

Ο ρόλος των TLRs στην παθολογία της νεφρικής βλάβης

Ξ. Ζήκου
Κ.Χ. Σιαμόπουλος

Περίληψη

Οι ανάλογοι των Toll υποδοχείς (Toll-like receptors, TLRs) είναι διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που παίζουν σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση της φυσικής και της ειδικής ανοσίας στους σπονδυλωτούς οργανισμούς. Έχουν ταυτοποιηθεί 11 TLRs συνολικά στον άνθρωπο και το ποντίκι. Αναγνωρίζουν ειδικά μοριακά πρότυπα των παθογόνων (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs). Μπορούν επίσης να αντιδράσουν με ενδογενείς συνδέτες, οδηγώντας στην παραγωγή κυτταροκινών. TLRs έχουν ταυτοποιηθεί σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του νεφρού. Εκφράζονται σε ανοσιακά και μη ανοσιακά νεφρικά κύτταρα και αντιδρούν με ενδογενείς και εξωγενείς συνδέτες. Συνεπώς, οι TLRs εμπλέκονται στην παθολογία διαφόρων νεφρικών ασθενειών, όπως στην πνευμονοφρίτιδα, τις αυτοάνοσες σπειραματονεφρίτιδες, τη νεφρική βλάβη από λεπτόσπειρα, την οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και τους μηχανισμούς απόρριψης μοσχεύματος όπου σημαντικό ρόλο φαίνεται να έχει ο πολυμορφισμός των γονιδίων TLR2 και TLR4. Παρόλα αυτά, ο ρόλος των TLRs δεν είναι πλήρως κατανοητός. Στην συγκεκριμένη ανασκόπηση παρουσιάζουμε τις τρέχουσες γνώσεις για τους TLRs.

Λέξεις κλειδιά: ανάλογοι των Toll υποδοχείς, νεφρική βλάβη, πολυμορφισμός, συνδέτες.

Εισαγωγή

Τα κυτταρικά στοιχεία του φυσικού ανοσιακού συστήματος όπως τα μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα φυσικοί φονείς (NK), αναγνωρίζουν μοριακά πρότυπα των παθογόνων (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) καθώς επίσης και μόρια «σήματα κινδύνου», που παράγονται από τα κύτταρα του ξενιστή ως απόκριση στη λοίμωξη, με τη μεσολάβηση μεμβρανικών ή ενδοκυττάρων πρωτεϊνικών υποδοχέων αναγνώρισης προτύπων (pattern recognition receptors, PRRs). Τα μόρια «σήματα κινδύνου» περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες θερμικού shock και κλάσματα εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας¹⁻⁴. Τα μοριακά πρότυπα των παθογόνων (PAMPs) είναι σταθερές δομές, απολύτως απαραίτητες για την επιβίωση και τη λοίμωξη ισχύ των παθογόνων όπως π.χ. οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS), οι λιποπρωτεΐνες, η πεπτιδογλυκάνη, η λιποαροβινομαννίνη και οι ολιγοσακχαρίτες. Τα PAMPs δεν υπόκεινται σε μεταλλαξιμότητα, με συνέπεια αδυναμία διαφυγής των παθογόνων από τη φυσική ανοσιακή αναγνώριση¹⁻⁴.

Οι υποδοχείς αναγνώρισης προτύπων (PRRs) περιλαμβάνουν τις C-τύπου λεκτίνες, πρωτεΐνες πλούσιες σε λευκίνη, πρωτεΐνες των εκκαθαριστικών υποδοχέων των μακροφάγων, πεντροξίνες του πλάσματος, τρανσφεράση λιπιδίων και τις ιντεγκρίνες¹⁻⁴.

Ανάλογοι των Toll υποδοχείς (TLRs)

Από τους σημαντικότερους PRRs είναι οι ανάλογοι των Toll υποδοχείς (Toll-like receptors, TLRs) οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ φυσικής και επίκτητης ανοσίας. Εντοπίζονται από τα φυτά μέχρι τα ανώτερα θηλαστικά και ονομάστηκαν έτσι λόγω της ομοιότητάς τους με το Toll, έναν υποδοχέα που αρχικά ταυτοποιήθηκε στη μύγα *Drosophila melanogaster*. Πρόκειται για διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που αποτελούνται από α) ένα εξωκυττάριο πεδίο συγκροτούμενο από έναν αριθμό πλούσιων σε λευκίνη επαναλήψεων (leucine-rich repeats, LRRs), β) ένα διαμεμβρανικό και γ) ένα κυτταροπλασματικό πεδίο, ανάλογο εκείνου του υποδοχέα της IL-1 (IL-1R), το οποίο ονομάζεται TIR (Toll/IL-1 receptor) (Εικ. 1). Πράγματι, ενώ οι δύο οικογένειες υποδοχέων έχουν διαφορετικό εξωκυττάριο τμήμα [το εξωκυττάριο τμήμα των υποδοχέων της IL-1R αποτελείται από πεδία ανοσοσφαιρίνης (immunoglobulin domains)], φέρουν το ίδιο ενδοκυττάριο τμήμα TIR.

Έχουν αναγνωρισθεί 11 TLRs εκ των οποίων 10 βρίσκονται στον άνθρωπο. Οι TLRs 1, 2, 4 και 6 εκφράζονται στην κυτταρική μεμβράνη και αναγνωρίζουν λιπίδια. Οι TLRs 5 και 11 είναι επίσης

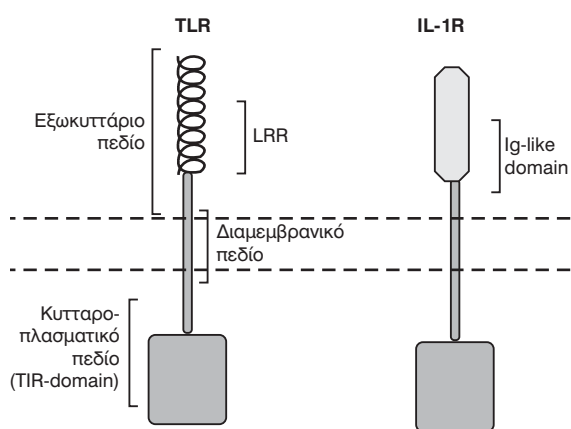
μεμβρανικοί υποδοχείς και αναγνωρίζουν πρωτεϊνικούς συνδέτες, ενώ οι TLRs 3, 7, 8 και 9 εντοπίζονται ενδοκυτταρίως και αναγνωρίζουν νουκλεϊκά οξέα ιϊκής ή βακτηριακής προέλευσης. Εμπλέκονται στην ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων και στη διέγερση των μακροφάγων συμβάλλοντας στην τοπική φλεγμονή και στη συσσώρευση λευκοκυττάρων αποτελώντας σπουδαίες γέφυρες μεταξύ φυσικής και ειδικής ανοσίας¹⁻⁴.

Συνδέτες και μεταγωγή σήματος διαμέσου των TLRs

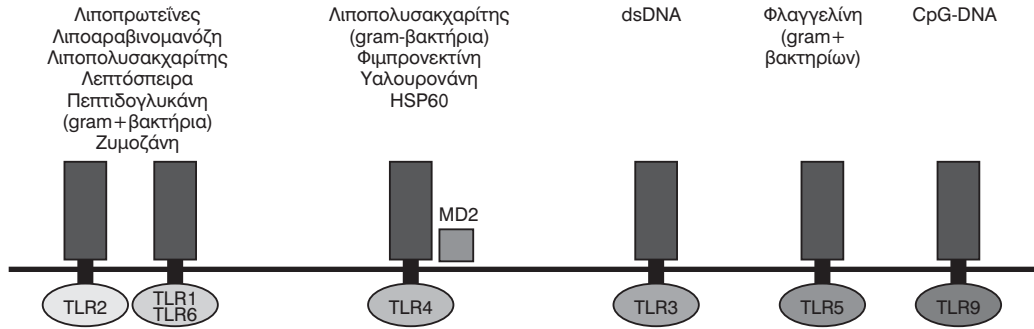
Οι TLRs συγκαταλέγονται ανάμεσα στα μόρια-κλειδιά που κρατούν σε εγρήγορση το ανοσοποιητικό σύστημα ενάντια στις λοιμώξεις. Εμφανίζονται κυρίως σε μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα αλλά και σε άλλους λευκοκυτταρικούς υποπληθυσμούς, όπως ουδετερόφιλα και T-κύτταρα. Επίσης διάφοροι ιστοί που έρχονται σε άμεση επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον, όπως τα ενδοθήλιο και επιθήλιο είναι πιθανό να εκφράσουν TLRs. Αναγνωρίζουν 2 ειδών συνδέτες, τους εξωγενείς (που αποτελούν τα PAMPs) και τους ενδογενείς συνδέτες (μόρια που παράγονται από τον ξενιστή). Οι διάφοροι TLRs αναγνωρίζουν διαφορετικούς συνδέτες. Πιο συγκεκριμένα, ο TLR2 αναγνωρίζει διάφορα μικροβιακά προϊόντα και ειδικότερα την πεπτιδογλυκάνη που είναι συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος των Gram(+) βακτηρίων. Ο TLR4 είναι βασικός για την αναγνώριση των λιποπολυσακχαριτών (LPS) των Gram(-) βακτηρίων, αλλά και παραγόντων του ξενιστή, όπως η πρωτεΐνη θερμικής καταπληξίας 60 (HSP60) και θραύσματα από φιμπρονεκτίνη και υαλουρονάνη. Ο TLR9 αναγνωρίζει, μια ακολουθία δινουκλεοτιδίων (CpG-DNA), ενώ ο TLR5 τη φλαγγελίνη^{1,2} (Εικ. 2).

Η αναγνώριση του συνδέτη από τους TLRs μπορεί να εξαρτάται από άλλους συν-υποδοχείς, όπως είναι η περίπτωση της αναγνώρισης του LPS από το TLR4 που προϋποθέτει την αλληλεπίδραση με μια σειρά πρωτεϊνών όπως η πρωτεΐνη πρόσδεσης του LPS (LBP), ο CD14 και η MD₂. Γενικότερα, η αλληλεπίδραση των TLRs με τους συνδέτες είναι μια πολύπλοκη διεργασία που ακόμα δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως¹ (Εικ. 3).

Η σύνδεση λοιπόν των TLRs με τους συνδέτες ενεργοποιεί μια σειρά φαινομένων, όπως η ενεργοποίηση του καταράκτη του συμπληρώματος, η παραγωγή κυτταροκινών, χημειοκινών και αντιμικροβιακών πεπτιδίων και η έκφραση συνδιεγερτικών μορίων στην επιφάνεια των δενδριτικών κυττά-

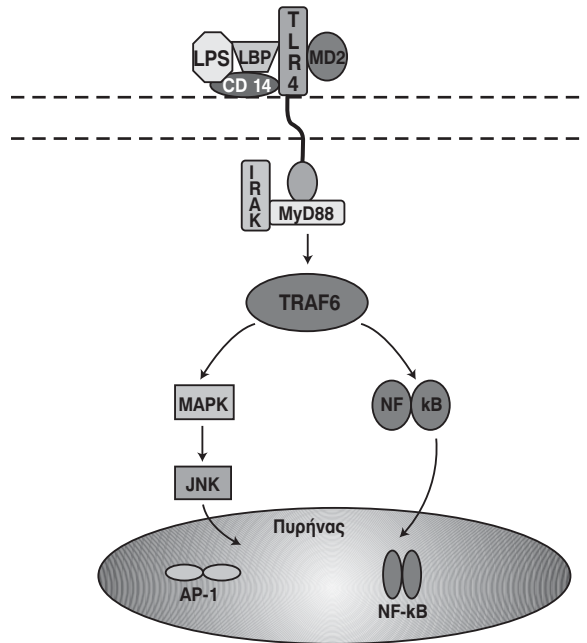


Εικ. 1. Η δομή των TLRs σε σύγκριση με εκείνη του υποδοχέα της IL-1. Συντμήσεις: TLR: Toll-like receptor, ανάλογος των Toll υποδοχέας; IL-1R: Interleukin-1 receptor, υποδοχέας της ιντερλευκίνης-1; TIR: Toll-IL-1 receptor, υποδοχέας Toll-IL-1; LRR: leucine-rich repeats, επαναλήψεις πλούσιες σε λευκίνη; Ig domains: immunoglobulin domains, πεδία ανοσοσφαιρίνων.



Εικ. 2. Ανάλογοι των Toll υποδοχείς (TLRs) και οι συνδέτες τους.

ρων που λειτουργούν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen-presenting cells, APCs) με αποτέλεσμα την επαγωγή της φλεγμονής και τη διαφορο-

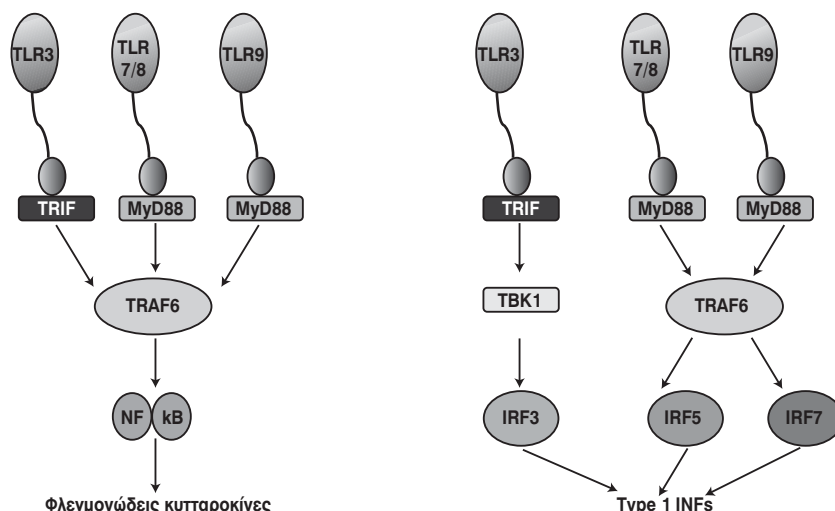


Εικ. 3. TLR4 και η αντίδρασή του με τον πολυσακχαρίτη Συντημίσεις: LPS: lipopolysaccharide, λιποπολυσακχαρίτης, LBP: LPS-binding protein, πρωτεΐνη συνδέουσα το LPS, MyD88: Myeloid differentiation primary response gene, πρωτεΐνη πρωτοπαθούς απάντησης της διαφοροποίησης του μυελού, CD14: cluster of differentiation 14 gene, σύμπλεγμα διαφοροποίησης 14 γονιδίου, MD2: MD2 protein, πρωτεΐνη MD2, IRAK: Interleukin-1 receptor-associated kinases, κινάσες σχετιζόμενες με τον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1, TRAF: TNF receptor associated factor, παράγοντας σχετιζόμενος με τον υποδοχέα του TNF, JNK: cJun-N-terminal kinases, έλκη-N-τελικές κινάσες, MAPK: Mitogen-associated protein kinases, πρωτεϊνικές κινάσες σχετιζόμενες με μιτογόνο, NF-kB: nuclear factor kappa-beta, πυρηνικός παράγοντας kB, AP-1: activator proteine 1, ενεργοποιός πρωτεΐνη-1.

ποίηση της ειδικής ανοσιακής απάντησης για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των παθογόνων.

Οι TLRs συνδέονται με προσαρμοστικές πρωτεΐνες στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων για τη μετάδοση του σήματος. Η σύνδεση των TLRs με συγκεκριμένες κατά περίπτωση προσαρμοστικές πρωτεΐνες καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την ειδικότητα της απάντησης. Διακρίνονται δύο οδοί μεταβίβασης του μηνύματος που αμφότερες καταλήγουν στην ενεργοποίηση του πυρηνικού παράγοντα NF-kB. Η μία εξαρτάται από την πρωτεΐνη πρωτοπαθούς απάντησης της διαφοροποίησης του μυελού (MyD88) και ονομάζεται MyD88-μεσολαβούμενη οδός και η άλλη είναι η TRIF-μεσολαβούμενη οδός η οποία είναι ανεξάρτητη της My D88 πρωτεΐνης. Η MyD88-μεσολαβούμενη οδός είναι κομβικής σημασίας για τη μεταβίβαση μηνύματος όλων των TLRs, εκτός του TLR3 και επάγει τη φερόμενη ως πρώιμη φάσης ενεργοποίηση του NF-kB που οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Αντίθετα, η TRIF-μεσολαβούμενη οδός επάγει τη φερόμενη ως βραδείας φάσης ενεργοποίηση του NF-kB και οδηγεί στην παραγωγή ιντερφερόνης (INF) τύπου1 και στην έκφραση INF-επαγόμενων γονιδίων. Κατ'εξαιρέση, η MyD88-μεσολαβούμενη οδός μεταβίβασης μηνυμάτων των TLR7, TLR8 και TLR9 επάγει την παραγωγή τύπου-1 INF¹⁻⁴ (Εικ. 4).

Οι TLRs στην επιφάνεια των ανοσιακών κυττάρων συνήθως λειτουργούν ως ομοδιμερή. Συχνά όμως, παρατηρείται σχηματισμός TLR-ετεροδιμερών. Ο TLR2 σχηματίζει ετεροδιμερή με το TLR1 ή το TLR6. Κάθε ετεροδιμερές έχει διαφορετική ειδικότητα για το συνδέτη με αποτέλεσμα αύξηση του δυναμικού αναγνώρισης των υποδοχέων. Εννέα TLRs που σχηματίζουν ομο-και ετεροδιμερή δίνουν 2⁹ ή πάνω από 500 συνδυασμούς. Χαρακτηριστικό των TLRs είναι ότι υπόκεινται σε μεταλλάξεις. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία αναγνώρισης και πρόσδεσης του συνδέτη με τον



Εικ. 4. Οδοί μεταβίβασης μηνύματος. Συντμήσεις: MyD88: Myeloid differentiation primary response gene, πρωτεΐνη πρωτοπαθούς απάντησης της διαφοροποίησης του μυελού, TRAF: TNF receptor associated factor, παράγοντας σχετιζόμενος με τον υποδοχέα TNF, TBK1: TANK-binding kinase 1, συνδέουσα το TANK κινάση 1, IRF: Interferon regulatory factor gene, γονίδιο του ρυθμιστικού παράγοντα της ιντερφερόνης, TRIF, INF: Interferon, ιντερφερόνη, TRIF: TIR domain-containing adapter inducing interferon-β, πεδίο TIR - περιέχον προσαρμογή προάγοντα την ιντερφερόνη-β, NF-kB: nuclear factor κB, πυρηνικός παράγοντας-κB.

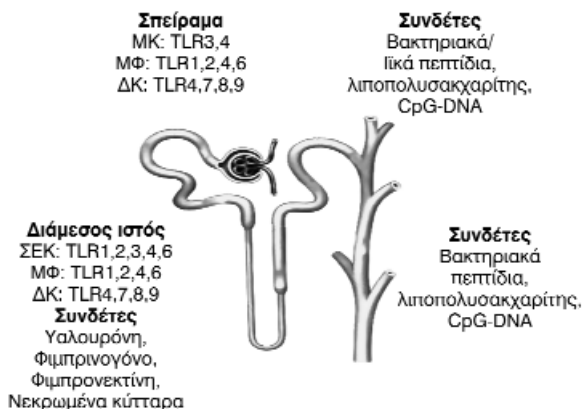
υποδοχέα και επακόλουθα τη μη έκφραση των γονιδίων και απουσία φλεγμονώδους αντίδρασης.

TLRs και νεφρική βλάβη

Ο ρόλος των TLRs στη νεφρική βλάβη μελετήθηκε πρόσφατα. Στο νεφρό, τόσο τα ανοσιακά, όσο και τα μη ανοσιακά κύτταρα εκφράζουν TLRs, οι οποίοι εμπλέκονται στην παθογένεια σημαντικού αριθμού νεφροπαθειών όπως οι πνευμονοφρίτιδες, η οξεία και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η λοίμωξη από λεπτόσπειρα, οι σπειραματονεφρίτιδες από ανοσοσυμπλέγματα και η απόρριψη μοσχεύματος.

Ειδικότερα, συγκεκριμένα πρότυπα έκφρασης TLRs έχουν αναγνωρισθεί σε διάφορα κύτταρα των νεφρών. Η έκφραση των TLR1, 2 και 4 έχει επιβεβαιωθεί στα μεσαγγειακά κύτταρα, στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, στα κύτταρα της συλλεκτικής οδού, στα ενδοθηλιακά κύτταρα του σπειράματος, στα ποδοκύτταρα, στα τοιχωματικά επιθηλιακά κύτταρα και στους νεφρικούς ινοβλάστες. Οι TLR3, 7 και 9 εντοπίζονται ενδοκυτταρίως και αναγνωρίζουν νουκλεϊκά οξέα ή βακτηριακής προέλευσης (Εικ. 5). Για το λόγο αυτό ονομάζονται TLRs – ειδικοί για νουκλεϊκά οξέα⁵. Ο TLR3 είναι ο μόνος ειδικός – για νουκλεϊκά οξέα TLR ο οποίος εκφράζεται και σε μη ανοσιακά κύτταρα, όπως σε σπειραματικά μεσαγγειακά κύτταρα στο ποντίκι και στον άνθρωπο καθώς και σε αν-

θρώπινα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, κινητοποιώντας την απάντηση της οξείας φάσης. Αντίθετα, στα δένδριτικά κύτταρα προκαλεί παραγωγή ιντερφερόνης τύπου I, συμβάλλοντας στη φυσική ανοσιακή απάντηση έναντι λοιμώξεων από ιούς⁵. Ο TLR9 συμβάλλει στην επιδείνωση διαφόρων αυτοάνοσων σπειραματονεφρίτιδων⁵. Ο πιο μελετημένος ίσως TLR είναι ο TLR4. Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις όσον αφορά τη θέση έκφρασης του TLR4 στο νεφρό⁶. Έχει αναφερθεί έκφρασή του τόσο στο εγγύς, όσο και στο άπω σωληνάριο, αν και



Εικ. 5. Κατανομή των TLRs στο νεφρό. Συντμήσεις: ΜΦ: μονοκύτταρα/μακροφάγα, ΜΚ: μεσαγγειακά κύτταρα, ΔΚ: δένδριτικά κύτταρα, ΣΕΚ: σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, CpG-DNA: ακολουθία διנוκλεοτιδίων.

κυριαρχεί η έκφραση στο εγγύς. Έχει αποδειχθεί ότι ο TLR4 παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθογένεια της σήψης από Gram(-) μικροοργανισμούς.

TLRs και σπειραματονεφρίτιδες

Οι TLRs εμπλέκονται στην παθογένεια αυτοάνοσων σπειραματονεφρίτιδων. Πιο συγκεκριμένα, σε έρευνα που έγινε μελετήθηκαν μέσω RT-PCR ανάλυσης, σπειράματα ασθενών με σπειραματονεφρίτιδα από HCV λοίμωξη. Αναδείχθηκε αυξημένη έκφραση TLR3mRNA σε σχέση με σπειράματα υγιούς νεφρού. Η ερμηνεία που δόθηκε είναι ότι το κυκλοφορούν ιικό dsDNA εισβάλλει στο μεσάγγειο ή στο υποενδοθηλιακό χώρο στις μεσάγγειο- ή μεμβρανοϋπερπλαστικές σπειραματονεφρίτιδες. Τα ενεργοποιημένα μεσαγγειακά κύτταρα πιθανά εκφράζουν υψηλά επίπεδα TLR3 και προκαλούν την παραγωγή φλεγμονωδών παραγόντων. Ανάλογος μηχανισμός έχει περιγραφεί και στη σπειραματονεφρίτιδα από HIV λοίμωξη⁵.

Διαφορετικές έρευνες έχουν μελετήσει το ρόλο των TLRs στην παθογένεια του συστηματικού ερυθματώδους λύκου (ΣΕΛ). Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκε αν η ενεργοποίηση του φυσικού ανοσιακού συστήματος, μέσω εξωγενών ερεθισμάτων, σε γενετικά προδιατεθειμένα ποντίκια μπορεί να πυροδοτήσει την εκδήλωση ΣΕΛ. Διαπιστώθηκε μέσω της κυτταρομετρίας ροής ότι τα μακροφάγα εκφράζουν τους TLR1-9, ενώ τα μεσαγγειακά κύτταρα τους TLR1-4 και TLR6 σε υγιείς νεφρούς. Διέγερση των μακροφάγων με Gram(+) και Gram(-) βακτήρια και RNA ιούς προκάλεσε παραγωγή IL-6, ενώ μέσω της RT-PCR ανάλυσης ανεδείχθη αυξημένη έκφραση των TLR3,-TLR4,-TLR7,-TLR9 mRNA. Η διέγερση με ιικό dsDNA επιδείνωσε τη νεφρίτιδα λύκου μέσω της σύνδεσής του με τον TLR3. Παρόλα αυτά, μόνο βακτηριακό CpG-DNA ήταν ικανό επάγει την ασθένεια μέσω σύνδεσής του με τον TLR9. Η ικανότητα του CpG-DNA να προκαλεί ΣΕΛ είναι πολυπαραγοντική και συσχετίζεται με την ικανότητά του να επάγει τον πολλαπλασιασμό B κυττάρων και την παραγωγή αυτοαντισωμάτων έναντι dsDNA καθώς και υψηλών επιπέδων φλεγμονωδών κυτταροκινών⁷.

Ο TLR9 φαίνεται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της επιδείνωσης της νεφρικής βλάβης στη IgA Νεφροπάθεια (IgAN) μέσω ενεργοποίησης της TLR9/MyD88 οδού από εξωγενή αντιγόνα. Σε πείραμα που έγινε αξιολογήθηκε η νεφρική βλάβη σε ddY ποντίκια τα οποία αναπτύσσουν αυτόματα IgAN υπό συμβατικές συνθήκες και ειδικές ελεύθερες παθογόνων (SFP) συνθήκες, καθώς και η

έκφραση των TLR9 και MyD88 στα μονοκύτταρα περιφερικού αίματος. Βρέθηκε ότι τα ddY ποντίκια υπό συμβατικές συνθήκες παρουσίαζαν υψηλότερα επίπεδα TLR9 και MyD88 σε σχέση με ποντίκια που βρίσκονταν υπό SFP συνθήκες. Επίσης, η ρινική προσβολή με CpG-DNA προκάλεσε επιδείνωση της νεφρικής προσβολής και αύξηση των επιπέδων IgA στον ορό και στο μεσάγγειο. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη έρευνα, οι TLR9 και MyD88 θα μπορούσαν να αποτελέσουν θεραπευτικούς στόχους έναντι της IgA νεφροπάθειας⁸. Τέλος, αυξημένη έκφραση του TLR4 στα ποδοκύτταρα έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με κρουσφαιριναιμική σπειραματονεφρίτιδα⁶.

TLRs και νεφρικές λοιμώξεις

Ο TLR4 στο νεφρό παίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα έναντι λοιμώξεων (π.χ. πυελονεφρίτιδα από Escherichia Coli). Ετσι λοιπόν, τα σωληναρικά επιθηλιακά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα του διάμεσου ιστού ενεργοποιούνται μετά την ένωσή τους με παράγοντες βακτηριακού τοιχώματος μέσω του TLR4 με αποτέλεσμα τοπική παραγωγή χημειοκινών που επάγουν τη συσσώρευση ουδετεροφίλων στο σημείο της λοίμωξης. Η παραπάνω υπόθεση ενισχύεται από την παρατήρηση ότι μεταλλαγμένα ποντίκια με απώλεια λειτουργία του γονιδίου TLR4 είναι πιο επιρρεπή στις λοιμώξεις έναντι των Gram(-) βακτηρίων, λόγω ανεπαρκούς ελέγχου του παθογόνου από το ανοσοποιητικό σύστημα⁹. Ανάλογες διαπιστώσεις έγιναν με τη μελέτη του TLR11 σε ποντίκια. Ας σημειωθεί όμως ότι οι συνδέτες του TLR11 δεν έχουν ακόμα προσδιορισθεί και ο συγκεκριμένος TLR δεν είναι λειτουργικός στον άνθρωπο⁹.

Έρευνα η οποία μελέτησε το ρόλο του TLR4 στη παθογένεια της της νεφρικής βλάβης από λεπτόσπειρα έδειξε ότι φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο. Πειραματικά μοντέλα ποντικίων με έλλειψη του TLR4 (TLR4-deficient ποντίκια) παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο αριθμό λεπτοσπειρών στο ήπαρ, στον πνεύμονα και στο νεφρό. Επίσης μακροφάγα των TLR4-deficient ποντικίων εκκρίνουν λιγότερες κυτταροκίνες σε σχέση με τα μακροφάγα των wild type ποντικίων (μη μεταλλαγμένα ποντίκια). Αντίθετα, οι πρωτεΐνες της εξωτερικής μεμβράνης της λεπτόσπειρας ενεργοποιούν τα μακροφάγα των εγγύς εσπειραμένων σωληναριακών κυττάρων μέσω των TLR2 προάγοντας τη σωληναριακή βλάβη^{10,11}.

TLRS σε ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση και ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Τα τελευταία χρόνια έχουν διεξαχθεί έρευνες που αφορούν την έκφραση των TLRs στους ασθενείς υπό εξωνεφρική κάθαρση. Ενδιαφέρουσα έρευνα εξέτασε τη φυσική ανοσία και το ρόλο που παίζουν οι ενδοτοξίνες που περιέχονται στο υγρό αιμοκάθαρσης (dialysate) ασθενών υπό αιμοκάθαρση (AMK), μέσω ανάλυσης της έκφρασης των TLRs^{12,13}. Διαπιστώθηκε ότι η έκφραση του TLR4 ήταν μικρότερη στους ασθενείς υπό AMK απ' ό,τι ήταν στους υγιείς μάρτυρες, ενώ παρατηρήθηκε μειωμένη έκφραση του TLR2 στους ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Επίσης παρατηρήθηκε ότι η διάρκεια της αιμοκάθαρσης ήταν αντιστρόφως ανάλογη της έκφρασης του TLR4. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς υπό AMK εμφανίζουν μεγάλη ευπάθεια στις λοιμώξεις οι οποίες και αποτελούν τη 2^η αιτία θανάτου μετά από τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, υπάρχει κίνδυνος οι ασθενείς αυτοί να εκτεθούν σε ενδοτοξίνες που περιέχονται στο dialysate. Το διάλυμα το οποίο είναι ευπαθές στην επιμόλυνση κυρίως από Gram(-) μικροοργανισμούς, αλλά και από Gram(+) κόκκους και μύκητες. Οι ενδοτοξίνες αυτές μπορούν να εισβάλουν στον οργανισμό μέσω της μεμβράνης αιμοκάθαρσης, επιδρούν στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και ενεργοποιούν την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών. Η μείωση έκφρασης του TLR4 στα μονοκύτταρα ασθενών υπό AMK, μπορεί να μειώσει την επαγωγή της ανοσολογικής απάντησης. Οι ασθενείς υπό περιτοναϊκή κάθαρση παρουσιάζουν συχνές περιτονιτίδες οι οποίες προκαλούνται συνήθως από Gram(+) βακτήρια. Σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκε μείωση της έκφρασης του TLR2¹³. Αν και είναι δύσκολο να ταυτοποιηθούν οι υπεύθυνοι παράγοντες για τη μείωση της έκφρασης των TLR4, φαίνεται ότι η χρόνια διέγερση με ενδοτοξίνη καταστέλλει την έκφραση των TLR4 στους ασθενείς υπό AMK. Σύμφωνα λοιπόν με την συγκεκριμένη έρευνα οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν ανεπαρκή ανοσολογική απάντηση ενάντια στις λοιμώξεις και η προστασία από μια νέα λοίμωξη φαίνεται να είναι μειωμένη.

Ανάλογα και στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της έκφρασης TLR4. Σε έρευνα που έγινε¹⁴, μελετήθηκε αν προηγηθείσες λοιμώξεις οδηγούν σ' ένα υπολειπόμενο ανοσολογικό έλλειμμα το οποίο επηρεάζει την έκφραση των TLRs. Συγκρί-

θηκε λοιπόν η έκφραση του TLR4 ανάμεσα στους ασθενείς με XNN τελικού σταδίου, με και χωρίς προδιάθεση σε μικροβιακές λοιμώξεις. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι η μείωση στην έκφραση του TLR4 στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, υπάρχει ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι προηγηθείσας βακτηριακής λοίμωξης. Αυτό σημαίνει ότι η μειωμένη έκφραση TLR4 είναι αποτέλεσμα της ουραιμίας και όχι της λοίμωξης. Μελετήθηκε επίσης, στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο η ικανότητα των μονοκυττάρων να συνθέτουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF- α , IL-1, IL-6 και IL-8 ως απάντηση στην ενεργοποίηση με λιποπυλυσακχαρίτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η σύνθεση κυτταροκινών ήταν σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς αυτούς σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Επομένως, μια μη επαρκής ή καθυστερημένη απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική απάντηση και να αυξήσει σημαντικά τον κίνδυνο λοίμωξεων.

TLRs και οξεία νεφρική ανεπάρκεια

Έρευνες έχουν δείξει ότι οι TLRs συμμετέχουν στην παθογένεση τόσο της ισχαιμικής, όσο και της νεφροτοξικής οξείας νεφρικής βλάβης. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια (ONA) μπορεί να αποτελέσει βαριά επιπλοκή σήψης από Gram(-) βακτήρια. Ο συνδυασμός της ONA με σήψη αποτελεί σημαντικό ιατρικό πρόβλημα αφού η σήψη ευθύνεται για >50% των περιπτώσεων ONA στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και η σηπτικής αιτιολογίας ONA χαρακτηρίζεται από υψηλότερη θνησιμότητα συγκριτικά με τη μη σηπτική ONA. Η ενδοτοξίνη φαίνεται ότι αλληλεπιδρά με τον TLR4 στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και προκαλεί άμεση τοξική δράση στα σωληνάκια με επακόλουθη απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων. Η ONA επάγει σωληναριακή υπεραπαντητικότητα στους συνδέτες του TLR4, πυροδοτώντας μια υπερβολική νεφρική παράγωση κυτταροκινών και χημειοκινών.¹⁵

Έχουν γίνει πολλές μελέτες όσον αφορά το ρόλο των TLRs και συγκεκριμένα του TLR4 στην ONA. Παρόλα αυτά η άμεση επίδραση της οξείας σωληναριακής βλάβης στην έκφραση της πρωτεΐνης TLR4 παραμένει αμφίβολη. Σε ενδιαφέρουσα έρευνα αξιολογήθηκαν τα επίπεδα του TLR4 μέσω Western Blot ανάλυσης στα εγγύς σωληναριακά κύτταρα, του TLR4m RNA μέσω RT-PCR ανάλυσης και η απέκκριση TLR4 στα ούρα ποντικών που υπεβλήθησαν σε ισχαιμική και νε-

φροτοξική ONA¹⁵. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η οξεία νεφρική βλάβη μειώνει την περιεκτικότητα TLR4 στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, αυξάνει το TLR4mRNA στη φλοιώδη μοίρα του νεφρού και προκαλεί εμφάνιση θραυσμάτων TLR4 στα ούρα. Από την έρευνα λοιπόν αυτή προκύπτει ότι η αξιολόγηση της απέκκρισης της πρωτεΐνης TLR4 στα ούρα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βιολογικός δείκτης επικείμενης ONA.

Μια άλλη έρευνα μελέτησε το ρόλο του TLR4 και της προσαρμοστικής πρωτεΐνης MyD88 στην επαγόμενη από σήψη ONA, συγκρίνοντας σπητικά ποντίκια με έλλειψη του TLR4 (TLR4^{-/-}), ποντίκια με έλλειψη της MyD88 (MyD88^{-/-}) και υγιή ποντίκια μάρτυρες.¹⁶ Βρέθηκε ότι τα TLR4^{-/-} ποντίκια και τα υγιή ποντίκια ανέπτυξαν ONA σε αντίθεση με τα MyD88^{-/-} ποντίκια που δεν ανέπτυξαν. Τα συμπεράσματα αυτής της έρευνας είναι ότι η ONA που προκαλείται από σήψη εξαρτάται από την προσαρμοστική πρωτεΐνη MyD88 και όχι από τον TLR4 και ότι η πρωτεΐνη MyD88 θα μπορούσε να αποτελέσει φάρμακο-στόχο για τη νεφρική δυσλειτουργία προκαλούμενη από σήψη.

Άλλες έρευνες έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα. Χορηγήθηκε ένεση με LPS σε ποντίκια τα οποία παρουσίαζαν έλλειψη TLR4 (TLR4-deficient ποντίκια) και σε ποντίκια χωρίς έλλειψη (wild type ποντίκια)¹⁷ και εκτιμήθηκε η κρεατινίνη ως δείκτης νεφρικής λειτουργίας τις επόμενες ώρες. Η μελέτη έδειξε ότι τα ποντίκια με έλλειψη TLR4-deficient δεν απελευθέρωσαν TNF στην κυκλοφορία στις δύο ώρες που ακολούθησαν, είχαν λιγότερη διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα και λιγότερη νεφρική απόπτωση. Τα αποτελέσματα αυτά υποδήλωναν ότι τα ποντίκια με έλλειψη TLR4 είναι ανθεκτικά στην επαγόμενη από LPS-οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Σύμφωνα δε με τη συγκεκριμένη μελέτη οι λιποπολυσακχαρίτες επιδρούν σε εξωνεφρικό TLR4 και οδηγούν σε συστηματική απελευθέρωση TNF με επακόλουθη οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Επίσης μελέτες σε σπητικά μοντέλα ποντικίων έδειξαν αυξημένη έκφραση του υποδοχέα TLR4 στα σωληνάρια και στα σπειράματα¹⁸.

Η συσχέτιση του TLR4 με τη νεφροτοξική ONA μελετήθηκε σε πείραμα όπου χορηγήθηκαν τοξικές δόσεις του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου σισπλατίνη σε υγιή (wild type) ποντίκια και σε ποντίκια με έλλειψη TLR4¹⁹. Παρατηρήθηκε ότι τα τελευταία διατηρούσαν σημαντικά καλύτερη νεφρική λειτουργία. Είναι γνωστό ότι η φλεγμονώδης απάντηση στη χορήγηση σισπλατίνης χαρακτηρίζεται από συρροή ουδετερόφιλων μονοκυττάρων

και αύξηση της έκφρασης φλεγμονωδών κυτταροκινών και χημειοκινών. Στα ποντίκια με έλλειψη TLR4 δεν παρατηρήθηκαν οι παραπάνω βλάβες. Τα αποτελέσματα υποδήλωναν ότι η ενεργοποίηση του TLR4 μέσω MyD88 στα νεφρικά παρεγχυματικά κύτταρα όπως τα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, προκάλεσε παραγωγή TNF-α και χημειοκινών, το οποίο οδήγησε στη φλεγμονώδη απάντηση. Ακόμη φάνηκε ότι ο TLR4 είναι πολύ σημαντικός για την έναρξη ενδονεφρικής φλεγμονώδους απάντησης που προκαλείται από την νεφροτοξικότητα του φαρμάκου σισπλατίνη. Ο συνδέτης που ενεργοποιεί τον TLR4 μετά τη νεφροτοξική δράση της σισπλατίνης παραμένει αμφίβλος. Πιστεύεται παρόλα αυτά, ότι δεν πρόκειται για την ενδοτοξίνη, του παραδοσιακού συνδέτη του TLR4. Φαίνεται ότι ένας σημαντικός αριθμός ενδογενών μορίων λειτουργούν ως “σήματα κινδύνου” για την έναρξη της φυσικής ανοσιακής απάντησης μέσω των TLRs υποδοχέων. Είναι σημαντικό επομένως να κατανοήσουμε τους παραπάνω μηχανισμούς γιατί στην πράξη μπορεί να αναστείλουν ή να θεραπεύσουν τη νεφροτοξικότητα από σισπλατίνη ή και άλλα νεφροτοξικά φάρμακα.

TLRs και μηχανισμοί απόρριψης μοσχεύματος

Έχει αποδειχθεί ότι οι TLRs συμμετέχουν στους μηχανισμούς μεταμόσχευσης νεφρού και απόρριψης μοσχεύματος, αν και η έκταση συμμετοχής των φυσικών ανοσολογικών μηχανισμών παραμένει άγνωστη. Σε μελέτες με χρησιμοποίηση ανοσοϊστοχημικής ανάλυσης, παρατηρήθηκε έκφραση TLR4 και TLR2 σε διάφορα τμήματα μεταμοσχευμένου νεφρικού ιστού που συνέχεια συσχετίστηκε με τη νεφρική λειτουργία 6, 12, και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, καθώς και με τα επεισόδια απόρριψης του μοσχεύματος²⁰. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική συσχέτιση της αυξημένης έκφρασης του TLR2 στα εγγύς και άπω σωληνάρια και στα νεφρικά αγγεία, όχι όμως της έκφρασης του TLR4 με καλύτερη λειτουργία του μοσχεύματος, τόσο στην αρχή όσο και μετά 6, 12 και 24 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Επίσης διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ αυξημένης έκφρασης του TLR2 και χαμηλότερης συχνότητας εμφάνισης απόρριψης του μοσχεύματος. Αντίθετα διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ έκφρασης TLR4 στο μόσχευμα και επεισοδίων απόρριψης αλλά φαίνεται ότι η ενεργοποίηση της εγγενούς ανοσολογικής απάντησης μέσω του TLR4 στο δότη νεφρού, συμβάλει στην ανάπτυξη οξείας απόρριψης του μοσχεύματος²¹. Πιστεύεται ότι η βλάβη από ισχαιμία και επαναιμάτωση (η οποία εί-

να μια αναπόφευκτη συνέπεια της διαδικασίας μεταμόσχευσης νεφρού και φαίνεται ότι επάγει την οξεία απόρριψη του μοσχεύματος) πιθανά ενεργοποιεί τη φυσική ανοσία μέσω διέγερσης των TLRs από ενδογενείς συνδέτες²². Οι τελευταίοι απελευθερώνονται από την ισχαιμική νέκρωση των νεφρικών σωληναρίων και περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες θερμικού shock, τη θειϊκή ηπαράνη, την υαλουρονάνη και τη φμπρονεκτίνη IIIA. Η επακόλουθη διέγερση των TLR2 και TLR4 έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση άλλων σωληναριακών και ενδονεφρικών ανοσιακών κυττάρων, με τελικό αποτέλεσμα τη φλεγμονή και την επέκταση της βλάβης. Έρευνες έχουν δείξει ότι η έκφραση του TLR4 αυξάνεται στο νεφρό με IRI και κυρίως στα σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα (TECs) σε ισχαιμία και επαναϊμάτωση μέσω της TLR4/MyD88-μεσολαβούμενης οδού μεταβίβασης μηνύματος. Μελέτη σε ποντίκια με γενετική έλλειψη TLR4 ή της προσαρμοστικής πρωτεΐνης MyD88 έδειξε ότι αυτά ήταν προστατευμένα από τη νεφρική δυσλειτουργία και την ιστολογική βλάβη²².

Πολυμορφισμοί των TLRs και νεφρική βλάβη

Πρόσφατα έχει αναδειχθεί ενδιαφέρον όσον αφορά τον πολυμορφισμό των γονιδίων του TLR2 και κυρίως του TLR4 στον άνθρωπο. Η κλινική μελέτη που αξιολόγησε τον πολυμορφισμό του TLR4 γονιδίου (Asp299Cly και Thr399Ile) σε 238 μεταμοσχευμένους²³ έδειξε ότι οι ασθενείς με πολυμορφισμό του TLR4 είχαν λιγότερες πιθανότητες εμφάνισης απόρριψης μοσχεύματος και μεταμοσχευτικής αθηροσκληρώσεως, αλλά παρουσίαζαν όμως πιο συχνές σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις. Ο πολυμορφισμός του TLR4 συνοδεύεται από μειωμένη ενεργοποίηση του μηχανισμού μεταβίβασης μηνύματος διαμέσου του TLR4 για την παραγωγή κυτταροκινών. Η συγκεκριμένη λοιπόν έρευνα υποδηλώνει ότι θα μπορούσε να αποβεί πολύ χρήσιμη η καθιέρωση προμεταμοσχευτικού καθορισμού γονότυπου του TLR4 με σκοπό τον καθορισμό της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, τη βελτίωση παρακολούθησης των μεταμοσχευμένων και την προφύλαξή τους από τις λοιμώξεις. Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων TLR2 και TLR4 φαίνεται ότι ενέχονται στο μηχανισμό παθογένειας της οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Παρόλ' αυτά χρειάζεται περαιτέρω έρευνα ώστε ο πολυμορφισμός των γονιδίων αυτών να αποτελέσει γενετικό παράγοντα κινδύνου της φλεγμονής²⁴.

Σε άλλη κλινική μελέτη αξιολογήθηκε ο ρόλος

του πολυμορφισμού του TLR9 στην παθογένεια της IgA Νεφροπάθειας (IgAN)⁸. Μελετήθηκαν δυο αλληλόμορφα γονίδια του TLR9 σε 89 Ιάπωνες ασθενείς με IgAN και 94 υγιείς μάρτυρες. Βρέθηκε ότι δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμού TLR9 μεταξύ ασθενών με IgAN και υγιών μαρτύρων, ενώ διαπιστώθηκε πιθανή συσχέτιση μεταξύ ιστολογικής βαρύτητας ασθενών με IgAN και πολυμορφισμού TLR9.

TLRs και διαβήτης

Όσον αφορά το σακχαρώδη διαβήτη, οι TLRs φαίνεται να παίζουν ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη την επαγόμενη από λιπαρά οξέα (FFA). Κλινικές μελέτες σε παχύσαρκα άτομα και ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου 2 έδειξαν αυξημένη έκφραση του TLR4 σε σχέση με τα λιποβαρή άτομα²⁵. Δεν βρέθηκε ωστόσο συσχέτιση ανάμεσα σε πολυμορφισμό του TLR4 και διαβητική νεφροπάθεια σε ασθενείς τόσο με ΣΔ τύπου 1, όσο και ΣΔ²⁶.

Συμπεράσματα

Οι νεφρικοί TLRs μπορεί να απαντήσουν σε ενδογενείς και εξωγενείς συνδέτες επηρεάζοντας έτσι τη νεφρική λειτουργία. Έρευνες έδειξαν ότι οι TLRs μπορεί να βελτιώσουν την πρόγνωση ασθενών με λοιμώξη, ενώ μπορεί επίσης να επιδεινώσουν διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες. Είναι πολύ σημαντική η κατανόηση των μηχανισμών επίδρασης των TLRs στα διάφορα νοσήματα γιατί θα δώσει νέες θεραπευτικές προοπτικές στο μέλλον.

Summary

X. Zikou, K. Siamopoulos. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of kidney disease. *Hellen Nephrol* 2009; 21 (1): 25-33.

Toll-like receptors (TLRs) are transmembrane proteins that have an essential role in the activation of innate and adaptive immunity in vertebrate animals. Eleven TLRs have been identified in humans and mice together. They recognize specific molecular patterns of pathogens, called PAMPs. They can also interact with a variety of endogenous ligands leading to the production of cytokines. TLRs are identified in many organs, including kidney. They are expressed on immune and non-immune renal cells and they interact with endogenous and exogenous ligands. Thus, they are involved in the pathogenesis of a large number of kidney diseases, including pyelonephritis, immune-complex glomerulonephritis, nephritis kidney

transplant of *Leptospira* acute and chronic renal failure and rejection where polymorphism of TLR2 and TLR4 plays an important role. However the role of TLRs is not fully understood. Here we present a review of current knowledge about TLRs.

Key words: ligands, polymorphism, renal disease, toll-like receptors.

Βιβλιογραφία

1. Akashi-Takamura S, Miyake K. Toll-like receptors and immune disorders. *J Infect Chemother* 2006; 12: 233-240.
2. Cook D, Pitesky D, Schwartz D. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease. *Nat Immunol* 2004; 5: 975-979.
3. Anders HJ. Innate pathogen recognition in the kidney: Toll-like receptors, NOD-like receptors, and RIG-like helicases. *Kidney Int* 2007; 72: 1051-1056.
4. Schoppel B, He JC. Expression of Toll-like receptors in the kidney: their potential role beyond infection. *Kidney Int* 2006; 69: 785-787.
5. Pawar RD, Patole PS, Wormle M, Anders HJ. Microbial nucleic acids pay a Toll in kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F509-F516.
6. Banas M, Banas B, Hudkins K, et al. TLR4 links podocytes with the innate immune system to mediate glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 704-713.
7. Patole S, Pawar R, Lech M, et al. Expression and regulation of Toll-like receptors in lupus-like immune complex glomerulonephritis of MRL-Fas (lpr) mice. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 3062-3073.
8. Suzuki H, Suzuki Y, Aizawa M, et al. Toll-like receptor 9 affects severity of IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1-12.
9. Anders H, Patole P. Toll-like receptors recognize uropathogenic *Escherichia coli* and trigger inflammation in the urinary tract. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1529-1532.
10. Yang C-W. Leptospirosis renal disease: understanding the initiation by Toll-like receptors. *Kidney Int* 2007; 72: 918-925.
11. Hung CC, Chang CT, Tian YC, et al. Leptospiral membranes proteins stimulate pro-inflammatory chemokines secretion by renal tubule epithelial cells through toll-like receptors 2 and p38 mitogen activated protein kinase. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 898-910.
12. Uroki Y, Tsukida K, Go I, et al. A study of innate immunity in patients with end-stage renal disease: Special reference to toll-like receptor-2 and-4 expression in peripheral blood monocytes of hemodialyses patients. *Intern J Molec Med* 2007; 19: 783-790.
13. Kato S, Chmielewski M, Honda H, et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1526-1533.
14. Ando M, Shibuya A, Tsuchiya K, Akiba T, Nitta K. Reduced expression of Toll-like receptor 4 contributes to impaired cytokines response of monocytes in uremic patients. *Kidney Int* 2006; 70: 358-362.
15. Zager RA, Johnson AC, Lund S, Randolph-Habecker J. Toll-like receptor (TLR4) shedding and depletion: acute proximal tubular cell responses to hypoxic and toxic injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F304-F312.
16. Dear JW, Yasuda H, Hu X, et al. Sepsis induced organ failure is mediated by different pathway in the kidney and liver: Acute renal failure is dependent on MyD88 but not renal cell apoptosis. *Kidney Int* 2006; 69: 832-836.
17. Cunningham PN, Wang Y, Cuo R, He G, Quigg RJ. Role of toll-like receptor 4 in endotoxin acute renal failure. *J Immunol* 2004; 172: 2629-2635.
18. El-Achkar T, Huang X, Plotkin Z, Sandoval R, Rhodes G, Dagher P. Sepsis induces changes in the expression and distribution of Toll-like receptor 4 in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: 1034-1043.
19. Zhang B, Ramesh G, Uematsu S, Akira S, Reeves B. TLR4 signaling mediates inflammation and tissue injury in nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 923-932.
20. De Croot K, Kuklik K, Brocker V, et al. Toll-like receptor 2 and renal allograft function. *Am J Nephrol* 2008; 28: 583-588.
21. Palmar SM, Burche CH, Mir S, Smith SR, Kuo PC, Herczyk WF. Donor polymorphism in toll-like receptor 4 influences the development of rejection after renal transplantation. *Clin Transplant* 2006; 20: 30-36.
22. Wu H, Chen G, Wyburn K, et al. TLR4 activation mediates kidney ischemia reperfusion injury. *J Clin Invest* 2007; 117: 2847-2859.
23. Ducloux D, Deschamps M, Yiannaraki M, et al. Relevance of Toll-like receptor-4 polymorphisms in renal transplantation. *Kidney Int* 2005; 67: 2454-2461.
24. Jaber B, Periera B, Bonventre J, Balakrishnan V. Polymorphism of host response genes: implications in the pathogenesis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int* 2005; 67: 14-33.
25. Reyna S, Ghosh S, Tantiwong P, et al. Elevated Toll like receptors 4 expression and signaling in muscle from insulin-resistant subjects. *Diabetes* 2008; 57:2595-2602
26. Rudofsky G Jr, Reismann P, Witte S, et al. Asp 299 Gly and Thr399Ile genotypes of the TLR4 Gene are associated with a reduced prevalence of diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 179-183.

* Παρελήφθη στις 21/1/09

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 25/2/09.

Αλληλογραφία:

Κ.Χ. Σιαμόπουλος

451 10 Ιωάννινα

Τηλ.: 26510 97507, 97504

Fax: 26510 97016

e-mail: ksiamop@cc.uoi.gr