

MECANISME MOLECULARE DE ACȚIUNE ALE IMUNOMODULATORILOR

MOLECULAR ACTION MECHANISMS OF THE IMMUNOMODULATORS

Dr. Cristian Belteghi
S.N. Institutul Pasteur S.A.

Cuvinte cheie: imunomodulatori, mecanisme moleculare.
Key words: immunomodulators, molecular, mechanisms.

Rezumat:

Atenția deosebită care se acordă în ultima perioadă cercetărilor cu privire la imunomodulatori și la posibilitățile de manipulare nespecifică a răspunsului imunitar sunt un răspuns la necesitățile tot mai stringente de găsire a unor soluții complementare și/sau alternative la metodele terapeutice clasice. Prin prezenta lucrare s-a dorit prezentarea sintetică a progreselor înregistrate în ceea ce privește mecanismele moleculare care stau la baza efectelor diverselor categorii de produse imunomodulatoare. S-au descris mecanismele de imunomodulare realizate prin intermediul receptorilor Toll-like, al receptorilor pentru citokine, al receptorilor pentru hormoni și prin intermediul calcineurinei.

Abstract:

The special attention paid, during the last period, to researches on immunomodulators and on the possibilities of the immune response unspecific manipulation represent an answer to the more and more stringent needs of finding out complementary and/or alternative solutions to the classic therapeutic methods. With this work, we intended to present synthetically the progress recorded in the field of molecular mechanisms that represent the base for the effects exerted by various categories of immunomodulator products. The immunomodulator mechanisms performed through Toll-like receptors, receptors for cytokines, receptors for hormones and through calcineurin have been described in this paper work.

Într-un sens larg, imunomodulatoare pot fi considerate toate produsele, de origine naturală sau sintetică, care au capacitatea de a exercita un efect reglator (stimulator sau supresor) asupra mecanismelor înnăscute și/sau adaptative ale răspunsului imunitar. În mod uzual însă, calificativul de imunomodulator se atribuie doar produselor care exercită o influență nespecifică asupra elementelor și a mecanismelor de apărare a organismului, făcându-se astfel diferențierea față de antigene, care lasă o amprentă precisă, specifică asupra sistemului și a răspunsului imunitar.

Conceptul de manipulare nespecifică a răspunsului imunitar își are rădăcinile în unele observații empirice din medicina populară, referitoare la efectul binefăcător pe care o serie de compuși organici sau anorganici, de diferite origini, le-ar exercita asupra capacității de apărare și de vindecare a organismului.

Pe măsura acumulării datelor privind factorii care reglează imunoreactivitatea, s-a conturat tot mai mult posibilitatea dirijării farmacologice, în scop profilactic sau terapeutic, a răspunsului imunitar, fie în sensul diminuării activității sale (imunosupresia), fie al creșterii ei (imunostimularea). Spre deosebire de

metodele terapeutice clasice, care vizează îndeosebi combaterea agenților etiologici ai diferitelor entități patologice, neglijând sau chiar suprimând capacitatea protectivă a sistemului imunitar, imunomodularea vine cu o viziune terapeutică cu totul diferită, și anume cu aceea de combatere a stărilor patologice prin stimularea forțelor proprii de apărare ale organismului (3).

Cercetările asupra imunomodulatorilor au fost și sunt în continuare susținute, tocmai datorită soluției viabile pe care aceștia o aduc pentru rezolvarea deficiențelor actuale ale metodelor terapeutice clasice. În prezent se lucrează atât la elucidarea mecanismelor de acțiune, a dozelor și a protocoalelor optime de administrare, în cazul produselor ale căror proprietăți imunomodulatoare au fost deja demonstrate, cât și la identificarea unor noi compuși cu astfel de virtuți profilactico-terapeutice. Deși mecanismele moleculare care stau la baza efectelor unor produse imunomodulatoare nu sunt încă complet elucidate, progresele remarcabile înregistrate în acest domeniu reușesc, din ce în ce mai mult, să pună pe baze științifice conceptul de imunomodulare.

În cele ce urmează, vor fi prezentate pe scurt principalele elemente și mecanisme

moleculare cunoscute ca fiind implicate în realizarea efectelor imunomodulatoare ale diverselor produse cu astfel de proprietăți.

1. Imunomodularea prin intermediul receptorilor Toll-like

Un moment marcant în deslușirea bazelor științifice ale unor semnalări empirice de modulare nespecifică a răspunsului imunitar l-a constituit identificarea, în anul 1980, a receptorului „Toll” de la *Drosophyla melanogaster*, de către biologul german Christiane Nusslein Volhard, în cursul cercetărilor sale (distinse cu premiul Nobel, în anul 1995) asupra controlului genetic al dezvoltării embrionare (2). Ulterior, s-au identificat și descris, atât la om, cât și la animale, receptori înrudiți cu receptorul „Toll” de la *Drosophyla* (așa-numiții *Toll-like receptors* - TLRs), demonstrându-se și rolul deosebit pe care receptorii respectivi îl îndeplinesc în imunitate, prin capacitatea lor de a recunoaște multiple componente ale unor tipare moleculare asociate, de regulă, agenților patogeni.

Din cele de mai sus, iese în evidență faptul că spre deosebire de receptorii pentru antigen ai limfocitelor, care au capacitatea de a recunoaște doar determinanții antigenici specifici, receptorii Toll-like recunosc niște structuri moleculare bine conservate, care se regăsesc la un grup larg de microorganisme și care poartă denumirea de „*pathogen-associated molecular patterns*” – PAMPs (tipar molecular asociat agenților patogeni). PAMPs sunt molecule foarte diferite din punct de vedere chimic, dar care au unele trăsături comune, și anume: sunt produse doar de către agenții patogeni, nu și de către organismul gazdă; nu prezintă variabilitate antigenică; au rol esențial în supraviețuirea și/sau patogenitatea agenților microbieni; sunt prezente la un grup larg de microorganisme (11, 13). Receptorii Toll-like recunosc aproximativ 10^3 asemenea molecule, dintre care amintim: lipopolizaharidele din structura peretelui celular al bacteriilor Gram negative, peptidoglicanii și acizii lipoteichoici din structura peretelui celular al bacteriilor Gram pozitive, mananii, glucanii și zimozanul din compoziția peretelui celular al drojdiilor,

manoza din compoziția glicolipidelor și glicoproteinelor microbiene, ADN-ul bacterian nemetilat, ARN-ul bicatenar viral, flagelina din structura flagelilor bacterieni și pilina din structura pililor bacterieni (9, 11).

TLRs sunt în general glicoproteine integrale ale membranei, ce prezintă câte un segment extracelular bogat în leucină, un segment transmembranar și un segment citoplasmatic omolog cu porțiunea citoplasmatică a receptorului pentru interleukina 1 (IL-1). Până în prezent, au fost identificați 13 TLRs distincți, majoritatea având localizare transmembranară, cu excepția: TLR3, TLR7, TLR8 și TLR9, care sunt localizați la nivelul endozomului (1, 4).

O trăsătură importantă a TLRs este faptul că ei nu recunosc structurile moleculare self, ci doar anumite tipare moleculare non self, care, în funcție de originea și structura lor, se pot clasifica în: liganzi de natură microbiană, liganzi sintetici cu structură similară celor de natură microbiană, liganzi sintetici ce diferă structural de liganzii microbieni și liganzi endogeni, rezultați din transformarea unor molecule self (7).

Cuplarea liganzilor la TLRs facilitează dimerizarea receptorilor respectivi sub formă de homo- sau heterodimeri. Prin dimerizarea TLRs se activează diverse căi de transmitere intracelulară a semnalelor (16). Orientarea semnalelor spre o anumită cale de transmitere se face prin intermediul unor molecule cu rol adaptor, precum: MyD88 (engl. myeloid differentiation primary response protein 88 = proteina 88 a răspunsului primar de diferențiere mieloidă), TIRAP (engl. TIR-domain-containing adaptor protein = proteină adaptor ce conține un domeniu similar cu domeniul citoplasmatic al Toll-like receptorilor și al receptorilor pentru interleukina 1), TRIF (engl. TIR-domain-containing adaptor protein inducing IFN = proteină adaptor inductoare de interferon, care conține un domeniu similar cu domeniul citoplasmatic al Toll-like receptorilor și al receptorilor pentru interleukina 1), TRAM (engl. TRIF related adaptor molecule = moleculă adaptor înrudită cu proteina TRIF). Utilizarea diferențiată a acestor molecule adaptor conferă o oarecare specificitate semnalelor transmise de la nivelul TLRs.

Distribuția diferiților TLRs precum și în tabelul 1. principalii liganzi ai acestora sunt prezentate

Tabelul 1.

Locația și principalii liganzi ai receptorilor Toll-like
Location and the main ligands of Toll-like receptors (1,2,4,16)

Receptor	Locație	Ligand	Originea ligandului
TLR1	ubivitar	triacil lipopeptide, factori bacterieni solubili	bacteriană
TLR2	celule mieloide, mastocite, celule NK, celule dendritice, LT	lipoproteine, peptidoglicani, zimozan, glicolipide, fosfolipide, lipopolizaharide, proteine de șoc termic, defensine	bacteriană, virală, parazitară, fungică, endogenă
TLR3	celule dendritice, celule NK	ARN dublu catenar, acid poliinozinic-policitidilic	virală, parazitară, sintetică
TLR4	monocite, mastocite, neutrofile, celule endoteliale și epiteliale, LT reglatoare	lipopolizaharide, proteine virale, proteine de șoc termic, oligozaharide rezultate din descompunerea unor componente ale matricei extracelulare (acidul hialuronic, heparan sulfatul, fibrinogenul, fibronectina), β defensine	bacteriană, virală, parazitară, endogenă, sintetică
TLR5	celule epiteliale, celule NK, celule dendritice, monocite	flagelina	bacteriană
TLR6	celule mieloide, mastocite, LB	diacil lipopeptide, acizi lipoteichoici, zimozan	bacteriană, fungică
TLR7	celule dendritice, LB, eozinofile	ARN monocatenar, imidazolquinoline, loxoribin	virală, sintetică
TLR8	celule NK, celule mieloide, LT	ARN monocatenar, imidazolquinoline	virală, sintetică
TLR9	celule dendritice, LB, celule NK	ADN care conține citidin-fosfat-guanozină (CpG)	bacteriană, virală
TLR10	LB, celule dendritice	necunoscut	necunoscută
TLR11	celulele epiteliale ale tractului urinar	necunoscut	bacterii uropatogene
TLR12	necunoscută	necunoscut	necunoscută
TLR13	necunoscută	necunoscut	necunoscută

Este posibil astfel ca liganzi de același tip, dar proveniți de la specii microbiene diferite, să inducă răspunsuri diferite în urma cuplării la același tip de TLRs. De exemplu, lipopolizaharidele (LPS) de la *Escherichia coli* induc sinteza IL-12 și a IL-16 prin cuplarea la TLR4, spre deosebire de LPS provenite de la *Porphyromonas gingivalis*, care nu induc sinteza acestor interleukine prin cuplarea la TLR4. De asemenea, diferite tipuri celulare, care exprimă însă aceiași TLRs, pot răspunde diferit la același tip de ligand (1, 4).

Toți TLRs utilizează proteina adaptor MyD88 pentru transmiterea semnalelor, însă doar o parte dintre acești receptori, ca de exemplu: TLR4 sau TLR3, pot utiliza, în mod alternativ, alte molecule adaptor, precum TRIF, motiv pentru care căile de transmitere a informației de la TLRs se împart în căi dependente și căi independente de MyD88 (fig. 1).

Căile de transmitere dependente de MyD88 presupun niște interacțiuni moleculare în lanț, soldate cu activarea factorului nuclear κ B (engl. nuclear factor κ B - NF- κ B) care, la rândul lui, va iniția transcripția genelor ce codifică citokine cu rol proinflamator, precum: TNF- α , IL-1, IL-6 și IL-12. Cu alte cuvinte, pe căile de

transmitere dependente de MyD88 se inițiază sinteza citokinelor cu rol proinflamator. ROMANI și col. (14) au demonstrat că și timozina α 1, o peptidă de origine timică cu proprietăți imunomodulatoare cunoscute (stimularea sintezei de IL-12, stimularea activării LTh, stimularea maturării celulelor dendritice și stimularea capacității funcționale a fagocitelor mono și polimorfonucleare) își exercită activitatea tot prin intermediul receptorilor Toll-like (îndeosebi TLR 9), pe căi dependente de MyD88.

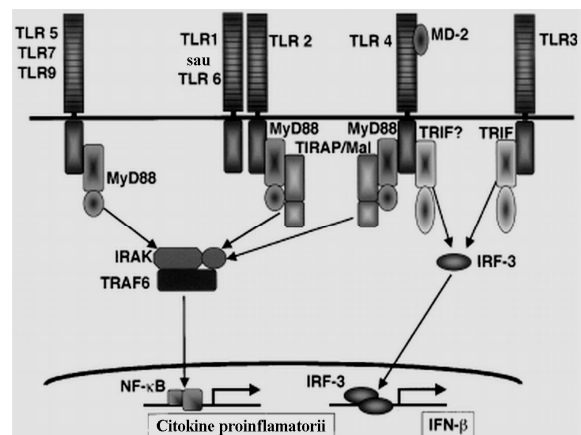


Fig. 1. Reprezentarea schematică a căilor de transmitere a semnalelor de la TLRs.
Schematic representation of signal transduction paths from TLRs (Akira et al., 2003).

Căile de transmitere independente de MyD88 sunt utilizate îndeosebi de către TLR3 și TLR4, și au ca proteină adaptor TRIF. Semnalele transmise pe aceste căi determină activarea IRF3 (engl. interferon regulatory factor 3 = factorul 3 reglator al interferonului), care va iniția transcripția genelor ce codifică interferonii de tip I și unele molecule cu rol costimulator pentru sistemul imunitar adaptativ, precum: CD80, CD86 și CD40. Prescurtând, se poate spune că pe căile de transmitere independente de MyD88 se inițiază sinteza interferonilor - IFNs de tip I și a unor molecule cu rol costimulator pentru sistemul imunitar adaptativ (1,2,4,16).

Din succesiunea evenimentelor moleculare declanșate în urma activării TLRs se observă că acești receptori, pe lângă rolul fundamental pe care îl îndeplinesc în inducția răspunsului imunitar înnăscut, au și o contribuție semnificativă la dezvoltarea răspunsului imunitar adaptativ.

În acest sens, este cunoscut faptul că activarea limfocitelor T necesită, pe lângă prezentarea antigenului de către celulele prezentatoare de antigen (APC), și acțiunea unor molecule cu rol costimulator, precum: IL-1, IL-6, IL-12, CD80, CD86 sau CD40. Celulele prezentatoare de antigen exprimă aceste molecule costimulatoare sub influența semnalelor transmise de la TLRs, pe căi dependente sau independente de MyD88 (1, 2, 7, 17).

Prezentarea antigenului în absența moleculelor costimulatoare nu determină activarea LT, ci inducerea unei stări de anergie (1, 17, 18).

Toll-like receptorii pot sta și la originea unor stări patologice, în cazul stimulării lor excesive. Astfel, citokinele cu rol proinflamator eliberate în exces, ca răspuns la stimulii proveniți de la TLRs, induc serioase disfuncții sistemice, precum șocul endotoxic sau bolile autoimune. Nu este de mirare deci, că organismul și-a perfecționat unele mecanisme de reglare a răspunsului imunitar mediat prin TLRs (4, 16). A fost descris în acest sens fenomenul de toleranță la lipopolizaharide, care constă în reducerea drastică a răspunsului imunitar în cazul contactului secundar cu aceste componente microbiene. Mecanismele ce stau la baza toleranței la LPS sunt incerte,

dar se consideră că aceste molecule determină reducerea expresiei membranare a TLR4, principalul receptor pentru LPS (16). S-au identificat, de asemenea, unele molecule, precum IRAK-M (engl. interleukin-1-receptor-associated kinase M = kinaza M asociată receptorului pentru interleukina 1), implicate în reglarea negativă a semnalelor transmise de la TLRs (6, 16).

Există și posibilități de colaborare între TLRs și alți receptori celulari. Câteva exemple în acest sens ar fi:

- Activarea receptorilor pentru regiunea Fc a imunoglobulinelor are un efect limitativ asupra semnalelor proinflamatorii transmise de la TLRs;

- Semnalele transmise de la TLR3, TLR4 și TLR9 au un efect stimulator asupra expresiei receptorilor „scavenger” (receptori cu rol în fagocitoză) la suprafața membranei macrofagelor (13).

Având în vedere aspectele moleculare prin care TLRs pot influența diversele mecanisme imunitare, se încearcă modularea răspunsului imunitar prin:

- Activarea diversilor TLRs cu ajutorul unor agoniști ai acestora, în scopul îmbunătățirii capacității de apărare a organismului. Un exemplu în acest sens ar fi utilizarea imidazol-quinolinelor (Imiquimod, Resiquimod) ca și agoniști ai TLR7, pentru tratarea unor boli precum papilomatozele cutanate și genitale, prin stimularea sintezei de IFN- α și IL-12 (19).

- Blocarea căilor de transmitere a informației de la TLRs, pentru terapia unor stări inflamatorii, alergice sau autoimune. Un exemplu ar fi utilizarea cu scop imunosupresor a glucocorticoizilor, pe baza capacității acestora de a induce expresia moleculelor I κ B- α (engl. inhibitor of NF κ B = molecule cu proprietăți inhibitoare asupra factorului nuclear κ B), blocând astfel activarea NF κ B (12).

- Stimularea expresiei celulare a TLRs, cu ajutorul unor componente bacteriene sau a unor citokine precum IL-2, IL-15, IL-1 β , IFN- γ și TNF- α (4).

2. Imunomodularea prin intermediul receptorilor pentru citokine

Receptorii pentru citokine sunt, în general, proteine integrale ale membranei, care prezintă câte un domeniu extracelular,

cu rol în fixarea ligandului, și un domeniu citoplasmatic, cu rol în transmiterea intracelulară a semnalelor.

Există și forme solubile ale receptorilor pentru citokine, însă rolul acestora nu este pe deplin elucidat (338).

În funcție de rolul pe care îl îndeplinesc, receptorii pentru citokine se împart în patru clase, și anume:

- receptori pentru hematopoietine;
- receptori pentru interferoni;
- receptori pentru factorii de necroză tumorală;
- receptori pentru chemokine (5).

În urma fixării citokinelor, receptorii pentru citokine suferă procese de dimerizare sau oligomerizare.

Majoritatea receptorilor respectivi funcționează sub formă de heterooligomeri, fapt ce explică proprietățile redundante ale citokinelor.

Oligomerizarea receptorilor pentru citokine induce fosforilarea unor protein kinaze din familia Janus - JAK (engl. Janus protein tyrosin kinases), enzime ce au un rol cheie în transmiterea intracelulară a informației.

Odată activate, aceste enzime induc fosforilarea proteinelor STAT (engl. signal transducers and activators of transcription). Proteinele STAT activate dimerizează în citosol și suferă o translocare la nivel nuclear, unde se vor cupla cu promotori specifici, activând transcripția genică.

Trebuie menționat faptul că, până în prezent, s-au identificat mai multe molecule JAK decât STAT și că, în cazul unor receptori, identitatea moleculelor JAK activate poate varia cu tipul celular, observații ce conturează oarecum ipoteza că specificitatea semnalelor transmise de la receptorii pentru citokine ar fi conferită de moleculele STAT (8, 20).

Unii dintre receptorii pentru chemokine sunt cuplați cu proteina G (engl. guanine nucleotide binding proteins = proteină ce are proprietatea de a fosforila guanozin difosfatul în guanozin trifosfat) și pot iniția, pe căi complexe de transmitere intracelulară a semnalelor, eliberarea Ca^{2+} din reticulul endoplasmatic, activând astfel, prin intermediul unor protein kinaze Ca^{2+} dependente, unele procese de motilitate celulară bazate pe interacțiunea actină -

miozină, ca de exemplu emiterea și retracția de pseudopode (13, 15).

Procedeele imunomodulatoare vizează, în general, activarea receptorilor pentru citokine, imunomodulatorii mai frecvent utilizați în acest scop fiind IL-2, factorii de stimulare a coloniilor celulare și interferonii (10, 17). Se practică însă și blocarea receptorilor pentru citokine, cu ajutorul unor antagoniști.

3. Imunomodularea prin intermediul receptorilor hormonal

Este bine cunoscut faptul că între sistemul imunitar și cel neuroendocrin există strânse interacțiuni moleculare, cele două sisteme fiind integrate într-o complexă rețea reglatoare prin care sunt controlate toate procesele biologice ale organismelor superioare. În practica medicală se utilizează multiple componente moleculare ale sistemului endocrin, fie sub forma lor naturală, fie sub formă sintetică, însă hormonii cei mai utilizați în scop imunomodulator sunt glucocorticoizii.

Hormonii glucocorticoizii sunt necesari, în cantități fiziologice, pentru buna dezvoltare și funcționare a sistemului imunitar. În concentrații crescute, glucocorticoizii exercită însă un efect supresiv asupra răspunsului imunitar adaptativ, îndeosebi asupra activității LT citotoxice. Receptorii pentru glucocorticoizi există în citoplasma majorității celulelor din organism, sub forma unor structuri proteice cuplate, de obicei, cu proteinele de șoc termic (engl. heat shock protein - hsp). În urma fixării liganzilor, receptorii pentru glucocorticoizi disociază de proteinele de șoc termic și suferă o translocare la nivel nuclear, unde se vor fixa, sub formă de dimeri, la secvențe specifice de ADN, inducând astfel transcripția genelor ale căror promotori sunt în imediata vecinătate. În acest fel, receptorii pentru hormonii glucocorticoizi participă, în mod direct, la inducția sintezei unor proteine cu rol antiinflamator, precum lipocortina, IL-10 și antagonistul IL-1 (10, 12).

Receptorii pentru glucocorticoizi participă și în mod indirect la procesele antiinflamatorii, prin inducția I κ B- α (engl. inhibitor κ B- α), un inhibitor al factorului de transcripție nuclear κ B (12).

4. Imunomodularea prin intermediul calcineurinei

Calcineurina este o proteină fosforilată citoplasmatică, care se găsește îndeosebi la limfocitele T, și care este responsabilă de activarea procesului de transcripție a genei ce codifică IL-2. S-a dovedit, in vitro că o serie de produse imunosupresive, precum: ciclosporina, tacrolimus sau pimecrolimus formează prin cuplarea cu moleculele proteice de imunofilină din citosol complexe care inhibă activitatea calcineurinei, diminuând astfel capacitatea funcțională a LT (21).

BIBLIOGRAFIE:

1. Akira, S., Takeda, K., Kaisho, T. (2001) - *Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity*, Nature Immunology, 2, 8, 675 - 680.
2. Check, W. (2004) - *Innate immunity depends on Toll-like receptors*, ASM News, 70, 7, 317-322.
3. Crivineanu, Maria, Răducănescu, H. (2005) - *Elemente fundamentale de imunofarmacologie*, în: *Tratat de Medicină Veterinară*, vol. IV, Coord. Constantin, N., Ed. Tehnică, București, 394 - 442.
4. Dean, D. A. (2004) - *Toll-like receptors in health and disease*, Ed. International Veterinary Information Service., Ithaca, New York, http://www.ivis.org/proceedings/ACVP/2004/Dean/chapter_frm.asp?LA=1 (accesat în 2.09.2007).
5. Decker, M. Janet. (2006) - *Cytokines*, <http://microvet.arizona.edu/Courses/MIC419/Tutorials/cytokines.html> (accesat în 17.11.2006).
6. Dunne, A., O'Neill, L. A. J. (2003) - *The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal transduction during inflammation and host defence*, Science's. Stke, www.Stke.org/cgi/content/full/sigtrans;2003/171/re3 (accesat în 14.05.2007).
7. Janeway, C. A. Jr. (2001) - *How the immune system works to protect the host from infection: a personal view*, PNAS, 98, 13, 7461 - 7468.
8. Karnitz, L. M., Abraham, R. T. (1995) - *Cytokine receptor signaling mechanisms*, Curr. Opin. Immunol., 7, 3, 320 - 326.
9. Kimball, W. J. - *Kimball's biology pages*, <http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/Biology/Pages/Innate.html> (accesat în 15.04.2007).
10. Lunn, D. P., Rush, B. R. (2004) - *Immunomodulation: principles and mechanisms*, Ed. International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, <http://www.ivis.org/proceedings/AAEP/2004/Lunn/chapter.asp?LA=1> (accesat în 30.11.2007).
11. Medzhitov, R., Janeway, C. (2000) - *Innate immunity*, The New England Journal of Medicine, 343, 5, 338 - 344.
12. Moynagh, P. N. (2003) - *Toll-like receptor signaling pathways as key targets for mediating the antiinflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids*, Journal of Endocrinology, 179, 139 - 144.
13. Mukhopadhyay, S., Herre, J., Brown, G. D., Gordon, S. (2004) - *The potential for Toll-like receptors to collaborate with other innate immune receptors*, Immunology, 112, 521 - 530.
14. Romani, Luigina., Bistoni, F., Gaziano, Roberta., Bozza, Silvia., Montagnoli, Claudia., Perruccio, Katia., Pitzurra, Lucia., Bellocchio, Silvia., Velardi, Andrea., Rasi, G., Di Francesco, P., Garaci, E. (2004) - *Thymosin α 1 activates dendritic cells for antifungal Th1 resistance through Toll-like receptor signaling*, BLOOD, 103, 11, 4232- 4239.
15. Șincăi, Mariana. (1997) - *Biologie celulară*, Ed. Mirton, Timișoara.
16. Takeda, K., Akira, S. (2005) - *Toll-like receptors in innate immunity*, International Immunology, 17, 1, 1-14.
17. Tizard, I. R. (1996) - *Veterinary immunology: an introduction - 5th edition*, Ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo.
18. Tîrziu, E. (2004) - *Imunologie*, Ed. Brumar, Timișoara.
19. Ulevitch, J. R. (2004) - *Therapeutics targeting the innate immune system*, Nature Reviews Immunology, 4, 512 - 520.
20. Vior, C., Tîrziu, E., Trif, R. (2006) - *Present aspects regarding interleukins*, Lucr. șt. med. vet. Timișoara, 39, 521 - 533.
21. ***
http://en.wikipedia.org/wiki/Immunosuppressive_drug#Cyclosporin (accesat în 10.04.2008)