

Aluno: Cecília Motta Machado
Academia de Ciência e Tecnologia
Curso: Biologia Molecular e Imunologia
Ano: 2012

RECEPTORES TOLL-LIKE E SUA IMPORTANCIA

Resumo

Os Receptores Toll-Like são encontrados na superfície celular e em membranas intracelulares, sendo capazes de reconhecer micro-organismos em diferentes localizações celulares. Os TLRs podem atuar como sensores de dano tecidual e reconhecem padrões moleculares, DAMPs ou alarminas, associados a dano tecidual. A deficiência de TLRs compromete a regeneração de órgãos como pulmão e fígado, isso indica uma participação dos TLRs na regeneração tecidual.

Palavra-chave: Receptores Toll-Like; TLRs e Receptores de reconhecimento PRRs.

Introdução

O sistema imune inato tem importância no reconhecimento de microorganismos e ativação de uma resposta efetiva que depende da presença de uma variedade de receptores de reconhecimento (PRRs) de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) (Becker *et al.* 2007). Os receptores Toll-Like (TLRs) são os mais bem caracterizados e na última década foram identificados como uma classe principal de PRRs em várias espécies, desde invertebrados *Drosophila Melanogaster* a mamíferos, incluindo humanos (Akira *et al.* 2001; Rakoff-Nahoum *et al.* 2009; Chang 2010).

Desenvolvimento

Os receptores Toll foram originalmente identificados como componente da via de sinalização controlando a polaridade dorso-ventral em embriões de *Drosophila Melanogaster* (Hashimoto *et al.* 1988). Após a descoberta do papel deste receptor na ativação dos mecanismos de defesa contra infecções fúngicas foi identificado em mamíferos um homólogo denominado receptor Toll-Like 4 (TLR4), tendo como ligante específico lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias gram-negativas (Takeda *et al.* 2003). Já foram descritos 10 TLRs em humanos (TLR1-10) e 12 em camundongos (TLR1-9 e TLR11-13) (McGettrick *et al.* 2010). TLRs são glicoproteínas transmembranares do tipo 1 com peso molecular entre 89 e 115-kDa contendo um domínio extracelular com 19-25 repetições consecutivas ricas em leucinas (LRR) com 24-29 aminoácidos de comprimento envolvido no reconhecimento do ligante (Bell *et al.* 2003; Matsushima *et al.* 2007). O domínio intracelular contém uma região altamente conservada - domínio associado a receptor Toll/Interleucina-1 (TIR) - que facilita as interações entre TLRs e moléculas sinalizadoras (Becker *et al.* 2007). O reconhecimento de PAMPs ocorre através de homo e/ou heterodimerização com outro TLR acionando sinais responsáveis pela ativação da resposta imune inata e adaptativa (Chang 2010).

Os TLRs também atuam como sensores de dano tecidual em condições estéreis e não estéreis e reconhecem padrões moleculares, DAMPs ou alarminas, associados a dano tecidual (Bianchi 2007; Erridge 2010; Yu *et al.* 2010), contudo a utilização de

modelos experimentais (Tsan *et al.* 2004; Schaefer *et al.* 2005; Jiang *et al.* 2007) indica que a contaminação por moléculas agonistas endógenas (ex: biglicanas, proteína S100, miosina cardíaca) pode ativar sinalização de TLRs. De fato, a maioria dos DAMPs são produtos de degradação de componentes da matriz extracelular ou metabólitos do estresse oxidativo liberados pelas células em processo de necrose ou apoptose. A maioria dos ligantes endógenos são agonistas de TLR4 e TLR2, com exceção do HMGB1 que também pode interagir com vários TLRs (Erridge 2010; Yu *et al.* 2010).

	Fonte	Estimula
HSPs		
HSP60	Células necróticas	TLR2/TLR4
HSP70	Células necróticas	TLR2/TLR4
gp96	Células necróticas	TLR2/TLR4
HSP22	Células necróticas	TLR4
Componentes MEC		
Biglicana	Liberada da MEC	TLR2/TLR4
Ác. hialurônico	Degradada da MEC	TLR2/TLR4
Fibronectina	Lesão tecidual	TLR4
Proteína A Surfactante		TLR4
Diversos		
HMGB1	Liberado do núcleo na inflamação	TLR4/MD2 – TLR2
LDL modificado		TLR4/MD2 – TLR2
β -defensina		TLR4

Evidências *in vivo* mostrando que deficiência de TLRs compromete a regeneração de órgãos como pulmão e fígado indicam uma participação importante dos TLRs na regeneração tecidual (Jiang *et al.* 2005; Iimuro *et al.* 2010). Nos modelos de lesão de medula espinhal a administração de ligantes dos TLRs 3, 7 e 8 induz temporariamente a proliferação de células progenitoras neurais (Su *et al.* 2005) e a participação de ciclooxigenases, quimiocinas, VEGF e metaloproteinases que regulam a proliferação celular, sobrevivência e apoptose (Fukata *et al.* 2006; Brown *et al.* 2007; Kim *et al.* 2007; Rakoff-Nahoum *et al.* 2008; Rakoff-Nahoum *et al.* 2009).

O estudo conduzido por Oliveira (2011), diz que camundongos deficientes em TLR4 apresentam um atraso no processo de reparo do tecido muscular esquelético evidenciado por maior área de lesão, maior infiltrado inflamatório, persistência da atividade de MMP9 e discreta redução da atividade de acetilcolinesterase, sugerindo um papel protetor do TLR4 na lesão neuromuscular induzida pelo veneno de *Bothrops jararacussu*. Entretanto, a deleção do receptor é acompanhada por melhora no processo de reparo tecidual, sendo necessárias investigações futuras para determinar se há a influência de IL-12 neste efeito benéfico.

CONCLUSÃO

Como podemos observar, os receptores toll-Like fazem parte da ativação da nossa imunidade tanto da inata como adaptativa. Mas também podemos perceber que não tem só essa importância, como na ajuda da regeneração tecidual.

Estudos recentes evidenciam que a deficiência de TLR4 podem induzir um atraso no reparo tecidual no tecido muscular esquelético. Sugerindo a sua importância no tratamento de pacientes que sofrem politraumas e em recuperação fisioterápica, assim como a redução de atividade inflamatória.

Bibliografia

Becker, C. E. and L. A. O'Neill (2007). "Inflammasomes in inflammatory disorders: the role of TLRs and their interactions with NLRs." *Semin Immunopathol* **29**(3): 239-248.

Akira, S., K. Takeda, et al. (2001). "Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity." *Nat Immunol* **2**(8): 675-680.

Chang, Z. L. (2010). "Important aspects of Toll-like receptors, ligands and their signaling pathways." *Inflamm Res* **59**(10): 791-808.

Rakoff-Nahoum, S. and R. Medzhitov (2009). "Toll-like receptors and cancer." *Nat Rev Cancer* **9**(1): 57-63.

Hashimoto, C., K. L. Hudson, et al. (1988). "The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein." *Cell* **52**(2): 269-279.

Takeda, K., T. Kaisho, et al. (2003). "Toll-like receptors." *Annu Rev Immunol* **21**: 335-376.

McGettrick, A. F. and L. A. O'Neill (2010). "Localisation and trafficking of Toll-like receptors: an important mode of regulation." *Curr Opin Immunol* **22**(1): 20-27.

Bell, J. K., G. E. Mullen, et al. (2003). "Leucine-rich repeats and pathogen recognition in Toll-like receptors." *Trends Immunol* **24**(10): 528-533.

Matsushima, N., T. Tanaka, et al. (2007). "Comparative sequence analysis of leucine-rich repeats (LRRs) within vertebrate toll-like receptors." *BMC Genomics* **8**: 124.

Bianchi, M. E. (2007). "DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger." *J Leukoc Biol* **81**(1): 1-5.

Erridge, C. (2010). "Endogenous ligands of TLR2 and TLR4: agonists or assistants?" *J Leukoc Biol* **87**(6): 989-999.

Yu, L., L. Wang, et al. (2010). "Endogenous toll-like receptor ligands and their biological significance." *J Cell Mol Med* **14**(11): 2592-2603.

Tsan, M. F. and B. Gao (2004). "Endogenous ligands of Toll-like receptors." *J Leukoc Biol* **76**(3): 514-519.

Shäffer, M. and A. Barbul (1998). "Lymphocyte function in wound healing and following injury." *British Journal of Surgery* **85**: 444-460.

Jiang, J., J. Arp, et al. (2007). "Induction of indefinite cardiac allograft survival correlates with toll-like receptor 2 and 4 downregulation after serine protease inhibitor-1 (Serp-1) treatment." *Transplantation* **84**(9): 1158-1167.

Jiang, D., J. Liang, et al. (2005). "Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan." *Nat Med* **11**(11): 1173-1179.

Su, Y., Z. Zhang, et al. (2005). "TLR and NOD2 ligands induce cell proliferation in the rat intact spinal cord." *J Neuropathol Exp Neurol* **64**(11): 991-997.

Fukata, M., A. Chen, et al. (2006). "Cox-2 is regulated by Toll-like receptor-4 (TLR4) signaling: Role in proliferation and apoptosis in the intestine." *Gastroenterology* **131**(3): 862-877.

Brown, S. L., T. E. Riehl, et al. (2007). "Myd88-dependent positioning of Ptgs2-expressing stromal cells maintains colonic epithelial proliferation during injury." *J Clin Invest* **117**(1): 258-269.

Kim, D., M. A. Kim, et al. (2007). "A critical role of toll-like receptor 2 in nerve injury-induced spinal cord glial cell activation and pain hypersensitivity." *J Biol Chem* **282**(20): 14975-14983.

Rakoff-Nahoum, S. and R. Medzhitov (2009). "Toll-like receptors and cancer." *Nat Rev Cancer* **9**(1): 57-63.

Rakoff-Nahoum, S. and R. Medzhitov (2008). "Role of toll-like receptors in tissue repair and tumorigenesis." *Biochemistry (Mosc)* **73**(5): 555-561.

Oliveira, E.L (2011). " Participação do receptor Toll-like 4 na lesão neuromuscular induzida pelo veneno de *Bothrops jararacussu* ". Universidade Federal Fluminense.