

Stanični obrambeni mehanizmi od patogena

Mujanović, Paula

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:625048>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-31**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Paula Mujanović

Stanični obrambeni mehanizmi od patogena

Završni rad

Zagreb, 2024.

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Paula Mujanović

**Cellular defense mechanisms against
pathogens**

Bachelor thesis

Zagreb, 2024.

Ovaj završni rad je izrađen u sklopu studijskog programa Biologije na Zavodu za molekularnu biologiju Biološkog odsjeka Prirodoslovno-matematičkog fakulteta u Zagrebu, pod mentorstvom prof. dr. sc. Maje Matulić.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Sveučilište u Zagrebu
Prirodoslovno-matematički fakultet
Biološki odsjek

Završni rad

Stanični obrambeni mehanizmi od patogena

Paula Mujanović

Rooseveltov trg 6, 10000 Zagreb, Hrvatska

Imunološki sustav pruža organizmima zaštitu od brojnih patogena kojima su kontinuirano izloženi. Njegova osnovna uloga je prepoznati i uništiti sve molekule koje bi mogle naštetiti zdravlju domaćina, pri čemu imunski odgovor može biti urođeni (nespecifični) ili adaptivni (specifični). Stanice urođenog imunološkog sustava predstavljaju prvu liniju obrane pri kontaktu sa stranim česticama. Iz tog razloga na svojoj površini, ali i u intracelularnim prostorima, imaju velik broj receptora za prepoznavanje uzoraka kojima detektiraju molekularne obrasce povezane s patogenima i oštećenjem tkiva – specifične molekule koje ukazuju na kontaminaciju stanice. Navedeni receptori dijele se na nekoliko skupina: TLR, CLR, NLR, ALR, RLR i cGAS, a prema položaju u stanici mogu biti membranski i citoplazmatski. Njihova aktivnost u organizmu pokreće signalne puteve kojima nastaju upalni medijatori poput citokina i antimikrobnih peptida. U tim procesima surađuju s raznim drugim molekulama kao što su adaptorski proteini, kinaze i transkripcijski faktori. Iako su receptori za prepoznavanje uzoraka vrlo važna komponenta imunološkog sustava, uočeno je da su njihove mutacije povezane s tumorigenezom i mnogim autoimunim bolestima. Međutim, upravo zbog tih svojstava ovi stanični senzori omogućuju razvoj novih, djelotvornijih terapija za liječenje navedenih oboljenja pa nastavljaju biti aktualna tema znanstvenih istraživanja.

Ključne riječi: imunski odgovor, TLR, NLR, cGAS, signalni putevi, upalni medijatori
(33 stranice, 12 slika, 1 tablica, 106 literaturnih navoda, jezik izvornika: hrvatski)

Rad je pohranjen u Središnjoj biološkoj knjižnici

Mentor: prof. dr. sc. Maja Matulić

BASIC DOCUMENTATION CARD

University of Zagreb
Faculty of Science
Department of Biology

Bachelor thesis

Cellular defense mechanisms against pathogens

Paula Mujanović

Rooseveltova trg 6, 10000 Zagreb, Croatia

The immune system provides organisms with protection against many pathogens to which they are continuously exposed. Its main role is to recognize and eliminate all molecules that might harm the host's health, with the immune response being either innate (non-specific) or adaptive (specific). Innate immune cells are the first line of defense when encountering foreign particles. Consequently, they have many pattern recognition receptors on their surface and within intracellular spaces, which detect molecular patterns associated with pathogens and tissue damage – specific molecules that signal cellular contamination. These receptors are classified into several groups: TLR, CLR, NLR, ALR, RLR and cGAS, and can be membrane-bound or cytoplasmic. Their activity initiates signaling pathways that result in the production of inflammatory mediators, including cytokines and antimicrobial peptides. They also interact with various other molecules, such as adaptor proteins, kinases and transcription factors. Although pattern recognition receptors are an important component of the immune system, it has been observed that their mutations are associated with tumorigenesis and numerous autoimmune diseases. However, due to these characteristics, these cellular sensors enable the development of new, more effective therapies for the treatment of the aforementioned conditions, thus they remain a current topic in scientific research.

Keywords: immune response, TLR, NLR, cGAS, signaling pathways, inflammatory mediators
(33 pages, 12 figures, 1 table, 106 references, original in: Croatian)

Thesis is deposited in Central Biological Library.

Mentor: prof. dr. sc. Maja Matulić

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Imunosni odgovor organizma	2
3. Mehanizam djelovanja receptora za prepoznavanje uzoraka	5
4. Membranski receptori	6
4.1. Receptori TLR	7
4.2. Receptori CLR	11
5. Citoplazmatski receptori.....	14
5.1. Receptori NLR.....	14
5.2. Receptori RLR	18
5.3. Receptori ALR.....	21
5.4. Sintaza cGMP-AMP	24
6. Zaključak	27
7. Literatura	28

Kratice:

- AIM2 – protein induciran interferonom odsutan u melanomu 2
- ALR – receptor sličan molekuli AIM-2
- AMP – antimikrobni peptidi
- AP-1 – aktivacijski protein 1
- ASC – protein povezan s apoptozom koji sadrži domenu CARD
- BCL10 – B-stanični limfom 10
- CARD – domena za aktivaciju i regrutaciju kaspaze
- CD – klasteri diferencijacije
- cGAMP – ciklički gvanozin monofosfat – adenozin monofosfat
- cGAS – sintaza cikličkog gvanozin monofosfat – adenozin monofosfata
- CLR – lektinski receptori tipa C
- CRD – domena za prepoznavanje ugljikohidrata
- CTLD – domena slična lektinu tipa C
- DAMPs – molekularni obrasci povezani s oštećenjem tkiva
- DCIR – imunoreceptor dendritičnih stanica
- ERK – kinaza regulirana izvanstaničnim signalima
- HMGB1 – B1 protein grupe visoke mobilnosti
- IFI16 – interferon-gama inducibilni protein 16
- IFN – interferon
- IKK – kinaza I κ B
- IL – interleukin
- IRAK – kinaza povezana s receptorom interleukina 1
- IRF – faktor regulacije interferona
- ITAM – imunoreceptorski aktivacijski motiv temeljen na tirozinu
- ITIM – imunoreceptorski inhibicijski motiv temeljen na tirozinu
- JNK – c-Jun N-terminalna kinaza
- LRR – ponavljajući sljedovi bogati leucinom

MALT1 – translokacijski protein limfoidnog tkiva povezan sa sluznicom 1

MAPK – protein kinaze aktivirane mitogenom

MAVS – mitohondrijski antivirusni signalni protein

MDA5 – melanom diferencijacijski antigen 5

MICL – mijeloidni inhibitorski receptor sličan lektinu tipa C

MyD88 – protein primarnog odgovora mijeloidne diferencijacije 88

NF- κ B – nuklearni faktor kappa B

NLR – receptor sličan molekuli NOD

NOD – domena za vezanje i oligomerizaciju nukleotida

PAMPs – molekularni obrasci povezani s patogenima

PRR – receptor za prepoznavanje uzoraka

PYD – pirinska domena

RIG-I – receptor induciran retinoičnom kiselinom I

RIP – protein kinaza koja stupa u reakciju s receptorom

RLR – receptor sličan molekuli RIG-1

SHP – fosfataza koja sadrži Src homologijsku domenu 2

STAT1 α – prenositelj signala i aktivator transkripcije 1 α

STING – stimulator gena za interferone

TAB – protein koji se veže na TAK1

TAK1 – kinaza 1 aktivirana faktorom rasta β

TBK1 – kinaza 1 koja se veže za TANK

TIR – receptorska domena Toll/interleukin-1

TIRAP – adaptorski protein koji sadrži domenu TIR

TLR – receptor sličan molekuli Toll

TNF – faktor tumorske nekroze

TRAF – faktor povezan s receptorom TNF

TRAM – adaptorska molekula slična TRIF-u

TRIF – adaptorski protein s domenom TIR koji inducira interferon

1. Uvod

Neprestana izloženost organizama brojnim virusima, bakterijama, parazitima i drugim patogenima rezultirala je razvojem imunološkog sustava kao zaštitnog mehanizma. Imunosni odgovor predstavlja kompleksan sustav obrane od takvih patogena. Čine ga primarni (koštana srž i timus) i sekundarni limfoidni organi (slezena i limfni čvorovi) te brojne stanice i molekule poput citokina i kemokina koje zajedničkim djelovanjem omogućuju učinkovito prepoznavanje i eliminaciju potencijalno štetnih agensa. Imunološki sustav dijeli se na urođeni (nespecifični) i adaptivni (specifični) imunitet. Urođeni imunitet je prva linija obrane organizma od infekcije patogenom i njegovo je djelovanje brzo – nekoliko sati ili čak minuta, ali nije specifičan i ne pruža dugotrajnu zaštitu. Čine ga fizičke barijere poput kože i sluznice te razne stanice kao što su makrofagi, neutrofil i dendritične stanice. Adaptivni imunitet djeluje sporije, ali pruža dugoročnu zaštitu organizma pamćenjem specifičnog patogena. Takav mehanizam stanične memorije omogućuje provođenje preciznijih i djelotvornijih obrambenih procesa u slučaju ponovne izloženosti infektivnom agensu. Prvenstveno ga čine B i T limfociti. B limfociti imaju ulogu stvaranja protutijela dok T limfociti citotoksičnim djelovanjem uništavaju zaražene stanice ili pomažu u regulaciji imunosnog odgovora.

Imunologija se kao grana znanosti počela razvijati kada je liječnik Edward Jenner 1796. godine došao do saznanja da cijepljenje virusom kravljih boginja pruža ljudima zaštitu od velikih boginja. Tim otkrićem cjepiva su postala jedno od najznačajnijih postignuća u medicini i imaju vrlo važnu ulogu u prevenciji zaraznih bolesti. Osim uloge u zaštiti organizma, imunološki sustav također ima antitumorogenu funkciju. Prepoznaje i uništava nenormalne ili mutirane stanice domaćina koje bi mogle rezultirati razvojem tumora.

Genetički i epigenetički čimbenici značajno utječu na učinkovitost i uspješnost imunološkog sustava u obrani organizma. Mutacije i polimorfizmi gena mogu promijeniti funkciju određenih receptora ili molekula te pridonijeti razvoju autoimunih bolesti. Takva oboljenja mogu biti inducirana i okolišnim čimbenicima kao što su stres ili izloženost toksinima koji mijenjaju ekspresiju gena. Razumijevanje navedenih mehanizama važno je za razvoj novih, inovativnih terapija koje bi omogućile učinkovito liječenje autoimunih bolesti i drugih poremećaja imunološkog sustava.

2. Imunosni odgovor organizma

Specifični i nespecifični imunološki sustavi djeluju kooperativno i međusobno se upotpunjuju, npr. citokini koji nastaju djelovanjem urođenog imuniteta mogu aktivirati adaptivni imunitet, a antitijela adaptivnog imuniteta opsonizacijom pospješuju fagocitozu koju provode urođene imunosne stanice (Banyer i sur. 2000, Thau i sur. 2023). Imunosni odgovor je strogo i precizno kontrolirani proces čime je omogućena djelotvorna obrana od patogena, ali istovremeno spriječena presnažna reakcija koja bi mogla oštetiti organizam domaćina. Mehanizmi kojima je reguliran uključuju receptore, citokine i druge signalne molekule. Receptori za prepoznavanje uzoraka (eng. *Pattern Recognition Receptors*, PRR) odgovorni su za detekciju i procjenu patogenosti strane čestice, a na temelju prikupljenih informacija omogućuju djelovanje adaptivnog imunološkog sustava. Poznato je više od 20 različitih PRR, a mogu biti eksprimirani u različitim tipovima stanica poput fibroblasta, epitelnih stanica i stanica urođenog imunološkog sustava (Sompayrac 2019, Kawasaki i Kawai 2014). Oni detektiraju tzv. molekularne obrasce povezane s patogenima (eng. *Pathogen Associated Molecular Patterns*, PAMPs) i molekularne obrasce povezane s oštećenjem tkiva (eng. *Damage Associated Molecular Patterns*, DAMPs) (Sompayrac 2019). PAMPs su konzervirane molekularne strukture karakteristične za širok spektar patogenih mikroorganizama (Li i Wu 2021). To mogu biti nukleinske kiseline (DNA, dvolančana molekula RNA (dIRNA), jednolančana molekula RNA (jIRNA)), glikoproteini, lipoproteini, peptidoglikani, lipopolisaharidi, lipoteikoična kiselina, flagelin i dr. (Mogensen 2009). DAMPs su vrlo važne molekule jer omogućuju odgovor organizma na patogene za koje ne postoji specifičan PRR. Tu ulogu mogu imati ATP, mokraćna kiselina, histoni, F-aktin, kalretikulin i dr. (Vénéreau i sur. 2015). Receptori za prepoznavanje uzoraka međusobno se razlikuju po funkciji i načinu djelovanja, a prema položaju u stanici dijele se na membranske i citoplazmatske. U membranske receptore ubrajaju se TLR i CLR, a u citoplazmatske NLR, RLR, ALR i cGAS. Navedene skupine čini veći broj receptora, a svaki od njih detektira točno određene, specifične molekule (Tablica 1.). Nerijetko je uočena suradnja pojedinih receptora koji zajedničkim djelovanjem omogućuju snažniji imunološki odgovor (npr. TLR2 i dektina-1 u detekciji zimosana ili sinergija određenih receptora TLR i NLR) (Wicherska-Pawłowska i sur. 2021, Root-Bernstein 2021). Osim uloge u imunološkom sustavu, PRR sudjeluju i u brojnim drugim procesima kao što su apoptoza, fagocitoza, autofagija i procesiranje citokina (Sameer i Nissar 2021).

Tablica 1. Glavne skupine receptora za prepoznavanje uzoraka (PRR) i neki od njihovih predstavnika s pripadajućim ligandima.

Skupina	Receptor	Ligandi	Literatura
TLR	TLR1 + TLR2	triacillipeptidi	Sanguri i Gupta 2017, Wicherska-Pawłowska i sur. 2021
	TLR2	lipoproteini, glikopeptidi, peptidoglikani, lipoteikoična kiselina	
	TLR3	dRNA, jRNA	
	TLR4	lipopolisaharidi, HMGB1, fibrinogen, hijaluronska kiselina, β -defenzini	
	TLR5	flagelin	
	TLR6 + TLR2	diacillipeptidi, lipoteikoična kiselina	
	TLR7	jRNA	
	TLR8	jRNA	
	TLR9	CpG DNA, dDNA	
	TLR10	nepoznato, možda glikoprotein gp41 HIV-a	
CLR	Dectin-1	β -1,3-glukani	Peters i Peters 2021 Foster i sur. 2015
	Dectin-2	visokomanozni glikani, α -manani	
	DCIR	glikoprotein gp140 HIV-a, endogeni proteini	
NLR	NOD1	DAP (<i>eng. γ-D-glutamyl-meso-diaminopimelic acid</i>)	Motta i sur. 2015, Almeida-da-Silva i sur. 2023
	NOD2	muramil-dipeptidi, jRNA	
	NLRP1	muramil-dipeptidi, letalni toksini	
	NLRP3	ATP, ROS, kristali mokraćne kiseline, azbest, hitosan	
RLR	RIG-I	kratke dRNA (5'-trifosfat-RNA)	Brisse i Ly 2019
	MDA5	dugačke dRNA	
ALR	AIM2	dDNA	Sohn i Hur 2016
	IFI16	dDNA	
cGAS	cGAS	dDNA	Decout i sur. 2021

jRNA: jednolančana molekula RNA; dRNA: dvolančana molekula RNA; dDNA: dvolančana molekula DNA; ROS: reaktivne kisikove vrste; DAP: γ -D-glutamyl-meso-diaminopimelinska kiselina; CpG DNA: slijed citozin-fosfat-gvanzin u molekuli DNA.

Citokini su mali ekstracelularni polipeptidi koji imaju važnu ulogu u staničnoj signalizaciji i komunikaciji (Ferreira i sur. 2019). Sudjeluju u regulaciji upale i imunskog odgovora organizma. Stvaraju ih brojni tipovi stanica, ali primarno T limfociti i makrofagi (Zhang i An 2007). Vežanje citokina za odgovarajući receptor pokreće signalnu kaskadu i pomoću transkripcijskih faktora dolazi do promjene funkcije same stanice. Citokini mogu djelovati autokrino (na stanice koje ih izlučuju), parakrino (na stanice u blizini) ili endokrino (na udaljene stanice). Ovisno o stanici koja ih izlučuje mogu biti limfokini (limfociti), monokini (monociti) ili interleukini (IL) (stvara ih jedan leukocit, a djeluju na druge leukocite), dok su kemokini citokini koji potiču kemotaksiju leukocita i njihovo kretanje prema inficiranom tkivu (Zhang i An 2007). Osim navedenih, druge poznate skupine citokina su interferoni (IFN- α , IFN- β , IFN- γ , IFN- λ) i faktori tumorske nekroze – TNF- α i TNF- β (eng. *Tumor Necrosis Factor*). Interferoni jačaju rezistenciju stanica na infekcije i sprječavaju multiplikaciju virusa. Dije se na tip I koji ograničava širenje virusne infekcije (IFN- α i IFN- β), tip II koji aktivira makrofage (IFN- γ) i tip III koji sudjeluje u kontroli infekcije na površini sluznice (IFN- λ) (Burrell i sur. 2016). Glavna uloga faktora tumorske nekroze je indukcija apoptoze, ali također poticanje preživljavanja i proliferacije stanica (Rath i Aggarwal 1999).

3. Mehanizam djelovanja receptora za prepoznavanje uzoraka

Nakon kontakta s PAMPs i DAMPs, PRR prolaze kroz konformacijsku promjenu koja pokreće nekoliko signalnih kaskada u stanici i organizmu. Važnu ulogu u njima imaju proteini koji se mogu podijeliti na: adaptorske proteine, kinaze i transkripcijske faktore (Mogensen 2009). MyD88 (eng. *Myeloid Differentiation Primary Response Protein 88*) i TRIF (eng. *TIR domain-containing adaptor protein inducing interferon- β*) primjeri su adaptorskih proteina koji su potrebni za pokretanje signalnih puteva koji omogućuju sintezu citokina (Piras i Selvarajoo 2014). Kinaze kao što su IRAK (eng. *Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase*), TBK1 (eng. *TANK-binding kinase 1*) i kompleks IKK (eng. *I κ B kinase complex*) fosforiliraju i aktiviraju transkripcijske faktore – NF- κ B (eng. *Nuclear factor kappa B*) i IRF (eng. *Interferon Regulatory Factor*) (Yum i sur. 2021). IRF regulira transkripciju interferona tipa I (IFN- α i IFN- β), a aktivacija NF- κ B rezultira transkripcijom citokina među kojima su TNF- α , IL-6 i IL-1 β (Antonczyk i sur. 2019, Liu i sur. 2017). Osim navedenog, signalni putevi uključuju i stvaranje inflamiasoma. To su citosolni multiproteinski kompleksi urođenog imunološkog sustava koji su odgovorni za detekciju upalnih signala i pokretanje imunogenog odgovora organizma (Yao i sur. 2024). Inflamasom NLRP3 aktivira kaspazu-1 koja stvara zreli oblik citokina IL-1 β i IL-18 (Kelley i sur. 2019).

Osim pokretanja upalnih odgovora i stvaranja citokina, djelovanje PRR-a rezultira nastankom antimikrobnih peptida (eng. *Antimicrobial Peptides*, AMP) te potiče nastanak adaptivnog imuniteta aktivacijom B i T leukocita (Kolar i sur. 2017, Janeway 1989). Poznato je više od 3000 antimikrobnih peptida, a razvrstani su na temelju strukture (npr. α -uzvojnica, β -ploča) i sastava (npr. puno histidina, triptofana) te prema načinu djelovanja (npr. antibakterijski, antivirusni) i izvoru iz kojeg su izolirani (npr. biljke, kukci) (Huan i sur. 2020). Nakon aktivacije, transkripcijski faktori vezanjem za promotorske regije induciraju ekspresiju gena za AMP i proizvodnju peptida (Campbell i sur. 2012). Obrambeni peptidi domaćina (eng. *Host Defense Peptides*, HDP), kao što su defenzini i kathericidini, uz antimikrobni učinak imaju uloge i u drugim važnim procesima poput apoptoze i zacjeljivanja rana (Wang 2014). Kod ljudi su prisutni u sekretornim granulama neutrofila i makrofaga, a oslobađaju se nakon aktivacije leukocita. Nakon djelovanja PRR, citokini i interakcije kostimulirajućih molekula CD40/CD40L, čiju ekspresiju induciraju transkripcijski faktori poput NF- κ B i STAT-1 α (eng. *Signal Transducer and Activator of Transcription 1- α*) potiču

aktivaciju B i T leukocita (Su i Peng 2016, Qin i sur. 2005, Grewal i Flavell 1996). Klasteri diferencijacije (eng. *Clusters of Differentiation*, CD) su molekule koje imaju ulogu staničnih receptora, a kao markeri omogućuju identifikaciju različitih tipova stanica u organizmu (Odoh 2021). B leukociti se nakon aktivacije mogu diferencirati u plazma stanice koje stvaraju antitijela ili memorijske stanice koje pamćenjem specifičnog antigena omogućuju brzi odgovor organizma u slučaju ponovne infekcije istim patogenom (Andreis i sur. 2010). T leukociti mogu postati pomoćnički T limfociti koji ekspimiraju CD4+ ili citotoksični T limfociti koji ekspimiraju CD8+ i izlučivanjem perforina stvaraju pore u membrani ciljne stanice, a zatim granzimima uzrokuju njezinu smrt apoptozom (Andreis i sur. 2010, Janeway i sur. 2001). Osim navedenog, oba tipa T leukocita također mogu imati ulogu memorijskih stanica (Taylor i sur. 2020).

Neki patogeni su razvili mehanizme koji im omogućuju uspješno izbjegavanje obrambenog sustava stanice. Bakterija *Klebsiella pneumoniae* inhibicijom signalnog puta MAPK sprječava stvaranje upalnih medijatora i antimikrobnih peptida, a *Pseudomonas aeruginosa* promjenom strukture lipopolisaharida onemogućuje detekciju navedenog liganda (Mues i Chu 2020). Brojni virusi inhibicijom pojedinih molekula zaustavljaju signalne puteve, a paraziti poput oblića otežavaju aktivaciju imunološkog sustava stvaranjem spojeva koji kompetiraju za vezna mjesta na receptorima (Bowie i Unterholzner 2008, Schmid-Hempel 2009).

4. Membranski receptori

Prvi odgovor organizma pri kontaktu s patogenima pokreću membranski receptori za prepoznavanje uzoraka. Nalaze se na površini stanice ili na intracelularnim membranama stanice (Wicherska-Pawłowska 2021). Prva su dodirna točka sa stranim česticama, a mogu prepoznati širok spektar patogena poput bakterija, mikobakterija, gljivica, virusa i parazita (Kawai i Akira 2009). Registriraju brojne molekularne obrasce povezane s patogenima i oštećenjem tkiva (PAMPs i DAMPs) kao što su nukleinske kiseline virusa, lipoproteini, flagelin, proteini HMGB1 (eng. *High Mobility Group Box 1*) i proteini toplinskog šoka (Kigerl i sur. 2014). Njihova aktivacija pokreće regrutaciju makrofaga, dendritičnih stanica i neutrofila na mjesto infekcije te stvaranje citokina, kemokina i interferona tipa I. Poznate su dvije skupine membranskih receptora za prepoznavanje

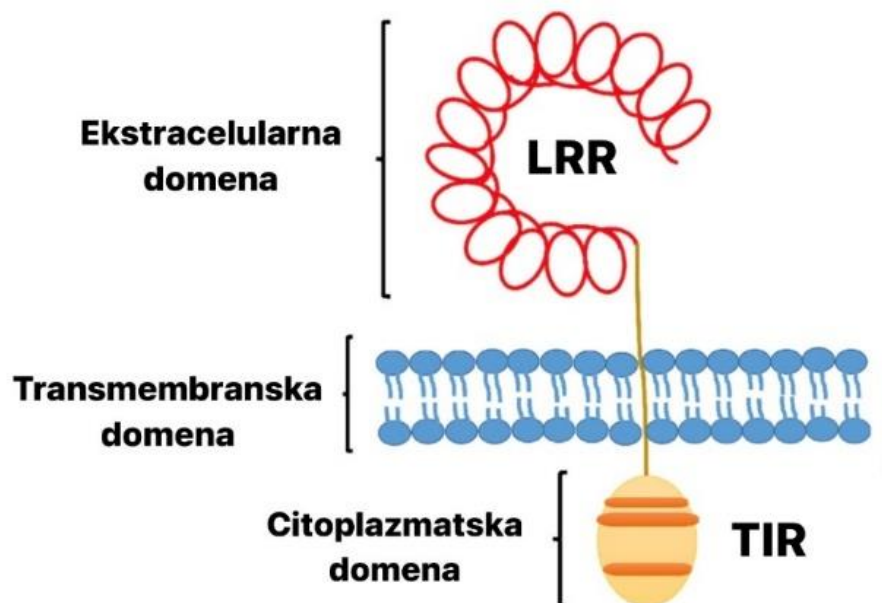
uzoraka, TLR (eng. *Toll-like receptors*) i CLR (eng. *C-type lectin receptors*) (Jang i sur. 2015). Ekspimiraju ih različite stanice imunološkog sustava - makrofagi, neutrofil i dendritične stanice, ali i neke druge poput epitelnih stanica i fibroblasta (Kawasaki i Kawai 2014, Achmad i sur. 2022). Prekomjerna aktivnost ovih receptora može rezultirati oštećenjem tkiva i razvojem autoimunih bolesti, zbog čega su strogo regulirani kompleksnim mehanizmima (npr. transkripcijska kontrola i modulacija signalnih puteva) (Gao i sur. 2017, Cai i sur. 2009, Kawasaki i Kawai 2014).

4.1. Receptori TLR

Otkriću receptora sličnih molekuli Toll (TLR) prethodila su istraživanja vinskih mušica (*Drosophila Melanogaster*) kojima je identificiran gen *Toll* te njegova uloga u embrionalnom razvoju i imunološkom odgovoru (Anderson i sur. 1985, Weiss i O'Neill 2022). Ubrzo nakon toga, Bruce Beutler i suradnici otkrili su homolog gena *Toll* kod sisavaca – receptore TLR i njihovu ulogu u prepoznavanju patogena (Weiss i O'Neill 2022).

Receptori TLR transmembranski su proteini tipa I građeni od tri domene: ekstracelularne (LRR, eng. *Leucine-Rich Repeats*), citoplazmatske (TIR, eng. *Toll/Interleukin-1 Receptor*) i transmembranske (Slika 1.) (Thakur i sur. 2015). Domenu LRR čine ponavljajući sljedovi bogati leucinom i ona omogućuje receptoru prepoznavanje molekularnih obrazaca PAMPs. Domena TIR smještena je u citoplazmi i važna je za pokretanje signalnih puteva, dok transmembranska domena stabilizira i učvršćuje sam receptor (El-Zayat i sur. 2019). Poznato je 13 različitih receptora TLR, a deset ih je prisutno kod čovjeka (TLR1-TLR10). Neki od njih nalaze se na površini stanice, vezani za membranu (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10), a neki su smješteni na intracelularnim membranama endosoma, lizosoma i endoplazmatskog retikuluma (TLR3, TLR7, TLR8, TLR9) (El-Zayat i sur. 2019). TLR10 je najmanje istražen receptor dok su TLR1 i TLR6 aktivni samo u kompleksu s TLR2 (Fore i sur. 2020, Thakur i sur. 2015). Heterodimer TLR1/TLR2 detektira triacillipeptide, a heterodimer TLR2/TLR6 diacillipeptide i lipoteikoičnu kiselinu. Flagelin je specifičan ligand receptora TLR5 dok se nukleinskim kiselinama aktiviraju TLR3, TLR7, TLR8 i TLR9. Preostala dva receptora specijalizirana su za veći broj različitih molekula – TLR4

prepoznaje lipopolisaharide i neke druge molekule poput fibrinogena, hijaluronske kiseline i β -defenzina, a TLR2 lipoproteine, glikopeptide, peptidoglikane i lipoteikoičnu kiselinu (Sanguri i Gupta 2017, Wicherska-Pawłowska i sur. 2021, Beutler i sur. 2006).

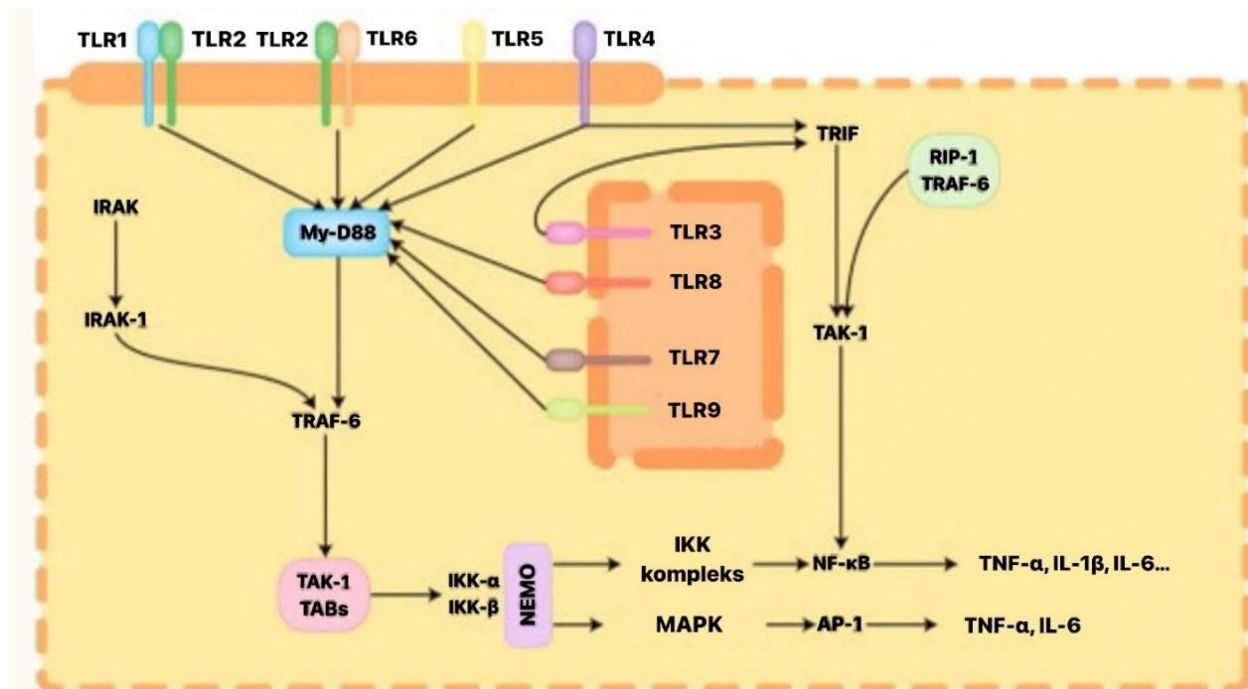


Slika 1. Struktura receptora TLR. Razlikuju se tri domene – citoplazmatska, transmembranska i ekstracelularna koju čine ponavljajući sljedovi bogati leucinom (LRR). TLR: receptor sličan molekuli Toll; TIR: receptorska domena Toll/interleukin-1. Preuzeto i prilagođeno prema Bhardwaj i sur. 2023.

Vežanje liganda inducira homodimerizaciju ili heterodimerizaciju receptora TLR (Cohen i sur. 2017). Homodimerizacija podrazumijeva formaciju kompleksa između dva receptora istog tipa (npr. TLR3/TLR3), a heterodimerizacija različitog tipa (npr. TLR1/TLR2). Nakon prethodnog koraka, slijedi vežanje adaptorskih proteina za domenu TIR receptora. Adaptori uključeni u ovaj proces su: MyD88, TRIF, TIRAP (eng. *TIR domain-containing adaptor protein*) i TRAM (eng. *TRIF-related adaptor molecule*). Aktivacija adaptora TIRAP je ovisna o MyD88, a TRAM o molekuli TRIF (El-Zayat i sur. 2019). Svi receptori TLR koriste protein MyD88 osim TLR3 koji veže TRIF. TIRAP je kao pomoćna molekula specifičan za TLR2 dok TLR4 može vezati sva četiri

navedena adaptorska proteina (El-Zayat i sur. 2019). Ovisno o tome koji adaptori sudjeluju, razlikuju se signalni putevi ovisni o MyD88 i ovisni o TRIF. Put ovisan o MyD88 karakterizira formacija kompleksa između MyD88 i kinaza IRAK. IRAK4 aktivira IRAK1 i omogućuje njezino vezanje na faktor TRAF6 (eng. *TNF Receptor-Associated Factor 6*). Interakcija TRAF6 s kompleksom TAK1/TAB (eng. *Transforming Growth Factor- β -Activated Kinase 1 / TAK1-binding protein*) aktivira kinazu TAK1 koja može fosforilirati kompleks IKK sastavljen od molekula IKK α , IKK β i NEMO (eng. *I κ B kinase α , I κ B kinase β , NF- κ B essential modulator*) ili pokrenuti protein kinaze aktivirane mitogenom (eng. *Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK*) (Slika 2.). Fosforilacijom kompleksa IKK dolazi do otpuštanja transkripcijskog faktora NF- κ B koji odlazi u jezgru i inducira ekspresiju citokina (Kawasaki i Kawai 2014). Signalni putevi MAP-kinaza kao što su ERK (eng. *Extracellular Signal-Regulated Kinase*), JNK (eng. *c-Jun N-terminal Kinase*) i p38 stvaraju dodatne upalne medijatore te aktiviraju druge transkripcijske faktore poput AP-1 (eng. *Activator Protein 1*) (De Souza i sur. 2014, Schaefer i sur. 2004, Thakur i sur. 2015). Put ovisan o TRIF započinje interakcijom adaptora TRIF s faktorima TRAF3 i TRAF6. TRAF6 također aktivira NF- κ B i MAPK, ali za razliku od puta ovisnog o MyD88 koristi kinazu RIP1 (eng. *Receptor-Interacting Protein Kinase 1*) za aktivaciju kompleksa TAK1. TRAF3 regrutira TBK1 i IKK ϵ . Navedene kinaze fosforiliraju faktor IRF3 koji odlazi u jezgru i inducira ekspresiju interferona tipa I. (Kawasaki i Kawai 2014).

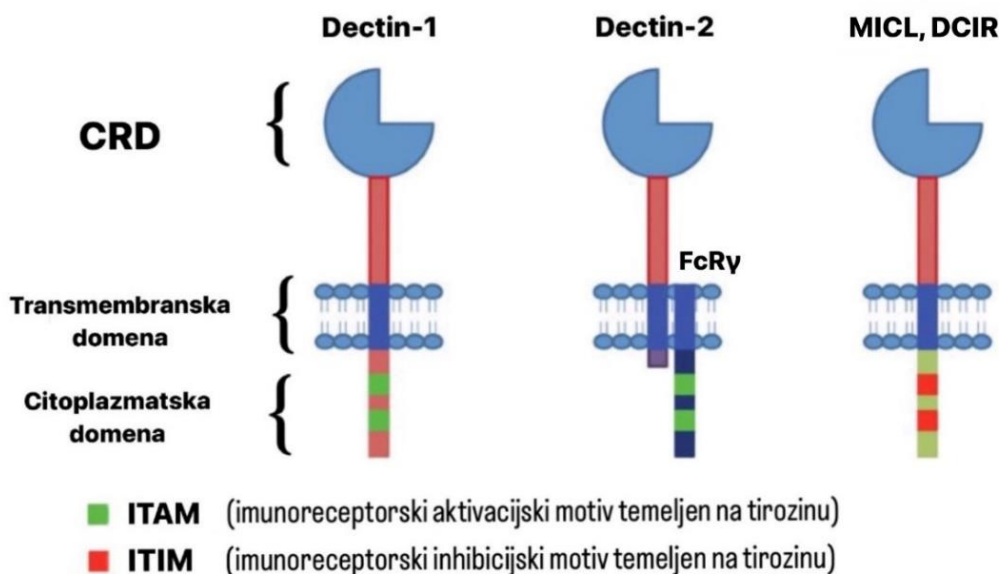
Aktivacija receptora TLR pokreće upalni odgovor u organizmu i omogućuje stvaranje brojnih citokina, kemokina, antimikrobnih peptida i interferona tipa I kao što su TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- α , IFN- β , defenzini i cathelicidini (Schaefer i sur. 2004, Höpfinger i sur. 2021, Birchler i sur. 2001). Transkripcijski faktori NF- κ B, AP-1 i IRF3, koji se aktiviraju kompleksnim signalnim putevima, pokreću transkripciju gena u jezgri i zaslužni su za sintezu navedenih upalnih medijatora, vrlo važnih za uspješnu i djelotvornu obranu organizma od patogena. Međutim, prekomjerna aktivnost receptora sličnih molekuli Toll može rezultirati razvojem bolesti kao što su sistemski eritemski lupus, dijabetes tipa I, tumori i Alzheimerova bolest (El-Zayat i sur. 2019).



Slika 2. Signalni putevi receptora TLR. Adaptorski protein MyD88 koriste svi receptori osim TLR3 koji koristi TRIF. MyD88-ovisni put započinje kinazama IRAK i faktorima TRAF6 koji aktiviraju TAK1. Zatim pomoću IKK kompleksa ili MAPK dolazi do aktivacije transkripcijskih faktora (NF- κ B, AP-1) koji omogućuju stvaranje interleukina i faktora tumorske nekroze. Put ovisan o TRIF također aktivacijom NF- κ B faktora inducira sintezu navedenih upalnih medijatora, ali za taj proces koristi kinazu RIP1. TLR: receptor sličan molekuli Toll; MyD88: protein primarnog odgovora mijeloidne diferencijacije 88; TRIF: adaptorski protein s domenom TIR koji inducira interferon; IRAK: kinaza povezana s receptorom interleukina 1; TRAF6: faktor 6 povezan s receptorom TNF; TAK1: kinaza aktivirana faktorom rasta β ; IKK: kinaza I κ B; MAPK: protein kinaze aktivirane mitogenom; NF- κ B: nuklearni faktor kappa B; AP-1: aktivacijski protein 1; IL: interleukin; TNF: faktor tumorske nekroze; RIP1: protein kinaza 1 koja stupa u reakciju s receptorom. Preuzeto i prilagođeno prema Thakur i sur. 2015.

4.2. Receptori CLR

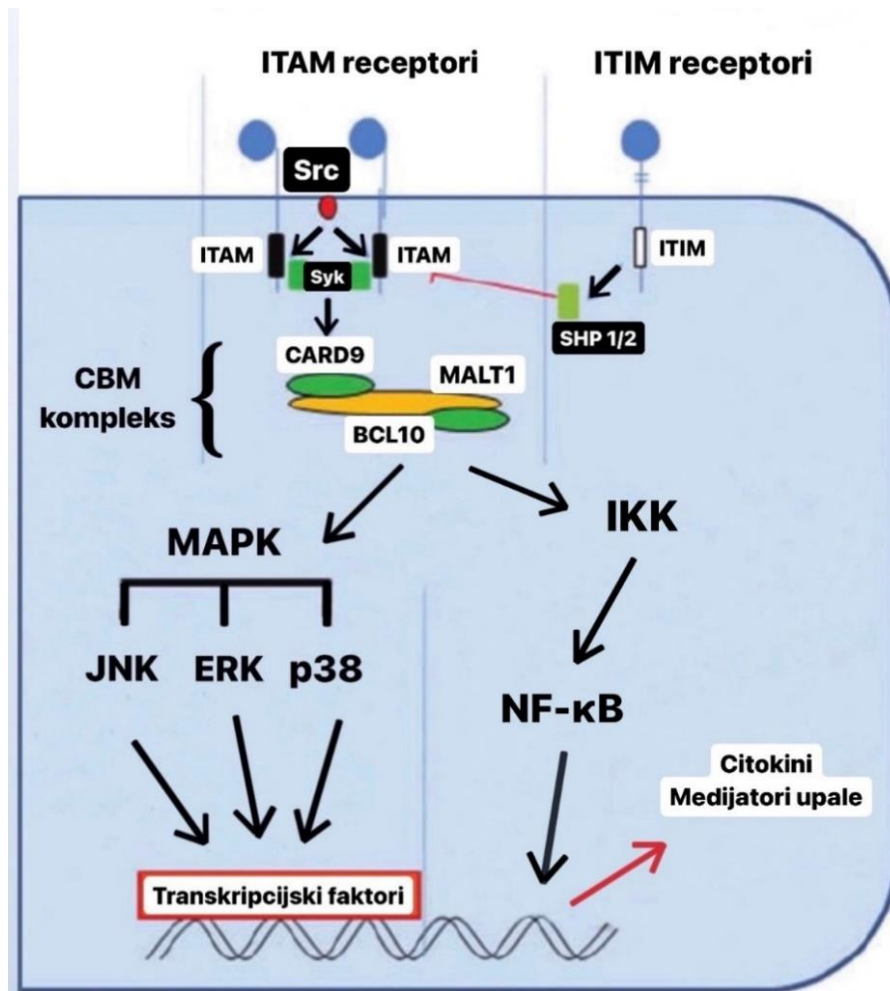
Lektinski receptori tipa C (CLR) transmembranski su proteini podijeljeni u 17 skupina, a poznato ih je više od 1000 (Achmad i sur. 2022, Hoving i sur. 2014, Shiokawa i sur. 2017). CLR mogu imati stimulirajući ili inhibirajući učinak na druge komponente imunološkog sustava, ovisno o tome koji motiv temeljen na tirozinu sadrže u svojoj strukturi - ITAM (eng. *Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif*) ili ITIM (eng. *Immunoreceptor Tyrosine-based Inhibition Motif*). Građeni su od transmembranske i citoplazmatske domene te domene CRD (Slika 3.) koja prepoznaje ugljikohidrate (eng. *Carbohydrate-Recognition Domain*) i omogućuje receptoru detekciju glikana (Achmad i sur. 2022). Međutim, neki CLR imaju domene nalik na lektin tipa C (eng. *C-type Lectin-like Domain*, CTLD) koje, osim ugljikohidrata, mogu prepoznati i druge molekule poput proteina i lipida (Hoving i sur. 2014, Chiffolleau 2018).



Slika 3. Struktura receptora CLR. Razlikuju se citoplazmatska, transmembranska i CRD domena. U strukturi citoplazmatske domene mogu biti prisutni motivi ITAM ili ITIM. CLR: lektinski receptori tipa C; CRD: domena za prepoznavanje ugljikohidrata; ITAM: imunoreceptorski aktivacijski motiv temeljen na tirozinu; ITIM: imunoreceptorski inhibicijski motiv temeljen na tirozinu. Preuzeto i prilagođeno prema Kingeter i Lin 2012.

Vežanje liganda za CRD ili CTLD pokreće mehanizam stimulirajućih receptora i inducira fosforilaciju motiva ITAM kinazama Src (Strasser i sur. 2012). Nakon prethodnog koraka, ITAM regrutira kinazu Syk (eng. *Spleen Tyrosine Kinase*) koja omogućuje formaciju kompleksa CBM i pokreće signalni put MAPK (Slika 4.) Komplex CBM koji tvore CARD9 (eng. *Caspase Recruitment Domain-containing Protein 9*), BCL10 (eng. *B-Cell Lymphoma/Leukemia 10*) i MALT1 (eng. *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue 1*) aktivira transkripcijski faktor NF- κ B pomoću IKK. Djelovanje inhibirajućih receptora također započinje fosforilacijom motiva ITIM kinazama Src, ali zatim ITIM regrutira fosfataze poput SHP-1 i SHP-2 (eng. *Src-Homology Region 2 Domain-containing Phosphatase 1/2*) koje defosforilacijom signalnih molekula utišavaju upalne odgovore organizma (Hoving i sur. 2014, Strasser i sur. 2012)

Aktivacija lektinskih receptora tipa C inducira fagocitozu, endocitozu i upalni odgovor organizma koji uključuje stvaranje brojnih citokina poput IL-1 β , IL-6, IL-10 i TNF- α (Hoving i sur. 2014, Achmad i sur 2022). Neki CLR kao što su dektin-1, dektin-2, dektin-3 i CD-205 mogu potaknuti aktivaciju inflammasoma ili kemotaksiju dendritičnih stanica, dok MICL (eng. *Myeloid Inhibitory C-type Lectin-like Receptor*) i DCIR (eng. *Dendritic Cell Immunoreceptor*) pokazuju inhibitorno djelovanje (Achmad i sur. 2022). Promjene u aktivnosti ovih receptora povezane su s alergijama, tumorima i nekim autoimunim bolestima.



Slika 4. Signalni putevi receptora CLR. Nakon fosforilacije kinazama Src, motiv ITAM regrutira Syk. To omogućuje formaciju kompleksa CBM koji pomoću IKK ili MAPK signalnog puta aktivira transkripcijske faktore i omogućuje stvaranje upalnih medijatora. Motiv ITIM regrutira drugačije kinaze – SHP-1 i SHP-2 koje defosforilacijom utišavaju upalne odgovore organizma. CLR: lektinski receptori tipa C; ITAM: imunoreceptorski aktivacijski motiv temeljen na tirozinu; ITIM: imunoreceptorski inhibicijski motiv temeljen na tirozinu; CARD9: domena za aktivaciju i regrutaciju kaspaze 9; MALT1: translokacijski protein limfoidnog tkiva povezan sa sluznicom 1; BCL10: B-stanični limfom 10; MAPK: protein kinaze aktivirane mitogenom; JNK: c-Jun N-terminalna kinaza; ERK: kinaza regulirana izvanstaničnim signalima; IKK: kinaza I κ B; NF- κ B: nuklearni faktor kappa B; SHP-1/2: fosfataza 1/2 koja sadrži Src homologijsku domenu 2. Preuzeto i prilagođeno prema Naglik i Moyes 2011.












5. Citoplazmatski receptori

Patogeni koji nadvladaju membranske receptore i uspješno ostanu nezamijećeni nakon ulaska u stanicu suočavaju se s drugom linijom obrane – citoplazmatskim receptorima. Neki od molekularnih obrazaca koje oni prepoznaju su nukleinske kiseline, ATP i mokraćna kiselina (Kigerl i sur. 2014). Djelovanje ovih receptora pokreće aktivaciju inflammasoma i interferona tipa I, a također može inicirati piroptozu (Martin i sur. 2021, Perry i sur. 2005, Liu i sur. 2021). Piroptozu je oblik stanične smrti koja je potaknuta upalnim signalima, a inducirana je kaspazama (npr. kaspazom 1 nakon aktivacije ranije spomenutim inflammasomom NLRP3) (Wei i sur. 2022). Citoplazmatski PRR mogu prepoznati viruse, gljivice te intracelularne bakterije i parazite, a dijele se na receptore NLR (eng. *NOD-like receptors*), RLR (eng. *RIG-I like receptors*), ALR (eng. *AIM2-like receptors*) i cGAS (eng. *Cyclic Guanosine Monophosphate – Adenosine Monophosphate Synthase*) (Li i sur. 2021, Kawai i Akira 2009, Jang i sur. 2015). Ekspimiraju ih brojni stanični tipovi među kojima su limfociti, makrofagi, dendritične stanice, epitelne, mezotelne, endotelne stanice i miofibroblasti (Almeida-da-Silva i sur. 2023, Mestecky i sur. 2015). Mutacije citoplazmatskih receptora za prepoznavanje uzoraka mogu potaknuti razvoj autoimunih procesa poput alergija, astme, ekcema, Crohnove bolesti i vitiliga, a smatra se da su uključeni i u tumorigenezu (Geddes i sur. 2009, Song i sur. 2022).

5.1. Receptori NLR

Receptori nalik domeni za vezanje i oligomerizaciju nukleotida (eng. *Nucleotide-binding and Oligomerization Domain*, NOD), NLR, intracelularni su proteini koji imaju važnu ulogu u pokretanju imunološkog odgovora organizma. Primarna funkcija im je prepoznavanje bakterijskih komponenti, ali neki poput NLRP3 mogu detektirati mokraćnu kiselinu, aluminijev hidroksid, promjene u koncentraciji intracelularnog kalija i dr. (Franchi i sur. 2009, Billmann-Born i sur. 2011). Građeni su od tri domene: varijabilne N-terminalne, središnje koja veže nukleotide (NACHT) i C-terminalne koja sadrži ponavljajuće sljedove bogate leucinom (LRR). Domena NACHT omogućuje oligomerizaciju receptora tijekom aktivacije, a C-terminalnom domenom

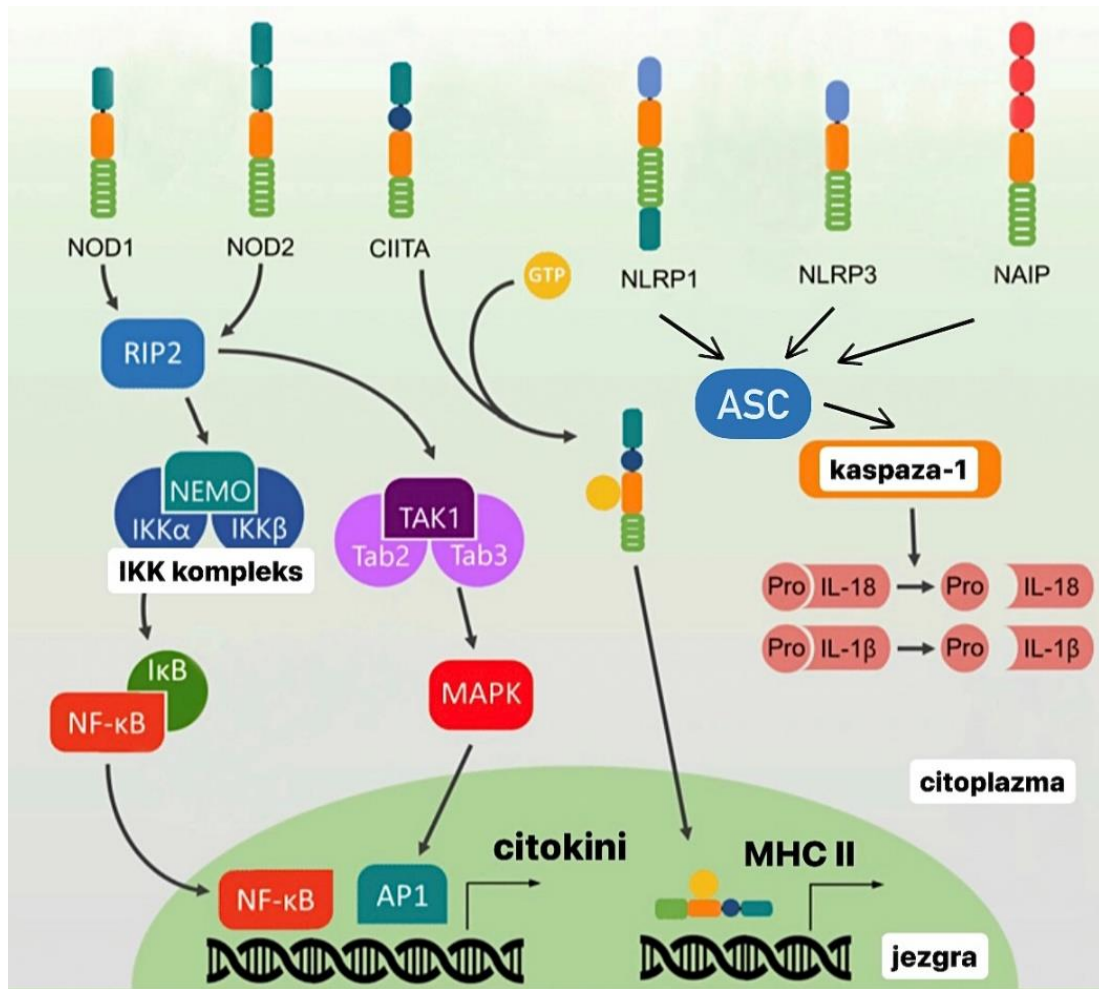
receptor prepoznaje molekularne obrasce patogena (PAMPs) (Franchi i sur. 2009). Receptori NLR podijeljeni su u pet skupina na temelju strukture N-terminalne domene (Slika 5.): NLRA ima kiselu aktivacijsku domenu (eng. *Acidic Activation Domain*), NLRB bakulovirusni inhibitor apoptoznog proteinskog ponavljanja – BIR (eng. *Baculovirus Inhibitor of Apoptosis Protein Repeat*), NLRC domenu za aktivaciju i regrutaciju kaspaze – CARD (eng. *Caspase Recruitment Domain*), NLRP pirinsku domenu – PYD (eng. *Pyrin Domain*) i NLRX nepoznatu domenu (Almeida-da-Silva i sur. 2023).

Skupina	Receptor	Struktura
NLRA	CIITA	
NLRB	NAIP	
NLRC	NOD1	
	NOD2	
	NLRC3/5	
	NLRC4 (IPAF)	
NLRP	NLRP1	
	NLRP2-9 NLRP11-14	
	NLRP10	
NLRX	NLRX1	
		

Slika 5. Struktura pojedinih predstavnika različitih skupina receptora NLR. Svi receptori imaju središnju domenu NACHT, C-terminalnu domenu koju čine ponavljajući sljedovi bogati leucinom i N-terminalnu domenu koja ima specifičnu građu u svakoj skupini. NLR: receptori slični molekuli NOD; CARD: domena za aktivaciju i regrutaciju kaspaze; PYD: pirinska domena; NACHT: domena koja veže nukleotide; LRR: ponavljajući sljedovi bogati leucinom; BIR: bakuloviralni inhibitor apoptoznog proteinskog ponavljanja; NAD: domena povezana s NACHT; AD: kisela aktivacijska domena; FIIND: domena s funkcijom prepoznavanja. Preuzeto i prilagođeno prema Yeretssian 2012.

Interakcija NLR s molekulom koju prepoznaje inducira konformacijsku promjenu koja omogućuje vezanje ATP-a za domenu NACHT. Hidroliza ATP-a regulira oligomerizaciju receptora koja je potrebna za regrutaciju adaptorskih proteina kao što su ASC (eng. *Apoptosis-associated Speck-like Protein containing a CARD*) i RIP2 (eng. *Receptor-Interacting Protein Kinase 2*) (Wilmanski i sur. 2008). PYD-PYD interakcije omogućuju regrutaciju adaptora ASC, a interakcije CARD-CARD adaptora RIP2 (Zheng i sur. 2020, Madiraju i sur. 2022). Inflamasomi, poput NLRP1 NLRP3, pomoću proteina ASC aktiviraju kaspazu-1 koja stvara zrele oblike citokina IL-1 β i IL-18. Receptori NOD1 i NOD2 koriste adaptor RIP2 za regrutaciju faktora TRAF i aktivaciju kinaze TAK1, koja zatim fosforilira IKK kompleks ili pokreće signalne puteve MAP kinaza. Navedene kaskade rezultiraju aktivacijom transkripcijskih faktora NF- κ B i AP-1 koji potiču ekspresiju gena za određene upalne medijatore (Slika 6.) (Almeida-da-Silva i sur. 2023).

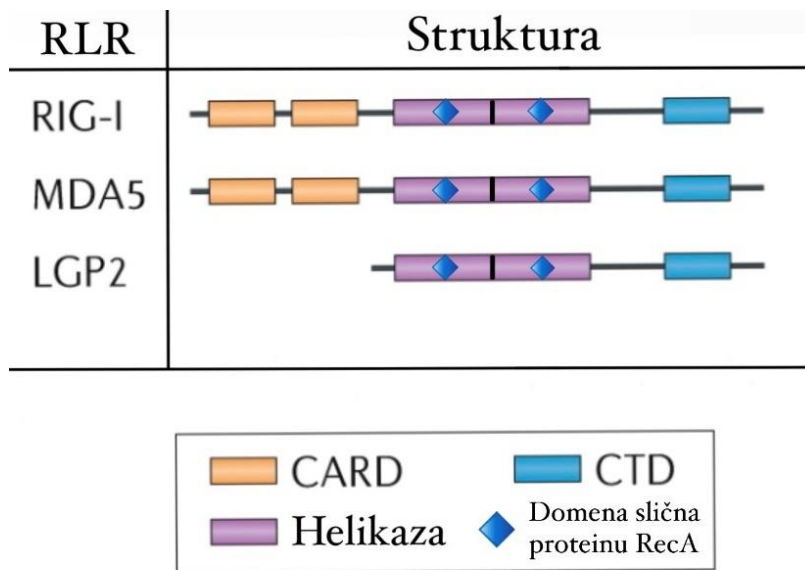
Receptori NLR svojim signalnim putevima u organizmu induciraju stvaranje citokina, kemokina i antimikrobnih peptida, a aktivacijom kaspaze-1 pokreću proces piroptoze stanica (Franchi i sur. 2009). Predstavnik skupine NLRA, receptor CIITA, veže GTP i migrira u jezgru gdje inducira ekspresiju molekula MHC II koje su važne za aktivaciju adaptivnog imunološkog sustava. Osim navedenih primarnih uloga, uočeno je da neki NLR sudjeluju u embrionalnom razvoju i reprodukciji (Zhong i sur. 2013). Mutacije i promjene u aktivnosti ovih receptora povezane su s razvojem brojnih bolesti kao što su multipla skleroza, dijabetes, celijakija, psorijaza, artritis, dermatitis i Crohnova bolest, a također je uočeno da mogu povećati osjetljivost na infekciju HIV-1 virusom (Zhong i sur. 2013).



Slika 6. Signalni putevi pojedinih predstavnika skupine NLR. Neki receptori poput NLRP1, NLRP3 i NAIP pomoću adaptorskog proteina ASC aktiviraju kaspazu-1 koja omogućuje stvaranje zrelih oblike citokina IL-18 i IL-1 β . Receptori NOD1 i NOD2 regrutiraju adaptorski protein RIP2 koji aktivira TAK1. Navedena kinaza pokreće signalne puteve IKK ili MAPK i omogućuje oslobađanje transkripcijskih faktora NF- κ B i AP-1 koji u jezgri potiču ekspresiju gena za određene citokine. Receptor CIITA veže GTP i migrira u jezgru gdje inducira ekspresiju molekula MHC II. NLR: receptori slični molekuli NOD; ASC: protein povezan s apoptozom koji sadrži domenu CARD; IL: interleukin; RIP2: protein kinaza 2 koja stupa u reakciju s receptorom; TAK1: kinaza 1 aktivirana faktorom rasta β ; IKK: kinaza I κ B; MAPK: protein kinaze aktivirane mitogenom; NF- κ B: nuklearni faktor kappa B; AP-1: aktivacijski protein 1. Preuzeto i prilagođeno prema Velloso i sur. 2019.

5.2. Receptori RLR

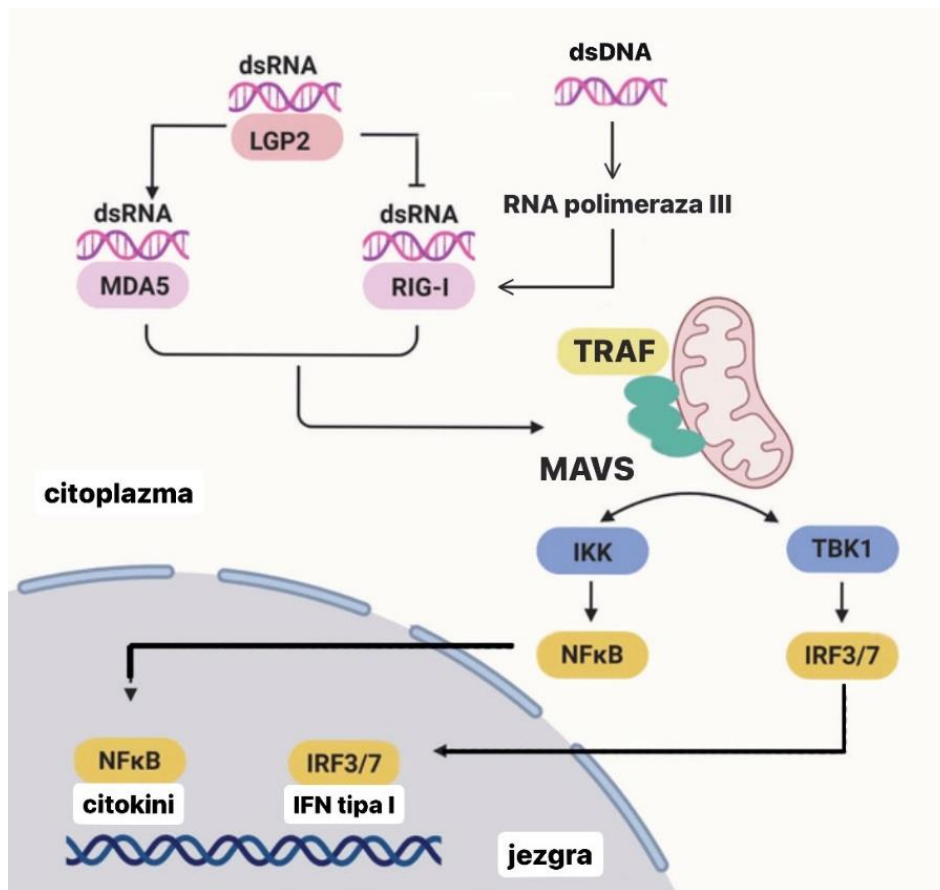
Receptori slični molekuli RIG-I (RLR) citoplazmatski su senzori virusne RNA. Poznata su tri receptora iz ove skupine: RIG-I (eng. *Retinoic Acid-Inducible Gene 1*), MDA5 (eng. *Melanoma Differentiation-Associated Protein 5*) i LGP2 (eng. *Laboratory of Genetics and Physiology 2*). Građeni su od središnje helikazne regije koju čine dvije domene slične proteinu RecA (eng. *RecA-like domain*) i C-terminalne domene (CTD) kojom prepoznaju RNA molekulu (Slika 9.) (Shih i Lee 2014). RIG-I i MDA5 imaju i dvije domene CARD kojima vežu adaptorski protein (Rehwinkel i Gack 2020).



Slika 7. Struktura receptora iz skupine RLR. Sva tri receptora imaju središnju helikaznu regiju građenu od dvije domene slične proteinu RecA i C-terminalnu domenu (CTD). Za razliku od receptora LGP2, RIG-I i MDA5 imaju i dvije domene CARD. RLR: receptori slični molekuli RIG-I; CARD: domena za aktivaciju i regrutaciju kaspaze. Preuzeto i prilagođeno prema Rehwinkel i Gack 2020.

Interakcija liganda s RIG-I i MDA5 omogućuje vezanje ATP-a i pokreće konformacijsku promjenu koja otkriva njihovu domenu CARD (Rehwinkel i Gack 2020). Hidroliza ATP-a potrebna je za oligomerizaciju receptora, koji zatim migrira do adaptorskog proteina MAVS (eng. *Mitochondrial Antiviral Signaling Protein*). Navedeni adaptor primarno je lokaliziran na membrani mitohondrija, a može se nalaziti i na peroksisomima (Shih i Lee 2014, Song i sur. 2022). Takve interakcije, pomoću TBK1 i IKK, omogućuju fosforilaciju faktora IRF3/IRF7 koji zajedno s NF- κ B induciraju stvaranje citokina i interferona tipa I transkripcijom gena u jezgri (slika 10.) (Rehwinkel i Gack 2020). Faktori TRAF vežu se za regiju bogatu prolinom (eng. *Proline-Rich Region*, PRR) adaptoru MAVS i olakšavaju aktivaciju kinaze TBK1 (Ren i sur. 2020). RIG-I može regrutirati i adaptor ASC koji aktivacijom kaspaze-1 omogućuje piroptozu. Također, uočena je interakcija ovog receptora sa sustavom STING koji ima ulogu pojačavanja signalnog puta interferona. Osim molekula RNA, dDNA može indirektno aktivirati RIG-I jer se djelovanjem RNA polimeraze III transkribira u dRNA. Za razliku od druga dva receptora (RIG-1 i MDA5), LGP2 ne može utjecati na ekspresiju gena i smatra se regulatorom/modulatorom. Primjećeno je da vjerojatno ima ulogu koreceptora čime pojačava afinitet MDA5 za dvolančane RNA molekule (Shih i Lee 2014). Receptori RLR svojim signalnim putevima u organizmu stvaranjem citokina, interferona i pojačavanjem ekspresije antivirusnih proteina zaustavljaju replikaciju virusa u stanicama.

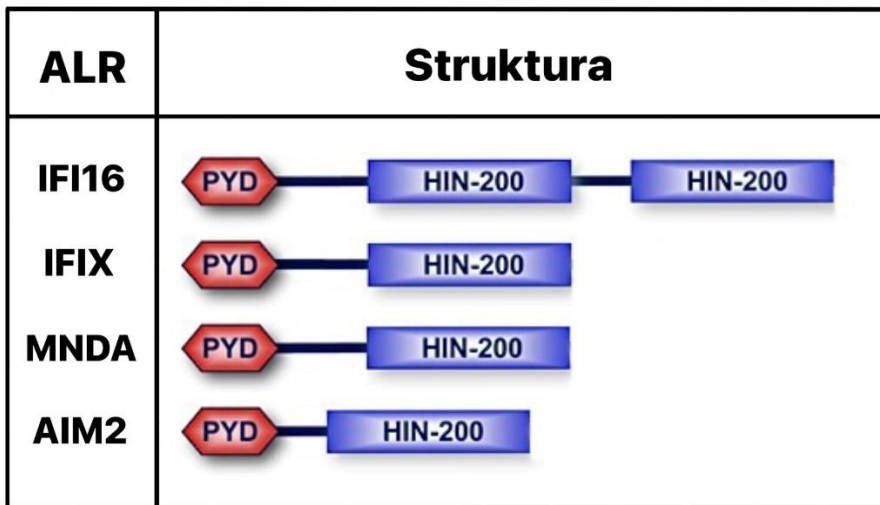
Kako bi molekula RNA bila detektirana, mora imati difosfatnu ili trifosfatnu skupinu na 5' kraju i nemetilirani 5' terminalni nukleotid. Ova svojstva uobičajeno su odsutna kod citosolnih molekula RNA stanice pa je na taj način omogućeno razlikovanje vlastitog genetičkog materijala od patogenog. Međutim, ako su RNA molekule domaćina krivo lokalizirane ili imaju strukturnu grešku, mogu aktivirati ove receptore. Takve aberacije, kao i mutacije senzora RLR, povezane su s razvojem tumora, ateroskleroze, IgA nefropatije te Singleton-Merten i Aicardi-Goutières sindroma (Rehwinkel i Gack 2020, Wang i sur. 2022).



Slika 8. Signalni putevi receptora RLR. RIG-I i MDA5 nakon detekcije liganda (dsRNA) migriraju do adaptorskog proteina MAVS koji se nalazi na membrani mitohondrija. Navedeni adaptor uz pomoć faktora TRAF regrutira kinaze IKK i TBK1 koje aktiviraju IRF3, IRF7 i NF- κ B. Navedeni transkripcijski faktori odlaze u jezgru gdje potiču ekspresiju interferona tipa I i drugih citokina. dsDNA molekule mogu indirektno aktivirati RIG-I jer se pomoću RNA-polimeraze III transkribiraju u dsRNA. RLR: receptori slični molekuli RIG-I; MAVS: mitohondrijski antivirusni signalni protein; TRAF: faktor povezan s receptorom TNF; IKK: kinaza I κ B ; TBK1: kinaza 1 koja se veže za TANK; IRF3/7: faktor regulacije interferona 3/7; NF- κ B: nuklearni faktor kappa B. Preuzeto i prilagođeno prema Chen i sur. 2020.

5.3. Receptori ALR

Receptori slični molekuli AIM2 (ALR) intracelularni su senzori DNA koji imaju važnu ulogu u prepoznavanju patogena. U ljudskom organizmu poznata su četiri receptora iz ove skupine: AIM2 (eng. *Absent in Melanoma 2*), IFI16 (eng. *Interferon γ -Inducible Protein 16*), IFIX (eng. *Interferon-Inducible Protein X*) i MNDA (eng. *Myeloid Cell Nuclear Differentiation Antigen*). Građeni su od N-terminalne pirinske domene (PYD) koja je potrebna za oligomerizaciju i C-terminalne domene HIN200 koja veže dDNA (Slika 7.) (Jamilloux i Henry 2013).

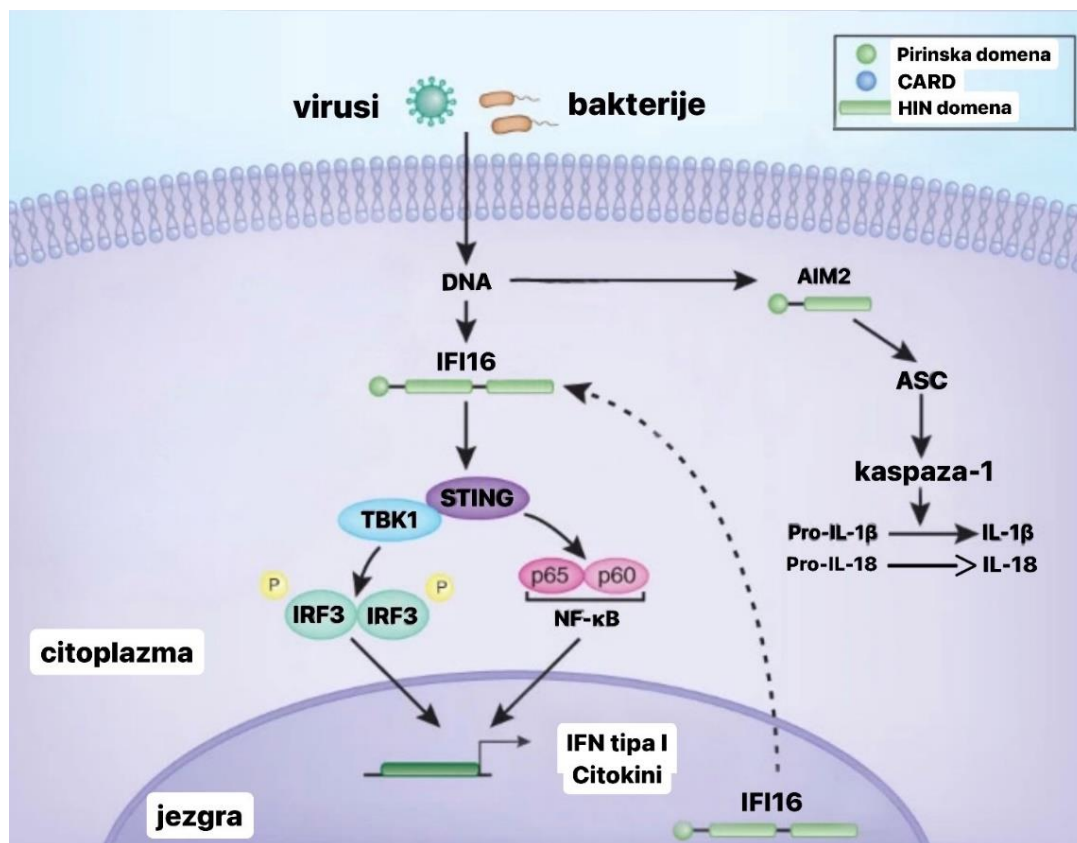


Slika 9. Struktura receptora iz skupine ALR. Svi receptori imaju N-terminalnu pirinsku domenu i C-terminalnu domenu HIN200 koja veže ligande. IFI16 je za razliku od ostalih receptora građen od dvije domene HIN200. ALR: receptori slični molekuli AIM2; PYD: pirinska domena. Preuzeto i prilagođeno prema Alnemri 2010.

Nakon detekcije dDNA u citoplazmi, AIM2 formira nitasti oligomer koji inducira regrutaciju i polimerizaciju adaptorskog proteina ASC. Adaptor zatim aktivira kaspazu-1 koja uzrokuje piroptozu stanica i stvara zrele oblike citokina IL-1 β i IL-18. Protein induciran interferonom odsutan u melanomu 2 specifičan je receptor jer može oligomerizirati i u odsutnosti DNA, pri visokim koncentracijama proteina (Sohn i Hur, 2016).

Osim što djeluje u citosolu, receptor IFI16 je i jezgri senzori DNA (Brubaker i sur. 2015). To je važno jer je upravo jezgra mjesto gdje neki virusi poput HSV-1 (eng. *herpes simplex virus 1*) i KSHV (eng. *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*) završavaju svoju replikaciju. Nakon detekcije takvih virusa, IFI16 migrira u citosol i aktivira STING (eng. *Stimulator of Interferon Genes*) koji pomoću transkripcijskih faktora (IRF i NF- κ B) inducira nastanak upalnih medijatora (Slika 8.) (Brubaker i sur. 2015). Receptori ALR nisu strogo specifični pa detektiraju i vlastiti i strani genetički materijal. Kako bi identifikacija uopće bila moguća, dDNA mora sadržavati minimalno 60 – 70 parova baza, a uočena je proporcionalnost između brzine djelovanja receptora i duljine liganda. Dvolančane DNA obično nisu prisutne u citoplazmi pa je prepoznavanje stranih čestica olakšano i svaka se pronađena molekula smatra patogenom. U jezgri je to otežano zbog prisutnosti genetičkog materijala domaćina i potrebni su određeni mehanizmi kako bi se spriječila reakcija na vlastite molekule. Dugo se smatralo da takvu zaštitničku ulogu ima kromatinizacija, a kasnije je potvrđeno da struktura nukleosoma ograničava pristup molekuli DNA i blokira vezanje receptora (Sohn i Hur, 2016).

Receptori ALR detekcijom stranih molekula iniciraju upalni odgovor i omogućuju brzu reakciju organizma na patogene. Uočeno je da utječu i na druge receptore za prepoznavanje uzoraka. IFI16 povećanjem afiniteta RNA-polimeraze II za promotor pojačava ekspresiju RIG-I (receptori RLR). Aktivacija RIG-I dodatno je inducirana stvaranjem kompleksa virus-IFI16-RIG-I (Jiang i sur. 2021). Receptor AIM2 utječe i na proces diferencijacije CD4⁺ T leukocita, čime stimulira rad adaptivnog imunološkog sustava (Lozano-Ruiz i sur. 2022). Citokini i interferoni tipa I koji nastaju kao krajnji produkt djelovanja ovih receptora ključni su za učinkovitu obranu od infekcija. Osim primarne uloge u imunološkom sustavu, uočeno je da neki ALR sudjeluju u regulaciji strukture kromatina i inhibiraju popravak oštećenih dijelova DNA (Jiang i sur. 2021). Poremećaji u radu ove skupine receptora povezani su s razvojem psorijaze, sistemske skleroze i sistemskog eritemskog lupusa (Caneparo i sur. 2018).



Slika 10. Signalni putevi receptora ALR. Nakon detekcije patogene molekule DNA, receptor AIM2 regrutira adaptor ASC koji aktivacijom kaspaze-1 omogućuje stvaranje zrelih oblika citokina IL-1 β i IL-18. Nakon detekcije patogena u jezgri, IFI16 migrira u citosol gdje aktivira STING. Djelovanjem STING-a dolazi do aktivacije transkripcijskih faktora IRF3 i NF- κ B koji u jezgri induciraju ekspresiju gena za interferone tipa I i druge citokine. ALR: receptori slični molekuli AIM2; ASC: protein povezan s apoptozom koji sadrži domenu CARD; IL: interleukin; STING: stimulator gena za interferone; IRF3: faktor regulacije interferona 3; NF- κ B: nuklearni faktor kappa B. Preuzeto i prilagođeno prema Goubau i sur. 2010.

5.4. Sintaza cGMP-AMP

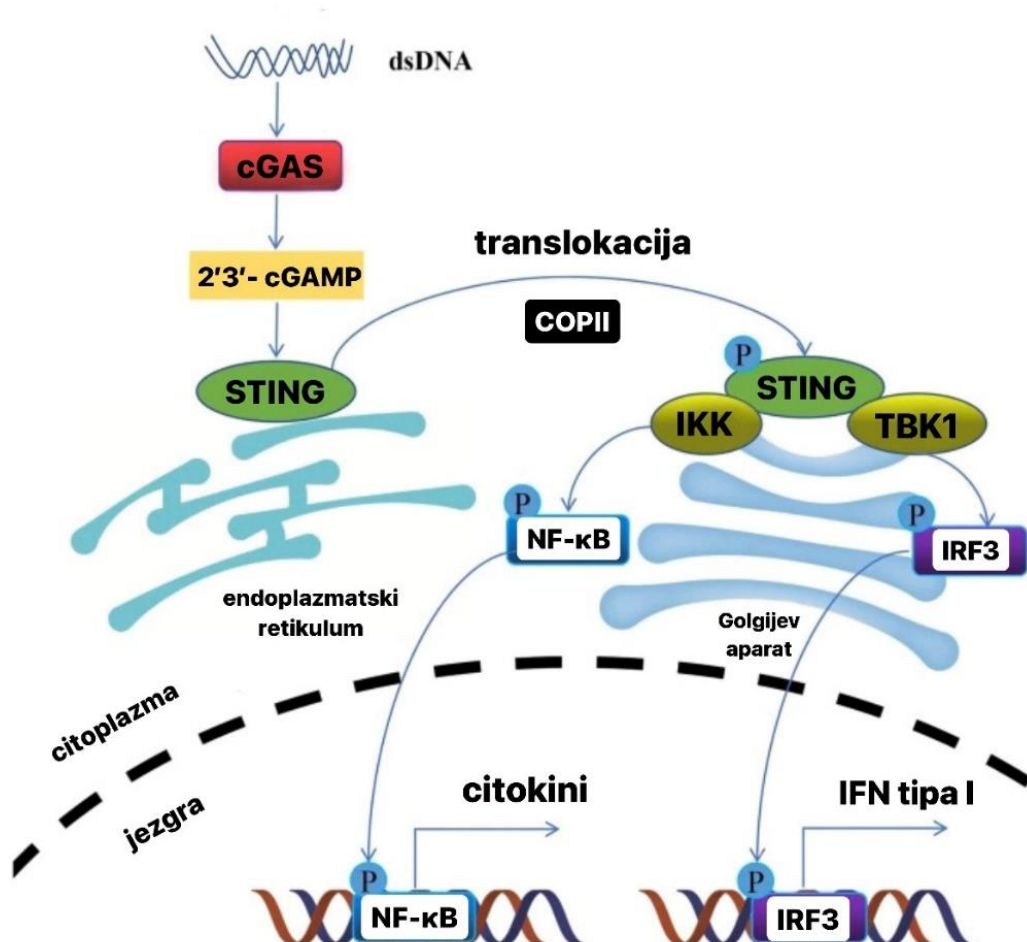
Sintaza cikličkog gvanozin monofosfat – adenozin monofosfata, cGAS, stanični je senzor dvolančane molekule DNA (eng. *Double-Stranded DNA*, dsDNA). Djeluje kao enzim i katalizira sintezu sekundarnog glasnika 2'3'-cGAMP koji aktivacijom sustava STING omogućuje stvaranje interferona i drugih citokina. Sintaza cGMP-AMP građena je od dvije regije: N-terminalne i C-terminalne koja sadrži nukleotidiltransferaznu domenu i domenu Mab21 (Slika 11.) Nukleotidiltransferazna domena ima tri vezna mjesta za molekulu DNA – primarno mjesto A te dodatna B i C (Yu i Liu 2021).



Slika 11. Struktura sintaze cikličkog gvanozin monofosfat – adenozin monofosfata (cGAS). Građena je od dvije domene: N-terminalne i C-terminalne domene koja sadrži nukleotidiltransferaznu domenu i domenu Mab21. Preuzeto i prilagođeno prema Seok i sur. 2023.

Za aktivaciju sintaze cGMP-AMP potrebna je dsDNA koja sadrži najmanje 40 parova baza (Yu i Liu 2021). Detekcija takve molekule inducira dimerizaciju receptora te formaciju kompleksa od dvije molekule DNA i dvije molekule cGAS. Konformacijska promjena koja pritom nastaje oslobađa aktivno mjesto sintaze pa navedene strukturne modifikacije omogućuju vezanje supstrata (ATP, GTP) i sintezu 2'3'-cGAMP. Njegova uloga kao sekundarnog glasnika je aktivacija sustava STING, koji zatim vezikulama COPII putuje iz endoplazmatskog retikuluma u Golgijev aparat (Decout i sur. 2021). Takvom translokacijom STING regrutira kinaze TBK1 i IKK koje aktiviraju IRF3 i NF- κ B (Slika 12.). Navedeni transkripcijski faktori odlaze u jezgru gdje omogućuju sintezu interferona i citokina. Ciklički dinukleotidi kao signalne molekule bakterija mogu izravno aktivirati STING, neovisno o aktivnosti sintaze cGMP-AMP (Mosallanejad i Kagan 2022). Osim primarne katalitičke uloge, uočeno je da cGAS sudjeluje u indukciji autofagije, a zajedno sa sustavom

STING inicira apoptozu, piroptozu, nekroptozu i senescenciju stanica (Hopfner i Hornung 2020, Decout i sur. 2021). Autofagosomi s aktiviranim LC3 molekulama koji nastaju translokacijom STING-a uklanjaju patogene molekule DNA i oštećene dijelove stanice (Decout i sur. 2021).



Slika 12. Signalni put cGAS-STING. cGAS katalizira sintezu cGAMP iz ATP-a i GTP-a. Nastali cGAMP aktivira STING koji iz endoplazmatskog retikuluma COPII vezikulama migrira prema Golgijevom aparatu. Istovremeno regrutira kinaze TBK1 i IKK koje aktivacijom transkripcijskih faktora IRF3 i NF-κB omogućuju stvaranje upalnih medijatora (interferona tipa I i drugih citokina). cGAS: sintaza cikličkog gvanozin monofosfat – adenozin monofosfata; STING: stimulator gena za interferone; cGAMP: ciklički gvanozin monofosfat – adenozin monofosfat; TBK1: kinaza 1 koja se veže za TANK; IKK: kinaza IκB; IRF3: faktor regulacije interferona 3; NF-κB: nuklearni faktor kappa B. Preuzeto i prilagođeno prema Huang i sur. 2023.

Sintaza cGMP-AMP primarno je citoplazmatski senzor, ali pronađena je i u jezgri vezana za kromatin (Hao i sur. 2023). S obzirom na to da cGAS osim patogenih molekula DNA može detektirati i vlastiti genetički materijal, postavlja se pitanje kako je u jezgri omogućena njezina inhibicija. Sintaza stvaranjem kompleksa s nukleosomima sprječava dimerizaciju receptora i kontakt DNA molekula s veznim mjestima C-terminalne domene. Interakcija s histonima H2A i H2B onemogućuje pristup veznom mjestu B koje je potrebno za aktivaciju receptora (De Oliveira Mann i Hopfner 2021, Hao i sur. 2023).

Osim što inicira upalni odgovor u organizmu, signalni put cGAS-STING sudjeluje u regulaciji polarizacije makrofaga i diferencijaciji T leukocita adaptivnog imunološkog sustava (Ou i sur. 2021). Sintaza cGMP-AMP koristi se u antitumorskoj terapiji, a agonisti sustava STING mogu poslužiti za prevenciju i liječenje bolesti kao što su AIDS, malarija i tuberkuloza (Yu i Liu 2021, Ou i sur. 2021). Mutacije ovih receptora povezane su s razvojem rijetkih autoimunih bolesti među kojima su SAVI (eng. *STING-Associated Vasculopathy with Infantile Onset*) i sindrom COPA (Zhou i sur. 2023).

6. Zaključak

Organizmi su razvili složene obrambene mehanizme koji im omogućuju brzo prepoznavanje patogena i iniciranje odgovarajućih imunoloških odgovora. Važnu ulogu u navedenim procesima imaju stanični receptori za prepoznavanje uzoraka (PRR) koji detekcijom specifičnih molekula u organizmu induciraju stvaranje citokina, interferona tipa I, antimikrobnih peptida i drugih upalnih medijatora. Osim što pokreću imunosni odgovor, receptori PRR predstavljaju važnu poveznicu između urođenog i adaptivnog imunološkog sustava. Njihovo djelovanje pojačava ekspresiju kostimulirajućih molekula te potiče aktivaciju B i T limfocita koji putem stanične memorije omogućuju dugoročnu zaštitu organizma od specifičnih patogena. PRR mogu biti membranski (TLR, CLR) i citoplazmatski (NLR, ALR, RLR i cGAS). Navedene skupine često djeluju istovremeno i međusobno surađuju, pri čemu se pojedini dijelovi njihovih signalnih puteva preklapaju. TLR2 i dektin-1 te određeni receptori TLR i NLR djeluju sinergijski što rezultira amplifikacijom signala i snažnijim imunološkim odgovorom. Osim patogenih čestica, receptori PRR detektiraju i neke molekule domaćina poput mokraćne kiseline, ATP-a i proteina toplinskog šoka koji ukazuju na oštećenje stanice.

Receptori PRR strogo su i precizno regulirani kompleksnim mehanizmima jer promjene u njihovoj aktivnosti doprinose razvoju brojnih autoimunih bolesti i tumora. Povezanost s navedenim oboljenjima učinila ih je privlačnim predmetom istraživanja i intenzivno se proučava terapijski potencijal ovih receptora. Njihova primjena predstavlja optimističan i obećavajući pristup koji bi mogao rezultirati značajnim promjenama u medicini. Međutim, unatoč učinkovitosti i djelotvornosti receptora PRR kao zaštitnog mehanizma, neki su patogeni razvili taktike kojima vješto izbjegavaju obrambeni sustav domaćina. Zbog takvih prilagodbi organizmi su kontinuirano suočeni s izazovima i moraju razvijati nove, učinkovite strategije kako bi se uspješno obranili od infektivnih agensa i osigurali svoj opstanak.

7. Literatura

1. Achmad H., Ibrahim Y. S., Al-Tae M. M., Gabr G. A., Riaz M. W., Alshahrani S. H., Ramírez-Coronel A. A., Jalil A. T., Budi H. S., Sawitri W., Stanislavovna M. E., Gupta J. (2022): Nanovaccines in cancer immunotherapy: Focusing on dendritic cell targeting. *International Immunopharmacology* 113: 109434.
2. Almeida-da-Silva C. L. C., Savio L. E. B., Coutinho-Silva R., Ojcius D. M. (2023): The role of NOD-like receptors in innate immunity. *Frontiers in Immunology* 14: 1122586.
3. Alnemri E. S. (2010): Sensing Cytoplasmic Danger Signals by the Inflammasome. *Journal of Clinical Immunology* 30 (4): 512-9.
4. Anderson K. V., Jürgens G., Nüsslein-Volhard C. (1985): Establishment of dorsal-ventral polarity in the *Drosophila* embryo: genetic studies on the role of the Toll gene product. *Cell* 42 (3): 779-89.
5. Andreis I., Batinić D., Čulo F., Grčević D., Marušić M., Taradi M., Višnjić D. (2010): *Imunologija*. Medicinska naklada Zagreb, Zagreb.
6. Antonczyk A., Krist B., Sajek M., Michalska A., Piaszyk-Borychowska A., Plens-Galaska M., Wesoly J., Bluysen H. A. R. (2019): Direct Inhibition of IRF-Dependent Transcriptional Regulatory Mechanisms Associated With Disease. *Frontiers in Immunology* 10: 1176.
7. Banyer J. L., Hamilton N. H., Ramshaw I.A., Ramsay A. J. (2000): Cytokines in innate and adaptive immunity. *Reviews in immunogenetics* 2 (3): 359-73.
8. Beutler B., Jiang Z., Georgel P., Crozat K., Croker B., Rutschmann S., Du X., Hoebe K. (2006): Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annual Review of Immunology* 24: 353-389.
9. Bhardway A., Prasad D., Mukherjee S. (2023): Role of toll-like receptor in the pathogenesis of oral cancer. *Cell Biochemistry and Biophysics* 82 (1): 1-15.
10. Billmann-Born S., Lipinski S., Böck J., Till A., Rosenstiel P., Schreiber S. (2011): The complex interplay of NOD-like receptors and the autophagy machinery in the pathophysiology of Crohn disease. *European Journal of Cell Biology* 90 (6-7): 593-602.
11. Birchler T., Seibl R., Büchner K., Loeliger S., Seger R., Hossle J. P., Aguzzi A., Lauener R. P. (2001): Human Toll-like receptor 2 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein. *European Journal of Immunology* 31 (11): 3131-3137.
12. Bowie A. G., Unterholzner L. (2008): Viral evasion and subversion of pattern-recognition receptor signalling. *Nature Reviews Immunology* 8 (12): 911-922.
13. Brisse M., Ly H. (2019): Comparative Structure and Function Analysis of the RIG-I-Like Receptors: RIG-I and MDA5. *Frontiers in Immunology* 10: 1586.
14. Brubaker S. W., Bonham K. S., Zanoni I., Kagan J. C. (2015): Innate Immune Pattern Recognition: A Cell Biological Perspective. *Annual Review of Immunology* 33: 257-290.
15. Burrell C. J., Howard C. R., Murphy F. A. (2016): *Fenner and White's Medical Virology*. Elsevier Inc., Amsterdam.
16. Cai Z., Shi Z., Sanchez A., Zhang T., Liu M., Yang J., Wang F., Zhang D. (2009): Transcriptional Regulation of *Tlr11* Gene Expression in Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry* 284 (48): 33088-33096.

17. Campbell Y., Fantacone M. L., Gombart A. F. (2012): Regulation of antimicrobial peptide gene expression by nutrients and by-products of microbial metabolism. *European Journal of Nutrition* 51 (8): 899-907.
18. Caneparo V., Landolfo S., Gariglio M., De Andrea M. (2018): The Absent in Melanoma 2-Like Receptor IFN-Inducible Protein 16 as an Inflammasome Regulator in Systemic Lupus Erythematosus: The Dark Side of Sensing Microbes. *Frontiers in Immunology* 9: 1180.
19. Chen M., Hu S., Li Y., Jiang T. T. (2020): Targeting nuclear acid-mediated immunity in cancer immune checkpoint inhibitor therapies. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5 (1): 270.
20. Chiffolleau E. (2018): C-Type Lectin-Like Receptors As Emerging Orchestrators of Sterile Inflammation Represent Potential Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology* 9: 227.
21. Cohen J., Powderly W. G., Opal S. M. (2017): *Infectious Diseases*. Elsevier Inc., Amsterdam.
22. De Oliveira Mann C. C., Hopfner K. P. (2021): Nuclear cGAS: guard or prisoner?. *The EMBO Journal* 40: e108293.
23. De Souza A. P., Vale V. L. C., Silva M. da C., de Oliveira Araújo I. B., Trindade S. C., de Moura-Costa L. F., Rodrigues G. C., Sales T. S., dos Santos H. A., de Carvalho-Filho P. C., de Oliveira-Neto M. G., Schaer R. E., Meyer R. (2014): MAPK involvement in cytokine production in response to *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection. *BMC Microbiology* 14: 230.
24. Decout A., Katz J. D., Venkatraman S., Ablasser A. (2021): The cGAS-STING pathway as a therapeutic target in inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology* 21: 548-569.
25. El-Zayat S. R., Sibaii H., Manna F. A. (2019): Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview. *Bulletin of the National Research Centre* 43: 187.
26. Ferreira V. L., Borba H. H. L., Bonetti A. de F., Leonart L. P., Pontarolo R. (2019): Cytokines and Interferons: Types and Functions. *Autoantibodies and Cytokines*. IntechOpen.
27. Firestein G. S., Budd R. C., Gabriel S. E., McInnes I. B., O'Dell J. R. (2017): *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology*. Elsevier Inc., Amsterdam.
28. Fore F., Indriputri C., Mamutse J., Nugraha J. (2020): TLR10 and Its Unique Anti-Inflammatory Properties and Potential Use as a Target in Therapeutics. *Immune Network* 20 (3): e21.
29. Foster A. J., Bird J. H., Timmer M. S. M., Stocker B. L. (2015): The Ligands of C-Type Lectins. *C-Type Lectin Receptors in Immunity*: 191-215.
30. Franchi L., Warner N., Viani K., Nuñez G. (2009): Function of Nod-like Receptors in Microbial Recognition and Host Defense. *Immunological Reviews* 227 (1): 106-128.
31. Gao W., Xiong Y., Li Q., Yang H. (2017): Inhibition of Toll-Like Receptor Signaling as a Promising Therapy for Inflammatory Diseases: A Journey from Molecular to Nano Therapeutics. *Frontiers in Physiology* 8: 508.
32. Geddes K., Magalhaes J. G., Girardin S. E. (2009): Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors. *Nature Reviews Drug Discovery* 8: 465-479.
33. Goubau D., Rehwinkel J., Reis e Sousa C. (2010): PYHIN proteins: center stage in DNA sensing. *Nature Immunology* 11: 984-986.

34. Grewal I. S., Flavell R. A. (1996): The role of CD40 ligand in costimulation and T-cell activation. *Immunological Reviews* 153: 85-106.
35. Hao W., Li W., Wang L., Li S. (2023): The odyssey of cGAS: From cytosol to nucleus. *Cytokine & Growth Factor Reviews* 74: 29-39.
36. Höpfinger A., Karrasch T., Schäffler A., Schmid A. (2021): Regulation of CAMP (cathelicidin antimicrobial peptide) expression in adipocytes by TLR 2 and 4. *Innate Immunity* 27 (2): 184-191.
37. Hopfner K. P., Hornung V. (2020): Molecular mechanisms and cellular functions of cGAS-STING signaling. *Nature Reviews Immunology* 21: 501-521.
38. Hoving J. C., Wilson G. J., Brown G. D. (2014): Signaling C-Type lectin receptors, microbial recognition and immunity. *Cellular Microbiology* 16 (2): 185-194.
39. Huan Y., Kong Q., Mou H., Yi H. (2020): Antimicrobial Peptides: Classification, Design, Application and Research Progress in Multiple Fields. *Frontiers in Immunology* 11: 582779.
40. Huang C., Li W., Ren X., Tang M., Zhang K., Zhuo F., Dou X., Yu B. (2023): The Crucial Roles and Research Advances of cGAS/STING Pathway in Cutaneous Disorders. *Inflammation* 46 (4): 1161-1176.
41. Ishii K. J., Tang C. K. (2014): Biological DNA Sensor. The Impact of Nucleic Acids on Diseases and Vaccinology. Elsevier Inc., Amsterdam.
42. Janeway C. A. Jr. (1989): Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology 54: 1-13.
43. Janeway C. A. Jr., Travers P., Walport M., Shlomchik M. J. (2001): *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. Garland Science, New York.
44. Jang J. H., Shin H. W., Lee J. M., Lee H. W., Kim E. C., Park S. H. (2015): An Overview of Pathogen Recognition Receptors for Innate Immunity in Dental Pulp. *Mediators of Inflammation* 2015 (1): 794143.
45. Jiang H., Swacha P., Gekara N. O. (2021): Nuclear AIM2-Like Receptors Drive Genotoxic Tissue Injury by Inhibiting DNA Repair. *Advanced Science* 8 (22): 2102534.
46. Jiang Z., Wei F., Zhang Y., Wang T., Gao W., Yu S., Sun H., Pu J., Sun Y., Wang M., Tong Q., Gao C., Chang K. C., Liu J. (2021): IFI16 directly senses viral RNA and enhances RIG-I transcription and activation to restrict influenza virus infection. *Nature Microbiology* 6: 932-945.
47. Kawai T., Akira S. (2009): The roles of TLRs, RLRs and NLRs in pathogen recognition. *International Immunology* 21 (4): 317-337.
48. Kawasaki T., Kawai T. (2014): Toll-like receptor signaling pathways. *Frontiers in Immunology* 5: 461.
49. Kelley N., Jeltama D., Duan Y., He Y. (2019): The NLRP3 Inflammasome: An Overview of Mechanisms of Activation and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences* 20(13): 3328.
50. Kigerl K. A., de Rivero Vaccari J. P., Dietrich W. D. (2014): Pattern recognition receptors and central nervous system repair. *Experimental Neurology* 258: 5-16.
51. Kingeter L. M., Lin X. (2012): C-type lectin receptor-induced NF- κ B activation in innate immune inflammatory responses. *Cellular & Molecular Immunology* 9: 105-112.
52. Kolar S. S., Baidouri H., McDermott A. M. (2017): Role of Pattern Recognition Receptors in the Modulation of Antimicrobial Peptide Expression in the Corneal Epithelial Innate Response to *F. solani*. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 58 (5): 2463-2472.

53. Li D., Wu M. (2021): Pattern recognition receptors in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6: 291.
54. Li S., Cao L., Zhang Z., Kuang M., Chen L., Zhao Y., Luo Y., Yin Z., You F. (2021): Cytosolic and nuclear recognition of virus and viral evasion. *Molecular Biomedicine* 2: 30.
55. Liu P., Zhang Z., Li Y. (2021): Relevance of the Pyroptosis-Related Inflammasome Pathway in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease. *Frontiers in Immunology* 12: 603416.
56. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S. C. (2017): NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2: e17023.
57. Lozano-Ruiz B., Tzoumpa A., Martínez-Cardona C., Moreno D., Aransay A. M., Cortazar A. R., Picó J., Peiró G., Lozano J., Zapater P., Francés R., González-Navajas J. M. (2022): Absent in Melanoma 2 (AIM2) Regulates the Stability of Regulatory T Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 23 (4): 2230.
58. Madiraju C., Novack J., Reed J. C., Matsuzawa S. (2022): K63 ubiquitination in immune signaling. *Trends in Immunology* 43 (2): 148.162.
59. Martin C. R., Hunter L. A., Patel V. B., Preedy V. R., Rajendram R. (2021): *The Neuroscience of Depression*. Elsevier Inc., Amsterdam.
60. Mestecky J., Strober W., Russell M. W., Cheroutre H., Lambrecht B. N., Kelsall B. L. (2015): *Mucosal Immunology*. Elsevier Inc., Amsterdam.
61. Mogensen T. H. (2009): Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clinical Microbiology Reviews* 22(2): 240-273.
62. Mosallanejad K., Kagan J. C. (2022): Control of innate immunity by the cGAS-STING pathway. *Immunology & Cell Biology* 100 (6): 409-423.
63. Motta V., Soares F., Sun T., Philpott D. J. (2015): NOD-Like Receptors: Versatile Cytosolic Sentinels. *Physiological Reviews* 95 (1): 149-178.
64. Mues N., Chu H. W. (2020): Out-Smarting the Host: Bacteria Maneuvering the Immune Response to Favor Their Survival. *Frontiers in Immunology* 11: 819.
65. Naglik J. R., Moyes D. (2015): Epithelial Cell Innate Response to *Candida albicans*. *Advances in Dental Research* 23 (1): 50-5.
66. Odoh C. U. (2021): Cluster of differentiation antigens: a diagnostic tool in immunohaematology. *Clinical Laboratory and Dentistry Research Journal* 4 (3): 13-21.
67. Ou L., Zhang A., Cheng Y., Chen Y. (2021): The cGAS-STING Pathway: A Promising Immunotherapy Target. *Frontiers in Immunology* 12: 795048.
68. Perry A. K., Chen G., Zheng D., Tang H., Cheng G. (2005): The host type I interferon response to viral and bacterial infections. *Cell Research* 15: 407-422.
69. Peters K., Peters M. (2021): The Role of Lectin Receptors and Their Ligands in Controlling Allergic Inflammation. *Frontiers in Immunology* 12: 635411.
70. Piras V., Selvarajoo K. (2014): Beyond MyD88 and TRIF pathways in Toll-like receptor signaling. *Frontiers in Immunology* 5: 70.
71. Qin H., Wilson C. A., Lee S. J., Zhao X., Benveniste E. N. (2005): LPS induces CD40 gene expression through the activation of NF- κ B and STAT-1 α in macrophages and microglia. *Blood* 106 (9): 3114-3122.
72. Rath P. C., Aggarwal B. B. (1999): TNF-Induced Signaling in Apoptosis. *Journal of Clinical Immunology* 19: 350-364.

73. Rehwinkel J., Gack M. U. (2020): RIG-I-like receptors: their regulation and roles in RNA sensing. *Nature Reviews Immunology* 20: 537-551.
74. Ren Z., Ding T., Zuo Z., Xu Z., Deng J., Wei Z. (2020): Regulation of MAVS Expression and Signaling Function in the Antiviral Innate Immune Response. *Frontiers in Immunology* 11: 1030.
75. Root-Bernstein R. (2021): Innate Receptor Activation Patterns Involving TLR and NLR Synergisms in COVID-19, ALI/ARDS and Sepsis Cytokine Storms: A Review and Model Making Novel Predictions and Therapeutic Suggestions. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (4): 2108.
76. Sameer A. S., Nissar S. (2021): Toll-like receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility. *BioMed Research International*: 1157023.
77. Sanguri S., Gupta D. (2017): Role of Toll like Receptor(s) in Tumor Biology. *Journal of Tumor Medicine & Prevention* 1 (1).
78. Schaefer T. M., Desouza K., Fahey J. V., Beagley K. W., Wira C. R. (2004): Toll-like receptor (TLR) expression and TLR-mediated cytokine/chemokine production by human uterine epithelial cells. *Immunology* 112 (3): 428-436.
79. Schmid-Hempel P. (2009): Immune defence, parasite evasion strategies and their relevance for 'macroscopic phenomena' such as virulence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364 (1513): 85-98.
80. Seok J. K., Kim M., Kang. H. C., Cho Y. Y., Lee H. S., Lee J. Y. (2023): Beyond DNA sensing: expanding the role of cGAS/STING in immunity and diseases. *Archives of Pharmacal Research* 46: 500-534.
81. Shih J. W., Lee Y. H. (2014): Human DExD/H RNA helicases: emerging roles in stress survival regulation. *Clinica Chimica Acta* 436: 45-58.
82. Shiokawa M., Yamasaki S., Saijo S. (2017): C-type lectin receptors in anti-fungal immunity. *Current Opinion in Microbiology* 40: 123-130.
83. Sohn J., Hur S. (2016): Filament assemblies in foreign nucleic acid sensors. *Current Opinion in Structural Biology* 37: 134-144.
84. Sompayrac L. (2019): *How the Immune System Works*. John Wiley & Sons Ltd, Oxford.
85. Song J., Li M., Li C., Liu K., Zhu Y., Zhang H. (2022): Friend or foe: RIG-I like receptors and diseases. *Autoimmunity Reviews* 21 (10): 103161.
86. Strasser D., Neumann K., Bergmann H., Marakalala M. J., Guler R., Rojowska A., Hopfner K. P., Brombacher F., Urlaub H., Baier G., Brown G. D., Leitges M., Ruland J. (2012): Syk Kinase-Coupled C-type Lectin Receptors Engage Protein Kinase C- δ to Elicit Card9 Adaptor-Mediated Innate Immunity. *Immunity* 36 (1-2): 32-42.
87. Su K. Y., Peng C. W. (2016): The Prospects of Human CD40L-Activated Antigen Presenting B cells. *Open Access Journal of Microbiology & Biotechnology* 1 (2): 000111.
88. Taylor M. D., Fernandes T. D., Kelly A. P., Abraham M. N., Deutschman C. S. (2020): CD4 and CD8 T cell Memory Interactions Alter Innate Immunity and Organ Injury in the CLP Sepsis Model. *Frontiers in Immunology* 11: 563402.
89. Thakur K. K., Bolshette N. B., Trandafir C., Jamdade V. S., Istrate A., Gogoi R., Cucuianu A. (2015): Role of toll-like receptors in multiple myeloma and recent advances. *Experimental Hematology* 43 (3): 158-167.

90. Thau L., Asuka E., Mahajan K. (2023): Physiology, Opsonization. StatPearls Publishing, Treasure Island.
91. Velloso F. J., Lima M. T., Anschau V., Sogayar M. C. (2019): NOD-like receptors: Major players (and targets) in the interface between innate immunity and cancer. *Bioscience Reports* 29 (4): BSR20181709.
92. Vénéreau E., Ceriotti C., Bianchi M. E. (2015): DAMPs from cell death to new life. *Frontiers in Immunology* 6: 422.
93. Wang G. (2014): Human Antimicrobial Peptides and Proteins. *Pharmaceuticals* 7 (5): 545-594.
94. Wang H., Yin J., Gu X., Shao W., Jia Z., Chen H., Xia W. (2022): Immune Regulator Retinoic Acid-Inducible Gene I (RIG-I) in the Pathogenesis of Cardiovascular Disease. *Frontiers in Immunology* 13: 893204.
95. Wei Y., Yang L., Pandeya A., Cui J., Zhang Y., Li Z. (2022): Pyroptosis-Induced Inflammation and Tissue Damage. *Journal of Molecular Biology* 434 (4): 167301.
96. Weiss H. J., O'Neill L. A. J. (2022): Of Flies and Men – The Discovery of TLRs. *Cells* 11 (19): 3127.
97. Wicherska-Pawłowska K., Wróbel T., Rybka J. (2021): Toll-Like Receptors (TLRs), NOD-Like Receptors (NLRs), and RIG-I-Like Receptors (RLRs) in Innate Immunity. TLRs, NLRs, and RLRs Ligands as Immunotherapeutic Agents for Hematopoietic Diseases. *International Journal of Molecular Sciences* 22 (24): 13397.
98. Wilmanski J. M., Petnicki-Ocwieja T., Kobayashi K. S. (2008): NLR proteins: integral members of innate immunity and mediators of inflammatory diseases. *Journal of Leukocyte Biology* 83 (1): 13-30.
99. Yao J., Sterling K., Wang Z., Zhang Y., Song W. (2024): The role of inflammasomes in human diseases and their potential as therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 9: 10.
100. Yeretssian G. (2012): Effector functions of NLRs in the intestine: Innate sensing, cell death, and disease. *Immunologic Research* 54 (1-3): 25-36.
101. Yu L., Liu P. (2021): Cytosolic DNA sensing by cGAS: regulation, function, and human diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 6: 170.
102. Yum S., Li M., Fang Y., Chen Z. J. (2021): TBK1 recruitment to STING activates both IRF3 and NF-kappaB that mediate immune defense against tumors and viral infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 118: e2100225118.
103. Zhang J. M., An J. (2007): Cytokines, Inflammation and Pain. *International Anesthesiology Clinics* 45(2): 27-37.
104. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. (2020): Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discovery* 6: 36.
105. Zhong Y., Kinio A., Saleh M. (2013): Functions of NOD-like receptors in human diseases. *Frontiers in Immunology* 4: 333.
106. Zhou J., Zhuang Z., Li J., Feng Z. (2023): Significance of the cGAS-STING Pathway in Health and Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 24 (17): 13316.