

Artículo de revisión

Receptores tipo Toll en dermatología

Daniel Alcalá Pérez,* Valeria Montserrat Gómez Molinar,** Fermín Jurado Santa Cruz***

RESUMEN

Los receptores tipo Toll (TLRs) representan un grupo de reconocimiento de patrones moleculares ampliamente estudiados como parte esencial de la respuesta inmune innata y adaptativa, tanto en padecimientos de origen infeccioso como no infeccioso. Se han descrito aproximadamente 15 TLRs en mamíferos, de los cuales 10 se encuentran en humanos. La piel, al ser el primer órgano de defensa contra el medio externo, expresa TLRs en una gran variedad de células cutáneas, lo que favorece la respuesta inmune de esta línea de defensa. Al estudiar los TLRs, sabemos que se encuentran implicados en diversas enfermedades dermatológicas, como: acné, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica, LES (lupus eritematoso sistémico), micosis fungoide, sífilis, lepra, *Candida*, piocerias, virosis cutáneas, cáncer, por mencionar algunas, lo que abre el camino para el desarrollo de nuevas líneas terapéuticas.

Palabras clave: Receptores tipo Toll, TLRs en dermatología, TLRs y tratamiento.

ABSTRACT

With the study of TLR over the time, we know that they are involved in an endless number of dermatological conditions including: acne, rosacea, psoriasis, atopic dermatitis, SLE, mycosis fungoide, syphilis, leprosy, Candida, pyoderma viral, cancer, to name a few, and also in the developing new therapeutic lines. The Toll like receptors represent a group of pattern-recognition receptors, which have been widely studied as an essential component of the innate and adaptative immune response, both infectious and non-infectious entities. Currently about 15 TLRs have been described in mammalian; although, only 10 are related in humans. The skin, being the first organ of defense against the external environment; the TLRs are expressed in a variety of skin cells, encouraging the immune response of this defense line.

Key words: Toll like receptors, TLRs and dermatology, TLRs and treatment.

INTRODUCCIÓN

Los receptores tipo Toll (TLRs) pertenecen a la familia de proteínas transmembranales tipo I; son receptores de reconocimiento de patrones moleculares (PRR); participan en la respuesta inmune innata contra una gran variedad de microorganismos, así como en enfermedades inflamatorias y autoinmunes. En la piel tienen

una función muy relevante, ya que este órgano constituye la primera barrera contra diversos agentes. La activación de los TLR induce la producción de citocinas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y aumento en la expresión de las moléculas de adhesión, elementos funcionales en el sistema inmune innato y adaptativo.¹

HISTORIA

La palabra Toll viene del alemán que significa «fantástico» o «extraño». Se utilizó inicialmente por investigadores alemanes, quienes descubrieron que las moscas *Drosophila melanogaster*, con formas mutantes de esta proteína, tenían un fenotipo distorsionado, así como una alteración funcional antifúngica.² En 1997, Medzhitov et al descubrieron el primer receptor Toll en humanos, denominado TLR 4.³

* Jefe de Enseñanza.

** Residente de segundo año de Dermatología.

*** Director.

Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», SSDF.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medicgraphic.com/dermatologicopascua>

La importancia en la respuesta inmune fue reconocida inicialmente con el descubrimiento del papel de las vías Toll en *Drosophila*, donde los TLR intervenían en el desarrollo embrionario, así como en la capacidad para inducir una respuesta inmune innata con producción de péptidos antimicrobianos; posteriormente, también se identificaron en mamíferos.²

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Tienen un dominio extracelular constituido por 19 a 25 copias de repeticiones ricas en leucinas, que median el reconocimiento de PAMPs (*pathogen-associated molecular patterns*), un dominio transmembranal y uno intracelular semejante al receptor de IL-1 que regula la transducción de señales.⁴ Se encuentran en la superficie celular, en la membrana plasmática y en componentes intracelulares como en el retículo endoplásmico y endosomas.⁵

Hasta el momento, se han descrito en mamíferos 15 receptores tipo Toll, de los cuales 10 son los más frecuentes en humanos. Cada uno reconoce un PAMP específico. Se clasifican en subfamilias de acuerdo a sus características genéticas y comparten localización.^{1,6} La estimulación de éstos resulta en la activación de varias cascadas de señalización incluyendo la del factor nuclear κβ(NFκβ) con la producción de citocinas, quimiocinas, péptidos antimicrobianos y aumento en la expresión de moléculas de adhesión y coestimuladoras que participan en la respuesta inmune adaptativa (**Cuadro I y Figura 1**).

RECEPTORES TOLL EN LA PIEL

Tienen un papel importante en dermatología, ya que la piel es la primera línea de defensa contra el medio externo. La respuesta inmune cutánea, de manera

general, presenta una respuesta innata que participa en la inflamación cutánea, y la adquirida con acción en la respuesta de memoria contra antígenos externos encontrados en sitios con procesos infecciosos.¹

Los TLR actúan de manera inicial en la respuesta inmune innata y están expresados en una gran variedad de células cutáneas.^{1,6}

Queratinocitos. Expresan predominantemente TLR 1-3, 5, 6 y TLR9; responden a ligandos a través del NF-κβ, el cual induce la producción de IL-8, COX -2, ONSI.

TLR3 induce la maduración de células dendríticas con producción de TNF-α e IFN-I; TLR5 se encuentra predominantemente en la capa basal; TRL9 en estratos epidérmicos más diferenciados. La activación de TLR3 y 5 induce la producción de TNF-α, IL8, CCL20, CCL2 y CCL27, promoviendo reclutamiento de células T de memoria. TLR3 y 9 producen CXCL9 y 10, moléculas importantes para la activación de células T de memoria e inducen la producción de INF-I.⁷

Células de Langerhans. Expresan TLR1-10; sin embargo, responden más a TLR2, 3 y 7/8; inducen la producción de IL-8, IL-12 y TNF-α. TLR3 induce la producción de IFN-I.⁸ TLR7-8 unidos a sus ligandos aumentan la proliferación de células T en una reacción linfocitaria, así como aumento en la producción de IFN-γ, con lo cual se genera aumento en los niveles de RNAm, IL-12, IL-1β y TNF-α; TLR3, 7 y 8 participan en la respuesta inmune antiviral por IFN tipo I y II.

Macrófagos y células dendríticas. Expresan TLR1-10, predominantemente, TLRs1, 2, 4, 5 y 8. En un estudio se demostró que la estimulación de TLR en monocitos periféricos inducía rápidamente su diferenciación hacia macrófagos.⁹ Esta activación induce la producción de citocinas como TNF-α, IL-6 y aumento en la fagocitosis.

CUADRO I. SUBFAMILIAS DE TLRs, LOCALIZACIÓN Y SUS LIGANDOS.⁶

TLR	Localización	Ligando	Especie
TLR 1 y 2	Membrana	Triacil-lipopéptidos	Bacterias
TLR 2	Membrana	Zimosán	Hongos
TLR 3	Endosomas	ARN doble cadena	Virus
TLR 4	Membrana	LPS	Bacterias Gram (-)
TLR 5	Membrana	Flagelina	Bacterias
TLR 6 + TLR 2	Membrana	Diacil-lipopéptidos	Mycoplasma
TLR 7	Endosomas	ARN monocatenario	Virus, huésped
TLR 8	Endosomas	ARN monocatenario	Virus, huésped
TLR 9	Endosomas	ADN hemozoína	Bacterias, virus, plasmodium
TLR 10	Endosomas	Desconocido	Bacterias

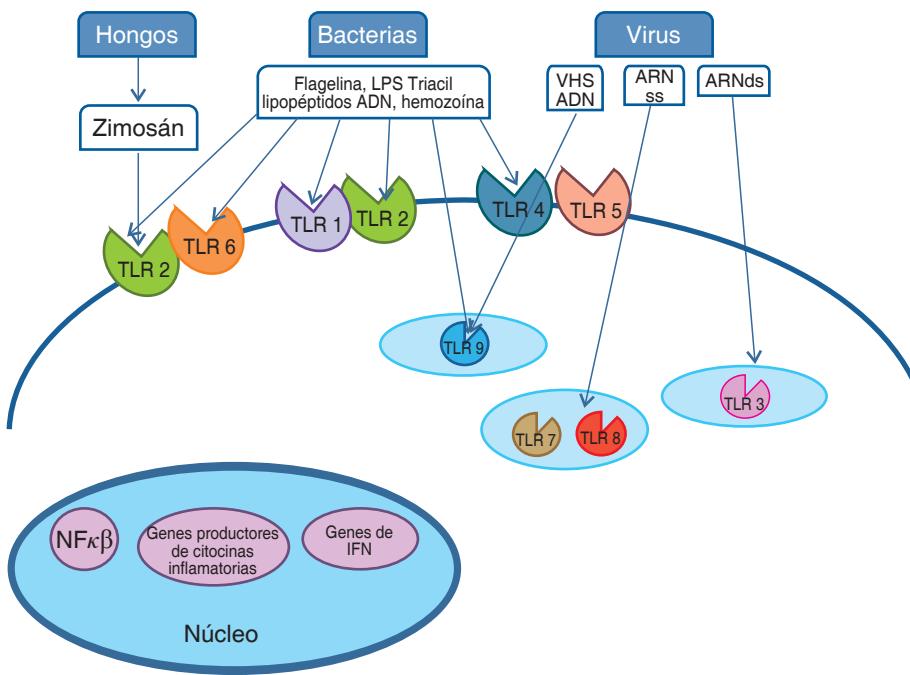


Figura 1.

Localización celular y ligandos de los TLRs.^{1,6}

Los TLR1 y 2 aumentan la expresión del receptor de vitamina D y de genes de la vitamina D-1 hidroxilasa con aumento en la producción de catelicidina (péptido antimicrobiano) y muerte intracelular de *M. tuberculosis*.¹⁰

Las células dendríticas inmaduras expresan TLR1, 2 y 3 que al unirse con sus ligandos activan su maduración, con producción posterior de IL-12 promoviendo la respuesta Th1. TLR3 aumenta la producción de IFN-I, lo que sugiere una función antiviral.⁷

Mastocitos. Expresan RNAm para la transcripción de TLR1-7 y 9; sin embargo, la activación de TLR3 y 9 resulta en la inhibición de adhesión de mastocitos a proteínas de matriz extracelular.¹¹ La activación de mastocitos por TLR3 inducida por acción viral produce IFN-I importante en los mecanismos de defensa contra infecciones bacterianas y virales.¹

Células endoteliales. Importantes en la detección de procesos infecciosos, favorecen el reclutamiento de células del sistema inmune y participan en el fenómeno de cicatrización. Expresan niveles altos de TLR4, con lo cual activan al NFκβ e inducen la producción de IL-8 por neutrófilos.¹²

Linfocitos T. Expresan RNAm para la transcripción de TLR 1-10, los cuales se ha postulado que controlan directamente la respuesta de las células T CD4, independientemente de las células presentadoras de antígenos; sin embargo, predominan los TLR2, 5, 8 y 9, cuya expresión da como resultado la proliferación de

células T y la producción de IFN-γ. Las células TCD4 se presentan en piel normal y en dermatosis inflamatorias de la piel, lo cual hace inferir que la activación directa de TLR en estas células contribuye a la activación celular, consiguiendo una respuesta inmune celular.¹³

Linfocitos B. Expresan TLR1-10, necesarios para respuesta mediada por células T cooperadoras, por la generación de anticuerpos contra antígenos específicos. La activación de TLR7 y 9 en células B contribuye a la generación de autoanticuerpos en las enfermedades autoinmunes.¹⁴

Melanocitos. Expresan TLR1, 2, 4 y 5 e inducen metaloproteínasas que participan en la biología de la pigmentación.⁵

Fibroblastos. En diversos estudios se ha demostrado que la activación de estas células con ligandos TLR2, 3, 4, 5 y 9 producen CXCL9, 10 y 11, importantes en el reclutamiento de células T y NK con promoción de respuesta Th1.¹⁵

Adipocitos. La unión del TLR4 con el ligando LPS, favorece el aumento en la producción de TNF-α e IL-6, citocinas activas en procesos inflamatorios.¹⁶

TLR EN ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Los TLR se han visto implicados en numerosas enfermedades dermatológicas como acné, rosácea, psoriasis, dermatitis atópica, lupus eritematoso sistémico, micosis

fungoide, sífilis, lepra, *Candida*, piódermias, virosis cutáneas, cáncer, úlceras, enfermedad de Behçet y dermatitis alérgica por contacto, entre otras⁶ (**Cuadro II**).

Participan de manera importante en la inducción del prurito, cicatrización hipertrófica y curación de heridas.¹⁷⁻²⁰

Psoriasis. El TLR1 se encuentra expresado en queratinocitos, células dendríticas dérmicas y epidérmicas de piel normal y psoriásica.²⁰ Aunque no existe consenso, en diferentes estudios se ha observado que en la piel de pacientes con psoriasis hay sobreexpresión de TLR2, 5 y 9, lo que propicia un ambiente inflamatorio; por otra parte, bajo el estímulo de fármacos como imiquimod se sobreexpresan TLR2 y 4, lo cual se ha relacionado con aumento de péptidos antimicrobianos y exacerbación de la psoriasis.^{21,25,26}

Lepra. Los TLR más relacionados son TLR1 y 2. En la lepra lepromatosa difusa existe polimorfismo de TLR2 con disminución de IL-2 e IFN-γ y aumento en los niveles de IL 10.²¹ Se ha demostrado que en la lepra tuberculoide existe mayor sobreexpresión de TLR1 y 2 que en la lepra lepromatosa.²² La activación de TLR2 en

células de Schwann ocasiona apoptosis, dando lugar a las alteraciones neurales en la lepra.²³

Acné. El TLR2 se encuentra expresado en macrófagos perifoliculares y peribulbales. La activación de éste por *P. acnes* induce una respuesta proinflamatoria mediada por monocitos que secretan IL-6, IL-8 e IL-12;²⁴ el uso de retinoides disminuye la expresión de TLR2 y su co-receptor CD14, por lo cual se fundamenta parte de su acción terapéutica antiinflamatoria.²⁵

Sífilis. Los lipopéptidos (LPs) producidos por *Treponema pallidum* son un estímulo importante para la proliferación de células inmunológicas. Se ha demostrado el papel de TLR2 como iniciador en la estimulación de células dendríticas induciendo la expresión de marcadores superficiales de maduración con aumento en la actividad de células T. Los LPs estimulan a los monocitos para la producción de IL-12 y moléculas coestimuladoras produciendo citocinas Th1. Los filamentos de los flagelos de la bacteria activan TLR5 ocasionando activación de NFκβ con la subsecuente activación de TNF-α.²⁶

Enfermedad de Lyme. Induce directamente NFκβ con producción de citocinas, expresión de moléculas de adhesión y generación de óxido nítrico. La respuesta mediada por TLR1 y 2 ocasiona la producción de citocinas proinflamatorias.

Dermatitis atópica. Fisiopatológicamente se considera secundaria a respuesta inmune Th2, con niveles disminuidos de péptidos antimicrobianos como HBD2 y catelicidina, así como un polimorfismo de TLR2 en pacientes con dermatitis atópica severa, sugiriendo que la alteración de TLR2 puede intervenir como exacerbante de la dermatitis atópica.²⁸

Candidiasis. El TLR2 reconoce los compuestos de fosfolipomanana de esta levadura y TLR4 los compuestos de polisacáridos de manana, ambos expresados en los queratinocitos, con un papel importante en la defensa del huésped contra *Candida*.

TLR2 y 4 activan NFκβ con destrucción de *Candida albicans*.

Lupus eritematoso sistémico (LES). Algunos estudios experimentales han demostrado que la expresión de TLR7 y 8 es importantes para el desarrollo de LES. TLR7 favorece la apoptosis celular en estos pacientes; el ligando de TLR8 estimula la producción de citocinas Th1 proinflamatorias en múltiples enfermedades autoinmunes. TLR9 participa en la producción de INF-α por células dendríticas plasmocitoides.^{29,30}

VHS y varicela zoster (VVZ). Se ha demostrado que TLR2 reconoce proteínas y lipopéptidos de la envoltura viral; además son capaces de activarse cuando los monocitos son infectados por el VVZ.

CUADRO II. ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS Y TLRs RELACIONADOS.

Enfermedad	TLR relacionado
Acné	TLR 2, 4
Psoriasis	TLR 1-4, 5, 9
Dermatitis atópica	TLR 2, 9
CBC	TLR 7-9
CEC	TLR 7 y 8
Melanoma	TLR 4, 7, 9
<i>S. aureus</i>	TLR 2, 6
<i>C. albicans</i>	TLR 2, 4
Herpes simple/varicela zoster	TLR 2, 3, 9
Verrugas/molusco contagioso	TLR 3, 7, 9
Enfermedad de Lyme	TLR 1/2 (heterodímeros), 4, 6
Lepra	TLR 1, 2
Sífilis	TLR 2, 4/5 heterodímero
Liquen plano	TLR 7 y 9
Sarcoidosis	TLR 2, 4
Enfermedad de Behçet	TLR 4, 6
LES	TLR 2, 7, 9
Esclerodermia	TLR 4
Melanoma	TLR 2, 3, 4, 7, 8
Vitíligo	TLR 2 y 4

TLR9 se encuentra en células dendríticas plasmocitoides y mieloides que reconocen e inician la producción de citocinas en respuesta al ADN viral.

Cáncer de piel. Cuando las células se encuentran expuestas a factores como la radiación UV, aumenta la producción de moléculas citoprotectoras conocidas como proteínas de choque térmico (HSPs), las cuales pueden activar células dendríticas al unirse con TLR 2 y TLR 4 estimulando la vía Toll/ IL-1 con síntesis subsecuente de IL-10 y TNF- α .^{31,32} Recientemente se ha demostrado que la función supresora de diferentes tipos de células T reguladoras se invierte a través de la señalización inducida con TLR8.³³

TLR EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

El tratamiento dirigido a la activación de TLR mejora la respuesta inmune del hospedero contra patógenos. Imiquimod (análogo TLR 7/8) fue el primer fármaco usado con ese objetivo; induce la producción de INF- α , TNF- α , IL-6, IL-12 por leucocitos, células dendríticas y macrófagos, así como la migración de linfocitos a linfonodos para la presentación de antígenos y promoción de respuesta inmune Th1. Aumenta la respuesta inmune celular al reclutar células T CD8, NK y macrófagos. Activa TLR 7 y 8. En el 2004 se usó para lesiones premalignas y malignas como queratosis actínicas y carcinoma basocelular. En el 2006 se demostró el efecto protector contra el daño provocado por la exposición a la luz UV mediada por TLR 7.

La loxobirina y la bropirimina son moléculas que actúan como ligandos de TLR 7; funcionan como agonistas de la respuesta inmune, potencian la actividad de células B, células T, células NK y macrófagos, generando la producción de IFN- β , IFN- γ , TNF- α , TNF- β , IL-1, IL-6 e IL12.³²

Se considera que la cloroquina, a bajas concentraciones, es capaz de inhibir los TLR 7-9, efecto importante en el tratamiento del LES.³³

Los oligodesoxinucleótidos sintéticos como PF-3512676, que contienen guanina-citocina se han identificado como activadores altamente potentes de la respuesta inmune innata y adaptativa al disparar la expresión de TLR 9 en células B y células dendríticas plasmocitoides. En un estudio fase I se utilizaron oligodesoxinucleótidos sintéticos en forma intralesional en pacientes con CBC y en metástasis cutáneas o subcutáneas de melanoma, logrando la regresión local del tumor en ambos casos.³⁴

Agentes terapéuticos

En el **cuadro III** se agrupan los fármacos y los TLRs con los que se relacionan, así como las dermatosis en las que han demostrado potencial terapéutico.^{5,32}

CONCLUSIONES

Los TLRs tienen un papel importante en el sistema inmune innato; su acción es predominante en enfermedades infecciosas, inflamatorias y cáncer. Se han visto implicados en una gran variedad de enfermedades

CUADRO III. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS AGONISTAS Y ANTAGONISTAS DE TLR.

Fármaco	TLR relacionado	Enfermedad blanco
Imidazoquinolinaminas: imiquimod, resiquimod	TLR 7	Verrugas genitales, CBC, queratosis actínicas
Inmunomoduladores: loxobirina, bropirimina	TLR 7	Cáncer de piel
Inhibidores de calcineurina: primecrolimus, tacrolimus	TLR 2/6, TLR 1, 3	Dermatitis atópica
Nicotinamida	TLR 2	Acné, penigoide ampolloso, necrobiosis lipoídica, dermatitis herpetiforme
Ácido transretinoico	TLR 2, 4	Acné
Adapaleno	TLR 2	Acné
Sales de zinc	TLR 2	Acné
Tosilcloramidato de sodio	TLR 4	Infecciones bacterianas
CpG-ODN	TLR 9	Melanoma

dermatológicas y no dermatológicas. Con los últimos avances, se han descrito nuevas funciones y con ellas se amplía el potencial terapéutico, en padecimientos como el cáncer de piel; sin embargo, queda un camino largo por recorrer en el descubrimiento de nuevas acciones de los TLRs.

BIBLIOGRAFÍA

- Miller LS, Modlin RL. Toll-like receptors in the skin. *Semin Immunopathol*. 2007; 29: 15-26.
- Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptative immunity. *Nature*. 1997; 338: 394-397.
- Lemaitre B, Nicholas E, Michaut L et al. The dorso ventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996; 86: 973-983.
- Kaisho T, Akira S. Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2006; 117: 979-987.
- Valins W, Amini S, Berman B. The expression of Toll-like receptors in dermatological diseases and the therapeutic effect of current and newer topical Toll-like receptor modulators. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010; 3: 20-29.
- Vanessa P, Anthony A, Toll-like receptors and dermatology, review. *International Journal of Dermatology*. 2009; 48: 558-570.
- Lebre MC, van der Aar AM, van BL, van Capel TM, Schuitemaker JH, Kapsenberg ML. Human keratinocytes express functional Toll-like receptor 3, 4, 5, and 9. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 331-341.
- Renn CN, Sanchez DJ, Ochoa MT, Legaspi AJ, Oh CK, Liu PT. TLR activation of Langerhans cell-like dendritic cells triggers an antiviral immune response. *J Immunol*. 2006; 177: 298-305.
- Krutzik SR, Tan B, Li H, Ochoa MT, Liu PT, Sharfstein SE. TLR activation triggers the rapid differentiation of monocytes into macrophages and dendritic cells. *Nat Med*. 2005; 11: 653-660.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311: 1770-1773.
- Kulka M, Metcalfe DD. TLR3 activation inhibits human mast cell attachment to fibronectin and vitronectin. *Mol Immunol*. 2006; 43: 1579-1586.
- Faure E, Equils O, Sieling PA, Thomas L, Zhang FX, Kirschning CJ. Bacterial lipopolysaccharide activates NF-kappaB through toll-like receptor 4 (TLR-4) in cultured human dermal endothelial cells. Differential expression of TLR-4 and TLR-2 in endothelial cells. *J Biol Chem*. 2000; 275: 11058-11063.
- Caron G, Duluc D, Fremaux I, Jeannin P, David C, Gascan H. Direct stimulation of human T cells via TLR5 and TLR7/8: flagellin and R-848 up-regulate proliferation and IFN-gamma production by memory CD4+ T cells. *J Immunol*. 2005; 175: 1551-1557.
- Lau CM, Broughton C, Tabor AS, Akira S, Flavell RA, Mamula MJ. RNA-associated autoantigens activate B cells by combined B cell antigen receptor/Toll-like receptor 7 engagement. *J Exp Med*. 2005; 202: 1171-1177.
- Proost P, Vynckier AK, Mahieu F, Put W, Grillet B, Struyf S, Wuyts A. Microbial Toll-like receptor ligands differentially regulate CXCL10/IP-10 expression in fibroblasts and mononuclear leukocytes in synergy with IFNgamma and provide a mechanism for enhanced synovial chemokine levels in septic arthritis. *Eur J Immunol*. 2003; 33: 3146-3153.
- Creely SJ, McTernan PG, Kusminski CM, Fisher FM, Khanolkar M, Evans M. Lipopolysaccharide activates an innate immune system response in human adipose tissue in obesity and type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006. DOI 10.1152/ajpendo.00302.2006
- Liu T, Xu ZZ, Park CK et al. Toll-like receptor 7 mediates pruritus. *Nat Neurosci*. 2010; 13: 1460-1462.
- Wang JF, Hori K, Ding J et al. Toll-like receptors expressed by dermal fibroblasts contribute to hypertrophic scarring. *J Cell Physiol*. 2011; 226: 1265-1273.
- Sato T, Yamamoto M, Shimosato T, Klinman DM. Accelerated wound healing mediated by activation of Toll-like receptor 9. *Wound Repair Regen*. 2010; 18: 586-593.
- Curry JL, Qin JZ, Bonish B, Carrick R, Bacon P, Panella J. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2003; 127: 178-186.
- Kang TJ, Lee SB, Chae GT. A polymorphism in the Toll like receptor 2 is associated with IL-12 production from monocyte in lepromatous leprosy. *Cytokine*. 2002; 20: 56-62.
- Krutzik SR, Ochoa MT, Sieling PA, Uematsu S, Ng YW, Legaspi A. Activation and regulation of Toll-like receptors 2 and 1 in human leprosy. *Nat Med*. 2003; 9: 525-532.
- Oliveira RB, Ochoa MT, Sieling PA et al. Expression of Toll-like receptor 2 on human Schwann cells: a mechanism of nerve damage in leprosy. *Infect Immun*. 2003; 71: 1427-1433.
- Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR et al. Activation of Toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002; 169: 1535-1541.
- Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol*. 2002; 169: 1535-1541.
- Moors MA, Li L, Mizel SB. Activation of interleukin-1 receptor-associated kinase by gram-negative flagellin. *Infect Immun*. 2001; 69: 4424-4429.
- Singh SK, Girschick HJ. Toll-like receptors in *Borrelia burgdorferi*-induced inflammation. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12: 705-717.
- Ahmad-Nejad P, Mrabet-Dahbi S, Breuer K, Klotz M, Werfel T. The toll-like receptor 2 R753Q polymorphism defines a subgroup of patients with atopic dermatitis having severe phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113: 565-567.
- Lovgren T, Eloranta ML, Bave U et al. Induction of interferon-alpha production in plasmacytoid dendritic cells by immune complexes containing nucleic acid release by necrotic or late apoptotic cells and lupus IgG. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1861-1872.
- Ghosh TK, Mickelson DJ, Fink J et al. Toll-like receptor(TLR) 2-9 agonists-induced cytokines and chemokines: I. Comparison with T cell receptor-induced responses. *Cell Immunol*. 2006; 243: 48-57.
- Vabulas RM, Wagner H, Schild H. Heat shock proteins as ligands of toll-like receptors. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002; 270: 169-184.
- Heil F, Ahmad-Nejad P, Hemmi H et al. The Toll-like receptor 7 (TLR7) specific stimulus loxoribine uncovers a strong relationship within the TLR7, 8 and 9 subfamily. *Eur J Immunol*. 2003; 3: 2987-2997.

33. Sun S, Rao NL, Venable J et al. TLR7/9 antagonists as therapeutics for immune-mediated inflammatory disorders. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2007; 6: 223-235.
34. Hofmann MA, Kors C, Audring H. Phase 1 evaluation of intralesionally injected TLR9-agonist PF-3512676 in patients with basal cell carcinoma or metastatic melanoma. *J Immunother*. 2008; 31: 520-527.

Correspondencia:

Dr. Fermín Jurado Santa Cruz.
Av. Vértiz 464,
Col. Buenos Aires,
Del. Cuauhtémoc, 06780 México, D.F., México.
E-mail: fermin_santac@yahoo.com.mx