

Principi di immunità innata



Log in



innate immunity

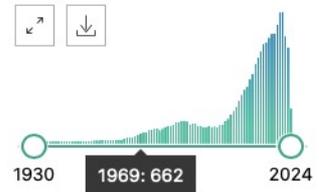
[Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Save Email Send to Sort by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

175,807 results Page 1 of 17,581

RESULTS BY YEAR



TEXT AVAILABILITY

- Abstract
- Free full text
- Full text

- Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins.**
1 Mantovani A, Garlanda C.
Cite N Engl J Med. 2023 Feb 2;388(5):439-452. doi: 10.1056/NEJMr2206346.
PMID: 36724330 **Free PMC article.** Review. No abstract available.
Share
- Harnessing innate immunity in cancer therapy.**
2 Demaria O, Cornen S, Daëron M, Morel Y, Medzhitov R, Vivier E.
Cite Nature. 2019 Oct;574(7776):45-56. doi: 10.1038/s41586-019-1593-5. Epub 2019 Oct 2.
PMID: 31578484 Review.
Share New therapies that promote antitumour **immunity** have been recently developed. Most of these immunomodulatory approaches have focused on enhancing T-cell responses, either by targeting inhibitory pathways with immune checkpoint inhibitors, or by targeting activating pathways ...
- Innate immunity signalling and membrane trafficking.**

ARTICLE ATTRIBUTE

Innate immunity: impact on the adaptive immune response

Ruslan Medzhitov and Charles A Janeway Jr

For many years, innate immunity has been considered as a separate entity from the adaptive immune response and has been regarded to be of secondary importance in the hierarchy of immune functions. For the past few years, however, interest in innate immunity has grown enormously, so that now it is studied intensively in many laboratories that seek to integrate these two distinct types of immune function. Our intent in this review is to point out the similarities and differences in these two types of host response to infection, and to indicate our present level of understanding of how these can be integrated into a more complete description of the immune response.

Address

Section of Immunobiology, Yale University School of Medicine and Howard Hughes Medical Institute, PO Box 208011, New Haven, CT 06520-8011, USA

Correspondence: Charles A Janeway Jr

Current Opinion in Immunology 1997, 9:4-9

Electronic identifier: 0952-7915-009-00004

© Current Biology Ltd ISSN 0952-7915

Abbreviations

APC antigen-presenting cell

isms, whereas adaptive immunity is found only in vertebrates. Second, innate immune recognition distinguishes self from non-self perfectly, a condition unfortunately not met by the adaptive immune response. Third, the innate immune system uses receptors that are ancient in their lineage, whereas adaptive immunity appears to use the same effector mechanisms guided by clonally specific antibodies and TCRs encoded in rearranging genes of the Ig gene superfamily [3].

In this article, we will attempt to answer four questions: firstly, what are the mechanisms of innate immune recognition, and what is their role in adaptive immunity? Secondly, what is the nature of receptors on host cells that recognize pathogens? Thirdly, how do innate components of immunity control the initiation of the adaptive immune response? And finally, how does the immune system determine which effector mechanism to induce against a given pathogen?

Mechanisms of innate immune recognition

The immune system has evolved under tremendous selective pressure imposed by pathogens. As a result

IMMUNITA' INNATA

- È un meccanismo di difesa dell'ospite contro le infezioni, altamente conservato
- Si ritrova in tutti gli organismi pluricellulari (al contrario dell'immunità adattativa che è presente solo nei vertebrati)
- Prima linea di difesa sempre attiva che può indurre l'attivazione del compartimento dell'immunità adattativa
- Fornisce protezione verso una grande varietà di patogeni in quanto manca di specificità
- È in grado di distinguere tra *self* e *non-self*

Batteri

Immunità innata

Immunità adattativa

Barriera epiteliale

Fagociti

Complemento

Cellule NK

Linfociti B

Linfociti T

Anticorpi

Cellule T effettrici

Ore

Giorni

0

6

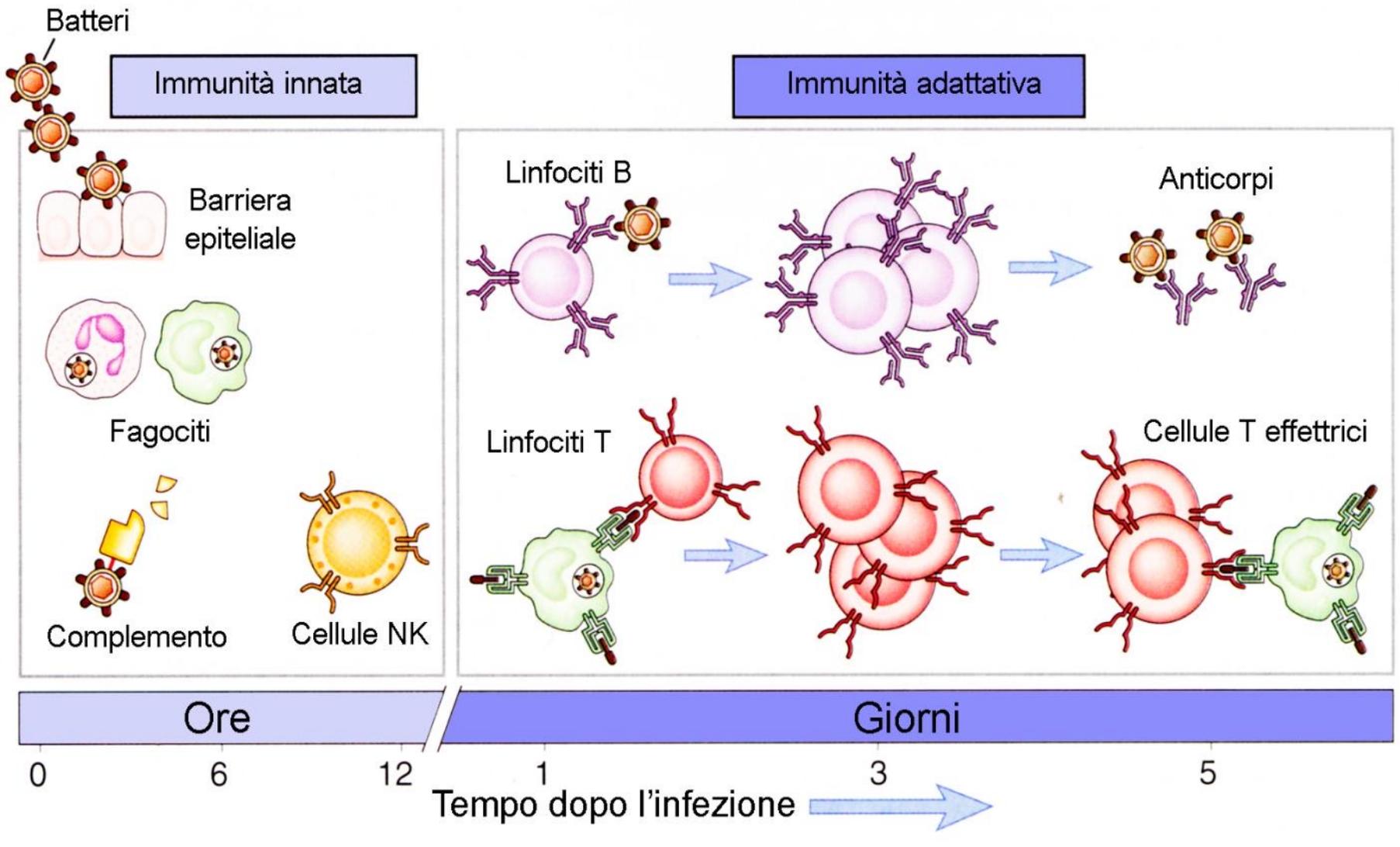
12

1

3

5

Tempo dopo l'infezione



Il sistema immunitario: la funzione

Riconosce gli organismi estranei “invasori”

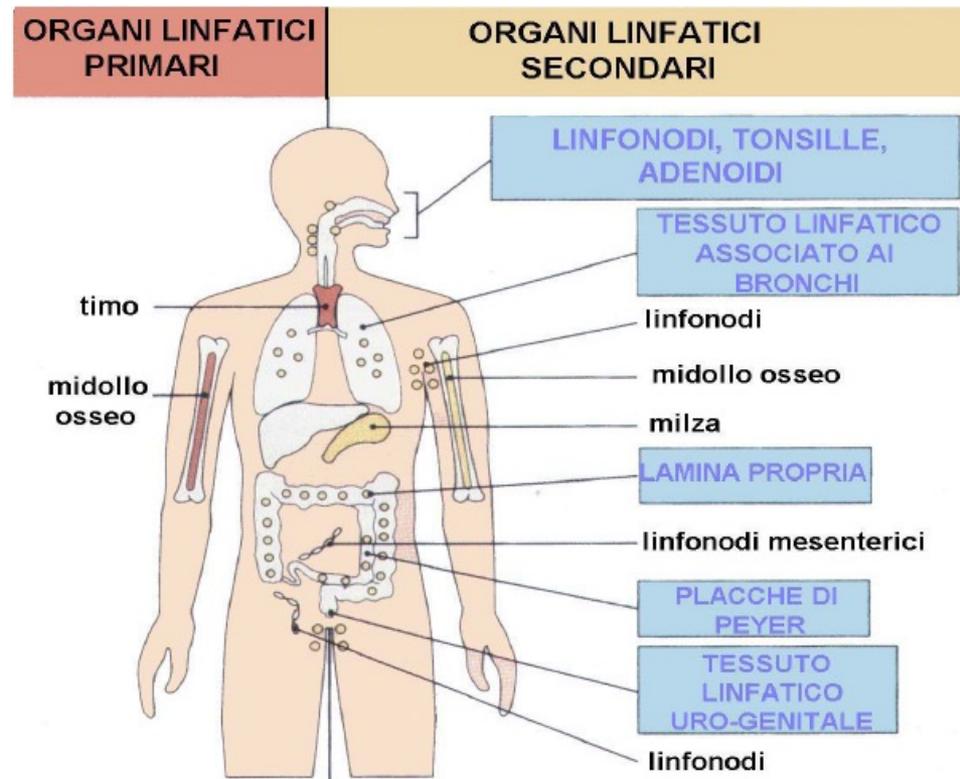
Previene/limita la loro diffusione

Eradica la loro presenza nell'organismo

Ritorna ad uno stato quiescente instaurando una condizione di protezione duratura (memoria immunologica)

Ma non solo....

È un sistema integrato di cellule professionali che collaborano e comunicano al fine di mantenere l'omeostasi



The Response to An Initial Infection Occurs in 3 Phases

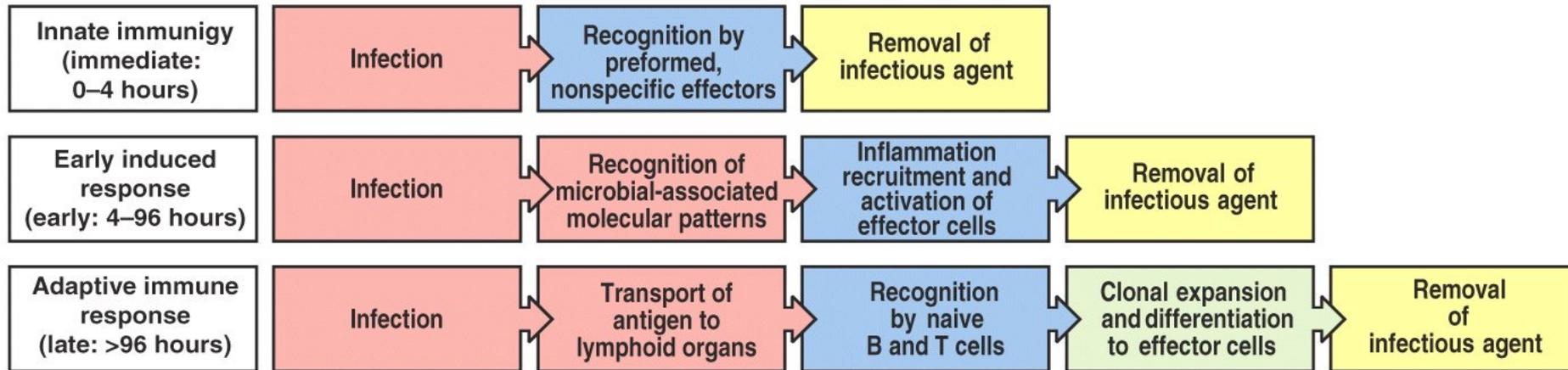
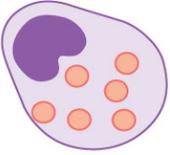
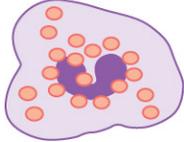
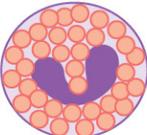
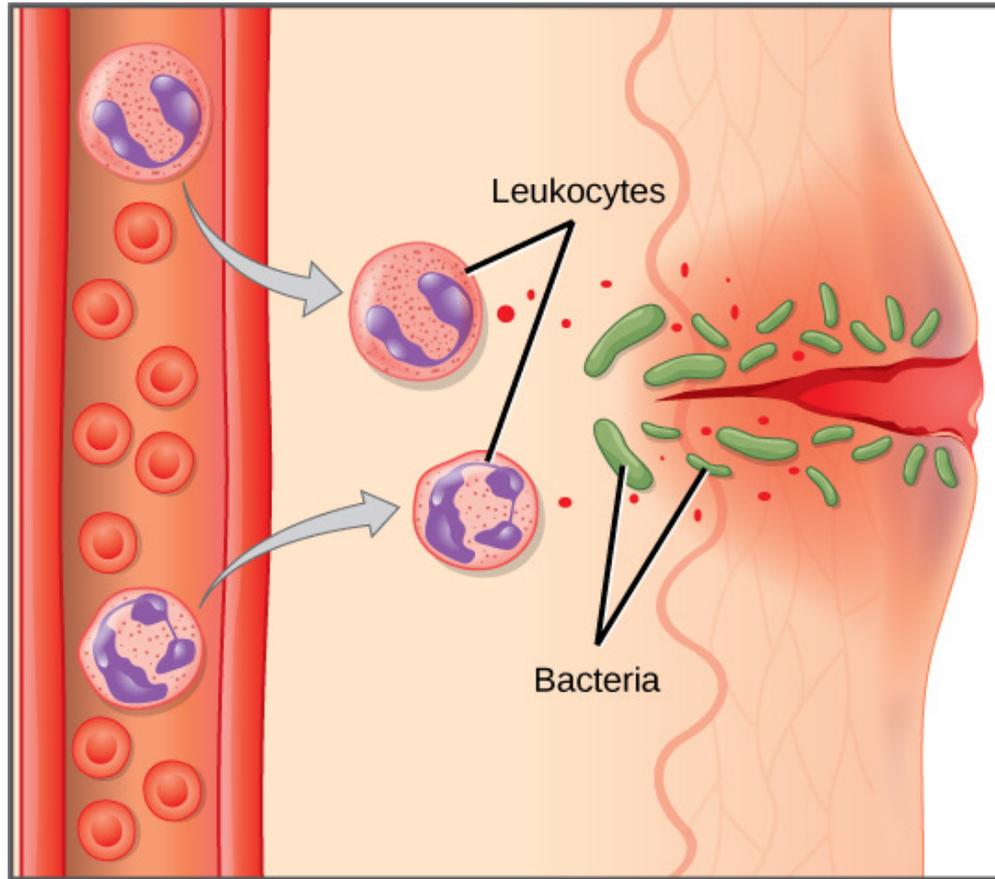


Figure 2-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Cell type	Characteristics	Location	Image
Mast cell	Dilates blood vessels and induces inflammation through release of histamines and heparin. Recruits macrophages and neutrophils. Involved in wound healing and defense against pathogens but can also be responsible for allergic reactions.	Connective tissues, mucous membranes	
Macrophage	Phagocytic cell that consumes foreign pathogens and cancer cells. Stimulates response of other immune cells.	Migrates from blood vessels into tissues.	
Natural killer cell	Kills tumor cells and virus-infected cells.	Circulates in blood and migrates into tissues.	
Dendritic cell	Presents antigens on its surface, thereby triggering adaptive immunity.	Present in epithelial tissue, including skin, lung and tissues of the digestive tract. Migrates to lymph nodes upon activation.	
Monocyte	Differentiates into macrophages and dendritic cells in response to inflammation.	Stored in spleen, moves through blood vessels to infected tissues.	
Neutrophil	First responders at the site of infection or trauma, this abundant phagocytic cell represents 50-60 percent of all leukocytes. Releases toxins that kill or inhibit bacteria and fungi and recruits other immune cells to the site of infection.	Migrates from blood vessels into tissues.	
Basophil	Responsible for defense against parasites. Releases histamines that cause inflammation and may be responsible for allergic reactions.	Circulates in blood and migrates to tissues.	
Eosinophil	Releases toxins that kill bacteria and parasites but also causes tissue damage.	Circulates in blood and migrates to tissues.	



In risposta a una ferita, i mastociti secernono l'istamina che provoca la dilatazione dei capillari vicini. I neutrofili e monociti circolanti lasciano i capillari. I monociti maturano in macrofagi. Neutrofili, cellule dendritiche e macrofagi rilasciano sostanze chimiche per stimolare la risposta infiammatoria. Anche i neutrofili e i macrofagi inglobano i batteri invasori mediante fagocitosi

Cell types of innate immunity

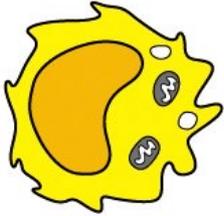
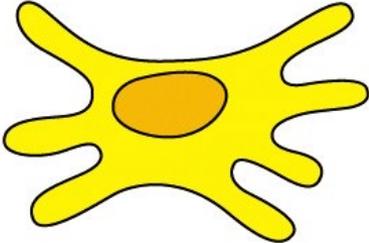
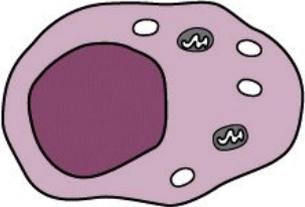
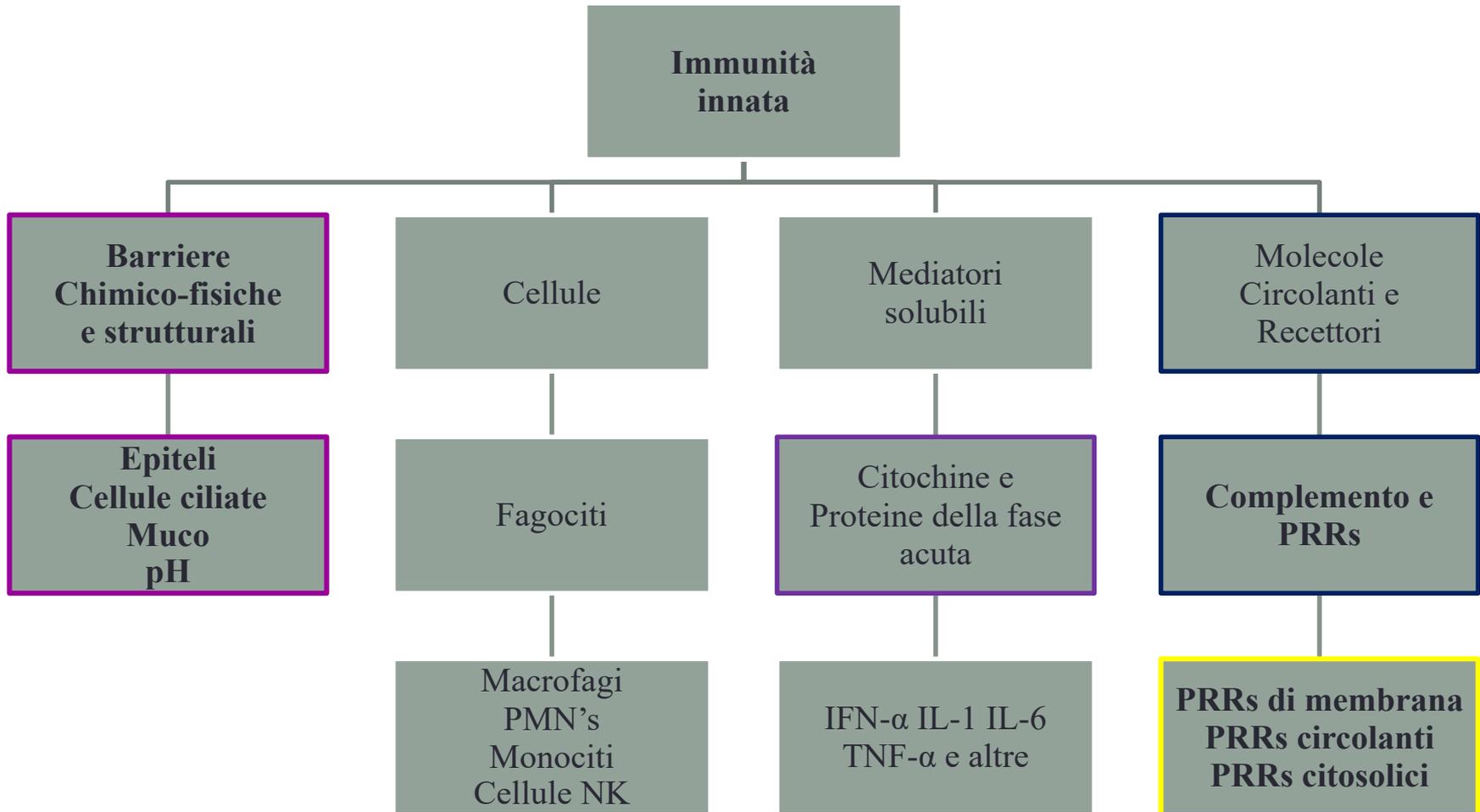
				
Cell type	Neutrophils	Macrophages	Dendritic cells	Natural killer cells
Function	Phagocytosis Reactive oxygen and nitrogen species Antimicrobial peptides	Phagocytosis Inflammatory mediators Antigen presentation Reactive oxygen and nitrogen species Cytokines Complement proteins	Antigen presentation Costimulatory signals Reactive oxygen species Interferon Cytokines	Lysis of viral-infected cells Interferon Macrophage activation

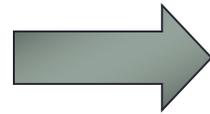
Figure 3-12
 Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
 © 2007 W. H. Freeman and Company

I meccanismi dell'immunità innata



I due tipi di immunità...qualche nozione

Immunità innata o naturale
pronta risposta (fase precoce)



controllo/
limitazione dell'infezione

Immunità adattativa o acquisita
lenta

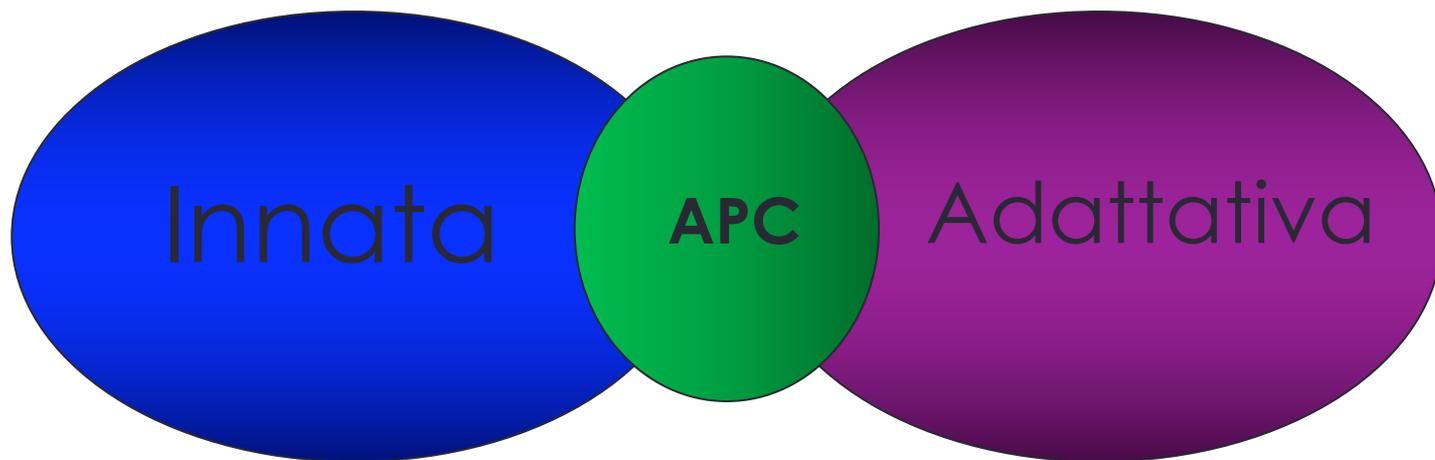


eradicazione più

(fase tardiva)

dell'infezione

Immunità di lunga durata

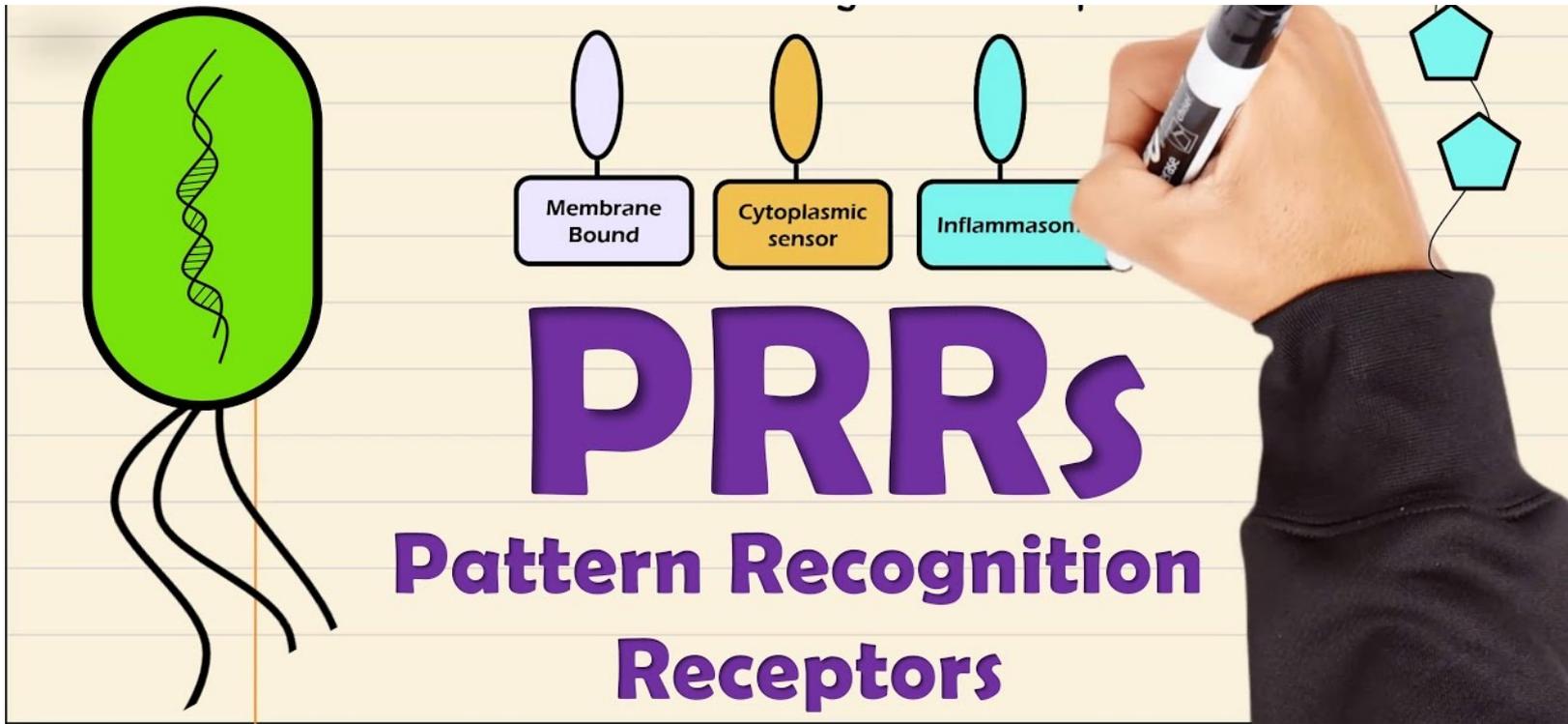


Immunità innata e adattativa: Recettori e Proprieta'

Proprietà	Innata	Adattativa
Recettori	Fissati nel genoma Non è necessario il riarrangiamento	Codificati in segmenti genici Il riarrangiamento è necessario
Distribuzione	Non clonale Tutte le cellule di una classe identica	Clonale Tutte le cellule di una distinta classe
Ligandi	Molecole conservate	Singoli elementi di molecole
Discriminazione self-non self	Perfetta: selezionata durante l'evoluzione	Imperfetta: selezionata nelle cellule somatiche dell'individuo
Tempo di azione	Immediata attivazione degli effettori	Ritardata attivazione degli effettori

Immunità innata e adattativa: similitudini e differenze

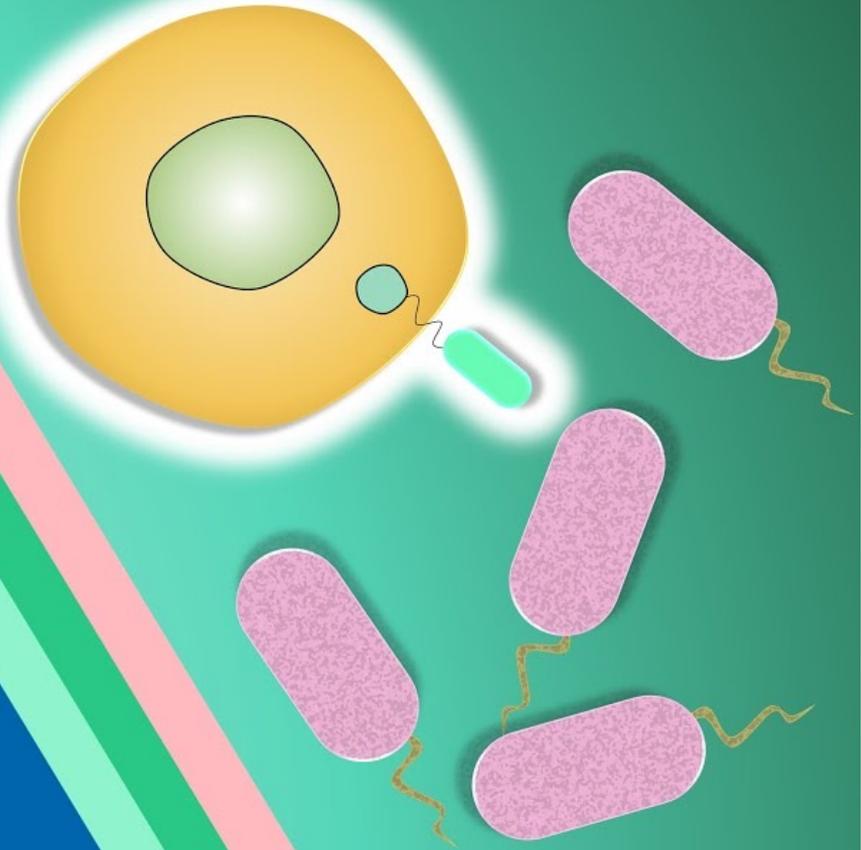
Proprietà	Innata	Adattativa
Barriere Chimico Fisiche	Epiteli, Muco, pH, Temperatura	Tessuti linfoide associate alle mucose (MALT) Anticorpi nelle secrezioni
Molecole circolanti	Recettori circolanti Recettori di membrana Recettori intracellulari, Complemento	Anticorpi
Componente cellulare	Fagociti: macrofagi, cellule dendritiche, leucociti polimorfonucleati, cellule Natural killer	Linfociti T e B
Mediatori solubili	Citochine: (IL-1, IL-6, TNF- α , ecc..)	(IL-2, IL-4, IFN- γ ecc)



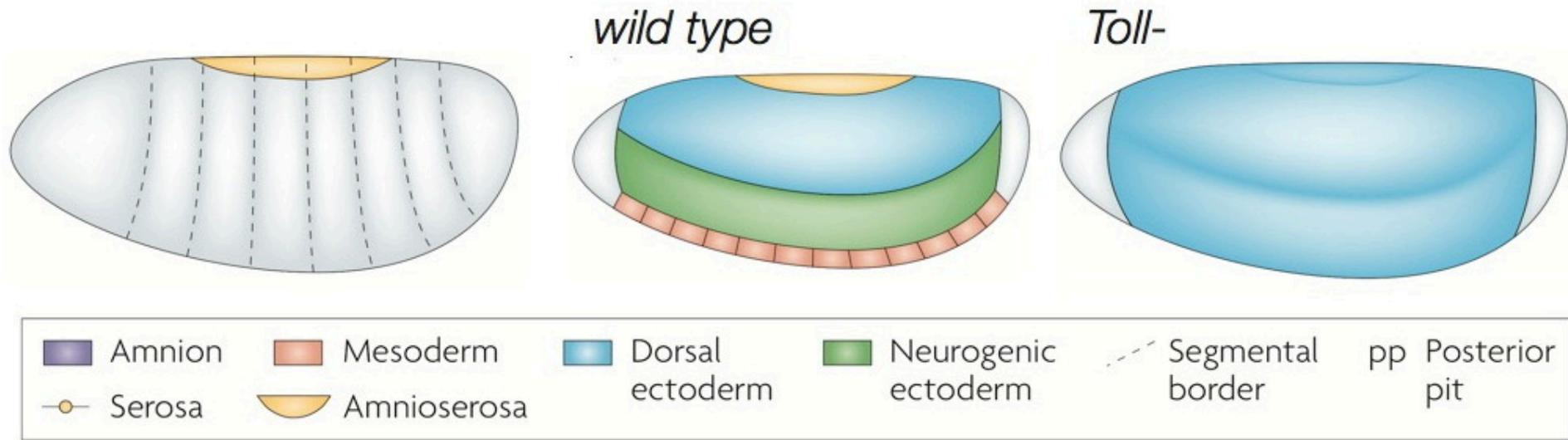
I PRRs non sono deputati a riconoscere un determinato patogeno ma piuttosto una classe di motivi molecolari presunti invariabili presente in una ampia tipologia di microrganismi, LPS, Fagellina eccetera..

PRRs PAMPs

Pathogen
Sensor



The Toll mutation in *D melanogaster* (C Nusslein-Volhard and colleagues)



drawing from Sommer, Nat Rev Genetics 10:416, 2009



Premio Nobel 1995

- La proteina recettoriale **Toll** è stata identificata per la prima volta nel 1985 dalla biologa tedesca **Christiane Nüsslein-Volhard** e da i suoi collaboratori nell'ambito di alcune ricerche volte ad identificare i geni coinvolti nello sviluppo embrionale di *Drosophila melanogaster*.
- Gli esami effettuati da questi ricercatori, basati sulla tecnica di "mutagenesi di saturazione" sviluppata da Christiane Nüsslein-Volhard e Eric F. Wieschaus, identificarono un gruppo di 10-15 geni responsabili del controllo della segmentazione embrionale. Per questo approccio pionieristico essi vennero insigniti, insieme a Edward B. Lewis, del Premio Nobel per la Medicina nel 1995.
- Si racconta che il nome "Toll" fu coniato da Nusslein-Volhard, che, dopo aver osservato al microscopio il mutante del moscerino, esclamò "das war toll", un'espressione difficile da rendere con esattezza in italiano ma all'incirca significa "bizzarro", "incredibile", "folle".
- Gli embrioni infatti erano "dorsalizzati" e mancavano delle strutture ventrali.

- Il sequenziamento di Toll, nel 1988, rivelò una struttura tripartita con una regione N-terminale, una sequenza transmembrana e un dominio C-terminale di struttura e funzione sconosciuta.
- Un importante sviluppo, nei primi anni 90, fu la scoperta che il dominio C-terminale aveva un alto grado di omologia con il dominio segnale del recettore per l'interleuchina-1 (IL-1) dei vertebrati.
- Nel 1995 il gruppo di Hoffmann scoprì che in *Drosophila* Toll e alcuni altri membri del gruppo dorsale avevano anche importanti ruoli nella risposta immunitaria innata contro infezioni fungine (Leulier and Lemaitre, 2008).
- I ricercatori notarono che mutazioni che causano perdita di funzione di Toll, compromettevano la sopravvivenza dei moscerini adulti infettati da un particolare fungo, *Aspergillus fumigatus*, e la trascrizione del peptide antifungino drosomicina, indicando che Toll aveva un ruolo nella difesa dell'ospite dai funghi.

Le mutazioni nel gene *Toll* determinano la morte del moscerino in seguito a infezioni fungine



Lemaitre *et al.*, Cell **86**: 973–983

nature > letters > article

Letter | Published: 24 July 1997

A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity

Ruslan Medzhitov, Paula Preston-Hurlburt & Charles A. Janeway Jr

Nature 388, 394–397 (1997) | Cite this article

25k Accesses | 3978 Citations | 45 Altmetric | Metrics

Abstract

Induction of the adaptive immune response depends on the expression of co-stimulatory molecules and cytokines by antigen-presenting cells. The mechanisms that control the initial induction of these signals upon infection are poorly understood. It has been proposed that their expression is controlled by the non-clonal, or innate, component of immunity that preceded in evolution the development of an adaptive immune system in vertebrates¹. We report here the cloning and characterization of a human homologue of the *Drosophila toll* protein (Toll) which has been shown to induce the innate immune response in adult

Access through your institution
Buy or subscribe

- Sections
- Figures
- References

- Abstract
- References
- Acknowledgements
- Author information
- Rights and permissions
- About this article
- This article is cited by
- Comments

- Il primo omologo umano del gene Toll di *Drosophila* fu descritto nel 1994 prima che la funzione immunitaria del Toll in *Drosophila* fosse conosciuta.
- Si dedusse quindi che TIL (ora conosciuto come TLR1) potesse partecipare allo sviluppo nei mammiferi (Nomura, et al., 1994)
- Nel 1997 Charles Janeway e Ruslan Medzhitov clonarono con successo un altro omologo di Toll, ora conosciuto come TLR4, e mostrarono che era in grado di attivare il fattore di trascrizione Nuclear Factor Kappa B (NF- κ B) (Janeway and Medzhitov, 2002).
- La rilevanza immunitaria del TLR4 nei mammiferi fu chiaramente mostrata da Beutler e colleghi in un modello murino.
- Nel 1998 questi ricercatori dimostrarono che topi che non erano in grado di rispondere agli LPS presentavano mutazioni con perdita di funzione per il recettore. Questi studi identificarono il recettore TLR4 come uno dei componenti chiave coinvolto nel riconoscimento dell" LPS.
- Le due scoperte di Hoffmann e Beutler consentirono di identificare un sistema molecolare sensorio (Toll/TLR), comune ad insetti e mammiferi, essenziale per indurre la prima linea di difesa dell"ospite contro l"attacco di /microrganismi, e valsero loro il premio Nobel per la Medicina o Fisiologia nel 2011

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2011



TLR-4 receptor

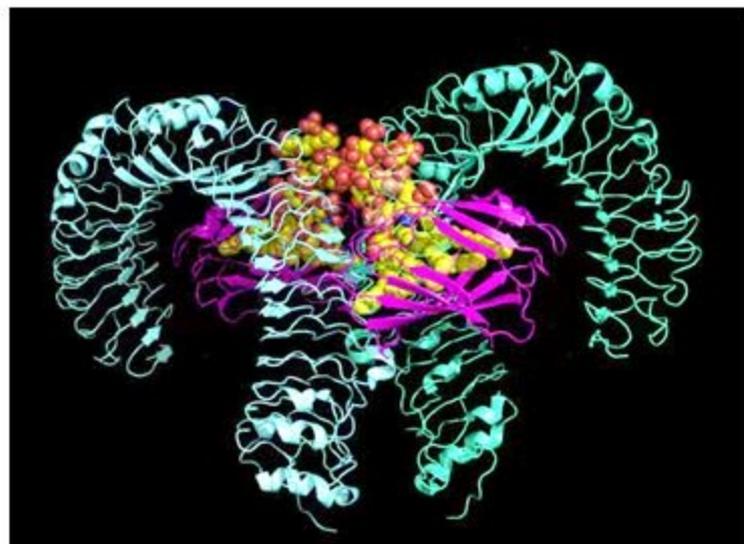


**"Bruce A. Beutler - Nobel Lecture:
How Mammals Sense Infection: From
Endotoxin to the Toll-like Receptors".**

**"Jules A. Hoffmann - Nobel Lecture:
The Host Defense of Insects: A
Paradigm for Innate Immunity".**

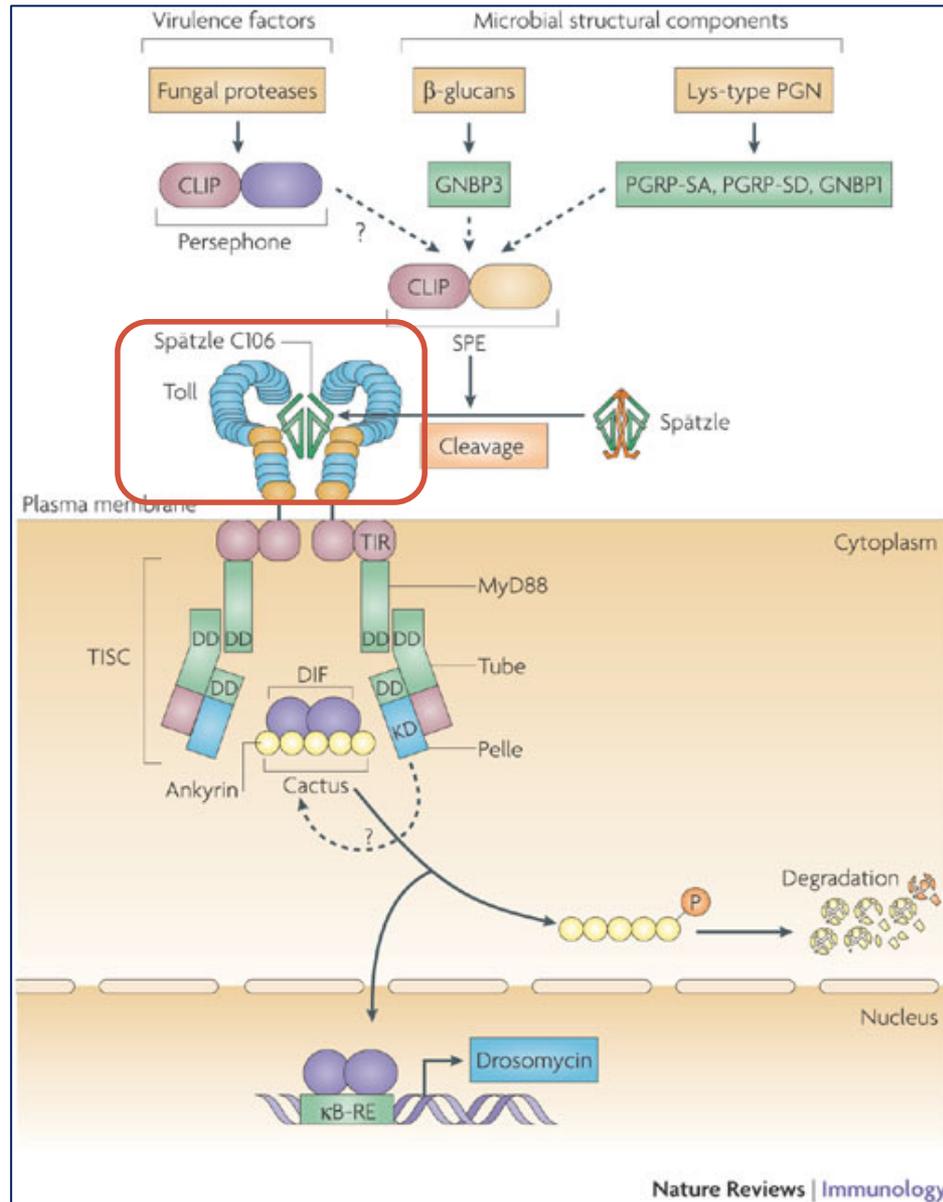


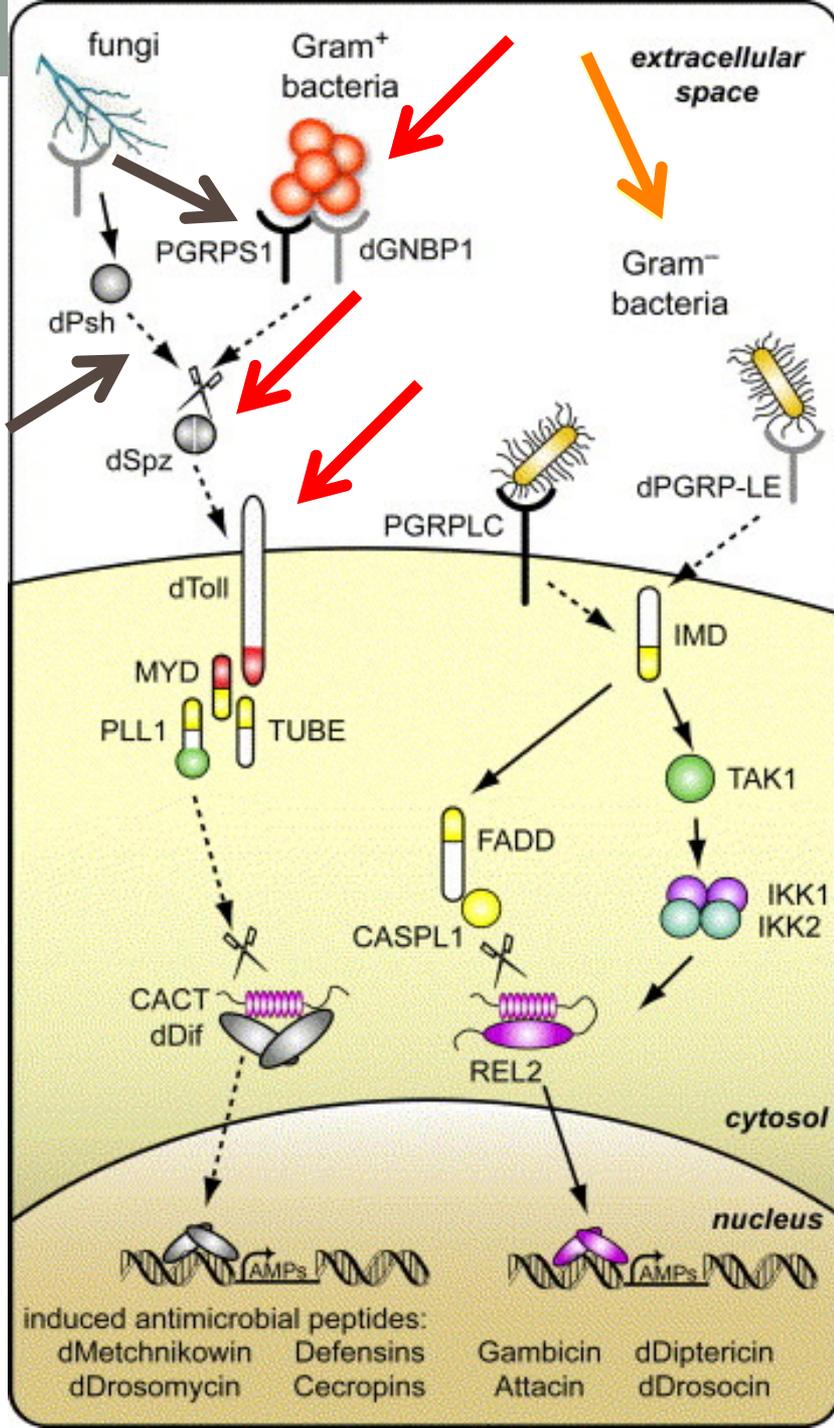
**"Ralph M. Steinman
- Nobel Lecture:
the Discovery
of Dendritic
Cells".**



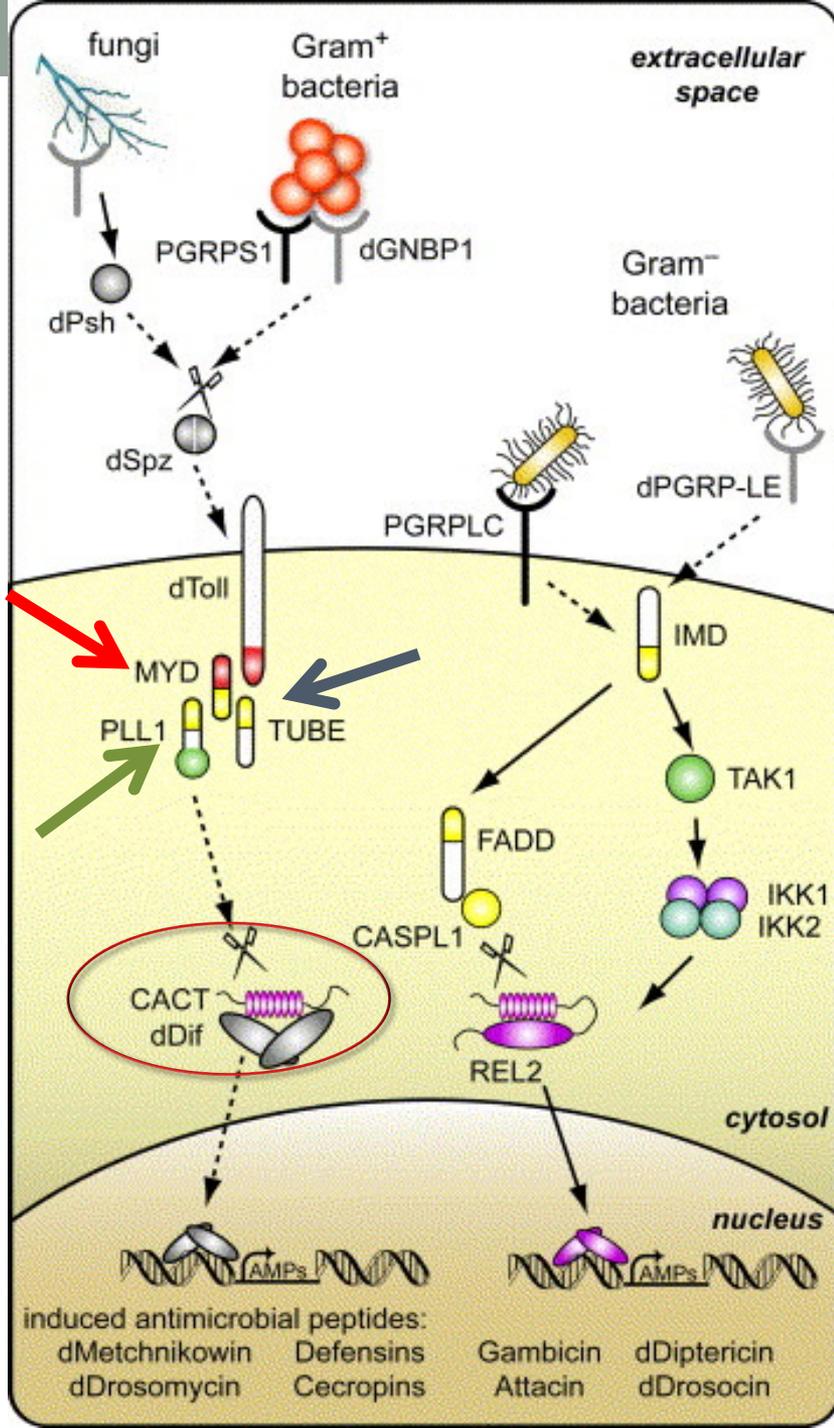
TLR-4 receptor

Il Recettore Toll di *Drosophila*



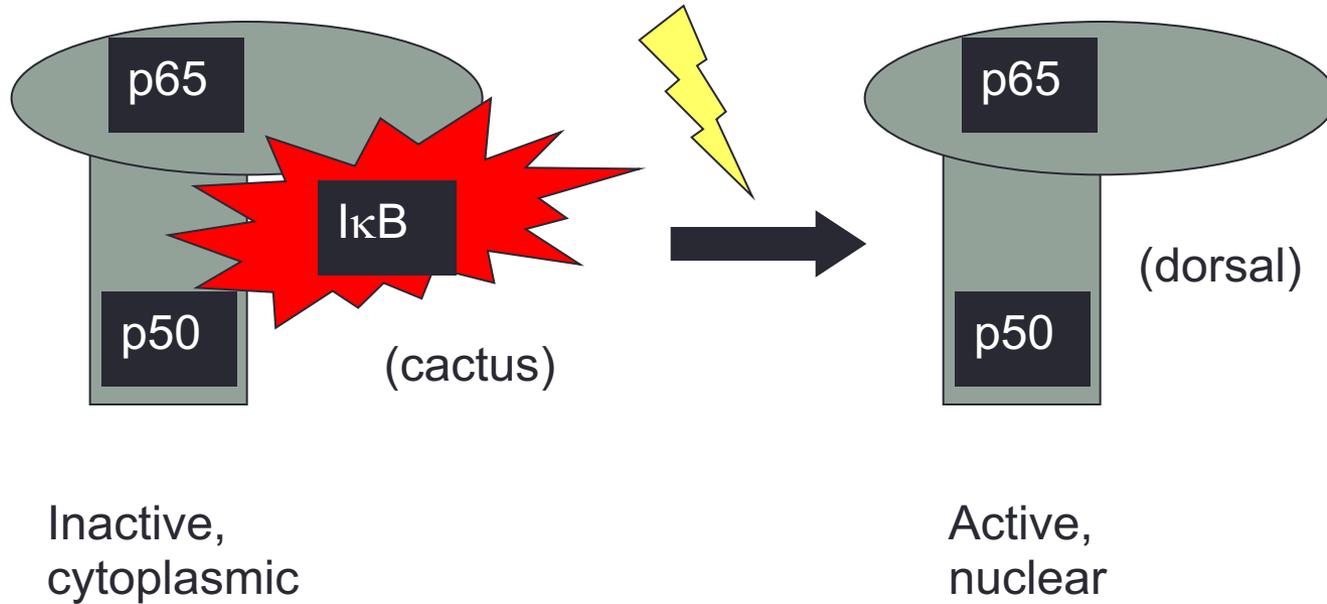


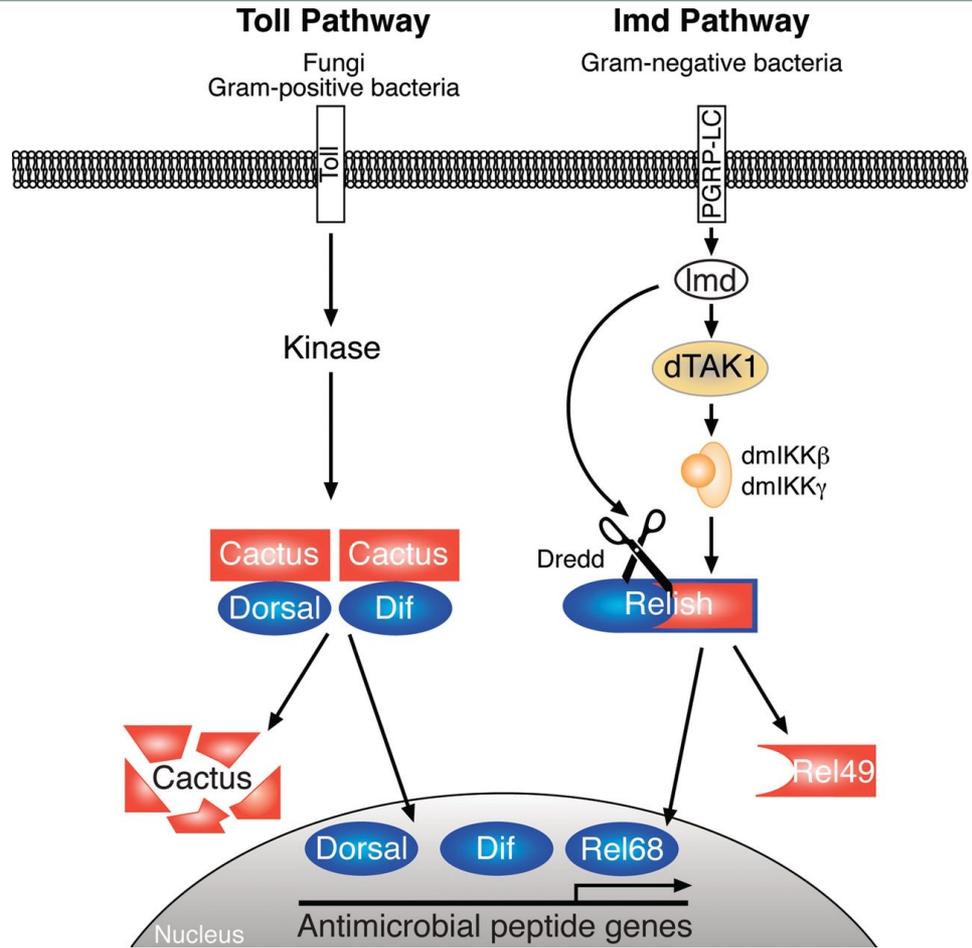
- In *Drosophila* i funghi ed i batteri Gram-positivi vengono riconosciuti dal sistema Toll, mentre i batteri Gram-negativi vengono riconosciuti dal sistema Imd.
- Il riconoscimento del PGN dei batteri Gram-positivi avviene attraverso le proteine PGRP-SA e PGRP-SD (PGRPS1). L'altra proteina coinvolta nel riconoscimento è GNBP-1/3.
- I funghi vengono invece riconosciuti dalla serin proteasi Persephone (dPsh) e dall'inibitore proteasico Necrotic.
- Entrambi i pathways impattano sul processamento di Spatzle. La forma troncata di Spz può legarsi a Toll e mediare l'inizio del signaling. La multimerizzazione di Toll aumenta l'attività di signaling.



- L'attivazione di Toll porta al reclutamento di Myd88, Pelle e Tube.
- Myd88 e Tube sono adattatori mentre Pelle è una serin-treonin chinasi.
- Pelle attivato agisce sui complessi Dorsal-Cactus e Dif-Cactus. Dif e Dorsal sono omologhi di NF-kappaB e sono mantenuti nel citoplasma da Cactus (che agisce omologamente ad IkappaB)

NF- κ B: A critical transcription factor for innate immunity



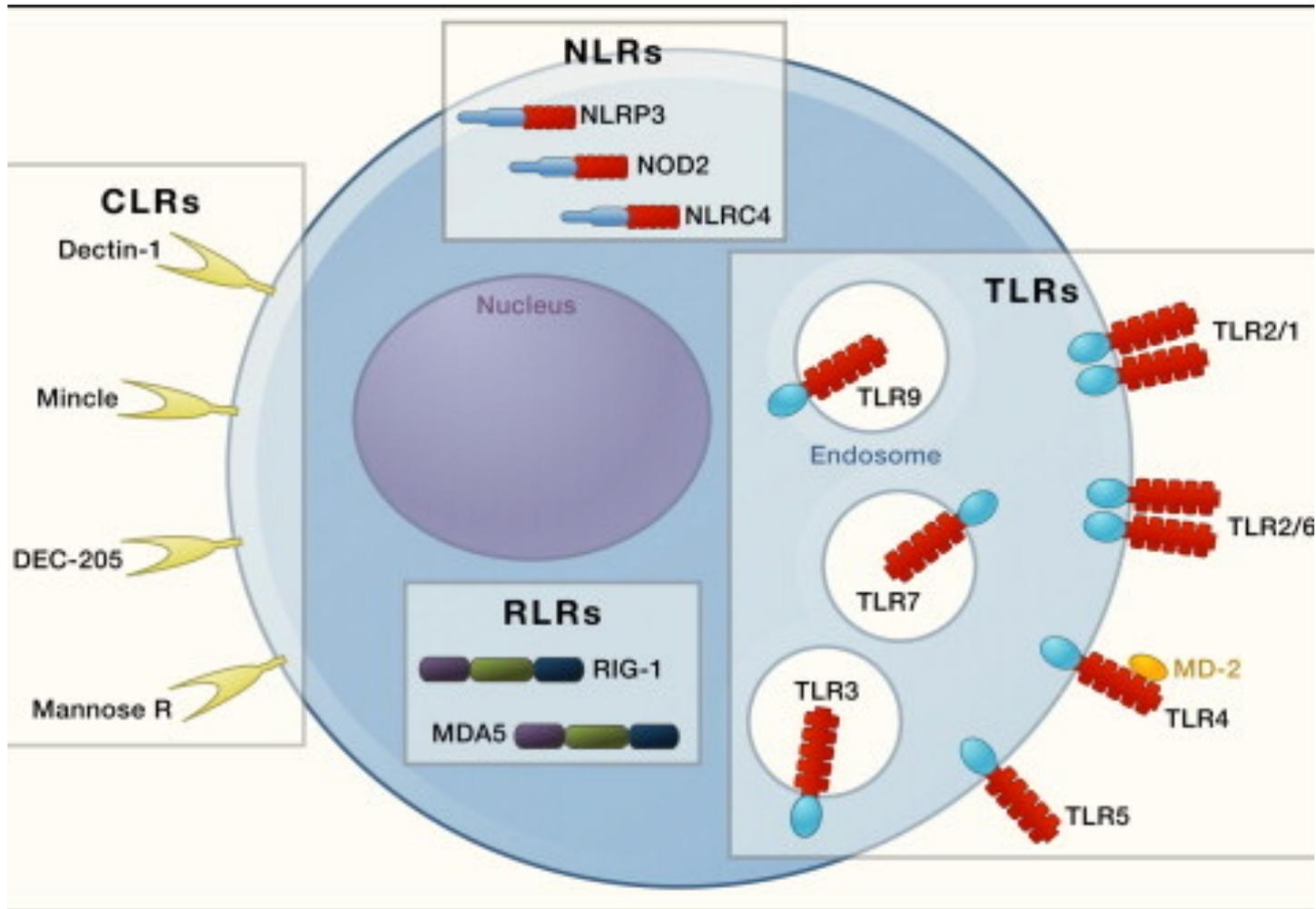


Pattern-Recognition Receptors, PRRs

1. Sono molecole recettoriali che riconoscono motivi conservati nell'ambito dei microrganismi (PAMPs o MAMPs)
2. Recettori geneticamente determinati nella linea germinale
3. Sono espressi in diversi tipi cellulari (macrofagi, DC, mast-cells, cellule NK, cellule epiteliali, endoteliali, fibroblasti e altre)
4. Possono essere:
 - a) **circolanti** (pentraxina PTX3, filcoline..)
 - b) **di membrana** (TLRs, lectine..)
 - c) **citosolici** (proteine NLRs/RLRs, ecc..)

PAMPs E PRRs

C-type lectin receptors (CLRs)



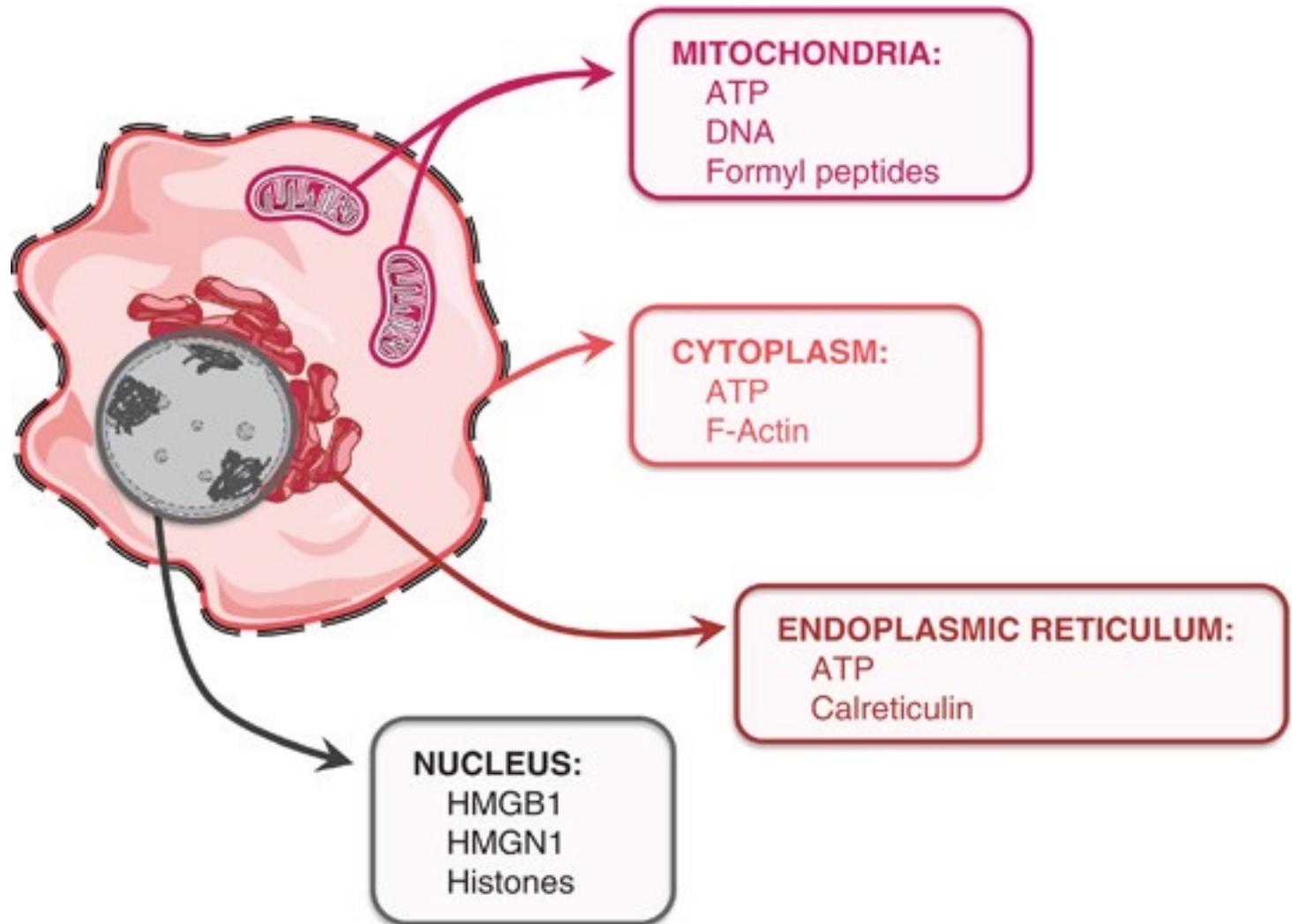
PAMPs/MAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns

- Funghi, batteri e virus producono una serie di molecole (MAMPs) che possono essere riconosciute dall'ospite
- Prodotti da microrganismi e NON dalle cellule eucariotiche
- Conservati tra i microrganismi di una data classe
- Essenziali per la sopravvivenza microbica
- Prodotti da microrganismi patogeni e NON patogeni (**MAMPs: Microbe-Associated Molecular Patterns**)
- Funzione ed espressione trascrizionale diversa dai fattori di virulenza

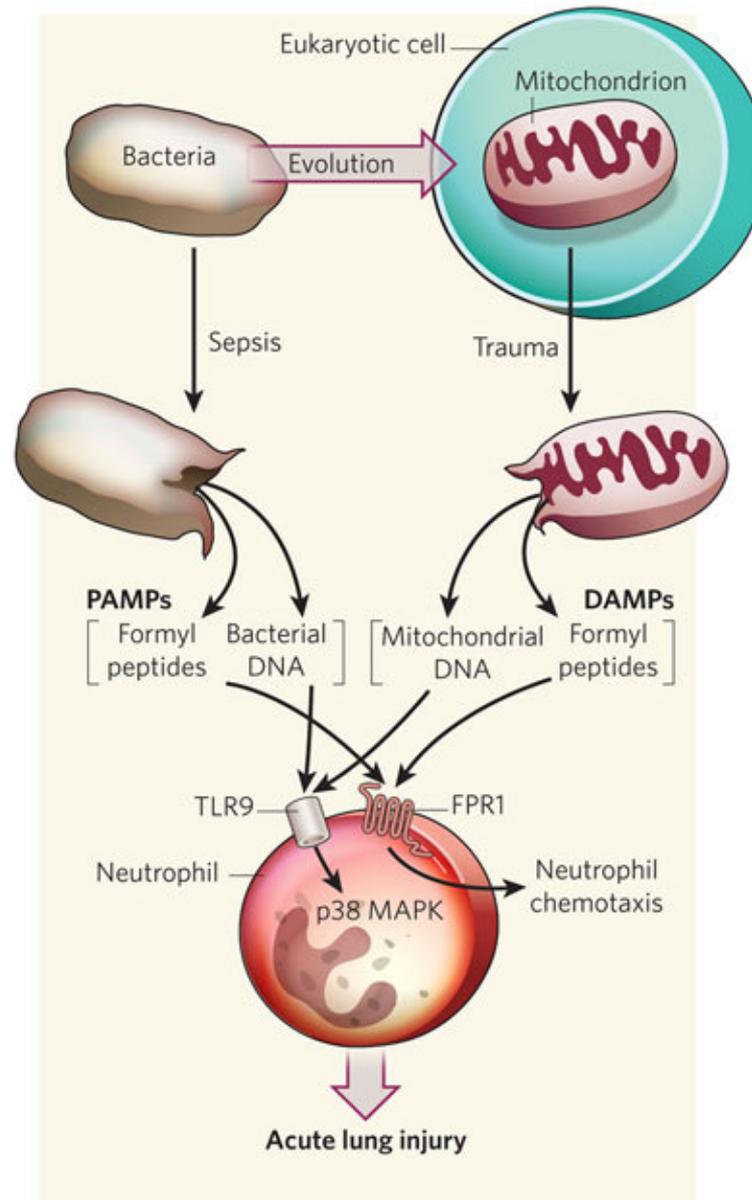
PAMPs – ligandi dei PRRs

- Componenti della parete cellulare batterica: **lipopolisaccaride (LPS)**, **lipoproteine batteriche (BLPs)**, **acido lipoteicoico (LTA)**, **peptidoglicano (PGN)**, **sequenze DNA ricco in guanina e citosina ipo-metilato (CpG)**
- DNA e RNA virale
- Componenti della parete cellulare dei funghi: zimosani e ife
- Alcuni costituenti dei Protozoi
- Elminti e altri costituenti di parassiti
- Cellule apoptotiche
- Ligandi endogeni (**DAMPs**)
- Auto-antigeni

DAMPs: damage-associated molecular patterns



PAMPs & DAMPs



PAMPs-PRRs

- I PAMPs possono essere riconosciuti da molecole recettoriali dell'ospite (PRRs)
- In seguito al riconoscimento dei PAMPs mediato dai PRRs diversi tipi cellulari possono portare ad una potente risposta di tipo infiammatorio che include:
 - **Reclutamento di cellule fagocitiche**
 - **Secrezione di peptidi anti-microbici**
 - **Sintesi e Rilascio di citochine/chemochine pro- e anti-infiammatorie**
 - **Istruzione delle cellule dendritiche a promuovere la generazione di una risposta immunitaria adattativa**
 - **Azione diretta sui linfociti B naive (proliferazione e differenziazione)**
 - **Azione diretta sui linfociti T effettori e memory**
- L'attivazione dei PRRs è un meccanismo di protezione per l'ospite finemente regolato.
- Il malfunzionamento dei PRRs è alla base di gravi patologie.

Immunità innata e vaccini antitumorali

- L'associazione tra batteri e attività antitumorale fu descritta per la prima volta nel 1813 con le osservazioni di Vautier sulla regressione del tumore in pazienti con cancrena, in seguito all'infezione da *Clostridium perfringens*
- Successivamente Coley (1890), dimostrava che la cosiddetta «tossina di Coley» costituita da estratti di *Streptococcus pyogenes* e *Serratia marcescens*, inattivati tramite calore, poteva essere usata per un trattamento immunoterapico su pazienti affetti da diversi tipi di tumore.

New York Times - July 29, 1908

ERYSIPELAS GERMS AS CURE FOR CANCER

Dr. Coley's Remedy of Mixed
Toxins Makes One Disease
Cast Out the Other.

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15
Years and Treated 430 Cases—
Probably 150 Sure Cures.

Following news from St. Lou's that two men have been cured of cancer in the City Hospital there by the use of a fluid discovered by Dr. William B. Coley of New York. It came out yesterday that nearly 100 cases of that supposedly incurable disease have been cured in this city during the last few years, all through the use of the fluid discovered by Dr. Coley.



- Nel corso della sua carriera Coley trattò più di 1000 pazienti, tutti con sarcomi inoperabili, con ottimi risultati e osservò che il trattamento poteva essere applicato anche su altri tipi di cancro, come i carcinomi e i melanomi.
- Le significative risposte nei pazienti erano probabilmente causate dall'attivazione del sistema immunitario innato e le susseguente produzione di citochine che riuscivano a stimolare la risposta immunitaria antitumorale.
- Holmgren iniziò la ricerca sull'attività antitumorale del bacillo di Calmette-Guérin (BCG), un ceppo vivente attenuato di *Mycobacterium bovis*, che culminò nel 1976 con la sua approvazione per il trattamento in situ del carcinoma vescicale.