



INVIVOGEN'S PRODUCTS FOCUS

TLR9 LIGANDS

Toll-Like Receptor 9 (TLR9) は、核酸を認識する、もっとも研究が進んでいるパターン認識受容体 (PRRs) のひとつです。TLR9 はエンドソームに存在する受容体で、微生物 DNA では豊富に含まれ、真核生物 DNA には微量な、非メチル化シトシンホスホロチオエートグアノシン (CpG) ジヌクレオチドを認識し、NF- κ B および IRF を介した炎症性反応を引き起こします。TLR9 の活性化は CpG モチーフを含む合成オリゴヌクレオチド (CpG ODNs) で模倣できます。さらに DNA シーケンスによっては、CpG ODNs の刺激効果を中和できます。

InvivoGen 社は、バクテリア DNA および刺激性の CpG ODNs である TLR9 アゴニストと、阻害性の ODNs である TLR9 アンタゴニストを含む、TLR9 リガンドの総合的な製品群を提供しています。InvivoGen 社のリガンドは、同社のセルベースアッセイで機能試験済み、かつ非特異的な免疫刺激を防ぐためのエンドトキシンフリーが保証されています。



*in vitro*において、これらの CpG ODNs は、ヒトおよびマウス免疫細胞で異なる刺激を誘導します (Fig 1、Fig 2)。例えば、ヒトまたはマウス TLR9 をトランスフェクションした HEK293 細胞では無反応な細胞があるように、種特異性も確認されます (Fig 3)。刺激性の ODNs に加えて、InvivoGen 社は、精選した様々なネガティブコントロールとなる ODNs を提供しています。このコントロールは CpGs の代わりに GpC ジヌクレオチドを含んでおり、TLR9 活性を誘導しません。

CLASS	STIMULATORY ODN	PREFERRED SPECIES	SEQUENCE	CONTROL AVAILABLE?
CpG-A	ODN 1585	Mice	5'-ggGGTCAACGTTGAgggggg-3'	
	ODN 2216	Humans	5'-ggGGGACGA:TCGTCgggggg-3'	✓
	ODN 2336	Humans	5'-gggGACGAC:GTCGTGgggggg-3'	
CpG-B	ODN 1668	Mice	5'-tccatgacgttcctgatgct-3'	
	ODN 1826	Mice	5'-tccatgacgttcctgacgtt-3'	✓
	ODN 2006	Humans	5'-tcgtcgTTTTgcgttttgcgtt-3'	✓
	ODN 2007	Cattles, pigs	5'-tcgtcgTtgcgttttgcgtt-3'	
	ODN D-SL01	Multi-species	5'-tcgcgacgttcgcccgacgttcgta-3'	
CpG-C	ODN 2395	Humans/ Mice	5'-tcgtcgTTTTcggcgc:gcgccg-3'	✓
	ODN M362	Humans/ Mice	5'-tcgtcgTtgcgttc:gaacgacgttgat-3'	
	ODN D-SL03	Multi-species	5'-tcgcgaacgttcgccggttcgaacgcg-3'	

備考：大文字の塩基はホスホジエステル、小文字の塩基はホスホロチオエート(ヌクレアーゼ耐性)です。パリンドロームは下線で示されています。

Effect of ODNs on the activation of B cells

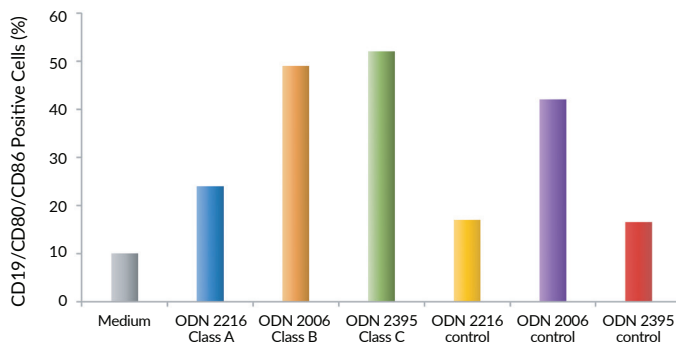


Fig 1: Human PBMCs were incubated with CpG ODNs or their controls at a final concentration of 1.6µg/ml for 24h then labeled with CD19, CD80, and CD86 mAbs, for analysis of B cell activation by flow cytometry.

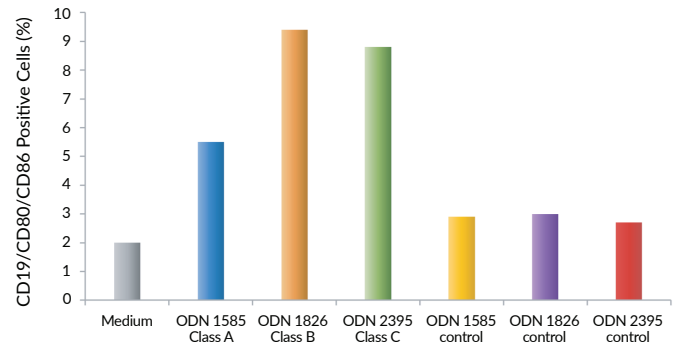


Fig 2: Murine splenocytes were incubated with CpG ODNs or their controls at a final concentration of 3.3µg/ml for 48h and stained for CD19, CD80, and CD86, for analysis of B cell activation by flow cytometry.

Effect of ODNs on the activation of TLR9-expressing 293 cells

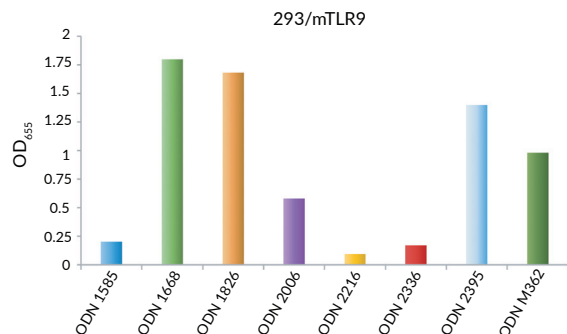
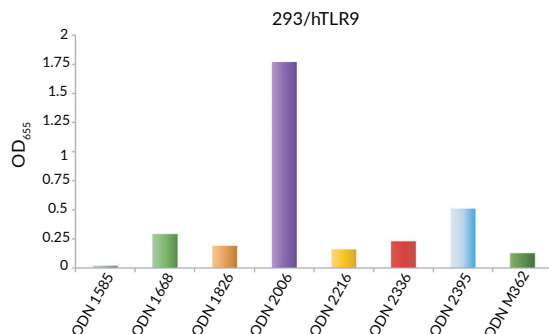


Fig 3: 293/ hTLR9, 293/mTLR9 cells that stably express TLR9 and NF-κB-inducible SEAP construct, were incubated with 10ug/ml of CpG ODNs. After 24h incubation, TLR9-induced NF-κB activation was assessed by measuring the levels of SEAP using QUANTI™-Blue.

TLR9 AGONISTS (CONT'D)

さらに CpG-ODNs は、広い免疫調節特性を持っています。これらは **Th1 優位** な免疫反応をもたらすことが知られており⁷、強いワクチンアジュバント機能を持っています。そのため InvivoGen 社は、精選した CpG ODNs として、より高品質な前臨床グレード: **VacciGrade™** を提供しています。CpG の細胞内取り込みおよび局在を異なる検出系で研究するための、特定の標識 ODNs も入手可能です。

PRODUCT FEATURES

ODN 1585

- クラス A のマウス選好性 TLR9 アゴニスト
- 20-mer の ODN
- メラノーマ異種移植マウスモデルにおいて、抗腫瘍活性が示されている⁸
- VacciGrade™ の入手が可能

ODN 2216

HOT

- クラス A のヒト選好性 TLR9 アゴニスト
- 20-mer の ODN
- NK 細胞の強力な活性化剤となることが示されている⁹
- ビオチン化および FITC 標識製品の入手が可能
- ネガティブコントロール (ODN 2243) の入手が可能

ODN 2336

- クラス A のヒト選好性 TLR9 アゴニスト
- 21-mer の ODN
- IL-18 mRNA の発現上昇を強く誘導することが示されている¹⁰

EXAMPLES OF APPLICATION

- ODN 1585 を使用して、マウス pDCs を活性化、およびインターフェロン- α の放出を解析¹¹
- ODN 1585 を使用して、マウスの腹腔マクロファージを刺激し、サイトカインを分泌¹²
- ODN 2216 を使用して、ヒト臍 pDCs を刺激し、TNF およびインターフェロン- α の産生を評価¹³
- 結合アッセイで ODN 2216 FITC をヒト神経芽細胞腫細胞に使用し、フローサイトメトリーで検出¹⁴
- ODN 2336 を使用して、ヒト PBMCs を刺激、およびインターフェロン- α の産生を誘導¹⁵
- ODN 2336 を慢性 HBV 患者の全血と培養し、細胞内サイトカインを染色¹⁶

ODN 1668

- クラス B のマウス選好性 TLR9 アゴニスト
- 20-mer の ODN
- 様々なマウスがんモデルにおける、Th1 関連サイトカインの産生が示されている¹⁷

ODN 1826

HOT

- クラス B のマウス選好性 TLR9 アゴニスト
- 20-mer の ODN
- 多数の動物モデルにおいて、アジュバントとして試験されている^{18,19}
- ビオチン化および FITC 標識製品の入手が可能
- ネガティブコントロール (ODN 2138) の入手が可能
- VacciGrade™ の入手が可能

ODN 2006 (ODN 7909)

BEST

- クラス B のヒト選好性 TLR9 アゴニスト
- 24-mer の ODN
- 様々な感染症およびがんの、多くのヒト臨床試験で確立されている²⁰
- ビオチン化および FITC 標識製品の入手が可能
- ネガティブコントロール (ODN 2137) の入手が可能
- 内在化を改善するため、3'末端にポリ G 鎖を追加付加した製品 (ODN 2006-G5) が入手可能

ODN 2007

- クラス B のウシ/ブタ選好性 TLR9 アゴニスト
- 22-mer の ODN
- 家禽向けワクチンのアジュバントとして期待されている²¹

ODN D-SL01

- クラス B の複数動物種に対する TLR9 アゴニスト
- 二重ステムループを持つ 26mer の ODN
- 様々な脊椎動物種 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ等) の免疫細胞を活性化
- マウスにおいて、乳がん細胞への抗腫瘍活性が示されている²³

EXAMPLES OF APPLICATION

- マウスにおけるインフルエンザ A ウイルス予防ワクチンのアジュバントとして、ナノ粒子負荷 ODN 1668 を使用²⁴
- ODN 1668 を使用して、マウス腹腔マクロファージを刺激、および IL-6 と TNF 産生を測定²⁵
- ODN 1826 を使用して、Namalwa 細胞株およびマウス由来の B 細胞を刺激し、サイトカインを産生²⁶
- ODN 1826 をマウスの静脈内および皮下に投与し、活性酸素種の放出を測定²⁷
- 全身性強皮症患者由来の PBMCs を ODN 2006 で刺激し、制御性 B 細胞間の IL-10 発現を解析²⁸
- ODN 2006-G5 を使用して、異なるリンパ腫サブタイプ患者由来の B 細胞を刺激し、IL-6、CD80 および CD86 発現を調査²⁹
- ブタの肺胞マクロファージを ODN 2007 で刺激し、細胞表面分子を発現³⁰
- 子牛への遺伝子組換えタンパク質ベースワクチンの経鼻投与時に、ODN 2007 をアジュバントとして使用³¹
- ウサギ B 細胞に ODN D-SL01 を単独または他の TLR アゴニストと混合して使用し、抗体を産生³⁴
- マウス BMDMs およびヒト MDMs を ODN D-SL01 で刺激し、TNF- α および IL-27 を産生³⁵

PRODUCT FEATURES (CONT'D)

ODN 2395

HOT

- クラス C のヒトおよびマウス TLR9 アゴニスト
- 22-mer の ODN
- 肝腫瘍担がんマウスにおいて、M1 マクロファージの極性化促進が示されている³⁶
- FITC 標識製品の入手が可能
- ネガティブコントロールの入手が可能
- VacciGrade™ の入手が可能

ODN M362

- クラス C のヒトおよびマウス TLR9 アゴニスト
- 25-mer の ODN
- HBV キャリアマウスにおける、HBV 治療用ワクチンの免疫増強剤としての有用性が示されている³⁷

ODN D-SL03

- クラス C の複数動物種に対する TLR9 アゴニスト
- 二重ステムループを持つ 29mer の ODN
- 様々な脊椎動物種(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ブタ等)の免疫細胞を活性化
- マウスにおいて、乳がん細胞への抗腫瘍活性が示されている²³

EXAMPLES OF APPLICATION

- マウス pDCs を ODN 2395 で刺激し、I 型インターフェロン産生および細胞表面分子を発現³⁸
- マウスマクロファージを ODN 2395 で活性化し、非小細胞肺癌細胞の増殖を抑制³⁹
- ヒト pDCs を ODN M362 で刺激し、性別と老化がインターフェロン- α 産生に与える影響を調査⁴⁰
- ODN M362 を使用してヒト腸管上皮細胞および樹状細胞を処理し、Th1 反応を調節⁴¹
- イヌの腸管上皮細胞を ODN D-SL03 で刺激⁴²
- ウマ由来 PBMCs を ODN D-SL03 で刺激し、ウマ T 細胞を増殖⁴³

TLR9 ANTAGONISTS

INHIBITORY ODN

CpG ODNs による TLR9 刺激のアプローチと並行して、TLR9 活性化を阻害できるいくつかの ODNs の存在がわかっています。これらの阻害シーケンスは、細胞の結合および取り込みに影響を与えず、CpG ODNs と TLR9 のエンドソーム小胞内での共局在を阻害する作用があることが示唆されています。そのため InvivoGen 社は、一連の強力な阻害性 ODNs およびそのコントロールを、TLR9 阻害研究用に提供しています。阻害性 ODNs はマウスの系における TLR9 依存性の実証によく使用されており、また既に進行している免疫反応の抑制が可能なものもあります⁴⁴。

INHIBITORY ODN	PREFERRED SPECIES	SEQUENCE	CONTROL AVAILABLE?
ODN TTAGGG	Humans	5'-ttagggttagggttagggttaggg-3'	✓
ODN 2088	Mice	5'-tcctggcggggaagt-3'	✓
ODN 4084-F	Humans/ Mice	5'-cctggatgggaa-3'	
ODN INH-18	Humans/ Mice	5'-cctggatgggaactaccgctgca-3'	

PRODUCT FEATURES

ODN TTAGGG (A151)

BEST

- ヒト選好性 TLR9 アンタゴニスト
- 哺乳類テロメアで見つかる、免疫抑制性 TTAGGG モチーフの 4 回繰り返しである 24-mer の ODN
- CGAS や AIM2 も標的とする、複数の PRR 抑制因子
- ネガティブコントロールの入手が可能

ODN 2088

HOT

- マウス選好性 TLR9 アンタゴニスト
- マウス由来刺激性 CpG ODN の、3 塩基を置換した 15-mer の ODN
- ネガティブコントロールの入手が可能

ODN 4084-F

- クラス B のヒトおよびマウス TLR9 アンタゴニスト
- 最も短い 12-mer の阻害性 ODN
- TLR9 誘導 B 細胞およびマクロファージの、強力な阻害剤⁴⁵

ODN INH-18

- クラス B のヒトおよびマウス TLR9 アンタゴニスト
- 直鎖状の 24-mer 阻害性 ODN
- TLR9 誘導 B 細胞およびマクロファージの強力な阻害剤⁴⁵

EXAMPLES OF APPLICATION

- ODN TTAGGG を使用し、RNase 刺激したヒト pDCs の抑制およびインターフェロン- α 反応を測定⁴⁶
- CpG 刺激したヒト好中球および血小板を ODN TTAGGG と共培養⁴⁷
- 急性肝障害マウスモデルにおける、ODN 2088 の TLR9 阻害効果を調べる⁴⁸
- ODN 2088 を使用して、新型コロナウイルス感染ヒト臍帯静脈内皮細胞における NF- κ B シグナル伝達を阻害⁴⁹
- ODN 4084-F を使用して、マウス骨髄由来マクロファージにおける TLR9 誘導炎症反応を阻害⁵⁰
- ODN 4084-F を使用して、ヒト PBMCs をプラスミド DNA で刺激した後の TNF- α 産生を阻害⁵¹
- ODN INH-18 を使用して、ODN 2006 で活性化されたヒト PBMCs を阻害⁵²
- ODN INH-18 を使用して、卵巣がん細胞の NF- κ B シグナル伝達経路および THP-1 細胞の M2 極在化誘導効果を打ち消す⁵³

To learn more about TLR9 ligands, visit

www.invivogen.com/review-tlr9-agonists



PRODUCTS

TLR9 ligands

PRODUCT	DESCRIPTION	CONC.	QTY	CAT. CODE
TLR9 Agonist				
<i>E. coli</i> ssDNA/LyoVec	<i>E. coli</i> single stranded DNA/LyoVec™ complexes	500 ng/ml- 5 µg/ml	200 µg	tlr-ssec
dsDNA-EC	Double-stranded DNA from <i>E. coli</i> K12	1 µg/ml	200 µg	tlr-ecdna
ODN 1585	Class A CpG ODN, Mouse preferred	1 - 5 µM	200 µg 1 mg 5 mg	tlr-1585 tlr-1585-1 tlr-1585-5
ODN 1585 VacciGrade™	Preclinical grade ODN 1585	20 - 50 µg/mouse	1 mg	vac-1585-1
ODN 1668	Class B CpG ODN, Mouse preferred	1 - 5 µM	200 µg 1 mg 5 mg	tlr-1668 tlr-1668-1 tlr-1668-5
ODN 1826	Class B CpG ODN, Mouse preferred	1 - 5 µM	200 µg 1 mg 5 mg	tlr-1826 tlr-1826-1 tlr-1826-5
ODN 1826 control (ODN 2138)	Negative control for ODN 1826	1 - 5 µM	1 mg	tlr-1826c-1
ODN 1826 Biotin	Biotinylated ODN 1826	1 - 5 µM	2 x 50 µg	tlr-1826b
ODN 1826 FITC	FITC-labeled ODN 1826	1 - 5 µM	50 µg	tlr-1826f
ODN 1826 VacciGrade™	Preclinical grade ODN 1826	20 - 50 µg/mouse	1 mg	vac-1826-1
ODN 2006 (ODN 7909)	Class B CpG ODN, Human preferred	1 - 5 µM	200 µg 1 mg 5 mg	tlr-2006 tlr-2006-1 tlr-2006-5
ODN 2006 control (ODN 2137)	Negative control for ODN 2006	1 - 5 µM	1 mg	tlr-2006c-1
ODN 2006 Biotin	Biotinylated ODN 2006	1 - 5 µM	2 x 50 µg	tlr-2006b
ODN 2006 FITC	FITC-labeled ODN 2006	1 - 5 µM	50 µg	tlr-2006f
ODN 2006-G5	ODM 2006 with addition of a 3' poly-G string	1 - 5 µM	200 µg 1 mg 5 mg	tlr-2006g5 tlr-2006g5-1 tlr-2006g5-5
ODN 2006 VacciGrade™	Preclinical grade ODN 2006	20 - 50 µg/mouse	1 mg	vac-2006-1
ODN 2007	Class B CpG ODN, Bovine / porcine preferred	1 - 5 µM	1 mg 5 mg	tlr-2007-1 tlr-2007-5
ODN 2216	Class A CpG ODN, Human preferred	1 - 5 µM	200 µg 1 mg 5 mg	tlr-2216 tlr-2216-1 tlr-2216-5
ODN 2216 control (ODN 2243)	Negative control for ODN 2216	1 - 5 µM	1 mg	tlr-2243-1
ODN 2216 Biotin	Biotinylated ODN 2216	1 - 5 µM	2 x 50 µg	tlr-2216b
ODN 2216 FITC	FITC-labeled ODN 2216	1 - 5 µM	50 µg	tlr-2216f

PRODUCT	DESCRIPTION	CONC.	QTY	CAT. CODE
ODN 2336	Class A CpG ODN, Human preferred	1 - 5 μ M	200 μ g 1 mg 5 mg	tlr-2336 tlr-2336-1 tlr-2336-5
ODN 2395	Class C CpG ODN, Human/mouse preferred	1 - 5 μ M	200 μ g 1 mg 5 mg	tlr-2395 tlr-2395-1 tlr-2395-5
ODN 2395 control	Negative control for ODN 2395	1 - 5 μ M	1 mg	tlr-2395c-1
ODN 2395 FITC	FITC-labeled ODN 2395	1 - 5 μ M	50 μ g	tlr-2395f
ODN 2395 VacciGrade™	Preclinical grade ODN 2395	20 - 50 μ g/mouse	1 mg	vac-2395-1
ODN D-SL01	Class B CpG ODN, multispecies	1 - 5 μ M	200 μ g	tlr-dsl01
ODN-D-SL03	Class C CpG ODN, multispecies	1 - 5 μ M	200 μ g	tlr-dsl03
ODN M362	Class C CpG ODN, Human/mouse preferred	1 - 5 μ M	200 μ g 1 mg 5 mg	tlr-m362 tlr-m362-1 tlr-m362-5
TLR9 Antagonist				
ODN 2088	Inhibitory ODN, mouse preferred	100 nM - 10 μ M	200 μ g 1 mg 5 mg	tlr-2088 tlr-2088-1 tlr-2088-5
ODN 2088 control	Negative control for ODN 2088	100 nM - 10 μ M	1 mg	tlr-2088c-1
ODN 4084-F	Class B inhibitory ODN	100 nM - 10 μ M	200 μ g	tlr-4084
ODN INH-18	Inhibitory ODN, human/mouse preferred	100 nM - 10 μ M	200 μ g	tlr-inh18
ODN TTAGGG (A151)	Inhibitory ODN, human preferred	100 nM - 10 μ M	200 μ g 1 mg	tlr-ttag151 tlr-ttag151-1
ODN TTAGGG control	Negative control for ODN TTAGGG	100 nM - 10 μ M	1 mg	tlr-ttagc-1

TLR9 reporter cell lines

PRODUCT	DESCRIPTION	QTY	CAT. CODE
HEK-Blue™ hTLR9 Cells	Human TLR9 NF- κ B-SEAP reporter HEK293 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-htlr9
HEK-Blue™ mTLR9 Cells	Murine TLR9- NF- κ B-SEAP reporter HEK293 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkb-mtlr9
HEK-Dual™ hTLR9 Cells	Human TLR9 (NF- κ B-SEAP / KI-[IL-8]Lucia) dual-reporter HEK293 cells	3-7 x 10 ⁶ cells	hkd-htlr9ni
THP1-Dual™ hTLR9 Cells	Human TLR9 overexpressing - THP-1 Dual Reporter Monocytes	3-7 x 10 ⁶ cells	thpd-htlr9

Visit
www.invivogen.com/tlr9-ligands
for products details



REFERENCES

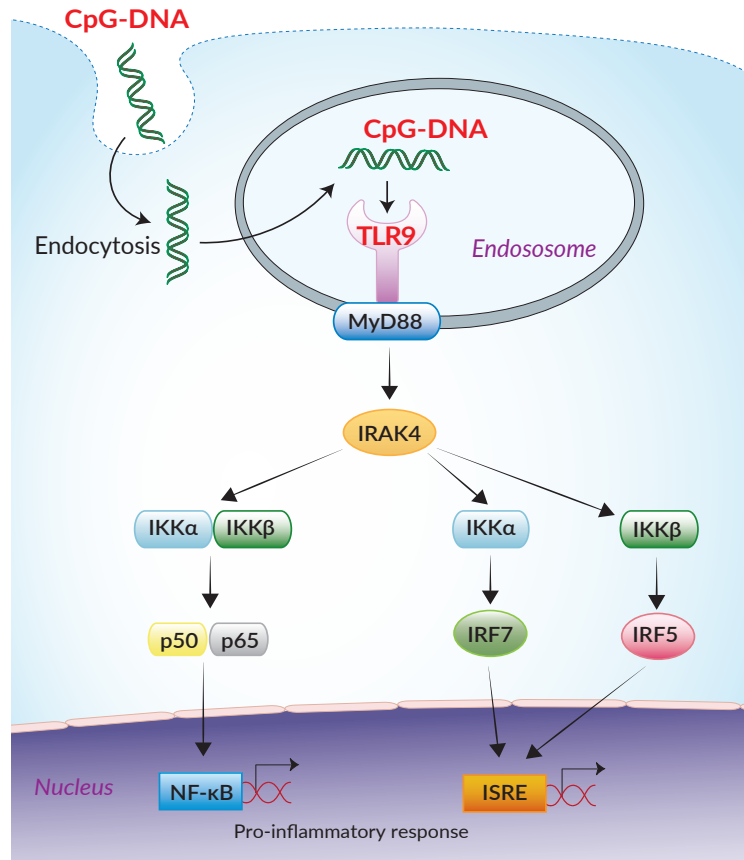
1. Bauer, S. et al. 2001. Human TLR9 confers responsiveness to bacterial DNA via species-specific CpG motif recognition. *Proceedings of the national academy of sciences*, 98(16), 9237-9242.
2. Yu, S. et al. 2014. TLR sorting by R ab11 endosomes maintains intestinal epithelial-microbial homeostasis. *The EMBO journal*, 33(17), 1882-1895.
3. Piccinini, AM. et al. 2016. Investigating the role of Toll-like receptors in models of arthritis. In *Toll-Like Receptors* (pp. 351-381). Humana Press, New York, NY.
4. Sindhava, VJ. et al. 2017. A TLR9-dependent checkpoint governs B cell responses to DNA-containing antigens. *The Journal of clinical investigation*, 127(5), 1651-1663.
5. Krug, A. et al. 2001. Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN-alpha/beta in plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol*, 31:2154- 63.
6. Marshall, J. et al. 2005. Superior activity of the type C class of ISS in vitro and in vivo across multiple species. *DNA Cell Biol*. 24(2):63-72
7. Chu, RS. et al. 1997. CpG oligodeoxynucleotides act as adjuvants that switch on T helper 1 (Th1) immunity. *The Journal of experimental medicine*, 186(10), 1623-1631.
8. Krepler, C. et al. 2004. CpG oligonucleotides elicit antitumor responses in a human melanoma NOD/SCID xenotransplantation model. *Journal of investigative dermatology*, 122(2), 387-391.
9. Rothenfusser, S. et al. 2001. Distinct CpG oligonucleotide sequences activate human $\gamma \delta$ T cells via interferon- α - β Eur J Immunol. 2001;31:3525-34.
10. Jurk, M. et al. 2004. C-Class CpG ODN: sequence requirements and characterization of immunostimulatory activities on mRNA level. *Immunobiology*, 209(1-2), 141-154.
11. Montes-Cobos, E. et al. 2020. Voltage-gated proton channel Hv1 controls TLR9 activation in plasmacytoid dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 205(11), 3001-3010.
12. Tejon, G. et al. 2022. Phenotypic and functional alterations of peritoneal macrophages in lupus-prone mice. *Molecular Biology Reports*, 1-12.
13. Zhou, Q. et al. 2021. SARS-CoV-2 infection induces psoriatic arthritis flares and enthesitis resident plasmacytoid dendritic cell type-1 interferon inhibition by JAK antagonism offer novel spondyloarthritis pathogenesis insights. *Frontiers in immunology*, 12, 635018.
14. Nativel, B. et al. 2019. CD93 is a cell surface lectin receptor involved in the control of the inflammatory response stimulated by exogenous DNA. *Immunology*, 158(2), 85-93.
15. Koizumi, M. et al. 2020. Design of 2'-O-methyl RNA and DNA double-stranded oligonucleotides: naturally-occurring nucleotide components with strong RNA interference gene expression inhibitory activity. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 39(1-3), 292-309.
16. Ouaguia, L. et al. 2019. Circulating and hepatic BDCA1+, BDCA2+, and BDCA3+ dendritic cells are differentially subverted in patients with chronic HBV infection. *Frontiers in immunology*, 10, 112.
17. Sun, W. et al. 2016. Delivery system of CpG oligodeoxynucleotides through eliciting an effective T cell immune response against melanoma in mice. *J. Cancer*, 7(3), 241.
18. Xiong, Z. et al. 2008. Effective CpG immunotherapy of breast carcinoma prevents but fails to eradicate established brain metastasis. *Clin Cancer Res* 14: 5484-93.
19. Ank, MB. et al. 2008. An important role for type III interferon (IFN-lambda/IL-28) in TLR-induced antiviral activity. *J Immunol* 180: 2474-85.
20. Scheiermann, J. et al. 2014. Clinical evaluation of CpG oligonucleotides as adjuvants for vaccines targeting infectious diseases and cancer. *Vaccine*, 32(48), 6377-6389.
21. Lin, SY. et al. 2020. Induction of Robust Immune Responses by CpG-ODN-Loaded Hollow Polymeric Nanoparticles for Antiviral and Vaccine Applications in Chickens. *International Journal of Nanomedicine*, Volume 15, 3303-3318.
22. Wang, X. et al. 2008. A CpG oligodeoxynucleotide acts as a potent adjuvant for inactivated rabies virus vaccine. *Vaccine*, 26(15), 1893-1901.
23. Yang, L. et al. 2013. CpG oligodeoxynucleotides with double stem-loops show strong immunostimulatory activity. *Int Immunopharmacol*. 15(1):89-96.
24. Zacharias, ZR. et al. 2018. Polyanhydride nanovaccine induces robust pulmonary B and T cell immunity and confers protection against homologous and heterologous influenza A virus infections. *Frontiers in immunology*, 9, 1953.
25. Nagai, K. et al. 2018. Pneumococcal DNA-binding proteins released through autolysis induce the production of proinflammatory cytokines via toll-like receptor 4. *Cellular Immunology*, 325, 14-22.
26. Georg, I. et al. 2020. BANK1 interacts with TRAF6 and MyD88 in innate immune signaling in B cells. *Cellular & molecular immunology*, 17(9), 954-965.
27. Krogmann, AO. et al. 2016. Proinflammatory stimulation of toll-like receptor 9 with high dose CpG ODN 1826 impairs endothelial regeneration and promotes atherosclerosis in mice. *PLoS one*, 11(1), e0146326.
28. Mavropoulos, A. et al. 2016. Breg cells are numerically decreased and functionally impaired in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & rheumatology*, 68(2), 494-504.
29. Verney, A. et al. 2018. Toll-like receptor expression and function differ between splenic marginal zone B cell lymphoma and splenic diffuse red pulp B cell lymphoma. *Oncotarget*, 9(34), 23589.

REFERENCES (CONT'D)

30. Hou, FH. et al. 2020. Efficacy of fungal immunomodulatory protein to promote swine immune responses against porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *Veterinary immunology and immunopathology*, 224, 110056.
31. Muangthai, K. et al. 2017. Intranasal immunization with a recombinant outer membrane protein H based Haemorrhagic septicemia vaccine in dairy calves. *Journal of Veterinary Medical Science*, 17-0176.
32. Xu, H. et al. 2015. Type 3 innate lymphoid cell depletion is mediated by TLRs in lymphoid tissues of simian immunodeficiency virus-infected macaques. *The FASEB Journal*, 29(12), 5072-5080.
33. Sun, R. et al. 2022. Neutral ceramidase-dependent regulation of macrophage metabolism directs intestinal immune homeostasis and controls enteric infection. *Cell Reports*, 38(13), 110560.
34. Stepanova, H. et al. 2020. The effect of polyclonal activators on rabbit B cell antibody production. *Research in veterinary science*, 130, 193-196.
35. Eskiocak, U. et al. 2020. Differentiated agonistic antibody targeting CD137 eradicates large tumors without hepatotoxicity. *JCI insight*, 5(5).
36. Ghosh, CC. et al. 2022. Regional infusion of a class C TLR9 agonist enhances liver tumor microenvironment reprogramming and MDSC reduction to improve responsiveness to systemic checkpoint inhibition. *Cancer Gene Therapy*, 1-12.
37. Zhao, H. et al. 2022. CpG-C ODN M362 as an immunoadjuvant for HBV therapeutic vaccine reverses the systemic tolerance against HBV. *International journal of biological sciences*, 18(1), 154.
38. Zhang, H. et al. 2017. A distinct subset of plasmacytoid dendritic cells induces activation and differentiation of B and T lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(8), 1988-1993.
39. Wang, G. et al. 2019. Ferumoxylol and CpG oligodeoxynucleotide 2395 synergistically enhance antitumor activity of macrophages against NSCLC with EGFRL858R/T790M mutation. *International journal of nanomedicine*, 14, 4503.
40. Congy-Jolivet, N. et al. 2022. Monocytes are the main source of STING-mediated IFN- α production. *EBioMedicine*, 80, 104047.
41. Ayechu-Muruzabal, V. et al. 2020. Exposure of intestinal epithelial cells to 2'-fucosyllactose and CpG enhances galectin release and instructs dendritic cells to drive Th1 and regulatory-type immune development. *Biomolecules*, 10(5), 784.
42. Reineking, W. et al. 2018. Canine primary jejunal and colonic epithelial cells predominantly express TLR5 and TLR9 but do not change TLR expression pattern after stimulation with certain Toll-like receptor ligands. *Veterinary immunology and immunopathology*, 206, 16-24.
43. Ziegler, A. et al. 2022. An allergen-fused dendritic cell-binding peptide enhances in vitro proliferation of equine T-cells and cytokine production. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 243, 110351.
44. Peter M. et al. 2008. Characterization of suppressive oligodeoxynucleotides that inhibit Toll-like receptor-9-mediated activation of innate immunity. *Immunology*. 123(1):118-28.
45. Lenert, P. et al. 2009. DNA-like class R inhibitory oligonucleotides (INH-ODNs) preferentially block autoantigen-induced B-cell and dendritic cell activation in vitro and autoantibody production in lupus-prone MRLFas (lpr/lpr) mice in vivo. *Arthritis Res Ther*. 11(3):R79.
46. Kopfnagel, V. et al. 2018. RNase 7 strongly promotes TLR9-mediated DNA sensing by human plasmacytoid dendritic cells. *Journal of Investigative Dermatology*, 138(4), 872-881.
47. Matsumoto, K. et al. 2021. Platelet CXCL4 mediates neutrophil extracellular traps formation in ANCA-associated vasculitis. *Scientific reports*, 11(1), 1-11.
48. Alzahrani, B. et al. 2020. Hepatoprotective impact of TLR9 antagonist ODN 2088 against carbon tetrachloride (CCl4)-induced hepatic injury. *Am J Biochem Biotechnol*, 16, 9-14.
49. Costa, TJ. et al. 2022. Mitochondrial DNA and TLR9 activation contribute to SARS-CoV-2-induced endothelial cell damage. *Vascular pharmacology*, 142, 106946.
50. Witas, R. et al. 2022. Bone marrow-derived macrophages from a murine model of Sjögren's syndrome demonstrate an aberrant, inflammatory response to apoptotic cells. *Scientific reports*, 12(1), 1-13.
51. Pantelidou, IM. et al. 2015. Interactions of *Klebsiella pneumoniae* with the innate immune system vary in relation to clone and resistance phenotype. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(11), 7036-7043.
52. Kennedy, E. et al. 2021. TLR9 expression in chronic lymphocytic leukemia identifies a promigratory subpopulation and novel therapeutic target. *Blood*, 137(22), 3064-3078.
53. Wu, W. et al. 2022. Mitochondrial transcription factor B2 overexpression increases M2 macrophage infiltration via cytosolic mitochondrial DNA-stimulated Interleukin-6 secretion in ovarian cancer. *Bioengineered*, 13(5), 12211-12223.

TLR9 LIGANDS

INVIVOGEN'S PRODUCTS FOCUS



www.invivogen.com



InvivoGen Asia

Unit 106; 1F, 15W Phase 3
Hong Kong Science Park, Pak Shek Kok,
Hong Kong, China

Toll-free: +852-36223480

Tel: +852-36223480

Fax: +852-36223483

Email: info.hk@invivogen.com