

Cirugía y Cirujanos

Volumen **71**
Volume

Número **3**
Number

Mayo-Junio **2003**
May-June

Artículo:

Inmunidad innata, receptores Toll y sepsis

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

*Others sections in
this web site:*

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Inmunidad innata, receptores Toll y sepsis

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper*

Resumen

La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa contra la infección. Los receptores semejantes a Toll (TLRs: Toll-like receptors) reconocen al lipopolisacárido bacteriano y otros patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns). Los eventos moleculares intracelulares iniciados por la interacción entre TLRs y su PAMPs específicos desencadenan respuesta inflamatoria sistémica. La sepsis y el choque séptico son el resultado de una respuesta inflamatoria exagerada secundaria a disregulación de la inmunidad innata.

Palabras clave: respuesta inmune innata, receptores Toll, receptores semejantes a Toll, sepsis, choque séptico, disregulación de respuesta inmune innata.

Summary

The innate immune response is the first line of defense against infection. Toll-like receptors (TLRs) recognize bacterial lipopolysaccharide and other pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). Intracellular signals initiated by interaction between Toll receptors and specific PAMPs results in inflammatory response. Sepsis and septic shock are the result of an exaggerated inflammatory systemic response induced by innate immune dysregulation.

Key words: Innate immune response, Toll receptor, Toll-like receptor, Sepsis, Septic shock, Innate immune dysregulation.

Introducción

La sepsis clínica se define como la respuesta inflamatoria sistémica secundaria a infección. Su patogénesis involucra la interacción entre microorganismos infectantes, sus productos y la respuesta inmune del huésped⁽¹⁻³⁾.

La respuesta inmune se divide en innata y adaptativa. La inmunidad innata filogenéticamente es primitiva, por lo que la comparten vegetales y animales (invertebrados y vertebrados, incluyendo mamíferos). Es mediada por monocitos, macrófagos y células dendríticas. Se caracteriza por ser de respuesta rápida, actúa directamente sobre el patógeno sin necesidad de selección o maduración celular, no tiene memoria y es fundamental en la génesis de la sepsis y choque

séptico. La respuesta inmune adaptativa se caracteriza por la selección clonal de linfocitos antígeno específicos, es tardía, tiene memoria, da protección prolongada, no participa en la patogénesis de la sepsis y choque séptico y exclusivamente se presenta en los animales vertebrados⁽⁴⁻⁶⁾.

La función de la inmunidad innata es el reconocimiento de constituyentes microbianos, lo que desencadena una respuesta celular y humoral caracterizada por activación de neutrófilos, células endoteliales, monocitos-macrófagos y la síntesis de citocinas proinflamatorias, lo que tiene como finalidad el control de la infección^(7,8).

Los productos microbianos que activan esta respuesta son: lipopolisacárido, peptidoglicanos, ácido lipoteicoico, lipoproteínas, DNA, glicolípidos, fragmentos de pared celular, y lipoarabinomano, que en conjunto reciben el nombre de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns). Los receptores celulares encargados del reconocimiento de los PAMPs se denominan receptores de reconocimiento de patrones (PRR: Pattern Recognition Receptor), los cuales se han seleccionado en el transcurso de la evolución para reconocer estructuras o productos microbianos y de los que forman parte los receptores Toll⁽⁹⁾.

* Academia Mexicana de Cirugía. Profr. de Postgrado de Medicina del Enfermo en Estado Crítico. Jefe de Servicio de Terapia Intensiva HCSAE PEMEX.

Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Servicio de Terapia Intensiva

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Raúl Carrillo-Esper.
Periférico Sur. No. 4091. Col. Fuentes del Pedregal. C.P. 14080.
Tel/Fax 56 45 16 84 Ext. 51155
E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Recibido para publicación: 13-01-2003.

Aceptado para publicación: 10-03-2003.

1. Receptores Toll

A) Receptores Toll en *Drosophila melanogaster*

Los receptores Toll se describieron inicialmente en la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* como modula-

dores de la polarización dorsoventral durante el desarrollo embrionario. Posteriormente se estableció que eran parte fundamental de la inmunidad innata de la mosca para su defensa en contra de infecciones bacterianas y micóticas⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Los receptores Toll son una familia de proteínas transmembrana con un dominio extracelular caracterizado por repeticiones de leucina (LRR: Leucine-Rich Repeat) y un dominio intracelular homólogo al receptor de interleucina 1 de los mamíferos, cuya función es el reconocimiento de los PAMPs. En *Drosophila* los receptores Toll inducen la activación de genes que inducen la síntesis de péptidos antibacterianos como la atocina y antifúngicos como la drosomicina. Se han descrito en la mosca de la fruta, nueve proteínas semejantes a Toll, pero sólo dos de éstas intervienen en la respuesta inmune: Toll y 18-Wheeler⁽¹³⁻¹⁵⁾.

El sistema molecular que se activa en la mosca de la fruta una vez que Toll reconoce las PAMPs es semejante a la vía de interleucina 1/factor nuclear kB de los mamíferos. Toll utiliza como ligando a Spatzle, proteína que tiene que ser activada por una proteasa denominada Easter. El complejo Toll-Spatzle recluta a una proteína adaptadora que se denomina Tube y activa un complejo citoplásmico de cinasa de treonina-serina que recibe el nombre de Pelle. El complejo Tube-Pelle modula la degradación de cactus, que es una proteína citoplásmica que se encuentra unida al complejo proteico dorsal-factor de inmunidad semejante a dorsal (Dif), el cual es la contraparte del factor de transcripción kappa beta. Al desligarse de cactus el complejo trasloca al núcleo y regula la transcripción de genes específicos involucrados en la respuesta inmune. De esta manera a pesar de no tener inmunidad adaptativa, el sistema innato mediado por receptores Toll en *Drosophila* es efectivo y altamente específico para el control de infecciones bacterianas y micóticas⁽¹⁶⁻²⁰⁾ (Figura 1).

B) Receptores Toll en humanos

En los mamíferos, incluyendo al hombre, existe un sistema de receptores de reconocimiento de PAMPs que por su semejanza en estructura y función con el sistema Toll de *Drosophila* se denominan receptores semejantes a Toll (TLRs: Toll like Receptors). Tagushi en 1996 describió el primer TLRs en humanos, al que denominó TIL y que corresponde a TLR1. Medzhitov identificó la segunda molécula en 1997, la denominó hToll (actualmente TLR4) y demostró que inducía la activación de factor nuclear kappa beta (FNkB) y la cascada de síntesis de citocinas proinflamatorias. La importancia de este descubrimiento fue que confirmó que los TLRs están involucrados en la respuesta inmune innata en el humano^(21,22).

Se han descrito 10 TLRs en humanos, los cuales son proteínas transmembrana con un dominio extracelular rico en repeticiones de leucina (N-terminal), un dominio transmem-

brana y uno intracelular denominado TIR (C-terminal), el cual es similar al dominio intracelular del receptor de interleucina 1^(23,24).

TLRs se expresan tanto en tejido linfoide como no linfoide. TLR1 se expresa en monocitos, neutrófilos, células B y células asesinas naturales. TLR2 en monocitos, neutrófilos y células dendríticas. TLR3 en células dendríticas. TLR4 en monocitos, neutrófilos, células dendríticas y endoteliales. TLR5 en monocitos y células dendríticas. El resto de TLRs se expresan fundamentalmente en monocitos y células dendríticas⁽²⁵⁾.

Los TLRs se han especializado en el reconocimiento de diferentes PAMPs⁽²⁶⁻³¹⁾.

TLR1-2: Peptidoglicanos de bacterias gram positivas.

TLR3: Virus RNA.

TLR4: Lipopolisacárido de bacterias gram negativas.

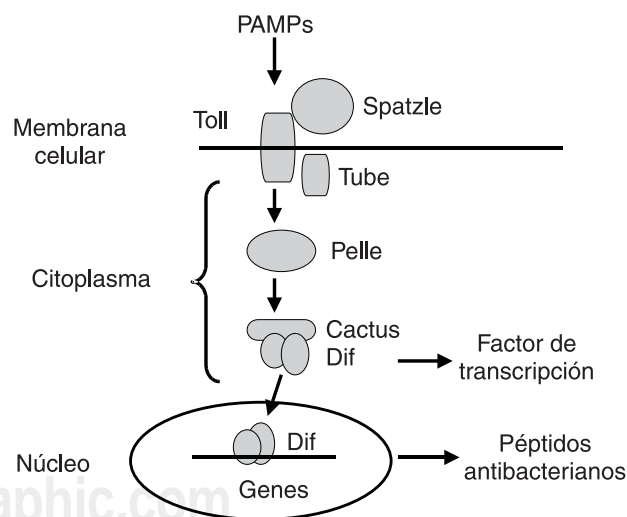
TLR5: Flagelina bacteriana.

TLR6-2: Lipopéptidos y peptidoglicanos derivados de mycoplasma.

TLR7: Componentes antivirales pequeños.

TLR9: DNA bacteriano.

Otros PAMPs que son reconocidos por el sistema TLR2 y 4 son: ácido lipoteicoico, Zymosan, mycobacterias, factor soluble de tuberculosis, espiroquetas, células necróticas, productos bacterianos, análogo de lípido A, proteína F de virus sincicial respiratorio, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus*



PAMPs: Pathogen Associated Molecular Patterns.

Dif: Complejo dorsal-factor de inmunidad semejante a dorsal.

Figura 1. Representación esquemática de la inmunidad innata mediada por receptores Toll en *Drosophila melanogaster*.

fumigatus, proteína de choque de calor 60, fibrinógeno, fibronectina y ácidos grasos saturados.

Se ha descrito interacción de TLRs con varios receptores de membrana:

CD14 es una proteína glicosilfosfatidilinositol que se une a la membrana celular sin tener dominio intracelular, se expresa en monocitos, macrófagos y polimorfonucleares. Tiene alta afinidad por el lipopolisacárido de bacterias gram negativas aunque también interactúa con otros productos microbianos como: lipoarabinomano, componentes de pared celular, ramnosa, polímeros de ácido manurónico, peptidoglicanos, antígeno W-1 y lipoproteínas de espiroquetas. Los receptores CD14 son fundamentales para el reconocimiento de lipopolisacáridos, pero al no tener dominio intracelular tienen que interactuar con un receptor que lo tenga para poder enviar información transmembrana. De esta manera CD14 se une a TLR2 y TLR4 formando los complejos: CD14-TLR2 y CD14-TLR4 que son de gran importancia en la inmunidad innata y en la generación de respuesta inflamatoria⁽³²⁻³⁵⁾.

Las integrinas B2 y CD11/CD18 son una familia de moléculas de adhesión leucocitaria que tienen como función la interacción célula-célula y célula-matriz. Se expresan en la superficie de monocitos, neutrófilos y células asesinas naturales. Forman complejos con TLR4 cuya función es la señalización transmembrana incrementando la respuesta al lipopolisacárido⁽³⁶⁻³⁸⁾.

La interacción del lipopolisacárido con TLR4 requiere de una proteína accesoria denominada MD-2. MD-2 es una glicoproteína de 20 a 30 kD que carece de dominio transmembrana, la cual a semejanza de CD14 presenta la endotoxina al dominio extracelular de TLR4^(39,40).

2. Receptores Toll y sepsis

La inmunidad innata en el humano, una vez activada por un proceso infeccioso, induce la síntesis de interleucinas (IL) conocidas genéricamente como citocinas, por monocitos, macrófagos, células cooperadoras TCD4 y células dendríticas, proceso que es parte fundamental de la respuesta inflamatoria sistémica, que tiene como finalidad limitar el proceso infeccioso e iniciar la reparación tisular, pero que de no ser controlada evoluciona a lesión tisular generalizada y alteración orgánica múltiple, eventos secundarios a: hipoperfusión refractaria, daño endotelial, inflamación no controlada, coagulación intravascular y apoptosis⁽⁴¹⁾.

Esto se apoya en las siguientes líneas de evidencia⁽⁴²⁾:

- La administración IV de citocinas induce respuesta inflamatoria sistémica y choque en animales y humanos.
- La administración de anticuerpos neutralizantes contra re-

ceptores de citocinas atenúa la respuesta inflamatoria secundaria a la infusión de endotoxina o citocinas.

- La administración de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 atenúa los efectos hemodinámicos y metabólicos de la infusión de endotoxina.
- Los niveles de citocinas en modelos experimentales y clínicos están en relación a la gravedad de la respuesta inflamatoria y el choque séptico.

Basados en el concepto previo, las citocinas se dividen en tres grupos^(42,43):

- Citocinas inmunorreguladoras: son aquellas involucradas en la activación, crecimiento y diferenciación de linfocitos, monocitos y leucocitos (IL-2, IL-3, IL-4).
- Citocinas proinflamatorias: su función es desencadenar activación de inflamación que se manifiesta por cambios a nivel: hemodinámico, pulmonar, endotelial y metabólico, desde el punto de vista clínico se traduce en: estado de choque (vasodilatación y depresión cardíaca), expresión de moléculas de adhesión, activación de la coagulación, infiltrado inflamatorio intersticial, lesión pulmonar aguda, hipercatabolismo, etc. (IL-1, factor de necrosis tumoral, IL-6, IL-8).
- Citocinas antiinflamatorias: regulan la respuesta inflamatoria una vez controlada la infección y evitan que se evolucione a un estado de imbalance proinflamatorio-antiinflamatorio. (IL-4, IL-6, IL-10, IL-13).

La interacción del receptor Toll con CD14 y sus PAMPs respectivas activa su dominio intracelular TIR, el cual forma un complejo con la proteína adaptadora MyD88 (Myeloid differentiation factor 88), el cual activa a Tollip (Toll interacting protein) y fosforila a IRAK (IL-1 receptor associated kinase). La fosforilación de IRAK recluta a TRAF-6 (TNF receptor-associated factor) y a TAK-1 (Transforming growth factor B activated kinase) y a dos proteínas que la unen que son: TAB1-2 (TAK-1 binding proteins). El complejo activado TRAF-6/TAK-1/ TAB1-2 fosforila al inhibidor del factor nuclear kappa B (I-Kb), lo cual libera al FNKb de su inhibidor para que éste transloque al núcleo, se una a la región promotora de los genes de respuesta inflamatoria preferentemente c-Fos y c-Jun, lo cual inicia la síntesis de citocinas y otros mediadores proinflamatorios como la sintetasa inducible de óxido nítrico y las moléculas de adhesión endotelial⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾ (Figura 2).

IRAK fosforilado además de integrar el sistema de inmunidad innata, activa la apoptosis a través de FADD (Fas-Associated Death Domain Protein) y caspasa 8, lo cual explica la estrecha relación que existe entre respuesta inflamatoria sistémica, control de la infección y muerte celular programada, la cual tiene dos efectos: a) regular la actividad de

células inflamatorias con la finalidad de evitar la progresión del daño tisular, b) en condiciones anormales induce muerte celular generalizada que evoluciona a disfunción orgánica múltiple y a mayor imbalance inmune⁽⁵⁰⁻⁵²⁾ (Figura 2).

Se ha demostrado que hay dos vías alternas independientes a MyD88 para la activación del FNkB^(53,54): (Figura 2)

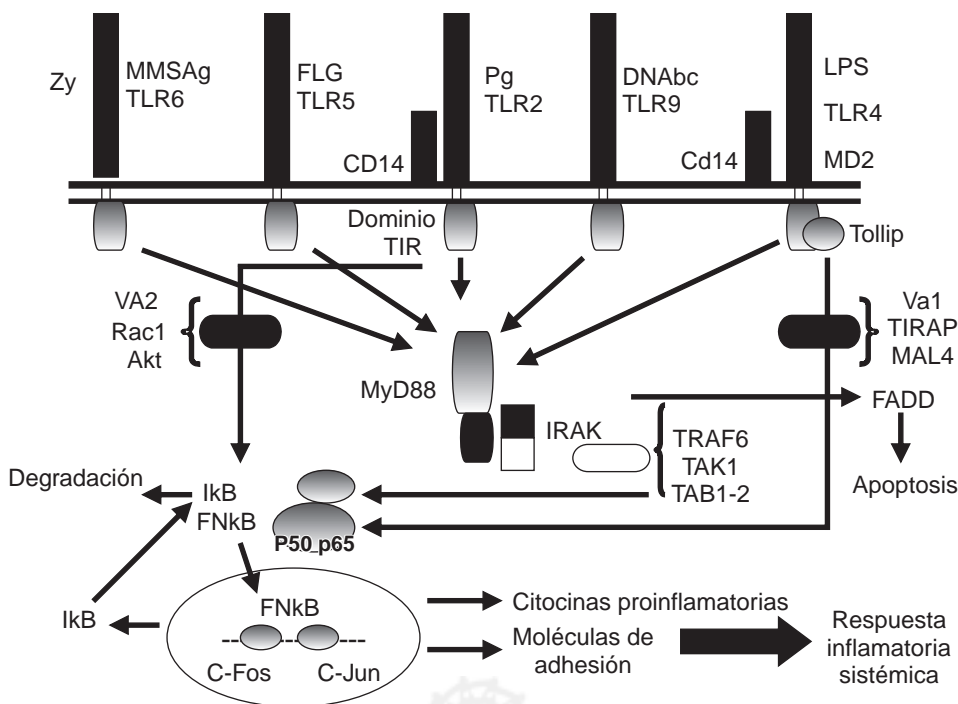
- Asociado al TLR4 y que está en relación al sistema TIRAP (TIR domain containing adaptor protein) y al MAL (MyD88 adaptor-like).
- Asociado a TLR2 vía la familia de proteínas Rho GTPasa Rac1 y al sistema de proteincinasa Akt.

La vía final común del sistema molecular de la inmunidad innata tanto en la mosca de la fruta como en el humano, es la activación de factores de transcripción que son fundamentales para la inducción de genes que regulan la síntesis de moléculas involucradas en el control de la infección. En *Drosophila* el factor de transcripción es el complejo Dif que activa a genes

que sintetizan péptidos antibacterianos, su contraparte en el humano es el FNkB cuyo producto final es la síntesis de citocinas proinflamatorias y moléculas afines⁽⁵⁵⁾.

El FNkB es un heterodímero citosólico que está constituido por dos subunidades proteicas denominadas p65 y p50 aunque también se han descrito otras como Rel, Rel B, v Rel y p52. En condiciones de reposo se encuentra inactivado por su inhibidor específico IκB que está constituido por las proteínas IκB alfa, IκB beta, IκB gamma, p105 y bcl 3. Al desligarse de su inhibidor por la acción del complejo TRAF-6/TAK-1/ TAB1-2, FNkB transloca al núcleo y además de activar genes de respuesta inflamatoria lo hace del gen que sintetiza IκB, evento de gran importancia pues es el asa de autorregulación negativa que bloquea la cascada molecular de la síntesis de citocinas una vez erradicada la infección. Otros factores de transcripción son AP-1, ELK-1 cuya función es semejante al FNkB⁽⁵⁶⁻⁶¹⁾.

Con base a lo anterior se puede considerar a la sepsis y al choque séptico como el resultado de una grave disregula-



TLR: Toll like receptors. Zy: Zymosan. MMSAg: Antígenos de Mycobacteria, Mycoplasma y Espiroqueta. Pg: Peptidoglicano. DNAbc: DNA bacteriano. LPS: Lipopolisacárido. CD14: Proteína de membrana CD14. MD-2: Proteína de membrana MD-2. TIR: Dominio intracelular de TLRs, Tollip: Toll-interacting protein. MyD88: Myeloid differentiation factor 88. IRAK: IL-1 receptor associated kinase. Va1: Vía alterna 1 de activación de factor nuclear kappa Beta. TIRAP: TIR domain containing adaptor protein. MAL-4: MyD88 adaptor-like. VA-2: Vía alterna 2 de activación de factor nuclear kappa Beta. Rac1: Familia de proteínas Rho GTP asa. Akt: Sistema de proteincinasa. TRAF6: TNF receptor-associated factor. TAK-1: Transforming growth factor B activated kinase. TAB1-2: TAK 1 binding proteins. FADD: Fas-associated death domain protein. FNkB: Factor nuclear kappa Beta. IκB: Inhibidor de Factor Nuclear kappa Beta. c-Fos, c-Jun: Genes de respuesta inflamatoria.

Figura 2. Representación esquemática de la inmunidad innata mediada por receptores semejantes a Toll en el humano. Mediación de la respuesta inflamatoria sistémica.

ción de la inmunidad innata, secundaria a falla en la inhibición de la actividad del FNkB y/o estimulación persistente de los receptores Toll, lo que lleva a síntesis continua y exagerada de citocinas proinflamatorias con desequilibrio proinflamatorio/antiinflamatorio, que evoluciona a alteración orgánica múltiple, apoptosis y muerte.

3. Susceptibilidad a sepsis

La susceptibilidad a la sepsis y su gravedad es variable entre especies y en el ser humano. Desde el punto de vista clínico se manifiesta por estados que van desde el choque fulminante con nula respuesta inmune a la infección, a diferentes patrones clínico-inmunológico-inflamatorios que fueron descritos por el Dr. Roger C. Bone y que son: respuesta inflamatoria sistémica controlada, respuesta inflamatoria sistémica no controlada, parálisis inmune y disonancia inmunológica^(62,63).

Estos diferentes tipos de respuesta son secundarios a mutaciones genéticas que resultan en cambios en la expresión de TLRs y receptores afines. Al modificarse la expresión de receptores, la interacción de éstos con sus PAPMs respectivas, se disregula, lo que resulta en cambios de la actividad molecular postmembrana que modifican la cinética de los factores de transcripción. La variabilidad en la actividad e inhibición de estos factores se asocia a diferentes patrones de respuesta inflamatoria y de balance proinflamatorio-antiinflamatorio, lo cual es el sustrato de los diferentes patrones de respuesta a la infección y susceptibilidad al desarrollo de sepsis y choque séptico, que se ha demostrado con las siguientes líneas de evidencia:

El ratón Knockout, que se caracteriza por tener disrupción del locus CD14 (CD14 -/-) y no expresar el receptor CD14, no desarrolla choque por la infusión de lipopolisacárido bacteriano o bacterias gram negativas. A diferencia de ratones normales, después de la aplicación intraperitoneal de *E. coli* presentan menos bacteremia, colonización bacteriana y mortalidad⁽⁶⁴⁻⁶⁷⁾.

El polimorfismo en la expresión de TLR2 se asocia a disminución en la respuesta a lipoproteínas bacterianas. Macrófagos deficientes en TLR2 son hiporrespondedores al peptidoglicano de la pared de bacterias gram positivas y al lipopéptido activador de macrófagos, el cual se encuentra en *mycoplasma*⁽⁶⁸⁾.

Mutaciones del gen de TLR4 (Asp299Gly y Thr399Ile) en la cepa de ratones C3H/HeJ y C57BL/10ScCr induce que este receptor no se exprese o que haya polimorfismo en su estructura, fundamentalmente en el dominio extracelular, lo cual modifica el reconocimiento de PAPMs con una amplia gama de respuestas al lipopolisacárido⁽⁶⁹⁾.

La tolerancia a la endotoxina, es una línea de evidencia que claramente demuestra la variabilidad en la susceptibilidad a la infección. Se describió en los años 60 y 70 cuando se

observó que animales de experimentación sobrevivían a dosis letales de endotoxina bacteriana cuando previamente habían sido tratados con dosis subletales. Las primeras explicaciones que se dieron a este fenómeno fueron que era secundario a: 1) disminución en la producción de pirógeno-endógeno por los macrófagos y 2) producción de anticuerpos anti-endotoxina. En la actualidad se tiene bien establecido el mecanismo molecular de la tolerancia a la endotoxina, el cual se caracteriza por: "downregulation" de receptores Toll (TLR4) y de las proteínas IRAK y MyD88, lo cual resulta en inhibición en la transducción de información a moléculas que activan el FNkB, lo que se potencia por incremento en la síntesis del IκB. Esto resulta en que la síntesis por células dendríticas, macrófagos y linfocitos de factor de necrosis tumoral, interleucinas 1, 6, 8, tromboxanos y otras moléculas proinflamatorias se inhiban, lo que se traduce en un mejor equilibrio proinflamatorio-antiinflamatorio⁽⁷⁰⁻⁸⁰⁾. Lo anterior se ha demostrado en modelos experimentales como el cultivo de monocitos-macrófagos y en el ratón C3H/HeJ, así como en la clínica en enfermos sépticos y politraumatizados⁽⁸¹⁻⁸⁹⁾.

La inmunidad innata es la primera línea de defensa contra la infección y en la cual los receptores Toll son parte fundamental al reconocer las PAPMs. La respuesta inflamatoria que desencadena consiste en una interacción coordinada de varios sistemas moleculares que tienen como finalidad el reconocimiento y eliminación del patógeno. Al disregularse la inmunidad innata, pierde su función protectora y evoluciona a un estado de síntesis no controlada de citocinas y otras moléculas proinflamatorias que se manifiesta clínicamente como sepsis y choque séptico. El polimorfismo genético de receptores Toll explica la diferente susceptibilidad y respuesta a la infección.

Referencias

1. Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. American Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines of the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
2. Bone RC. The sepsis syndrome: definition and general approach to management. *Clin Chest Med* 1996;17:75-82.
3. Abraham E, Matthay MA, Dinarello CA, et al. Consensus conference definitions for sepsis, septic shock, acute lung injury, and acute respiratory distress syndrome: time for a reevaluation. *Crit Care Med* 2000;28:232-235.
4. Janeway CA Jr. The immune system evolved to discriminate infectious nonself from noninfectious self. *Immunol Today* 1992;13:11-16.
5. Medzhitov R, Janeway C Jr. Innate immunity. *N Engl J Med* 2000;343:338-344.
6. Fearon DT, Locksley RM. The instructive role of innate immunity in the acquired immune response. *Science* 1996;272:50-53.
7. Beutler B, Poltorak A. Sepsis and evolution of the innate immune response. *Crit Care Med* 2000;29:S2-S7.
8. Janeway JCA, Medzhitov R. Introduction: the role of innate immunity in the adaptive innate response. *Semin Immunol* 1998;10:349-350.

9. Lien E, Ingalls RR. Toll-like receptors. *Crit Care Med* 2002;30:S1-S11.
10. Anderson KV, Jurgens G, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell* 1985;42:791-798.
11. Anderson KV, Bokla L, Nusslein-Volhard C. Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: the induction of polarity by the Toll gene product. *Cell* 1985;42:791-798.
12. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell* 1996; 86:973-983.
13. Tauszig S, Jouanguy E, Hoffmann JUA, et al. Toll-related receptors and the control of antimicrobial peptide expression in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:10520-10525.
14. Williams MJ, Rodríguez A, Kimbrell DA, et al. The 18-wheeler mutation reveals complex antibacterial gene regulation in *Drosophila* host defense. *Embo J* 1997;16:6120-6130.
15. Gay NJ, Keith FJ. *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature* 1992;351:355-356.
16. DeLotto Y, DeLotto R. Proteolytic processing of the *Drosophila* Spatzle protein by easter generates a dimeric NGF-like molecule with ventralising activity. *Mech Dev* 1998;72:141-148.
17. Edwards DN, Towb P, Wassermann SA. An activity-dependent network of interactions links the Rel protein dorsal with its cytoplasmic regulators. *Development* 1997;124:3855-3864.
18. LeMosy EK, Hong CC, Hashimoto C. Signal transduction by a protease cascade. *Trends Cell Biol* 1999;9:102-107.
19. Geisler R, Bergmann A, Hiromi Y, et al. Cactus, a gene involved in dorsoventral pattern formation of *Drosophila*, is related to the 1 kappa B gene family of vertebrates. *Cell* 1992; 71:613-621.
20. Kidd S. Characterization of the *Drosophila* cactus locus and analysis of interactions between cactus and dorsal proteins. *Cell* 1992;71:623-635.
21. Taguchi T, Mitchman JL, Dower SK, et al. Chromosomal localization of TIL, a gene encoding a protein related to the *Drosophila* transmembrane receptor Toll, to human chromosome 4p14. *Genomics* 1996;32:486-488.
22. Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:394-397.
23. Rock FL, Hardiman G, Timans JC, et al. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:588-593.
24. Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, et al. TLR6: a novel member of an expanding Toll-like receptor family. *Gene* 1999;231:59-65.
25. Muzio M, Polentarutti N, Bosisio D, et al. Toll-like receptor family and signalling pathway. *Biochem Soc Trans* 2000;28:563-566.
26. Brightbill HD, Libraty DH, Krutzik SR, et al. Host defense mechanisms triggered by microbial lipoproteins through Toll-like receptors. *Science* 1999;285:732-736.
27. Schwander R, Dziarski R, Wesche H, et al. Peptidoglycan and lipoteichoic acid induced cell activation is mediated by Toll-like receptor 2. *J Biol Chem* 1999;274:17406-17409.
28. Alexopoulou L, Holt AC, Medzhitov R, et al. Recognition of double-stranded RNA and activation of NF-kappaB by Toll-like receptor 3. *Nature* 2001;413:732-738.
29. Hayashi F, Smith KD, Ozinsky A, et al. The innate immune response to bacterial flagellin is mediated by Toll-like receptor 5. *Nature* 2001;410:1099-1103.
30. Takeuchi O, Hosmino K, Kawai T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in recognition of Gram-negative and Gram-positive bacterial cell wall components. *Immunity* 1999;11:443-451.
31. Bauer S, Kirschning CJ, Hacker H, et al. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:9237-9242.
32. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990;249:1431-1433.
33. Haziot AA, Chen S, Ferrero E, et al. The monocyte differentiation antigen, CD14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage. *J Immunol* 1988;141:547-552.
34. Ziegler-Heitbrock HW, Ulevitch RJ. CD14: cell surface receptor and differentiation marker. *Immunol Today* 1993;14:121-125.
35. Frey EA, Miller DS, Jahr TG, et al. Soluble CD14 participates in the response of cells to lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1992;196:1665-1671.
36. Wright SD, Levin SM, Jong MT, et al. CR3 (CD11b/CD18) expresses one binding site for Arg-Gly-Asp-containing peptides and a second site for bacterial lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1989; 169:175-183.
37. Ingalls RR, Golenbock DT. CD11c/CD18, a transmembrane signaling receptor for lipopolysaccharide. *J Exp Med* 1995;181:1473-1479.
38. Perera PY, Mayadas TN, Takeuchi O, et al. CD11b/CD18 acts in concert with CD14 and toll-like receptor (TLR) 4 to elicit full lipopolysaccharide and taxol-inducible gene expression. *J Immunol* 2001;166:574-581.
39. Shimazu R, Akashi S, Ogata H, et al. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness on Toll-like receptor 4. *J Exp Med* 1999;189:1777-1782.
40. Schromm AB, Lien E, Henneke P, et al. Molecular genetic analysis of an endotoxin nonresponder mutant cell line: a point mutation in a conserved region of MD-2 abolishes endotoxin induced signaling. *J Exp Med* 2001;194:79-88.
41. Hotchkiss R, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *New Engl J Med* 2003;348:138-150.
42. Marik PE, Varon J. Sepsis: state of the art. *Disease-a-Month* 2001;47:463-530.
43. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling-regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med* 2000;28(Suppl):N3-N12.
44. Modlin RL, Brightbill HD, Godowski PJ. The Toll of innate immunity on microbial pathogens. *N Engl J Med* 1999;340:1834-1835.
45. Vasselon T, Detmers PA. Toll receptors: a central element in innate immune responses. *Infect Immun* 2002;70:1033-1041.
46. Underhill DM, Ozinsky A. Toll-like receptors: key mediators of microbe detection. *Curr Opin Immunol* 2002;14:103-110.
47. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity. *Shock* 2001;16:83-96.
48. Chuang T, Ulevitch RJ. Identification of hTLR10: a novel human Toll-like receptor preferentially expressed in immune cells. *Biochim Biophys Acta* 2001;1518:157-161.
49. Kaisho Tsuneyasu, Akira S. Toll-like receptors and their signaling mechanism in innate immunity. *Acta Odontol Scand* 2001;59:124-130.
50. Aliprantis AO, Yang R-B, et al. The apoptotic signaling pathway activated by Toll-like receptor 2. *EMBO* 2000;3:3325-3336.
51. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-1251.
52. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol* 2001;166:6952-6963.
53. Seki E, Tsutsui H, Nakano H, et al. Lipopolysaccharide-induced IL-18 secretion from murine Kupffer cells independently of myeloid differentiation factor 88 that is critically involved in induction of production of IL-12 and IL-1 beta. *J Immunol* 2001;166:2651-2657.
54. Arbibe L, Mira JP, Teusch N, et al. Toll-like receptor 2-mediated NF-kappa B activation requires a Rac1-dependent pathway. *Nat Immunol* 2000;1:533-540.
55. Papavassiliou AG. Transcription factors. *N Engl J Med* 1995;332:45-47.
56. Kuno K, Matsushima K. The IL-1 receptor signaling pathway. *Leukoc Biol* 1994;56:242-246.
57. Carrillo ER. Modulación genética de la respuesta inflamatoria sistémica en sepsis. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2001;15:92-95.

58. Baeuerle P, Baltimore D. NF- κ B: ten years after. *Cell* 1996;87:13-20.
59. Baeuerle P, Baltimore D. I κ B: a specific inhibitor of the NF- κ B transcription factor. *Science* 1998;281:540-545.
60. Kopp EB, Ghosh S. NF- κ B and Rel proteins in innate immunity. *Adv Immunol* 1995; 58:1-27
61. Bohrer H, Qiu F, Zimmermann T. Role of NF- κ B in the mortality of sepsis. *J Clin Invest* 1997;100:972-985.
62. Stuber F. Effects of genomic polymorphisms on the course of sepsis: is there a concept for gene therapy? *Am Soc Nephrol* 2001;(Suppl 17):S60-S64.12.
63. Carrillo ER, Núñez FN. Systemic inflammatory response syndrome: new concepts. *Gac Med Mex* 2001;137:127-134.
64. Haziot A, Ferrero E, Kontgen F, et al. Resistance to endotoxin shock and reduced dissemination of Gram-negative bacteria in CD14-deficient mice. *Immunity* 1996;407:4.
65. Haziot A, Ferrero E, Lin XY, et al. CD-14 deficient mice are exquisitely insensitive to the effects of LPS. *Prog Clin Biol Res* 1995;392:349.
66. Haziot A, Lin XY, Zhang F, et al. The induction of acute phase proteins by lipopolysaccharide uses a novel pathway that is CD14-independent. *J Immunol* 1998;160:2570.
67. Ingalls RR, Arnaout MA, Golenbock DT. Outside-in signaling by lipopolysaccharide through a tailless integrin. *J Immunol* 1997;159:433.
68. Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, et al. A novel polymorphism in the Toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun* 2000;68:6398-6401.
69. Qureshi ST, Lariviere L, Leveque G, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4). *J Exp Med* 1999;189:615-625.
70. Greisman SE, Young EJ, Carozza FA Jr. Mechanisms of endotoxin tolerance: V. Specificity of the early and late phases of pyrogenic tolerance. *J Immunol* 1969;103:1123-1236.
71. Milner KC. Patterns of endotoxin tolerance. *J Infect Dis* 1973;128(Suppl): 237-245.
72. Greisman SE, Hornick RB. Mechanisms of endotoxin tolerance with special reference to man. *J Infect Dis* 1973;128(Suppl):265-276.
73. West MA, Heagy W, Nieman K, et al. Signal transduction alterations in macrophage endotoxin tolerance: abnormal protein kinase C-zeta activation. *J Endo Res* 2000;6:134.
74. Nomura F, Akashi S, Sakao Y, et al. Cutting edge: endotoxin tolerance in luse peritoneal macrophages correlates with down-regulation of surface Toll-like receptor 4 expression. *J Immunol* 2000;164:3476-3479.
75. Yoza B, LaRue K, McCall C. Molecular mechanisms responsible for endotoxin tolerance. *Prog Clin Biol Res* 1998;397:209-215.
76. Cook JA. Molecular basis of endotoxin tolerance. *Ann N Y Acad Sci* 1998;851:426-428.
77. Seatter SC, Bennet T, Li MH, et al. Macrophage endotoxin tolerance: tumor necrosis factor and interleukin-1 regulation by lipopolysaccharide pretreatment. *Arch Surg* 1994;129:1263-1270.
78. Kraatz J, Clair L, Rodríguez JL, et al. Macrophage TNF secretion in endotoxin tolerance: role of SAPK, p38, and MAPK. *J Surg Res* 1999;83:158-164.
79. Sun S-C, Ganchi PA, Ballard DW, et al. NF- κ B controls expression of inhibitor I κ B α : evidence for an inducible autoregulatory pathway. *Science* 1993;259:1912-1915.
80. Cain BS, Tung TC. Endotoxin cross tolerance: another inflammatory preconditioning stimulus? *Crit Care Med* 2000;28:2164-2165.
81. Shahbazian LM, Jeevanandam M, Petersen SR. Release of proinflammatory cytokines by mitogen-stimulated peripheral blood mononuclear cells from critically ill multiple-trauma victims. *Metabolism* 1999;48:1397-1401.
82. Flach R, Majetschak M, Heukamp T, et al. Relation of *ex vivo* stimulated blood cytokine synthesis to post-traumatic sepsis. *Cytokine* 1999;11:173-178.
83. Haupt W, Fritzsche H, Hohenberger W, et al. Selective cytokine release induced by serum and separated plasma from septic patients. *Eur J Surg* 1996;162:769-776.
84. Majetschak M, Flach R, Heukamp T, et al. Regulation of whole blood tumor necrosis factor production upon endotoxin stimulation after severe blunt trauma. *J Trauma* 1997;43:880-887.
85. Fabian TC, Croce MA, Fabian MJ, et al. Reduced tumor necrosis factor production in endotoxin-spiked whole blood after trauma: experimental results and clinical correlation. *Surgery* 1995;118:63-72.
86. Keel M, Schrengelberger N, Steckholzer U, et al. Endotoxin tolerance after severe injury and its regulatory mechanisms. *J Trauma* 1996;41:430-438.
87. Ziegler-Heribrock HWL. Molecular mechanism in tolerance to lipopolysaccharide. *J Inflamm* 1995;45:13-26.
88. Kohler NG, Joly A. The involvement of an LPS inducible I kappa B kinase in endotoxin tolerance. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;232:602-607.
89. Shames BD, Meldrum DR, Selzman CH, et al. Increased levels of myocardial I kappa B-alpha protein promote tolerance to endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:H1084-H1091.

