ü uyararak tip 1 interferon cevabına neden olur iken, TLR 4 TRAM üzerinden TRIF'ı uyararak bu cevaba neden olur.⁴⁰ Ayrıca TLR 7, 8 ve 9'un TRAF3 ve IRF7 üzerinden tip 1 interferon cevabı geliştirdiği gösterilmiştir. MyD88 ve TIR

RAP proinflammatuar sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10), TRIF ve TRAM ise interferonların yapımından sorumludur (Şekil 1).^{41,42}

Şekil 1: TLR Sinyalizasyonu



TLR ve Hastalıklar

TLR'lerin kanser, diyabet, ateroskleroz, renal hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, respiratuvar hastalıklar, santal sinir sistemi hastalıkları ve otoimmün hastalıklar gibi geniş bir hastalık grubuyla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu hastalıklarda TLR'lerinin rolü aşağıdaki başlıklarda tartışılmıştır.

Kanser

Kronik inflammatuar hastalıkların TLR sinyal yoluyla kanser gelişiminde katkısı olduğu gösterilmiştir.⁴³ Yapılan çalışmalarda farklı tümör hücre tiplerinde TLR ekspresyonunun artmış olduğu rapor edilmiştir (Tablo 2). Knockout farelerle yapılan inflamasyonla ilişkili kanser modellerinde, TLR veya TLR adaptör molekülleri eksikliğinde tümör sayısının, büyüklüğünün ve displazinin azaldığı gözlenmiştir.⁶⁰ İnflammatuar hücrelerden salınan çeşitli endojen TLR ligandları, prekanseröz hücrelerdeki TLR sinyal yolunu aktive ederek sitokinlerin, büyüme faktörlerinin, anjiyogenik faktörlerin ve ekstrasellüler matriksi yıkan proteazların açığa çıkmasını sağlar.^{61,62} Böylece kanser gelişimini ve kanserin ilerlemesini destekleyen mikro çevresel şartları oluşturur. Hem onkogen hem de tümör süpresörlerini posttranskripsiyonel düzeyde regüle eden mikroRNA'lar ile TLR arasındaki ilişki de kanser oluşumunda önemlidir. Çeşitli kanser türlerinde ekspresyonu artan mikroRNA'ların TLR 2, 3, 4 ve 9 ile ilişkili olduğu

Tablo 1: TLR'nin endojen ve ekzojen ligandları ile sentezini indüklediği inflamatuvar mediatörler

Reseptör	Endojen ligandlar	Ekzojen ligandlar	Başlıca sentezlenen inflamatuvar sitokin ve kemokinler
TLR1		Triasil lipopeptitler ⁶ Soluble faktörler (N.meningitidis) ⁷	IL-6, IL-10, TNF- α
TLR2	HSP 70 ¹² HMGB1 ¹³ HSP 60 ¹⁴ Nekrotik hücreler ¹⁵ Apolipoprotein CIII ¹⁶ Okside LDL ¹⁷ Serum Amiloid A ¹⁸ Amiloid beta ¹⁹	Bakteriyel Lipoproteinler / Lipopeptitler ⁸ Peptidoglikan ⁹ Zyosan (mantar) ¹⁰ Viral zarf glikoproteinleri ¹¹ Sentetik bileşikler (Diacil ve triasil lipopeptitler) ⁸	IL-6, TNF- α , IL-1beta, IL-10
TLR3	mRNA ²⁰	Viral dsRNA ²¹ Sentetik bileşikler (Poly-I,C) ²²	IFN-gama
TLR4	HSP60 ¹⁴ HSP70 ¹² Fibronektin ²⁵ Hyaluronan ²⁶ Heparan Sulfat ²⁷ Fibrinojen ²⁸ Beta-Defensin 2 ²⁹ Okside LDL ³⁰ Akciğer surfaktan protein-A ³¹ Tenascin C ³²	Lipopolisakaritler ²³ Viral zarf glikoproteinleri ²⁴ Sentetik bileşikler (Monophosphoryl lipid A) ²²	IFN-gama, IL-1beta
TLR5		Bakterial flagellin ³³	IL-6, TNF- α , IL-10
TLR6		Diacil lipopeptitler (Mycolpasma) ³⁴	IL-1beta
TLR7	ssRNA ²²	ssRNA (Virus) ³⁵ Sentetik bileşikler (Imidazoquinoline, RNA, loxoribine, bropirimin) ³⁶	IFN-gama
TLR8	ssRNA ²²	ssRNA (Virus) ³⁵ Sentetik bileşikler (Imidazoquinoline) ³⁶	IFN-gama
TLR9	CpG DNA ²²	CpG DNA (bakteri ve virus) ^{37,38} Sentetik bileşikler (CpG Oligonukleotidler) ²²	IFN-gama

(HSP: Heat shock protein, ssRNA: Tek zincirli RNA; dsRNA, Çift zincirli RNA; HMGB1, High Mobility Group Box 1 Protein; CpG DNA: Sitozin fosfat guanin DNA)

gösterilmiştir.⁶³ TLR'nin NF- κ B'ı uyarması sonucu antiapoptotik protein düzeylerinde artma, proapoptotik protein düzeylerinde azalma belirlenmiştir.^{64,65} Bu etki sonucunda oluşan kanser hücrelerinin artan yaşam süreleri, kemoterapi tedavisine rezistansın gelişmesine ve tümörün ilerlemesine katkıda bulunur.

Diyabet

Tip 1 Diabetes Mellitus (DM), insülin üreten beta hücrelerinin yıkılması sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın oluşumunda insülitis olarak adlandırılan inflamasyon sürecini beta hücrelerinin yıkımı takip eder. İnsülitis sürecinde beta hücrelerindeki kayıp sitotoksik T hücreleri ve makrofajlar aracılığıyla gerçekleşir. Birçok çalışma TLR sinyalizasyonu sonucu oluşan doğal immün

Tablo 2: Tümörlerle ilişkili TLR tipleri

Reseptör	Tümör Tipleri (Referans)
TLR2	Kolon kanseri ⁴⁴ , Mide kanseri ⁴⁵
TLR3	Meme kanseri ⁴⁶ , Kolon kanseri ⁴⁷ , Melanoma ⁴⁸
TLR4	Kolon kanseri ⁴⁷ , Melanoma ⁴⁹ , Mide kanseri ⁵⁰ , Akciğer kanseri ⁵¹ , Hepatoselluler kanser ⁵² , Over kanseri ⁵³
TLR5	Mide kanseri ⁵⁰ , Servikal squamoz hücreli kanser ⁵⁴
TLR7	Kronik lenfositik lösemi ⁵⁵
TLR9	Meme kanseri ⁵⁶ , Mide kanseri ⁵⁰ , Hepatoselluler kanser ⁵⁷ , Servikal squamoz hücreli kanser ⁵⁶ , Glioma ⁵⁸ , Prostat kanseri ⁵⁹

cevabın diyabetin oluşumuna katkıda bulunabileceğini göstermiştir.⁶⁶ Pankreatik islet hücrelerinde TLR 2, 3, 4 ve 9'un eksprese edildiği gösterilmiştir.⁶⁷ Genetik olarak predispoze olan kişilerde viral enfeksiyonlar tip 1 DM oluşumu için güçlü bir tetikleyicidir. İset hücrelerinde eksprese olan TLR 3, hem viral hem de sentetik çift zincirli RNA (dsRNA) ile uyarılabilen, antiviral cevapta önemli bir reseptördür. TLR 3 agonistleriyle yapılan çalışmada TLR 3 sinyal yolunun NF-kB ve IRF3 transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile beta hücrelerinde apoptozisi indüklediği görülmüştür.⁶⁸ DM hastalarında oluşan hiperglisemik ortamın, monositlerde TLR 2 ve 4 mRNA'larını önemli derecede artırdığı gösterilmiştir.⁶⁹ TLR'lerin uyarılmasıyla sentezlenen proinflamatuvar sitokinler; monositleri, T hücrelerini, natural killer hücrelerini indükleyerek islet inflamasyonunu, beta hücre disfonksiyonu ve hasarını artırır.⁷⁰ Bunun yanı sıra TLR inhibisyonunun diyetle indüklenmiş obezitenin önlenmesinde ve insülin rezistansının düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.^{71,72}

Ateroskleroz

Kardiovasküler sistemde kardiomyositlerde TLR 2, 3, 4, 5, 7 ve 9, düz kas ile damarların endotelial hücrelerinde ise TLR 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 yaygın bir şekilde görülür.⁷³ Ateroskleroz arter duvarında inflamasyon ve fibroproliferasyonla karakterize bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda TLR 2 ve TLR 4'ün ateroskleroz gelişiminde katkısı olduğu gösterilmiştir.^{74,75} TLR 2 ve 4 aktivasyonu ile monositlerin ortamda birikmesi ve okside LDL'nin hücre içine alınması sonucu köpük hücre oluşumunun tetiklendiği düşünül-

mektedir.^{30,76,77} Aterosklerotik arterlerde vasküler düz kas hücreleri üzerindeki TLR 4 aktivasyonu ile ekstrasellüler matris yıkımında artışa neden olarak aterosklerotik lezyonların gelişmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir.⁷⁸ Aterosklerotik plakta bulunan dendritik hücrelerden TLR 4 aktivasyonu sonucu salınan IFN-alfa, TNF-alfa, IL-12 ve MMP-9 gibi mediatörler, plağın rüptüre olmasında, dolayısıyla akut myokardial enfarktüsün gelişmesinde önemli rol oynar.⁷⁹ Trombositlerin üzerinde bulunan TLR 2 ve 4'lerin sentetik ligandlarla uyarılması sonucu trombosit adhezyonu ve agregasyonundaki artışın, tromboz gelişimine katkısı olduğunu gösterilmiştir.^{80,81} Ayrıca kardiomyositlerde TLR 2, 4 ve 5 aktivasyonu ile oluşan sinyalizasyonun myokardın kontraktilesini azalttığı ve kalp yetmezliğinde etkili olduğu gösterilmiştir.⁸²

Böbrek Hastalıkları

TLR'ler birçok mekanizmayla böbrek hastalıklarına katkıda bulunabilirler. Bu reseptörlerin aşırı aktivasyonunun iskemik böbrek hastalıkları, akut böbrek hasarı, son dönem böbrek yetmezliği, akut tübülointerstisyel nefrit ve renal transplant rejeksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁸³ Böbreklerde doğal immün sistemin aktivasyonu lokal veya sistemik yolla olur. Böbreğe lokal retrograd yolla gelen enfeksiyöz TLR ligandları, böbreklerde güçlü bir inflamatuvar cevap oluşturur.²² Yapılan çalışmalarda, üriner sistem enfeksiyonlarında en sık görülen etken olan *E.Coli* ile oluşan enfeksiyonlarda TLR 4 ve TLR 5 aktivasyonu ile immün cevabın oluştuğu gösterilmiştir.⁸⁴ Steril renal hasarla gelişen inflamasyona bağlı renal yetmezlikte ise, TLR 2 ile TLR 4'ün iskemik/reperfüzyon hasarının gelişimine olan katkısı gösterilmiştir.^{85,86} Sirkülasyonda serbest formda olabildiği gibi immün kompleksler şeklinde de olabilen viral TLR agonistlerinin, böbreklerde özellikle glomerüllerde depo edilerek glomerülofritlerin oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Lokal aktivasyonun yanı sıra TLR'lerin sistemik aktivasyon yoluyla uyarılması böbreklerde inflamasyonu şiddetlendirebilir. Sistemik aktivasyon ile B lenfositlerinden lupus antikoagulan, romatoid faktör gibi otoantikörlerin yapılması, immün komplekslerle ilişkili glomerülofritlerin oluşumunda rol oynayabilir.²² TLR 7 ve 9'un B lenfositlerini aktive ederek lupus nefritinin patogeneze ka-

tıldığı düşünülmektedir. TLR 7 knockout farelerde lupus nefritinden koruyucu anti-Smith veya antiribonükleoprotein antikorları yapılmadığı, TLR 9 knockout farelerde ise anti-DNA antikorlarının yapılmadığı, ama hastalığın arttığı görülmüştür.⁸⁷

Gastrointestinal Hastalıklar

Gastrointestinal sistemin en çok görülen enfeksiyonlarından biri olan *H.pylori* enfeksiyonu, mide mukozasında gastrit ve gastrik ülserlere neden olur. Mide epitel hücreleri üzerindeki TLR 2 ve 4 ekspresyonunun bu enfeksiyon sonucunda meydana gelen inflamatuvar değişikliklerde önemli rol oynadığı gösterilmiştir.⁸⁸

İntestinal epitel hücrelerinde başlıca TLR 3 ve 5, daha az olarak TLR 2 ve 4 ekspresyonu görülmektedir.^{89,90} Crohn ve ülseratif kolit gibi inflamatuvar barsak hastalıklarında, intestinal epitel hücrelerinde TLR 4, lamina propriasında bulunan makrofajlarda ise TLR 2 ve 4'ün arttığı görülmüştür.^{91,92}

Akciğer Hastalıkları

Çevresel faktörlerin etkisiyle giderek artan bir sıklıkta görülen alerjik astım hastalığı, havayolunun kronik inflamasyonu sonucu gerçekleşir. Astım hastalığında CD4+ T helper 2 (Th2) hücrelerinin bronşial mukozaya infiltrasyonu ve birikimi sonucu alerjik astımın patolojik özellikleri ortaya çıkar.⁹³ Sentetik ligand ile TLR 2 stimülasyonunun, Th2 immün cevabını güçlü bir şekilde uyarak hastalığı alevlendirdiği gösterilmiştir.⁹⁴ Viral etkenlerle yapılan çalışmada virüslerin nükleik asitlerini tanıyan TLR 3, 7, 8 ve 9'un astımın şiddetinde artışa neden olduğu belirlenmiştir.⁹⁵ Farelerdeki astım modellerinde, TLR 9 agonisti CpG DNA'nın Th2 sitokin cevabı, eozinofilik havayolu inflamasyonu ve mukus ekspresyonunu azalttığı, bu agonistin alerjenle birlikte verildiğinde ise alerjene yönelik immün cevabı 100 kat artırdığı gösterilmiştir.⁹⁶

Deneyisel astım modellerinde TLR 7 agonisti *imiquimod* kullanıldığında inflamasyon, bronşial hiperaktivite, serum total Ig E ve bronkoalveoler lavaj sitokinlerinin azaldığı

gözlenmiştir.⁹⁷

Sigara içen sağlıklı kişiler ve stabil durumdaki KOAH hastaları incelendiğinde hastaların CD14+ monosit yüzeyindeki TLR 2 ve 4'lerin azaldığı görülmüştür.⁹⁸ Ayrıca TLR 4 eksikliğinde endotelial hücrelerden süperoksit üreten NADPH oksidaz 3 konsantrasyonunun artmış olduğu belirlenmiştir. TLR 4'ün akciğerde endojen NADPH oksidaz 3 aktivitesini baskılayarak KOAH gelişimini önlediği düşünülmektedir. Havayolunda tutulum yapan kistik fibrozis hastalığında ise etkilenen hava yollarında TLR agonistlerinin yüksek olduğu gözlenmiş, özellikle TLR 5 ekspresyonunun arttığı görülmüştür.⁹⁹

Sinir Sistemi Hastalıkları

TLR'lerin beyin hücreleri ve inflamatuvar hücreler üzerindeki ekspresyonu ile serebral vasküler hastalıkların patogenezine katkısı bulunduğu düşünülmektedir. Serebral iskemide, beyin parankiminde lökosit infiltrasyonu ile karakterize yoğun bir inflamasyon oluşur. Yapılan çalışmalarda inflamasyona katılan nötrofillerin TLR 2 ve 4 aktivasyonu ile oluşturdukları inflamatuvar cevabın infarkt alanını arttırdığı gösterilmiştir.^{100,101}

Motor nöronların dejenerasyonu ile karakterize Amiotrofik lateral skleroz (ALS) da spinal kord reaktif glia hücrelerinde artmış TLR 2 ve TLR 4 ekspresyonu, TLR yolunun ALS'de aktive olduğunu göstermektedir. Hastalığın deneysel modellerinde TLR 2 ve 4 reseptör bloklayıcı antikörlerin kullanılması ile mikroglial aktivasyonu azalttığı gösterilmiştir.¹⁰² TLR aktivasyonunun inflamasyon ilerlemesine ve motor nöron hasarına neden olduğu düşünülmektedir.

Demansın en sık görülen formu olan Alzheimer hastalığında ise özellikle mikroglialar tarafından sentezlenen TLR'lerin önem kazandığı düşünülmektedir. Senil plakla ilişkili mikroglialarda artmış TLR 2, 4, 5, 7 ve 9 mRNA düzeylerinde artış gösterilmiştir.¹⁰³ Alzheimer hastalığında TLR 4'ün sitokin düzeylerinde artışa (TNFalfa, IL-1beta, IL-17) ve mikroglial nörotoksositeye neden olduğu rapor edilmiştir.^{104,105}

Otoimmün Hastalıklar

Romatoid artrit (RA) hastalarının kanları incelendiğinde monositlerinde TLR 2 ve 4 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.^{106,107} RA hastalarının sinovyal dokularında yapılan immünohistokimya çalışmalarında TLR 2, 4 ile beraber endozomal TLR 3 ve 7'nin de eksprese olduğu rapor edilmiştir.^{108,109} Bununla beraber RA hastalarının sinovyal dokularında fibrinojen, HSP 60, 70, EDA, GP 96, fibronektin gibi birçok potansiyel endojen TLR ligandlarının varlığı belirlenmiştir.¹¹⁰ RA'de gelişen inflamasyona bağlı olarak sentezlenen ve salınan endojen TLR ligandları, hastalığın hasar verici ve kalıcı etkisiyle ilişkilendirilmiştir. SLE, B lenfosit hiperreaktivitesi ve otoantikör üretimiyle karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. İmmünkomplekslerde bulunan ssRNA ve cpG DNA'ların TLR 7 ve TLR 9 aracılığıyla dendritik hücreleri MyD88 yoluyla aktive ederek inflamatuvar sitokin ve kemokin salınımına neden olduğu gösterilmiştir.¹¹¹

Kaynaklar

1. Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein. *Cell* 1988;52:269-279.
2. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart J-M, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996;86:973-983.
3. Taguchi T, Mitcham JL, Dower SK, Sims JE, Testa JR. Chromosomal Localization of TIL, a Gene Encoding a Protein Related to the *Drosophila* Transmembrane Receptor Toll, to Human Chromosome 4p14. *Genomics*. 1996;15;32(3):486-488.
4. Akira S. Toll-like Receptor Signaling. *The Journal Of Biological Chemistry* 2003;278, 40(3):38105-38108.
5. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:335-76.
6. Shimizu T, Kida Y, and Kuwano K. Triacylated lipoproteins derived from *Mycoplasma pneumoniae* activate nuclear factor- κ B through Toll-like receptors 1 and 2. *Immunology* 2007;121(4):473-483.
7. Wyllie DH, Kiss-Toth E, Visintin A, Smith SC, Boussof S, Segal DM et al. Evidence for an accessory protein function for Toll-like receptor 1 in antibacterial responses. *Journal of Immunology* 2000;165(12):7125-7132.
8. Takeuchi O, Kaufmann A, Grote K. Cutting edge: preferentially

Sonuç

TLR'ler mikroorganizmalara karşı doğal immün cevabın oluşmasında önemli transmembran proteinlerdir. Noninfeksiyöz doku hasarında salınan endojen ligandları tanıyarak inflamasyon oluşumunda önemli rol oynarlar. Ayrıca endojen ligandlar yoluyla TLR aktivasyonu otoimmün hastalıkların başlamasına veya ilerlemesine neden olabilir. Farklı hastalıklarda TLR'lerin ekspresyonu ile etkilerini değerlendiren birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda TLR 2 ve 4'ün diabetes mellitus, ateroskleroz, iske mi/reperfüzyon hasarına bağlı böbrek hastalıklarında, astım hastalığında, TLR 7 ve 9'un otoimmün hastalıklarda, özellikle SLE ve onun immün kompleksle ilişkili glomerulonefritlerinde önemli rol oynadığı görülmüştür. Hastalıklara ait TLR ekspresyonlarının ve fonksiyonlarının belirlenmesinin, bu hastalıkların patogenezinin aydınlatılmasında değerli katkıları olacağını düşündürmektedir.

- the R-stereoisomer of the mycoplasmal lipopeptide macrophage-activating lipopeptide-2 activates immune cells through a Toll-like receptor 2- and MyD88-dependent signaling pathway. *J Immunol* 2000;164:554-557.
9. Nijhuis MMO, Pasterkamp G, Sluis NI, De Kleijn DPV, Laman JD, and Ulfman LH. Peptidoglycan increases firm adhesion of monocytes under flow conditions and primes monocyte chemotaxis. *Journal of Vascular Research* 2007;44(3):214-222.
10. Roeder A, Kirschning CJ, Rupec RA, Schaller M, Weindl G, Korting HC. Toll-like receptors as key mediators in innate antifungal immunity. *Med Mycol*. 2004 Dec;42(6):485-98.
11. Bieback K, Lien E, Klagge IM, Avota E, Schneider-Schaulies J, Duprex WP et al. Hemagglutinin protein of wild-type measles virus activates Toll-like receptor 2 signaling. *Journal of Virology* 2002;76(17):8729-8736.
12. Asea A, Rehli M, Kabingu E, Boch JA, Bare O, Auron PE et al. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70. Role of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *The Journal of Biological Chemistry* 2002;277(17):15028-34.
13. Park JS, Svetkauskaite D, He Q, Kim JY, Strassheim D, Ishizaka A et al. Involvement of Toll-like receptors 2 and 4 in cellular activation by high mobility group box 1 protein. *The Journal of Biological Chemistry* 2004;279(9):7370-7.

14. 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. *The Journal of Biological Chemistry* 2001;276(33):31332-9.
15. Li M, Carpio DF, Zheng Y, Bruzzo P, Singh V, Ouaz F et al. An essential role of the NF- κ B/Toll-like receptor pathway in induction of inflammatory and tissue-repair gene expression by necrotic cells. *Journal of Immunology* 2001;166(12):7128-7135.
16. Kawakami A, Osaka M, Aikawa M, Uematsu S, Akira S, Libby P et al. Toll-like receptor 2 mediates apolipoprotein CIII-induced monocyte activation. *Circulation Research* 2008;103(12):1402-1409.
17. Holvoet P, Davey PC, De Keyser D, Doukouré M, Derudder E, Bochaton-Piallat ML et al. Oxidized low-density lipoprotein correlates positively with Toll-like receptor 2 and interferon regulatory factor-1 and inversely with superoxide dismutase-1 expression: studies in hypercholesterolemic swine and THP-1 cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2006;26(7):1558-1565.
18. Cheng N, He R, Tian J, Ye PP, and Ye RD. Cutting edge: TLR2 is a functional receptor for acute-phase serum amyloid A. *Journal of Immunology* 2008;181(1):22-26.
19. Jana M, Palencia CA, and Pahan K. Fibrillar amyloid- β peptides activate microglia via TLR2: implications for Alzheimer's disease. *Journal of Immunology* 2008;18(10):7254-7262.
20. Kariko K, Ni H, Capodici J, Lamphier M, and Weissman D. mRNA is an endogenous ligand for Toll-like receptor 3. *The Journal of Biological Chemistry* 2004;279(13):12542-12550.
21. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, and Flavell RA. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF- κ B by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001;413(6857):732-738.
22. Smith KD. Toll-like receptors in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2009;18(3):189-196.
23. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998;282(5396):2085-2088.
24. Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, Haynes LM, Jones LP, Tripp RA et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nature Immunology* 2000;1(5):398-401.
25. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, Young DW, Ishizaka ST, Rose J et al. The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *The Journal of Biological Chemistry* 2001;276(13):10229-10233.
26. Taylor KR, Trowbridge JM, Rudisill JA, Termeer CC, Simon JC, and Gallo RL. Hyaluronan fragments stimulate endothelial recognition of injury through TLR4. *The Journal of Biological Chemistry* 2004;279(17):17079-17084.
27. Kodaira Y, Nair SK, Wrenshall LE, Gilboa E, and Platt JL. Phenotypic and functional maturation of dendritic cells mediated by heparan sulfate. *Journal of Immunology* 2000;165(3):1599-1604.
28. Hodgkinson CP, Patel K, and Ye S. Functional Toll-like receptor 4 mutations modulate the response to fibrinogen. *Thrombosis and Haemostasis* 2008;100(2):301-307.
29. Biragyn A, Ruffini PA, Leifer CA, Klyushnenkova E, Shakhov A, Chertov O, et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of dendritic cells by beta-defensin 2. *Science* 2002;298(5595):1025-1029.
30. Xu XH, Shah PK, Faure E, Equils O, Thomas L, Fishbein MC et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL. *Circulation* 2001;104(25):3103-3108.
31. Guillot L, Balloy V, McCormack FX, Golenbock DT, Chignard M, and Si-Tahar M. Cutting edge: the immunostimulatory activity of the lung surfactant protein-A involves Toll-like receptor 4. *Journal of Immunology* 2002;168(12):5989-5992.
32. Midwood K, Sacre S, Piccinini AM, Inglis J, Trebaul A, Chan E et al. Tenascin-C is an endogenous activator of Toll-like receptor 4 that is essential for maintaining inflammation in arthritic joint disease. *Nature Medicine* 2009;15(7):774-780.
33. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, Hawn TR, Yi EC, Goodlett DR, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001;410(6832):1099-1103.
34. Buwitt-Beckmann U, Heine H, Wiesmüller KH, Jung G, Brock R, Akira S, et al. Toll-like receptor 6-independent signaling by diacylated lipopeptides. *European Journal of Immunology* 2005;35(1):282-289.
35. Heil F, Hemmi H, Hochrein H, Ampenberger F, Kirschning C, Akira S, et al. Species-specific recognition of single-stranded RNA via toll-like receptor 7 and 8. *Science* 2004;303(5663):1526-1529.
36. Andreaskos E, Foxwell B, and Feldmann M. Is targeting Toll-like receptors and their signaling pathway a useful therapeutic approach to modulating cytokine-driven inflammation? *Immunological Reviews* 2004;202:250-265.
37. Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, Kaisho T, Sato S, Sanjo H, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA. *Nature* 2000;408(6813):740-745.
38. Krug A, Luker GD, Barchet W, Leib DA, Akira S, and Colonna M. Herpes simplex virus type 1 activates murine natural

- interferon-producing cells through Toll-like receptor 9. *Blood* 2004;103(4):1433-1437.
39. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nature reviews* 2004; 4: 499-511.
40. O'Neill LAJ. and Bowie A.G. The family of five: TIRdomain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology* 2007;7(5):353-364.
41. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Hoshino K, Kaisho T, Sanjo H et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science* 2003;301:640-3.
42. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Uematsu S, Hoshino K, Kaisho T et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat. Immunol.* 2003;4:1144-50.
43. Li Q, Withoff S, Verma IM. Inflammation-associated cancer: NF-kappaB is the lynchpin. *Trends in immunology* 2005;26:318-25.
44. Yoshioka T, Morimoto Y, Iwagaki H, Itoh H, Saito S, Kobayashi N et al. Bacterial lipopolysaccharide induces transforming growth factor beta and hepatocyte growth factor through toll-like receptor 2 in cultured human colon cancer cells. *The Journal of international medical research* 2001;29:409-20.
45. Chang YJ, Wu MS, Lin JT, Sheu BS, Muta T, Inoue H et al. Induction of cyclooxygenase-2 overexpression in human gastric epithelial cells by *Helicobacter pylori* involves TLR2/TLR9 and c-Src-dependent nuclear factor-kappaB activation. *Molecular pharmacology* 2004;66:1465-77.
46. Salaun B, Coste I, Risoan MC, Lebecque SJ, Renno T. TLR3 can directly trigger apoptosis in human cancer cells. *J Immunol* 2006;176:4894-901.
47. Furrie E, Macfarlane S, Thomson G, Macfarlane GT. Toll-like receptors-2, -3 and -4 expression patterns on human colon and their regulation by mucosal-associated bacteria. *Immunology* 2005;115:565-74.
48. Salaun B, Lebecque S, Matikainen S, Rimoldi D, Romero P. Toll-like receptor 3 expressed by melanoma cells as a target for therapy? *Clin Cancer Res* 2007;13:4565-74.
49. Molteni M, Marabella D, Orlandi C, Rossetti C. Melanoma cell lines are responsive in vitro to lipopolysaccharide and Express TLR-4. *Cancer letters* 2006;235:75-83.
50. Schmausser B, Andrusis M, Endrich S, Muller-Hermelink HK, Eck M. Toll-like receptors TLR4, TLR5 and TLR9 on gastric carcinoma cells: an implication for interaction with *Helicobacter pylori*. *Int J Med Microbiol* 2005;295:179-85.
51. He W, Liu Q, Wang L, Chen W, Li N, Cao X. TLR4 signaling promotes immune escape of human lung cancer cells by inducing immunosuppressive cytokines and apoptosis resistance. *Mol Immunol* 2007;44:2850-9.
52. Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease. *Hepatology* 2008;48:322-35.
53. Kelly MG, Alvero AB, Chen R, Silasi DA, Abrahams VM, Chan S et al. TLR-4 signaling promotes tumor growth and paclitaxel chemoresistance in ovarian cancer. *Cancer research* 2006;66:3859-68.
54. Kim WY, Lee JW, Choi JJ, Choi CH, Kim TJ, Kim BG et al. Increased expression of Toll-like receptor 5 during progression of cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:300-5.
55. Koski GK, Czerniecki BJ. Combining innate immunity with radiation therapy for cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2005;11:7-11.
56. Merrell MA, Ilvesaro JM, Lehtonen N, Sorsa T, Gehrs B, Rosenthal E et al. Toll-like receptor 9 agonists promote cellular invasion by increasing matrix metalloproteinase activity. *Mol Cancer Res* 2006;4:437-47.
57. Xu N, Yao HP, Sun Z, Chen Z. Toll-like receptor 7 and 9 expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic hepatitis B and related hepatocellular carcinoma. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(2):239-44.
58. El Andaloussi A, Sonabend AM, Han Y, Lesniak MS. Stimulation of TLR9 with CpG ODN enhances apoptosis of glioma and prolongs the survival of mice with experimental brain tumors. *Glia* 2006;54:526-35.
59. Ilvesaro JM, Merrell MA, Swain TM, Davidson J, Zayzafoon M, Harris KW et al. Toll like receptor-9 agonists stimulate prostate cancer invasion in vitro. *The Prostate* 2007;67:774-81.
60. Fukata M, Chen A, Vamadevan AS, Cohen J, Breglio K, Krishnareddy S et al. Toll-like receptor-4 promotes the development of colitis-associated colorectal tumors. *Gastroenterology.* 2007;133(6):1869-81.
61. Pikarsky E, Porat RM, Stein I, Abramovitch R, Amit S, Kasem S et al. NF-kappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* 2004; 431(7007):461-6.
62. Greten FR, Eckmann L, Greten TF, Park JM, Li ZW, Egan LJ et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated cancer. *Cell* 2004;118:285-96.
63. Taganov KD, Boldin MP, Chang KJ, Baltimore D. NF-kappaB-dependent induction of microRNA miR-146, an inhibitor targeted to signaling proteins of innate immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(33):12481-6.
64. Nakanishi C, Toi M. Nuclear factor- κ B inhibitors as sensitizers to anticancer drugs. *Nature Reviews Cancer.* 2005;5(4):297-309.
65. Kreuz S, Siegmund D, Rumpf JJ, Samel D, Leverkus M, Janssen

- O et al. NF κ B activation by Fas is mediated through FADD, caspase-8, and RIP and is inhibited by FLIP. *Journal of Cell Biology*. 2004;166(3):369-380.
66. Lien E, Zipris D. The role of Toll-like receptor pathways in the mechanism of type 1 diabetes. *Curr Mol Med*. 2009;9(1):52-68.
67. Vives-Pi M, Somoza N, Fernández-Alvarez J, Vargas F, Caro P, Alba A et al. Evidence of expression of endotoxin receptors CD14, Toll like receptors TLR4 and TLR2 and associated molecule MD-2 and of sensitivity to endotoxin (LPS) in islet beta cells. *Clin. Exp. Immunol*. 2003;133:208-218.
68. Dogusan Z, Garcia M, Flamez D, Alexopoulou L, Goldman M, Gysemans C et al. Double-stranded RNA induces pancreatic beta-cell apoptosis by activation of the toll-like receptor 3 and interferon regulatory factor 3 pathways. *Diabetes* 2008;57:1236-1245.
69. Devaraj S, Jialal I. Increased secretion of IP-10 from monocytes under hyperglycemia in via the TLR2 and TLR4 pathway. *Cytokine* 2009;47:6-10.
70. Eizirik DL, Colli M, Ortis F. The role of inflammation in insulinitis and beta cell loss in type 1 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2009;5:219-226.
71. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2006;116:3015-25.
72. Tsukumo DM, Carvalho-Filho MA, Carvalheira JB, Prada PO, Hirabara SM, Schenka AA, et al. Loss-of-function mutation in Toll-like receptor 4 prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1986-98.
73. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:444-454.
74. Mullick AE, Tobias PS, Curtiss LK: Modulation of atherosclerosis in mice by Toll-like receptor 2. *J Clin Invest* 2005;115:3149-3156.
75. Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, Zhang W, Yano J, Doherty TM et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci* 2004;101:10679-10684.
76. Geng HL, Lu HQ, Zhang LZ, Zhang H, Zhou L, Wang H et al. Increased expression of Toll like receptor 4 on peripheral-blood mononuclear cells in patients with coronary arteriosclerosis disease. *Clinical and Experimental Immunology* 2006;143(2):269-273
77. S. Kuwahata, S. Fujita, K. Orihara, Hamasaki S, Oba R, Hirai H et al. High expression level of Toll-like receptor 2 on monocytes is an important risk factor for arteriosclerotic disease. *Atherosclerosis* 2010;209(1):248-254.
78. Loppnow H, Werdan K, Buerke M. Vascular cells contribute to atherosclerosis by cytokine and innate immunity-related inflammatory mechanisms. *Innate Immun* 2008;14:63-87.
79. Niessner A, Shin MS, Pryshchep O, Goronzy JJ, Chaikof EL, Weyand CM. Synergistic proinflammatory effects of the antiviral cytokine interferon-alpha and toll-like receptor 4 ligands in the atherosclerotic plaque. *Circulation* 2007;116:2043-2052.
80. Blair PS, Rex S, Vitseva O, Beaulieu L, Tanriverdi K, Chakrabarti S. Stimulation of toll-like receptor 2 in human platelets induces a thrombo-inflammatory response through activation of phosphoinositide 3-kinase. *Circ Res* 2009;104:346-354.
81. Jayachandran M, Brunn GJ, Karnicki K, Miller RS, Owen WG, Miller VM. In vivo effects of lipopolysaccharide and TLR4 on platelet production and activity: Implications for thrombotic risk. *J Appl Physiol* 2007;102:429-433.
82. Boyd JH, Mathur S, Wang Y, Bateman RM, Walley KR. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF- κ B dependent inflammatory response. *Cardiovasc Res* 2006;72:384-393.
83. Gluba A, Banach M, Hannam S, Mikhailidis DP, Sakowicz A, Rysz J. The role of Toll-like receptors in renal diseases. *Nature Reviews Nephrology* 2010;6:224-235.
84. Song J, Abraham SN. TLR-mediated immune responses in the urinary tract. *Curr Opin Microbiol* 2008;11:66-73.
85. Leemans JC, Stokman G, Claessen N. Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest* 2005;115:2894-2903.
86. Wu H, Chen G, Wyburn KR. TLR4 activation mediates kidney ischemia/reperfusion injury. *J Clin Invest* 2007;117:2847-2859.
87. Christensen SR, Shupe J, Nickerson K. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus. *Immunity* 2006;25:417-428.
88. Testro AG, Visvanathan K. Toll-like receptors and their role in gastrointestinal disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009;24:943-954.
89. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect. Immun*. 2000;68:7010-17.
90. Otte JM, Cario E, Podolsky DK. Mechanisms of cross hyporesponsiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2004;126:1054-70.
91. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, G. Webb, T. Spottl, T. Andus et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during

- intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2002;122:1987-2000.
92. Szebeni B, Veres G, Dezsofi A, Rusai K, Vannay Á, Mraz M et al. Increased expression of Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol* 2008;151:34-41
93. Wills-Karp M, Chiaramonte M. Interleukin-13 in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:21-7.
94. Redecke V, Hacker H, Datta SK, Fermin A, Pitha PM, Broide DH, et al. Cutting edge: activation of Toll-like receptor 2 induces a Th2 immune response and promotes experimental asthma. *J Immunol* 2004;172:2739-43.
95. Van Rijt LS, van Kessel CH, Boogaard I, Lambrecht BN. Respiratory viral infections and asthma pathogenesis: a critical role for dendritic cells? *J Clin Virol* 2005;34:161-169.
96. Santeliz JV, Van Nest G, Traquina P, Larsen E, Wills-Karp M. A mb a 1-linked CpG oligodeoxynucleotides reverse established airway hyperresponsiveness in a murine model of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 2002;109:455-62.
97. Du Q, Zhou LF, Chen Z, Gu XY, Huang M, Yin KS. Imiquimod, a toll like receptor 7 ligand, inhibits airway remodeling in a murine model of chronic asthma. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2009;36:43-8.
98. Droemann D, Goldmann T, Tiedje T, Zabel P, Dalhoff K, Schaaf B. Toll-like receptor 2 expression is decreased on alveolar macrophages in cigarette smokers and COPD patients. *Respir Res*. 2005;6:68.
99. Blohmacke CJ, Victor RE, Hirschfeld AF, Elias IM, Hancock DG, Lane CR et al. Innate immunity mediated by TLR5 as a novel antiinflammatory target for cystic fibrosis lung disease. *J Immunol*. 2008;180:7764-73.
100. Babcock AA, Wirenfeldt M, Holm T, Nielsen HH, Dissing-Olesen L, Toft-Hansen H et al. Toll-like receptor 2 signaling in response to brain injury: An innate bridge to neuroinflammation. *J Neurosci* 2006;26:12826-12837.
101. Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, Leza JC, Moro MA, Lizasoain I. Toll-like receptor 4 is involved in subacute stress-induced neuroinflammation and in the worsening of experimental stroke. *Stroke* 2008;39:1314-1320.
102. Zhao W, Beers DR, Henkel JS, Zhang W, Urushitani M, Julien JP, et al. Extracellular mutant SOD1 induces microglial-mediated motoneuron injury. *Glia*. 2010;15;58(2):231-43.
103. Frank, E. Copanaki, G.J. Burbach, U.C. Muller and T. Deller, Differential regulation of toll-like receptor mRNAs in amyloid plaque-associated brain tissue of aged APP23 transgenic mice, *Neurosci Lett* 2009;453:41-44.
104. Walter S, Letiembre M, Liu Y, Heine H, Penke B, Hao W, et al. Role of the toll-like receptor 4 in neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Cell Physiol Biochem* 2007;20:947-956.
105. Jin JJ, Kim HD, Maxwell JA, Li L, Fukuchi K. Toll-like receptor 4-dependent upregulation of cytokines in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2008;5:23.
106. 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.
107. Sorensen LK, Havemose-Poulsen A, Sonder SU, Bendtzen K, Holmstrup P. Blood cell gene expression profiling in subjects with aggressive periodontitis and chronic arthritis. *J Periodontol*. 2008;79(3):477-85.
108. Radstake TR, Roelofs MF, Jenniskens YM, Oppers-Walgreen B, van Riel PL, Barrera P, et al. Expression of toll-like receptors 2 and 4 in rheumatoid synovial tissue and regulation by proinflammatory cytokines interleukin-12 and interleukin-18 via interferon-gamma. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3856-65.
109. Roelofs MF, Joosten LA, Abdollahi-Roodsaz S, van Lieshout AW, Sprong T, van den Hoogen FH, et al. The expression of toll-like receptors 3 and 7 in rheumatoid arthritis synovium is increased and costimulation of toll-like receptors 3, 4, and 7/8 results in synergistic cytokine production by dendritic cells. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2313-22.
110. Huang QQ, Sobkoviak R, Jockheck-Clark AR, Shi B, Mandelin AM, Tak PP, et al. Heat shock protein 96 is elevated in rheumatoid arthritis and activates macrophages primarily via TLR2 signaling. *J Immunol* 2009;182(8):4965-73.
111. Rahman AH, Eisenberg RA. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol*. 2006;28(2):131-43.