

Papel de los polimorfismos genéticos del receptor de reconocimiento de patrones "Toll" en el trasplante

Role of polymorphisms of recognition receptor from Toll patterns in case of transplant

Zuzet Martínez Córdova;^I Flora Calzadilla Lugo;^{II} Igrid García González;^{III} Dalila del Valle Calzadilla^{IV}

^ILicenciada en Bioquímica. Master en Bioquímica Clínica. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Inmunología. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{III}Licenciada en Biología. Master en Aterosclerosis. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

^{IV}Residente en Medicina General Integral. Policlínico "19 de Abril". La Habana, Cuba.

RESUMEN

La inmunidad innata es fundamental en la respuesta del hospedero ante agentes infecciosos y los receptores de reconocimiento de patrones "Toll" (TLRs) son clave en la activación y regulación de esta respuesta inmune. La función de los receptores Toll ha sido investigada en numerosas enfermedades, comparando su incidencia entre individuos con diferentes polimorfismos genéticos, lo que sugiere que esas variaciones podrían estar asociadas con la susceptibilidad a determinadas enfermedades. En este trabajo se hace referencia a varios estudios relacionados con determinados polimorfismos en los receptores Toll y su posible efecto en el rechazo del trasplante y en la enfermedad del injerto *versus* hospedero. Estas investigaciones permitirán profundizar en la patogénesis de muchas enfermedades, la cascada de cambios implicados en el rechazo del trasplante, en la enfermedad injerto *versus* hospedero, el desarrollo de nuevos productos terapéuticos y la individualización del tratamiento.

Palabras clave: Receptores "Toll", receptores de reconocimiento de patógenos, enfermedad del injerto *versus* hospedero.

ABSTRACT

The pure immunity is essential in host response to infectious agents and the receptors of "Toll" patterns recognition (TLRs) are a key element in activation and regulation of this immune response. Toll receptors function has been researched in many diseases compared to its incidence among subjects with different genetic polymorphisms suggesting that these variations could be associated with some studies related to determined polymorphisms in Toll receptors and its possible effect on transplant rejection and in graft versus host disease. These researches will allow us to deepen in pathogenesis of many diseases, the cascade of changes involved in transplant rejection, in graft versus host disease, the development of new therapeutical products, and the treatment individualization.

Key words: Toll receptors, pathogens recognition receptors, graft *versus* host disease.

INTRODUCCIÓN

La respuesta inmune innata en vertebrados es la primera línea de defensa contra diversos agentes infecciosos. El sistema inmune innato es capaz de detectar estructuras moleculares que son únicas en los microorganismos,¹ llamados patrones de reconocimiento.

Los receptores presentes en el hospedero que son capaces de reconocer estas estructuras se denominan receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y son capaces de asociarse a un elevado número de moléculas que poseen motivos o patrones estructurales comunes. Las moléculas blanco de estos receptores se denominan patrones asociados a patógenos (PAMPs), aunque están presentes tanto en microorganismos patógenos como en los no-patógenos.

Existen numerosas clases funcionales de PRR y los mejores caracterizados son los llamados receptores similares a Toll (TLR). Estos receptores permiten a las células portadoras discriminar entre lo propio y lo extraño, según el tipo de señal que se transmite al interior de la célula² y reconocen motivos moleculares conservados en microorganismos, pero no en vertebrados. La estimulación de los TLR proporciona una respuesta defensiva mediada por péptidos antimicrobianos y citoquinas.

Una serie de estudios han indicado que la genética del hospedero influye en su susceptibilidad a las infecciones,³⁻⁵ que determinados factores genéticos influyen en la producción de citoquinas por el sistema inmune innato y que los individuos pueden ser clasificados según el grado de su respuesta inflamatoria.⁶⁻⁸ Esos fenotipos inflamatorios pueden correlacionarse con la evolución clínica de los pacientes.⁸

Los TLR regulan tanto la respuesta inmune innata como la adquirida, por lo que su función en el desarrollo de varias enfermedades ha sido arduamente investigada

comparando la incidencia de la enfermedad entre personas con diferentes polimorfismos en los genes que codifican para dichos receptores.⁹⁻¹²

Estos estudios demuestran que la función de los TLR es importante en varias enfermedades, incluyendo la sepsis, inmunodeficiencias, aterosclerosis y artritis reumatoide.¹²⁻¹⁵

El objetivo de este trabajo es demostrar la importancia de la genética de los TLR en el trasplante y cómo el estudio continuado de estos permitirá identificar subpoblaciones de riesgo para determinadas enfermedades, profundizar en la patogénesis de numerosas enfermedades y servir de pronóstico en la evolución clínica del trasplante.

Receptores similares a Toll (TLR)

El primer homólogo de los receptores Toll de la *drosophila melanogaster* fue identificado en mamíferos por Medzhitov y otros, en 1997.¹⁶ Estudios posteriores identificaron numerosas proteínas estructuralmente relacionadas con este primer receptor identificado que actualmente se conocen como receptores similares a Toll (TLR).

La familia actual de TLR consiste en 10 miembros en seres humanos (TLR1-TLR10) y 12 murinos (TLR9 y TLR11-13)⁶ (tabla).

Tabla. Receptores similares a Toll, ligandos, localización celular, especies

Receptor	Ligando representativo	Tipos celulares	Localización en las células	Especies
TLR1	Triacyl lipopéptidos	Macrófagos, muchos otros tipos celulares	Superficie celular	Humana, ratón
TLR2	Peptidoglicanos	Células presentadoras de antígenos, células endoteliales	Superficie celular	Humana, ratón
TLR3	ARN de doble cadena	Células dendríticas, intestinales y epiteliales	Intracelular	Humana, ratón
TLR4	Lipopolisacáridos	Células presentadoras de antígenos	Superficie celular	Humana, ratón
TLR5	Flagelina	Epitelio intestinal baso lateral	Superficie celular	Humana, ratón
TLR6	Zimosanos	Macrófagos, muchos otros tipos celulares	Superficie celular	Humana, ratón

TLR7	ARN de simple cadena	Células presentadoras de antígenos	Intracelular	Humana, ratón
TLR8	ARN de simple cadena	No determinado	Intracelular	Humana
TLR9	CpG	Células presentadoras de antígenos	Intracelular	Humana, ratón
TLR10	No Determinado	Células B	No determinado	Humana
TLR11	Profilina	No determinado	No determinado	Ratón
TLR12	No Determinado	No determinado	No determinado	Ratón
TLR13	No Determinado	No determinado	No determinado	Ratón

Tomado de: Bethany M. Tesar, Daniel R. Goldstein. Toll-like receptors and their role in transplantation. *Front Biosci.* 2007; 12: 4221-38.

Los TLR pertenecen al tipo I de glicoproteínas integrales de membrana que se caracterizan por presentar un dominio extracelular rico en leucina (LRR) y un dominio intracelular o citoplasmático homólogo al receptor de la interleuquina 1 (IL-1R) que posee una región conservada de 200 aminoácidos denominado dominio similar al receptor de interleuquina, (Toll/IL-1) (TIR).^{17,18} La homología entre los TLRs y el receptor de la interleuquina 1 se limita al dominio citoplasmático pues el extracelular es marcadamente diferente. Mientras el IL-1R posee un dominio extracelular similar a las inmunoglobulinas, los TLRs contienen dominios ricos en leucina que son los responsables del reconocimiento de las PAMPs, de bacterias, virus, parásitos y hongos.^{19,20} En la tabla podemos encontrar algunos de los ligandos exógenos y endógenos reconocidos por los TLR.

Aunque la mayoría de los TLRs funcionan como homodímeros, el TLR2 forma heterodímeros con los TLR1 y TLR6, y cada dímero posee una específica diferente. Los TLR también dependen para su función de otros correceptores como en el caso del TLR4 que requiere de la proteína MD2 para el reconocimiento de los lipopolisacáridos de la pared bacteriana (LPS), además para facilitar la presentación de LPS a MD2 también participan moléculas como CD14.

La asociación de los TLRs con sus ligandos activan una compleja cascada de cambios que conducen a la inducción de genes proinflamatorios.²¹⁻²³

Las familias de los receptores de la interleuquina 1 y los TLR comparten moléculas que participan en la transducción de la señal,²³ como son las moléculas adaptadoras MyD88, TICAM/TIR, TIRAP y TRAM,²⁴⁻²⁶ las quinasas asociadas a IL-1R (IRAK), TBK1 e IKKi y el factor 6 asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAF6).

Las vías de señalización son diferentes para cada TLR y se han reportado fundamentales la dependiente de MyD88 y la independiente de MyD88.² En las células dendríticas, la activación de los TLR7, TLR8 y TLR9 produce la activación de

una única vía de señalización dependiente de MyD88 que resulta en la inducción del IFN- α /b. En macrófagos, la vía de activación a través de los TLR3 y TLR4 induce la producción de interferón por una vía de señalización independiente de MyD88.²

Como resultado final de la transducción de la señal se producirá la activación de los macrófagos con la subsiguiente producción de citoquinas como son: el factor de necrosis tumoral, la interleuquina 1B y la IL-6 que en acción coordinada producen respuestas inflamatorias locales y sistémicas. Además se producirá la activación del complemento, la opsonización del patógeno para su fagocitosis, por lo tanto, indirectamente, los TLR desarrollan una actividad antimicrobiana. Esta respuesta antimicrobiana también puede producirse directamente mediante la producción de péptidos y proteínas antimicrobianas en los macrófagos.¹

Polimorfismos en los receptores Toll

Estudios previos de algunas inmunodeficiencias humanas primarias, asociadas con alteraciones en las vías de señalización mediadas por los TLR, demuestran que estas son críticas en la defensa contra la infección.^{26,27}

La susceptibilidad a las infecciones se manifiesta con herencia poligénica, donde se entrelazan de manera compleja factores ambientales y genéticos.⁶

Actualmente, gracias a las técnicas avanzadas de genotipaje y a la bioinformática, la comprensión de las enfermedades con patrones de herencia complejos se ha facilitado.

Aunque los seres humanos son genómicamente idénticos al menos en 3 billones de pares de base, se observan variaciones interindividuales aproximadamente en 3 millones de nucleótidos (0,1 % del genoma).⁶

Como ejemplo de estas variaciones se encuentran los polimorfismos en un nucleótido (SNP) que se producen en las diferentes poblaciones con apreciable frecuencia y que implican la sustitución de aproximadamente 2 bases nitrogenadas (1%).

Algunos estudios han empleado los SNP como genes candidatos para encontrar asociaciones con la susceptibilidad a diferentes enfermedades infecciosas.^{3,6,28-30} Los estudios de este tipo más convincentes deben incluir un elevado número de muestras, ajustes estadísticos para comparaciones múltiples, replicación de los hallazgos en cohortes diferentes, así como detallados análisis moleculares y celulares que permitan determinar cuál de esos polimorfismos altera verdaderamente la función.⁶

Receptores *Toll-like* y el trasplante de órganos

Además del reconocimiento de PAMPs, se ha demostrado que los TLR pueden ser activados por ligandos endógenos como las proteínas de *shock* térmico, el sulfato de heparano, surfactantes y fibrinógeno.³⁰⁻³⁴ En procesos de origen no-infeccioso como el de isquemia/reperfusión (I/R) durante el trasplante de órganos, los ligandos endógenos liberados como resultado del daño celular poseen la capacidad de activar los TLR. La activación de las células portadoras de TLR produce la liberación de citoquinas proinflamatorias y quimoquinas, se reclutan macrófagos, neutrófilos y células T que como resultado producen una actividad inflamatoria a gran escala.

Algunos datos experimentales han mostrado en modelos animales la activación selectiva funcional de los TLR durante el daño I/R en diferentes órganos. En uno de estos modelos el daño I/R miocárdial mostró que los ratones deficientes del TLR4 habían padecido menos infartos y menos inflamación después de la reperfusión miocárdial,³⁵ mientras que el TLR2 mostró estar involucrado en el remodelaje cardíaco después del infarto al miocardio.

Investigaciones en ratones *knockout* hallaron que el TLR4 y no el TLR2 se requería para iniciar el daño por I/R, lo que se reflejó en la función hepática con una inducción local de citoquinas y quimoquinas inflamatorias. La vía de señalización inducida por la activación de TLR4 fue mediada por el factor regulador del interferón 3 y no por el factor de diferenciación mieloide (MyD88).³⁶

Como el TLR4 se expresa en hepatocitos y células no-parenquimatosas, *Tsung* y otros examinaron la contribución de esos tipos celulares al I/R en hígado.³⁷ Se produjeron ratones quiméricos por la transferencia adoptiva de células de médula de donante en animales receptores irradiados, empleando combinaciones de ratones TLR4 cepa salvaje (WT) y TLR4-/- (cepa carente del TLR4). Los ratones TLR4 WT que recibieron la transferencia adoptiva de células de médula ósea TLR4 -/- fueron protegidos del daño por I/R en el hígado, comparado con los ratones WT/WT. Los niveles de alanina aminotransaminasa en ratones TLR4 -/- con transferencia adoptiva TLR4 WT fueron comparables con los controles WT/WT. Estos resultados sugieren que el TLR4 expresado en las células no-parenquimatosas desempeña un papel fundamental en la inducción del daño por I/R en hígado.

El TLR2 en el riñón es expresado fundamentalmente por las células tubulares y parece poseer un papel importante en el caso del daño renal por I/R. Un estudio encontró que el TLR2 desempeña un papel proinflamatorio *in vivo* después del daño renal por I/R, y esto se demostró por la producción reducida de citoquinas y quimoquinas así como por una reducida infiltración linfocítica en ratones TLR2 -/- cuando se comparó con ratones TLR2 WT. Usando estos animales quiméricos se demostró que el parénquima renal es fundamental en la inducción temprana de la inflamación y el daño por I/R.³⁸

Receptores *Toll-like* y el rechazo del trasplante

La interacción entre las células dendríticas y las células T es vital en el rechazo del trasplante, por eso muchos estudios se han focalizado en las células dendríticas. La activación de los TLR en las células dendríticas inicia una cascada de señalización mediante la proteína adaptadora que culmina en la translocación del factor de transcripción NF- κ B y como resultado produce la maduración de las células dendríticas, esta maduración está asociada con un incremento en la expresión de las moléculas coestimuladoras y en la secreción de citoquinas proinflamatorias.^{39,40}

Posteriormente, esas células dendríticas migran al ganglio linfático e inician una respuesta inmune al activar a los linfocitos T vírgenes. Esta migración es mediada por la inhibición de la activación de los TLR inducida por quimoquinas inflamatorias y la activación de los receptores de las quimoquinas como por ejemplo el CCR7.^{41,42}

La evidencia que la producción de proteínas de *shock* térmico se estimula durante el rechazo del trasplante condujo a la idea que los TLR podrían estar involucrados en la alorrespuesta.⁴³

Mediante un modelo de trasplante de piel en ratones, *Goldstein* y otros⁴⁴ reportaron que el rechazo del injerto por incompatibilidad HY no se producía en ratones MyD88

-/- . En ausencia de MyD88, las pieles de ratones machos MyD88 -/- trasplantadas en receptores femeninos MyD88 -/- sobrevivían más de 100 d, mientras que en el caso de las cepas salvajes (MyD88 +/+) las pieles eran rechazadas después de 25 d del trasplante.

Experimentos posteriores confirmaron que la tolerancia al injerto en ausencia de MyD88 se debía a la ausencia de células dendríticas maduras que producen una atenuación en la generación de células T anti-donante específicas y a una inmunidad Th1 dañada.⁴⁵ Aquí se evidencia que los TLR son capaces de controlar la inmunidad adaptativa en el rechazo de aquellos injertos incompatibles respecto a los antígenos menores de histocompatibilidad.

El rechazo del trasplante también puede involucrar mecanismos de señalización independientes de MyD88. Trif es una molécula adaptadora que media la vía de señalización independiente de MyD88 a través de los receptores TLR3 y TLR4.^{46,47} Recientemente, esta molécula fue identificada como un factor crucial en las respuestas dependientes del TLR4.⁴⁷ La delección simultánea de los genes MyD88 y Trif resultó en una supervivencia prolongada del trasplante de piel.⁴⁸

En el caso de pacientes con trasplante de pulmón, los polimorfismos D299G y T399I en el TLR4 muestran un rechazo agudo menor comparado con los controles carentes de dichos polimorfismos.⁴⁹

Una investigación relacionada con el trasplante de riñón donde se estudiaron 238 pacientes durante un período de 95 meses, los polimorfismos anteriores en el TLR4 mostraron bajos niveles de rechazo agudo y menos procesos ateroscleróticos postrasplante.⁵⁰

Se ha observado que pacientes que recibieron riñones de donantes heterocigóticos para ambos polimorfismos mostraron un rechazo agudo reducido, mientras que no se encontró asociación entre estos alelos y el rechazo del trasplante en el caso de los receptores.⁵¹

Receptores *Toll-like* y el trasplante de células madres hematopoyéticas

Los TLR desempeñan un papel importante en las complicaciones postrasplante, especialmente las relacionadas con episodios infecciosos. El polimorfismo TLR4 T399I ha sido implicado en la patogénesis de la enfermedad del injerto *versus* hospedero (GVHD) en el caso del trasplante de células madres hematopoyéticas (HSCT).^{52,53} Determinados polimorfismos en este receptor han sido asociados con la hiporrespuesta a lipopolisacáridos,⁵³ esto supuestamente conduce a un reducido riesgo de GVHD, pero consecuentemente resultaría en un alto riesgo a infecciones provocadas por bacterias gramnegativas, sin embargo, lo anterior no ha sido observado en los pacientes analizados.⁵⁴

Determinados polimorfismos en los genes TLR-1 y TLR6 han sido investigados en pacientes con aspergillosis después del trasplante de células madres hematopoyéticas y algunos genotipos específicos han sido asociados con un elevado riesgo de infección.⁵⁵

Se puede concluir que los TLR son fundamentales en la inmunidad innata y determinados polimorfismos en sus genes regulan la función inmune. Esta regulación va desde el control de las cascadas inflamatorias, la elaboración de moléculas efectoras y la eliminación de patógenos hasta las interacciones con la respuesta adaptativa. Aunque la evidencia inicial sugiere que estos polimorfismos

influyen en la producción celular de citoquinas y quimoquinas, aún no se conoce *in vivo* cuál otra función se afecta.

Si analizamos los resultados obtenidos respecto al papel de los polimorfismos SNP específicos en el gen que codifica para los TLR estos estudios muestran una posible asociación a la susceptibilidad a infecciones y quizás a otras enfermedades no infecciosas, sin embargo los resultados de la mayoría de estas investigaciones no poseen gran valor estadístico debido al pequeño tamaño de muestra y a que los hallazgos positivos no han sido confirmados por estudios de validación.⁶ Para el esclarecimiento del verdadero papel del polimorfismo de estos genes en la susceptibilidad a infecciones son esenciales los estudios que incluyan muestras de mayor tamaño, y una validación de los resultados así como un análisis del genotipaje que incluya una mayor información del haplotipo.

La importancia de los TLR en el rechazo del trasplante de órganos debe ser más estudiada, pues no se conocen sus ligandos durante este proceso. El futuro conocimiento de los mismos permitirá una mejor comprensión de todos los factores asociados a la maduración de las células dendríticas como mediadoras fundamentales del rechazo del trasplante.

El análisis de estos polimorfismos en el caso del trasplante de células madres hematopoyéticas HSCT permitirá confirmar y esclarecer la existencia de determinadas asociaciones inmunogenéticas y su papel en la enfermedad del injerto *versus* hospedero.

El descubrimiento sistemático de nuevas asociaciones genéticas es importante en la comprensión de la función de estos receptores en enfermedades infecciosas, no-infecciosas y en la tolerancia al trasplante.⁵⁶ Aunque la mayoría de los estudios realizados emplean estrategias relativamente laboriosas para genotipar un número pequeño de genes candidatos y polimorfismos, actualmente numerosas tecnologías están disponibles para genotipar miles de polimorfismos SNP y aunque se han identificado nuevos polimorfismos, la importancia clínica de esos descubrimientos no está clara.⁵⁷

La unificación de los estudios genómicos y clínicos, aunque es una ardua tarea, es de vital importancia para valorar el impacto de ciertos genes en la evolución y el rechazo del trasplante.

La estimulación de los receptores Toll parece tener un impacto importante en la enfermedad humana. La habilidad para modular esa respuesta con agonistas o antagonistas podría afectar la patogénesis de muchas enfermedades, por ejemplo la activación de la respuesta inmune podría ser útil en el desarrollo de vacunas mientras que la atenuación de esas respuestas podría beneficiar a pacientes con enfermedades cardiovasculares o artríticos.⁵⁸ La comprensión de cómo los polimorfismos en los genes TLR afectan la progresión de la enfermedad permitirá evaluaciones más precisas del riesgo a esas enfermedades y las terapias podrán ser individualizadas según la categoría de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature*. 2007;449(7164):819-26.
2. Akira S. Toll-like receptor signaling. *J Biol Chem*. 2003;278(40):38105-8.
3. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:581-620.
4. Cooke GS, Hill AV. Genetics of susceptibility to human infectious disease. *Nat Rev Genet*. 2001;2(12):967-77.
5. Hill AV. The genomics and genetics of human infectious disease susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:373-400.
6. Misch EA, Hawn TR. Toll-like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clin Sci*. 2008;114(5):347-60.
7. Molvig J, Baek L, Christensen P, Manogue KR, Vlassara H, Platz P, et al. Endotoxin-stimulated human monocyte secretion of interleukin 1, tumour necrosis factor alpha, and prostaglandin E2 shows stable interindividual differences. *Scand J Immunol*. 1988;27(6):705-16.
8. Westendorp RG, Langermans JA, Huizinga TW, Elouali AH, Verweij CL, Boomsma DI, et al. Genetic influence on cytokine production and fatal meningococcal disease. *Lancet*. 1997;349(9046):170-3.
9. Wurfel MM, Park WY, Radella F, Ruzinski J, Sandstrom A, Strout J, et al. Identification of high and low responders to lipopolysaccharide in normal subjects: an unbiased approach to identify modulators of innate immunity. *J Immunol*. 2006;176(4):2669.
10. Yaqoob P, Newsholme EA, Calder PC. Comparison of cytokine production in cultures of whole human blood and purified mononuclear cells. *Cytokine*. 1999;11(8):600-5.
11. Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197-216.
12. Ameziane N, Beillat T, Verpillat P, Chollet-Martin S, Aumont MC, Seknadji P, et al. Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(12):61-4.
13. Hill AV. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annu Rev Genet*. 2006;40:469-86.
14. 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.
15. Smirnova I, Mann N, Dols A, Derkx HH, Hibberd ML, Levin M, et al. Assay of locus-specific genetic load implicates rare Toll-like receptor 4 mutations in meningococcal susceptibility. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(10):6075-80.

16. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature*. 1997; 388(6640):394-7.
17. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, Kastelein RA, Bazan JF. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95(2):588-93.
18. Akira S. TLR signaling. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 311:1-16.
19. Kawai T, Akira S. TLR signaling. *Cell Death Differ*. 2006; 13(5):816-25.
20. Albiger B, Dahlberg S, Henriques-Normark B, Normark. Role of the innate immune system in host defence against bacterial infections: focus on the Toll-like receptors. *J Intern Med*. 2007; 261(6):511-28.
21. Adachi K, Tsutsui H, Kashiwamura S, Seki E, Nakano H, Takeuchi O, et al. *Plasmodium berghei* infection in mice induces liver injury by an IL-12- and toll-like receptor/myeloid differentiation factor 88-dependent mechanism. *J Immunol*. 2001; 167(10):5928-34.
22. Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and innate immunity. *J Mol Med*. 2006; 84(9):712-25.
23. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006; 124(4):783-801.
24. Beutler B, Eidenschenk C, Crozat K, Imler JL, Takeuchi O, Hoffmann JA, et al. Genetic analysis of resistance to viral infection. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(10):753-66.
25. Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Sanjo H, Uematsu S, Kaisho T, et al. Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4. *Nature*. 2002; 420(6913):324-9.
26. 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(5633):640-3.
27. 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(11):1144-50.
28. Orange JS, Geha RS. Finding NEMO: genetic disorders of NF- κ B activation. *J Clin Invest*. 2003; 112(7):983-5.
29. Puel A, Picard C, Ku CL, Smahi A, Casanova JL. Inherited disorders of NF- κ B-mediated immunity in man. *Curr Opin Immunol*. 2004; 16(1):34-41.
30. Cook DN, Pisetsky DS, Schwartz DA. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol*. 2004; 5(10):975-9.

31. Ohashi K, Burkart V, Flohé S, Kolb H. Cutting edge: heat shock protein 60 is a putative endogenous ligand of the toll-like receptor-4 complex. *J Immunol.* 2000; 164(2): 558-61.
32. 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.
33. Johnson GB, Brunn GJ, Kodaira Y, Platt JL. Receptor-mediated monitoring of tissue well-being via detection of soluble heparan sulfate by Toll-like receptor 4. *J Immunol.* 2002; 168(10): 5233-9.
34. Guillot L, Balloy V, McCormack FX, Golenbock DT, Chignard M, Si-Tahar M. Cutting edge: the immunostimulatory activity of the lung surfactant protein-A involves Toll-like receptor 4. *J Immunol.* 2002; 168(12): 5989-92.
35. Oyama J, Blais C Jr, Liu X, Pu M, Kobzik L, Kelly RA, Bourcier. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4-deficient mice. *Circulation.* 2004; 109(6): 784-9.
36. Shishido T, Nozaki N, Yamaguchi S, Shibata Y, Nitobe J, Miyamoto T, et al. Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation.* 2003; 108(23): 2905-10.
37. Zhai Y, Shen XD, O'Connell R, Gao F, Lassman C, Busuttill RW, et al. Cutting edge: TLR4 activation mediates liver ischemia/reperfusion inflammatory response via IFN regulatory factor 3-dependent MyD88-independent pathway. *J Immunol.* 2004; 173(12): 7115-9.
38. Tsung A, Hoffman RA, Izuishi K, Critchlow ND, Nakao A, Chan MH, et al. Hepatic ischemia/reperfusion injury involves functional TLR4 signaling in nonparenchymal cells. *J Immunol.* 2005; 175(11): 7661-8.
39. Leemans JC, Stokman G, Claessen N, Rouschop KM, Teske GJ, Kirschning CJ, et al. Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest.* 2005; 115(10): 2894-903.
40. Schnare M, Barton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2001; 2(10): 947-50.
41. Luster AD. The role of chemokines in linking innate and adaptive immunity. *Curr Opin Immunol.* 2002; 14(1): 129-35.
42. Sallusto F, Schaerli P, Loetscher P, Scharniel C, Lenig D, Mackay CR, et al. Rapid and coordinated switch in chemokine receptor expression during dendritic cell maturation. *Eur J Immunol.* 1998; 28(9): 2760-9.
43. Dieu MC, Vanbervliet B, Vicari A, Bridon JM, Oldham E, Ait-Yahia S, et al. Selective recruitment of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J Exp Med.* 1998; 188(2): 373-86.
44. Pockley AG. Heat shock proteins, anti-heat shock protein reactivity and allograft rejection. *Transplantation.* 2001; 71(11): 1503-7.

45. Goldstein DR, Tesar BM, Akira S, Lakkis FG. Critical role of the Toll-like receptor signal adaptor protein MyD88 in acute allograft rejection. *J Clin Invest.* 2003; 111(10):1571-8.
46. Lin T, Zhou W, Sacks SH. The role of complement and Toll-like receptors in organ transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20(6):481-9. Links
47. Hoebe K, Du X, Georgel P, Janssen E, Tabet K, Kim SO, et al. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. *Nature.* 2003; 424(6950):743-8.
48. Weighardt H, Jusek G, Mages J, Lang R, Hoebe K, Beutler B, et al. Identification of a TLR4- and TRIF-dependent activation program of dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2004; 34(2):558-64.
49. McKay D, Shigeoka A, Rubinstein M, Surh C, Sprent J. Simultaneous deletion of MyD88 and Trif delays major histocompatibility and minor antigen mismatch allograft rejection. *Eur J Immunol.* 2006; 36(8):1994-2002.
50. Palmer SM, Burch LH, Davis RD, Herczyk WF, Howell DN, Reinsmoen NL, et al. The role of innate immunity in acute allograft rejection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(6):628-32.
51. Ducloux D, Deschamps M, Yannaraki M, Ferrand C, Bamoulid J, Saas P, et al. Relevance of Toll-like receptor-4 polymorphisms in renal transplantation. *Kidney Int.* 2005; 67(6):2454-61.
52. Palmer SM, Burch LH, Mir S, Smith SR, Kuo PC, Herczyk WF, et al. Donor polymorphisms in Toll-like receptor-4 influence the development of rejection after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2006; 20(1):30-6.
53. Elmaagacli AH, Koldehoff M, Hindahl H, Steckel NK, Trensche R, Peceny R, et al. Mutations in innate immune system NOD2/CARD 15 and TLR4 (Thr399Ile) genes influence the risk for severe acute graft-versus-host disease in patients who underwent an allogeneic transplantation. *Transplantation.* 2006; 81(2):247-54.
54. Lorenz E, Schwartz DA, Martin PJ, Gooley T, Lin MT, Chien JW, et al. Association of TLR4 mutations and the risk for acute GVHD after HLA-matched-sibling hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 7(7):384-7.
55. Norata GD, Garlaschelli K, Ongari M, Raselli S, Grigore L, Benvenuto F, et al. Effect of the Toll-like receptor 4 (TLR4) variants on intima-media thickness and monocyte-derived macrophage response to LPS. *J Intern Med.* 2005; 258(1):21-7.
56. Kesh S, Mensah NY, Peterlongo P, Jaffe D, Hsu K, VAN DEN Brink M, et al. TLR1 and TLR6 polymorphisms are associated with susceptibility to invasive aspergillosis after allogeneic stem cell transplantation. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1062:95-103.
57. Mullighan CG, Bardy PG. New directions in the genomics of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13(2):127-44.

58. Conrad DF, Andrews TD, Carter NP, Hurles ME, Pritchard JK. A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome. *Nat Genet.* 2006;38(1): 75-81.

Recibido: 25 de marzo de 2009.

Aprobado: 9 de junio de 2009.

Dra. *Zuzet Martínez Córdova*. Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras", Departamento de Genética Molecular, San Lázaro No. 701 entre Belascoaín y Marqués González, Centro Habana, Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300. Correo electrónico: zuzet.mtnez@infomed.sld.cu