

# IMMUNITÉ INNÉE ET RÉCEPTEURS TOLL

par

J.-L. IMLER\*

Toutes les espèces animales sont confrontées quotidiennement à un grand nombre de micro-organismes potentiellement dangereux. Le système immunitaire inné, commun à tous les animaux, permet de détecter ces micro-organismes grâce à une famille de récepteurs récemment caractérisés, les récepteurs Toll. Ces récepteurs contrôlent l'expression de molécules qui vont s'opposer aux agents infectieux, soit directement soit en permettant le recrutement et l'activation de cellules effectrices. En particulier, l'activation du système immunitaire adaptatif, qui est présent exclusivement chez les vertébrés, est contrôlée par les récepteurs Toll.

## RÉPONSES IMMUNITAIRES INNÉE ET ADAPTATIVE

Le système immunitaire des vertébrés est constitué de deux bras, l'immunité innée, et l'immunité adaptative ou spécifique. La recherche en immunologie a été dominée au cours des dernières décennies par les travaux portant sur la compréhension des mécanismes de l'immunité adaptative, et des progrès spectaculaires ont été accomplis. Le rôle des lymphocytes B et des lymphocytes T, et de leurs récepteurs des antigènes spécifiques a notamment été décrypté [1]. Au cours du développement de ces cellules, un mécanisme de recombinaison de gènes génère dans chaque lymphocyte un récepteur de l'antigène possédant un site de reconnaissance unique. L'infection induira ensuite une expansion clonale des lymphocytes dont les récepteurs reconnaissent un antigène exprimé par l'agent infectieux, permettant ainsi une réponse adaptée, ou spécifique, à ce germe. Les deux gènes codant pour la recombinaison site-spécifique impliquée dans les réarrangements des gènes codant pour les récepteurs des antigènes ont probablement été acquis suite

\* UPR9022 du CNRS, Institut de Biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg.

à l'infection de l'ancêtre commun de tous les vertébrés par un rétrotransposon qui s'est intégré dans un membre primitif de la famille des immunoglobulines.

Malgré sa très grande spécificité, le système adaptatif ne permet pas à lui seul de contrôler les infections. En effet, l'amplification clonale des lymphocytes naïfs et leur différenciation en cellules effectrices prennent plusieurs jours (3 à 5), alors que de nombreux agents infectieux ont des temps de génération qui peuvent n'être que de quelques dizaines de minutes. En outre, comme le sait tout biologiste ayant été amené à obtenir des anticorps chez un animal, l'injection d'un antigène pur ne permet pas d'obtenir une réponse significative, et il est nécessaire de lui adjoindre un adjuvant constitué d'un mélange d'extraits microbiens. En fait, chez tous les vertébrés, l'invasion par des micro-organismes est initialement combattue par des mécanismes de défense innée qui préexistent chez tous les individus et sont activés dans les minutes qui suivent l'infection. Les adjuvants qu'il est nécessaire d'injecter avec l'antigène pour obtenir une bonne réponse ont précisément pour fonction d'activer ce bras inné de la réponse immunitaire. Quoique les travaux de Metchnikoff à l'Institut Pasteur aient ouvert la voie dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, ce n'est que dans les dix dernières années que l'on a commencé à comprendre l'importance du système immunitaire inné qui, outre sa capacité à neutraliser les micro-organismes par la phagocytose et l'action de molécules comme les peptides antimicrobiens, le complexe de lyse du complément ou les radicaux libres, déclenche et oriente la réponse immunitaire adaptative en contrôlant l'expression de cytokines et des molécules costimulatrices CD80 et CD86 (fig. 1).

Les macrophages, cellules dendritiques, cellules NK qui opèrent en première ligne de la réponse innée sont activés par des motifs moléculaires conservés au sein de différents types de micro-organismes baptisés PAMP (*pathogen associated molecular pattern*) par Charlie Janeway [2]. Ces PAMP sont caractérisés par les trois propriétés suivantes : (i) ils sont absents des cellules de l'hôte ; (ii) ils sont communs à de nombreuses espèces de micro-organismes ce qui permet de reconnaître l'énorme diversité des microbes par un nombre restreint de récepteurs ; (iii) ils sont essentiels à la survie des micro-organismes, ce qui limite l'apparition de mutants échappant à la reconnaissance. Les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries à Gram négatif, les peptidoglycanes des bactéries à Gram positif, l'ARN double brin des virus ou encore les motifs d'ADN CpG non méthylés caractéristiques du génome des bactéries et de certains virus à ADN constituent des prototypes de PAMP bien connus. Dès 1989, C. Janeway a postulé l'existence de récepteurs, les *pattern recognition receptors* ou PRR reconnaissant ces PAMP et activant la réponse immunitaire [2]. L'identité moléculaire de ces récepteurs est cependant longtemps restée mystérieuse, et c'est l'étude de la réponse immunitaire dans un modèle animal très particulier, la mouche drosophile, qui a permis de mettre en évidence l'importance des récepteurs Toll [3].

## DÉCOUVERTE ET STRUCTURE DES RÉCEPTEURS TOLL

La drosophile est un modèle génétique puissant, pour lequel de nombreux outils génomiques et protéomiques sont disponibles, qui a fait ses preuves pour l'élucidation des mécanismes moléculaires contrôlant le développement, l'oncogenèse ou plus récemment les mécanismes de défense de l'hôte. Une des caractéristiques de la

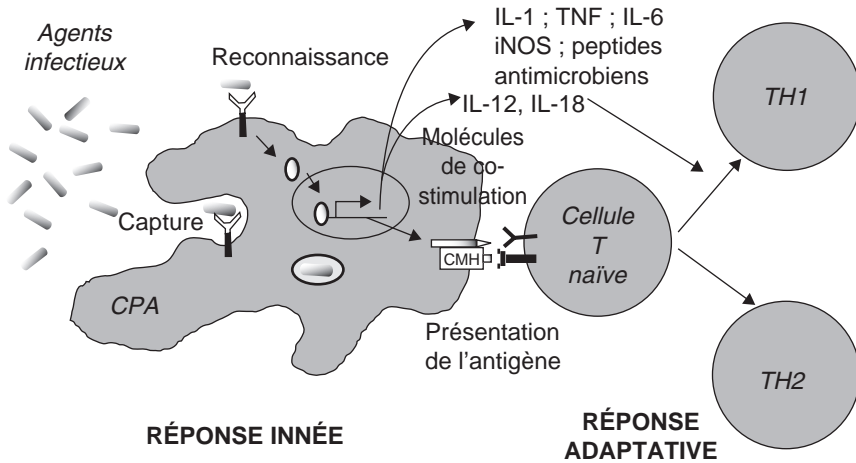


FIG. 1. — Les deux bras du système immunitaire des vertébrés.

La reconnaissance des agents infectieux par les cellules du système immunitaire inné (cellule présentatrice de l'antigène, CPA) induit la production de cytokines qui déclenchent l'inflammation (IL-1, TNF, IL-6) et de molécules effectrices (iNOS, peptides antimicrobiens). Les molécules de costimulation CD80 et CD86 et des cytokines telles que l'IL-12 ou l'IL-18 sont également induites, ce qui va permettre l'activation de lymphocytes exprimant un récepteur reconnaissant spécifiquement un antigène de l'agent infectieux et enclencher la réponse adaptative.

réponse immunitaire de la drosophile est la synthèse d'un cocktail de puissants peptides antimicrobiens en réponse à l'infection. Ces peptides inductibles, qui sont actifs contre des bactéries à Gram positif et/ou négatif ou des champignons, peuvent être utilisés comme marqueurs de la réponse immunitaire. L'analyse génétique de la régulation de l'expression des gènes codant pour ces peptides a mené à l'identification de deux voies de signalisation : la voie Toll, activée en réponse à des infections par des bactéries à Gram positif ou des champignons, qui contrôle notamment l'expression du peptide antifongique drosomycine ; et la voie IMD, activée par infections bactériennes à Gram négatif, et qui contrôle l'expression des gènes codant pour des peptides antibactériens comme la diptéricine [3]. Suite à la mise en évidence du rôle critique joué par le récepteur Toll chez la drosophile, une famille de 10 récepteurs apparentés à Toll, les *Toll-like receptors* (TLR1-10), a été identifiée chez les mammifères [4]. Ces récepteurs sont caractérisés par un domaine intracytoplasmique de 150 acides aminés environ, qu'ils partagent avec les membres de la famille du récepteur de l'interleukine 1 (IL-1R). Ce domaine est également présent dans les produits de plusieurs gènes de résistance à l'infection chez les plantes (gènes R), et a été baptisé domaine TIR (Toll/IL-1R/R). L'ectodomaine des récepteurs Toll est constitué de répétitions riches en leucines (motifs LRR), alors que celui des membres de la famille de l'IL-1R est constitué de trois domaines immunoglobulines [5]. Comme on pourrait s'y attendre sur la base de ces considérations structurales, les

TLR et les IL-1R activent des cibles communes en réponse à des signaux différents (PAMP pour les TLR, cytokines pour les IL-1R).

## ACTIVATION DES TLR

Il est très rapidement apparu que les TLR pouvaient fonctionner comme PRR. En effet, le clonage positionnel du locus responsable de l'hyposensibilité aux LPS des souris de la souche C3H/HeJ a révélé l'existence d'une mutation perte de fonction dans le gène *tlr4* [6]. Des expériences complémentaires ont permis d'établir que TLR4 était un composant essentiel du complexe récepteur au LPS. D'autres études, basées en particulier sur l'analyse du phénotype de souris chez lesquelles différents membres de la famille des TLR ont été inactivés ont montré que ces récepteurs sont impliqués dans la reconnaissance d'autres PAMP tels que les lipopeptides bactériens (TLR1, -2 et -6), les ARN double brin (TLR3), la flagelline (TLR5), ou encore les motifs CpG non méthylés (TLR9) (fig. 2 ; revu dans [7]). Certains TLR peuvent former des hétérodimères, ce qui leur permet d'élargir le spectre des molécules reconnues. Ainsi, l'activation cellulaire par les lipopeptides

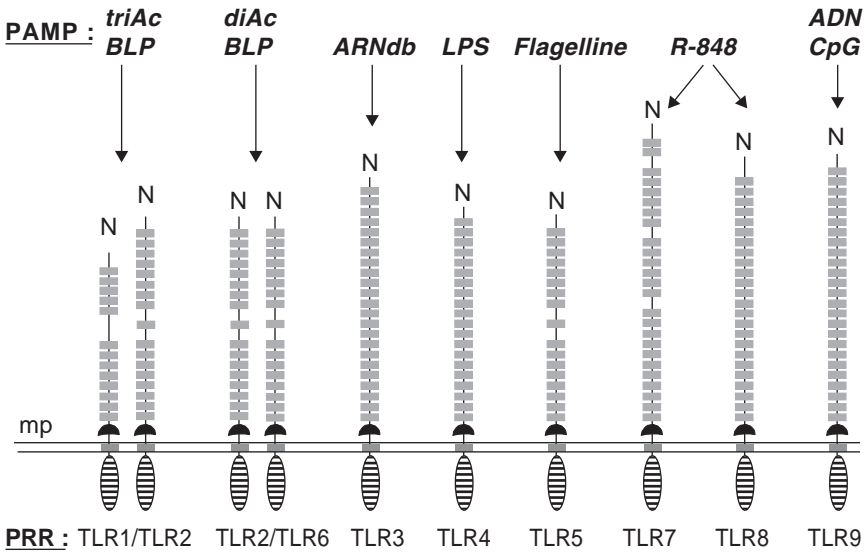


FIG. 2. — La famille des *Toll-like receptors* (TLR) chez les mammifères.

Les TLR sont des PRR membranaires (mp : membrane plasmique) dont les ectodomains sont composés de motifs LRR (rectangles) et de motifs flanquants riches en cystéine (demi-cercles). Leur domaine intracellulaire, le domaine TIR, est similaire à celui du récepteur de l'IL-1 (ovale). Les TLR sont activés sélectivement par différents types de PAMP, parmi lesquels des lipopeptides bactériens (BLP) di- ou triacylés, des lipopolysaccharides (LPS), des acides nucléiques (ARN double brin ou motif CpG d'ADN) ou des protéines (flagelline). TLR7 et TLR8 sont activés par des molécules de la famille des imidazoquinolines, comme le resiquimod ou R-848.

triacylés implique une association de TLR1 et TLR2, alors que la réponse aux lipopeptides diacylés implique un dimère TLR2/TLR6. D'autres TLR, comme TLR3, 4, 5 ou 9, peuvent fonctionner comme homodimères, mais pourraient avoir besoin de s'associer avec des molécules accessoires pour permettre une reconnaissance et une signalisation optimale. Le cas de TLR4 a été particulièrement bien étudié à cet égard, et on sait que ce récepteur doit s'associer à un facteur sécrété de 25 kDa, MD-2, pour atteindre la membrane plasmique et interagir avec le LPS. Le corécepteur CD14 est lui aussi associé à TLR4 au sein du complexe récepteur au LPS [5]. Bien que l'on n'ait pas encore identifié de PAMP impliqué dans l'activation de TLR7 et TLR8, il a été montré que ces récepteurs sont activés par des petites molécules de la famille des imidazoquinolines, qui activent une réponse antivirale. On peut donc supposer que ces récepteurs sont activés par des PAMP d'origine virale, comme TLR3 [7]. Ces données chez la souris semblent confirmées chez l'homme, comme l'illustre l'existence de polymorphismes dans les gènes codant hTLR2 ou hTLR4. Ces variants alléliques qui produisent des récepteurs hypoactifs ou inactifs sont associés à une sensibilité accrue à différents types d'agents infectieux [8-10].

Certaines données expérimentales suggèrent que les TLR pourraient aussi être activés par des ligands endogènes, comme certaines protéines de choc thermique ou peptides antimicrobiens, ou des fragments de molécules de la matrice extracellulaire, tels que les protéoglycanes, l'acide hyaluronique, ou la fibronectine. Ces résultats sont cependant à prendre avec précaution, la contamination potentielle de ces molécules (souvent produites sous forme recombinante) par des PAMP comme le LPS pouvant expliquer l'activation des TLR (voir [7]). En dépit de ces réserves, ces études sont intéressantes car elles suggèrent que les TLR pourraient être activés de façon coopérative par des molécules du non-soi et des molécules formées à la suite d'une dégradation tissulaire : une telle synergie pourrait expliquer comment le système inné établit une distinction entre microbes commensaux et infectieux, qui contiennent les mêmes PAMP [11, 12].

Malgré les importants progrès réalisés grâce à la génétique ces dernières années, il est important de noter qu'il subsiste de grandes incertitudes concernant les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activation des TLR. En particulier, il n'y a pas à l'heure actuelle de preuve biochimique solide que les TLR interagissent directement avec les PAMP. Chez la drosophile, il a par contre été montré que Toll est activé après fixation de la cytokine apparentée aux neurotrophines Spaetzle [13]. Dans ce modèle, la reconnaissance du non-soi infectieux se fait par des PRR solubles, comme la protéine de reconnaissance du peptidoglycane PGRP-SA [14], qui activent une cascade protéolytique menant au clivage de Spaetzle et à la formation d'un ligand actif pour le récepteur Toll.

## VOIES DE SIGNALISATION ACTIVÉES PAR LES TLR

Les TLR activent une voie de signalisation menant à l'activation des facteurs de transcription NF- $\kappa$ B et AP1, qui régulent l'expression inductible des cytokines inflammatoires comme le TNF $\alpha$ , l'IL-1 ou l'IL-6, et des molécules costimulatrices CD80 et CD86 [4]. Le domaine TIR joue un rôle critique dans cette activation, puisqu'une mutation ponctuelle dans les séquences codant ce domaine du récepteur

TLR4 (remplacement de la proline en position 712 par une histidine) bloque la réponse au LPS [6]. Les TLR (et IL-1R) interagissent par l'intermédiaire de ce domaine avec une molécule cytoplasmique contenant elle-même un domaine TIR, le facteur MyD88. Cette molécule contient un domaine de mort (DD : *Death domain*) aminoterminal par l'intermédiaire duquel elle interagit avec les sérine-thréonine kinases à domaine DD de la famille IRAK [15]. MyD88 fonctionne donc comme un adaptateur entre les récepteurs à domaine TIR et des kinases impliquées dans la signalisation en aval. Des études génétiques utilisant des souris déficientes pour le gène codant MyD88 ont confirmé que ce facteur joue un rôle essentiel dans l'induction NF- $\kappa$ B-dépendante des gènes codant pour le TNF $\alpha$  et l'IL-6. De façon plus surprenante, l'analyse de ces souris mutantes a également révélé l'existence d'une voie de signalisation indépendante de MyD88 en aval de certains TLR. En effet, l'induction de NF- $\kappa$ B (et AP1) par le LPS (TLR4) et les ARN double brin (TLR3) n'est pas abolie chez les souris MyD88<sup>-/-</sup>, mais seulement retardée. En outre, la maturation des cellules dendritiques n'est pas affectée quand les cellules déficientes en MyD88 sont stimulées avec du LPS ou des ARN double brin. L'induction d'une autre cytokine inflammatoire, l'IFN $\beta$ , par TLR3 et TLR4 implique également un mécanisme indépendant de MyD88. L'ensemble de ces données indique qu'il existe deux groupes de TLR, dont l'un (qui inclut TLR3 et TLR4) ne dépend pas entièrement de MyD88 pour la signalisation [16]. On sait à présent que TLR3 et TLR4 peuvent utiliser une autre molécule à domaine TIR, connue sous le nom de TRIF ou TICAM-1, pour activer NF- $\kappa$ B et AP1 (avec une cinétique plus lente que MyD88) et le facteur IRF3, qui régule l'expression de l'IFN $\beta$  [17, 18]. Deux autres molécules cytoplasmiques à domaine TIR sont impliquées dans la signalisation par certains TLR. La première, TIRAP ou MAL, fonctionne comme cofacteur de MyD88 en aval de TLR2 et TLR4, mais pas des autres TLR [19, 20]. La seconde, TRAM, fonctionne comme un cofacteur de TRIF en aval de TLR4 (mais pas de TLR3) [21]. La signalisation par les TLR implique donc un réseau complexe de molécules cytoplasmiques à domaine TIR (fig. 3).

En aval de MyD88, la kinase IRAK4 joue un rôle critique. Cette kinase s'auto-phosphoryle en réponse à l'activation des TLR, ce qui induit sa libération du complexe récepteur, et lui permet de venir interagir avec le facteur TRAF6 [22]. Cette molécule à domaine RING active alors les facteurs Uev1a et Ubc13 qui catalysent la polyubiquitination de TRAF6. Cette polyubiquitination est tout à fait particulière puisqu'elle implique une polymérisation de l'ubiquitine sur la lysine en position 63 (K63) et non sur la lysine en position 48, classiquement utilisée pour marquer les protéines dégradées par le protéasome [23]. La polyubiquitination de TRAF6 lui permet d'interagir et d'activer la sérine-thréonine kinase TAK1. Celle-ci phosphoryle alors et active les kinases IKK $\beta$  et MKK6. IKK $\beta$  fait partie d'un complexe de haut poids moléculaire qui contient également la sous-unité régulatrice essentielle IKK $\gamma$  ou NEMO. Cette kinase phosphoryle I $\kappa$ B, l'inhibiteur cytoplasmique de NF- $\kappa$ B, permettant ainsi le relargage du facteur de transcription et sa translocation nucléaire [24]. MKK6 phosphoryle quant à elle la kinase JNK, qui active AP1 (fig. 3A).

La voie d'activation d'IRF3 par TLR3 et TLR4 est moins bien caractérisée, mais elle implique les kinases IKK $\epsilon$  et TBK-1, qui font partie de la même famille que IKK $\beta$  [25, 26]. Ces kinases phosphorylent IRF3, permettant ainsi sa translocation nucléaire (fig. 3B). NF- $\kappa$ B, AP1 et IRF3 permettent alors la transcription des gènes

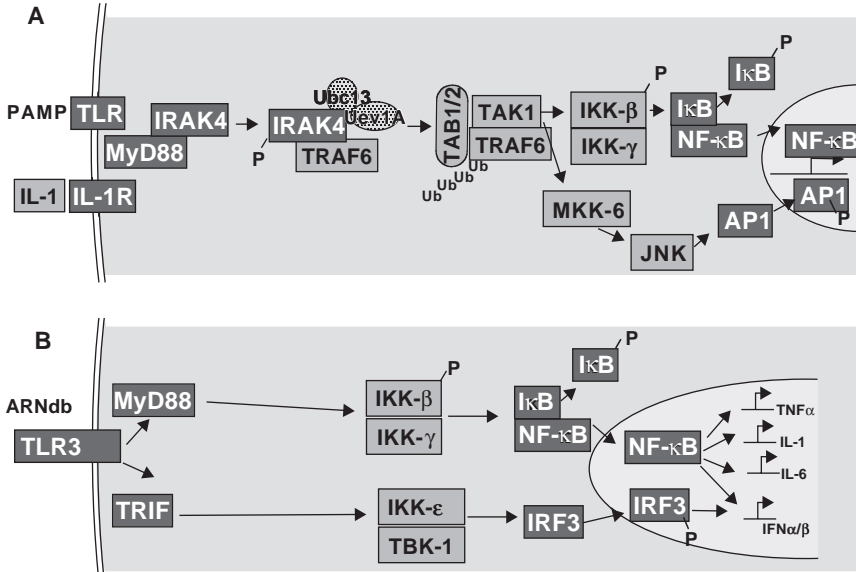


FIG. 3. — Les voies de signalisation induites par les TLR.

(A) Les TLR induisent une voie de signalisation commune, impliquant l'adaptateur MyD88 et activant les facteurs de transcription NF-κB et AP1. (B) Certains TLR comme TLR3 peuvent également induire une voie alternative impliquant TRIF, un autre adaptateur à domaine TIR, et activant le facteur de transcription IRF3. (Voir le texte pour les détails).

codant les molécules de l'inflammation (cytokines, iNOS, sélectine-E...) mais aussi les costimulateurs déclenchant l'induction de la réponse adaptative (CD40, CD80, CD86).

## LES TLR ET LA RÉPONSE ADAPTATIVE

Comme mentionné en introduction, une des fonctions de la réponse innée est d'initier et d'orienter la réponse immunitaire adaptative. Certains résultats récents montrent que les TLR participent effectivement à l'induction de la réponse adaptative, comme le suggère leur rôle essentiel dans l'immunité innée. Des études utilisant les souris MyD88<sup>-/-</sup> ont montré que ce facteur était essentiel pour l'induction d'une réponse adaptative à un antigène administré en présence d'adjuvant complet de Freund [27]. De façon surprenante cependant, la réponse humorale contrôlée par les cellules TH2 n'est pas affectée, et des anticorps d'isotype IgG1 et IgE dirigés contre la protéine injectée sont produits. D'autres études ont établi que l'induction d'une réponse TH1 ou TH2 dépendait en fait de la dose de PAMP utilisée. Il a en particulier été montré dans un modèle murin de sensibilisation à un antigène inhalé que le type de réponse adaptative induite dépend de la dose de LPS inhalée en même temps que l'antigène : des faibles doses de LPS déclenchent une réponse TH2 dans ce modèle, alors que des doses fortes induisent une réponse

TH1 [28]. Quelle que soit la dose de LPS utilisée, l'activation de la réponse adaptative nécessite un récepteur TLR4 fonctionnel. Ces données suggèrent que les TLR pourraient être impliqués dans des pathologies inflammatoires telles que l'asthme. Il est également apparent depuis peu qu'outre les cellules TH, le système inné et les TLR régulent aussi l'activité des cellules T régulatrices [29].

Les TLR pourraient donc jouer un rôle important dans la vaccination. Ainsi, une corrélation entre les faibles titres d'anticorps chez certains sujets suite à une vaccination avec la lipoprotéine OspA de *Borrelia burgdorferi* (l'agent de la maladie de Lyme) et l'absence de TLR1 à la surface des macrophages a été observée. Des études complémentaires utilisant des souris TLR1<sup>-/-</sup> ont permis de confirmer l'importance de ce récepteur pour la vaccination par OspA [30].

Finalement, les TLR pourraient également être impliqués dans des pathologies auto-immunes. Il a ainsi été montré que l'activation des lymphocytes B produisant une classe d'anticorps autoréactifs connus sous le nom de facteur rhumatoïde se fait en réponse à des complexes entre des IgG et la chromatine, et nécessite l'engagement à la fois du récepteur de l'antigène des cellules B (Ig membranaire) et d'un TLR, probablement TLR9 [31].

## CONCLUSION

En résumé, les TLR représentent une famille de récepteurs primordiaux régulant la réponse immunitaire. Depuis la découverte du rôle critique joué par Toll chez la drosophile en 1996, il a été clairement établi que les TLR contrôlent de multiples aspects de la réponse immunitaire, à la fois innée et adaptative. De ce fait, ces récepteurs sont potentiellement impliqués dans plusieurs types de pathologies affectant le système immunitaire, allant du choc septique à l'asthme ou aux maladies auto-immunes. Les TLR ou les voies de signalisation qu'ils activent représentent autant de cibles potentielles prometteuses pour des nouvelles thérapies contre ces maladies.

## BIBLIOGRAPHIE

1. JANEWAY CA Jr. How the immune system works to protect the host from infection : A personal view. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, **98**, 7461-7468.
2. JANEWAY CA Jr. Approaching the asymptote ? Evolution and revolution in immunology. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 1989, **54**, 1-13.
3. HOFFMANN J. The immune response of *Drosophila*. Nature, 2003, **426**, 33-38.
4. 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.
5. IMLER J, HOFFMANN JA. Toll receptors in innate immunity. Trends Cell Biol, 2001, **11**, 304-311.
6. POLTORAK A, HE X, SMIRNOVA I et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice : mutations in Tlr4 gene. Science, 1998, **282**, 2085-2088.
7. AKIRA S. Mammalian Toll-like receptors. Curr Opin Immunol, 2003, **15**, 5-11.
8. ARBOUR NC, LORENZ E, SCHUTTE BC et al. TLR4 mutations are associated with endotoxin hyporesponsiveness in humans. Nat Genet, 2000, **25**, 187-191.



9. BOCHUD PY, HAWN TR, ADEREM A. A toll-like receptor 2 polymorphism that is associated with lepromatous leprosy is unable to mediate mycobacterial signaling. *J Immunol*, 2003, **170**, 3451-3454.
10. KIECHL S, LORENZ E, REINDL M et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and atherogenesis. *N Engl J Med*, 2002, **347**, 185-192.
11. MATZINGER P. The danger model : a renewed sense of self. *Science*, 2002, **296**, 301-305.
12. MEDZHITOV R, JANEWAY CA Jr. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science*, 2002, **296**, 298-300.
13. WEBER AN, TAUSZI G, DELAMASURE S et al. Binding of the Drosophila cytokine Spaetzle to Toll is direct and establishes signaling. *Nat Immunol*, 2003, **4**, 794-800.
14. MICHEL T, REICHHART JM, HOFFMANN JA et al. Drosophila Toll is activated by Gram-positive bacteria through a circulating peptidoglycan recognition protein. *Nature*, 2001, **414**, 756-759.
15. JANSSENS S, BEYAERT R. A universal role for MyD88 in TLR/IL-1R-mediated signaling. *Trends Biochem Sci*, 2002, **27**, 474-482.
16. IMLER JL, HOFFMANN JA. Toll signaling : the TIReless quest for specificity. *Nat Immunol*, 2003, **4**, 105-106.
17. HOEBE K, DU X, GEORGEL P et al. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling. *Nature*, 2003, **424**, 743-748.
18. YAMAMOTO M, SATO S, HEMMI H et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*, 2003, **301**, 640-643.
19. HORNG T, BARTON GM, FLAVELL RA et al. The adaptor molecule TIRAP provides signalling specificity for Toll-like receptors. *Nature*, 2002, **420**, 329-333.
20. YAMAMOTO M, SATO S, HEMMI H et al. Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4. *Nature*, 2002, **420**, 324-329.
21. YAMAMOTO M, SATO S, HEMMI H et al. TRAM is specifically involved in the Toll-like receptor 4-mediated MyD88-independent signaling pathway. *Nat Immunol*, 2003, **4**, 1144-1150.
22. SUZUKI N, SUZUKI S, YEH W. IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity. *Trends Immunol*, 2002, **23**, 503-506.
23. WILKINSON KD. Signal transduction : aspirin, ubiquitin and cancer. *Nature*, 2003, **424**, 738-739.
24. ISRAEL A. Signal transduction : a regulator branches out. *Nature*, 2003, **423**, 596-597.
25. FITZGERALD KA, MCWHIRTER SM, FAIA KL et al. IKKepsilon and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway. *Nat Immunol*, 2003, **4**, 491-496.
26. SHARMA S, TENOEVEER BR, GRANDVAUX N et al. Triggering the interferon antiviral response through an IKK-related pathway. *Science*, 2003, **300**, 1148-1151.
27. SCHNARE M, BARTON GM, HOLT AC. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol*, 2001, **2**, 947-950.
28. EISENBARTH SC, PIGGOTT DA, HULEATT JW. Lipopolysaccharide-enhanced, Toll-like Receptor 4-dependent T Helper Cell Type 2 Responses to Inhaled Antigen. *J Exp Med*, 2002, **196**, 1645-1651.
29. PASARE C, MEDZHITOV R. Toll pathway-dependent blockade of CD4+CD25+ T cell-mediated suppression by dendritic cells. *Science*, 2003, **299**, 1033-1036.
30. ALEXOPOULOU L, THOMAS V, SCHNARE M et al. Hyporesponsiveness to vaccination with *Borrelia burgdorferi* OspA in humans and in TLR1- and TLR2-deficient mice. *Nat Med*, 2002, **8**, 878-884.
31. LEADBETTER EA, RIFKIN IR, HOHLBAUM AM et al. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors. *Nature*, 2002, **416**, 603-607.