

'Toll-like' receptoren en de betekenis voor de kliniek

W.J. Wiersinga en T. van der Poll

- De nieuw ontdekte klasse van 'toll-like' receptoren (TLR's) staat centraal in het complexe verdedigingsmechanisme tegen micro-organismen.
- TLR's herkennen als eerste potentiële pathogenen, initiëren de immuunrespons en vormen de cruciale link tussen het aangeboren en het verworven afweersysteem.
- Ook spelen zij een belangrijke rol bij de pathogenese van infectieziekten, diverse inflammatoire aandoeningen, zoals de ziekte van Crohn en atherosclerose, en mogelijk bij auto-immuunziekten.
- Frequent voorkomende mutaties in de genen coderend voor TLR's predisponeren voor ernstige infecties.
- De TLR's vormen een nieuw aangrijpingspunt bij de ontwikkeling van geneesmiddelen tegen diverse aandoeningen, zoals sepsis, astma, inflammatoire darmziekten en maligniteiten.
- Inmiddels zijn de eerste geneesmiddelen geregistreerd die inspelen op de TLR-functie.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:1150-5

De nieuw ontdekte klasse van 'toll-like' receptoren (TLR's) staat centraal in het complexe verdedigingsmechanisme tegen de enorme variëteit in micro-organismen waaraan mensen dagelijks blootgesteld worden.^{1, 2} Deze receptoren herkennen als eerste potentiële pathogenen en initiëren de immuunrespons. Niet alleen zijn TLR's essentieel voor de specifieke afweer tegen pathogene micro-organismen, ook bij op het eerste gezicht uiteenlopende inflammatoire aandoeningen zoals de ziekte van Crohn en atherosclerose spelen zij een rol. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de eerste klinische studies naar het gebruik van TLR-agonisten als therapeuticum reeds zijn uitgevoerd. De eerste resultaten lijken veelbelovend. In dit artikel bespreken wij de voor de ontstaansgeschiedenis van ziekten inzichtgevende en de voor de kliniek interessante gevolgen van de ontdekking van de TLR's.

ACHTERGROND

De immuunrespons op micro-organismen bestaat traditioneel gezien uit de aangeboren of specifieke afweer en de verworven of specifieke afweer. De verworven afweer wordt gereguleerd door T- en B-lymfocyten, die voor immunologische specificiteit en geheugen zorgen. De aangeboren afweer daarentegen werd tot voor kort beschouwd als zijnde specifiek. De afgelopen jaren is echter duidelijk geworden dat de aangeboren afweer op specifieke wijze bepaalde groepen micro-organismen kan herkennen. Bovendien hebben

we hier niet alleen te maken met de eerste verdedigingslinie tegen micro-organismen; de aangeboren afweer heeft ook een belangrijke functie bij de initiatie van de verworven afweer.

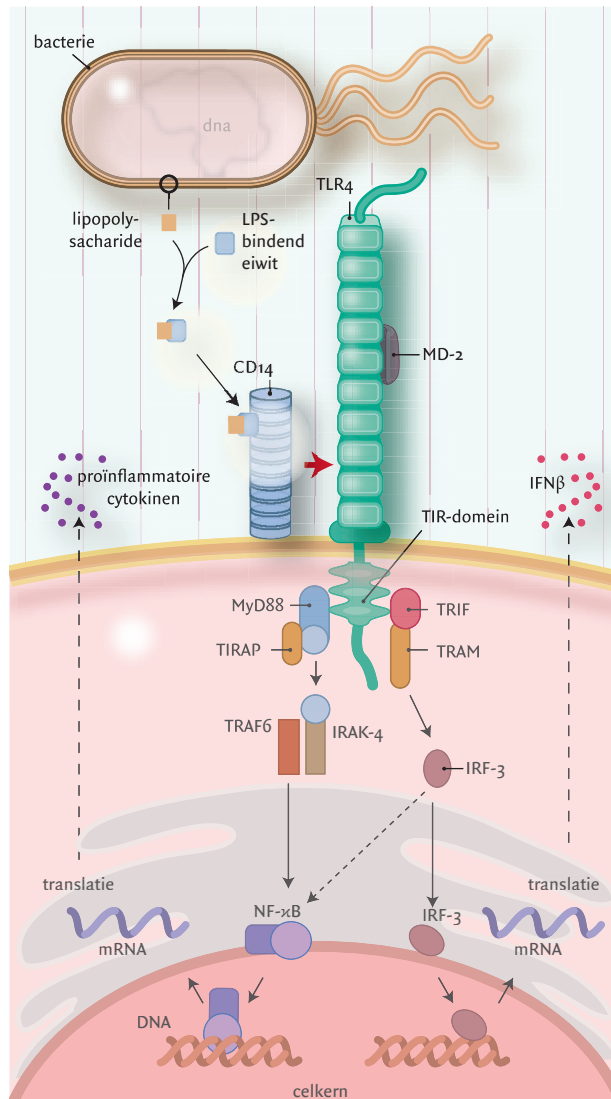
Het aangeboren immuunsysteem maakt onderscheid tussen pathogene cellen en lichaamseigen cellen door gebruik te maken van een speciale klasse van receptoren, die geconserveerde patronen op pathogenen herkent die niet in hogere eukaryoten aangetroffen worden. Deze motieven worden pathogeengeassocieerde moleculaire patronen (PAMP's) genoemd, terwijl hun bindingspartners op de cellen van het aangeboren immuunsysteem patroonherkende receptoren (PRR's) genoemd worden. Voorbeelden van PAMP's zijn lipopolysacharide (LPS), dat in de membraan van gramnegatieve bacteriën voorkomt, en lipoteichoïnezuur, dat in grampositieve bacteriën voorkomt.

De familie van de TLR's speelt een centrale rol als PRR bij de initiatie van de cellulaire aangeboren immuunrespons.³ De TLR's zijn oorspronkelijk ontdekt in de fruitvlieg *Drosophila* en zijn grotendeels geconserveerd gebleven tijdens de evolutie. Het intracellulaire deel van de verschillende TLR's vertoont grote homologie in een regio die ongeveer 200 aminozuren beslaat. Dit deel wordt wel het toll-interleukine-1-receptor (TIR)-domein genoemd en bepaalt dat de TLR's (samen met de interleukine-1-receptor) tot één familie behoren. TLR's vormen de essentiële verbinding tussen het extracellulaire compartiment, waar het eerste contact met micro-organismen en de herkenning daarvan plaatsvindt, en het intracellulaire compartiment, alwaar de signaaltransductiecascade gestart wordt die uiteindelijk leidt tot de cellulaire immuunrespons (figuur). Er zijn 11 verschillende TLR's in zoogdieren geïdentificeerd, die tezamen specifiek kunnen discrimineren tussen verschillende klassen van micro-organismen. De liganden voor 10 TLR's

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, Laboratorium voor Experimentele Interne Geneeskunde, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam.

Hr.W.J. Wiersinga, assistent-geneeskundige; hr.prof.dr.T. van der Poll, internist-infectioloog (beiden tevens: afd. Inwendige Geneeskunde).

Correspondentieadres: hr.W.J. Wiersinga (w.j.wiersinga@amc.uva.nl).



De signaalcascade van de 'toll-like' receptor (TLR), uitgewerkt voor het TLR4-complex. Binding van lipopolysaccharide (LPS), onderdeel van alle gramnegatieve bacteriën, aan CD14 leidt tot de associatie van CD14 met het TLR4-'myeloid differential protein'(MD)-2-complex. Activatie van TLR4 leidt tot activatie van de gehele 'nuclear factor'(NF)-κB-signalcascade. Dit kan via 2 routes: afhankelijk of onafhankelijk van de myeloïddifferentiatiefactor-88 (MyD88). MyD88 associeert met interleukine-1-receptorgeassocieerde kinase (IRAK). Het toll-interleukine-1-receptor(TIR)-domeinbevattend adaptoreiwit (TIRAP) speelt alleen in de MyD88-afhankelijke route van TLR4 (en in die van TLR2) een belangrijke rol. Via fosforyleringsstappen worden vervolgens tumornecrosefactor(TNF)-receptorgeassocieerde factor (TRAF) en NF-κB geactiveerd. De MyD88-onafhankelijke route loopt via TIR-domeinbevattend-adaptoreiwitinducerend interferon-(IFN)β (TRIF) en wordt gereguleerd door de fosforylering en nucleaire translocatie van IFN-regulerende factor 3 (IRF-3), wat resulteert in de vorming van het cytokine IFNβ en – met vertraging – de activering van NF-κB. (Ook TLR3 maakt gebruik van deze route.) Wanneer NF-κB in de nucleus vrijkomt, bindt het aan specifieke promotorsequenties, wat leidt tot de expressie van immunomodulatoire genen. Deze coderen onder meer voor proïnfammatoire cytokinen. De vrijkomende proïnfammatoire cytokinen zullen onder andere de T- en B-lymfocyten activeren, wat zal leiden tot een respons van het verworven immuunsysteem. In pathologische omstandigheden kan activatie ontsporen en tot bijvoorbeeld sepsis leiden. TRAM = TRIF-'related adaptor molecule'.

zijn beschreven. In het kort kan hierover het volgende gezegd worden: TLR1, -2, -4 en -6 zijn de receptoren voor de lipideachtige PAMP's (LPS is bijvoorbeeld de ligand voor TLR4), TLR3, -7, -8 en -9 zijn de receptoren voor nucleotidezuurbase-PAMP's (viraal dubbelstrengs-RNA is bijvoorbeeld de ligand voor TLR3) en TLR5 herkent bacterieel flagelline (tabel). De TLR's functioneren gezamenlijk als één systeem; verschillende kenmerken van een bacterie kunnen door meerdere TLR's herkend worden. *Escherichia coli* bijvoorbeeld is een gramnegatieve bacterie met meerdere PAMP's (peptidoglycaan, LPS, flagelline en bacterieel DNA), die door verschillende TLR's herkend worden (respectievelijk TLR2, -4, -5 en -9). De gezamenlijke activering van deze TLR's leidt tot de immuunrespons.¹

De intracellulaire herkenning van enkele pathogenen verloopt via een TLR-onafhankelijk systeem. De familie van nucleotidebindend-oligomerisatiedomeineiwitten (NOD's) is hierbij het belangrijkste voorbeeld. NOD's zijn PRR-eiwitten die bacteriële structuren zoals peptidoglycaan in het cytoplasma kunnen herkennen.⁴

UITGELICHT: HET TLR4-COMPLEX

De ontdekking van de functie van TLR4 in 1998 was een grote doorbraak in de immunologie.⁵ Sinds vele jaren werd gezocht naar het mechanisme waarmee LPS, bestanddeel van de buitenmembraan van gramnegatieve bacteriën en een krachtig ontstekingsinducerend agens, cellen activeert. Deze kennis werd van groot belang geacht voor inzicht in de pathogenese van shock en orgaanfalen bij gramnegatieve sepsis. In 1998 bleek TLR4 dé langgezochte LPS-receptor te zijn.

TLR4 is niet het enige eiwit dat een rol speelt bij de herkenning van LPS. LPS gaat eerst een binding aan met LPS-bindend eiwit, dat LPS overbrengt naar CD14. CD14 is een receptor op de celwand van monocyten, sommige granulocyten en geactiveerde B-cellen. MD-2 ('myeloid differential protein'), een ander met TLR4 geassocieerd eiwit, is nodig om het CD14-MD-2-TLR4-complex te activeren (zie de figuur). Binding van LPS aan CD14 leidt tot associatie van CD14 met MD-2 en TLR4. Wanneer TLR4 geactiveerd is, wordt het adaptoreiwit myeloïddifferentiatiefactor-88 (MyD88) gerekruteerd. MyD88 associeert met interleukine-receptorgeassocieerde kinase (IRAK).⁴ Via fosforylering van een aantal andere eiwitten wordt tenslotte 'nuclear factor'(NF)- κ B geactiveerd, hetgeen leidt tot de transcriptie van een heel scala aan ontstekingsgenen.¹ Aangezien ongeremde productie van inflammatoire cytokinen kan leiden tot ernstige systeemstoornissen zoals sepsis, is gereguleerde remming van de TLR-signaalcascade essentieel. Deze vindt gedeeltelijk plaats door negatieve terugkoppeling van IRAK (via IRAK-M) en MyD88 (via MyD88s).¹

Liganden voor 'toll-like' receptoren*

receptor	pathoogeen
TLR1 (met TLR2)	(myco)bacteriële triacyllipeptiden
TLR2	oplosbare bestanddelen van <i>Neisseria meningitidis</i> peptidoglycaan en lipoteichoïnezuur van grampositieve bacteriën atypische lipopolysacharide, onder andere van <i>Leptospira interrogans</i> zymosan van schimmels mycobacteriën bacteriële glycolipiden stresseiwitten†
TLR3	viraal dubbelstrengs-RNA
TLR4	lipopolysacharide van gramnegatieve bacteriën stresseiwitten† van <i>Chlamydia pneumoniae</i> stresseiwitten† van de gastheer fusieproteïne van respiratoir syncytieel virus
TLR5	bacterieel flagelline
TLR6 (met TLR2)	lipoteichoïnezuur van grampositieve bacteriën lipopeptiden van <i>Mycoplasma</i> -spp. zymosan van schimmels
TLR7	viraal enkelstrengs-RNA imidazoquinoline, broprimine en loxoribine (synthetisch)
TLR8	viraal enkelstrengs-RNA imidazoquinoline (synthetisch)
TLR9	bacterieel en viraal CpG-DNA
TLR10	nog onbekend
TLR11	uropathogene bacteriën

CpG-DNA = cytosine-guaninerijk DNA.

*Toll-like receptoren herkennen potentiële pathogenen en initiëren de immuunrespons. Het aangeboren immuunsysteem van de mens herkent deze pathogenen aan patronen die niet in eukaryoten worden aangetroffen.

†Stresseiwitten, ook wel 'heat shock'-eiwitten genoemd, komen in alle cellen voor en zijn van belang bij onder andere het transport van eiwitten in de cel. Bij hevige stress zoals hitte, koude of zuurstoftekort komen zij vrij. Wanneer zij op het celoppervlak tot expressie komen, spelen zij een rol bij de herkenning van zieke cellen door het immuunsysteem. Het zijn dus endogene liganden voor toll-like receptoren.

INFECTIEZIEKTEN

Een stoornis in het TLR-systeem leidt tot een inadequate immuunrespons; hetzij het uitblijven van een respons, hetzij een te hevige reactie. Daarbij is variatie tussen patiënten in de respons op dezelfde toxinen groot, en waarom de ene persoon wel en de andere geen ziekte ontwikkelt is vaak een raadsel. De aanwezigheid van mutaties in genen coderend voor TLR's en hun signaalcascade blijkt hier nu een van de oorzaken van te zijn. Polymorfismen in het gen dat codeert voor TLR4 zijn geassocieerd met een verlaagde respons op LPS.⁶ Tegelijkertijd blijken TLR4-genmutaties juist te predisponeren voor het ontwikkelen van septische shock met gramnegatieve bacteriën.⁷⁻⁸ Dit maakt het aannemelijk dat

de toegenomen vatbaarheid voor gramnegatieve sepsis bij patiënten met een mutatie in het TLR4-gen veroorzaakt wordt door een verminderde – en dus blijkbaar inadequate – respons op LPS. TLR4-mutaties komen relatief vaak voor. De gerapporteerde prevalentie in gezonde populaties ligt tussen de 6 en 11%.⁷⁻⁹ Ook zijn polymorfismen in het TLR2-gen gevonden, geassocieerd met infectie met *Mycobacterium leprae*¹⁰ en met een verhoogde gevoeligheid voor sepsis veroorzaakt door *Staphylococcus aureus*.¹¹

Recent werden de ziektegeschiedenissen beschreven van 3 kinderen met recidiverende, levensbedreigende pyogene infecties.¹² Deze kinderen waren niet aan elkaar verwant en hadden zeer zwakke immunoreacties op diverse stimuli. Nadat alle bekende primaire immuundeficiënties uitgesloten waren, bleken zij alle 3 een mutatie te hebben in het gen coderend voor IRAK-4. Waarschijnlijk zullen er in de komende jaren nog andere overerfbare deficiënties in de intracellulaire eiwitten van de TLR-cascade geïdentificeerd worden die gekoppeld zijn aan een immuundeficiënt fenotype. Zo krijgen ernstige infecties op de kinderleeftijd die eerst als idiopathisch werden geduid een nieuwe moleculaire verklaring.

Verandering van TLR-activiteit zou het beloop van sepsis in therapeutische zin kunnen beïnvloeden. CD14, TLR4 en MD-2 enerzijds en CD14, TLR2 en TLR6 anderzijds zijn potentiële aangrijpingspunten voor de behandeling van gramnegatieve respectievelijk grampositieve sepsis.¹³ Monoklonale antilichamen tegen CD14 worden reeds geëvalueerd in klinische fase-2-studies.^{13 14}

HART- EN VAATZIEKTEN: ATHEROSCLEROSE

Ook de ontstekingsprocessen die bij atherosclerose plaatsvinden blijken voor een deel gemedieerd te worden door de TLR4-NF- κ B-signaalcascade.⁹ Waar 'loss of function'-mutaties in het TLR4-gen het risico op acute en ernstige infecties vergroten, lijken zij juist een tegenovergesteld, beschermend effect te hebben op de ontwikkeling van atherosclerose.⁹ In een hypercholesterolemie-muizenmodel voor atherosclerose bleken muizen die het gen coderend voor het TLR-adaptoreiwit MyD88 misten een aanzienlijk verminderde periaortale plaqueformatie te hebben in vergelijking met 'wild-type'-controlemuizen.¹⁵ Hetzelfde gold voor muizen die het TLR4-gen misten. Een Nederlandse studie bij mannen met gedocumenteerd coronarialijden toonde een verband aan tussen het dragen van de TLR4-Asp299Gly-mutatie en het hebben van een verlaagd risico op cardiovasculaire accidenten. (Deze mutatie houdt in dat het aminozuur asparaginezuur (Asp) op positie 299 vervangen is door glycine (Gly).¹⁶) Ook bleek dat dragers van deze mutatie meer baat hadden bij de standaardbehandeling met pravastatine. Een mogelijke verklaring voor deze bevindingen ligt in het feit dat atherosclerose steeds meer als een chronische

inflammatoire aandoening wordt gezien, mogelijk mede veroorzaakt door een micro-organisme zoals *Chlamydia pneumoniae*.¹⁷ Het aangeboren immuunsysteem speelt hierin een dubbele rol: een efficiënte aangeboren immuunrespons zou in het begin van het inflammatoire ziekteproces voordelig kunnen zijn, maar kan gepaard gaan met vasculaire schade op de lange termijn.

INFLAMMATOIRE DARMZIEKTEN

Inflammatoire darmziekten worden veroorzaakt door een abnormale respons van het mucosale aangeboren immuunsysteem op de darmflora in een genetisch vatbare gastheer.¹⁸ Defecten in de TLR-afhankelijke gast-gastheerinteracties lijken hier medeverantwoordelijk voor te zijn. Het TLR4-Asp299Gly-polymorfisme is geassocieerd met de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis: in een Belgische cohort van patiënten met inflammatoire darmziekten (n = 611) was de allelfrequentie van het TLR4-Asp299Gly-polymorfisme statistisch significant hoger bij patiënten met de ziekte van Crohn (11%) en ulceratieve colitis (10%) in vergelijking met een controlepopulatie (5%).¹⁹

Opvallend is dat TLR4 normaal gesproken niet op het darmepitheel tot expressie komt. Waarschijnlijk is dit een evolutionair bepaald adaptatiemechanisme: het lichaam wil alle bacteriën in de darm simpelweg niet herkennen om zo een ontsteking, bijvoorbeeld een colitis, te vermijden. Men zou kunnen denken dat een mutatie in het TLR4-gen juist beschermend werkt tegen inflammatoire darmziekten; de TLR4-mutatie is immers geassocieerd met een verminderde respons op LPS.⁶ Echter, in het darmepitheel van patiënten met inflammatoire darmziekten wordt juist een verhoogde expressie van TLR2 en TLR4 gezien.²⁰ Dit, samen met het gegeven dat een intact TLR-systeem nodig is voor een adequate immuunrespons, kan er mede de verklaring voor zijn dat een stoornis in het TLR-systeem zorgt voor een inadequate respons op darmflora en zo leidt tot een ernstige ontstekingsreactie.¹⁹

TLR-AGONISTEN: MOGELIJK EEN NIEUWE KLASSE VAN GENEESMIDDELEN

Bij de ontwikkeling van geneesmiddelen die de immuunrespons beïnvloeden is altijd gekeken naar aangrijpingspunten in het specifieke immuunsysteem. Met succes: belangrijke geneesmiddelen die gebruikt worden bij transplantaties, auto-immuunziekten en kanker zijn zo ontwikkeld. Met de ontdekking van TLR's is er een heel nieuw scala aan mogelijkheden gekomen. Nieuwe geneesmiddelen die de werking van TLR's beïnvloeden worden onder meer ontwikkeld voor infectieziekten, tumoren en inflammatoire aandoeningen.^{21 22} Remming van de TLR-functie zou een gunstige invloed kunnen hebben op sepsis, exacerbaties van astma,

chronisch obstructief longlijden en chronische ontstekingsziekten. TLR-agonisten zouden gebruikt kunnen worden als vaccinadjuvans.²¹⁻²³

Een paar voorbeelden. Bij sepsis staan TLR's aan de basis van de ongecontroleerde respons van het immuunsysteem op een bacterie. In de betrokken ontstekingscascade zijn er tal van mogelijke aangrijpingspunten om dit proces te onderbreken. Recent onderzoek in een muizenmodel voor sepsis liet een aanzienlijke vermindering van de aan sepsis gerelateerde sterfte zien door selectieve blokkade van de TLR₂ na de toediening van grampositieve bacteriën.²⁴ Hoewel het om een diermodel gaat en de uiteindelijke therapeutische breedte – ofwel het tijdstip van toediening tijdens sepsis – waarschijnlijk cruciaal zal zijn, lijkt dit een veelbelovende nieuwe aanpak.

TLR₉ herkent een specifiek patroon van DNA-nucleotiden, namelijk ongemethyleerd cytosine-guaninerijk DNA (CpG-DNA), dat voorkomt bij bacteriën en virussen, maar niet bij de mens. Door synthetische CpG-sequenties te gebruiken die lijken op de sequenties in micro-organismen kan TLR₉ geactiveerd worden.²⁵ Het synthetische CpG wordt vervolgens als pathogeen herkend en een immuunrespons kan zo op gang gebracht worden. Door specifieke CpG-sequenties te produceren kan bijvoorbeeld de cytotoxische-T-celrespons geoptimaliseerd worden: een mogelijke focus bij kankerimmunotherapie.²⁶ Ook kan op deze wijze invloed uitgeoefend worden op het vrijkomende cytokineprofiel. Mogelijke toepassingen hiervan zijn het verhogen van de endogene productie van interferon- α bij de behandeling van hepatitis C of het manipuleren van de type-2-immuunrespons (anti-inflammatoir) bij de behandeling van astma en allergieën.²⁵

Imiquimod is een commercieel verkrijgbare synthetische ligand van TLR₇ en TLR₈ die reeds gebruikt wordt in de dermatologie voor de behandeling van genitale wratten, basaalcelcarcinoom en keratosis actinica.²⁷⁻²⁸ In Nederland is imiquimodcrème geregistreerd voor de lokale behandeling van uitwendige genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij volwassenen.

CONCLUSIE

TLR's vervullen een sleutelfunctie bij de herkenning van micro-organismen en vormen de link tussen het aangeboren en het verworven afweersysteem. Hun ontdekking heeft een grote leemte in de immunologie opgevuld. Vooraanstaande wetenschappers zien de TLR's zelfs als de belangrijkste van alle receptoren van het immuunsysteem.² Hoewel immuunresponsen uitermate complex zijn wanneer ze eenmaal in volle hevigheid geactiveerd zijn, heeft de ontdekking van TLR's aangetoond dat dergelijke reacties door een beperkt aantal receptoren in gang gezet kunnen worden.² Ook laten de TLR's zien dat het aangeboren afweersysteem, door het

ver ontwikkelde vermogen onderscheid te maken tussen eigen en niet-eigen eiwitten, veel specifiek is dan tot nu toe werd aangenomen.¹ De nog vaak gebruikte term 'aspecifieke afweer' lijkt dan ook niet langer bruikbaar.

Behalve bij infectieziekten hebben TLR's ook bij diverse inflammatoire aandoeningen, zoals atherosclerose en inflammatoire darmziekten, een belangrijke rol. De TLR's zijn een nieuw aangrijpingspunt in ons toenemend begrip van de pathogenese van diverse aandoeningen en in de zoektocht naar nieuwe geneesmiddelen. Hoewel we nog niet weten wat al deze kennis voor de individuele patiënt zal betekenen, zijn de resultaten, verkregen met de eerste geregistreerde geneesmiddelen die inspelen op de TLR-functie, bemoedigend.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: W.J. Wiersinga wordt ondersteund door de Stichting voor Wetenschappelijk Onderzoek van de Tropen (WOTRO).

Aanvaard op 12 november 2004

Literatuur

- 1 Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004;4:499-511.
- 2 Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signalling. *Nature* 2004;430:257-63.
- 3 Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway jr CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature* 1997;388:394-7.
- 4 Inohara N, Nunez G. NODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat Rev Immunol* 2003;3:371-82.
- 5 Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Huffel C van, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in TLR4 gene. *Science* 1998;282:2085-8.
- 6 Arbour NC, Lorenz E, Schutte BC, Zabner J, Kline JN, Jones M, et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. *Nat Genet* 2000;25:187-91.
- 7 Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Arch Intern Med* 2002;162:1028-32.
- 8 Agnese DM, Calvano JE, Hahn SJ, Coyle SM, Corbett SA, Calvano SE, et al. Human toll-like receptor 4 mutations but not CD14 polymorphisms are associated with an increased risk of gram-negative infections. *J Infect Dis* 2002;186:1522-5.
- 9 Kiechl S, Lorenz E, Reindl M, Wiedermann CJ, Oberhollenzer F, Bonora E, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med* 2002;347:185-92.
- 10 Bochud PY, Hawn TR, Aderem A. Cutting edge: a Toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol* 2003;170:3451-4.
- 11 Lorenz E, Mira JP, Cornish KL, Arbour NC, Schwartz DA. A novel polymorphism in the toll-like receptor 2 gene and its potential association with staphylococcal infection. *Infect Immun* 2000;68:6398-401.
- 12 Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003;299:2076-9.
- 13 Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003;326:262-6.

- 14 Reinhart K, Gluck T, Ligtenberg J, Tschaikowsky K, Bruining A, Bakker J, et al. CD14 receptor occupancy in severe sepsis: results of a phase I clinical trial with a recombinant chimeric CD14 monoclonal antibody (IC14). *Crit Care Med* 2004;32:1100-8.
- 15 Michelsen KS, Wong MH, Shah PK, Zhang W, Yano J, Doherty TM, et al. Lack of Toll-like receptor 4 or myeloid differentiation factor 88 reduces atherosclerosis and alters plaque phenotype in mice deficient in apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:10679-84.
- 16 Boekholdt SM, Agema WR, Peters RJ, Zwinderman AH, Wall EE van der, Reitsma PH, et al. Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events. Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *Circulation* 2003; 107:2416-21.
- 17 Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 18 Elson CO. Genes, microbes, and T cells – new therapeutic targets in Crohn’s disease. *N Engl J Med* 2002;346:614-6.
- 19 Franchimont D, Vermeire S, el Housni H, Pierik M, Steen K van, Gustot T, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004;53:987-92.
- 20 Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Webb G, Spottl T, Andus T, et al. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2002;122:1987-2000.
- 21 Ulevitch RJ. Therapeutics targeting the innate immune system. *Nat Rev Immunol* 2004;4:512-20.
- 22 O’Neill LA. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:396-403.
- 23 Pulendran B. Modulating vaccine responses with dendritic cells and Toll-like receptors. *Immunol Rev* 2004;199:227-50.
- 24 Meng G, Rutz M, Schiemann M, Metzger J, Grabiec A, Schwandner R, et al. Antagonistic antibody prevents toll-like receptor 2-driven lethal shock-like syndromes. *J Clin Invest* 2004;113:1473-81.
- 25 Krieg AM. CpG motifs: the active ingredient in bacterial extracts? *Nat Med* 2003;9:831-5.
- 26 Krieg AM. Antitumor applications of stimulating toll-like receptor 9 with CpG oligodeoxynucleotides. *Curr Oncol Rep* 2004;6:88-95.
- 27 Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002;138:1498-502.
- 28 Tran H, Moreno G, Shumack S. Imiquimod as a dermatological therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5:427-38.

Abstract

Toll-like receptors: the significance for medicine

- The recently-discovered class of toll-like receptors (TLRs) play an essential role in the complex defence system against microorganisms.
- TLRs are the first to detect potential pathogens, initiate immune responses and form the crucial link between the innate and acquired immune systems.
- TLRs also play an important role in the pathophysiology of infectious diseases, inflammatory diseases such as Crohn’s disease and atherosclerosis, and possibly play a role in autoimmune diseases.
- Common polymorphisms in TLR genes are associated with predisposition to severe infections.
- Drugs that target the TLRs offer new opportunities for the development of therapeutics against a wide variety of diseases such as sepsis syndrome, asthma, inflammatory-bowel diseases and cancer.
- The first drug that works by modulating the TLR response has already been registered.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:1150-5