

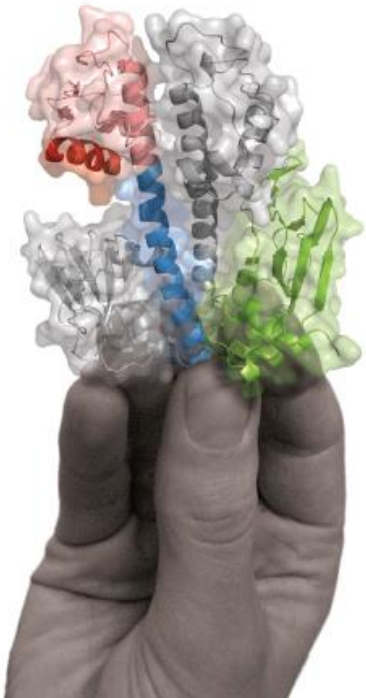


la Scienza a portata di mano



Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni



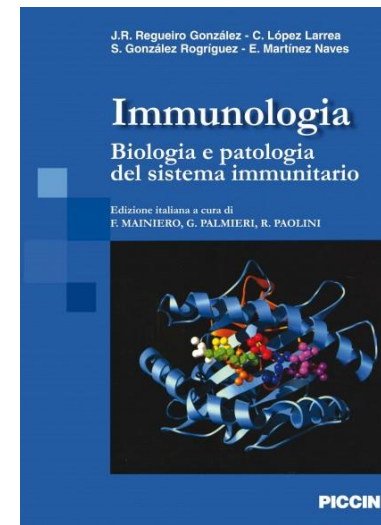
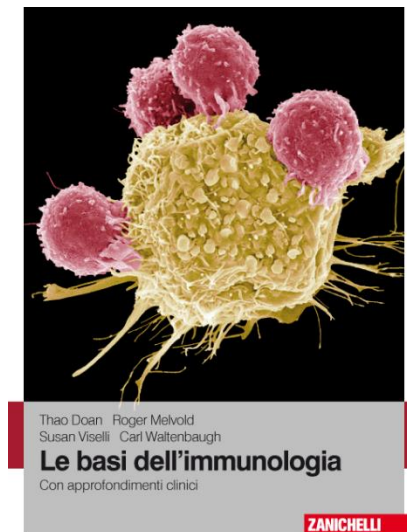
*Introduzione al Corso:
Il Sistema Immunitario*

*L'immunità innata (parte I):
antigeni, barriere epiteliali, leucociti, fagociti*

Anno Accademico 2024-2025

Il materiale presente in questo documento viene distribuito solamente per uso interno ed esclusivamente a scopo didattico.

TESTI



Le funzioni del sistema immunitario

Riconoscere gli organismi estranei invasori



Prevenire/limitare la loro diffusione



Eradicare la loro presenza nell'organismo

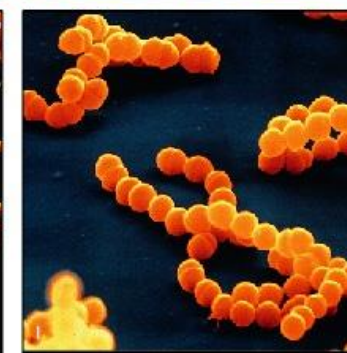
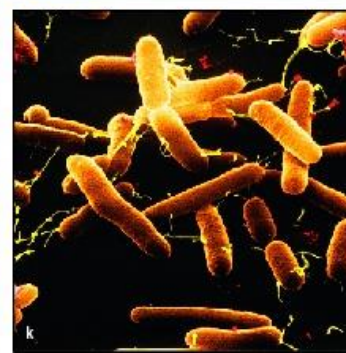
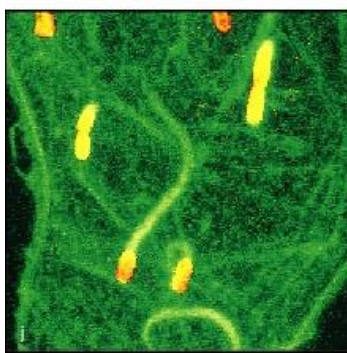
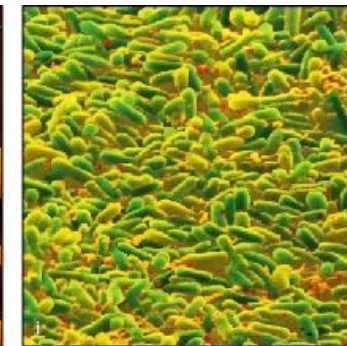
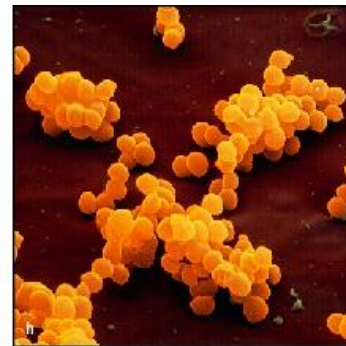
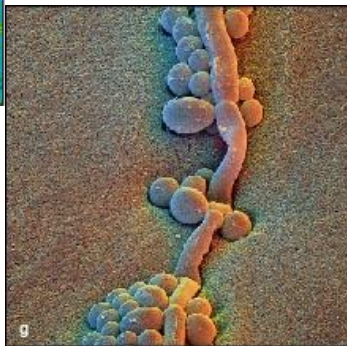
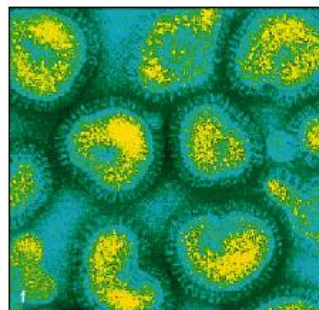
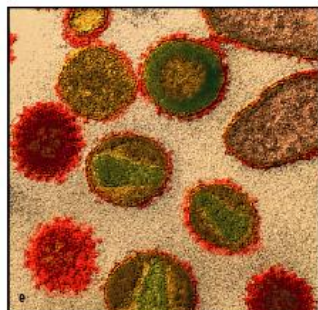
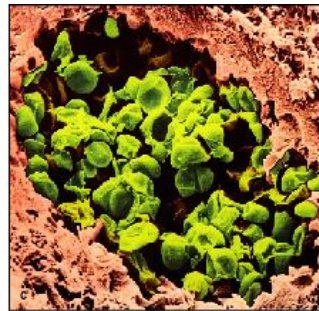


Ritornare ad uno stato quiescente (omeostasi)



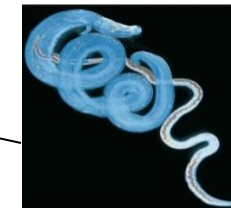
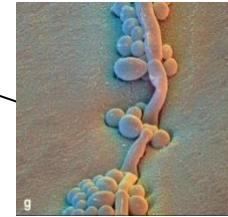
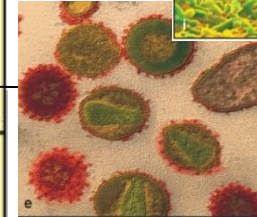
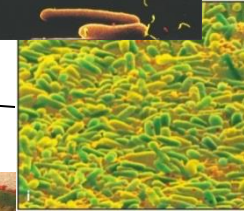
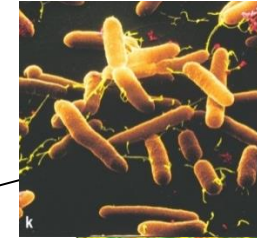
Instaurare uno stato di protezione (memoria)

TIPI DI PATOGENI



Il sistema immunitario ci protegge contro 4 classi di patogeni:

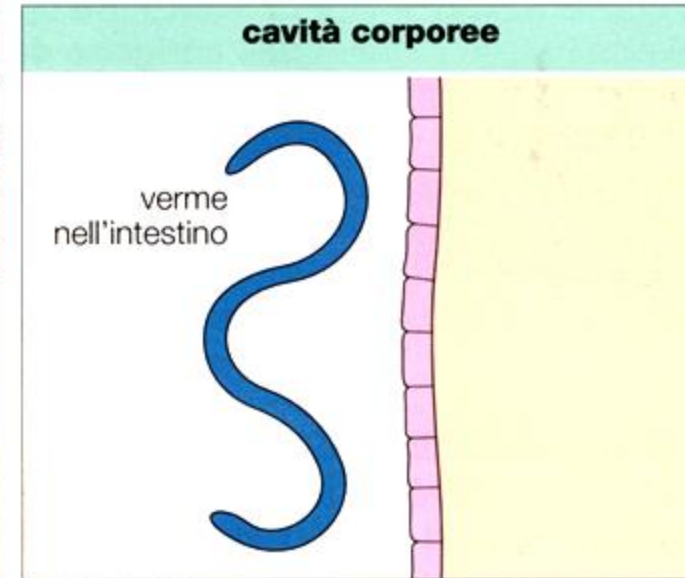
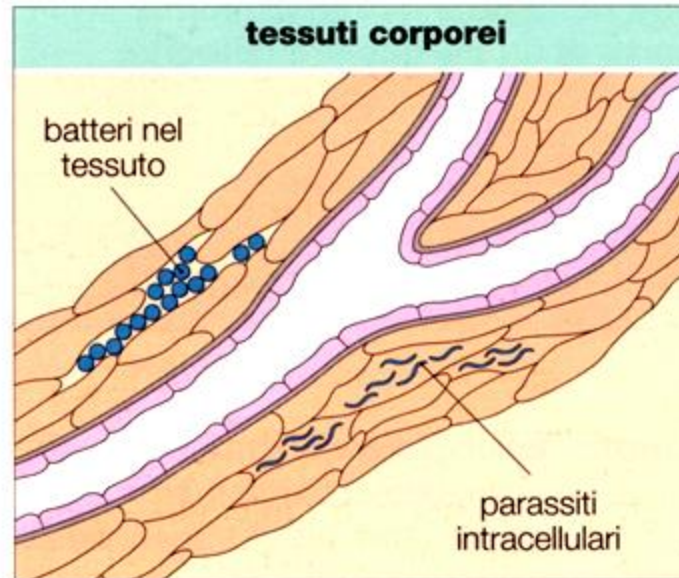
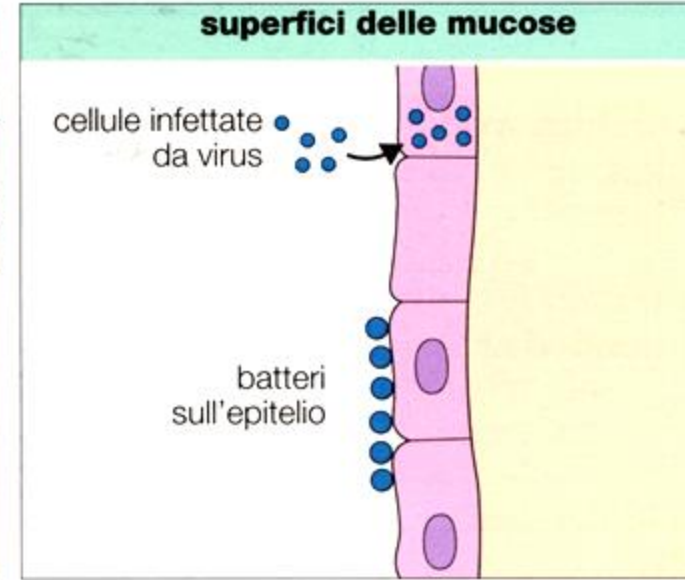
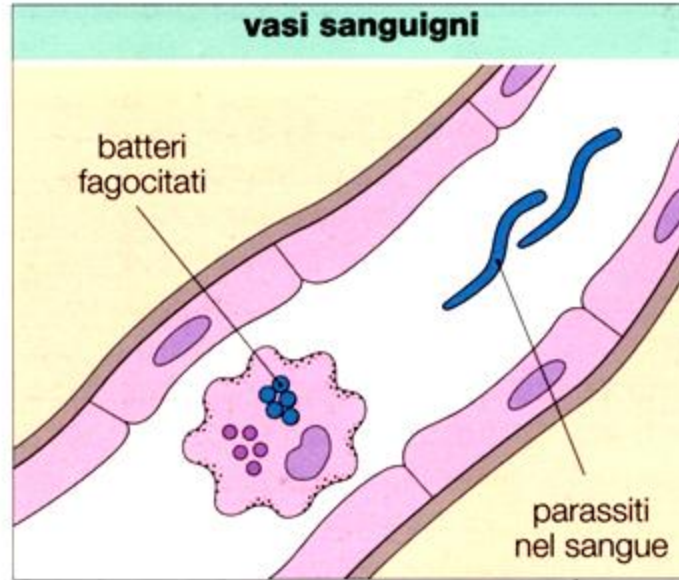
Tipo di patogeni	Esempi	Malattie
Batteri	<i>Salmonella enteritidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Intossicazioni alimentari Tubercolosi
Virus	Virus del vaiolo Influenzavirus HIV	Vaiolo Influenza AIDS
Funghi	<i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Candida albicans</i>	Tigna Mughetto; candidosi sistemiche
Parassiti protozoi elminti	<i>Trypanosoma brucei</i> <i>Leishmania donovani</i> <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Ascaris lumbricoides</i> <i>Schistosoma mansoni</i>	Malattia del sonno Leishmaniosi Malaria Acariasi Schistosomiasi



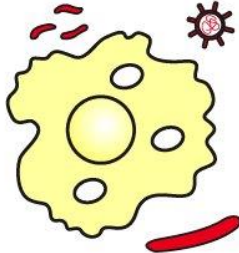
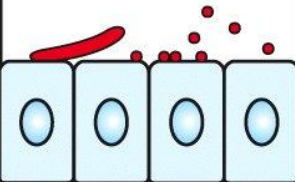
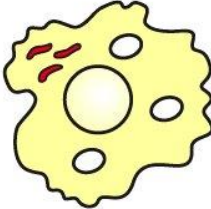
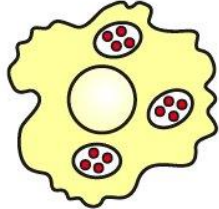
E ogni patogeno infetta e si stabilisce in siti ad esso più adatti per la sopravvivenza...

Il sistema immunitario si è evoluto per proteggere il nostro organismo dalla invasione di diversi tipi di patogeni

...I patogeni hanno diverse forme e dimensioni, e si possono localizzare in diversi siti del nostro organismo



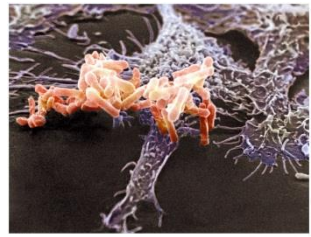
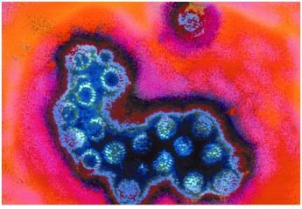
Classificazione immunologica dei patogeni: extracellulari ed intracellulari

Site of infection	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
				
Organisms	Viruses V Bacteria B Protozoa P Fungi F Worms W	B <i>Neisseria gonorrhoeae</i> B <i>Mycoplasma</i> spp. B <i>Streptococcus pneumoniae</i> B <i>Vibrio cholerae</i> B <i>Escherichia coli</i> B <i>Helicobacter pylori</i> F <i>Candida albicans</i> Worms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. B <i>Rickettsia</i> spp. B <i>Listeria monocytogenes</i> B Protozoa P	<i>Mycobacterium</i> spp. B <i>Salmonella typhimurium</i> B <i>Yersinia pestis</i> B <i>Listeria</i> spp. B <i>Legionella pneumophila</i> B <i>Cryptococcus neoformans</i> F <i>Histoplasma</i> F <i>Leishmania</i> spp. P <i>Trypanosoma</i> spp. P



DIVERSE STRATEGIE DI DIFESA DA PARTE DELL'OSPITE

Il sistema immunitario si è evoluto per proteggere il nostro organismo dalla invasione di diversi tipi di patogeni



Different classes of pathogens require appropriate immune responses



	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
Site of infection				
Organisms	Viruses V Bacteria B Protozoa P Fungi F Worms W	B <i>Neisseria gonorrhoeae</i> B <i>Mycoplasma</i> spp. B <i>Streptococcus pneumoniae</i> B <i>Vibrio cholerae</i> B <i>Escherichia coli</i> B <i>Helicobacter pylori</i> F <i>Candida albicans</i> Worms	Viruses <i>Chlamydia</i> spp. B <i>Rickettsia</i> spp. B <i>Listeria monocytogenes</i> B Protozoa P	<i>Mycobacterium</i> spp. B <i>Salmonella typhimurium</i> B <i>Yersinia pestis</i> B <i>Listeria</i> spp. B <i>Legionella pneumophila</i> B <i>Cryptococcus neoformans</i> F <i>Histoplasma</i> F <i>Leishmania</i> spp. P <i>Trypanosoma</i> spp. P
Protective immunity	Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization	Antibodies, especially IgA Antimicrobial peptides	Cytotoxic T cells NK cells	T-cell and NK-cell dependent macrophage activation



IL SISTEMA IMMUNITARIO

- Insieme di cellule, tessuti e molecole che mediano la resistenza alle infezioni (immunità).
- Quindi, funzioni e meccanismi volti ad eliminare:

- MICROORGANISMI PATOGENI

ma anche:

- CELLULE TRASFORMATE (tumori)

- TESSUTI ESTRANEI (trapianti)

Il sistema immunitario è fondamentale per la sopravvivenza e per il mantenimento dello stato di salute!

Versatilità, riconoscimento, risposta

**IL SISTEMA IMMUNITARIO
PUO' ESSERE anche
CAUSA DI MALATTIA se:**



- **E' DEFICITARIO: IMMUNODEFICIENZE**
- **REAGISCE VERSO IL SELF: AUTOIMMUNITA'**
- **MEDIA REAZIONI INAPPROPRIATE: IPERSENSIBILITA', ALLERGIE,
MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE**

IL SISTEMA IMMUNITARIO

➤ Il **sistema immunitario** è l'insieme delle cellule e molecole responsabili dell'immunità.

E' un sistema complesso di

● Cellule

● Tessuti

● Molecole (mediatori solubili)

strettamente **INTERCONNESSI**



e finemente **REGOLATI**

Il sistema immunitario è essenziale per la sopravvivenza dell'organismo!

Il sistema immunitario è composto da:

- **Molecole:** anticorpi, citochine, fattori del complemento, proteine plasmatiche.
- **Cellule:** Linfociti, cellule Natural Killer (NK), Cellule Dendritiche (DC), Monociti, Macrofagi, Granulociti.
- **Tessuti e organi:** Organi linfoidi primari (centrali) e secondari (periferici).

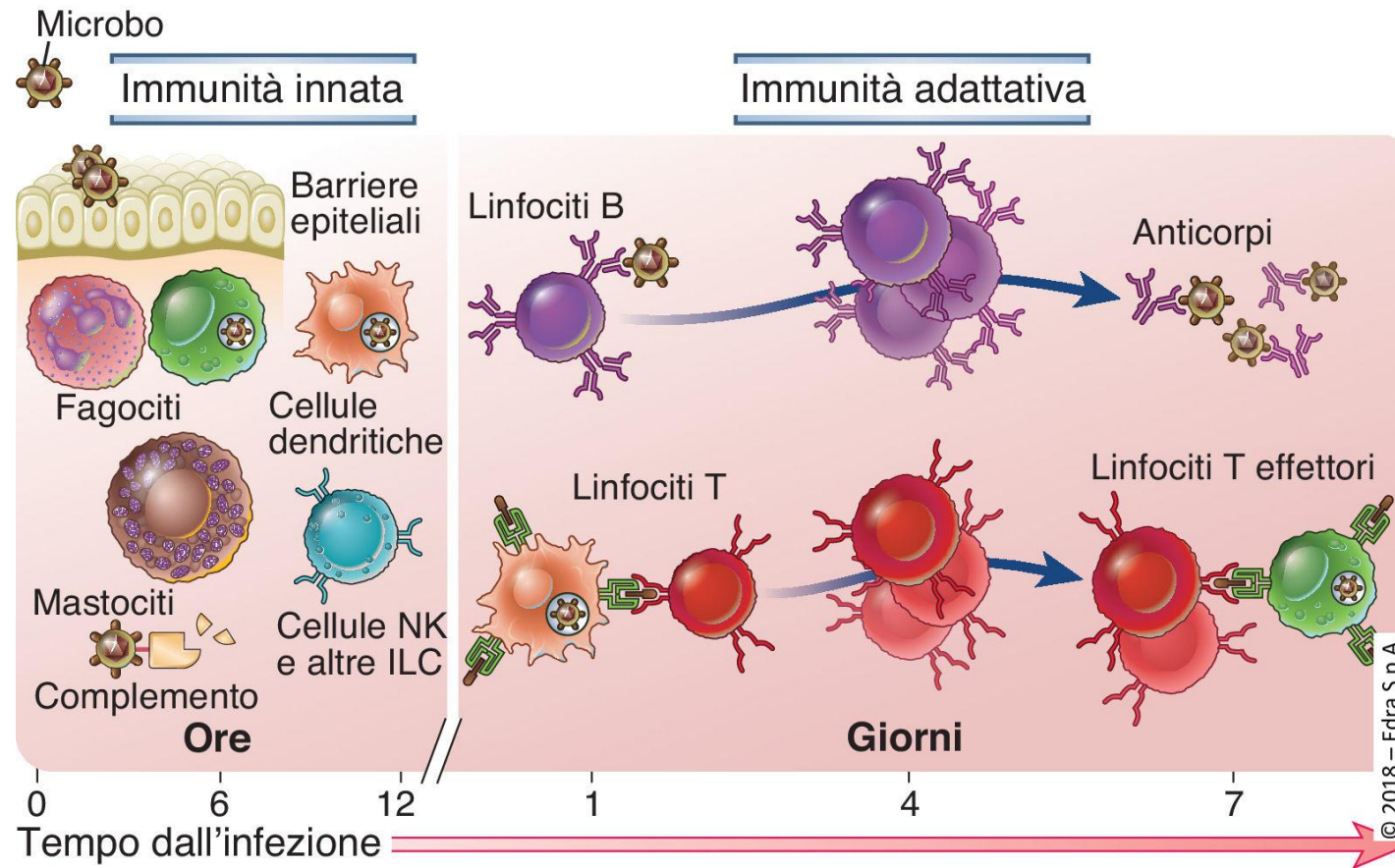
2 tipi di risposta immunitaria:

I diversi meccanismi della risposta immunitaria possono essere raggruppati in due categorie principali:

1) Risposta immunitaria **innata o naturale**, precoce, sempre presente, che interviene subito e riconosce molecole comuni e diffuse tra microrganismi diversi. Protezione iniziale, prima linea di difesa.

2) Risposta immunitaria **acquisita o adattativa**, che si attiva più lentamente e tardivamente. E' però capace di distinguere in maniera estremamente specificamente le diverse molecole estranee, ed è in grado di rispondere ad esse in modo sempre più potente dopo contatti ripetuti (memoria immunologica).

La risposta immunitaria innata e adattativa



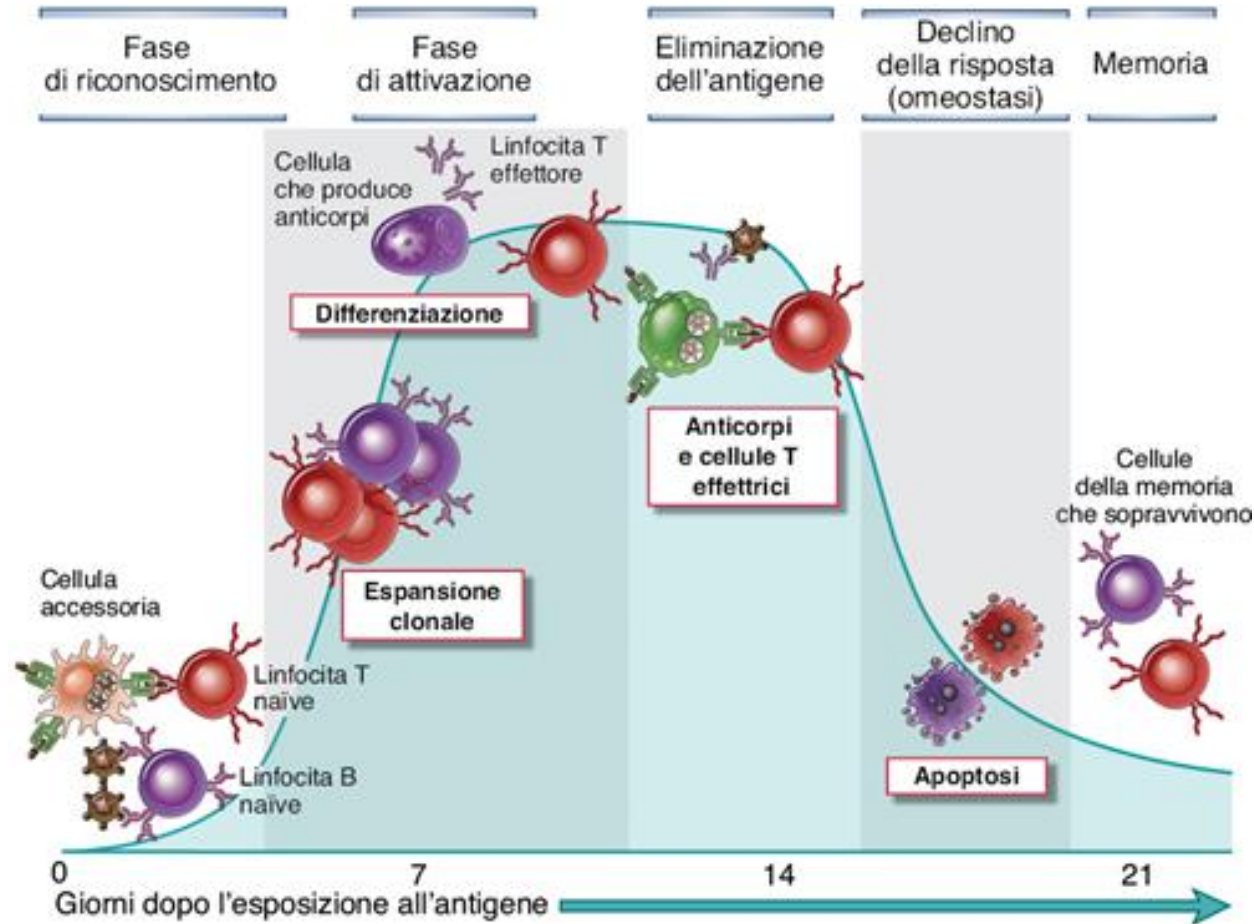
Assenza di memoria
Bassa specificità

Dotata di memoria
Alta specificità (antigene-specifica)

Innata: piante, insetti

Adattativa: vertebrati (ca.360 milioni di anni)

Le diverse fasi della risposta immunitaria

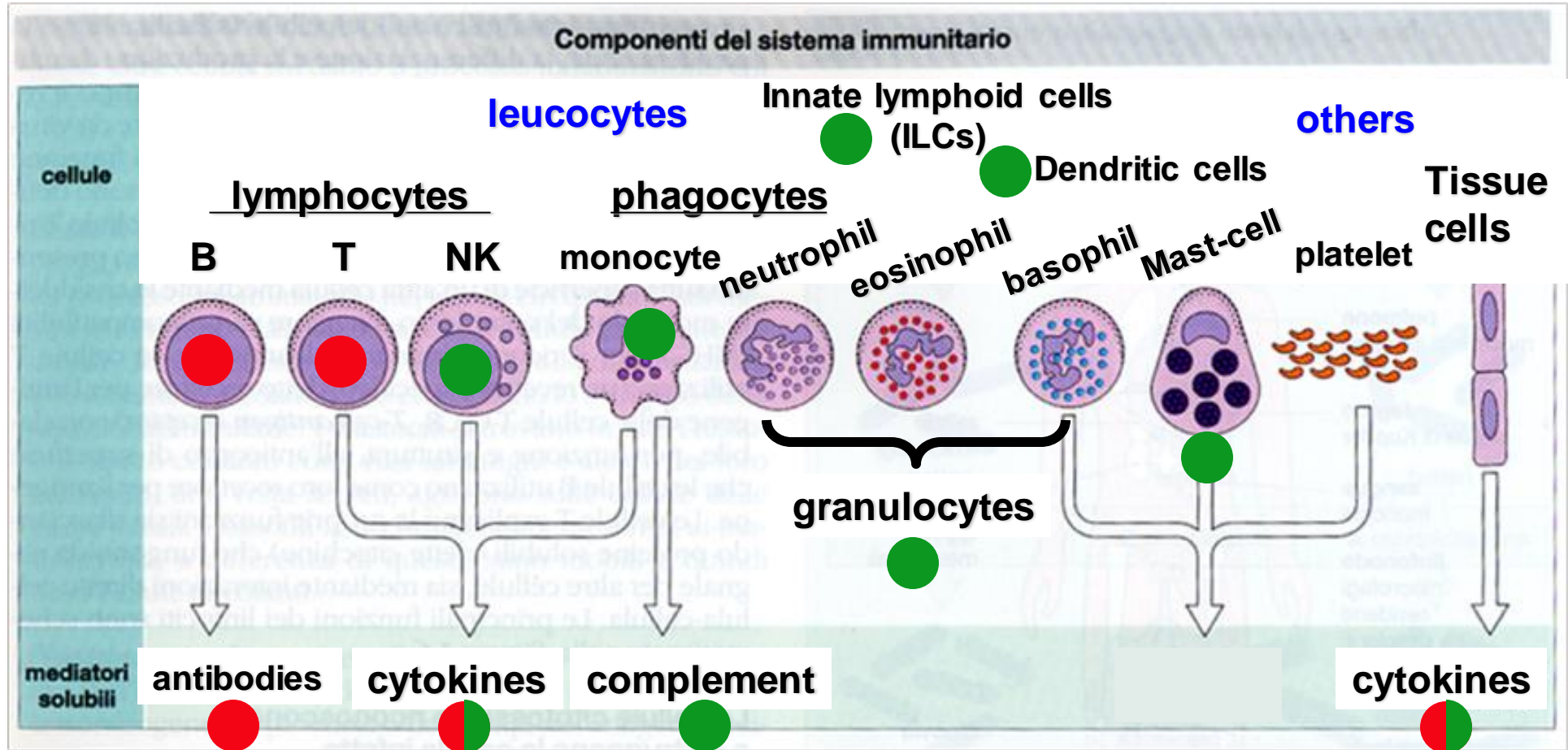


Ricordate!



LE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Componenti cellulari e solubili del sistema immunitario



- Immunità innata
- Immunità adattativa

PERCENTUALE DI LEUCOCITI NEL SANGUE

Qual è la formula leucocitaria e come si determina?

E' il conteggio dei diversi tipi di leucociti presenti nel sangue.
Si determina con contaglobuli automatici su sangue non coagulato

Leucociti	100%	$4.5-11 \times 10^6/\text{ml}$
Neutrofili	40-74%	$1.9-8 \times 10^6/\text{ml}$
Linfociti	19-48%	$0.9-5.2 \times 10^6/\text{ml}$
Monociti	3.4-9.0%	$0.16-1 \times 10^6/\text{ml}$
Eosinofili	0.0-7.0%	$0.0 - 0.8 \times 10^6/\text{ml}$
Basofili	0.0-1.5%	$0.0-0.2 \times 10^6/\text{ml}$

Nota:
I valori possono
variare
leggermente da
laboratorio a
laboratorio

PERCENTUALE DI LEUCOCITI NEL SANGUE

Leucociti	100%	4.5-11x10 ⁶ /ml
Neutrofili	40-74%	1.9-8x10 ⁶ /ml
Linfociti	19-48%	0.9-5.2x10 ⁶ /ml
Monociti	3.4-9.0%	0.16-1x10 ⁶ /ml
Eosinofili	0.0-7.0%	0.0 -0.8x10 ⁶ /ml
Basofili	0.0-1.5%	0.0-0.2x10 ⁶ /ml

LINFOCITI T

CD3+ 58-88%

CD4+ 30-62%

CD8+ 17-42%

LINFOCITI B

2-19 %

CELLULE NK

2-28%

Come distinguiamo le popolazioni linfocitarie?

Cluster di Differenziamento (CD): i marcatori fenotipici

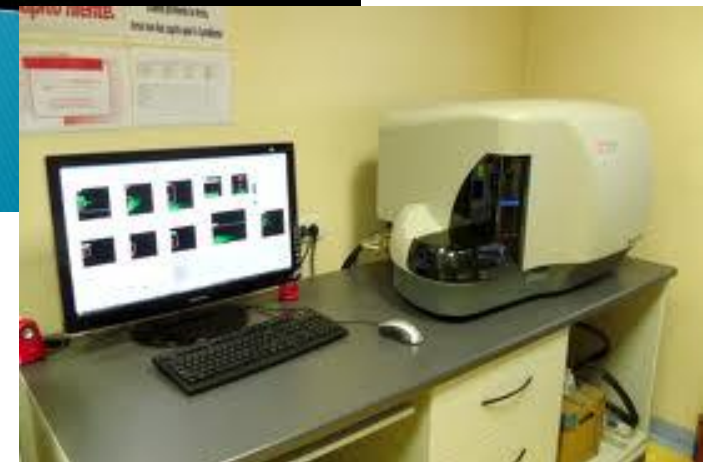
- Le diverse popolazioni linfocitarie si identificano grazie a dei marcatori di superficie (CD1, CD2, CD3,...CD363).
- Sono proteine funzionalmente attive, specifiche della cellula che le esprime.
- Le molecole CD vengono individuate e misurate con specifici anticorpi monoclonali.
- Uno degli strumenti utilizzati per contarle, identificarle, caratterizzarle, ecc., è il FACS (o citofluorimetro).



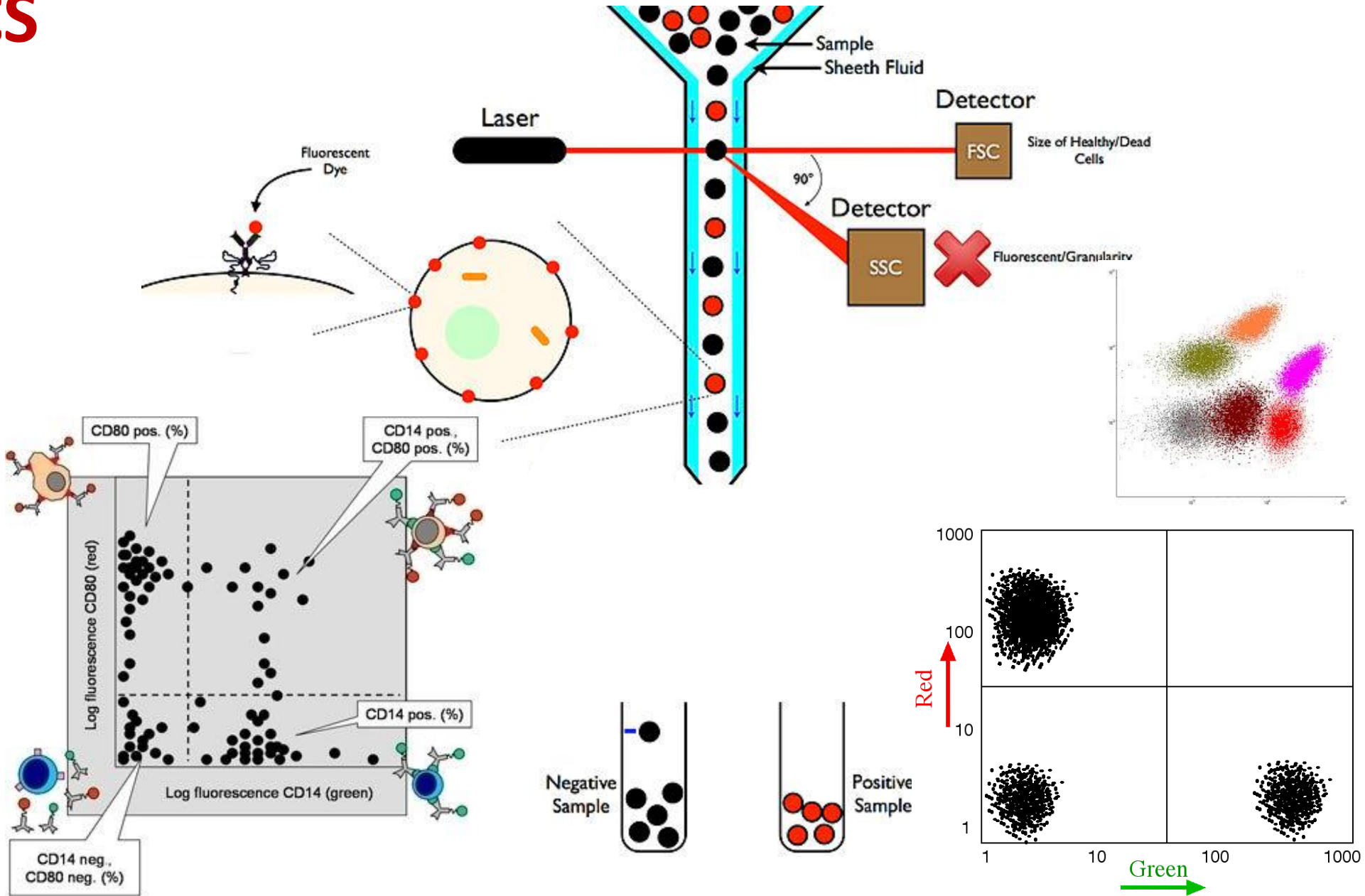
Citometria a flusso o Citofluorimetria

o **FACS**

(Fluorescence-Activated Cell Sorter)



i FACS



i FACS

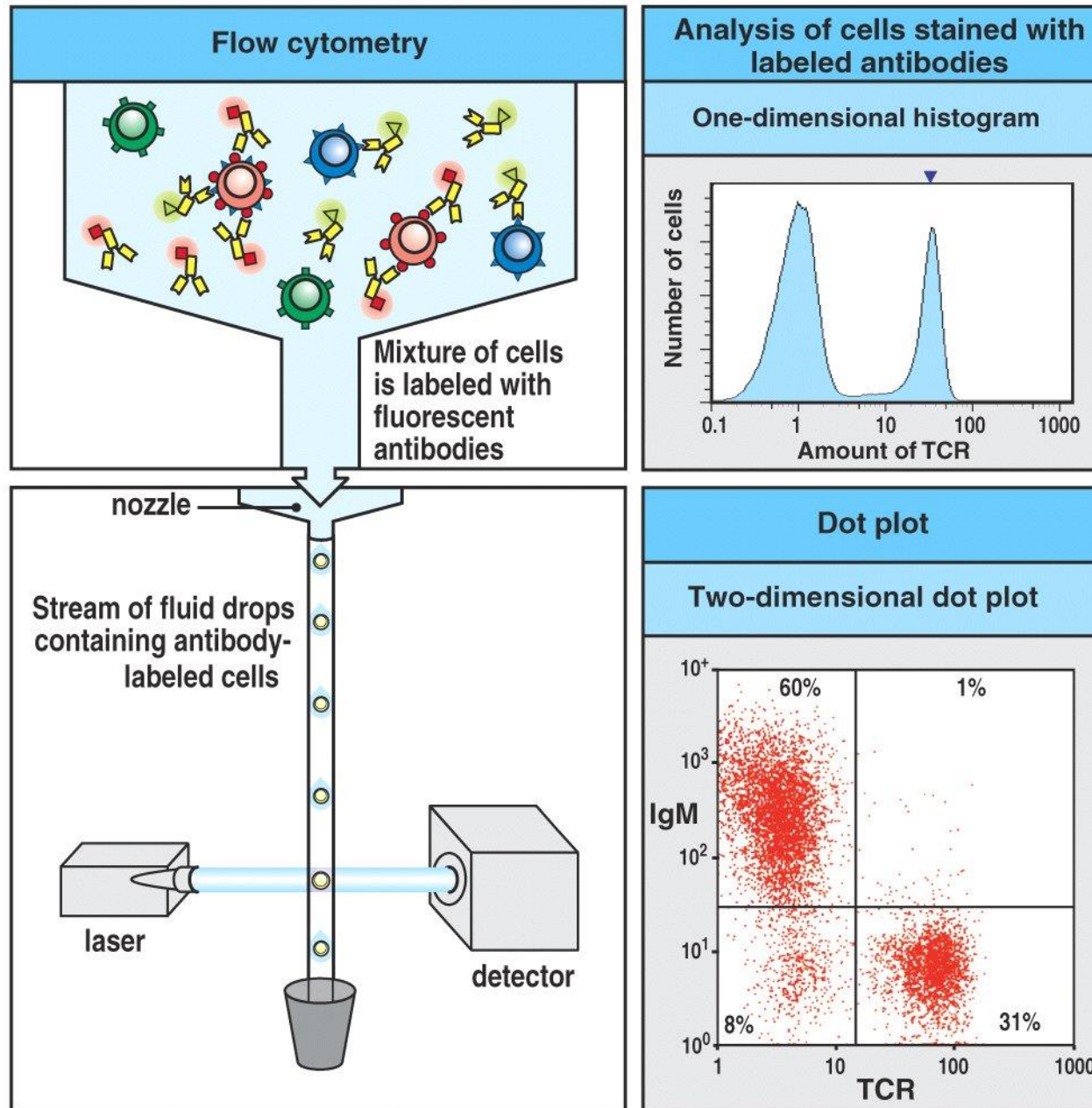
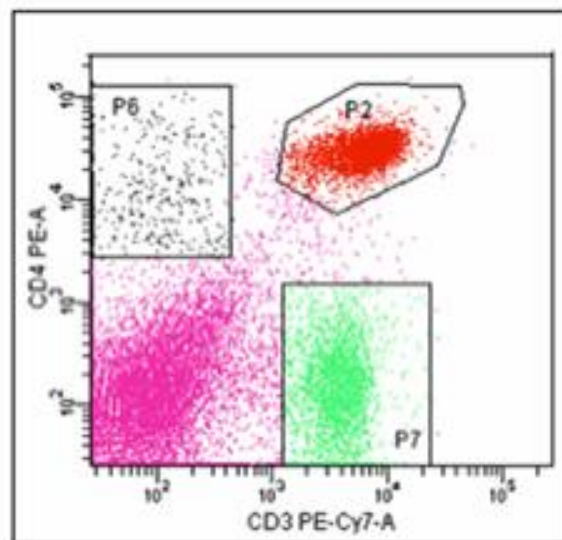
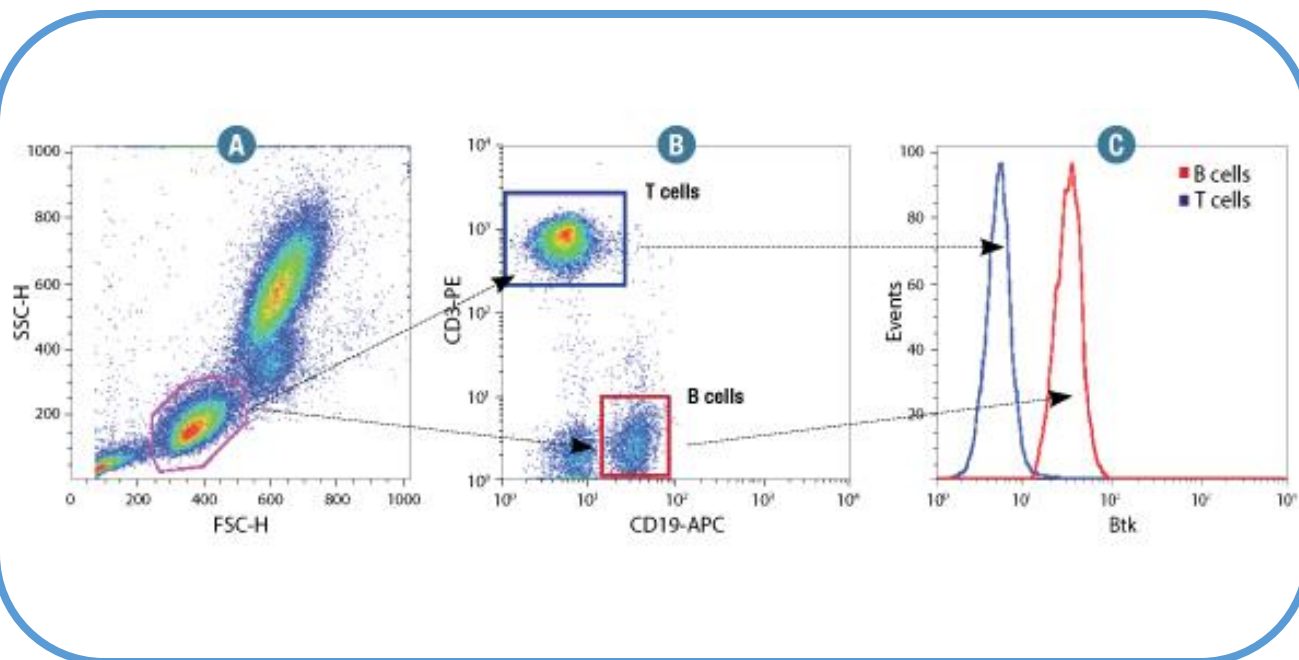
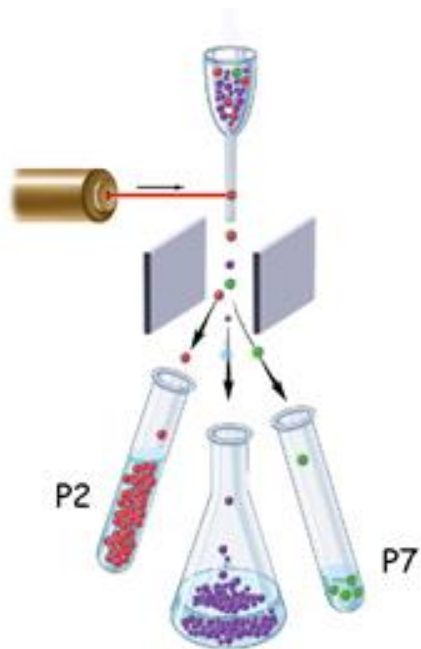


Figure 2-13 The Immune System, 2/e (© Garland Science 2005)

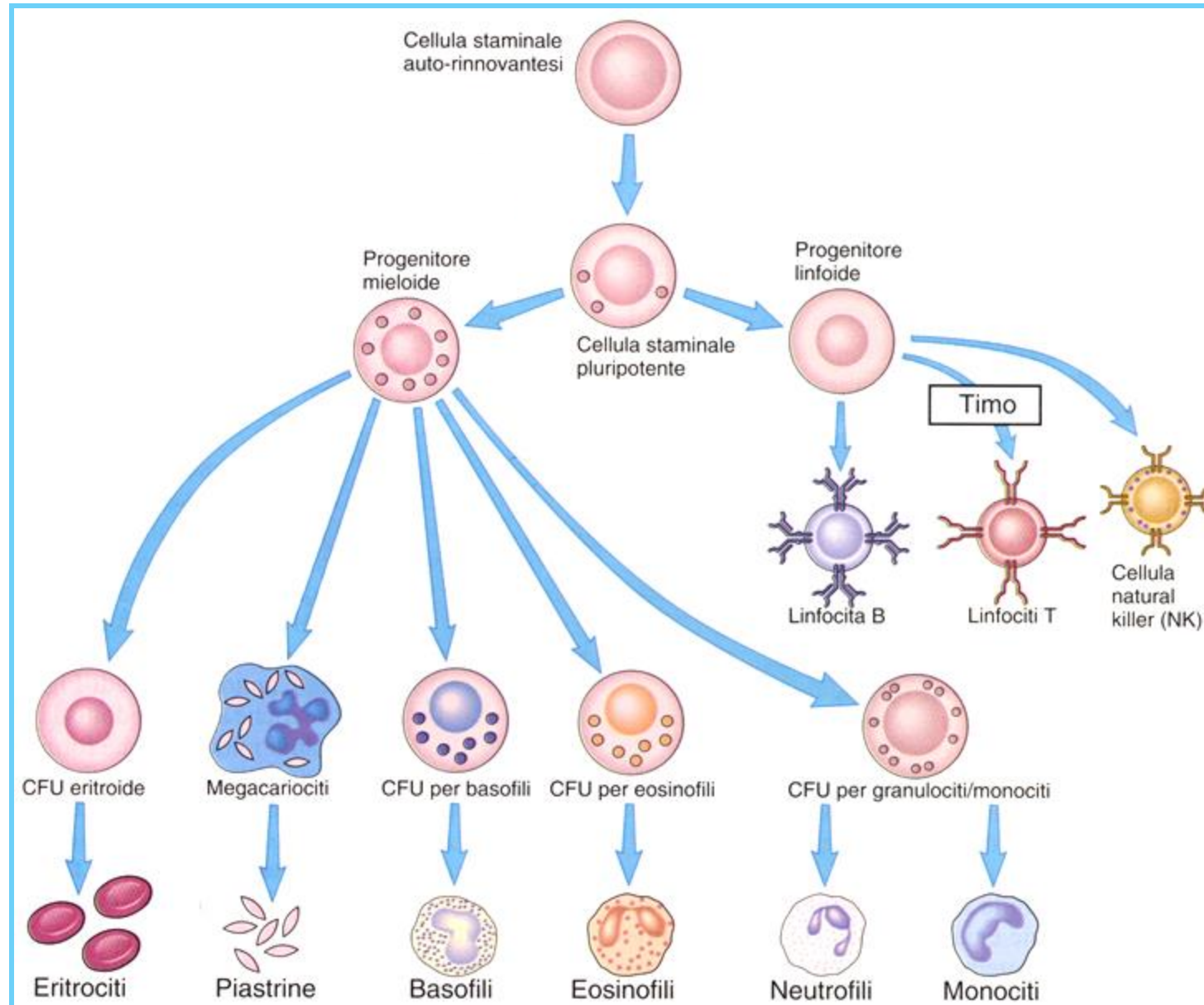
il FACS

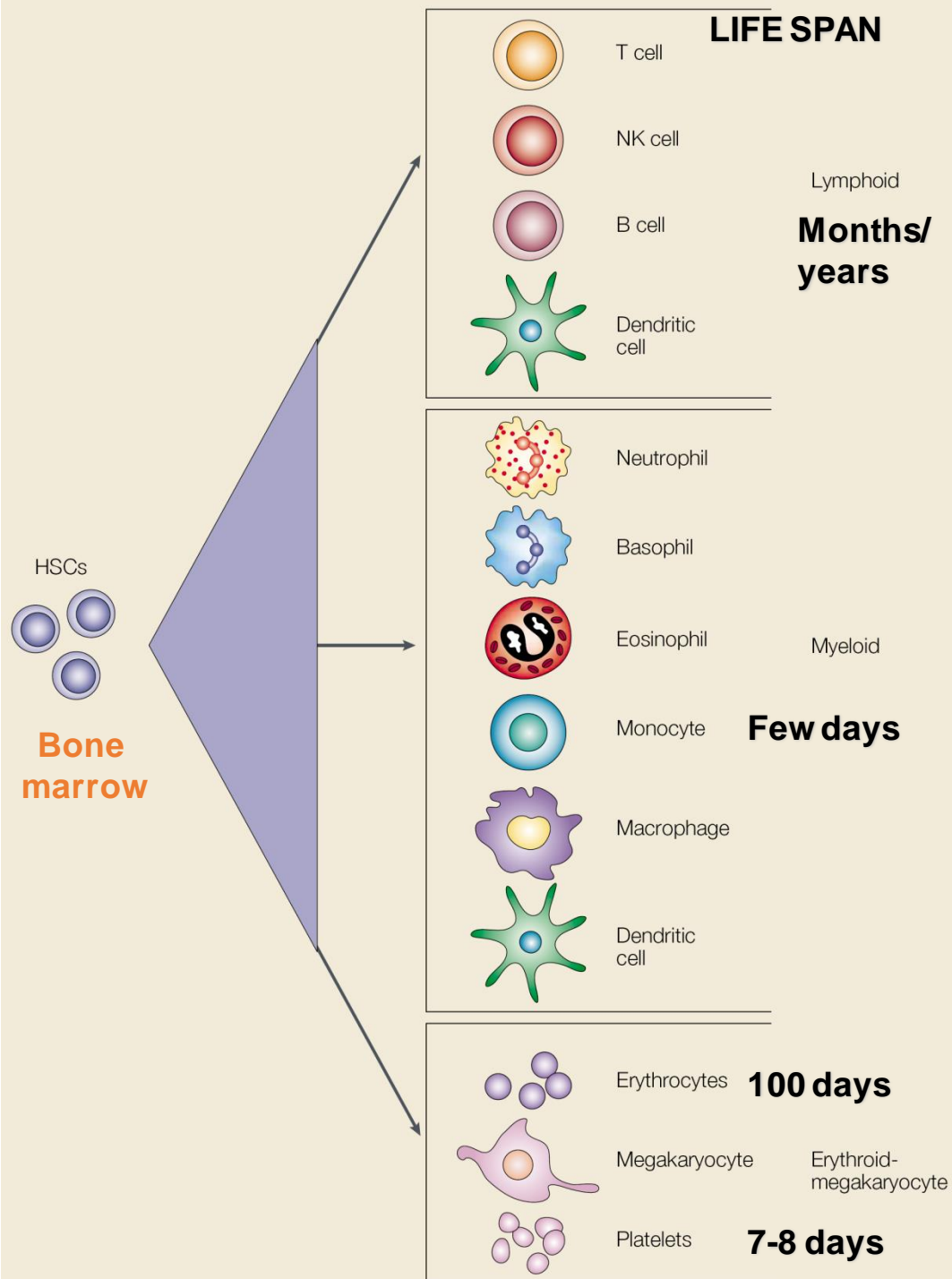


Multiparametric fluorescence analysis



Origine delle cellule del sistema immunitario





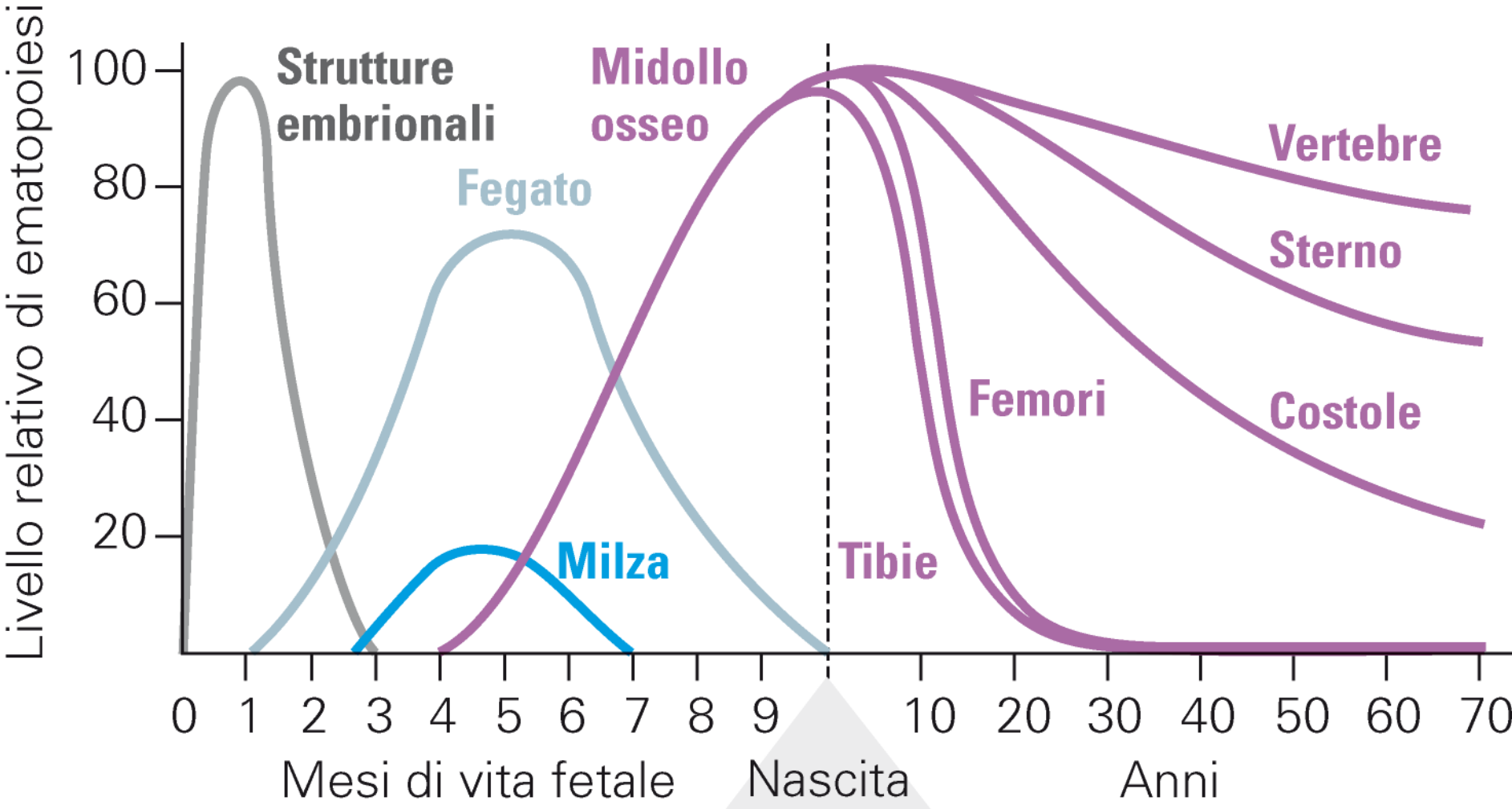
**L'ematopoiesi (o emopoiesi)
genera tutti i componenti cellulari
presenti nel sangue**

10^{12} cellule del sangue/giorno:

**200×10^9 globuli rossi
 100×10^9 globuli bianchi
 100×10^9 piastrine**

10x se necessario!

Siti di ematopoiesi negli esseri umani



2

Due tipi di risposta immunitaria:

I diversi meccanismi della risposta immunitaria possono essere raggruppati in due categorie principali:

1) Risposta immunitaria **innata o naturale**, precoce, sempre presente, che interviene subito e riconosce molecole comuni e diffuse tra microrganismi diversi. Protezione iniziale, prima linea di difesa.

2) Risposta immunitaria **acquisita o adattativa**, che si attiva più lentamente e tardivamente. E' però capace di distinguere in maniera estremamente specifica le diverse molecole estranee, ed è in grado di rispondere ad esse in modo sempre più potente dopo contatti ripetuti (memoria immunologica).

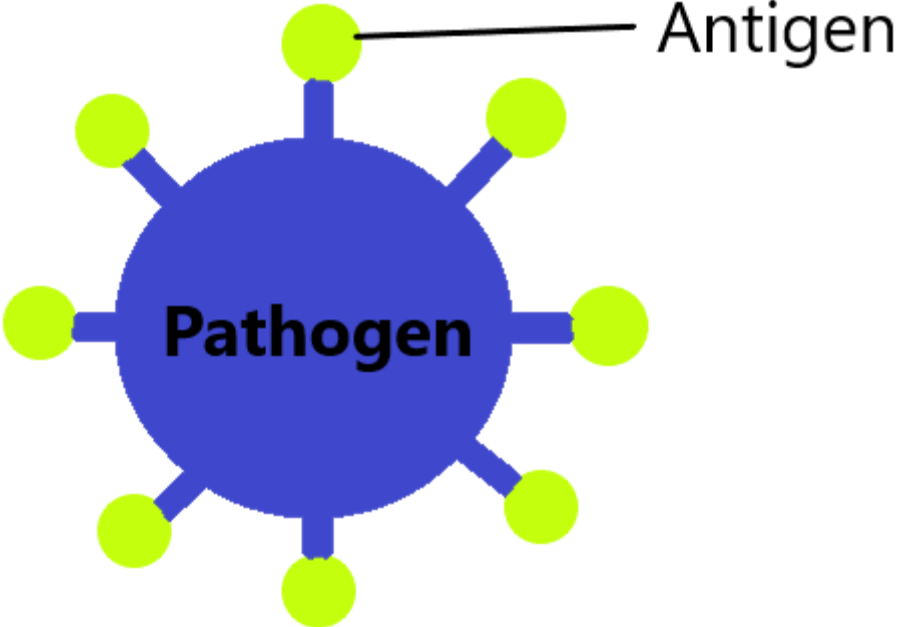
2

Due tipi di risposta immunitaria:

I diversi meccanismi della risposta immunitaria possono essere raggruppati in due categorie principali:

1) Risposta immunitaria **innata o naturale**, precoce, sempre presente, che interviene subito e riconosce molecole comuni e diffuse tra microrganismi diversi. Protezione iniziale, prima linea di difesa.

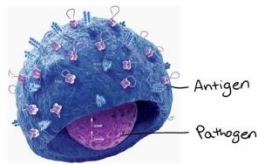
2) Risposta immunitaria **acquisita o adattativa**, che si attiva più lentamente e tardivamente. E' però capace di distinguere in maniera estremamente specifica le diverse molecole estranee, ed è in grado di rispondere ad esse in modo sempre più potente dopo contatti ripetuti (memoria immunologica).



DEFINIZIONE DI ANTIGENE

ANTIGENI: tutte quelle **sostanze estranee** che inducono una risposta immunitaria specifica, o che sono riconosciute da linfociti e anticorpi.

Alcuni antigeni derivano da microbi, altri no.



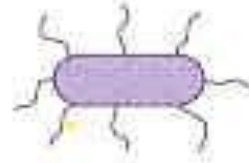
Antigeni



Proteine estranee



Virus



Batteri



Parassiti



Funghi

- **ANTIGEN** (Ag) - any substance, which is recognized by the mature immune system of a given organism

DEFINITION AND TYPES OF **ANTIGENS**

Any chemical structure

Soluble or corpuscle

Simple or complex

Originated from the body or comes from outside

Genetically self or non-self

Natural or artificial...



...that binds specifically to an immunoglobulin or that can be presented on MHC complex molecules to TCR

Types of antigens

- **On the basis of origin:**

- a) Exogenous Antigens:**

These are the foreign particles that enter the body system from the outside world, start circulating in body fluids and are phagocytosed by the antigen processing cells.

- b) Endogenous Antigens:**

These are the antigenic products, sub fragments or any compounds that are produced by the body itself.

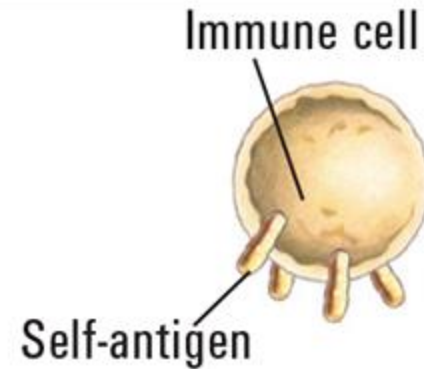
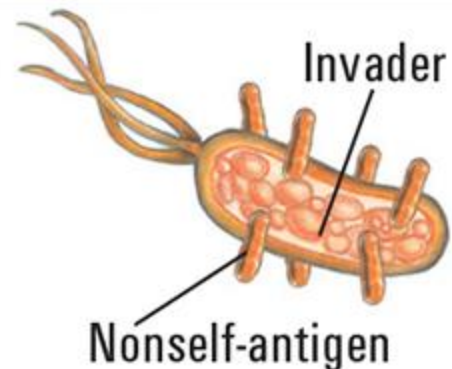
- c) Autoantigens:**

In patient's suffering from autoimmune diseases, body's own normal proteins, genetic materials or any other compounds are considered to be as foreign particles.

- d) Neo-antigens (tumor-antigens):**

These are the one that are present over the surface of tumor specific cells that have been transformed from the normal cells via the process of mutation.

Self or non-self?

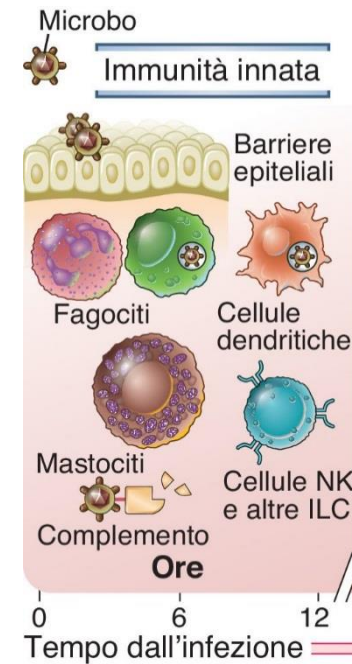


Immunità innata

- Barriere fisiche e chimiche ←
- Cellule: fagociti, granulociti, DC, NK, ILC
- Molecole solubili: citochine, chemochine, complemento, mediatori dell'inflammazzone

Reclutamento di altri leucociti
e infiammazione

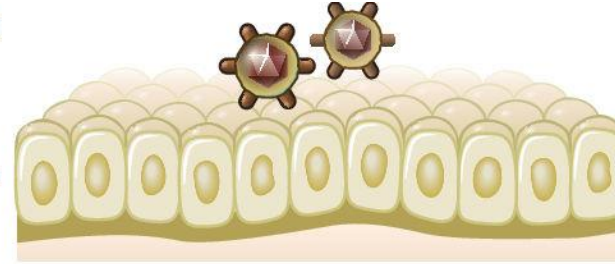
Blocco dell'infezione



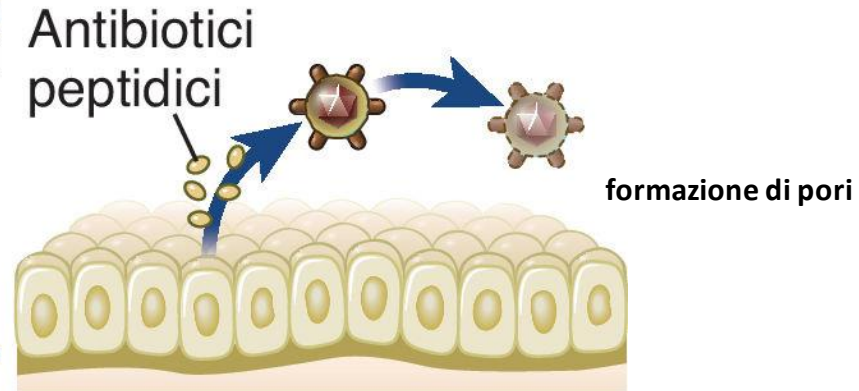
Assenza di memoria
Bassa specificità

LE **BARRIERE EPITELIALI** sono il primo fronte delle difese immunitarie!

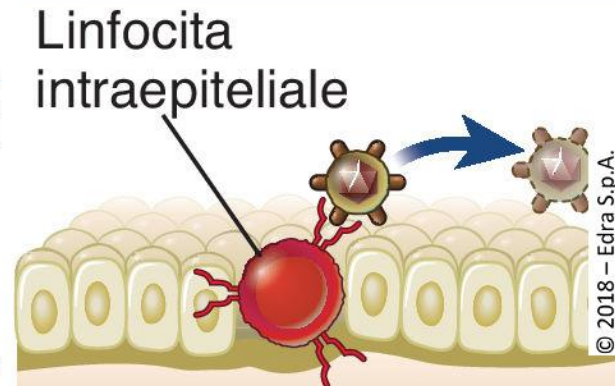
Barriera fisica
alle infezioni



Uccisione di microbi
tramite antibiotici
prodotti localmente
(defensine,
catelicidine)



Uccisione di microbi
e di cellule infettate
da parte dei linfociti
intraepiteliali



© 2018 - Edra S.p.A.

Quali sono le porte dell'invasione?

Le superfici epiteliali **esterne** ed **interne**:

La **cute**

Le **muco**se:

app. respiratorio

app. urogenitale

app. gastrointestinale

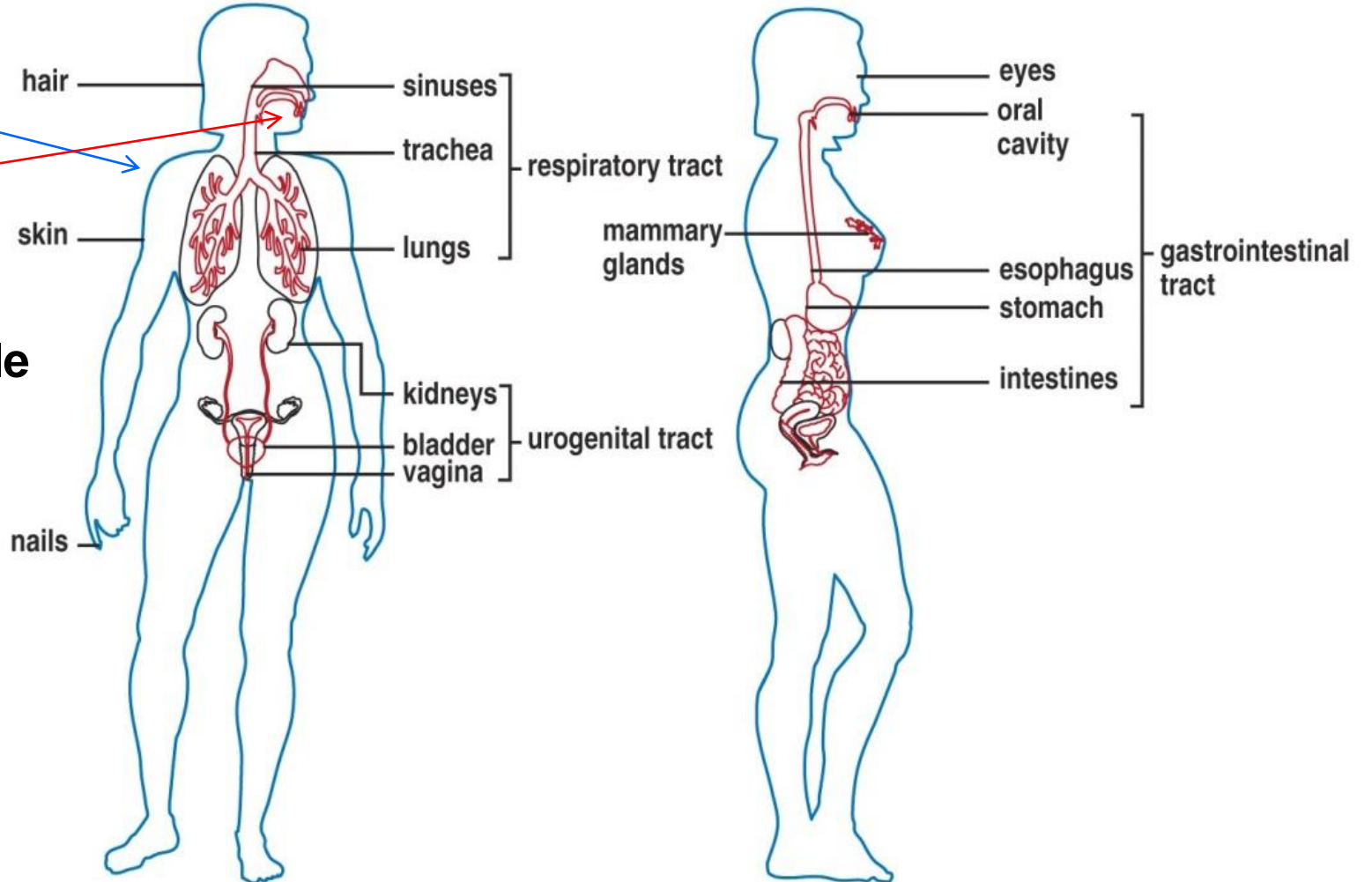
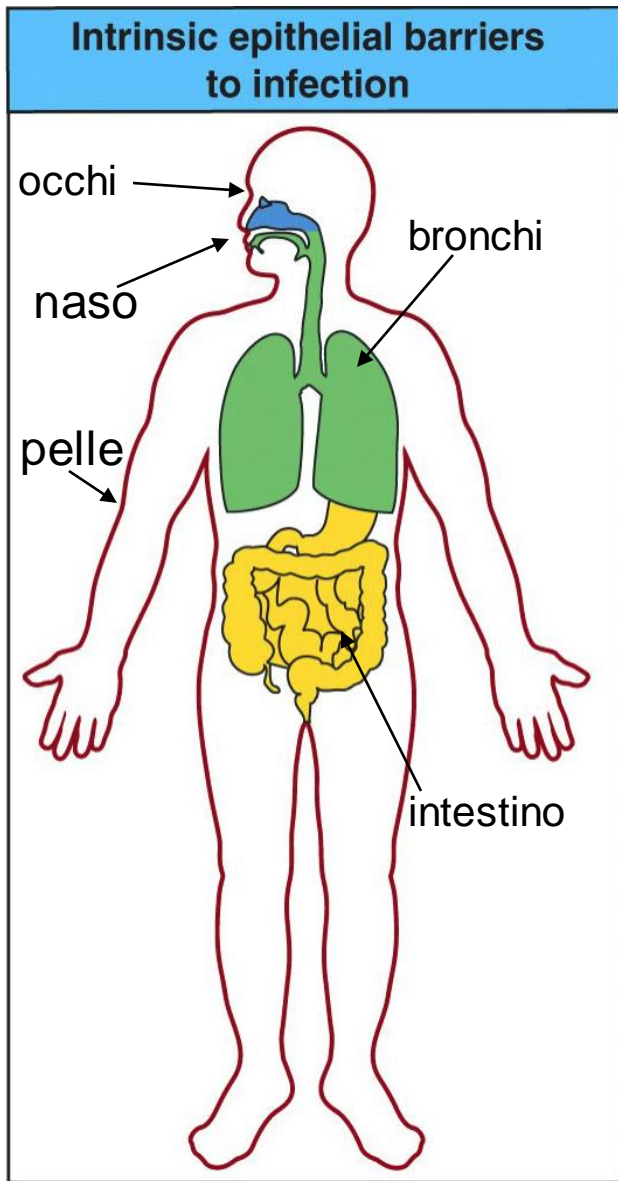


TABLE 3-2 Some antimicrobial peptides		
Peptide	Typical producer species*	Typical microbial activity*
Defensin family α -Defensins	Human (found in paneth cells of intestine and in cytoplasmic granules of neutrophils)	Antibacterial
β -Defensins	Human (found in epithelia and other tissues)	Antibacterial
Cathelicidins	Human, bovine	Antibacterial
Magainins	Frog	Antibacterial; antifungal
Cercropins	Silk moth	Antibacterial
Drosomycin	Fruit fly	Antifungal
Spinigerin	Termite	Antibacterial; antifungal
*In many cases, production of the indicated antimicrobial peptide or family is not limited to the typical producer but is produced by many different species. Also, some members of the indicated peptide or family may have broader antimicrobial activity than the typical one indicated.		

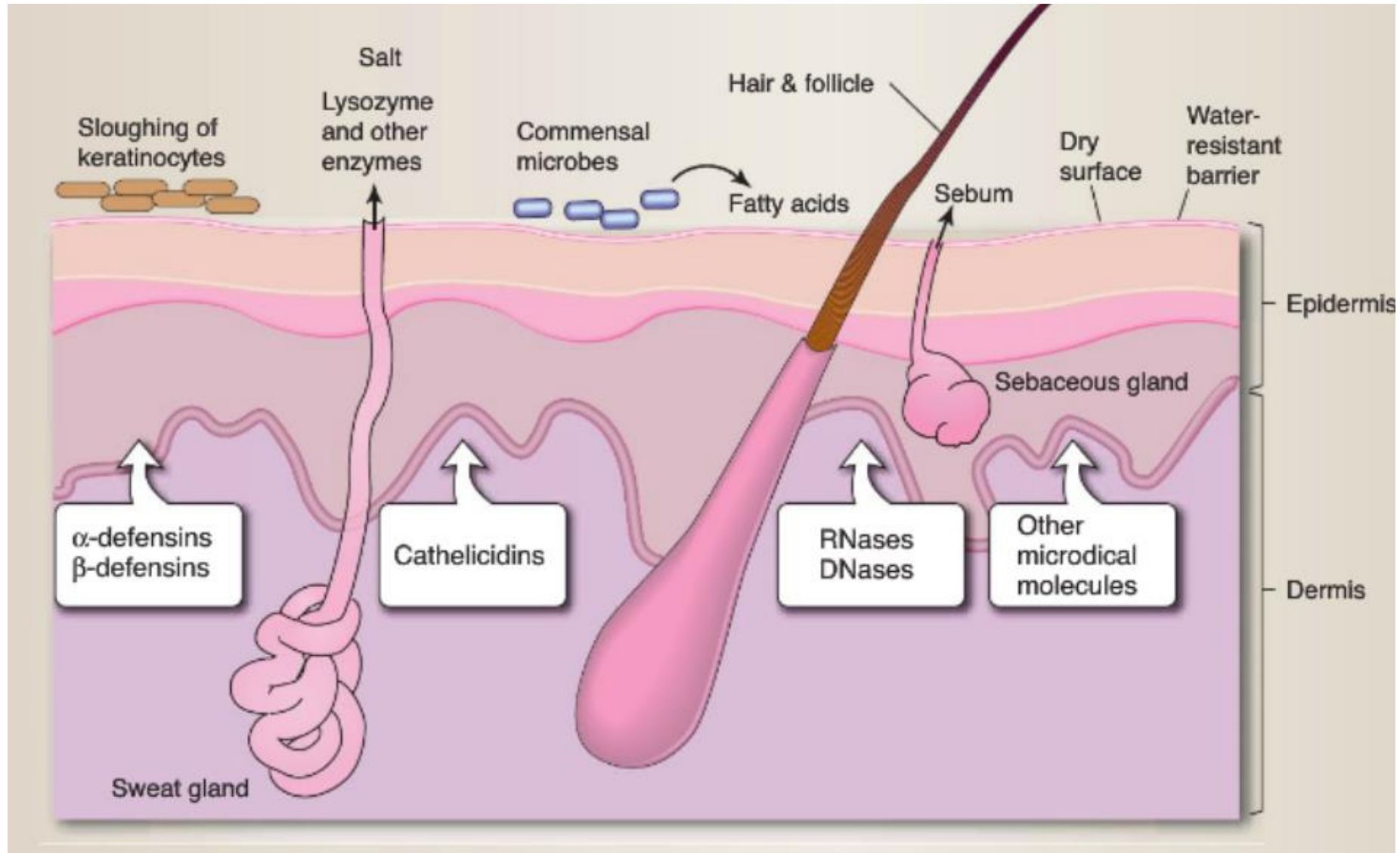
Table 3-2
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition



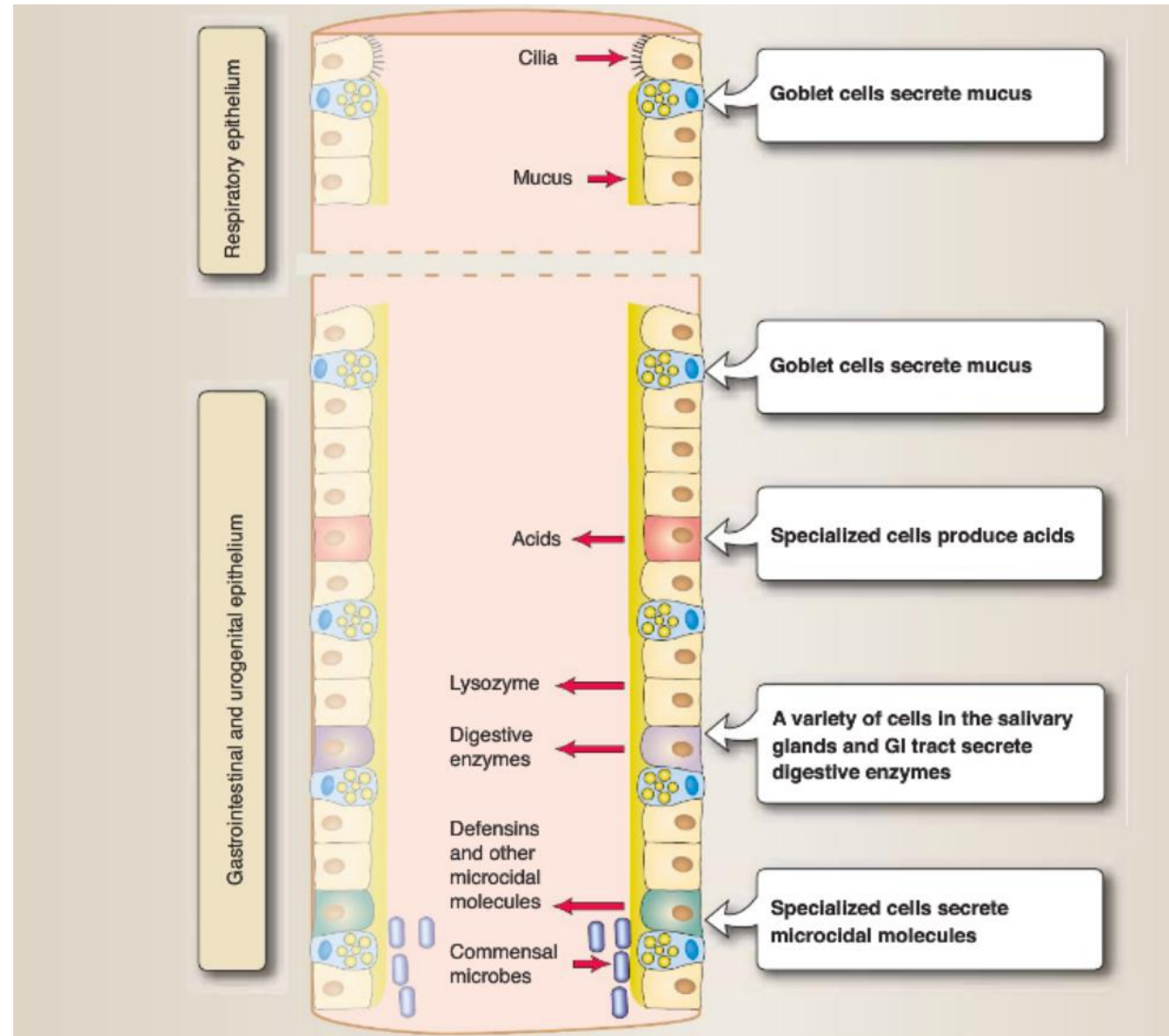
Molte barriere chimiche, fisiche e biologiche impediscono ai patogeni di attraversare gli epiteli e colonizzare i tessuti

	Cute	Tratto gastrointestinale	Vie respiratorie	Vie urogenitali	Occhi
Meccaniche	Cellule epiteliali unite da giunzioni strette				
	Flusso di fluidi, traspirazione, cambio di cute	Flusso di fluidi, muco, cibo, saliva	Flusso di fluidi e muco, es. grazie alle ciglia Flusso di aria	Flusso di fluidi, urine, muco, sperma	Flusso di fluidi, lacrime
Chimiche	Sebo (acidi grassi, acido lattico, lisozima)	Acidità, enzimi (proteasi)	Lisozima nelle secrezioni nasali	Acidità nelle secrezioni vaginali Spermina e zinco nello sperma	Lisozima nelle lacrime
	Peptidi antimicrobici (defensine)				
Microbiologiche	Flora normale della cute	Flora normale del tratto gastrointestinale	Flora normale delle vie respiratorie	Flora normale delle vie urogenitali	Flora normale degli occhi

Skin defense mechanisms



Defense mechanisms of the mucous membranes



LE BARRIERE EPITELIALI sono il primo fronte delle difese immunitarie!

- Gli **epiteli di rivestimento** costituiscono una vera e propria barriera fisica ostacolando l'entrata dei patogeni.
- Gli epiteli interni, le **mucose**, secernono il muco, un fluido viscoso che ostacola la colonizzazione dei patogeni extracellulari e facilita la loro espulsione grazie al movimento delle ciglia epiteliali.
- Le cellule epiteliali inoltre sono in grado di produrre **sostanze chimiche antimicrobiche** che inibiscono la crescita dei batteri: lisozima e fosfolipasi A nella saliva e lacrime, enzimi acidi ed idrolitici nello stomaco, peptidi antibatterici e fungini nel tratto intestinale, e le beta-defensine nei tratti respiratorio e urogenitale.
- I peptidi antimicrobici come le defensine funzionano da veri e propri **antibiotici naturali**, distruggendo le membrane dei batteri, funghi e virus attraverso la formazione di canali ionici.

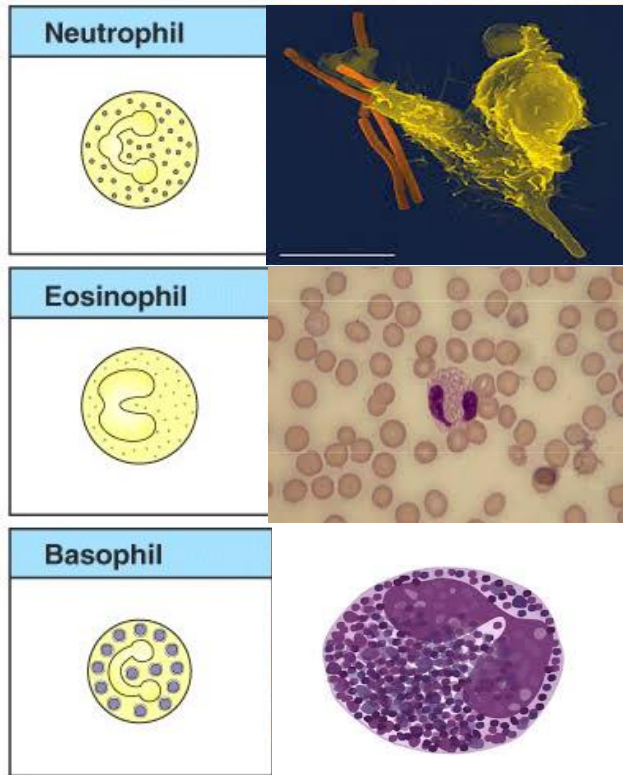
Inoltre la maggior parte delle superfici epiteliali è associata ad una normale **flora batterica** che compete con i patogeni per il nutrimento e per i siti di attacco sulle cellule epiteliali.

OUR MICROBIAL ENVIRONMENT

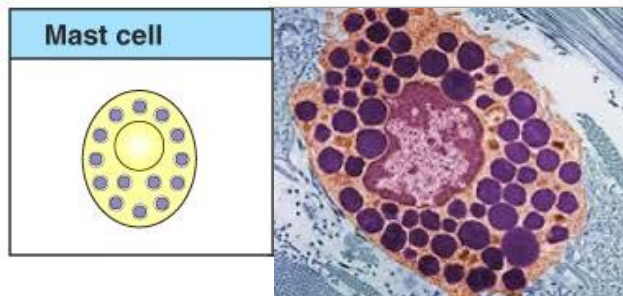
Location	Bacterial Load	
Skin	10^3 per cm^2	10^{12} total
Scalp	10^6 per cm^2	
Nasal mucus	10^7 per gram	
Saliva	10^8 per gram	
Mouth	—	10^{10} total
Feces	$>10^8$ per gram	
Alimentary tract	—	10^{14} total

LE CELLULE DELL'IMMUNITA' INNATA

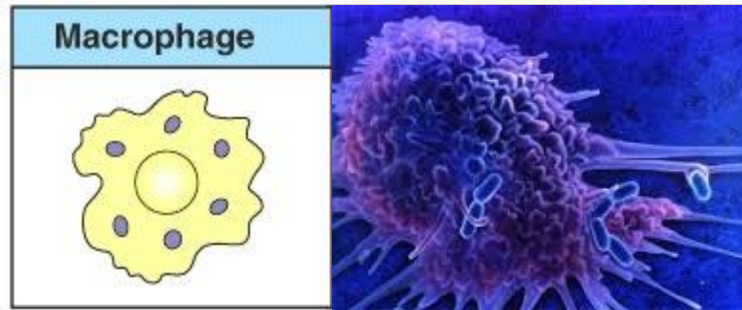
I GRANULOCITI



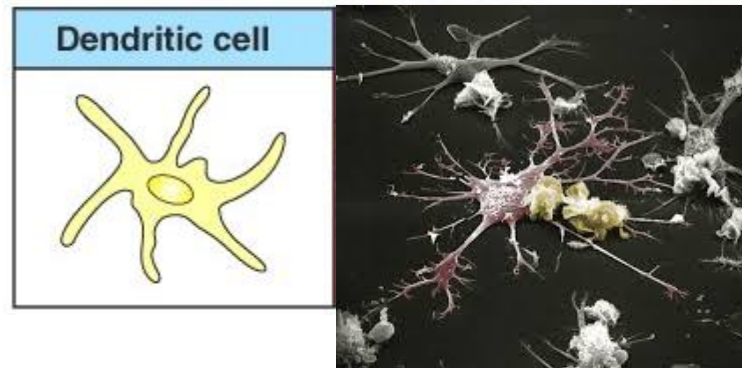
I MASTOCITI



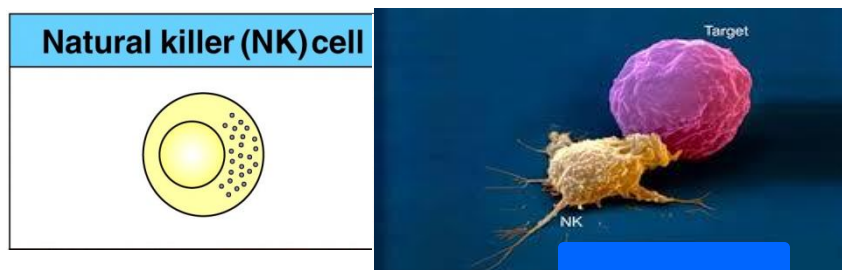
I MACROFAGI (e monociti)



LE CELLULE DENDRITICHE

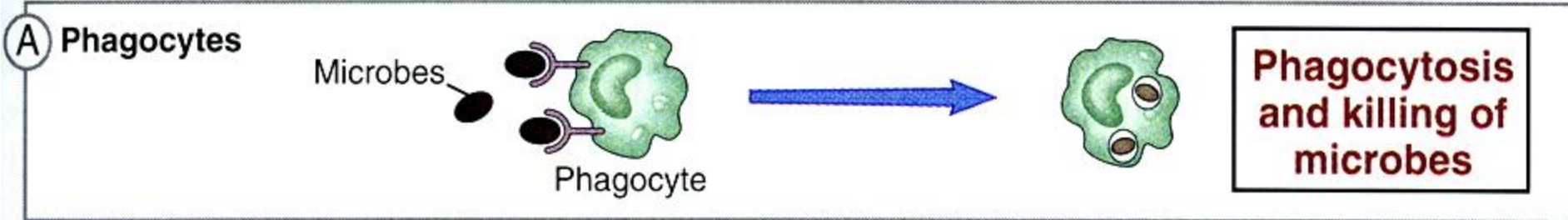


LE CELLULE NATURAL KILLER (NK)



I fagociti

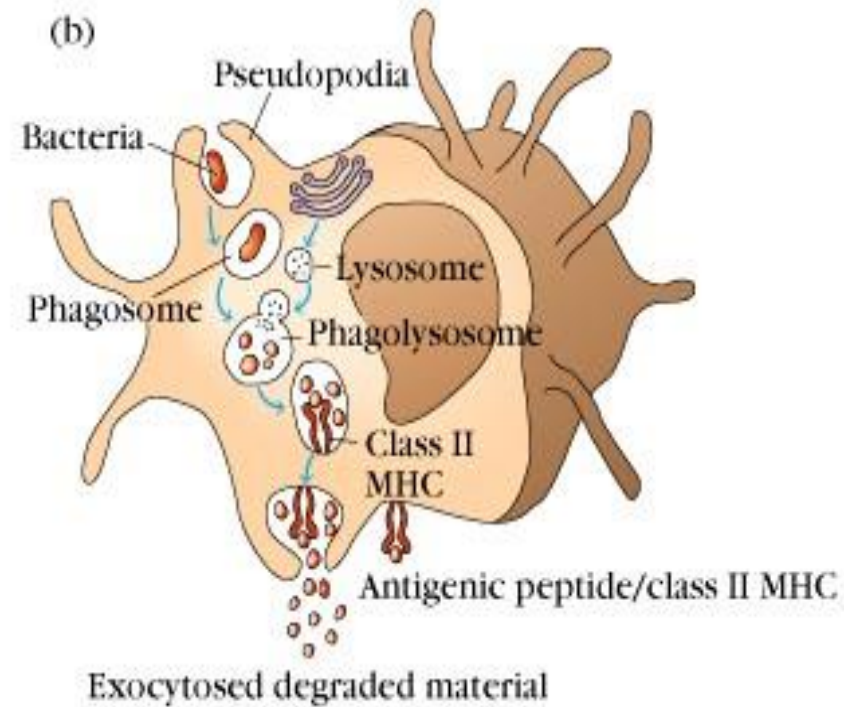
1. Neutrofili (sangue)
2. Monociti (sangue)
3. Macrofagi (tessuti)



(a)



(b)

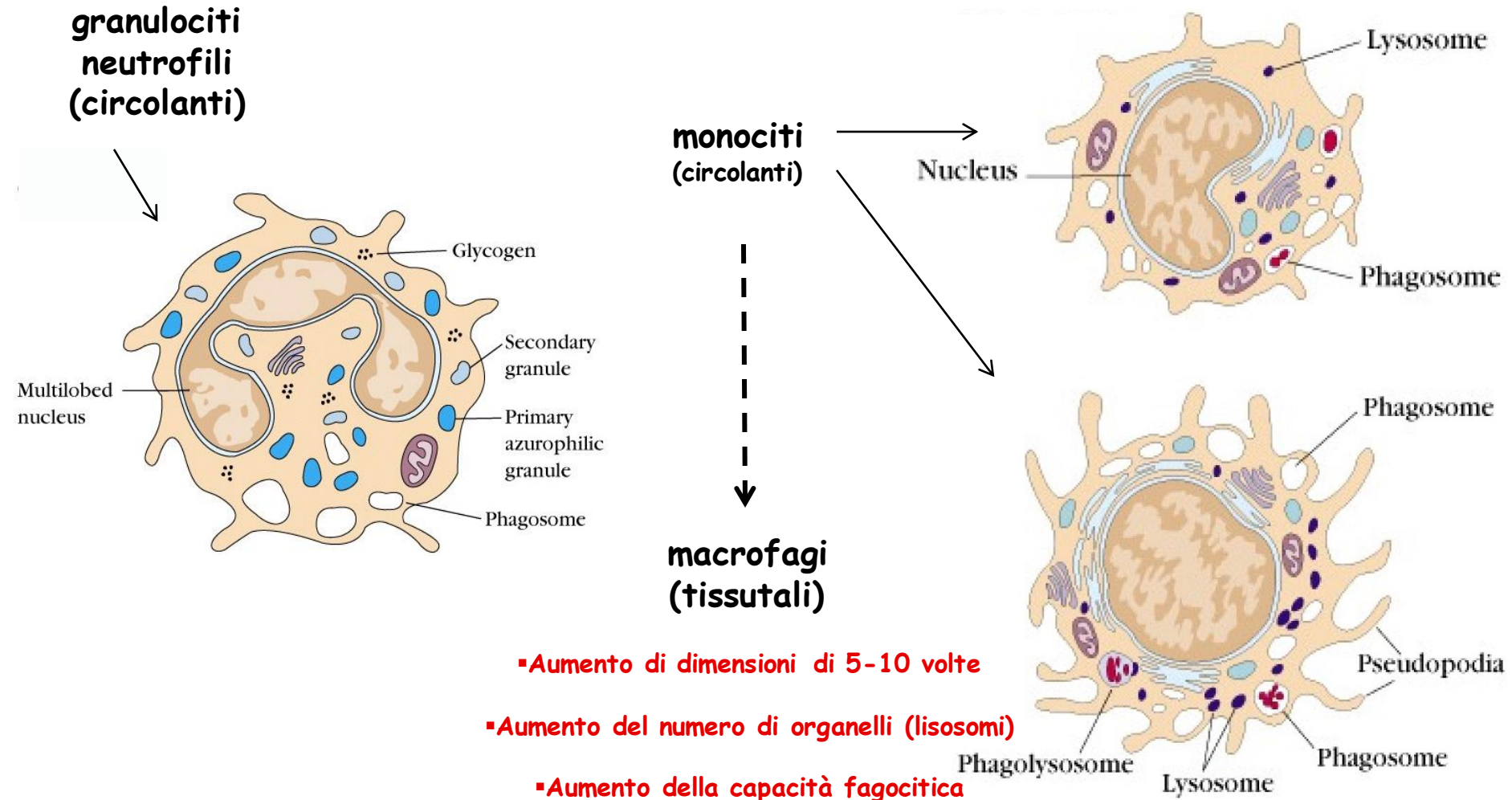


I fagociti

- Sono specializzati per fagocitare i microbi
- Hanno funzioni effettrici nell'immunità innata e sono in stretta collaborazione con l'immunità acquisita:
 - fagocitano microbi opsonizzati;
 - secernono citochine per attivare i linfociti T;
 - presentano l'antigene ai linfociti T.

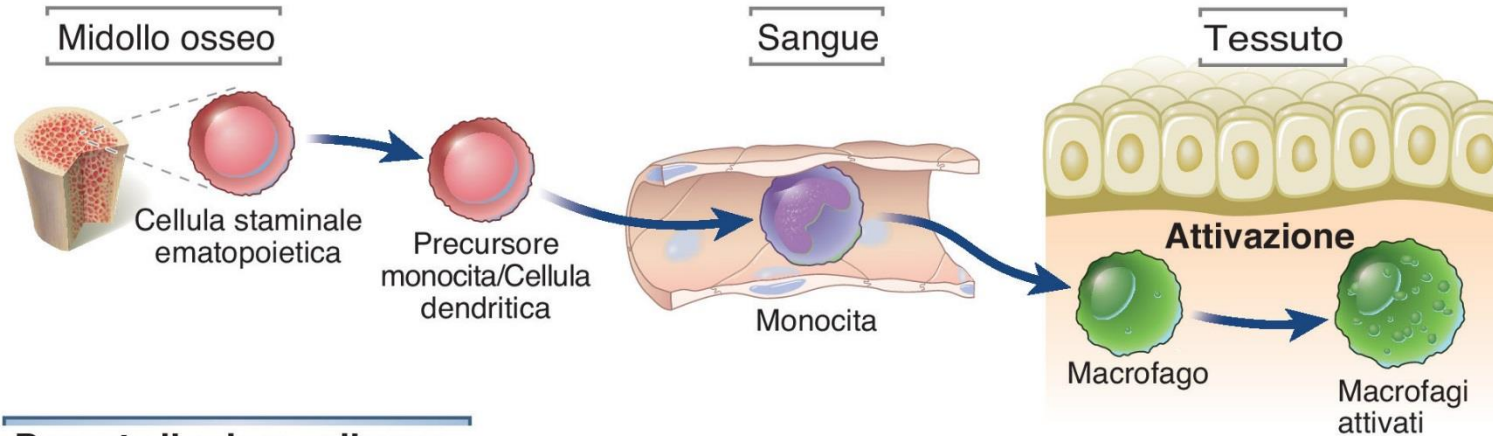
Le cellule effettrici dell'immunità innata

1. I fagociti



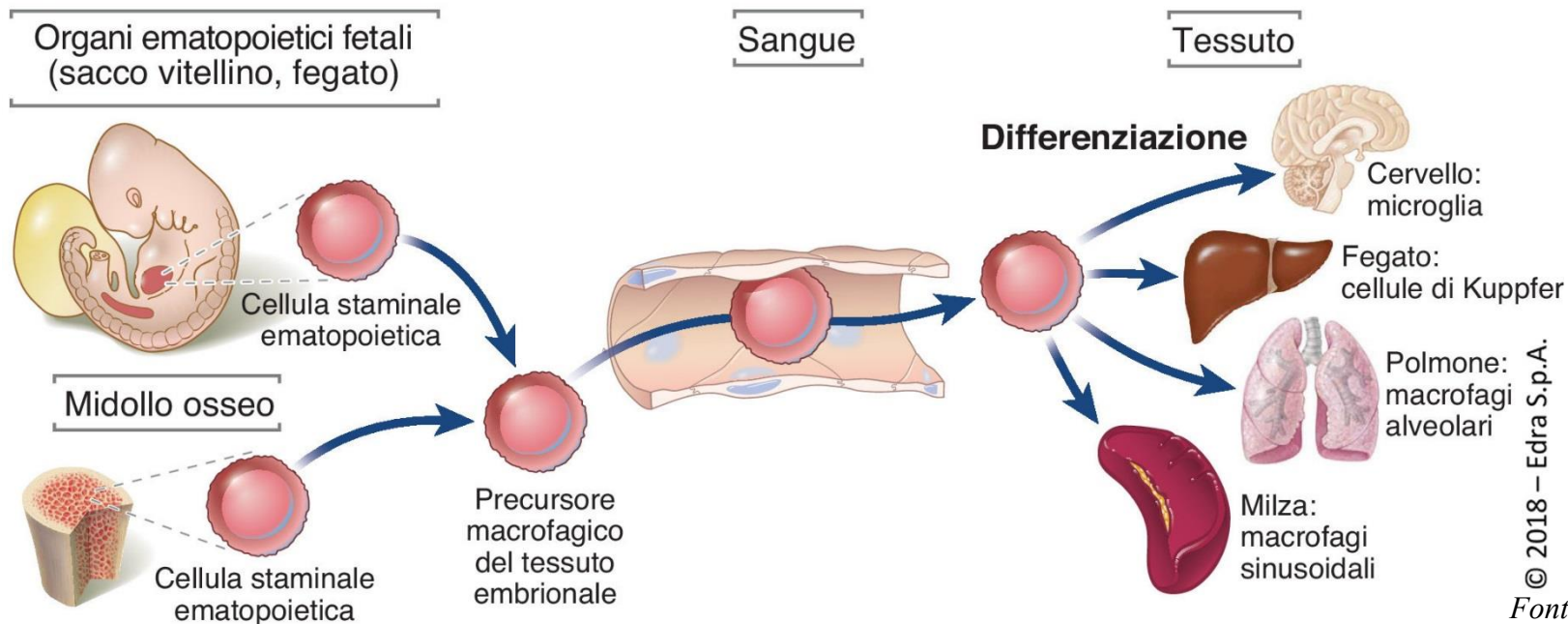
La maturazione dei monociti e dei macrofagi

Nell'omeostasi dell'adulto e nelle reazioni infiammatorie



Durante il primo sviluppo

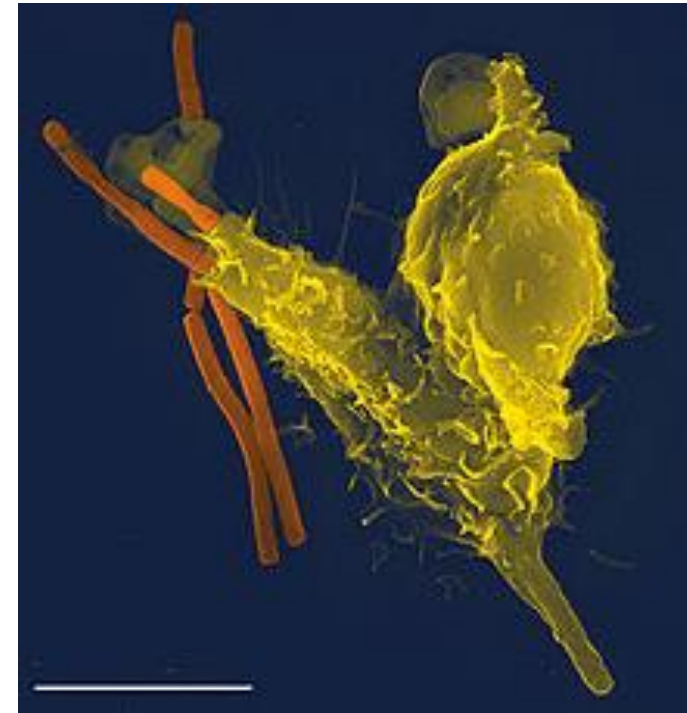
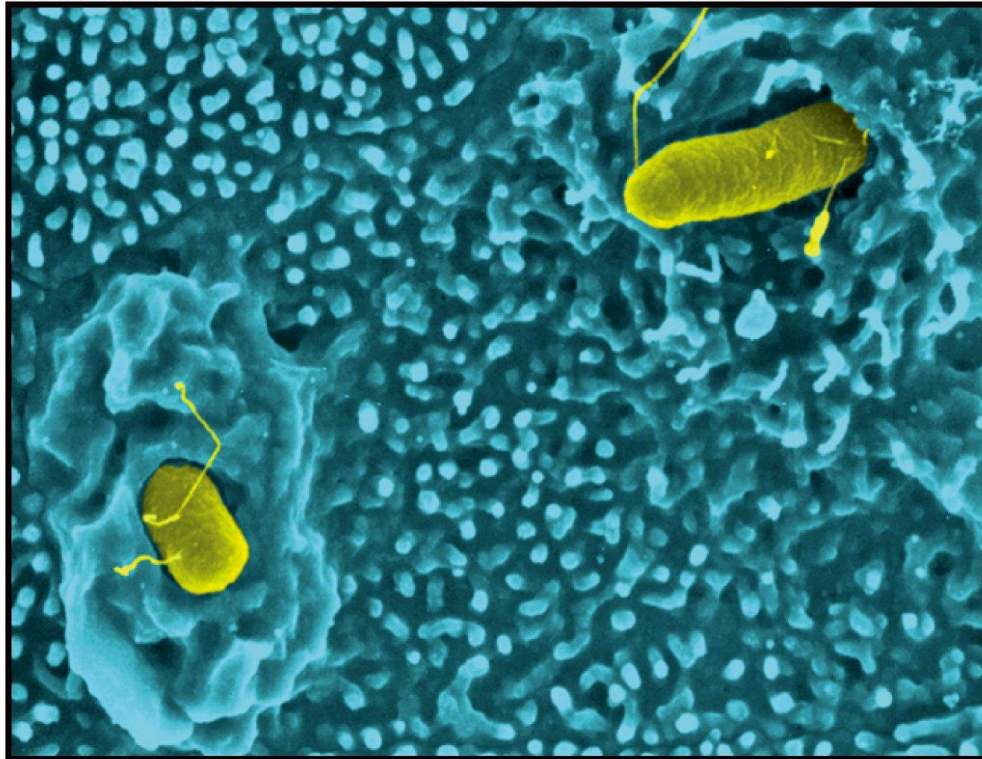
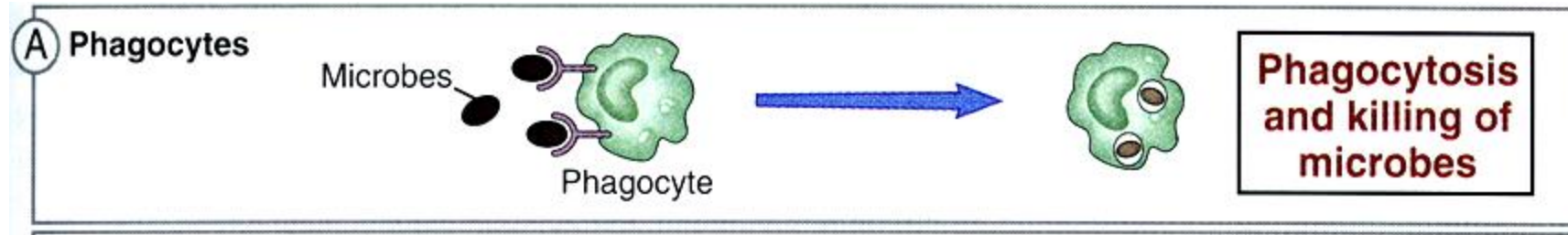
Organi ematopoietici fetali (sacco vitellino, fegato)



© 2018 – Edra S.p.A.

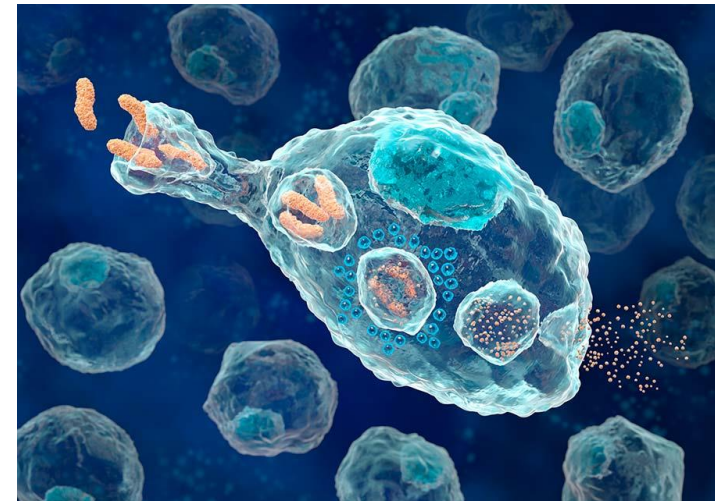
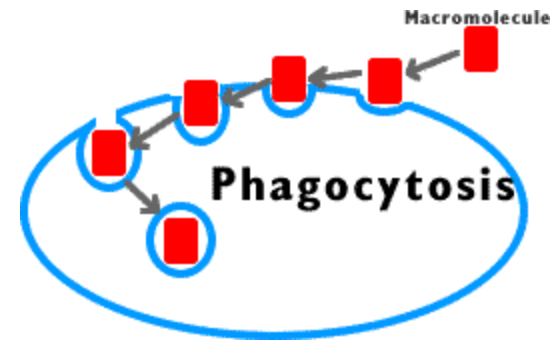
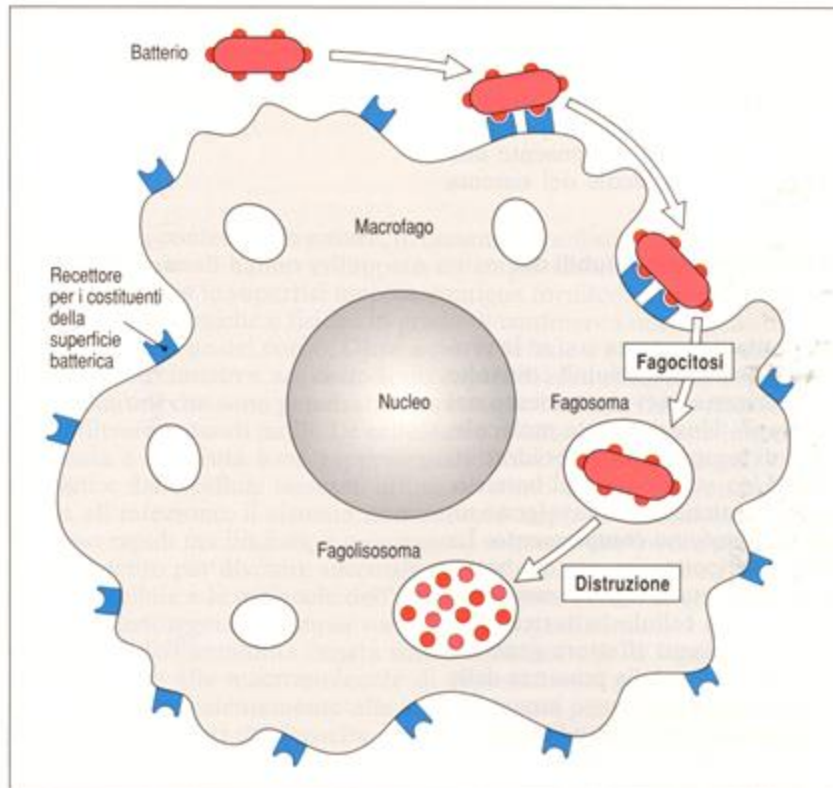
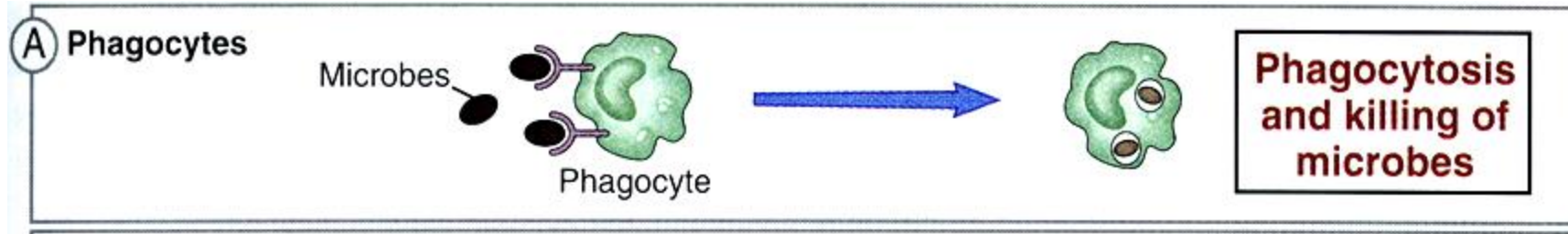
Fonte: Abbas A.

La fagocitosi

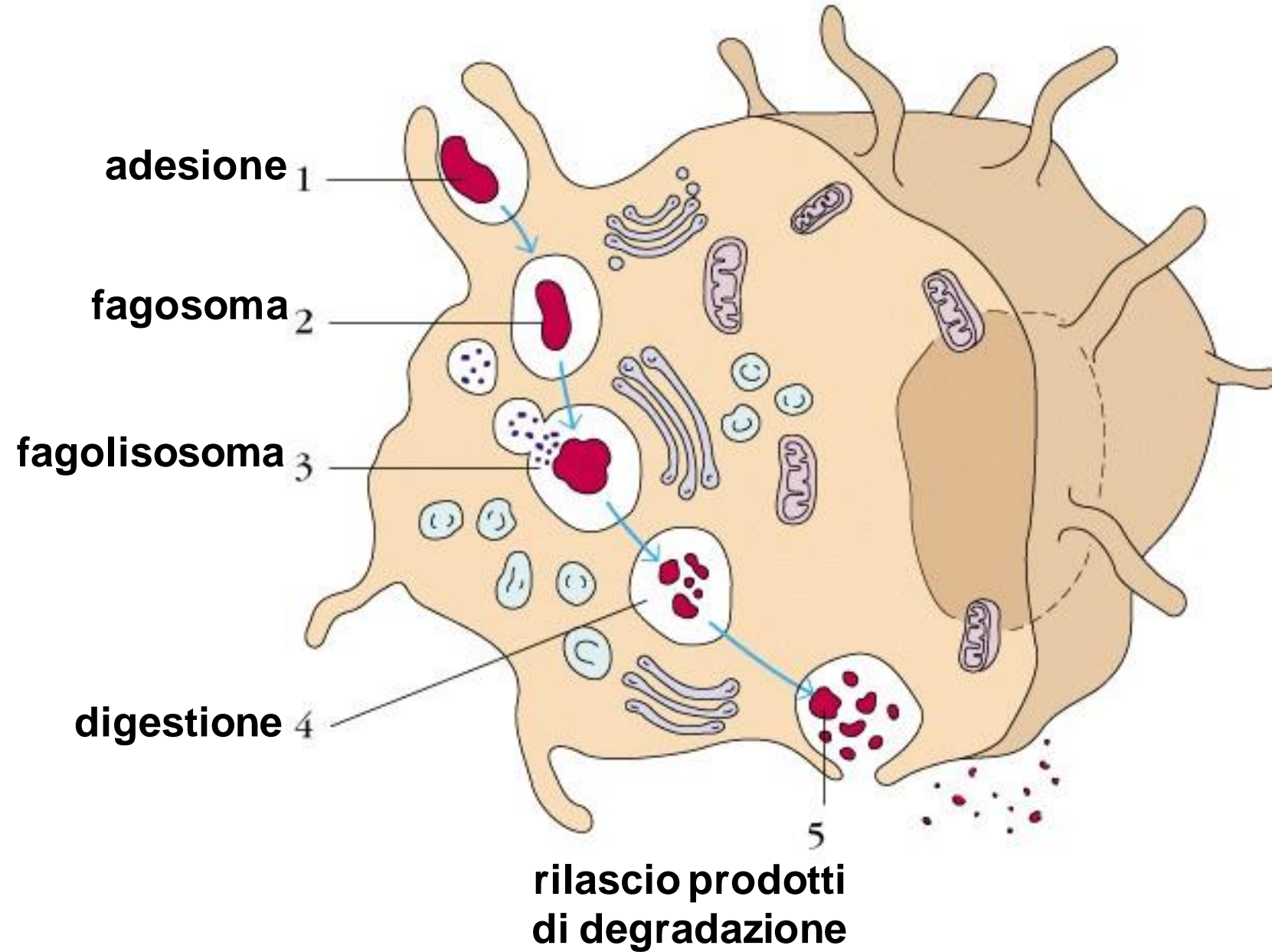


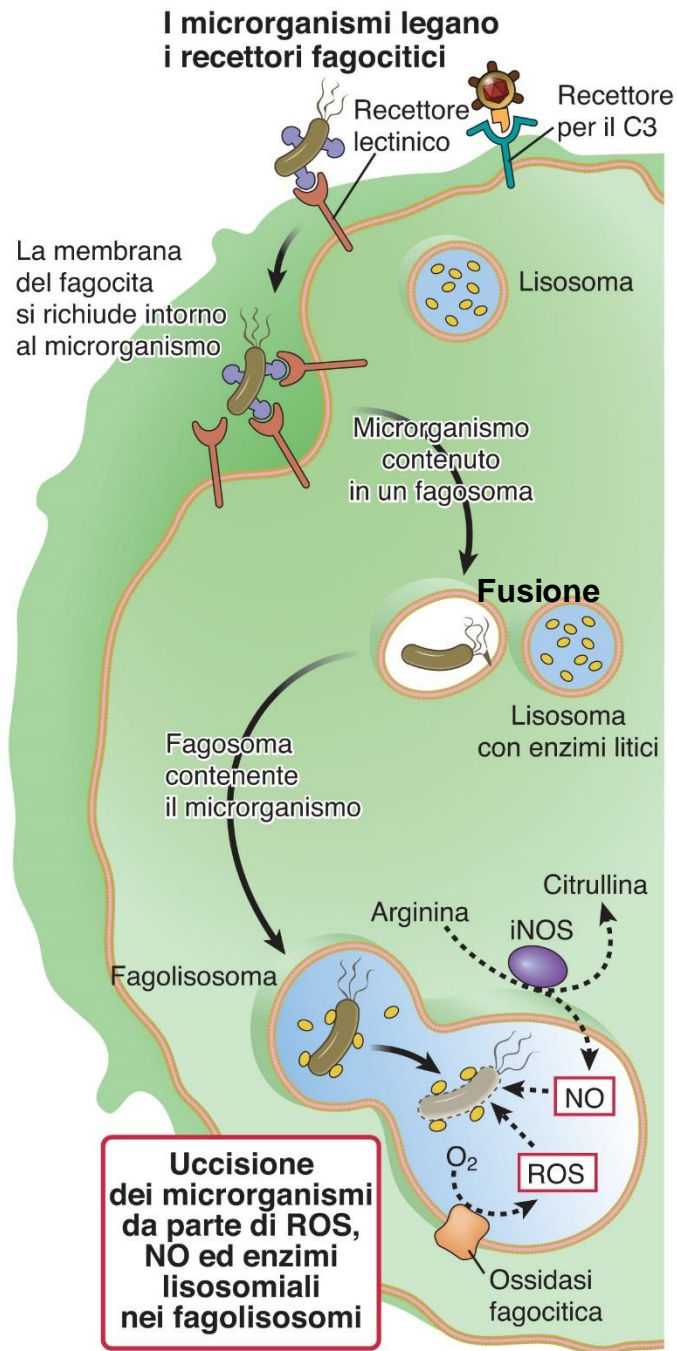
Un granulocita neutrofilo (giallo) mentre fagocita un batterio *Bacillus anthracis* (arancione).

La fagocitosi



LA FAGOCITOSI





FAGOCITOSI E UCCISIONE INTRACELLULARE DI MICROBI

Mediatori dell'attività antimicrobica e citotossica di macrofagi e neutrofili

Uccisione ossigeno-dipendente	Uccisione ossigeno-indipendente
<u>Intermedi reattivi dell'ossigeno</u>	Defensine
Anione superossido	Fattore di necrosi tumorale α (TNF- α , solo macrofagi)
Radicale ossidrilico	Lisozima
Perossido di idrogeno	Enzimi idrolitici
Anione ipoclorito	Proteine cationiche
<u>Intermedi reattivi dell'azoto</u>	Lattoferrina
Ossido nitrico	pH acido
Biossido di azoto	
Acido nitroso	
<u>Altri</u>	
Monocloramina	

Il riconoscimento del patogeno mediante i PRR porta a:

1. fagocitosi
2. attivazione (produzione di mediatori attivi che inducono una risposta infiammatoria)

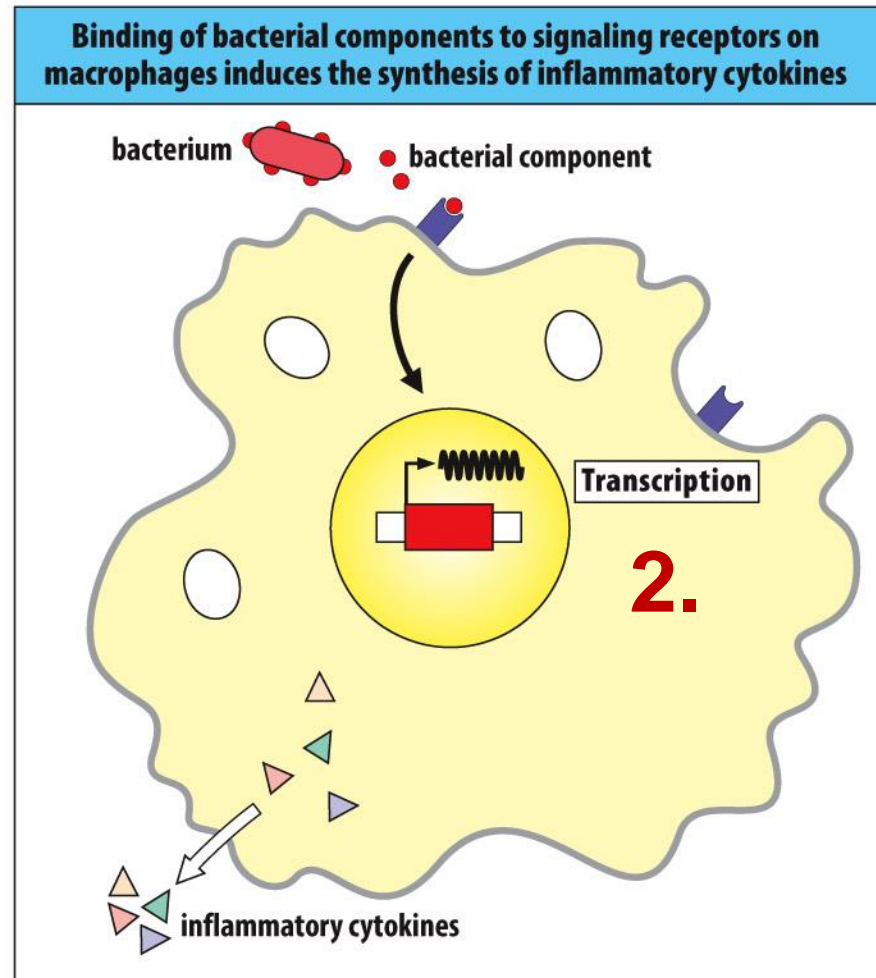
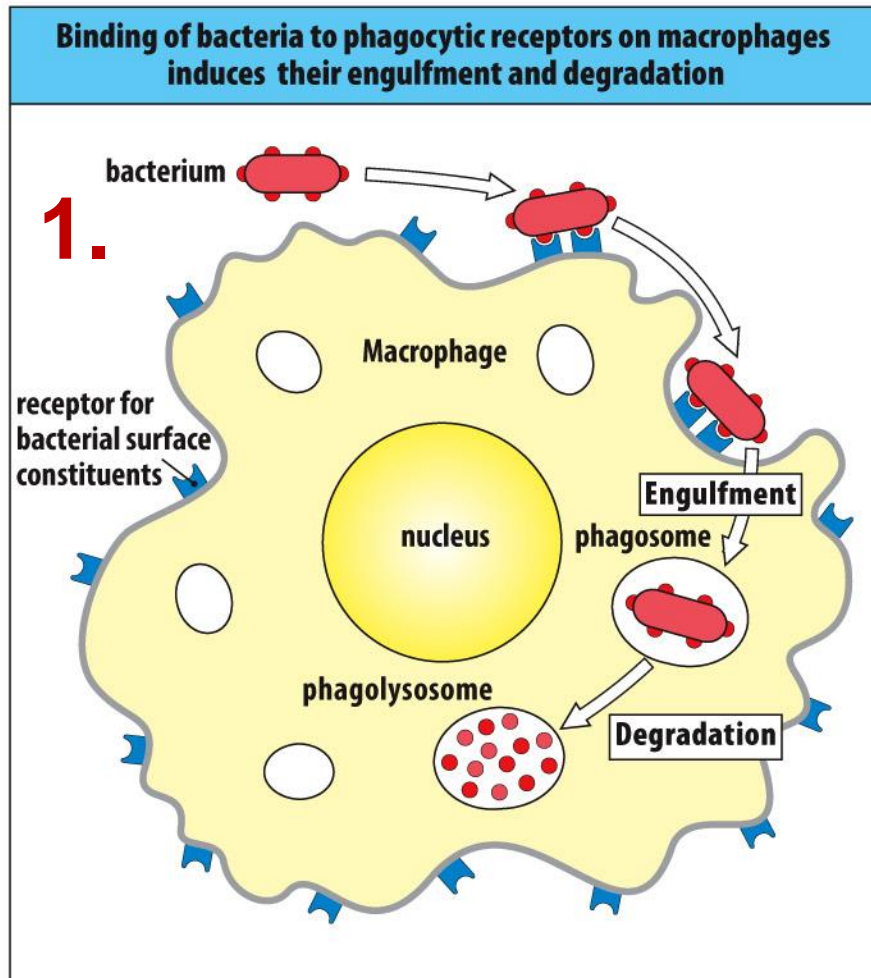


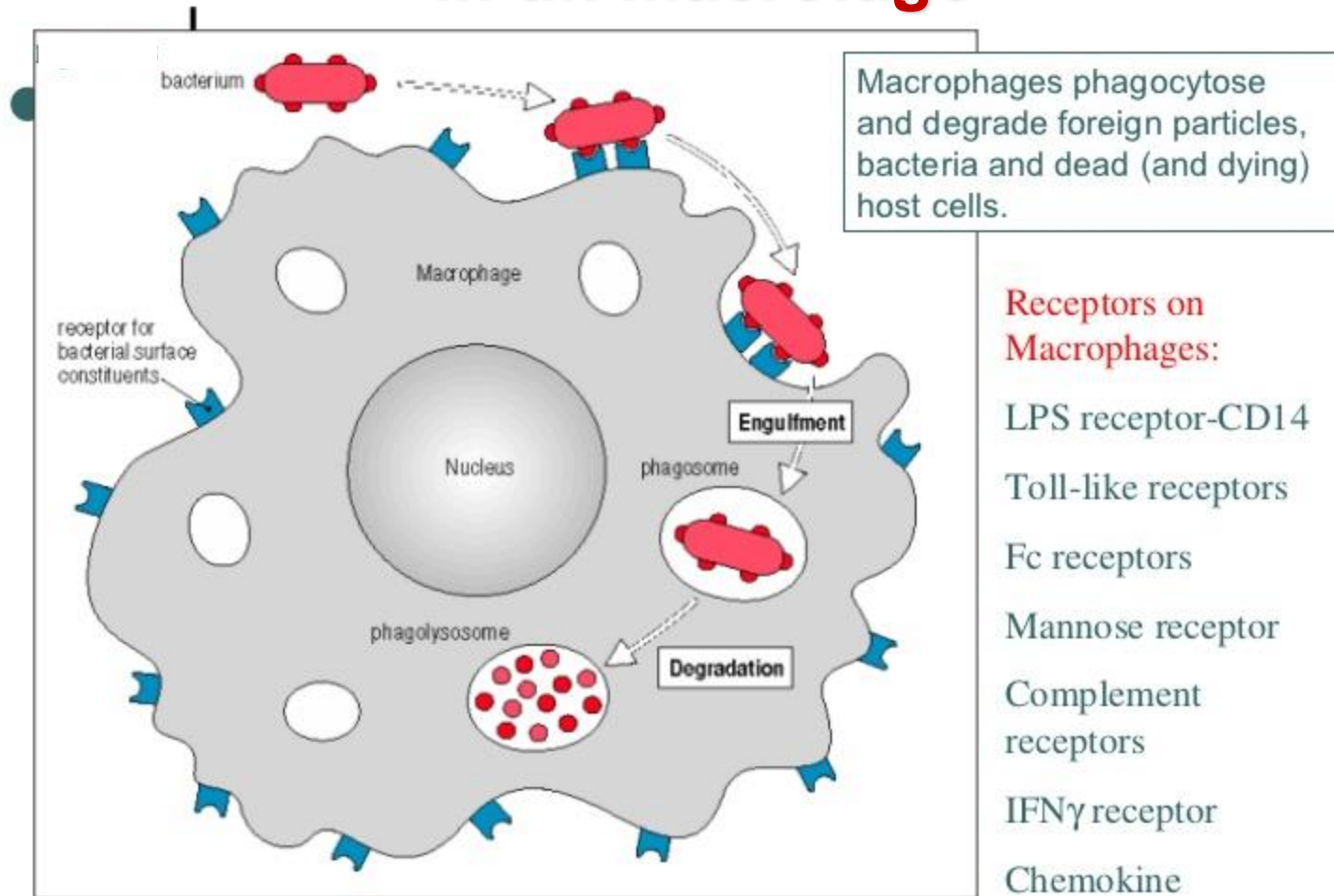
TABLE 2.2 Distinguishing Properties of Neutrophils and Macrophages

	Neutrophils	Macrophages
Origin	HSCs in bone marrow	HSCs in bone marrow (in inflammatory reactions) Many tissue-resident macrophages: stem cells in yolk sac or fetal liver (early in development)
Life span in tissues	<u>1-2 days</u> (1×10^{11} /day)	Inflammatory macrophages: days or weeks Tissue-resident macrophages: years
Responses to activating stimuli	Rapid, short lived, enzymatic activity	More prolonged, slower, often dependent on new gene transcription
Phagocytosis	Rapid ingestion of microbes	Prolonged ability to ingest microbes, apoptotic cells, tissue debris, foreign material
Reactive oxygen species	Rapidly induced by assembly of phagocyte oxidase (respiratory burst)	Less prominent
Nitric oxide	Low levels or none	Induced following transcriptional activation of iNOS
Degranulation	Major response; induced by <u>cytoskeletal</u> rearrangement	Not prominent
Cytokine production	Low levels per cell	Major functional activity, large amounts per cell, requires <u>transcriptional activation</u> of cytokine genes
NET formation	Rapidly induced, by extrusion of nuclear contents	No
Secretion of lysosomal enzymes	<u>Prominent</u>	Less

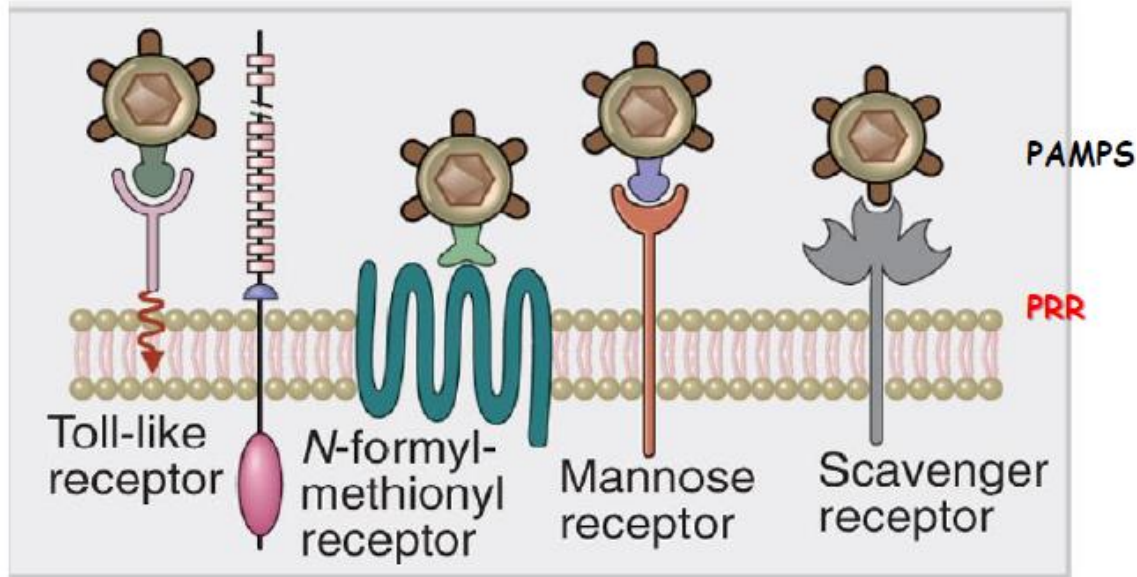
This table lists the major differences between neutrophils and macrophages. The reactions summarized above are described in the text. Note that the two cell types share many features, such as phagocytosis, chemotaxis, and ability to migrate through blood vessels into tissues.

HSC, hematopoietic stem cells; *iNOS*, inducible nitric oxide synthase; *NET*, neutrophil extracellular traps.

Esempi di meccanismi per catturare l'antigene in un macrofago

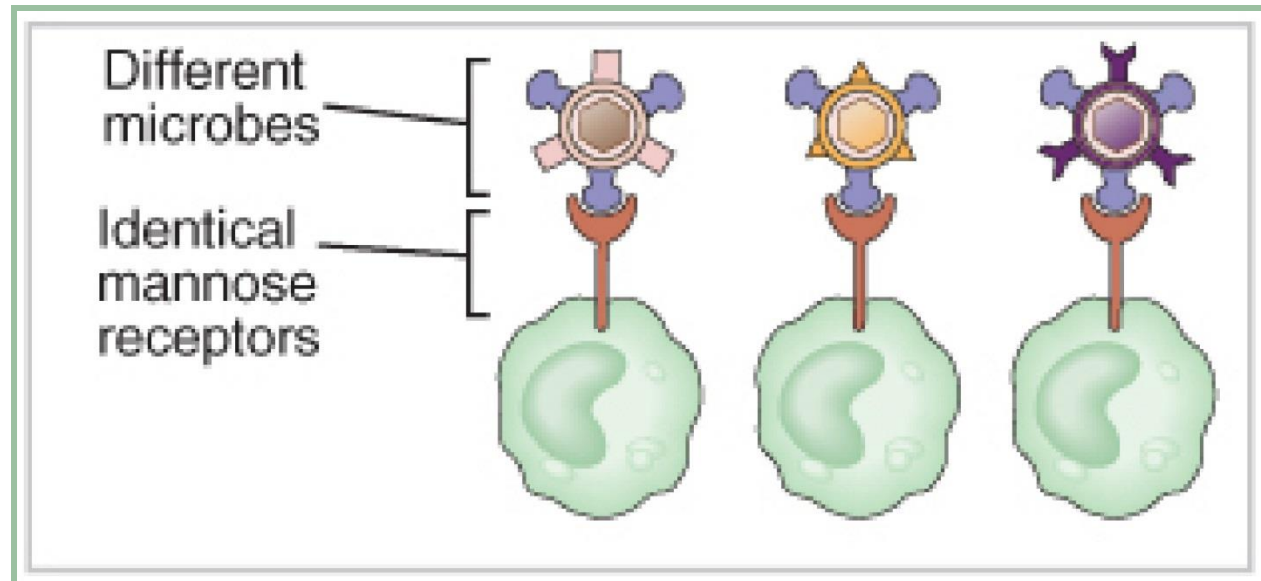


Come fanno le cellule dell'IMMUNITA' INNATA a riconoscere i patogeni?

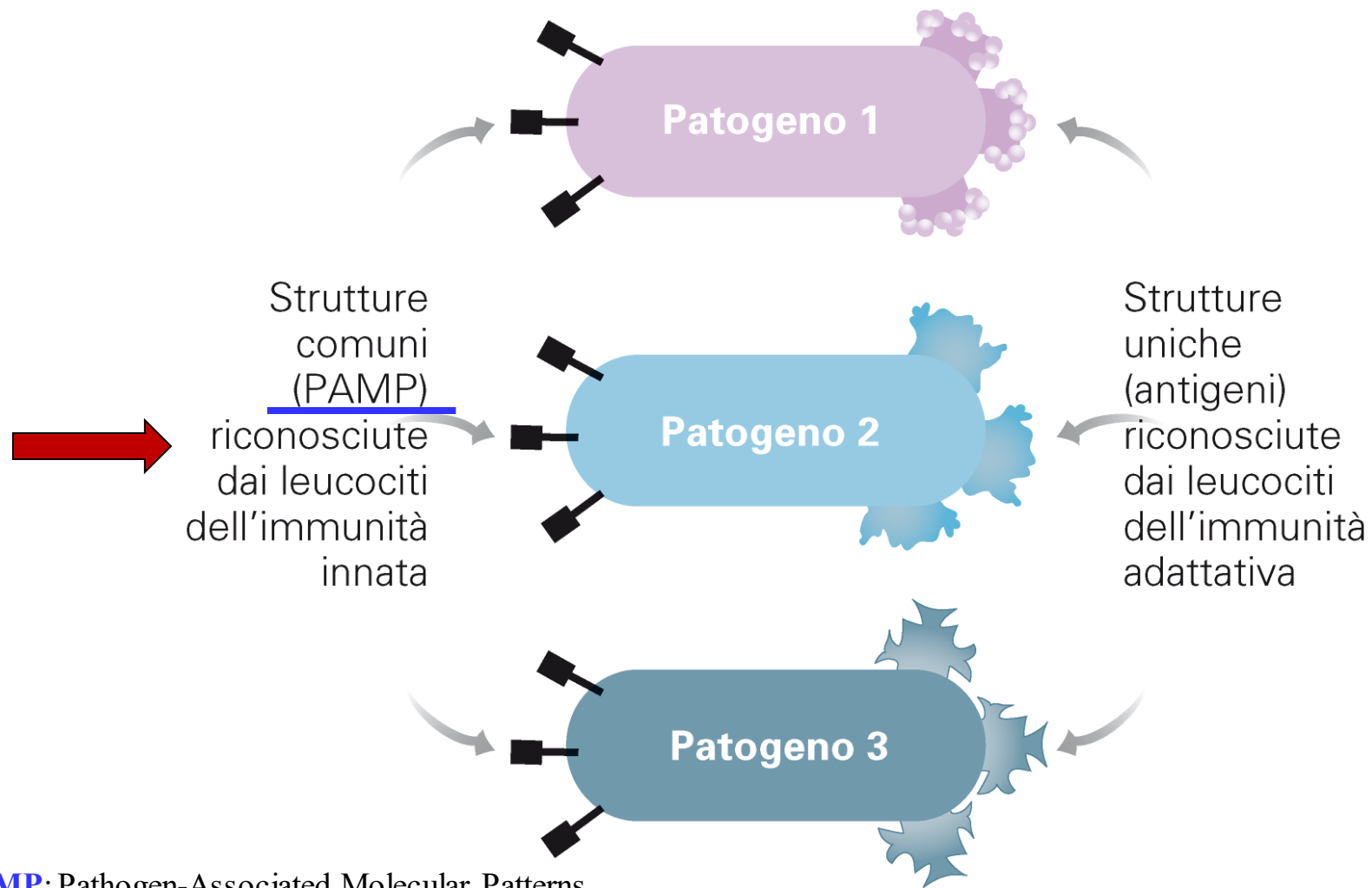


Attraverso un numero limitato di recettori innati, che hanno una **specificità limitata**, i PRR (Pattern Recognition Receptors):

....**PAMPS**: pattern molecolari condivisi da gruppi correlati di patogeni (**P**athogen-**A**ssociated **M**olecular **P**atterns)



Strutture molecolari riconosciute durante le risposte immunitarie innate e adattative: PAMP e PRR

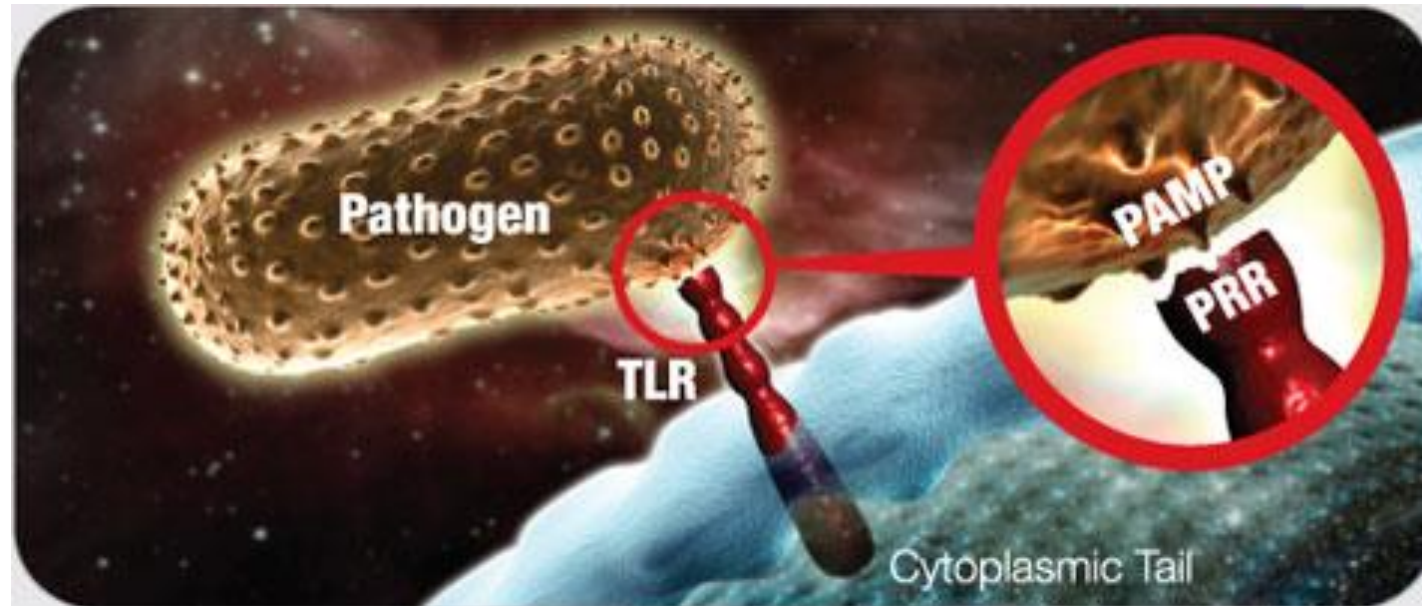
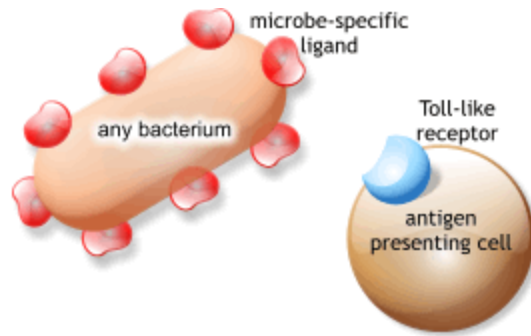


PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns
(pattern o profili molecolari associati ai patogeni)

Riconoscimento dei PAMP

PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns
(pattern o profili molecolari associati ai patogeni)

PRR: Pathogen-Recognition Receptors
(recettori per i pattern o profili molecolari)



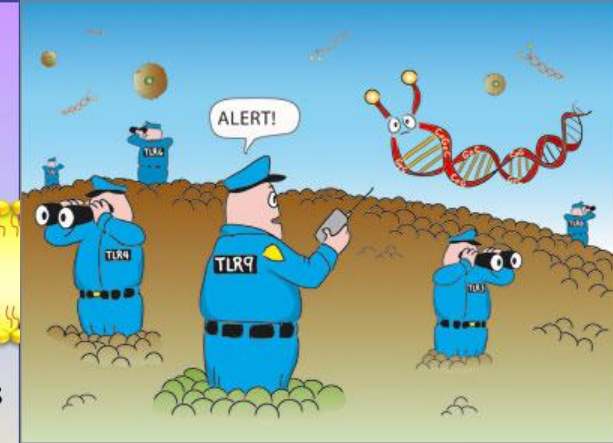
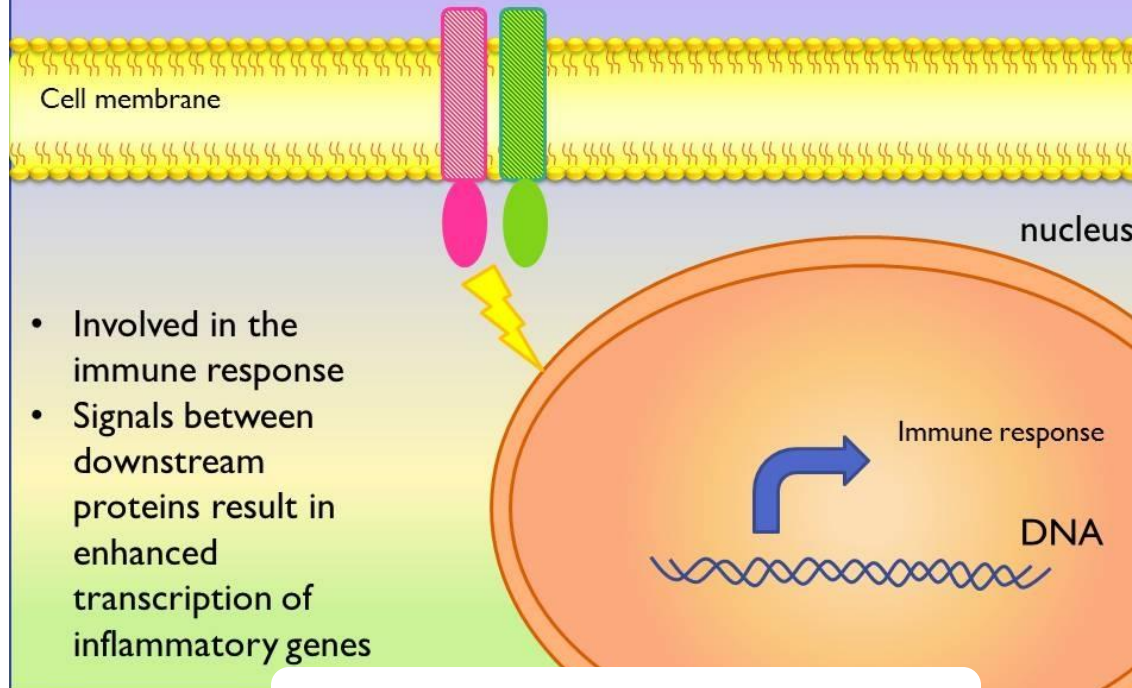
Riconoscimento dei **PAMP** e funzioni effettrici dell'immunità innata



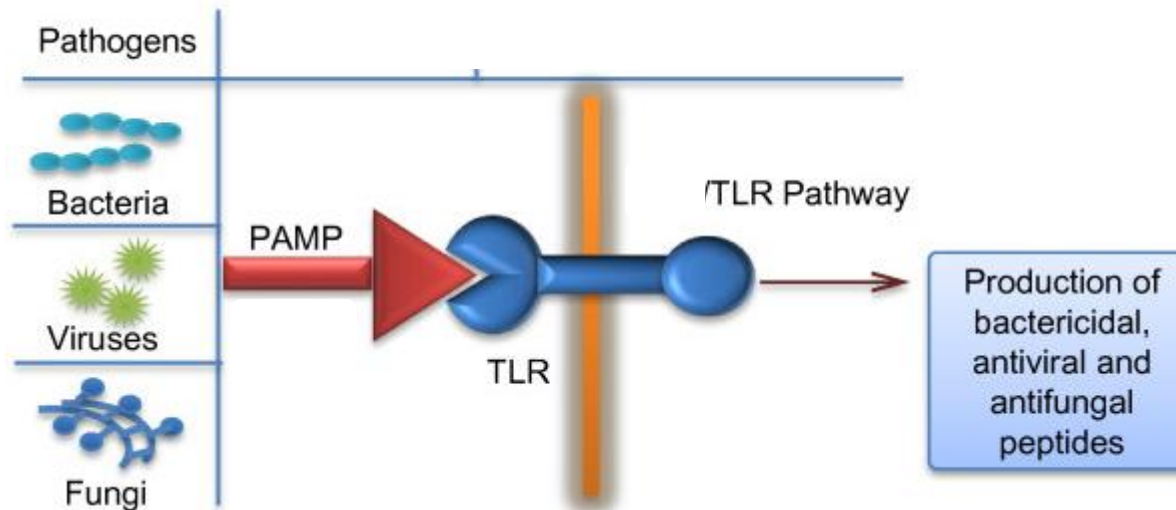
PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns
(pattern o profili molecolari associati ai patogeni)

PRR: Pathogen-Recognition Receptors
(recettori per i pattern o profili molecolari)

Toll-like receptors



I recettori Toll-like (TLR) sono una grande famiglia di PRR

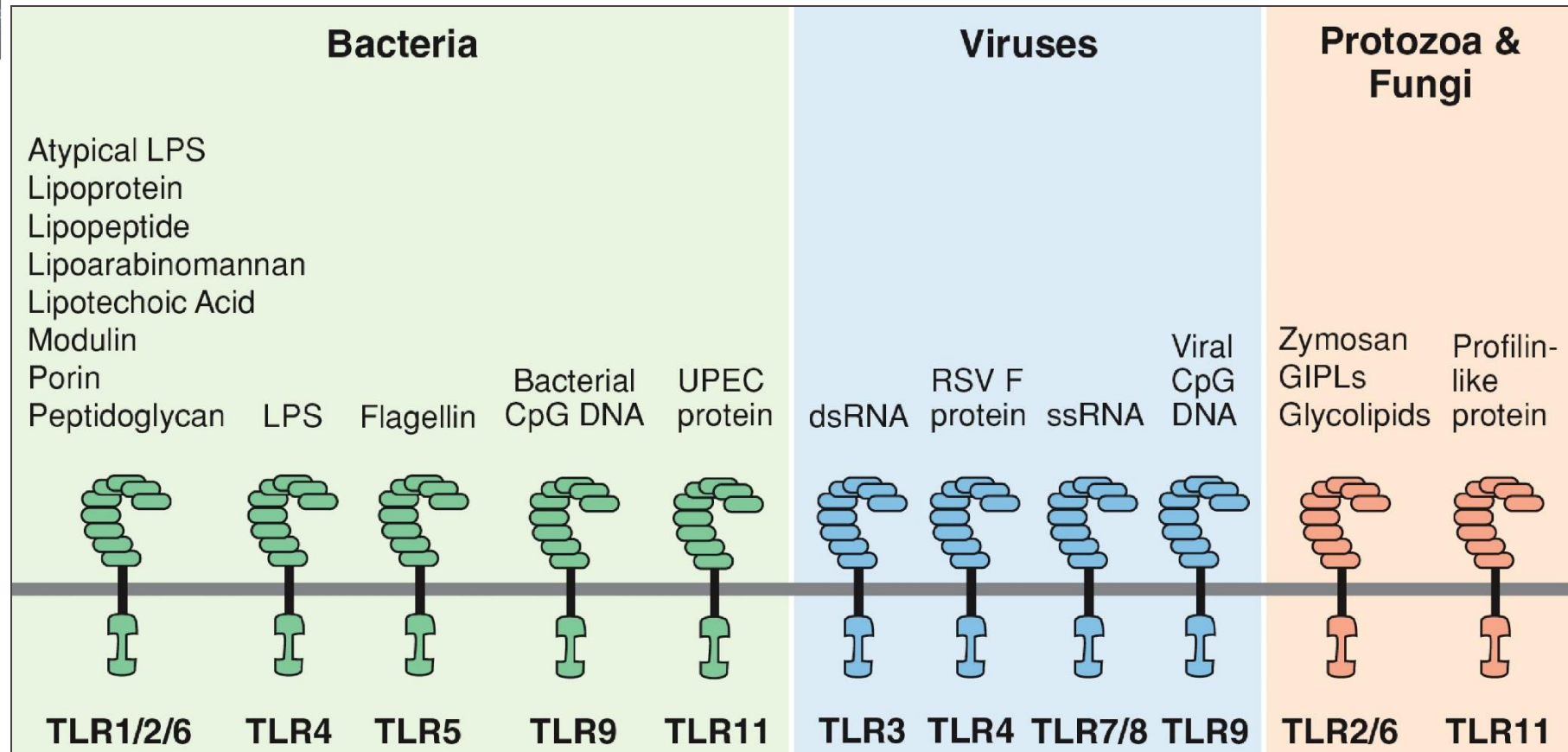


Toll-like receptors

Il ruolo dei TLR è quello di attivare le cellule dell'immunità innata in modo che producano citochine e molecole di superficie che stimolino l'immunità adattativa

I recettori Toll-like (TLR) sono una grande famiglia di PRR

PAMPs (i ligandi)

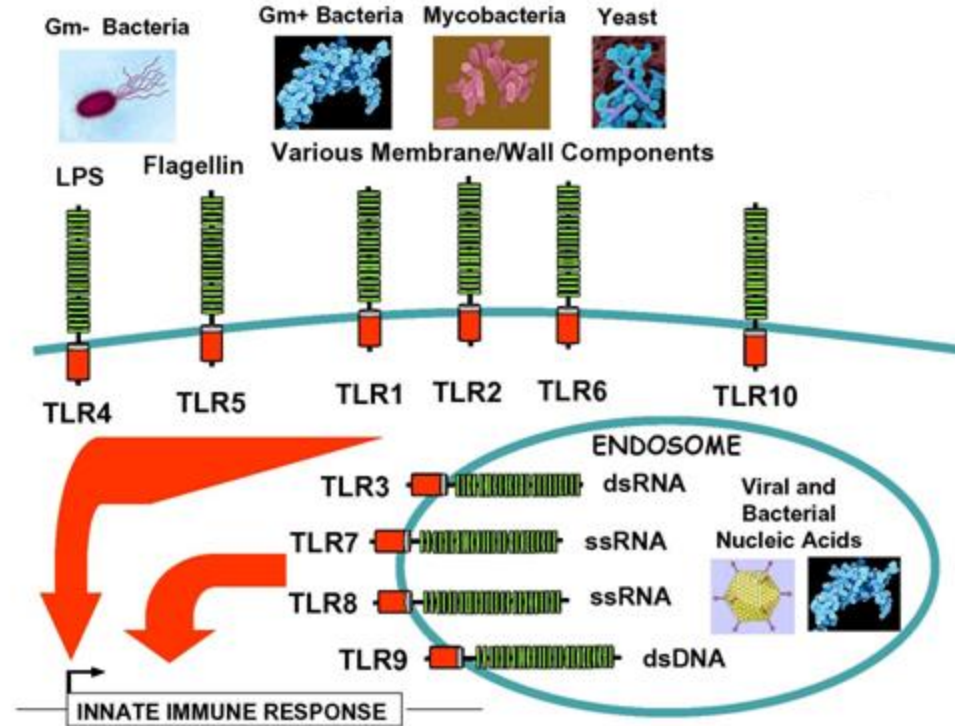


TLRs (i recettori)



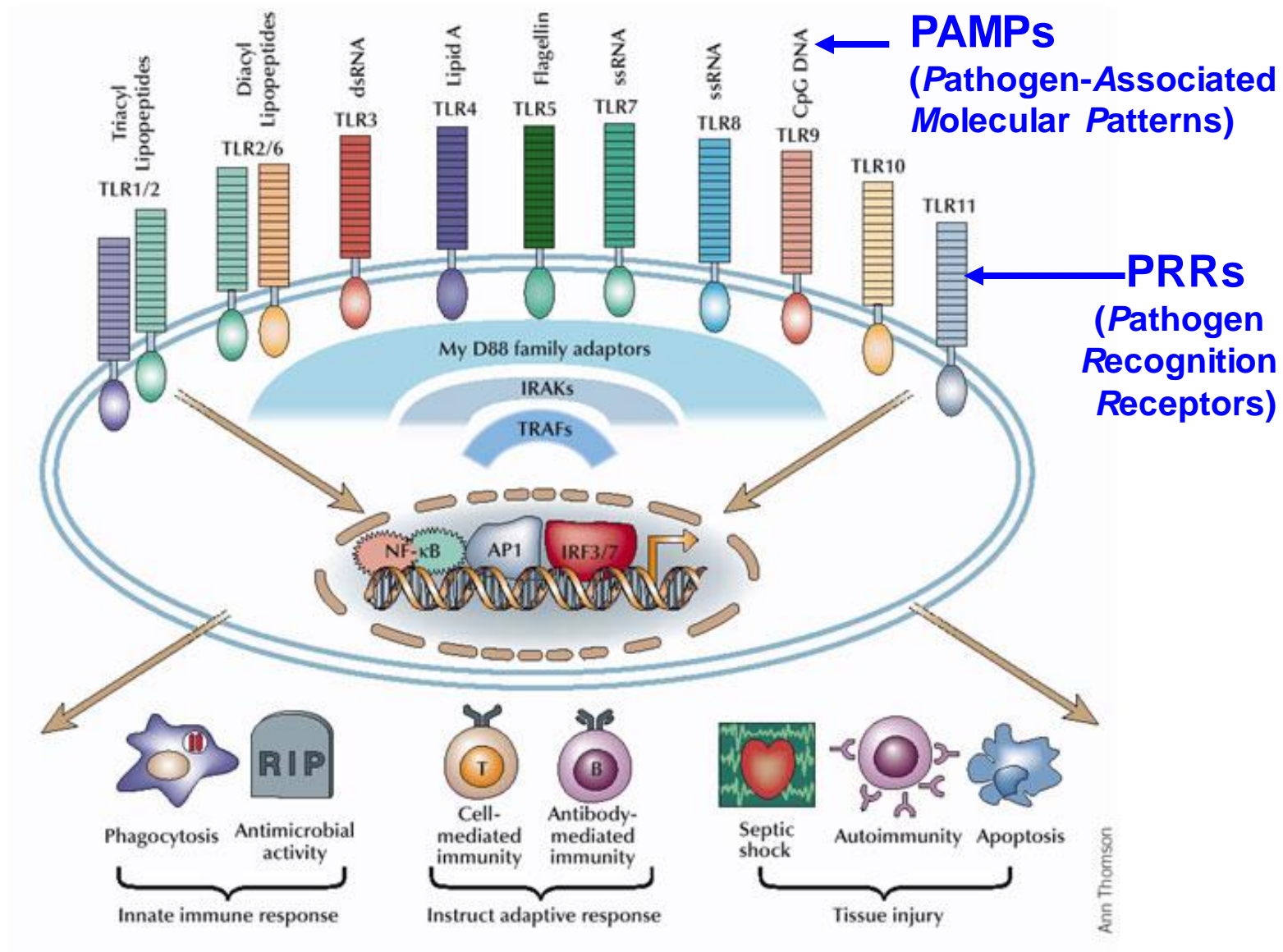
Lemaitre et al
Cell 1996

La famiglia dei recettori Toll-like (TLR) nell'Uomo (un esempio di recettori «PRR» dell'immunità innata)



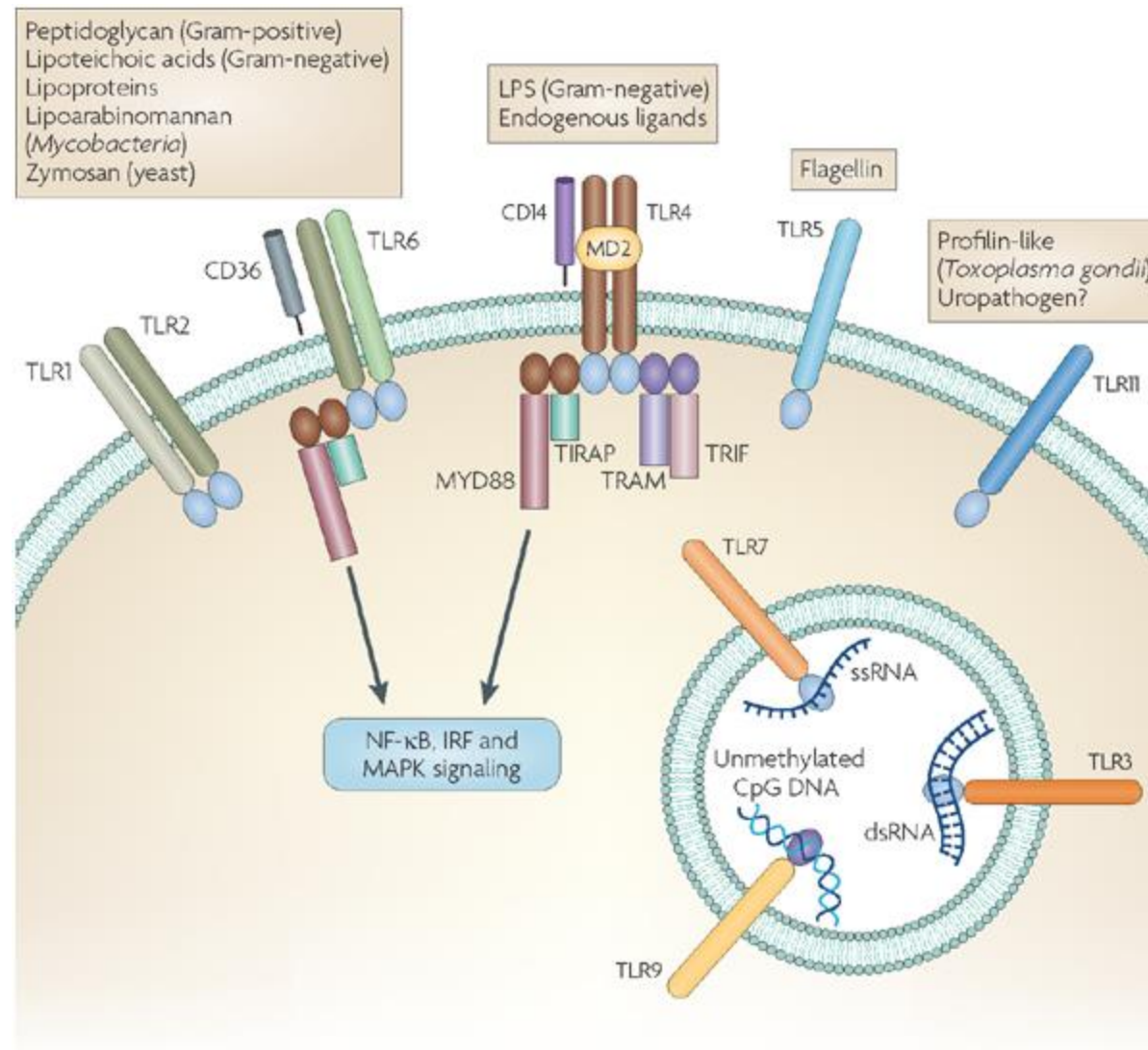
La famiglia dei recettori Toll-like (TLR) nell'Uomo

(un esempio di recettori «PRR» dell'immunità innata)

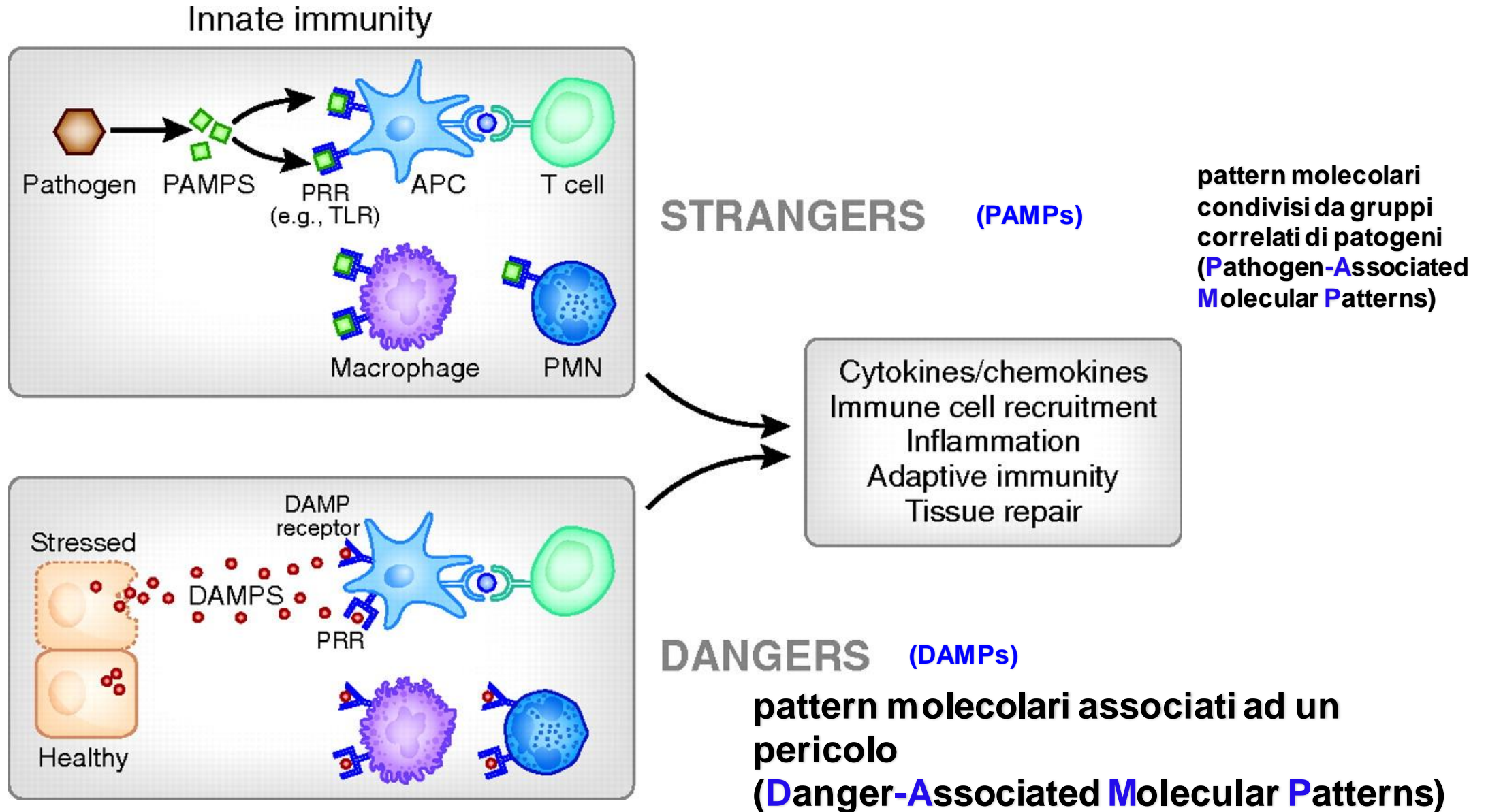


Prodotti microbici riconosciuti dai recettori Toll-like				
Recettore	Ligandi	Microrganismo riconosciuto	Cellule che esprimono il recettore	Localizzazione del recettore
Eterodimero TLR1:TLR2	Lipopeptidi	Batteri	Monociti, cellule dendritiche, eosinofili, basofili, mastociti	Membrana plasmatica
	GPI	Parassiti, es. tripanosomi		Membrana plasmatica
Eterodimero TLR2:TLR6	Acido lipoteicoico	Batteri Gram-positivi		Membrana plasmatica
	Zimosan	Lieviti		
TLR3	RNA virale a doppio filamento	Virus, es. virus del Nilo occidentale	Cellule NK	Endosomi
Omodimero TLR4:TLR4	Lipopolisaccaride	Batteri Gram-negativi	Macrofagi, cellule dendritiche, mastociti, eosinofili	Membrana plasmatica
TLR5	Flagellina	Batteri flagellati	Epitelio intestinale	Membrana plasmatica
TLR7	RNA virali a singolo filamento	Virus, es. HIV	Cellule dendritiche plasmocitoidi, cellule NK, eosinofili, linfociti B	Endosomi
TLR8	RNA virali a singolo filamento	Virus, es. influenza	Cellule NK	Endosomi
TLR9	CpG DNA non metilato	Batteri e virus, es. herpesvirus	Cellule dendritiche plasmocitoidi, linfociti B, eosinofili, basofili	Endosomi
Omodimero TLR10 e eterodimeri con TLR1 e 2	Sconosciuti		Cellule dendritiche plasmocitoidi, basofili, eosinofili, linfociti B	Sconosciuta

La famiglia dei recettori Toll-like (TLR)



Non solo PAMPs, ma anche DAMPs!



Ricordate: non solo PAMPs, ma anche DAMPs...

Table 1 Other DAMPs, their specific receptors, and possible immune-potentiating effects.

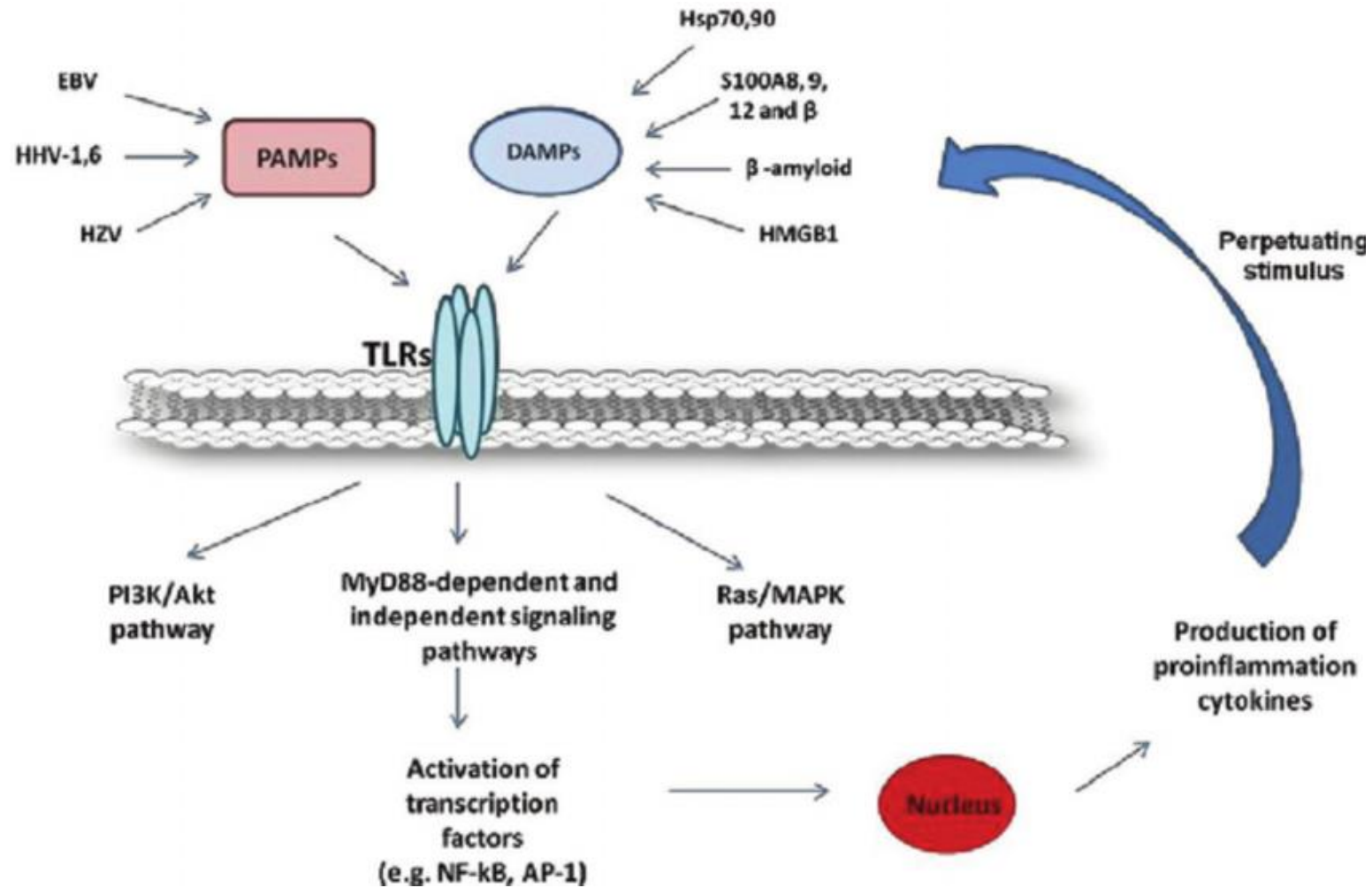
DAMP	Receptors	Effects
Fibronectin (EDA domain) ^{48,49}	TLR-2, TLR-4	Induction of IL-1, MMP-1, MMP-3, MMP-9 in chondrocytes and synoviocytes
ATP ⁵⁰	P2X and P2Y receptors	Chemotaxis, cytokine release, ROS generation
Uric acid ^{51,52}	NALP3-inflammasome	DC maturation, CD8 ⁺ T-cell response, neutrophil activation
Chromatin-IgG complex ²⁴	TLR-9	Autoreactive B cells
Hyaluronan ⁵⁵	TLR-2, TLR-4	DC and T-cell activation

Abbreviations: DAMP, damage-associated molecular pattern; DC, dendritic cell; EDA, extra domain-A; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; P2X, purinoceptor X; P2Y, purinoceptor Y; ROS, reactive oxygen species; TLR, Toll-like receptor.

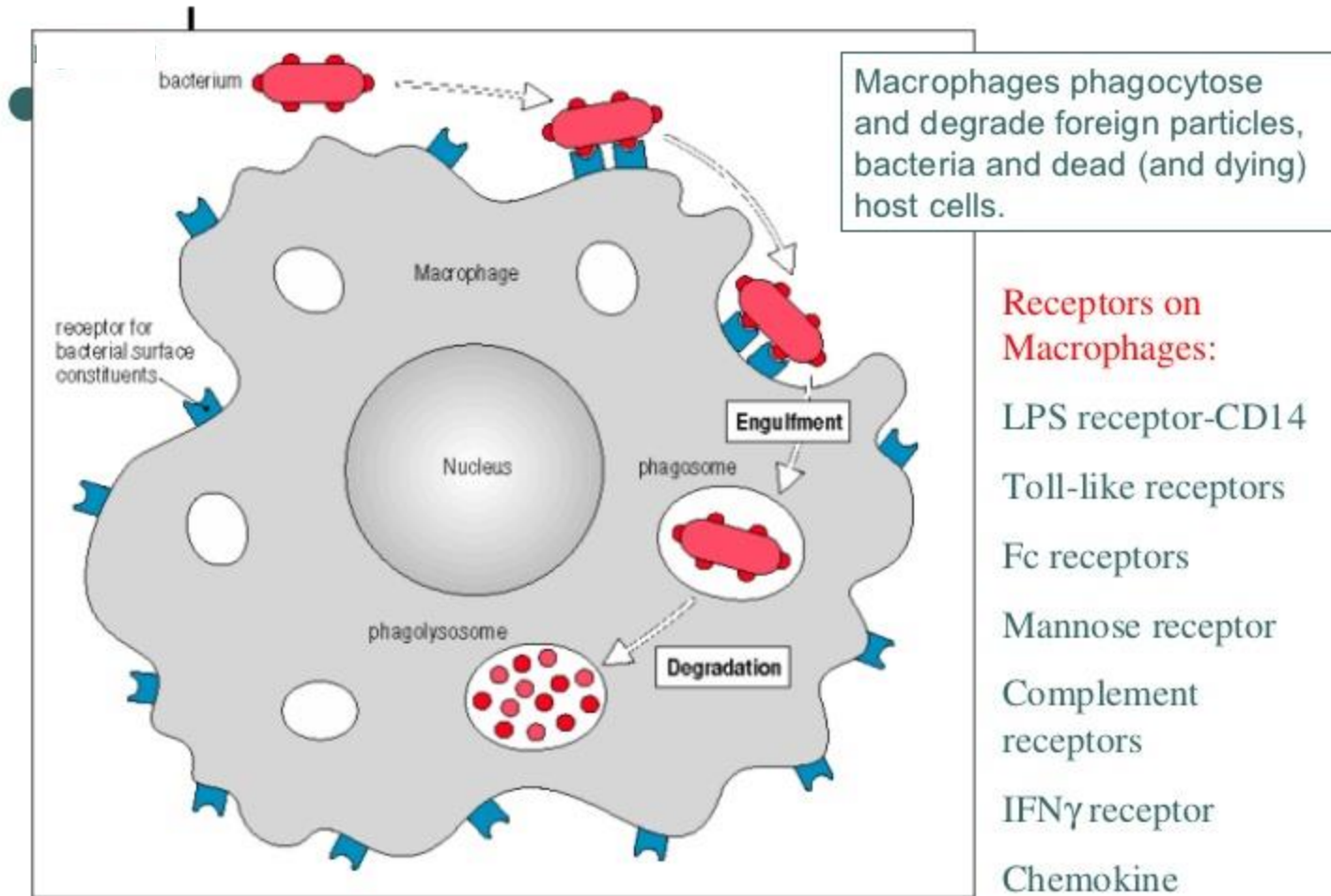
....**DAMPS**: pattern molecolari associati
ad un pericolo
(**D**anger-**A**ssociated **M**olecular **P**atterns)

Invece i **PAMPS**: pattern molecolari
condivisi da gruppi correlati di
patogeni (**P**athogen-**A**ssociated
Molecular **P**atterns)

Ricordate: non solo PAMPs, ma anche DAMPs...



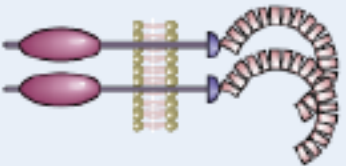
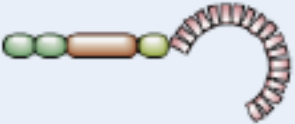



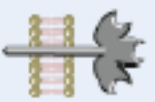

Ricordate: non solo TLRs...



P R R





Abbas, Lichtman, Pillai.
Cellular and Molecular
Immunology. 8 Ed. Elsevier



Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	PAMP/DAMP Ligands
Cell-Associated			
Toll-like receptors (TLRs) 	Plasma membrane and endosomal membranes of dendritic cells, phagocytes, B cells, endothelial cells, and many other cell types	TLRs 1-9	Various microbial molecules including bacterial LPS and peptidoglycans, viral nucleic acids
NOD-like receptors (NLRs) 	Cytosol of phagocytes, epithelial cells, and other cells	NOD1/2 NLRP family (inflammasomes)	Bacterial cell wall peptidoglycans Intracellular crystals (urate, silica); changes in cytosolic ATP and ion concentrations; lysosomal damage
RIG-like receptors (RLRs) 	Cytosol of phagocytes and other cells	RIG-1, MDA-5	Viral RNA
Cytosolic DNA sensors (CDSs) 	Cytosol of many cell types	AIM2; STING-associated CDSs	Bacterial and viral DNA
C-type lectin-like receptors (CLRs) 	Plasma membranes of phagocytes	Mannose receptor Dectin	Microbial surface carbohydrates with terminal mannose and fructose Glucans present in fungal cell walls
Scavenger receptors 	Plasma membranes of phagocytes	CD36	Microbial diacylglycerides
N-Formyl met-leu-phe receptors 	Plasma membranes of phagocytes	FPR and FPRL1	Peptides containing N-formyl/methionyl residues

P
R
R



Pattern Recognition Receptors	Location	Specific Examples	PAMP/DAMP Ligands
Soluble			
Pentraxins 	Plasma	C-reactive protein	Microbial phosphorylcholine and phosphatidylethanolamine
Collectins 	Plasma	Mannose-binding lectin	Carbohydrates with terminal mannose and fructose
	Alveoli	Surfactant proteins SP-A and SP-D	Various microbial structures
Ficolins 	Plasma	Ficolin	<i>N</i> -Acetylglucosamine and lipoteichoic acid components of the cell walls of gram-positive bacteria
Complement 	Plasma	Various complement proteins	Microbial surfaces

