

Rola uroepithelium i zaburzeń immunologicznych w patogenezie zakażeń układu moczowego.

Część II. Udział wrodzonych i nabytych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej w obronie przeciwbakteryjnej w układzie moczowym

Kontakt bakterii uropatogennych z komórkami uroepithelium aktywuje wrodzone mechanizmy odpowiedzi immunologicznej gospodarza, które nie są reprezentowane w zdrowym układzie moczowym. Odpowiedź ta przebiega dwuetapowo. Faza I – polega na aktywacji śródkomórkowych szlaków sygnalizacyjnych prowadzących do uwolnienia chemokin i cytokin prozapalnych. Inicjuje ją kontakt komponent antygenicznych bakterii z receptorami TLR4. Uwolnione cytokiny pobudzają migrację neutrofilów przez barierę śródbłonkową i następową eliminację bakterii (faza II – efektorowa). W rozpoznawaniu i zwalczaniu zakażeń ukł. moczowego uczestniczy ponadto białko Tomma-Horsfalla, ogniwa odporności komórkowo zależnej, białka dopełniacza, cytokiny i ich receptory. W migracji neutrofilów główną rolę odgrywają receptory chemokinowe CXCR1, dla których głównym ligandem jest IL-8. Potwierdzono wzrost uwalniania tej cytokiny przez komórki uroepitelialne w odpowiedzi na stymulację antygenami bakteryjnymi. Zaburzenia w zakresie funkcjonowania wrodzonych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej są przyczyną ciężkich zakażeń układu moczowego. Dysfunkcja szlaków nabytej odpowiedzi immunologicznej odgrywają drugorzędą rolę w patogenezie zakażeń układu moczowego.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 244-247)

Role of uroepithelium and abnormal immunological responses in the pathogenesis of urinary tract infections. Part II: Participation of congenital and acquired immunological responses in the defense of urinary tract infections

Contact of uropathogenic bacteria with uroepithelial cells is triggering congenital immunological responses which under physiological conditions are not active. This response comprises two phases. In phase I activation of intracellular signaling pathways takes place, which result in synthesis and release of chemokines and cytokines respectively. This phase is initiated by contact of pathogenetic components of bacteria with Toll-like-receptors 4 (TLR4) of the uroepithelium. Released cytokines are attracting neutrophils to penetrate the endothelial barrier in order to eliminate bacteria (phase II). Also other factors such as Tamm-Horsfall protein, cellular dependent immunological responses, complement components, cytokines and its receptors are involved in this phase. Migration of neutrophils is mostly dependent upon chemokin receptor CXCR1 activation by, its main ligand IL-8. An increase in cytokin release triggered by bacterial antigens in uroepithelial cells has already been documented. Congenital defects of immunological responses to bacterial infections may be the cause of serious urinary tract infection. Dysfunctions of acquired immunological responses are of secondary importance in the pathogenesis of urinary tract infections.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 244-247)

Rola układu immunologicznego w ZUM

Zakażenia układu moczowego (ZUM) są wspólnym modelem biologicznym funkcyj-

nowania wrodzonych mechanizmów odpornościowych w zakresie utrzymania jałowości błon śluzowych.

Lidia HYLA-KLEKOT

Tomasz KOSZUTSKI*

Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie, Oddział Nefrologii Dziecięcej
Kierownik Oddziału: Lidia Hyla-Klekot

*Klinika Chirurgii Dziecięcej Górnośląskiego Centrum Matki i Dziecka w Katowicach, Oddział Urologii Dziecięcej
Kierownik Oddziału: Tomasz Koszutski

Słowa kluczowe:

- wrodzona odpowiedź immunologiczna
- receptory Toll-like (TLR4)
- rekrutacja leukocytów
- receptory chemokinowe CXCR1
- IL-8
- cytokiny

Key words:

- congenital immunological
- Toll-like-receptors 4 (TLR4)
- leukocyte recruitment
- chemokin receptor CXCR1
- IL-8
- cytokines

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Lidia Hyla-Klekot
Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii
41-500 Chorzów, ul. Truchana 7
Tel.: 0602805236
e-mail: klekota@poczta.onet.pl

Przewlekły kontakt bakterii z komórkami uroepithelium wywołuje miejscową oraz układową reakcję zapalną wskutek aktywacji wrodzonych mechanizmów immunologicznych, stojących na straży jałowości układu moczowego. W ludzkich drogach moczowych proces ten przebiega dwuetapowo.

I etap obejmuje uszkodzenie bariery śluzówkowej i aktywację układu immunologicznego. W przypadku *E. coli* zawierających fimbrie P ten etap odpowiedzi immunologicznej jest uwarunkowany obecnością, specyficznego dla docelowej tkanki, receptora GSL oraz receptora TLR4 dla wyzwolenia sygnału przez błonowego

II etap to faza efektorowa, która determinuje klirens bakterii. Ta faza obejmuje napływ neutrofilów i ich migrację kierowaną przez IL-8 i jej receptor CXCR1 [1].

Bez pierwszego etapu gospodarz nie jest przygotowany do eliminacji bakterii, a powierzchnia uroepithelium zachowuje swą integralność. Taka sytuacja jest możliwa w przypadku słabej wirulencji bakterii lub niesprawnej drogi sygnałowej uruchamianej przez receptor TLR4. Klinczną manifestacją tej sytuacji jest asymptomatyczne nosicielstwo, bez odpowiedzi ze strony układu immunologicznego gospodarza. Bez fazy drugiej neutrofile zostają uwięzione w tkance podśluzówkowej, gdzie wywołują nadmierny odczyn zapalny z destrukcją tkanek [16].

W rozpoznawaniu i zwalczaniu zakażeń układu moczowego zaangażowanych jest szereg wrodzonych mechanizmów immunologicznych. Zdefiniowano rolę takich czynników jak :

- receptory *toll-like* (TLR4, TLR2, TLR11);
- białko *Tamma-Horsfalla* (uromodulina);
- układ dopełniacza (szlak klasyczny i alternatywny);
- obecność antygenów podgrup krwi w uroepithelium;
- defensyny – peptydy antybakteryjne (hepcydyna, katelicydyna, LEAP-1);
- monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki T;
- chemokiny MCD-1, Rantes (wytwarzane przez aktywowane komórki cewek nerkowych, uczestniczą w procesie rekrutacji komórek stanu zapalnego);
- cytokiny wydzielane przez komórki *uroepithelium* po kontakcie z uropatogennymi *E. coli*;
- polimorfizm genów kodujących chemokiny oraz
- enzymy proteolityczne dróg moczowych.

Rola receptorów TOLL-like w zakażeniach układu moczowego

Wykrycie i scharakteryzowanie w 1996 r. receptorów *TOLL-like* stało się milowym krokiem w zrozumieniu drogi pobudzenia odpowiedzi immunologicznej gospodarza w następstwie jego kontaktu z mikroorganizmami [3, 15, 19].

Receptory *TOLL-like* są ogniwem wrodzonego układu immunologicznego i mediatorami w rozpoznawaniu drobnoustrojów chorobotwórczych. Są one elementem błon komórkowych komórek krwi – leukocytów

(TLR1, TLR2), monocytów (TLR2, TLR4), makrofagów, komórek NK i limfocytów T i B (TLR7, TLR9, TLR10), erytrocytów i niedojrzałych komórek dendrytycznych. Ich obecność wykazano także śródkomórkowo np. w endosomach komórek. Receptory TLR są również obecne w niektórych komórkach nabłonkowych, w tym w komórkach uroepithelium i cewek nerkowych [10, 15, 20].

Antygeny bakteryjne, których ekspresja zachodzi np. w fimbriach pałeczek *E. coli* wiążą się z pozakomórkowymi domenami TLR4 bezpośrednio lub za pośrednictwem białka adaptorowego CD14. Związanie się antygeny bakteryjnego fimbrii *E. coli* z receptorem TLR4 powoduje jego aktywację i uruchomienie śródkomórkowego szlaku sygnalizacyjnego, na końcu którego znajduje się aktywny czynnik jądrowy NFκB. Aktywowany przez receptor TLR jądrowy czynnik transkrypcyjny inicjuje syntezę prozapalnych cytokin oraz chemokin dyrygujących rekrutację leukocytów. Komórki te, będące komórkami efektorowymi odpowiedzi obronnej organizmu, są odpowiedzialne za eliminację uropatogennych drobnoustrojów z układu moczowego. Ponadto TLR warunkują równowagę pomiędzy czynnikami prozapalnymi (IL-1B, IL-6, TNFα) i przeciwzapalnymi (IL-4 i IL-10) [3, 16, 17, 18].

Proces aktywacji TLR4 wymaga współdziałania cząsteczek pomocniczych. I tak np. LPS *E. coli* lub innego drobnoustroju ulegają najpierw wiązaniu z receptorem CD14, z białkiem wiążącym LPS (LBP). Dopiero tak powstały kompleks zostaje przemieszczony na TLR4 związanego z dodatkowym czynnikiem określonym jako MD2. Brak białka MD2 może uniemożliwić aktywację TLR4. Stymulacja TLR i uruchomienie łańcucha sygnalizacyjnego zachodzi przy użyciu białka adaptorowego MyD88 (białko 88 - białko różnicowania szlaku białokrwińkowego) lub bez udziału tego białka). TLR rozpoznają pewne konstelacje cząsteczek drobnoustrojów np. TLR2 rozpoznają bakterie Gram (+), TLR4 – bakterie Gram (-), TLR3 i TLR9 – kwasy nukleinowe lub oligonukleotydy wirusów, inicjując uruchomienie szlaków sygnalizacyjnych prowadzących do produkcji cytokin [3, 16].

Bakterie Gram (+), glikolipidy, zymozym i atypowe LPS mogą reagować z TLR2. Rzęski bakterii patogennych i niepatogennych zawierające flagelinę, mogą reagować z TLR5 lub z heterodimerami TLR5/TLR4, inicjując kaskadę zapalną. Ma to szczególne znaczenie przy zasiedlaniu układu moczowego bakteriami niepatogennymi chorých otrzymujących leki immunosupresyjne lub agresywną chemioterapię, dotkniętych cukrzycą, szpiczakiem mnogim lub pierwotnym, czy wtórnym defektem immunologicznym w zakresie odpowiedzi immunologicznej humoralnej lub komórkowo-zależnej.

Dotychczas nie udowodniono jednoznacznie roli kostymulacyjnej cząsteczki CD14 związanego z błoną komórkową (mCD14) lub rozpuszczonego w cytoplazmie (sCD14) w aktywacji TLR4. Brak konstytutywnej ekspresji CD14 w błonie śluzowej dróg moczowych sugeruje, że do aktywacji TLR4 wystarczy tylko jego sama obecność (bez pomocy CD14, LPS). Najsilniejszym, potencjalnym aktywatorem odpowiedzi immunologicznej gospodarza w komór-

kach CD14 (+) są lipopolisacharydy. Komórki uroepithelium, wysięlające pęcherz moczowy oraz struktury nerki nie wykazują ekspresji CD14 w stanie zdrowia, w związku z czym ich odpowiedź na stymulację LPS jest niewielka. Fakt, iż śluzowka wysięlająca drogi moczowe nie wykazuje ekspresji CD14 należy uznać za jeden z naturalnych elementów biologicznej obrony przeciwbakteryjnej. Pojawienie się w moczu sCD14 może sugerować, że białko to dostaje się drogą przesączania kłębuszkowego bądź ulega uwolnieniu z obumierających komórek uroepithelium bądź aktywowanych monocytów, naciekających błonę śluzową dróg moczowych [3, 16, 18].

W badaniach doświadczalnych wykazano, że duże stężenia LPS (> 100 mg/ml⁻¹) w komórkach CD14 (-) nie powoduje wzrostu sekrecji prozapalnych cytokin: IL-8, IL-6. Przeciwnie ponad 1000 x mniejsze stężenie LPS wyzwała gwałtowne uwalnianie cytokin przez komórki wykazujące ekspresję antygeny CD14 [4]. Wynika stąd, że bezpośrednia droga pobudzenia syntezы cytokin jest zależna od receptora TLR4, w tym od jego genotypu [1, 16, 18].

Syntetyczne ligandy dla receptora TLR4 mogą być wykorzystane do aktywacji swoistych mechanizmów obronnych, a w szczególności do aktywacji komórek dendrytycznych, monocytów i makrofagów. Ligandami mogą być pochodne LPS, jednopasmowy mRNA, oligonukleotydy zawierające motyw CpG (cytozyna-guanozyna). Modulacje funkcji TLR przez wybrane ligandy może nasilić lub osłabić ogólnoustrojowe mechanizmy obronne.

Mutacja inaktywująca receptora TLR4 nasila stany zapalne dróg moczowych indukowane przez antygeny *E. coli*.

Zjawisko rekrutacji neutrofilów – faza efektorowa odpowiedzi immunologicznej

Rekrutacja neutrofilów do zakażonego układu moczowego występuje w chwili, gdy bakterie stymulują komórki uroepithelium do sekrecji chemokin i ekspresji receptorów chemokinowych. W odpowiedzi na gradient chemotaktyczny neutrofile opuszczają krwiobieg, przekraczają warstwę podśluzówkową, docierają do bariery śródłonkowej i przekraczają ją w manewrze zależnym od stężenia chemokin. Proces ten jest niezwykle precyzyjnie regulowany na poziomie molekularnym, z zaangażowaniem współdziałających w ściślejszej kolejności, szeregu chemokin, cytokin i receptorów chemokinowych na neutrofilach i komórkach rezydualnych tkanek [5, 6, 7].

Informacje przekazywane drogą sygnałów molekularnych są konieczne do współpracy między krążącymi neutrofilami, a także do skutecznego zwalczania zakażenia przez neutrofile. Przetrawianie bakterii w nerkach czy pęcherzu moczowym świadczy o niepełnej sprawności tych komórek i sugeruje, że te komórki fagocytowe odgrywają pierwotną pierwszoplanową rolę w eliminowaniu bakterii w miejscu lokalnej infekcji. Neutrofile są więc centralnymi komórkami efektorowymi w obronie przeciwbakteryjnej w układzie moczowym. W przypadku braku neutrofilii inne mechanizmy immunologiczne nie są zdolne do zabicia bakterii lub za-

hamowania ich wzrostu.

Migrację neutrofilów przez barierę śród-błonkową do zakażonych miejsc indukują chemokiny. Za najsilniejszy czynnik chemotaktyczny w ludzkim układzie moczowym uważana jest IL-8, uwalniana przez komórki uroepithelium w odpowiedzi na stymulację *E. coli* [5-9].

Produkcja cytokin w układzie moczowym

Komórki uroepithelialne wszystkich pięter układu moczowego konstytutywnie produkują IL-8 i TGFβ1. Ta konstytutywna produkcja cytokin stanowi bazę do szybkiej odpowiedzi gospodarza wobec atakującego mikroorganizmu lub czynnika toksycznego. W zakresie syntezy cytokin uroepithelium jest tożsame z innymi śluzówkami naszego organizmu, tzw. śluzówka przewodu pokarmowego czy układu oddechowego. W stadium zdrowia IL-8 jest wykrywany w komórkach uroepithelium lecz nie jest wykrywana w moczu. Stężenie IL-8 w moczu gwałtownie wzrasta u pacjentów z ZUM szczególnie w trakcie ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek. Wzrost IL-8 koreluje z nasileniem leukocyturii. Jej poziom w moczu obniża się do wartości niewykrywalnych po leczeniu. Uropatogenne szczepy *E. coli* indukują ponadto uwalnianie szeregu innych chemokin uczestniczących w procesie rekrutacji leukocytów do układu moczowego (αGROα, α i γ – *growth related oncogene* ENA78, MCP1/1a, 1b Rantes, *monocyte chemoattractant protein* 1, MIP 1a) [8].

Ludzkie neutrofile posiadają na swej powierzchni dwa wysoce aktywne receptory dla IL-8 - CXCR1 i CXCR2. Ekspresję tych receptorów wykazano ponadto na komórkach śródłonkowych, a także bazofilach, komórkach dendrytycznych, mastocytach, limfocytach CD4 eozynofiliach, lecz w znacznie mniejszym stopniu niż na neutrofilach.

Neutrofile wykazują ekspresję obu typów receptorów dla IL-8 różniących się specyficznym powinowactwem do ligandów.

Receptor typ-1 (CXCR1) przyłącza wyłącznie IL-8 z wysokim powinowactwem, podczas gdy CXCR2 wykazuje powinowactwo zarówno do IL-8, jak i GROα i innych chemokin.

Receptory chemokinowe CXCR1 i CXCR2 wykazują ekspresję na komórkach uroepithelium i odgrywają kluczową rolę w migracji neutrofilów przez barierę śródłonkową.

W okresie infekcji układu moczowego oraz w zainfekowanych *in vitro* ludzkich komórek uroepithelialnych wykazano dramatyczny wzrost ekspresji uroepithelialnego CXCR1 i CXCR2 w biopsji dróg moczowych. Przeciwciała przeciw IL-8 i CXCR1 hamują ten wzrost o 60% lecz przeciwciała anty CXCR2 nie wywołują tego efektu. Przemawia to za dominującą rolą receptora CXCR1 w procesie rekrutacji neutrofilów. Brak receptora dla IL-8 lub jego mutacje, upośledza przechodzenie leukocytów przez barierę śródłonkową z następującą maszyną ich akumulacją w tkankach [5,6,9].

Towarzyszące infekcji przemieszczenie neutrofilów do dróg moczowych zwane jest powszechnie ropomoczem. Przez dziesięciolecia ropomocz utożsamiano z ZUM i uznawano za parametr diagnostyczny, chociaż

mechanizmy molekularne, poprzez które bakterie indukują odpowiedź chemotaktyczną neutrofilów nie były znane. Dzisiaj scenariusz powstawania leukocyturii jest znany – rekrutacja neutrofilów rozpoczyna się, gdy komórki nabłonka układu moczowego wydzielają chemokiny i cytokiny, gdy neutrofile opuszczają krwiobieg i przekraczają barierę epithelialną. Kliniką manifestacją tego zjawiska jest ropomocz. Obecnie wiadomo, że ekspresja i działanie receptora dla IL-8 jest kluczem dla przekraczania przez neutrofile bariery uroepithelialnej z następnym eliminowaniem drobnoustrojów z powierzchni śluzówki [5,6].

Mutacja inaktywująca receptora CXCR1 upośledza prawidłową funkcję neutrofilów, powodując ich akumulację w tkance podśluzówkowej z następnym tworzeniem mikroropni i destrukcją tkanek. Niska ekspresja receptora CXCR1 koreluje ze zwiększoną częstością występowania ciężkich zakażeń układu moczowego, w tym ostrego cewkowo-śródmiaższowego bakteryjnego zapalenia nerek [5,6].

Pacjenci z neutropenią wykazują zwiększone ryzyko rozwoju posocznicy wywołanej drobnoustrojami Gram (-), a śluzówka układu moczowego może być w tych przypadkach wrotami wstępu dla flory bakteryjnej. Pacjenci z prawidłową liczbą i funkcją neutrofilów mają zdolność ograniczania zakażenia do struktur układu moczowego.

Inne wrodzone mechanizmy obrony przeciwbakteryjnej w układzie moczowym

Białko *Tamma Horsfalla*

Białko *Tamma Horsfalla* zwane również uromoduliną, wytwarzane jest wyłącznie przez ramię wstępujące pętli *Henle*go i uznawane jest za czynnik protekcyjny wobec patogenów bakteryjnych. Zapobiega ono adhezji fimbrii typu I *E. coli* do śluzówki pęcherza moczowego. Przypisuje się mu również rolę immunoregulacyjną w zakresie aktywacji wrodzonego układu immunologicznego, w tym aktywacji kaskady dopełniacza i komórek dendrytycznych. Dojrzwienie komórek dendrytycznych jest stymulowane przez białko *Tamma Horsfalla* w mechanizmie zależnym od TLR4. Mechanizm oraz miejsce oddziaływania białka *Tamma Horsfalla* z receptorami TLR4 komórek uroepithelialnych nie są w pełni poznane. Wiadomym jest, że w czasie rozwoju zakażenia układu moczowego białko *Tamma Horsfalla* aktywuje cząsteczki prezentujące antygen, a myszy pozbawione genu dla białka *Tamma Horsfalla* wykazują zwiększoną podatność na zakażenia dróg moczowych [1].

Odpowiedź w zakresie produkcji przeciwciał w układzie moczowym

Fragmenty przeciwciał i immunoglobulin stanowią znaczny udział w wydalonym codziennie do moczu białku. W moczu występują immunoglobuliny klasy IgA, IgG i IgM, w tym znaczna część IgA w postaci dimerów. U osób bez ZUM te cząsteczki wykazują niewielką aktywność przeciwciał wobec patogenów bakteryjnych, lecz w przypadku dzieci z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek po 7-10 dniach pojawia się swoista odpowiedź w zakresie przeciwciał. Przeciwciała należą głównie do S-IgA.

Sugeruje to ich śluzówkowe pochodzenie. Monomery IgA i IgG pojawiają się jako specyficzna odpowiedź na antygeny O i K fimbrii. Produkcja przeciwciał zachodzi zarówno w górnych jak i dolnych drogach moczowych. Zaobserwowano istotny wzrost liczby produkujących IgA komórek plazmatycznych w uroepithelium i w lamina propria w czasie infekcji. Komórki produkujące przeciwciała (limfocyty B) migrują do nerek w czasie infekcji [2,3].

Układowa reakcja immunologiczna u chorych z ZUM

Stwierdzono obecność specyficznych przeciwciał przeciw antygenom *E. coli* w krążeniu wielu chorych. Poziom IgM i IgG wzrasta w trakcie epizodu ZUM. *E. coli* indukujące *pyelonephritis* stymulują syntezę specyficznych przeciwciał w odpowiedzi na antygen O i rzadziej K. Wykazano wzrost tych przeciwciał w klasie IgG u dziewcząt z ostrym odmiedniczkowym zapaleniem nerek, ostrym zapaleniem pęcherza moczowego oraz bezobjawowym bakteriomoczem.

Względny udział wrodzonych i nabytych, swoistych mechanizmów immunologicznych w obronie układu moczowego przed inwazją drobnoustrojów został oceniony na podstawie badań doświadczalnych. I tak, u myszy z defektem genetycznym w zakresie funkcji limfocytów (T, B, czy limfocytów αβ, δγ, lub w zakresie syntezy immunoglobulin wykazano bardzo niewielką podatność na zakażenia układu moczowego. Sugeruje to, że specyficzne subpopulacje limfocytów nie uczestniczą bezpośrednio w obronie przeciw ostrej infekcji. W odróżnieniu od nich inne defekty wrodzonych mechanizmów immunologicznych prowadzą do drastycznego wzrostu podatności na ciężkie zakażenia.

Podsumowanie

1. Śluzówka układu moczowego dysponuje swoistą siecią mechanizmów immunologicznych, której budowa i sposób funkcjonowania jest niepowtarzalna w śluzówkach innych układów.

2. Sieć obronna śluzówki dróg moczowych to system wielopłaszczyznowego współdziałania między komórkami uroepithelium, komórkami zapalnymi i immunologicznie kompetentnymi. Ta współpraca jest ukierunkowana na eradykację patogenów pochodzących ze środowiska, w którym żyjemy.

3. Zakażenie układu moczowego jest wspieranym modelem biologicznym funkcjonowania wrodzonych mechanizmów odpornościowych w zakresie utrzymania jakości błon śluzowych.

Piśmiennictwo

1. Backhed F., Soderhall M., Ekman P. et al.: Induction of innate immune responses by *Escherichia coli* and purified lipopolysaccharide correlate with organ- and cell-specific expression of Toll-like receptors within the human urinary tract. *Cellul. Microbiol.* 2001, 3, 153.
2. Christmas T.J.: Lymphocyte sub-populations in the bladder wall in normal bladder, bacterial cystitis and interstitial cystitis. *B. J. Urol.* 1994, 73, 508.
3. El-Achkar T. M., Dagher P.C.: Renal toll-like receptors: recent advances and implications for disease. *Natur. Clin. Pract. Nephrol.* 2006, 2, 561.
4. Frendus B., Wachtler C., Hedlund M. et al.: Es-

- cherichia coli P fimbriae utilize toll-like receptor 4 pathway for cell activation. *Molecul. Microbiol.* 2001, 40, 37.
5. **Godaly G., Hang L., Frendeus B., Svanborg C.:** Transepithelial neutrophil migration is CXCR1 dependent in vitro and is defective in IL-8 receptor knockout mice. *J. Immunol.* 2000, 165, 1738.
 6. **Hammond M.E.W., Lapointe G.R., Feucht P.H. et al.:** IL-8 induces neutrophil chemotaxis predominantly via type I IL-8 receptors. *J. Immunol.* 1995, 155, 1428.
 7. **Hang L., Haraoka M., Agace W.W. et al.:** Macrophage inflammatory protein-2 is required for neutrophil passage across the epithelial barrier of the infected urinary tract. *J. Immunol.* 1999, 162, 3037.
 8. **Hang L., Wullt B., Shen Z. et al.:** Cytokine repertoire of epithelial cells lining the human urinary tract. *J. Urol.* 1998, 159, 2185.
 9. **Haraoka M., Hang L., Frendeus B. et al.:** Neutrophil recruitment and resistance to urinary tract infection. *J. Infect. Dis.* 1999, 180, 1220.
 10. **Kazimierzczak K., Kopec W., Klinger M.:** Receptory Toll-podobne (TLR) w patogenezie chorób nerek. *Pol. Merk. Lek.* 2007, 23, 382.
 11. **Mysorekar I.U., Mulvey A.M., Hultgren J.S., Gordon I.J.:** Molecular regulation of urothelium and host defenses during infection with uropathogenic *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 2002, 277, 7412.
 12. **Oelschlaeger T.A.:** Uropathogenic bacteria - properties of pathogenicity and virulence. *Nieren-Hochdruckkrankheiten* 2008, 37, 1.
 13. **Ohlsen K., Dobrindt U., Ziebuhr W., Hacker J.:** Biofilm formation and its impact on urinary tract infections. *Nieren-Hochdruckkrankheiten* 2008, 37, 18.
 14. **Pastuszka A., Ziółko E., Kuczmik W. i wsp.:** Śluzówkowy układ odpornościowy w układzie moczowo-płciowym. *Urol. Pol.* 2007, 60, 190.
 15. **Pulendran B.:** Tolls and beyond - many roads to vaccine immunity. *N. Engl. J. Med.* 2007, 356, 1776.
 16. **Samuelsson P., Hang L., Wullt B. et al.:** Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect. Immunol.* 2004, 72, 3179.
 17. **Scheberich J.E.:** Impact of toll-like receptors on urinary tract infection. *Nieren-Hochdruckkrankheiten* 2008, 37, 9.
 18. **Scherberich J.E., Hartinger A.:** Impact of toll-like receptor signalling on urinary tract infection. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008, 31, (Suppl. 1), 9.
 19. **Schlondorff D.:** Toll-like receptors as mediators of renal disease. XLIII ERA-EDTA Congress Glasgow, July 15-18, 2006.
 20. **Wardle N.E.:** Toll-like receptors and glomerulonephritis. *Saudi. J. Kidney Dis. Transplant.* 2007, 18, 159.
 21. **Witkowska D.:** Mimikra cząsteczkowa jako czynnik patogenności bakterii. *Post. Hig. Med. Dośw.* 1999, 53, 545.
 22. **Wullt B., Bergsten G., Connell H. et al.:** P-fimbriae trigger mucosal responses to *Escherichia coli* in the human urinary tract. *Cellul. Microbiol.* 2001, 3, 255.
 23. **Vaidyanathan S., McDicken I.W., Soni B.M. et al.:** Secretory immunoglobulin A in the vesical urothelium of patients with neuropathic bladder - an immunohistochemical study. *Spin. Cord.* 2000, 38, 378.