

## Toll-Like Reseptörler ve Protozoon Enfeksiyonlarındaki Rollerini

Abdullah İNCİ, Zuhal BİŞKİN

Erciyes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kayseri-TÜRKİYE

**Özet:** Toll-like reseptörleri (TLR), birçok patojene karşı doğal immün cevabın oluşmasını sağlayan bir grup tip 1 transmembran proteindirler. İlk olarak 1991 yılında *Drosophila melanogaster*'de keşfedilen ve immün sistem cevabında önemli fonksiyonu olduğuna inanılan reseptöre "Toll geni"ne olan benzerliğinden dolayı "Toll" adı verilmiştir. Günümüzde insanlarda Interlökin-1 reseptör (IL-1R)'ün homoloğu olan bu moleküllere "Toll-like reseptörler" denilmektedir. Bu reseptörler, başta makrofajlar olmak üzere mast hücreleri, dendritik hücreler, eozinofiller, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler, doğal öldürücü T hücrelerinde bulunurlar ve mikroorganizmaların tanınmasında ve yangının tetiklenmesinde rol alırlar. Bu güne kadar insanda ve siğirda 10, farede 13 TLR saptanmış olup, bunların her biri, bir veya birden fazla sayıda spesifik mikrobiyal moleküle bağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Doğal bağışıklık, protozoon enfeksiyonlar, Toll-like reseptör.

### Toll-Like Receptors and Their Roles in Protozoon Infections

**Summary:** Toll-like receptors (TLRs) providing the induction of the innate immune response against the many pathogens are a class of type-1 transmembrane proteins. These receptors first discovered in *Drosophila melanogaster* in 1991 are believed to have important function on immune response, and are named Toll because of look after Toll gene. These molecules homolog of Interleukin-1 receptor (IL-1R) in people are called "Toll-like receptors". These receptors present in macrophages, mast cells, dendritic cells, eosinophils, neutrophils, natural killer cells and natural killer T cells have functions on recognizing the microorganisms and triggering the inflammation. The determination of these receptors so far was reported 10 in human and cattle, and 13 in mouse. These receptors can be individually binded to one or more than one of many specific microbial molecules.

**Key Words:** Innate immunity, protozoon infections, Toll-like receptor.

### Giriş

Vücuda giren patojenler immün sistemin birbiriyle bağlantılı iki yolu tarafından karşılanmaktadır. Bunlar, doğal ve edinsel bağışıklıktır. Makrofajlar, dendritik hücreler, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, doğal öldürücü hücreler (NK) ve doğal öldürücü T (NKT) hücrelerinin sorumluluğunda gerçekleşen doğal bağışıklık; bir patojenle karşılaşınca ilk cevabı, doğumdan itibaren oluşturabilen ve konağın kendisine ait olan ve olmayan antijenik yapıyı tanıma kapasitesine sahip savunma sistemidir (19). Doğal immün sistem, bunu yaparken patojenlerde ortak olan bir dizi moleküler yapıyı tanımaktadır. Bu moleküler yapılara "hastalık etkenlerine eşlik eden moleküler yapılar (pathogen-associated molecular patterns, PAMP)" denir (38). Doğal immün sistem hücreleri üzerinde bunları (PAMP) tanıyan reseptörlere de "patojen kalıplarını tanıyan reseptör (pattern recognition receptor, PRR)" adı verilmektedir. Bu reseptörler; endositik, sekrete edilen ve sinyal ileten olmak üzere üç gruba ayrılırlar. Sinyal ileten reseptör grubunu Toll-like reseptör ailesi oluşturmaktadır.

İlk olarak 1991 yılında *Drosophila melanogaster* adlı meyve sineğinde keşfedilen ve immün sistem

cevabında önemli fonksiyonu olduğu ortaya konulan reseptöre "Toll geni"ne olan benzerliğinden dolayı "Toll" adı verilmiştir. Günümüzde insanlarda Interlökin-1 reseptör (IL-1R)'ün homoloğu olan bu moleküllere "Toll-like reseptörler" denilmektedir (20,38).

### Toll-like Reseptörlerin Yapısı

IL-1R'nin sitoplazmik porsiyonu ile *Drosophila* Toll'unun sitoplazmik porsiyonu birbirine benzerlik gösterir. Bu alana TIR (Toll/Interlökin-1 reseptör) alanı denir. Toll ailesinin bütün üyeleri transmembran proteinleridir. Ekstraselüler alanlarında ise löysinden zengin tekrarlara (leucine-rich repeats, LRR) sahiptirler. Toll ailesi proteinlerinin ekstraselüler kısmı geniş (550-980 aminoasit) olup birden çok bağlayıcı (ligand) alana sahiptir. Aynı zamanda bu ekstraselüler alan, sistinden zengin küçük alanları da içerir. LRR'ler, 20-29 aminoasitlik kısa protein modülleridirler. TLR'ler, sitoplazmik bölgelerinde yaklaşık 200 aminoasitten oluşan ve IL-1R ile benzer TIR alanına sahiptirler (33).

### Toll-like Reseptör Ailesi Üyeleri

Bugüne kadar TLR ailesinde 13 üye saptanmıştır. Bunlardan TLR1-TLR9 arası ve TLR11'in ligandları belirlenmiş; TLR10, TLR12 ve TLR13'ün ligandları ise henüz bilinmemektedir.

**TLR1:** TLR ailesinin ilk üyesi olan TLR1, *Drosophila* Toll'u ve insan interlökin-1 reseptörlerinde ortak olarak bulunan homolog alanın varlığıyla tanımlanmıştır (37). TLR1, dalak ve periferel kan hücrelerinden yüksek düzeyde ekspresyon edilmiştir. TLR1'in triaçil lipopeptitlere karşı oluşan yanıtta TLR2 ile beraber rol oynadığı gösterilmiştir (31).

**TLR2:** Hem gram negatif hem de gram pozitif bakteriler üzerinde bulunan lipoproteinlerin TLR2 tarafından tanınması sonucunda hücreleri aktive ettiği gösterilmiştir ve TLR2'nin ağırlıklı olarak lipoproteinleri tanıyan reseptör olduğu kabul edilmiştir. TLR2; peptidoglikan, lipoteikoik asit, gram pozitif lipopolisakarit ve bir grup gram pozitif makromolekül ile bağlanarak cevap verebilmektedir (38). TLR2'nin ligandları tanınması ve sinyal iletimi oluşturabilmesi için diğer TLR'ler ile dimerize (monomer iki molekülün birleşmesiyle oluşan yapı) olması gerekmektedir. Peptidoglikan, TLR2 ve TLR6'nın dimer oluşturduğu reseptör aracılığıyla sinyal iletirken, lipoproteinler TLR6'ya ihtiyaç duymadan TLR2'yi aktive edebilmektedir. Ayrıca TLR2 ve TLR6 birlikte mikoplazma lipoproteininin tanınması için gereklidirler (4).

**TLR3:** İnfekte hücrelerde viral replikasyon, immün hücreleri stimüle edebilen çift sarmallı RNA (double-stranded RNA, dsRNA)'nın oluşması ve Tip 1 interferon'un indüklenmesiyle sonuçlanır. TLR3'ten yoksun farelerde yapılan çalışmalarda viral RNA kopyasına karşı oluşan cevapların azalması, TLR3'ün dsRNA'nın tanınmasında rol oynadığını göstermiştir (31).

**TLR4:** İnsanda en çok araştırılan ve fonksiyonu aydınlatılan Toll-like reseptörlerden olan TLR4, lipopolisakaritlerin (LPS) tanınmasında rol almaktadır. TLR4'ün bir LPS reseptörü olduğu ortaya çıkarılmış ve bu reseptörün fonksiyonel olarak hücre yüzeyinde; CD14, MD-2 ve LPS bağlayıcı proteini içeren bir molekül kompleksini oluşturduğu, bu moleküllerden herhangi birinin eksik olduğu farelerde LPS cevabının da eksik olduğu gözlenmiştir (1). CD14, TLR4'ü ve ekstraselüler aksesuar bir protein olan MD-2'yi içeren bir kompleksle birleşmektedir. TLR4'ün LPS dışında konağa ait olan ve olmayan birçok molekülü tanıyabildiği bilinmektedir. TLR4 tarafından tanınan diğer bir yabancı molekül respiratuvar sinsityal virüs (RSV)'ün füzyon proteini (F-protein)'dir (38). Hem endojen hem de mikrobiyal kaynaklı "ısı şok protein 60 (HSP60)"ın da TLR4 tarafından tanınması sonucu inflamatuvar sinyal oluşturduğu gösterilmiştir (37). TLR4 üzerinde sinyal ileten bir başka endojen ürün de, fibrinonektinin ekstra domain A (EDA) bölgesidir (25).

**TLR5:** TLR5, bakteriyel flagellanın temel yapısal bir komponenti olan bakteriyel flagellini tanımaktadır. TLR5'in flagellin ile bağlanması sonucu tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  gibi inflamatuvar sinyal oluşur. TLR2, TLR4 ve TLR6 birçok farklı mikrobiyal ajana cevap verebilirken, TLR5 ve TLR9 tek bir yapıyı spesifik olarak tanıyan reseptörlerdir (4).

**TLR6:** TLR6, TLR2 ile heterodimerdir (farklı iki molekülün birleşmesiyle oluşan yapı). TLR6'dan yoksun makrofajlar mikoplazmal lipopeptite (MALP-2) karşı cevap oluşturamazken, sentetik bakteri lipopeptidine (BLP) karşı normal sitokin üretimini gösterirler (37). TLR2'den yoksun fareler ise MALP-2'ye de BLP'ye de cevap veremezler. TLR2 ve TLR6, MALP-2'yi tanımada beraber rol oynarken; TLR6, MALP-2 ve BLP arasındaki küçük yapısal farklılığın tanınmasından da sorumludur (34).

**TLR7:** TLR7, imidazoquinolin ailesinin birkaç tipini tanıır. Bunlar, imiquimod ve R-848 (resiquimod, s-28463) gibi kuvvetli antiviral ve antitümör özelliklerine sahip imidazoquinolin ailesinin düşük moleküller kütleli bileşikleridir. Imiquimod'un aktivitesi, IFN- $\alpha$  (interferon  $\alpha$ ) ve IL-12 (interlökin 12) gibi sitokinleri uyarma yeteneğine dayanır. Tropikal imiquimod terapisi halen papilloma virüslerin neden olduğu eksternal genital ve perianal siğillerin tedavisinde uygulanmaktadır. R-848, imiquimod'un kuvvetli analogudur ve hepatit C virüs enfeksiyonunda olduğu gibi herpes virüsleri için de terapide denenmektedir (4). TLR7, loksoribin ve broprimin gibi diğer sentetik kimyasalları da tanıır.

**TLR8:** TLR8'in TLR7 ve TLR9 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TLR8, endozomal kompartmanda tek zincirli RNA'yı tanıır ve sitokin salınımına sebep olur (26,31).

**TLR9:** TLR9, bakteriyel ve viral metillenmemiş, sitozin fosfat guanozin (CpG) dinükleotitlerini içeren sentetik oligodeoksinükleotitlerin tanınması için gereklidir. Bu oligodeoksinükleotitlerin B-hücre proliferasyonunu stimüle ettiği ve makrofaj ile dendritik hücreleri aktive ettiği görülmüştür. Optimal immün stimülasyonunu sağlayan CpG-DNA motifi, insan ve fare arasında farklıdır. Bu farklılık, insan ve fare TLR9'larının ekstraselüler bölgelerindeki aminoasit sekans farklılığından kaynaklanır (4,33).

**TLR10:** TLR10'un fonksiyonu ve ligandı halen bilinmemektedir. TLR10, akciğer ve B lenfositlerden ekspresyon edilmiştir. TLR10, yapısındaki aminoasit benzerliği ile TLR1 ve TLR6 ile yakından ilişkilidir (31).

**TLR11:** TLR11 (profilin), idrar kesesi epitel hücrelerinden eksprese edilmiştir. TLR11, üropatojenik bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonlara yanıt vermede görevlidir (31). TLR11'den yoksun fareler üropatojenik bakteri enfeksiyonlarına son derece hassastırlar. TLR11, TLR12 ve TLR13 farelerde karakterize edilmiştir. TLR11, insanlarda fonksiyonel değildir.

**TLR12:** TLR12, yüksek oranda karaciğer, mesane ve böbrekten; zayıf olarak da dalaktan eksprese edilmiştir. TLR12 de üropatojenik bakteriler tarafından oluşturulan enfeksiyonlara yanıt vermede görevlidir (30).

**TLR13:** TLR13, faredeki TIR (Toll/İnterlökin-1 reseptör) domaine homolog olarak tanımlanmıştır. TLR13'ün TLR3 ile yakın ilişkide olduğu görülmüştür (30).

### Toll-like Reseptörlerin Ligandları (Bağlayıcıları)

Toll benzeri reseptörler (ve diğer doğuştan gelen reseptörler) özelliklerinden dolayı kolayca değişmezler. Bu reseptörler, tehditlerle ilişkilendirilen molekülleri tanırlar ve yüksek oranda spesifite gösterirler. Bu gerekliliğe uyan patojenle ilişkili moleküller, genellikle patojenin görevinde kritik öneme sahiptirler ve mutasyonlarla değiştirilemez ya da elimine olamazlar. Bu özellikleriyle evrimden korunmuş sayılırlar. Patojenlerde iyi korunan bu özellikler, bakterilerde hücre yüzeyi lipopolisakkaritleri (LPS), lipoprotein, lipopeptit ve lipoarabinoman, bakteriyel flagelladan flagellin gibi proteinler; virüslerin çift zincirli RNA'sı ya da bakterilerin metillenmemiş CpG adaları ve viral DNA'sı ile diğer DNA ve RNA'larıdır (Tablo 1 ) (35).

**Tablo 1:** TLR'ler, bağlayıcıları ve yerleşim yerleri

Reseptör	Bağlayıcı(lar)	Adaptör(ler)	Yerleşim Yeri
TLR1	triaçil lipoproteinler	MyD88/MAL	hücre yüzeyi
TLR2	lipoproteinler; gram pozitif peptidoglikan; lipoteikoik asitler; mantar; viral glikoproteinler	MyD88/MAL	hücre yüzeyi
TLR3	çift zincirli RNA	TRIF	hücre kompartımanı
TLR4	lipopolisakkarid; viral glikoproteinler	MyD88/MAL/TRIF/TRAM	hücre yüzeyi
TLR5	flagellin	MyD88	hücre yüzeyi
TLR6	diaçil lipoproteinler	MyD88/MAL	hücre yüzeyi
TLR7	küçük sentetik birleşimler; çift zincirli RNA	MyD88	hücre kompartımanı
TLR8	küçük sentetik birleşimler; tek zincirli RNA	MyD88	hücre kompartımanı
TLR9	metillenmemiş CpG DNA	MyD88	hücre kompartımanı
TLR10	bilinmiyor	bilinmiyor	hücre yüzeyi
TLR11	profilin	MyD88	hücre yüzeyi
TLR12	bilinmiyor	bilinmiyor	?
TLR13	bilinmiyor	bilinmiyor	?

### Toll-like Reseptör Sinyal Yolu

Toll-like reseptör sinyal yolu; MyD88 bağımlı sinyal yolu ve MyD88 bağımsız sinyal yolu olmak üzere iki yoldan oluşmaktadır. MyD88 bağımlı sinyal yolunda; MyD88 önemli rol oynayıp bu molekül TLR'nin sitoplazmik kuyruğuyla birleşir ve uç bölgesi IRAK-1 (IL-1R ilişkili kinaz) ile homofilik etkileşimde bulunarak bu molekülü reseptöre bağlar (8, 24). MyD88 bağımsız/TRIF bağımlı sinyal yol, IFN (interferon)- $\beta$ 'yı indüklemek için TLR3 ve TLR4 aracılı sinyal yollarını kullanır. Yapılan çalışmalarda üçüncü bir TIR domain içeren adaptör (TRIF) bulunmuştur. Bu adaptör, TLR3 ve TLR4 ile etkileşimde bulunarak IRF3 (IFN regulatory faktör 3)'ü aktive eder ve IFN- $\beta$ 'nın ekspresyonunu gerçekleştirir (31, 38).

### Toll-like Reseptörlerin İmmun Yanıt Etkileri

TLR'ler, mikrobiyal ürünlerin primer sensörleri gibi davranır, immün ve inflamatuvar genlerin sentezini başlatacak mekanizmaları devreye sokarak T ve B lenfositlerden oluşan kazanılmış (adoptif) immün yanıtı başlatırlar. TLR, liganda bağlanınca aktive olur ve intraselüler kısmı aracılığı ile nükleer faktör- kapa beta (NF- $\kappa$ B) ve mitojenle aktive edilen protein kinaz ailelerini uyarır. NF- $\kappa$ B; TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokin ve proinflamatuvar ürünlerin genlerini aktive eder. Bu süreç konağın doğal immün cevabıdır (12, 35, 36). Pattern tanıyıcı reseptörleri ile patojendeki "patojen ilişkili moleküler patternleri tanıyan, PAMP" dendritik hücreler, olgunlaşmış ve periferden lenf yumrularına taşınarak T hücrelere antijen sunarlar. Böylece T ve B hücrelerin aktivasyon sürecinde rol alırlar. TLR, dendritik hücrelerin T hücrelerini daha etkin bir şekilde uyarmasını sağlayan ko-stimulan moleküllerin de seviyelerini artırır, sentinel hücre ürünlerinin (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18) üretimini ve salınmasını düzenler (3). TLR ile uyarılan dendritik hücreler, IL-12 ile IL-18 salgılar ve TH<sub>1</sub> (yardımcı T hücre) hücrelerin gelişmesini sağlar. IL-10 ve IL-4 fazla salgındığında ise TH<sub>2</sub> immün yanıtı gelişir. B hücreleri uyarılır ve antikor sentezi başlar (21).

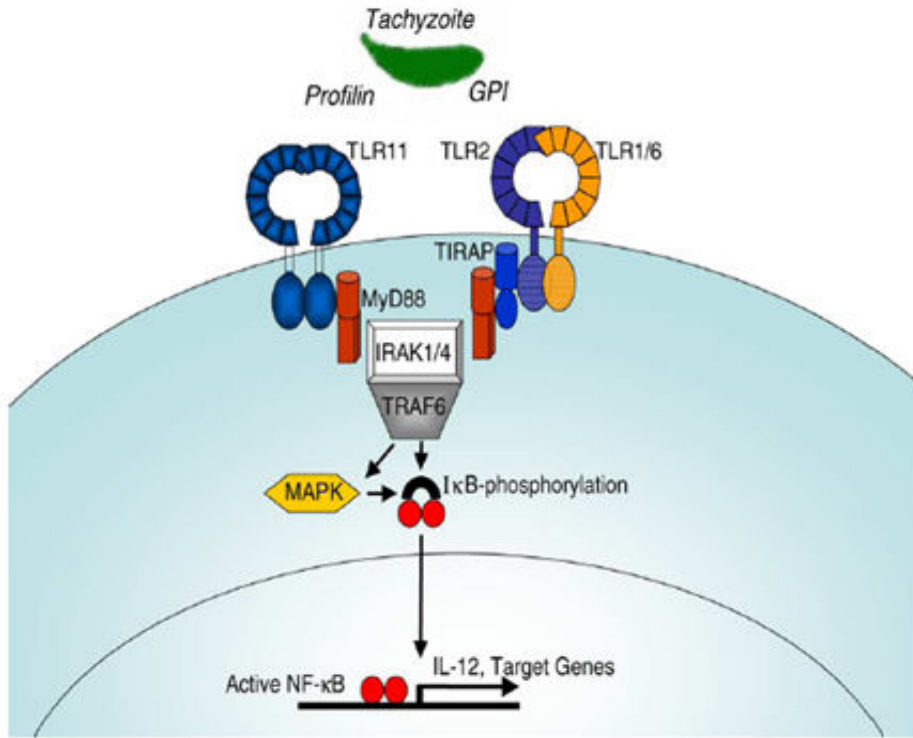
TLR ilişkili NF- $\kappa$ B'nin aktivasyonu ile salınan enzimler, sitokinler ve mediyatörler konağın antimikrobiyal savunmasını uyarır ve inflamatuvar olayları tetiklerler. Bu süreç patojenin ortadan kaldırılmasını sağlar. İnflamatuvar reaksiyon sınırlandırılmazsa, konak hücrelerinin harabiyetine neden olabilir. TLR aktivasyonu, patojenlerin konak hücrelerinin fagositozu için gereklidir. TLR, patojenlerin fagositozunu uyarır, fagozom içeriğine karşı gelişen inflamatuvar yanıtı güçlendirir ve fagozomun olgunlaşmasına yardımcı olur. Böylelikle fagosite edilmiş bakterinin öldürülmesi kolaylaşır (3).

### Toll-like Reseptörlerinin Protozoon Enfeksiyonlarına Karşı İmmunitedeki Roller

Bakteriyel veya viral orjinli akut hastalıkların aksine paraziter enfeksiyonlar, genellikle uzun süreli ve çoğu zaman da gizli seyirlidirler. Parazitler, kendilerine karşı meydana gelen immün yanıtları çoğunlukla baskılayarak hayatta kalmayı başarırlar. Birçok parazit, konakların metabolik ürünlerini kendi yararına kullanır. Bazı protozoonlar, konaklarının büyüme faktörlerini kendi gelişimlerini ilerletmek amacıyla kullanabilirler. Örneğin, epiteliyal büyüme faktörü ve interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), *Trypanosoma brucei*'nin gelişmesini artırırken, IL-2 (interlökin-2) ve GM-CSF (granulocyte macrophage colony-stimulating factor) *Leishmania amazonensis*'in gelişimini ilerletirler. Sitokinlerin bu şekilde paylaşımı, parazitlerin konaklarındaki paraziter hayata başarılı adaptasyonları arasındaki uzun ve tarihi ilişkiyi yansıtır (35).

Protozoonlarda doğal bağışıklık, virüs ve bakterilere karşı oluşan doğal bağışıklığa benzer. Mukozal yüzeylerden vücuda giren protozoonlara, doğal savunmayı sağlayan mekanizmalar engel olur. Bu doğal savunmayı sağlayan mekanizma, memelilerde de saptanmış olan TLR'dir. TLR'ler; bakteri, mantar, virüs ve parazit gibi patojenlerin deri veya intestinal mukoza gibi fiziksel bariyerleri geçip hücrel immün yanıtı aktive ettiklerinde, patojenleri tanıyan Tıp1 transmembran proteinleridirler (16, 22). Çeşitli lökosit subsetlerinden üretilen TLR'lerin, patojen ilişkili moleküler kalıplar olarak adlandırılan korunmuş moleküler motifleri tanınması ve TLR'in bunlara bağlanması, birçok patojene karşı doğal immunitenin uyarılması ve kazanılmış immün cevabın başlatılmasında gerekli antijen sunan hücrelerin sitokin ve kostimulatör molekülleri üretmesiyle sonuçlanır (17).

TLR'ler bazı protozoon türlerinde de saptanmıştır. *Trypanosoma cruzi*'de TLR2 ve TLR9 (5), *Leishmania donovani*'de TLR2 ve TLR3 (15), *Trichomonas vaginalis*'de TLR2, TLR4 ve TLR9 (11), *Toxoplasma gondii*'de TLR2 (23) ve TLR11 (39), *Cryptosporidium parvum*'da TLR2 ve TLR4 (12), *Plasmodium berghei*'de TLR2 ve TLR9 (13), *Babesia bovis*' te TLR9 ve TLR11 (10) varlığı gösterilmiştir. Bir çalışmada, *B. bovis* merozoit ekstraktlarının sığır PBMC (peripheral blood mononuclear cells) proliferasyonunu non- spesifik olarak aktive etmesinde, *B. bovis* DNA'sındaki TLR9'un sorumlu olduğu bulunmuştur (9). Son zamanlarda *T. gondii* ve diğer protozoonlarda tanımlanmış Profilin (TLR11); TLR11 bağımlı fare dendritik hücrelerinden IL-12 üretimini sağlayan, aktin bağlayan bir proteindir (39).



**Şekil 1. TLR'in *Toxoplasma gondii*'yi tanıma modeli:** Doğal immün hücreler ve özellikle dentritik hücreler, profilin ve glikozilfosfatidilinositol gibi *T. gondii* ile ilgili patojen molekülleri tanıyan TLR11 ve TLR2'yi salgırlar. TLR2'nin aktive olabilmesi için TLR1 ve TLR6 gerekli iken, NF-κB'nin aktivasyonu için ise TLR11'in homodimer formasyonu yeterli olmaktadır. Genellikle, TLR aktivasyonu, MyD88 (myeloid differentiation factor-88) yoluyla IL-12, IL-6 veya tümör nekroz faktör gibi proinflatmatör sitokinlerin üretimine kılavuzluk eder. NF-κB (nükleer faktör κB) ve MAP (mitogen-activated protein) kinaz'ın aktivasyonu sonucu ise IRAK-1 (IL-1R ilişkili kinaz), IRAK-4 ve TRAF-6 (tümör nekrozis faktör reseptör ilişkili faktör 6) salınımı gerçekleşir. TLR11 aktivasyonu *T. gondii*'ye karşı oluşan yanıtta IL-12 üretimini kontrol ederken, TLR2 aktivasyonu bunu yapamamaktadır (Yarovinsky F, Sher A, 2006. *Int J Parasitol* den modifiye edilmiştir).

Diğer patojen organizmlerde olduğu gibi protozoon parazitler de, hem hüresel hem de humoral yanıtı stimüle ederler (6). Genelde antikorlar kan ve doku sıvılarındaki parazitleri kontrol altına alırken, hüresel immunitede hücre içindeki parazitlere karşı bir yanıt oluşur. Protozoonların yüzey antijenlerine karşı gelişen serum antikorları; bu antijenleri opsonize, aglutine ve immobilize ederek etkisizleştirirler (32). Komplemant ve sitotoksik hücrelerle birlikte antikorlar, onları öldürmekte ve ablastinler olarak adlandırılan bazı antikor benzeri substanlar örneğin, ratlarda görülen *T. lewisii*'de olduğu gibi, parazitin çoğalmasını inhibe ederler (14). İnsanlarda *T. vaginalis*'in sebep olduğu genital enfeksiyonlarda, lokal bir IgE yanıt stimülasyonu oluşur. Oluşan alerjik reaksiyonla şiddetli bir ağrı ve daha önemlisi damar permeabilitesinde artış olur. Bu

reaksiyon, IgG'nin infeksiyon bölgesine ulaşarak organizmlerin immobilize ve elimine edilmesini sağlar. Sığır trichomoniasis'inde sistemik veya lokal immünite görülür. Sistemik veya lokal immunitede, trichomonadların yüzey antijenlerine karşı sırasıyla IgG veya IgA antikorları oluşur. Bağışıklık, bu antikorlar ile oluşturulur (17).

*Apicomplexa* anacındaki protozoonlarda koruyucu immünite, genelde Th<sub>1</sub> (T helper 1) yanıtıyla gerçekleşir. Örneğin *T. gondii* takizoitleri hücre içinde gelişir. Bu gelişme sonunda, konak hücreleri parçalanır ve takizoitler yayılarak diğer sağlam hücreleri enfekte eder (39). Takizoitler, enfekte edecekleri konak hücre membranına, moleküler şekilde bir araya gelerek oluşturdukları sıkı baskı ile penetre olurlar. Böylece uygun fagozom oluşumu ve fagozomun olgunlaşması engellenmiş olur.

Bunların olgunlaşmaması ve lizozomlarla eritilmelerine bağlı olarak, *Toxoplasma* takizoitlerinin parçalanması da engellenir (7, 29).

Makrofaj aktivasyonunu kapsayan Th<sub>1</sub> hücre sel yanıtı, intraselüler yıkımlanmalara dirençli organizmler gibi, birçok protozoer hastalıkta da önemlidir. Bu aktive edilmiş hücrelerdeki en önemli yıkımlayıcı yollardan birisi nitrik oksit (NO) salınımıdır. NO ve reaktif oksidanlar arasındaki etkileşimlerle oluşan nitrojen radikalleri, birçok intraselüler protozoon için öldürücüdür. Örneğin *Theileria annulata* enfeksiyonunda sporozoitler, lenfositlerin sinyal iletim mekanizmasını bozarak IL-12 üretimine ve lenfositlerin kontrolsüz çoğalmalarına neden olurlar. Ancak bu aşamada, sitotoksik-T lenfositleri, enfekte hücrelerde MHC (major histocompatibility complex) sınıf 1 molekülleriyle sunulan parazit antijenlerini tanıyarak, enfekte hücreleri öldürürler. Bu makrofajlarda en öldürücü mekanizma, Nitrik Oksit Sintaz (NOS) enzimi ile L-argininden üretilen NO ile oluşturulur (27).

*Toxoplasma gondii* modelinde olduğu gibi (Şekil 1) TLR'nin uyarımıyla oluşan doğal immun yanıt, kazanılmış bağışıklığın başlatılmasında gerekli antijen sunan hücrelerin (APC), sitokin ve kostimulatör molekülleri üretmesiyle sonuçlanır (10). Örneğin, sığır babesiosis'inde yaş direnci olan danalarda, IL-12 ve IL-18 veya *B. bovis* tarafından stimüle olmuş ve IL-12 içeren makrofajları ihtiva eden süpernatantlar ile uyarılan splenik NK hücreler, IFN- $\gamma$ 'yı üretirler. Üretilen IFN- $\gamma$  ile makrofajların aktivasyonu ile bunların NO üretimi ve üretilen NO'nun paraziti öldürmesiyle enfeksiyon engellenerek kazanılmış immunité meydana gelir (10, 28). Bu veriler doğal immunitenin, kazanılmış bağışıklığın gelişimi ve enfeksiyonun kontrolünde kritik öneme sahip olan IL-12 ve IFN- $\gamma$  aracılığı ile makrofaj aktivasyonunu ve NO üretimini kapsadığını gösterir (2,18).

Sonuç olarak, Toll-like reseptörlerin keşfiyle, doğal immunitenin şifresi çözülmüş, konak-patojen etkileşimi, hücre sel ve humoral yanıtların uyarılma ve oluşma mekanizmalarının anlaşılması sağlanmıştır (22).

#### Kaynaklar

1. Agnese DM, Calvano JE, Hahm S, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, Lowry SF, 2002. Human Toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphism are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis*, 186:1522-1525.
2. Aguilar-Delfin I, Homer MJ, Wettstein PJ, Persing DH, 2001. Innate resistance to *Babesia* infection is influenced by genetic background and gender. *Infect Immun*, 69: 7955-7958.
3. Akça A, Gökçe Hİ, 2007. İmmunitéye Genel Bakış ve Paraziter Hastalıklarda İmmunité. Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E. Eds. *Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji*. Yayın No:21. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları, pp. 430-431.
4. Akira S, 2003. Mammalian Toll-like receptors. *Current Opinion in Immunology*, 15: 5-11.
5. Bafica A, Santiago HC, Goldszmid R, Ropert C, Gazzinelli RT, Sher A, 2006. Cutting age: TLR9 and TLR2 signaling together account for MyD88-dependent control of parasitemia in *Trypanosoma cruzi* infection. *J Immunol*, 177: 3515-3519.
6. Barscinski MA, Costa- Moreira ME, 1994. Cellular response of protozoan parasites to host-derived cytokines. *Parasitol Today*, 10: 352-355.
7. Beckers CJ, Dubremetz JF, Mercereau-Puijalon O, Joiner KA, 1994. The *Toxoplasma gondii* rhoptry protein ROP 2 is inserted into the parasitophorous vacuole membrane, surrounding the intracellular parasite, and is exposed to the host cell cytoplasm. *J Cell Biol*. 127(4): 947-961.
8. Bonizzi G, Karin M, 2004. The two NF- $\kappa$ B activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends in Immunology*. 25 (6): 280-288.
9. Brown WC, Estes DM, Chantler SE, Kegerreis KA, Suarez CE, 1998. DNA and CpG oligonucleotide derived from *Babesia bovis* are mitogenic for B cells. *Infect Immun*, 66: 5423-5432.
10. Brown WC, Norimine J, Goff WL, Suarez CE, McElwain TF, 2006. Prospects for recombinant vaccines against *Babesia bovis* and related parasites. *Parasite Immunol*, 28: 315-327.
11. Chang JH, Park JY, Kim SK, 2006. Dependence on p38 MAPK signalling in the up-regulation of TLR2, TLR4 and TLR9 gene expression in *Trichomonas vaginalis*-treated Hela cells. *Immunology*, 118: 164-170.

12. Chen XM, O'Hara SP, Nelson JB, Splinter PL, Small AJ, Tietz PS, Limper AH, Larusso NF, 2005. Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense response to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF-kB. *J Immunol*, 175: 7447-7456.
13. Coban C, Ishii KJ, Uematsu S, Arisue N, Sato S, Yamamoto M, Kawai T, Takeuchi O, Hisaeda H, Horii T, 2006. Pathological role of Toll-like receptor signalling in cerebral malaria. *Int Immunol*, 19(1): 67-79.
14. D'Alesandro PA, 1986. Elicitation of the reproduction-inhibiting antibody ablastin by serum exoantigens of *Trypanosoma lewisi*. *J Parasitol*, 72(6): 639-943.
15. Flandin JF, Chano F, Descoteaux A, 2006. RNA interference reveals a role for TLR2 and TLR3 in the recognition of *Leishmania donovani* promastigotes by interferon-gamma-primed macrophages. *Eur J Immunol*, 36(2): 411-420.
16. Iwasaki A, Medzhitov R, 2004. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*, 5: 987-995.
17. Rhyan JC, Wilson KL, Wagner B, Anderson ML, BonDurant RH, Burgess DE, Mutwiri GK, Corbeil LB, 1999. Demonstration of *Tritrichomonas foetus* in the external genitalia and of specific antibodies in preputial secretions of naturally infected bulls. *Vet Pathol*, 36 (5): 406-411.
18. İnci A, İça A, Albasan H, 2007. *Babesia* Enfeksiyonlarında İmmunite. Özcel MA, İnci A, Turgay N, Köroğlu E. Eds. *Tıbbi ve Veteriner İmmunoparazitoloji*. Yayın No:21. İzmir: Türkiye Parazitoloji Derneği Yayınları, pp.508-509.
19. Janeway CA, Medzhitov JR, Medzhitov R, 2002. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*, 20:197-216.
20. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA, 1996. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*, 86: 973-983.
21. McInturff JE, Madlin RL, Kim J, 2005. The role of Toll-like receptors in the pathogenesis and treatment of dermatological disease. *J Invest Dermatol*, 1(25): 1-8.
22. Medzhitov R, Janeway CA, 2002. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*, 296: 298-300.
23. Mun HS, Aosai F, Norose K, Chen M, Piao LX, Takeuchi O, Akira S, Ishikura H, Yano A, 2003. TLR2 as an essential molecule for protective immunity against *Toxoplasma gondii* infection. *Int Immunol*, 15(9): 1081-1087.
24. Muzio M, Polentarutti N, Bosisio D, Manoj Kumar PP, Mantovani A, 2000. Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochemical Society Transactions*, 28(5): 563-566.
25. Okamura Y, Watari M, Jerud ES, Young DW, Ishizaka ST, Rose Jeffrey, Chow Jesse C and Strauss Jerome F, 2001. The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4. *J Biol Chem*, 276: 10229-10233.
26. Peng G, Guo Z, Kniwa Y, Voo KS, Peng W, Fu T, Wang DY, Li Y, Wang HY, Wang RF, 2005. Toll-like receptor 8 mediated reversal of CD4+ T regulatory cell function. *Science*, 309: 1380-1384.
27. Richardson JO, Forsyth LMG, Brown CGD, Preston PM, 1998. Nitric oxide causes the macroschizonts of *Theilaria annulata* to disappear and host cells to become apoptotic. *Vet Res Commun*, 22: 31-45.
28. Shoda LKM, Kegerreis KA, Suarez CE, 2001. DNA from protozoan parasites *Babesia bovis*, *Trypanosoma cruzi* and *T. brucei* is mitogenic for B lymphocytes and stimulates macrophage expression of interleukin-12, tumor necrosis factor-alpha, and nitric oxide. *Infect Immun*, 69: 2162-2171.
29. Sibley LD, Krahenbuhl JI, 1988. Modification of host cell phagosomes by *Toxoplasma gondii* involves redistribution of surface proteins and secretion of a 32 kDa protein. *Eur J Cell Biol*, 47(1): 81-87.
30. Tabeta K, Georgel P, Janssen E, Du X, Hoebe K, Crozat K, Mudd S, Shamel L, Sovath S, Goode J, Alexopoulou L, Flavell RA and Beutler B, 2004. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.101(10): 3516-3521.

31. Takeda K, Akira S, 2005. Toll-like receptors in innate immunity. *International Immunology*, 1:1-14.
32. Takeuchi O, Akira S, 2001. Toll-like receptors; their physiological role and signal transduction system. *International Immunopharmacology*, 1: 625-635.
33. Takeuchi O, Akira S, 2002. Genetic approaches to the study of Toll-like receptor function. *Microbes and Infection*, 4: 887-895.
34. Takeuchi O, Kawai T, Mühlradt PF, Morr M, Radolf JD, Zychlinsky A, Takeda S, 2001. Discrimination of bacterial lipoproteins by Toll-like receptor 6. *International Immunology*, 13: 933-940.
35. Tizard IR, 2004. Veterinary Immunology: An Introduction. 7th Edition, Saunders, pp. 293-299.
36. Tosi MF, 2005. Innate immune responses to infection. *J Allergy Clin Immunol*, 116 (2): 241-249.
37. Werling D, Jungi TW, 2003. Toll-like receptors linking innate and adaptive immune response. *Vet Immunol Immunopathol*. 91: 1-12.
38. Underhill DM, Ozinsky A, 2002. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol*, 14 (1): 103-110.
39. Yarovinsky F, Sher A, 2006. Toll-like recognition of *Toxoplasma gondii*. *Int J Parasitol*, 36: 255-259.

**Yazışma Adresi:**

Prof. Dr. Abdullah İNCİ  
Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi  
Parazitoloji Anabilim Dalı  
Tel: 03523392312  
e-mail: ainci@erciyes.edu.tr



