

Comunicazione delle Scienze Biomediche

Prof.ssa Cristina Cerboni



*Introduzione al Corso:
Il Sistema Immunitario*

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

Anno Accademico 2025-2026

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

IMMUNOLOGIA



L'**IMMUNOLOGIA** è lo studio degli eventi cellulari e molecolari che si verificano quando un organismo entra in contatto con microbi o altre molecole estranee.

L'**IMMUNOPATOLOGIA** è lo studio dei casi in cui il sistema immunitario non funziona correttamente.

Obiettivi del Corso (I)

- Conoscere le basi molecolari e cellulari del **sistema immunitario**.
- Comprendere come queste si possano coordinare e regolare, e quindi comprendere i meccanismi principali responsabili della **risposta immunitaria** contro agenti infettivi, ma anche contro molecole o sostanze di natura non infettiva.
- Approfondire come un malfunzionamento del sistema immunitario possa portare allo sviluppo di una **patologia** specifica (es. immunodeficienza, malattia autoimmune, tumore, ecc.).

Obiettivi del Corso (II)

- Approfondire come un **malfunzionamento** del sistema immunitario possa portare allo sviluppo di una **patologia** specifica:
 - immunodeficienze;
 - malattie autoimmuni;
 - tumori
 -

Obiettivi del Corso (III)

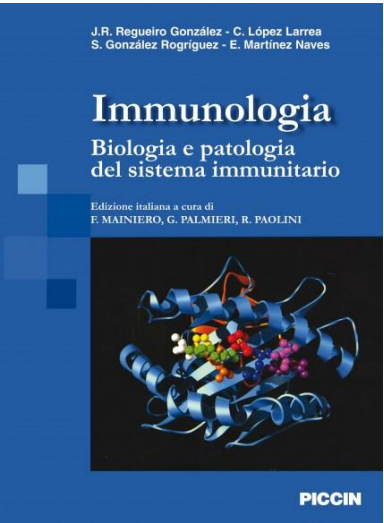
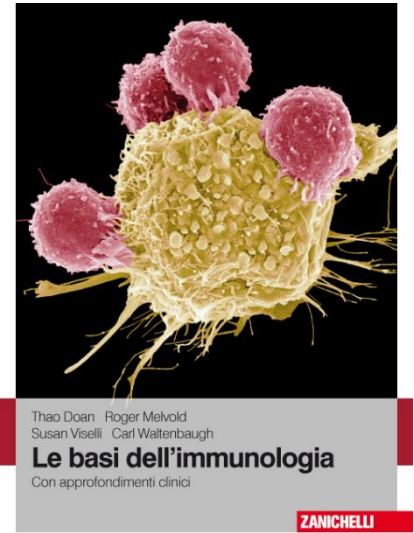
- Approfondire come si può **manipolare** il sistema immunitario per curare alcune patologie:
 - i vaccini (per la profilassi o la cura);
 - l'immunoterapia (anticorpi monoclonali, cellule CAR-T, ...);
 - molecole anti-infiammatorie;
 - altri argomenti da decidere insieme?

Alcune domande sulle quali potremmo riflettere insieme...



- ☐ **Quale è stato e qual è oggi il significato delle conquiste dell'immunologia, delle biotecnologie, della medicina clinica?**
- ☐ **Quali sono le prospettive future per lo sviluppo dell'immunologia moderna?**
- ☐ **Qual è il ruolo degli scienziati "domestici"?**
- ☐ **Che impatto hanno avuto i Premi Nobel dati agli immunologi?**
- ☐ **....**

TESTI



IL SISTEMA IMMUNITARIO

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

- MICROORGANISMI PATOGENI

ma anche:

- CELLULE DANNEGGIATE

- CELLULE TRASFORMATE (tumori)

- TESSUTI ESTRANEI (trapianti)

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

Le funzioni del sistema immunitario

Riconoscere gli organismi estranei invasori (e non solo!)



Prevenire/limitare la loro diffusione



Eradicare la loro presenza nell'organismo



Ritornare ad uno stato quiescente (omeostasi)



Instaurare uno stato di protezione a lungo termine (memoria)

N.B. La risposta immunitaria si sviluppa a livello sistemico: inizia in un tessuto specifico, ma poi si estende a più tessuti, anche i più distanti (es., vaccinazione).

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

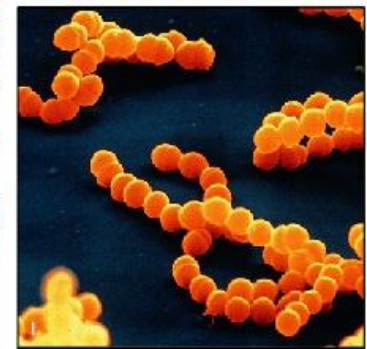
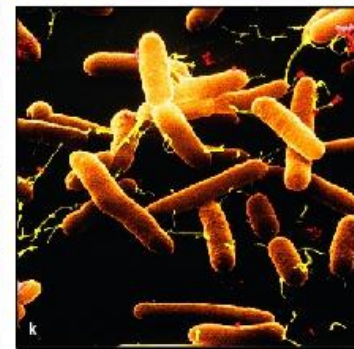
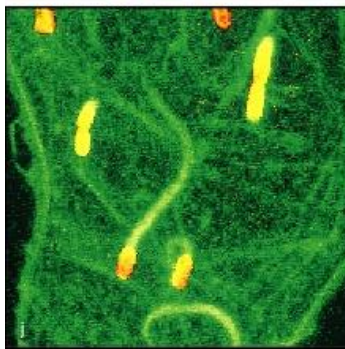
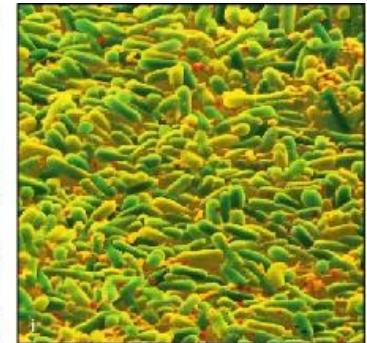
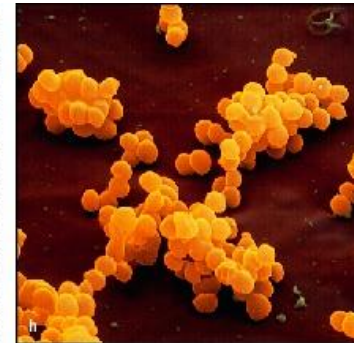
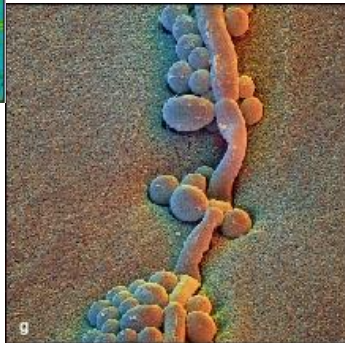
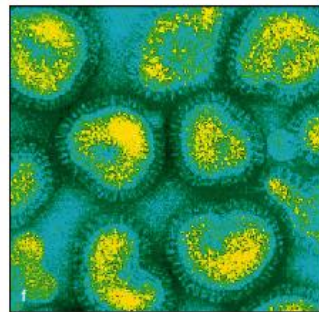
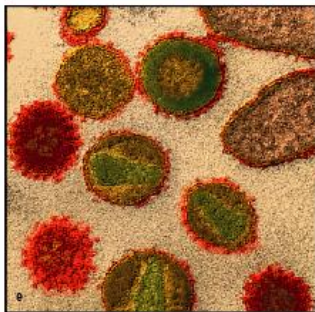
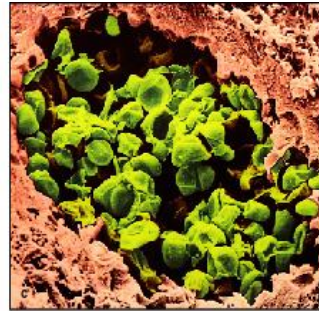


- **E' DEFICITARIO: IMMUNODEFICIENZE**
- **REAGISCE VERSO IL SELF: AUTOIMMUNITA'**
- **MEDIA REAZIONI INAPPROPRIATE: IPERSENSIBILITA', ALLERGIE,
MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE**

Il sistema immunitario è composto da:

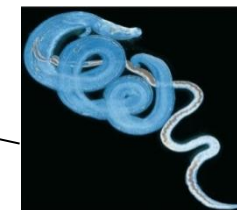
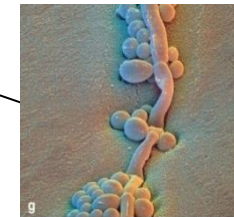
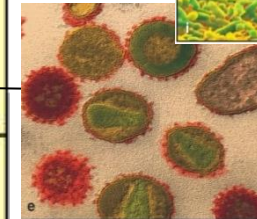
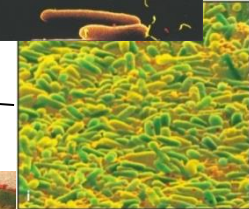
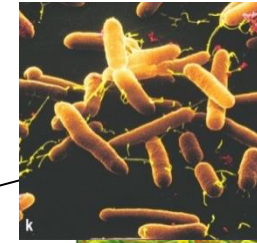
- **Molecole:** anticorpi, citochine, fattori del complemento, proteine plasmatiche.
- **Cellule:** Linfociti, cellule Natural Killer (NK), Cellule Dendritiche (DC), Monociti, Macrofagi, Granulociti.
- **Tessuti e organi:** Organi linfoidi primari (centrali) e secondari (periferici).

TIPI DI PATOGENI



Il sistema immunitario ci protegge contro 4 classi di patogeni:

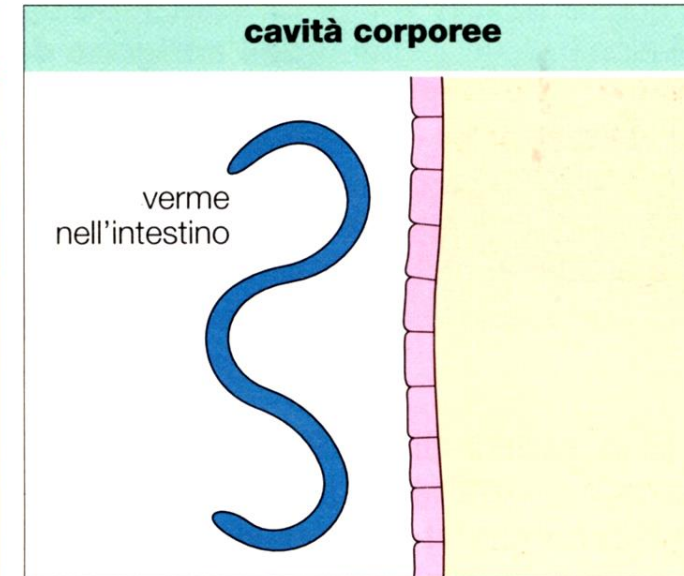
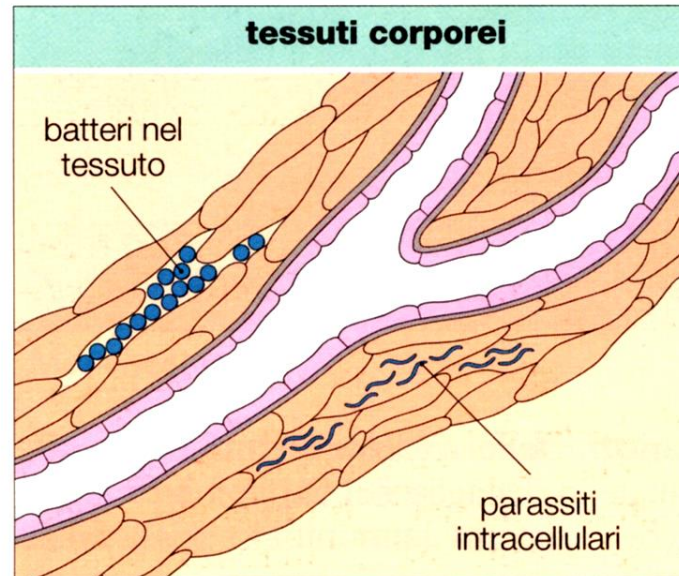
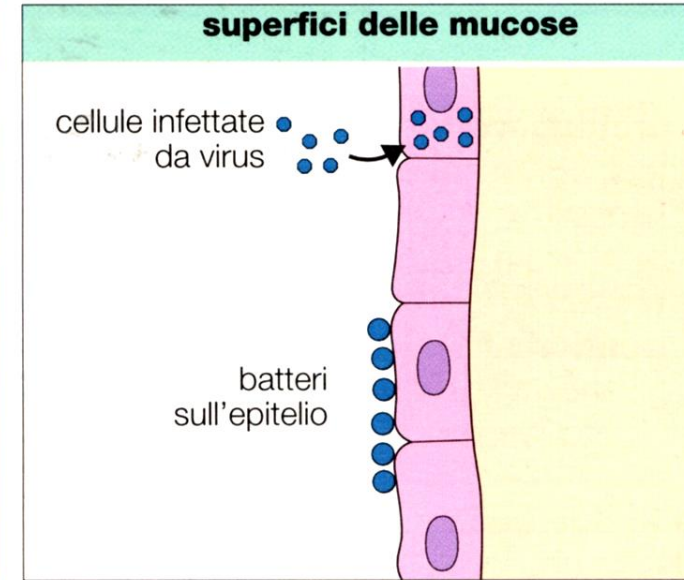
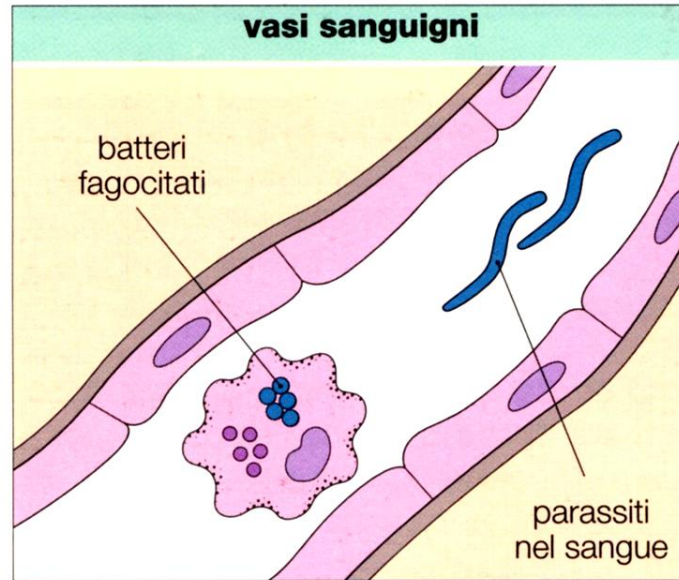
Tipo di patogeni	Esempi	Malattie
Batteri	<i>Salmonella enteritidis</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Intossicazioni alimentari Tubercolosi
Virus	Virus del vaiolo Influenzavirus HIV	Vaiolo Influenza AIDS
Funghi	<i>Epidermophyton floccosum</i> <i>Candida albicans</i>	Tigna Mughetto; candidosi sistemiche
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



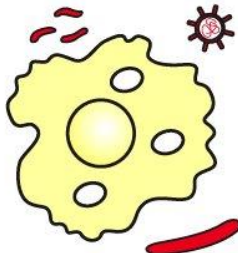
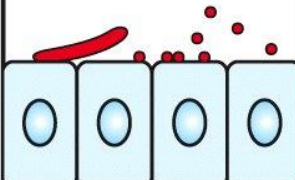
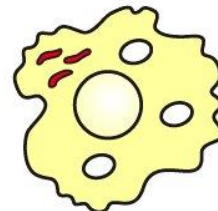
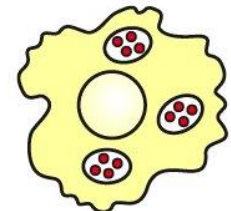
E ogni patogeno infetta e si stabilisce in siti ad esso più adatti per la sopravvivenza...

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

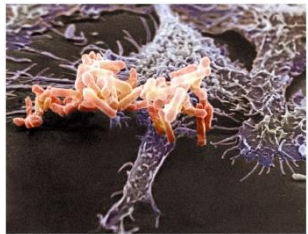
	Extracellular		Intracellular	
	Interstitial spaces, blood, lymph	Epithelial surfaces	Cytoplasmic	Vesicular
Site of infection				
Organisms	Viruses V Bacteria B Protozoa P Fungi F Worms W	B <i>Neisseria gonorrhoeae</i> B <i>Mycoplasma</i> spp. B <i>Streptococcus pneumoniae</i> B <i>Vibrio cholerae</i> 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



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



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
Protective immunity	Antibodies Complement Phagocytosis Neutralization	Antibodies, especially IgA Antimicrobial peptides	Cytotoxic T cells NK cells	T-cell and NK-cell dependent macrophage activation



La risposta immunitaria si sviluppa in fasi:

1)

Immunità innata o naturale

Fase precoce (0-5 gg), pronta risposta (pochi sec!)



Controllo/limitazione dell'infezione

2)

Immunità adattativa, acquisita o specifica

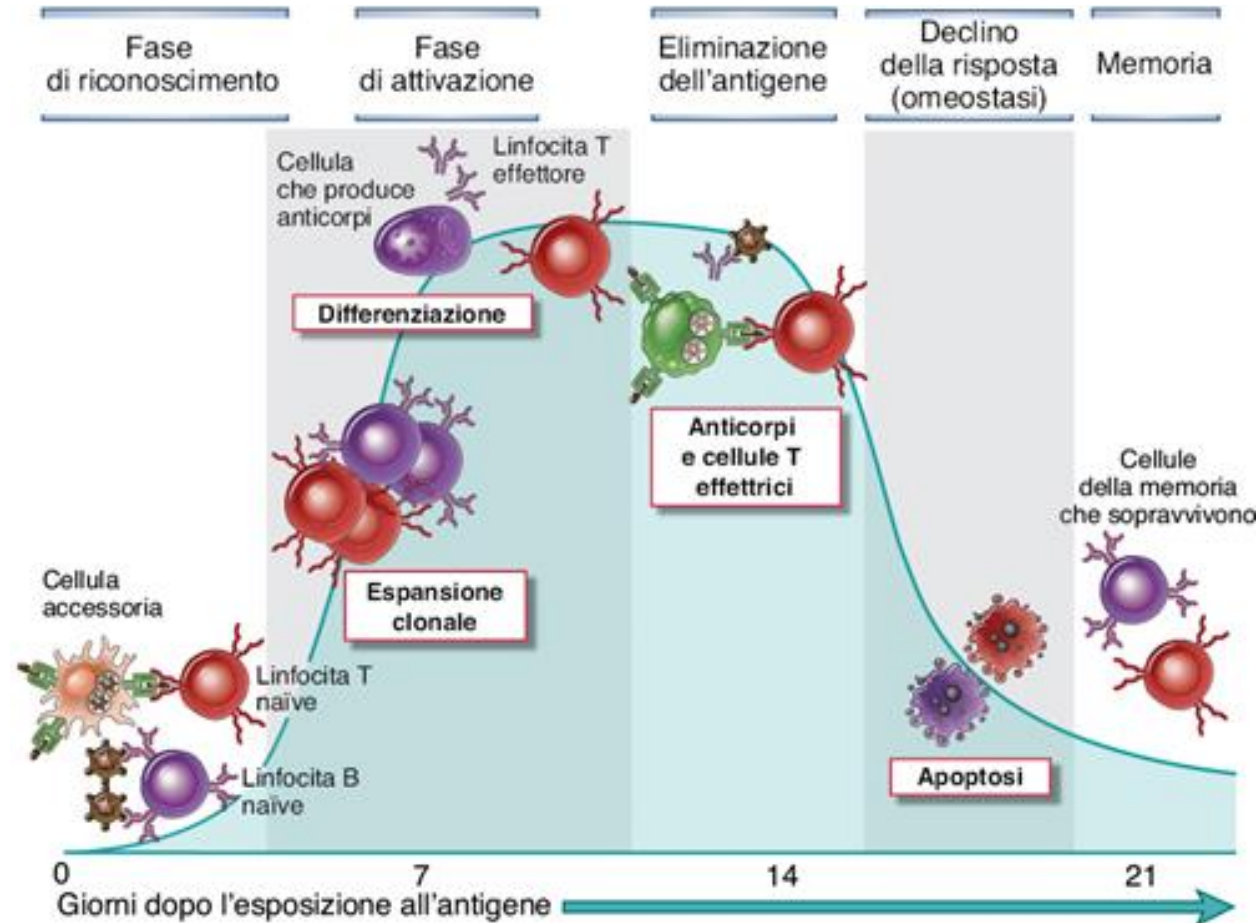
Fase tardiva (da giorni a settimane), più lenta



Si «adatta» al patogeno e lo elimina

Immunità di lunga durata (memoria immunologica)

Le diverse fasi della risposta immunitaria



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.

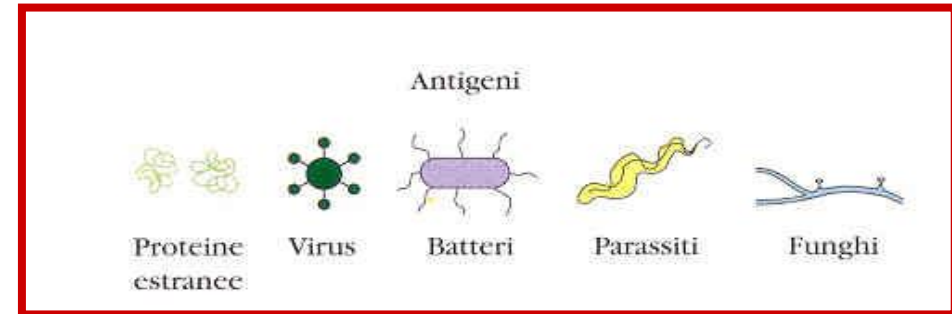
2) Risposta immunitaria **acquisita o adattativa**, che si attiva più lentamente e tardivamente. E' però capace di distinguere in maniera estremamente specifica le diverse molecole estranee, ed è in grado di rispondere ad esse in modo sempre più potente dopo contatti ripetuti (memoria immunologica).

Ricordate!



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

Alcuni antigeni derivano da microbi, altri no.



- **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.

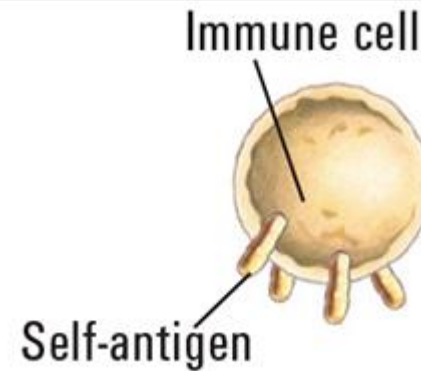
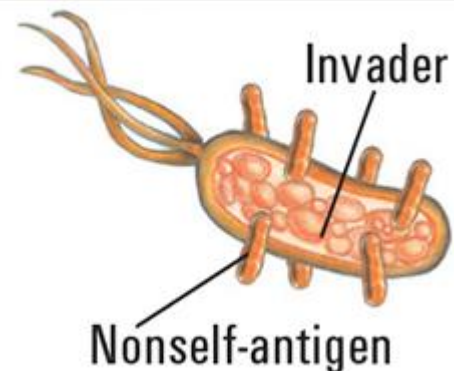
- c) **Autoantigens:**

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):**

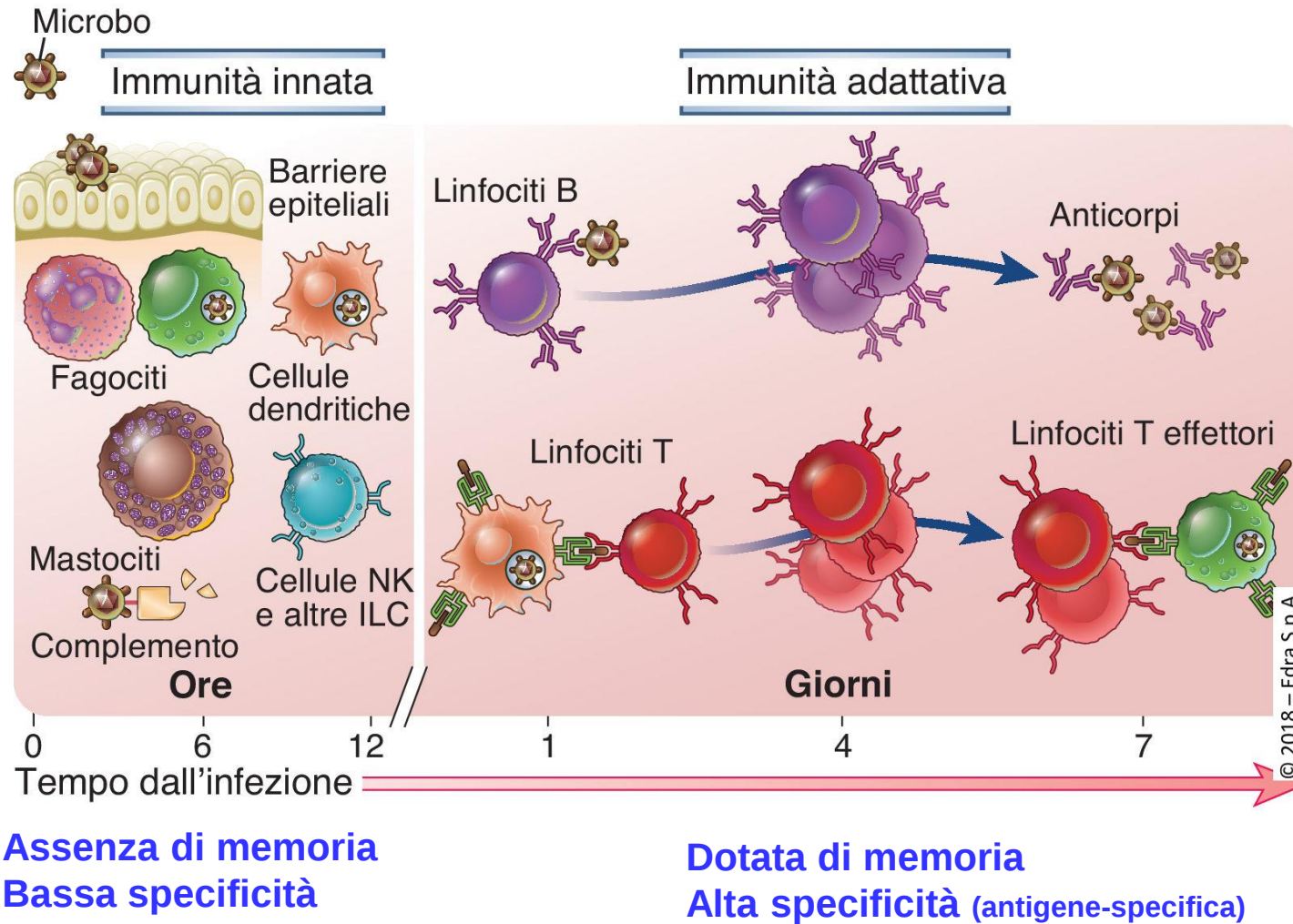
These are the one that are present over the surface of tumor specific cells that have been transformed from the normal cells via the process of mutation.

Self or non-self?



LE CELLULE DEL SISTEMA IMMUNITARIO

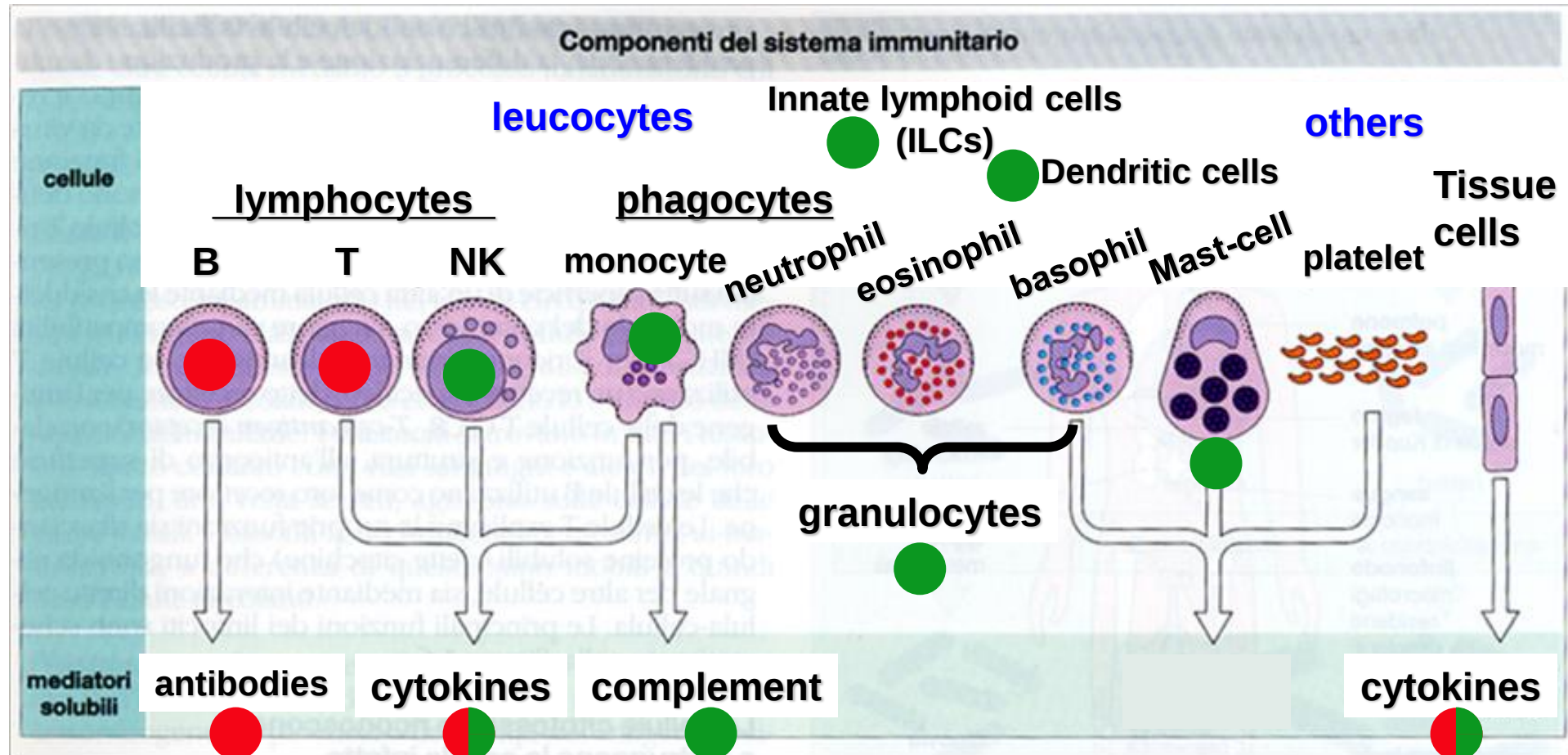
La risposta immunitaria innata e adattativa



Innata: piante, insetti

Adattativa: vertebrati (ca. 360 milioni di anni)

Componenti cellulari e solubili del sistema immunitario



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 %

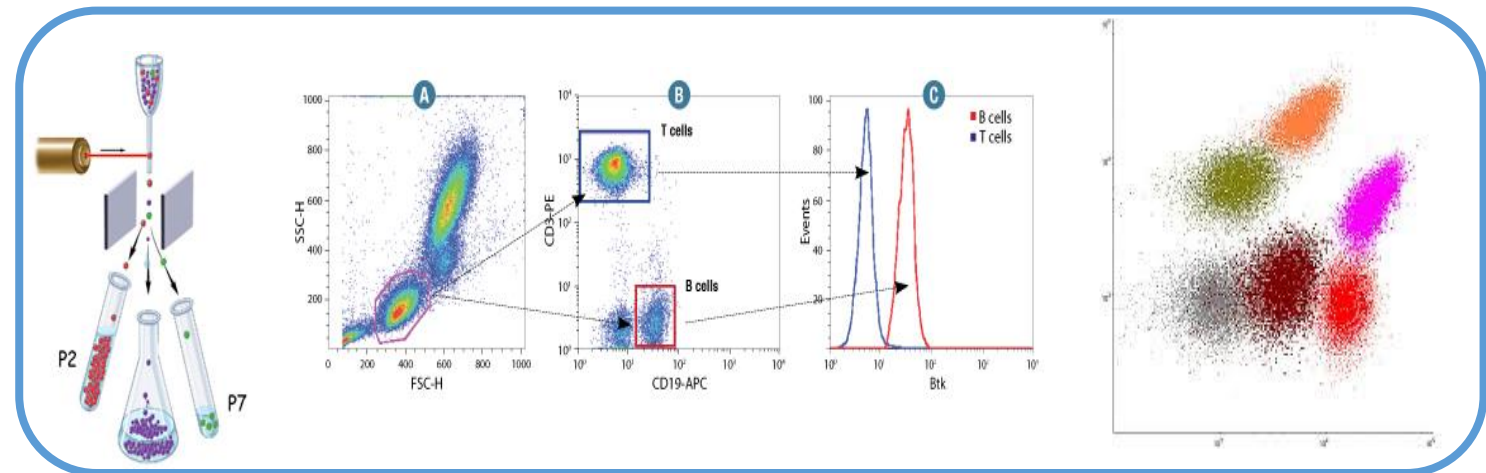
CELLULE NK

2-28%

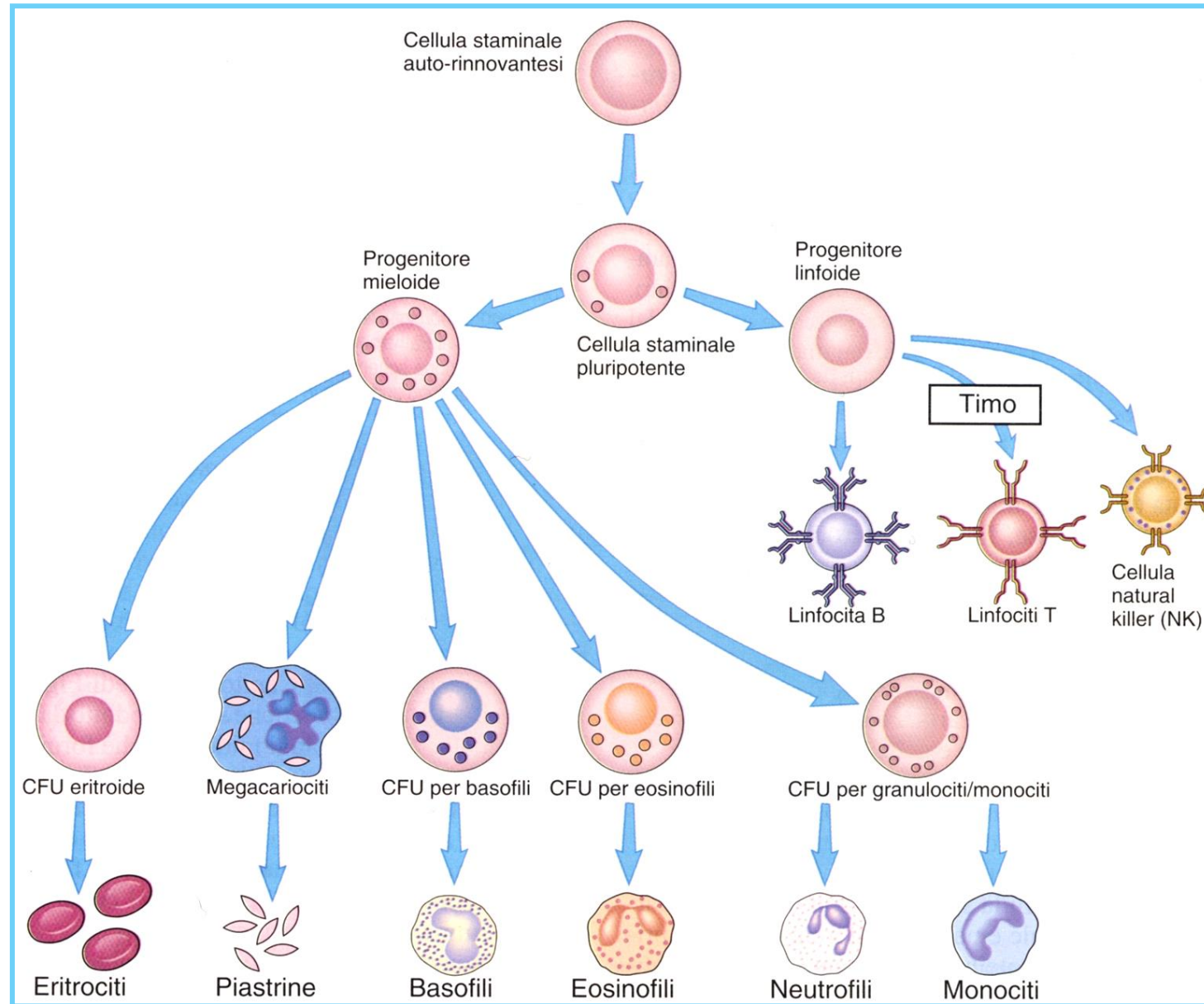
Come distinguiamo le popolazioni linfocitarie?

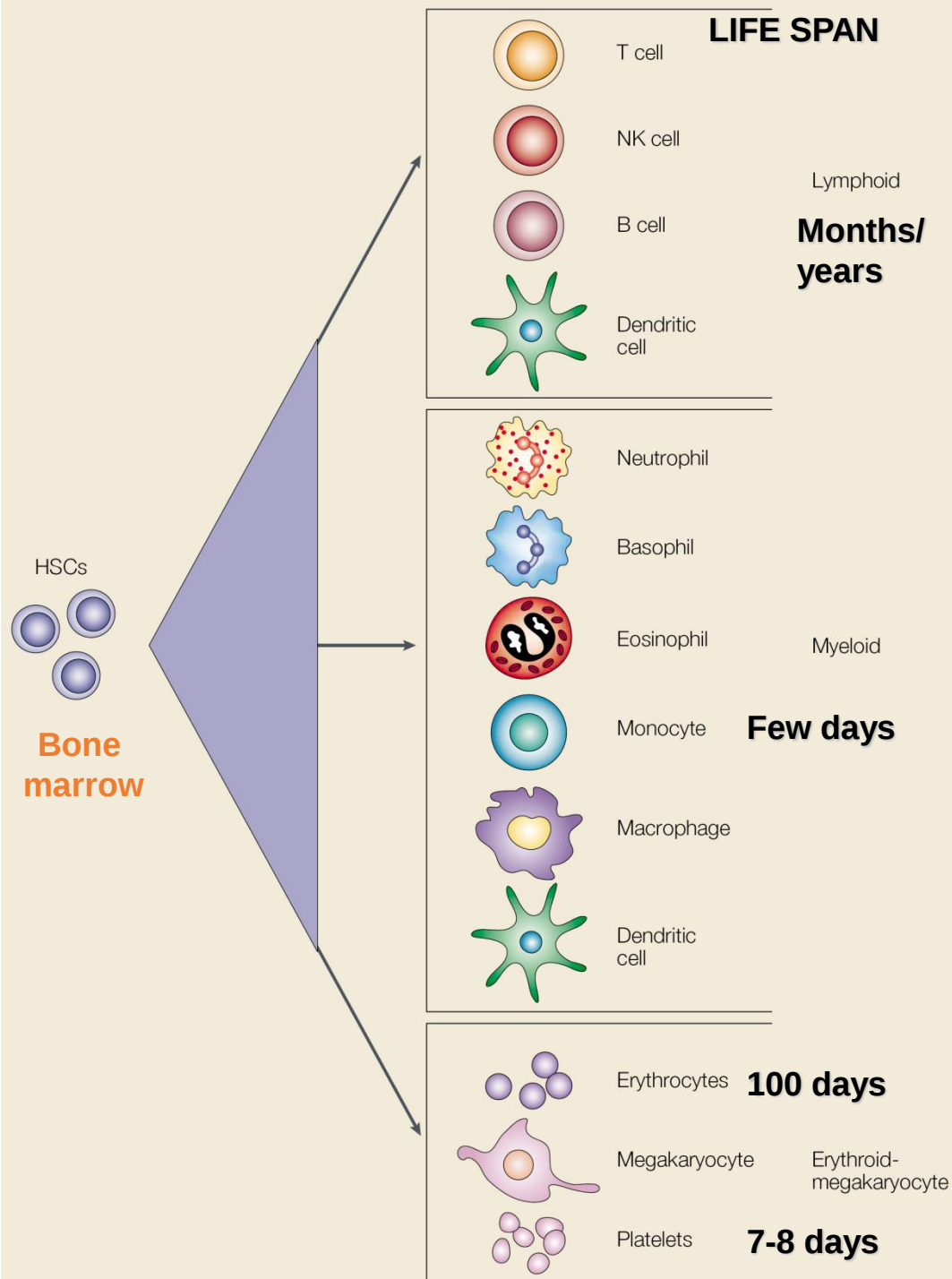
Cluster di Differenziamento (CD): i marcatori fenotipici

- 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).



Origine delle cellule del sistema immunitario





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

10^{12} cellule del sangue/giorno:

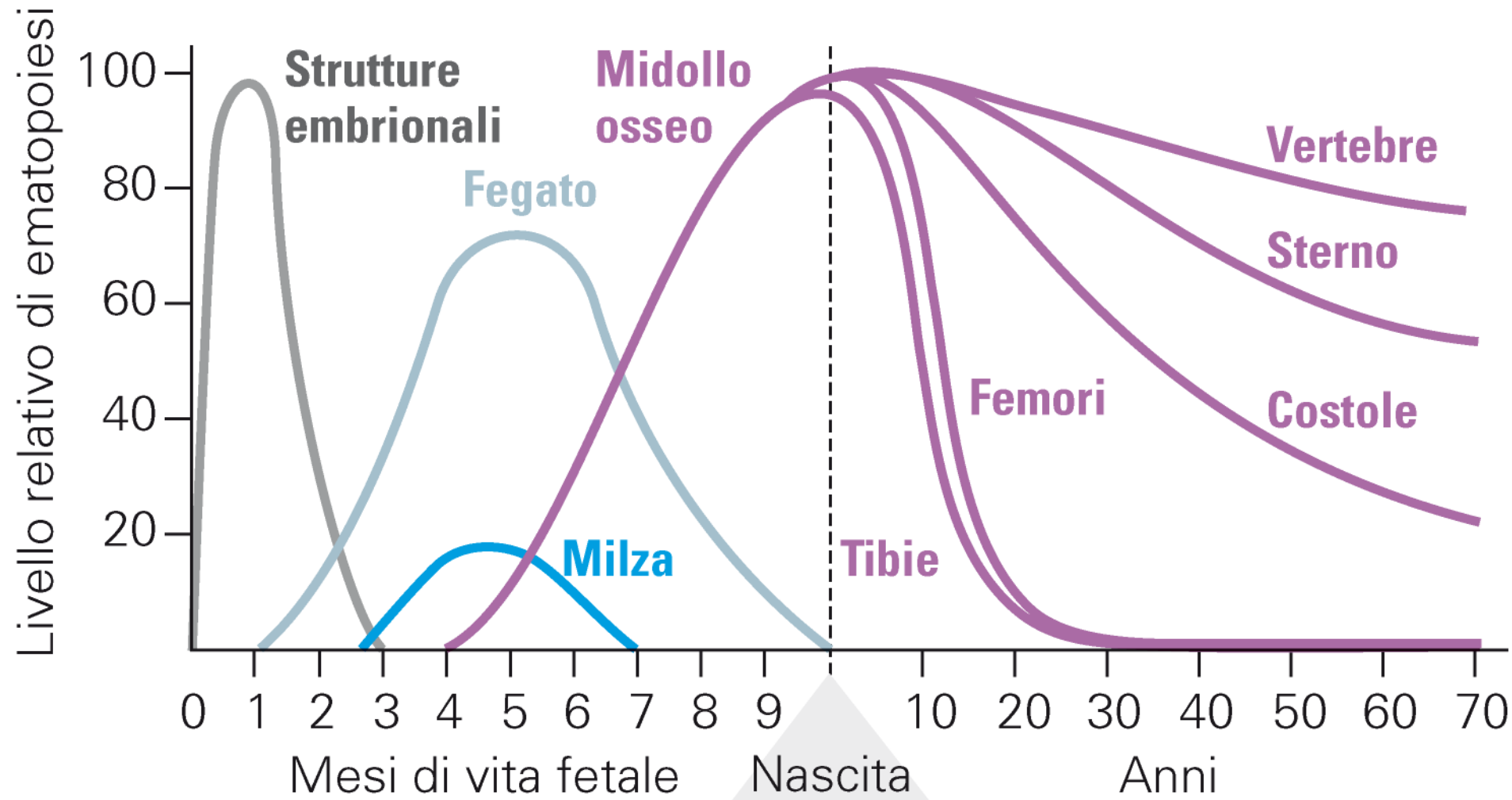
200×10^9 globuli rossi

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.

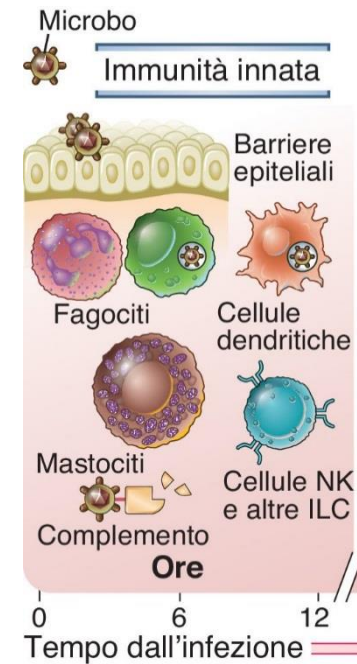
2) Risposta immunitaria **acquisita o adattativa**, che si attiva più lentamente e tardivamente. E' però capace di distinguere in maniera estremamente specifica le diverse molecole estranee, ed è in grado di rispondere ad esse in modo sempre più potente dopo contatti ripetuti (memoria immunologica).

Immunità innata

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

Reclutamento di altri leucociti
e infiammazione

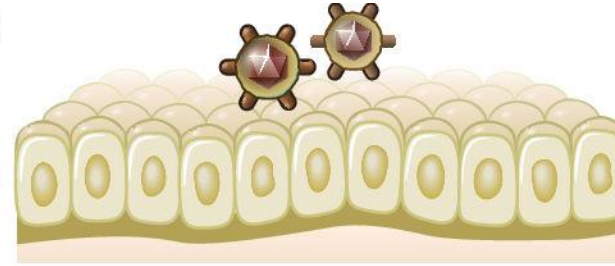
Blocco dell'infezione



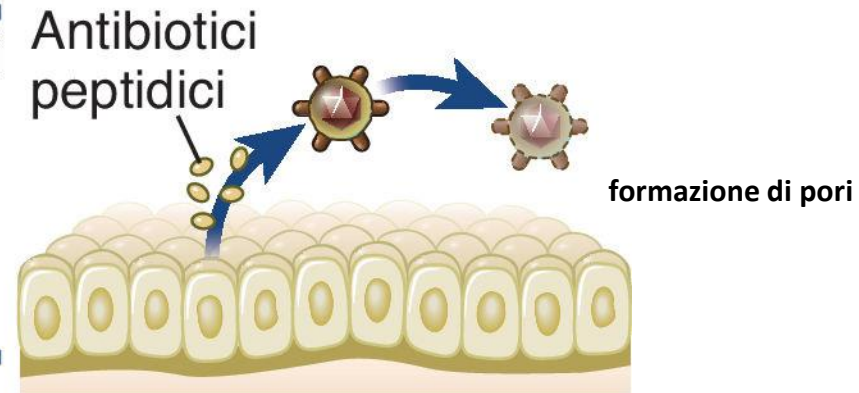
Assenza di memoria
Bassa specificità

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

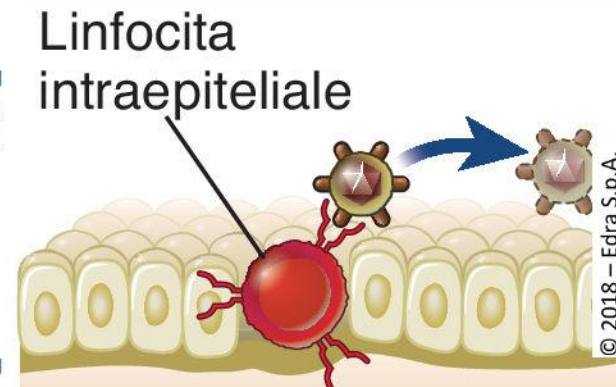
Barriera fisica
alle infezioni



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



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



Quali sono le porte dell'invasione?

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

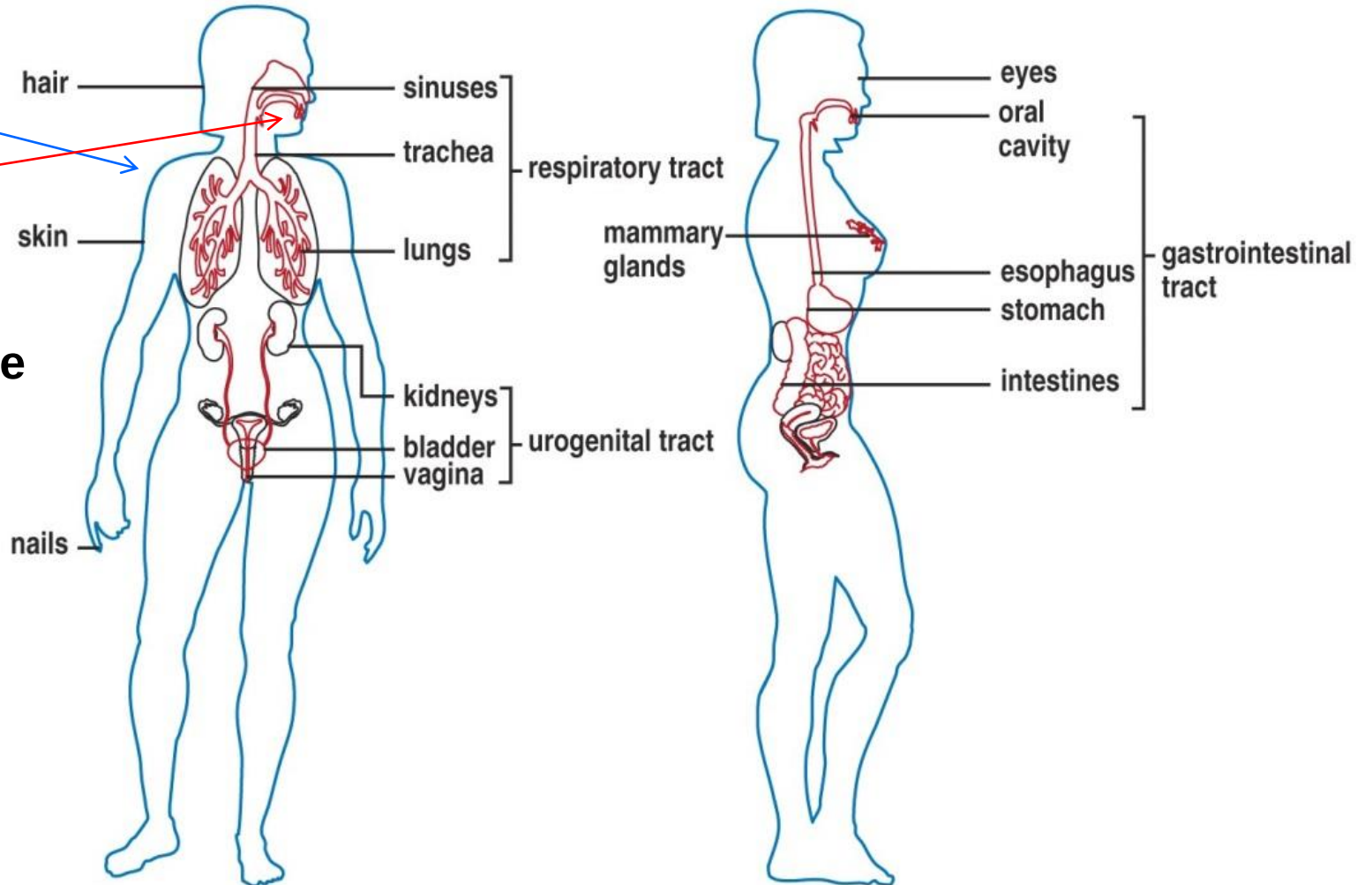
La **cute**

Le **mucose**:

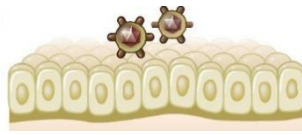
app. respiratorio

app. urogenitale

app. gastrointestinale



LE BARRIERE EPITELIALI sono Il primo fronte delle difese immunitarie!



- **Epiteli di rivestimento:** barriera fisica che ostacola l'entrata dei patogeni.
- **Epiteli interni (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.
- **Sostanze chimiche antimicrobiche:** prodotte dalle cellule epiteliali e 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; 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.

TABLE 3-2 Some antimicrobial peptides		
Peptide	Typical producer species*	Typical microbial ac
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

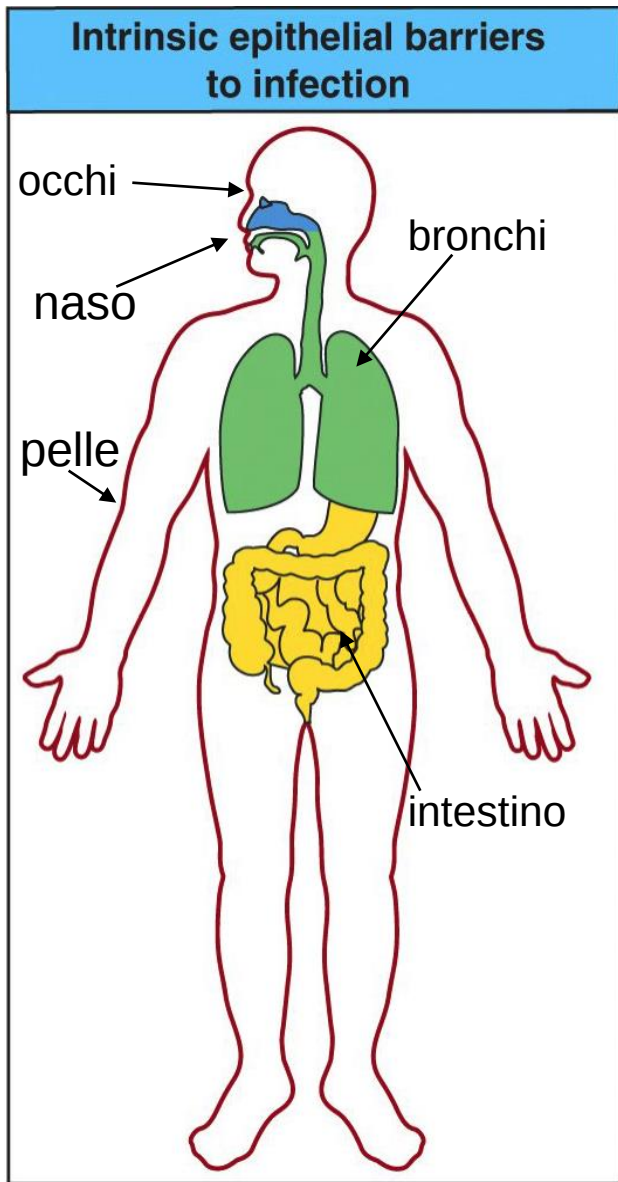
OUR MICROBIAL ENVIRONMENT

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 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.

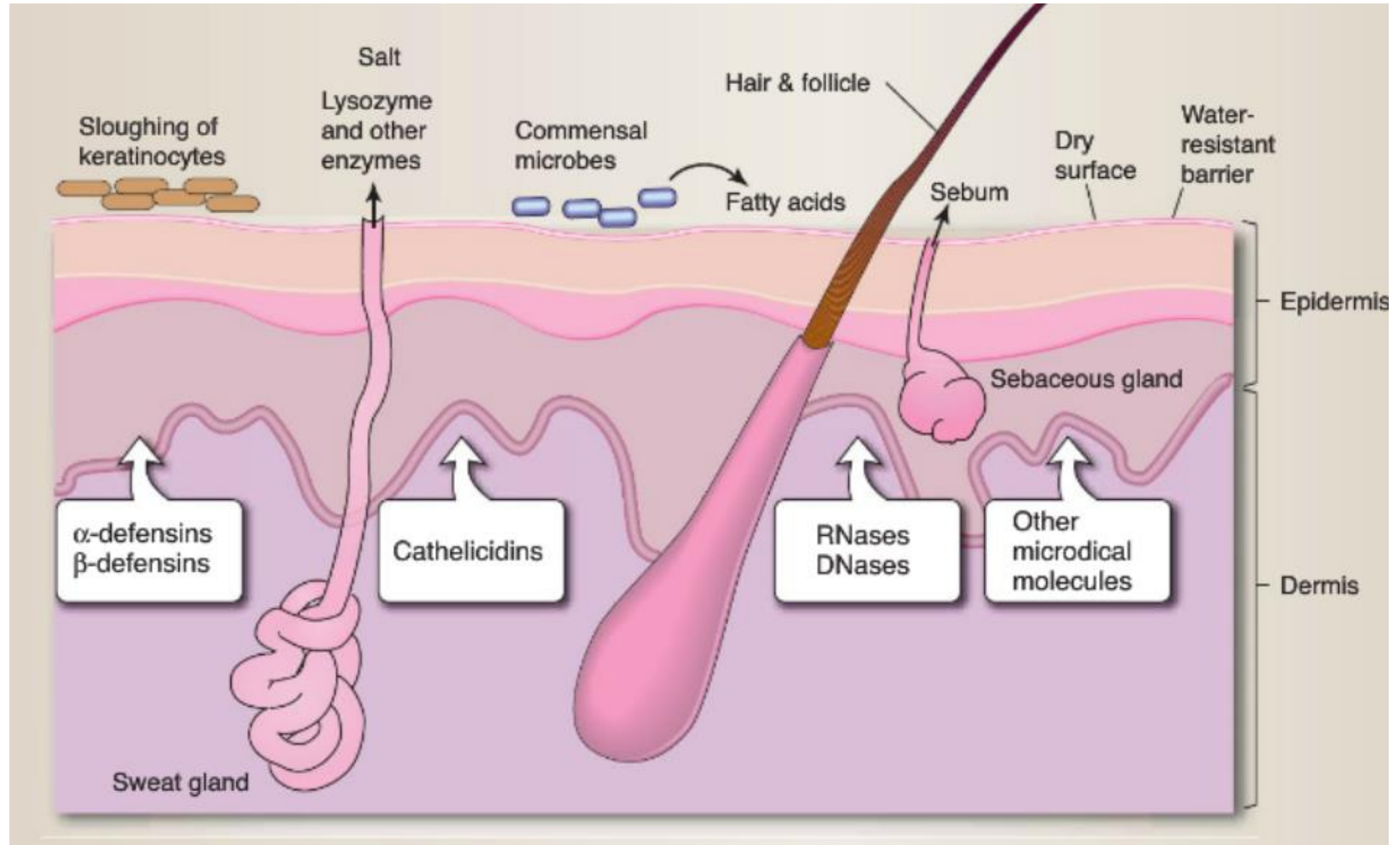
Inoltre la maggior parte delle superfici epiteliali è associata ad una normale **flora batterica** che compete con i patogeni per il nutrimento e per i siti di attacco sulle cellule epiteliali.



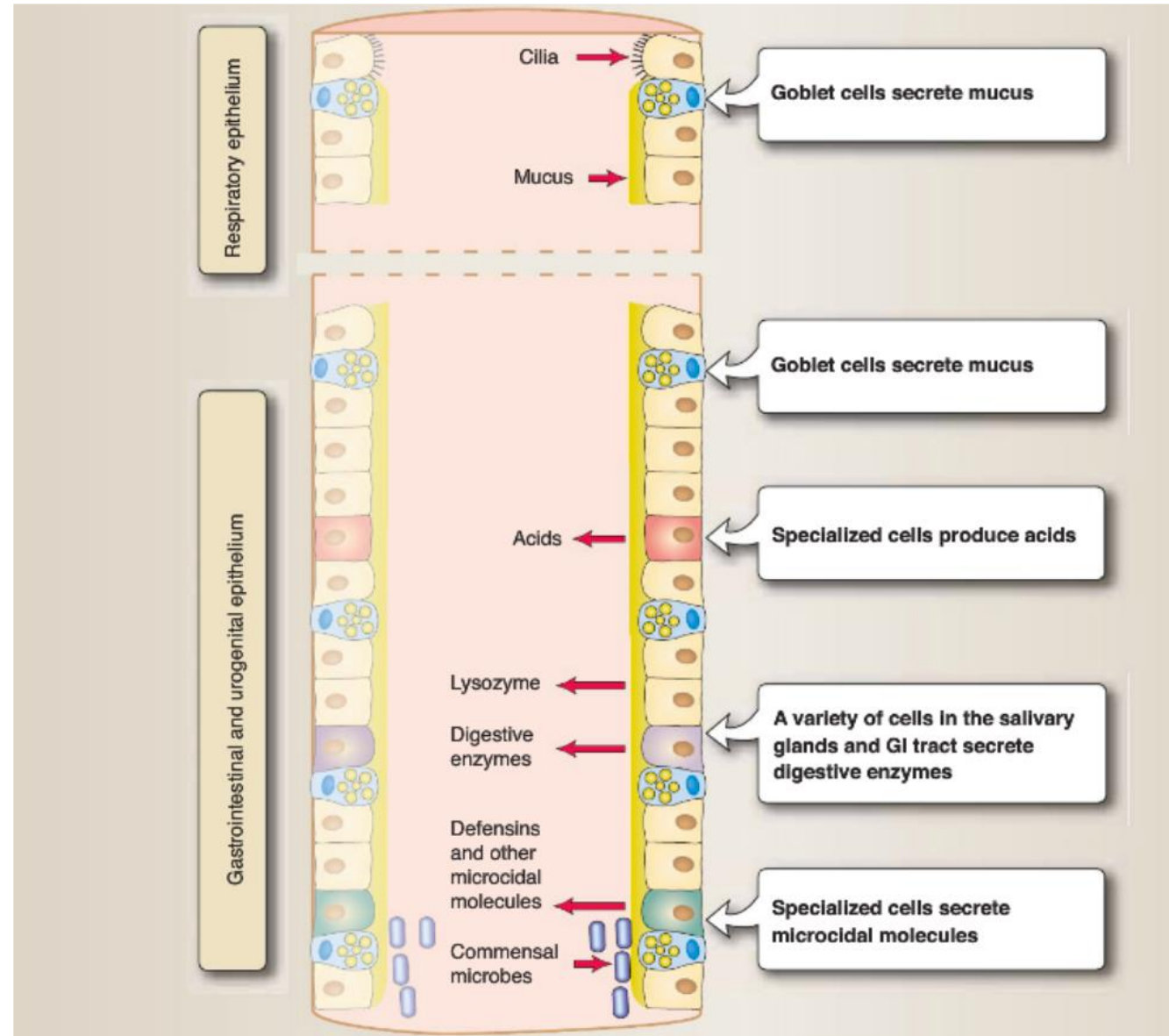
Molte barriere chimiche, fisiche e biologiche impediscono ai patogeni di attraversare gli epiteli e colonizzare i tessuti

	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

I meccanismi di difesa della pelle

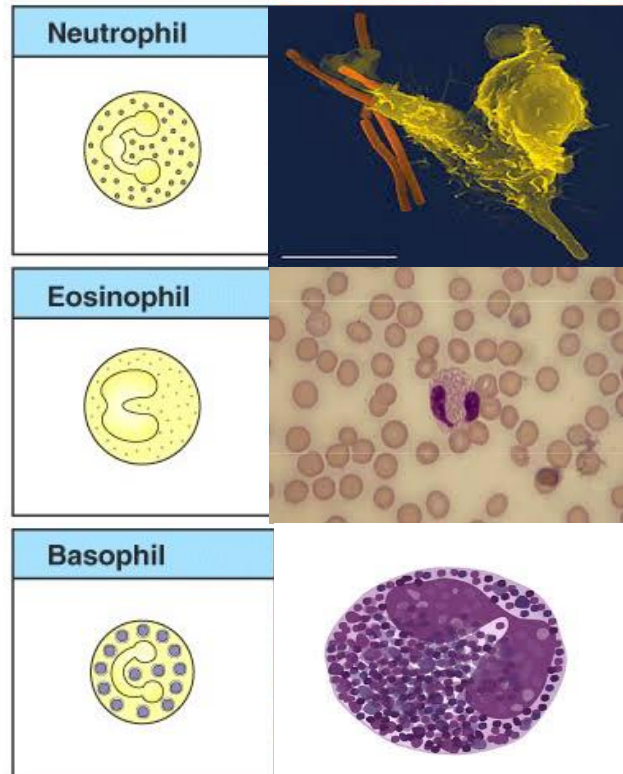


I meccanismi di difesa delle mucose

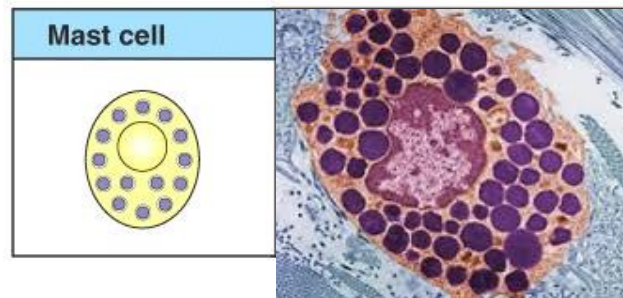


LE CELLULE DELL'IMMUNITA' INNATA

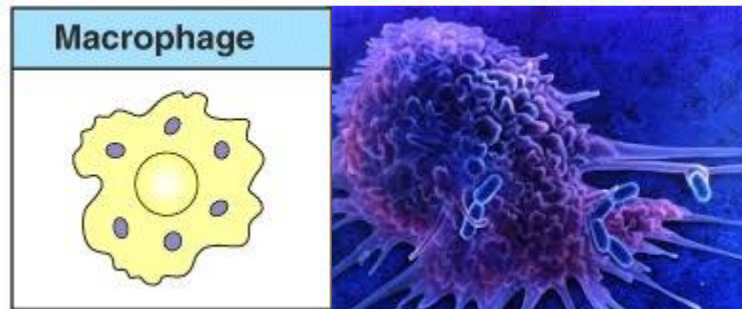
I GRANULOCITI



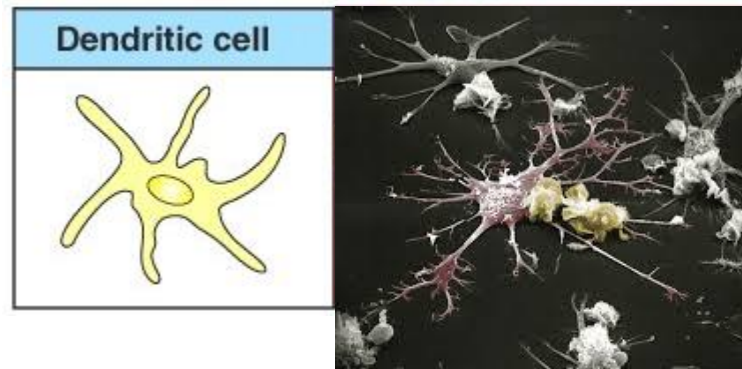
I MASTOCITI



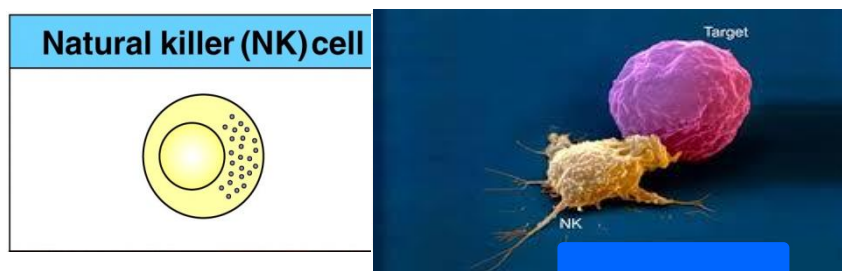
I MACROFAGI (e monociti)



LE CELLULE DENDRITICHE

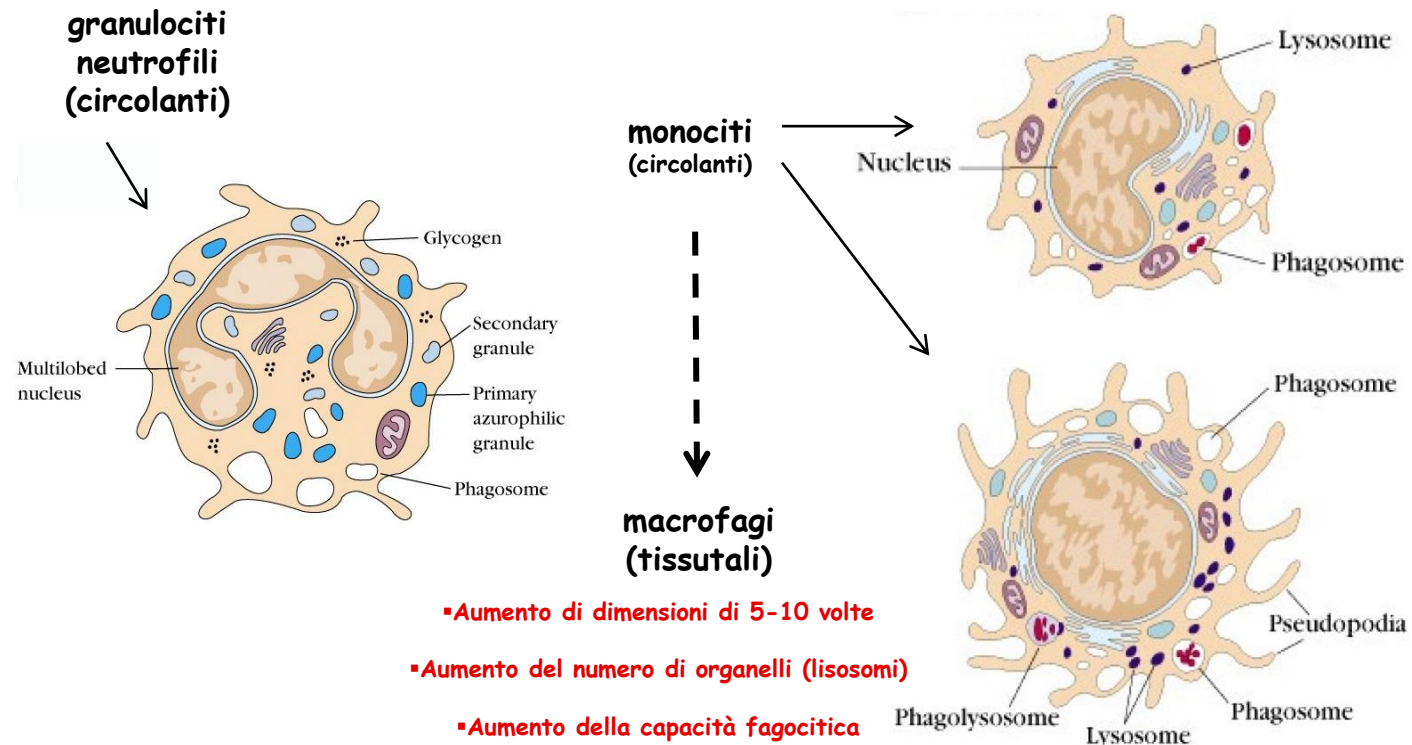
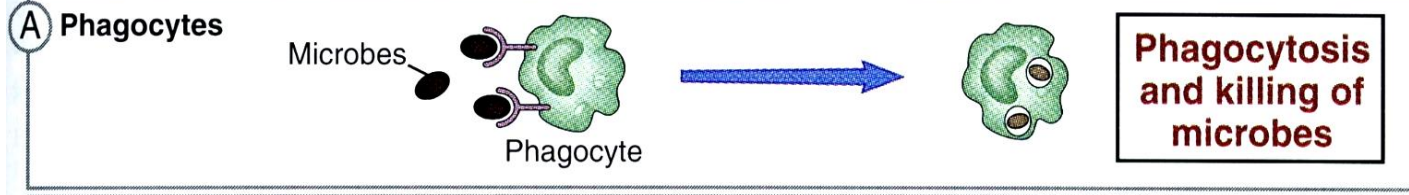
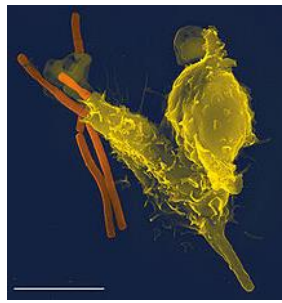


LE CELLULE NATURAL KILLER (NK)



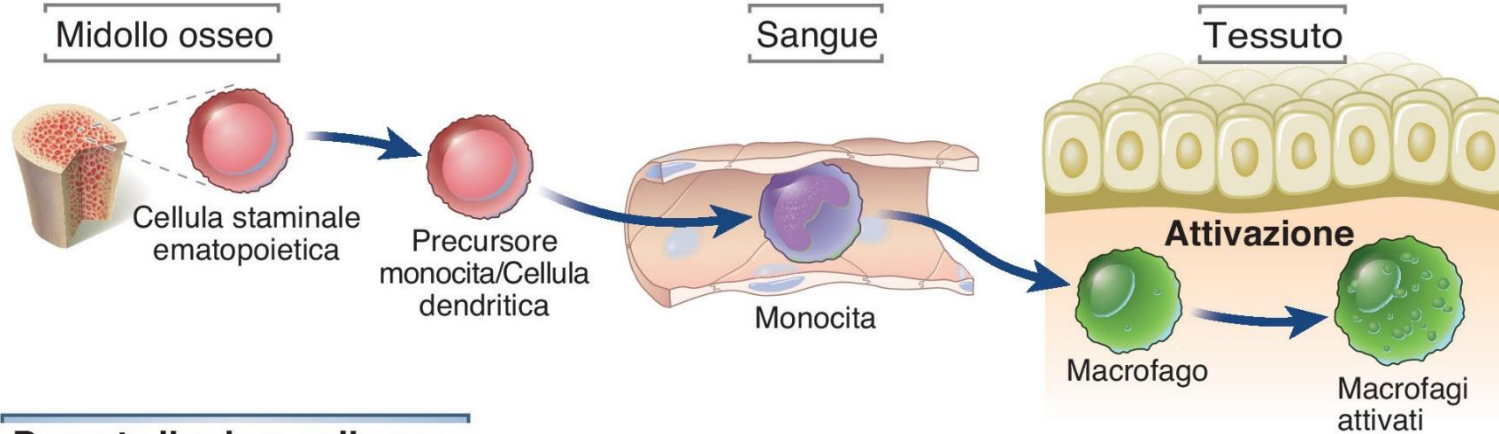
Le cellule effettrici dell'immunità innata: i fagociti

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



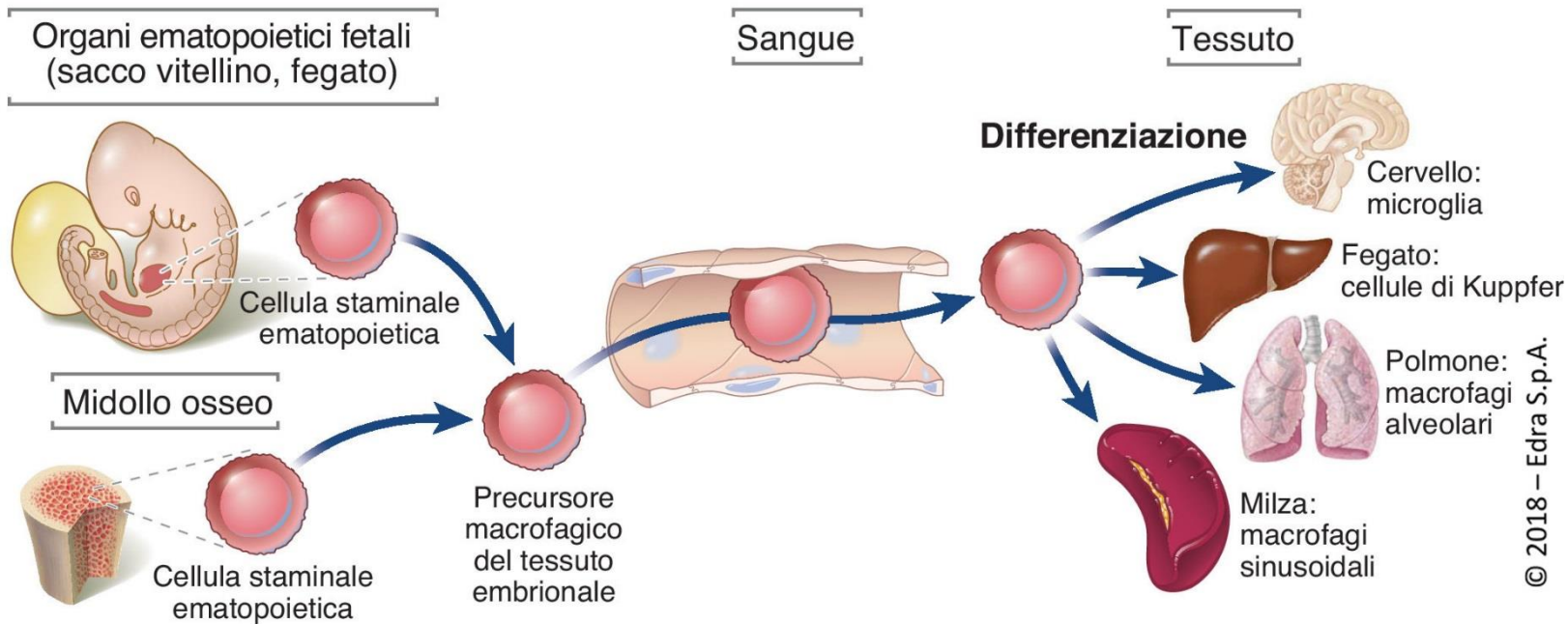
La maturazione dei monociti e dei macrofagi

Nell'omeostasi dell'adulto e nelle reazioni infiammatorie



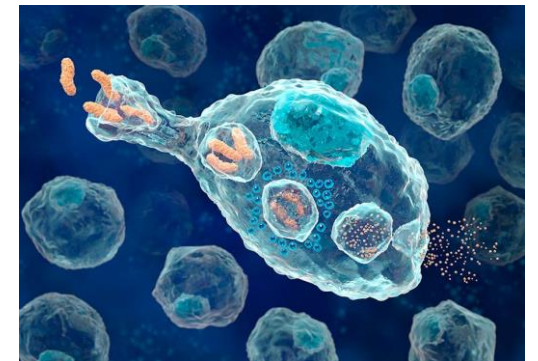
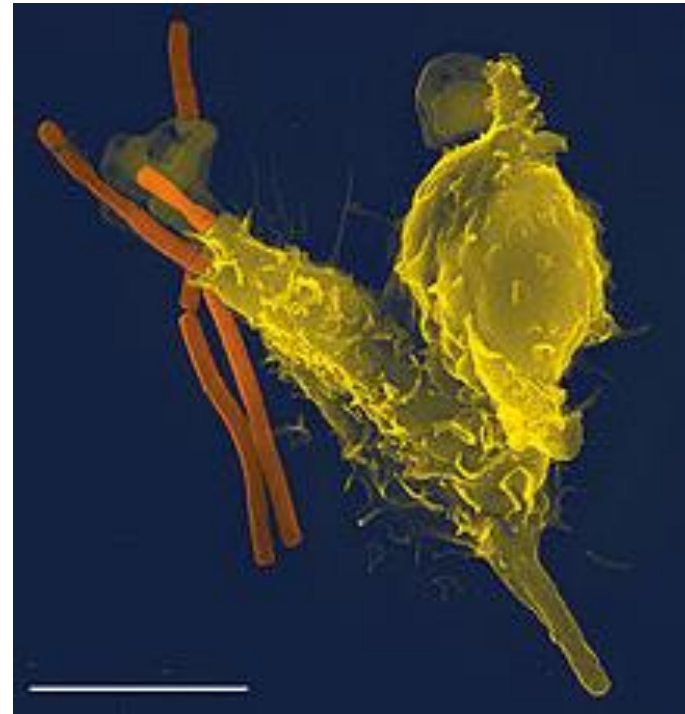
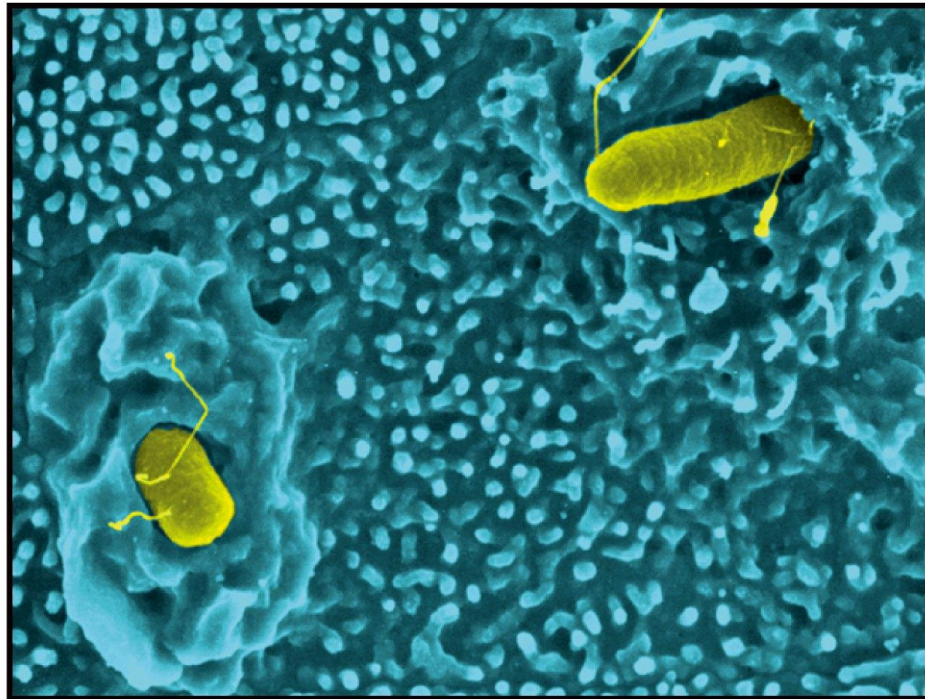
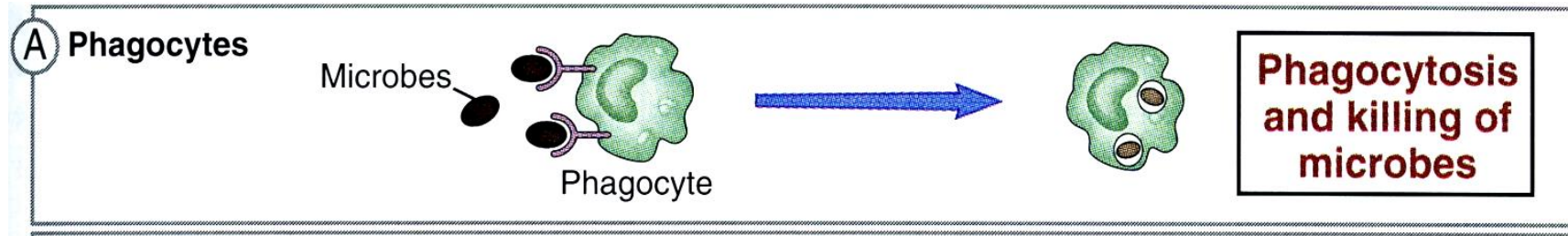
Durante il primo sviluppo

Organi ematopoietici fetali (sacco vitellino, fegato)



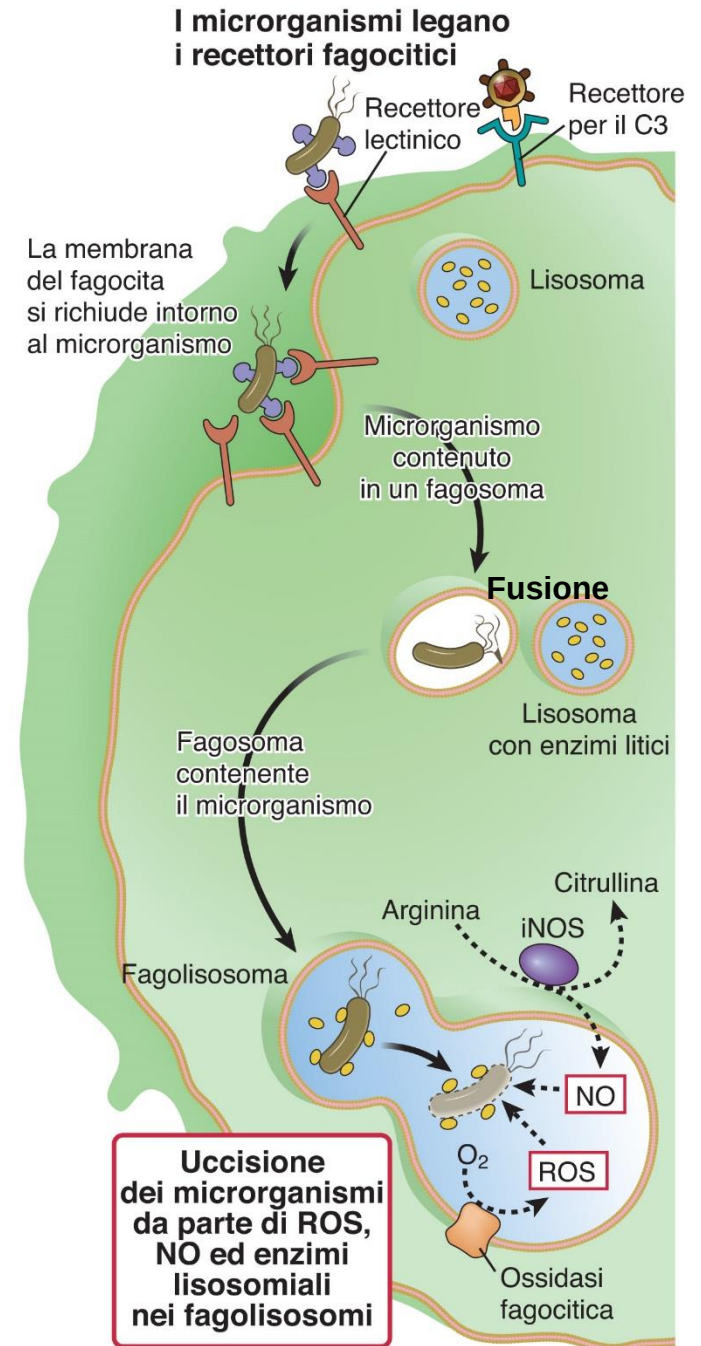
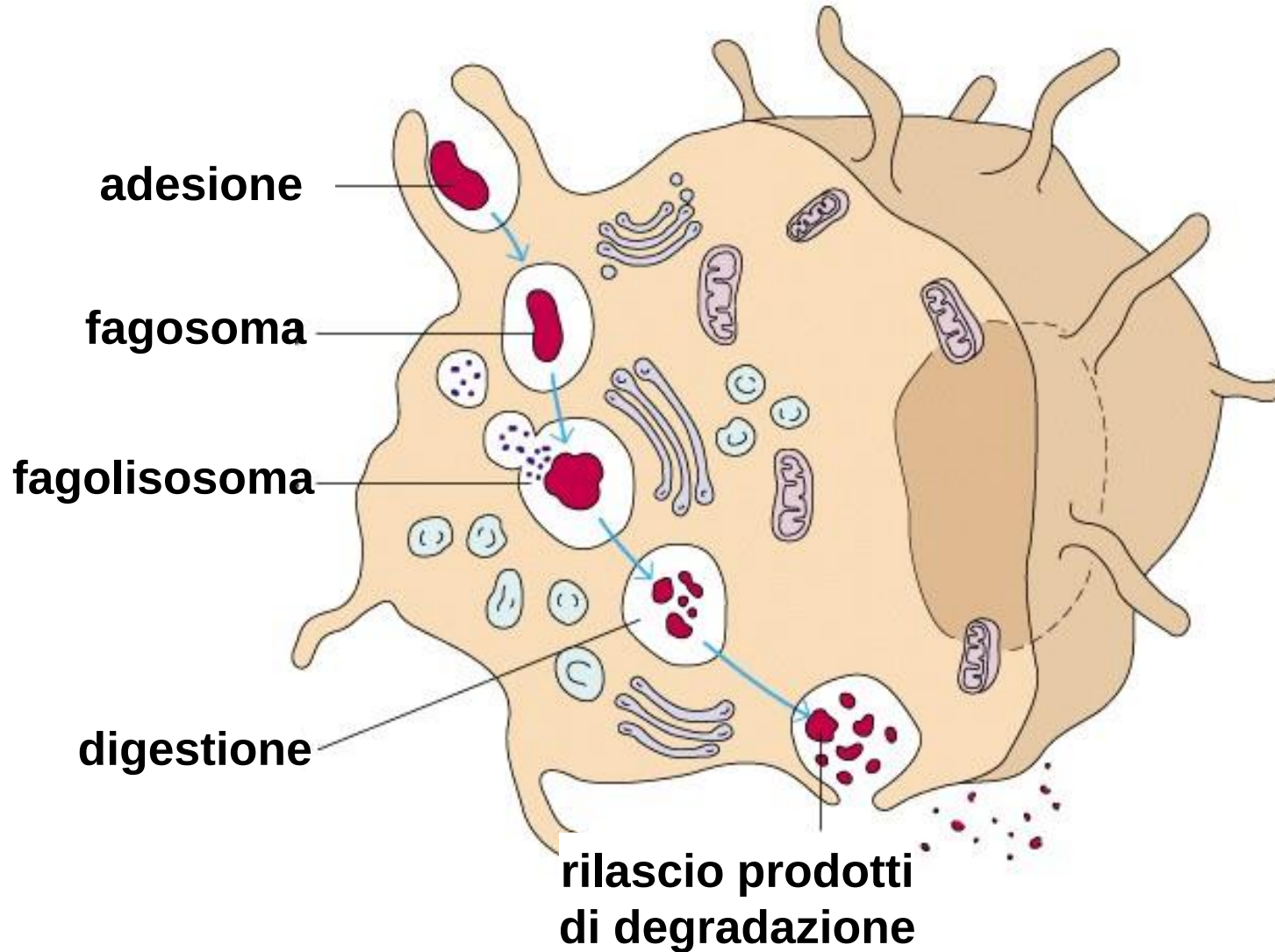
© 2018 – Edra S.p.A.

La fagocitosi



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

FAGOCITOSI E UCCISIONE INTRACELLULARE DI MICROBI

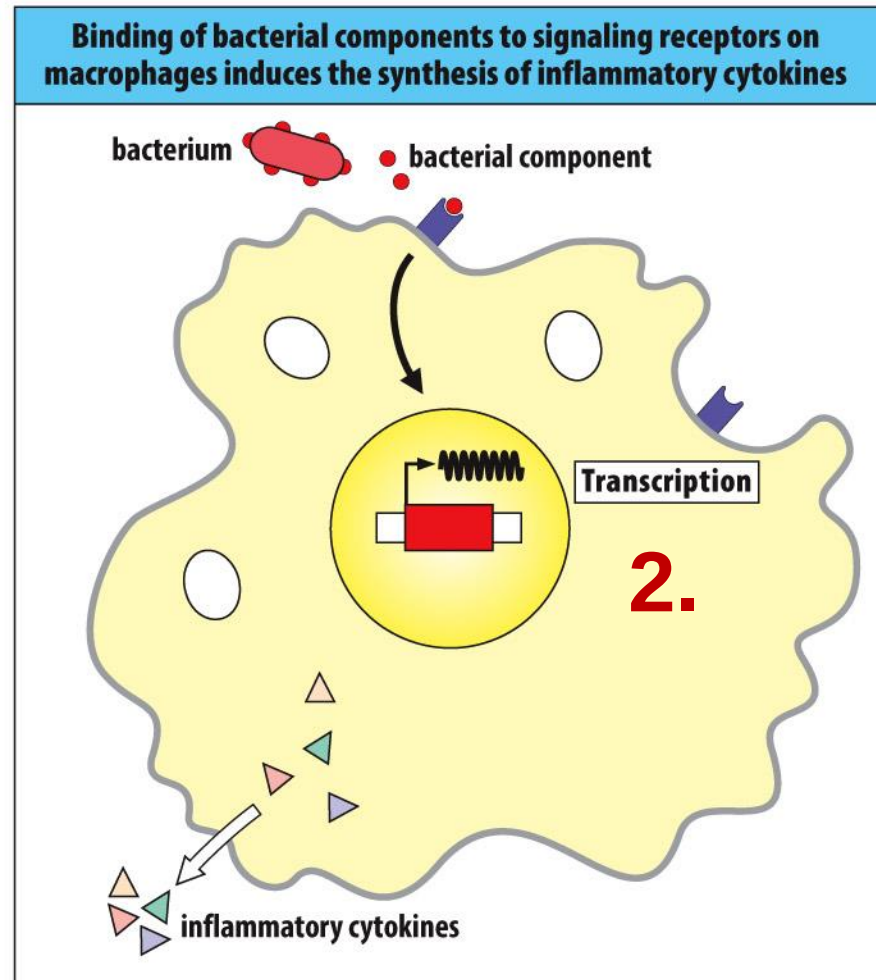
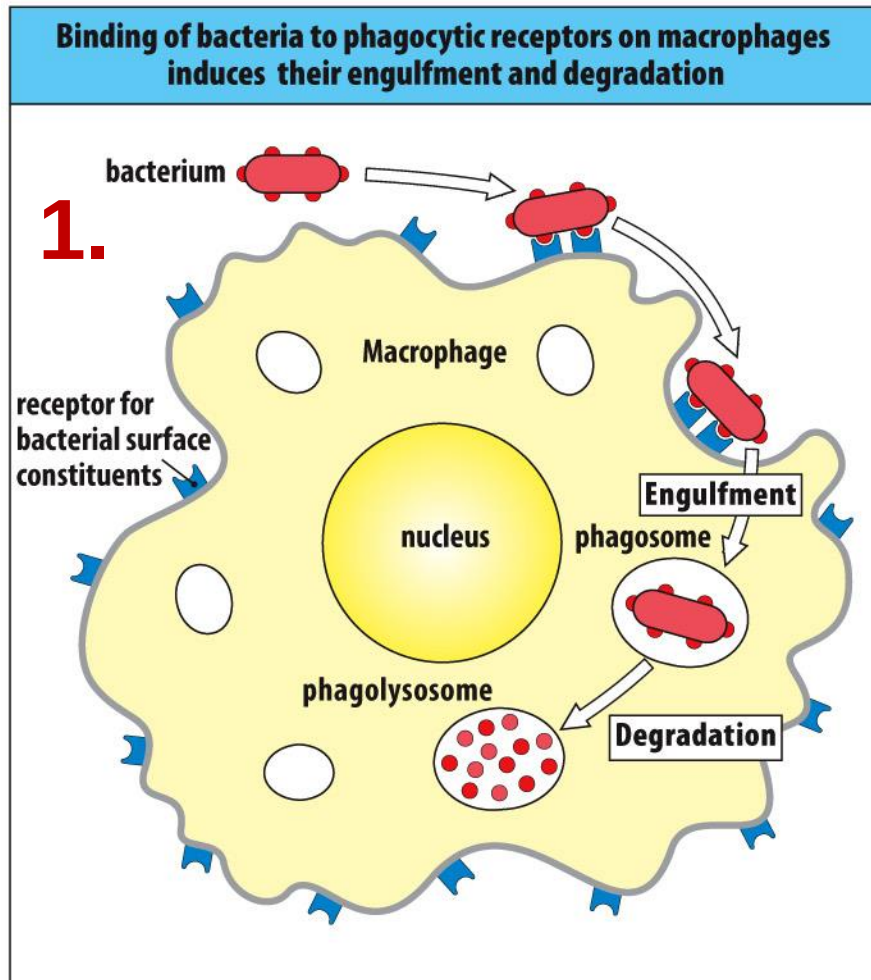


Mediatori dell'attività antimicrobica e citotossica di macrofagi e neutrofili

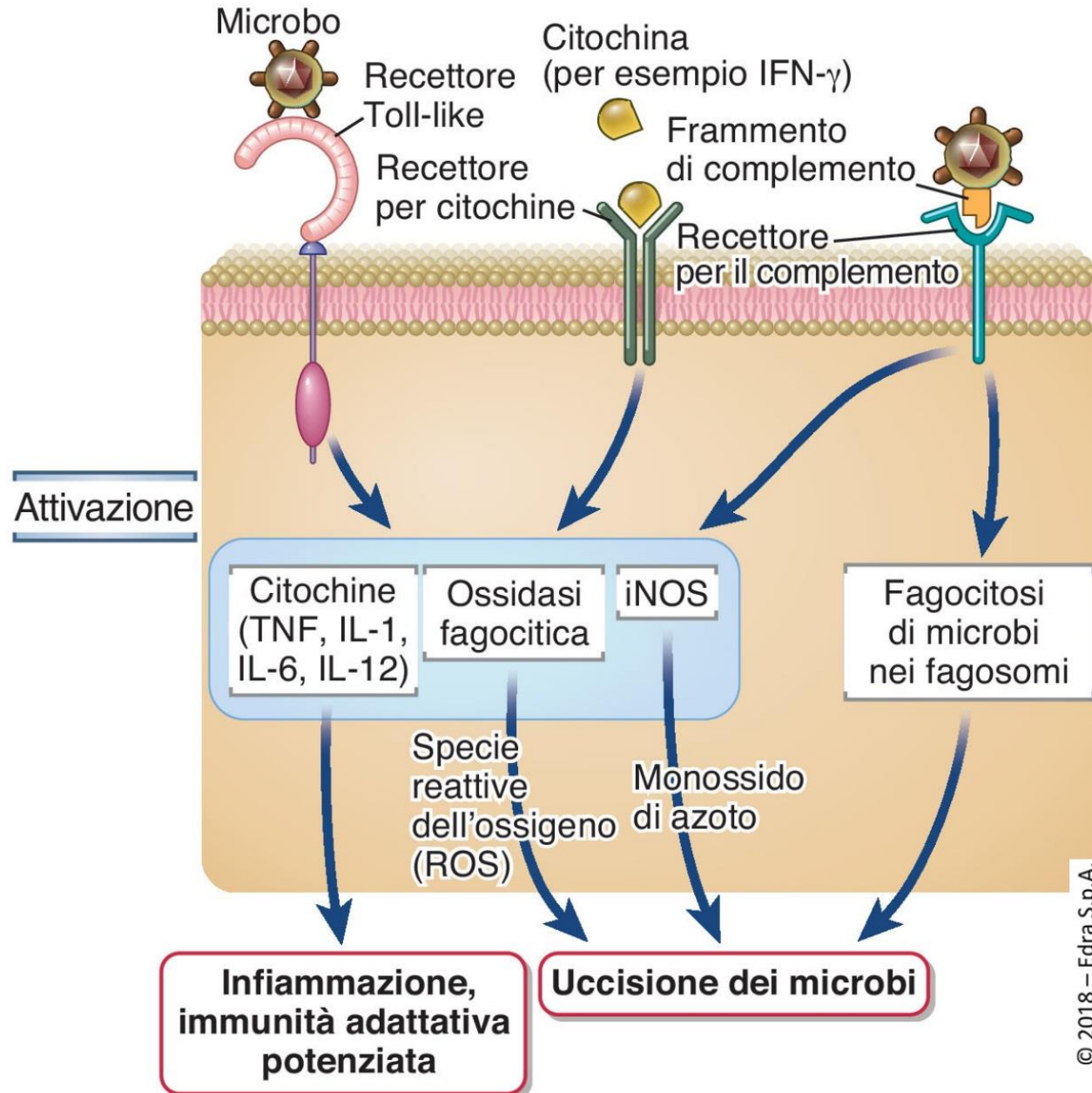
Uccisione ossigeno-dipendente	Uccisione ossigeno-indipendente
<u>Intermedi reattivi dell'ossigeno</u> Anione superossido Radicale ossidrilico Perossido di idrogeno Anione ipoclorito	Defensine Fattore di necrosi tumorale α (TNF- α , solo macrofagi) Lisozima Enzimi idrolitici Proteine cationiche Lattoferrina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



Le funzioni dei macrofagi



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.

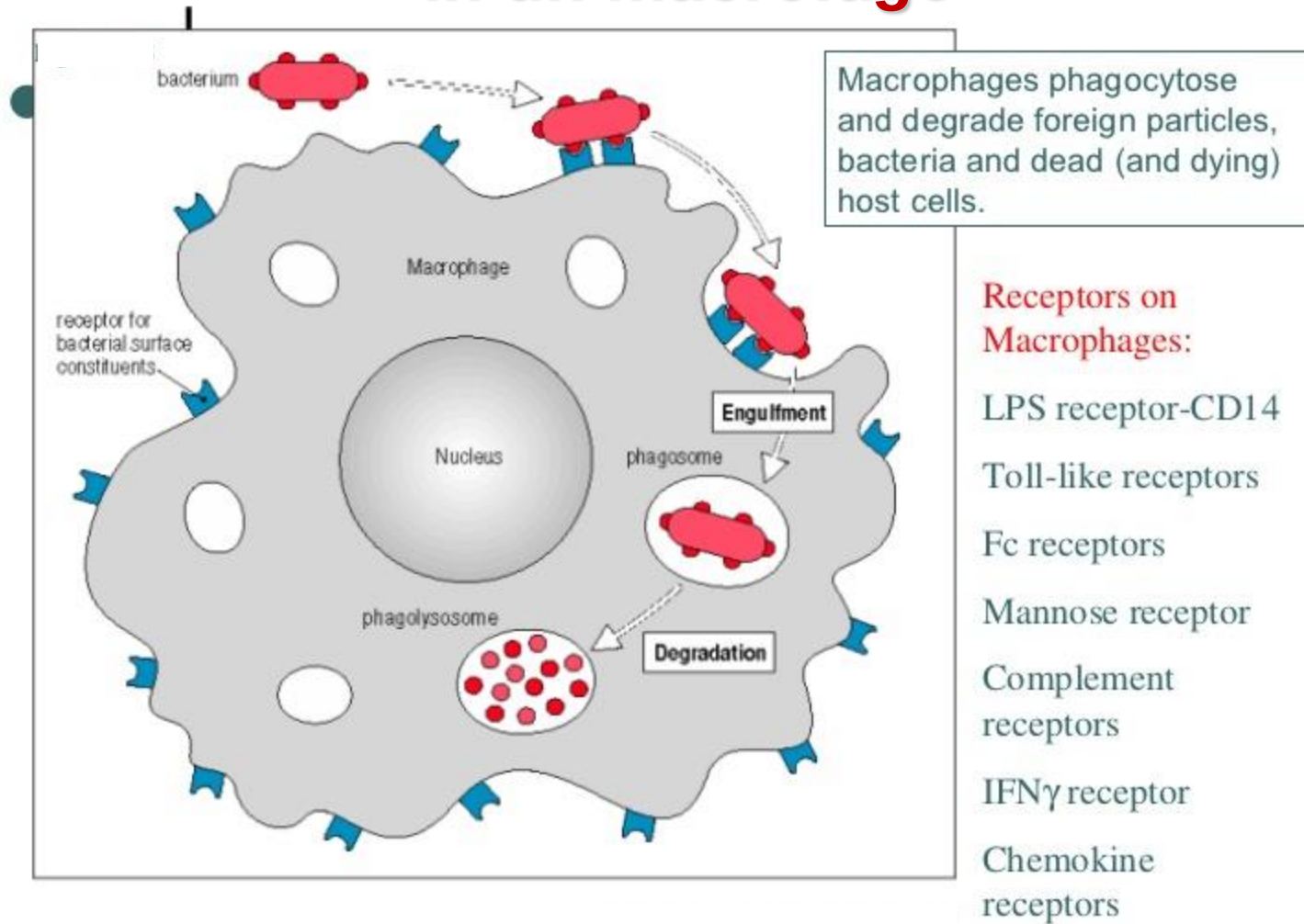
TABLE 2.2 Distinguishing Properties of Neutrophils and Macrophages

	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

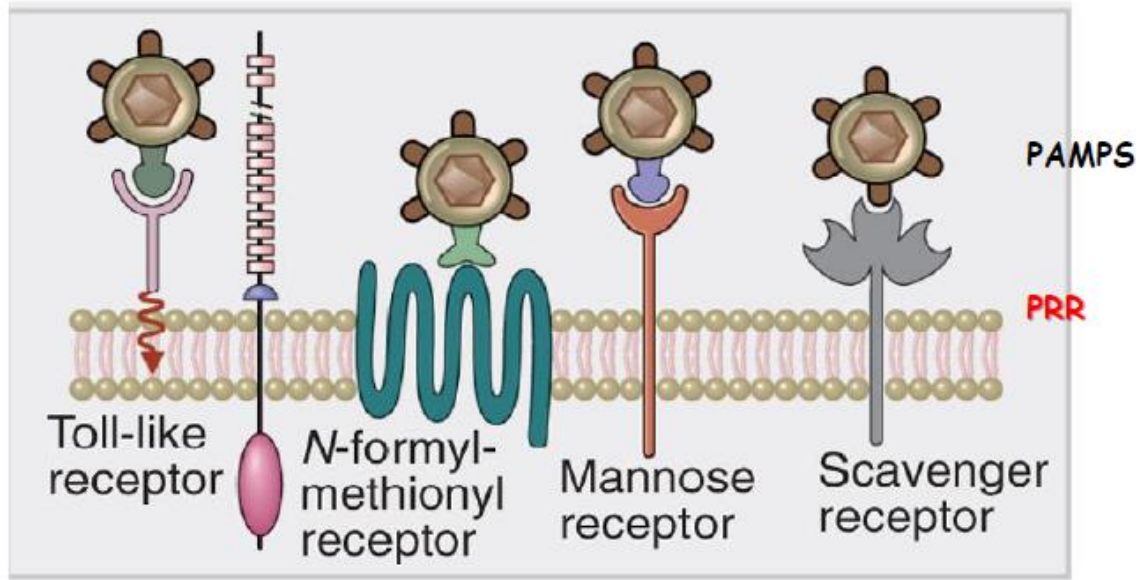
This table lists the major differences between neutrophils and macrophages. The reactions summarized above are described in the text. Note that the two cell types share many features, such as phagocytosis, chemotaxis, and ability to migrate through blood vessels into tissues. *HSC*, hematopoietic stem cells; *iNOS*, inducible nitric oxide synthase; *NET*, neutrophil extracellular traps.

Fonte: Abbas A.

Esempi di meccanismi per catturare l'antigene in un macrofago

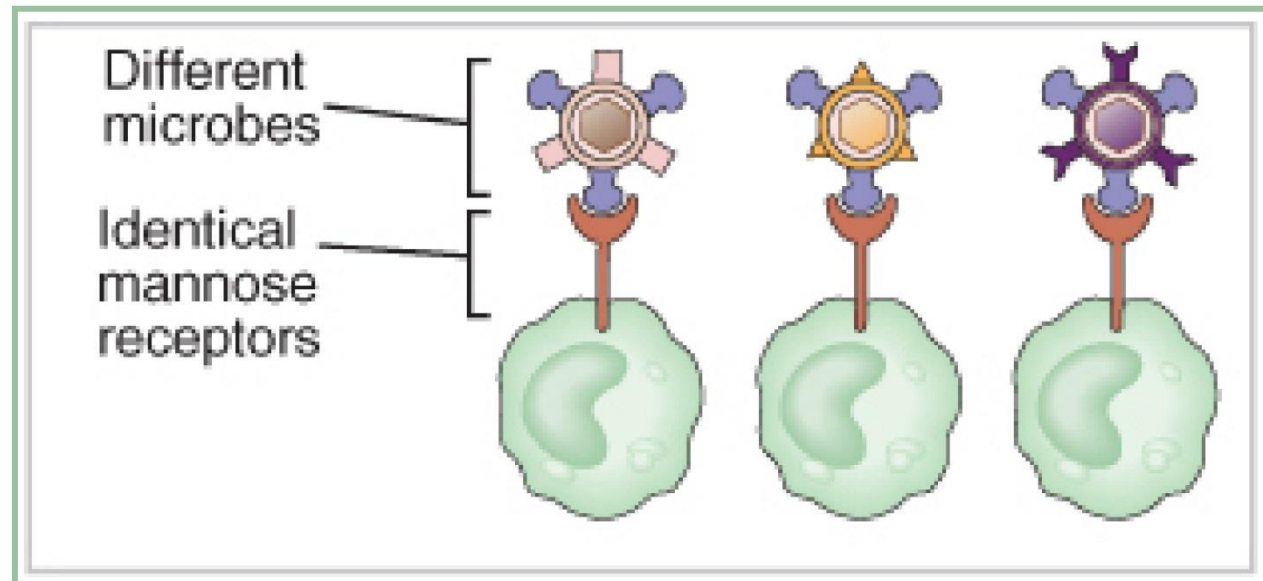


Come fanno le cellule dell'IMMUNITA' INNATA a riconoscere i patogeni?

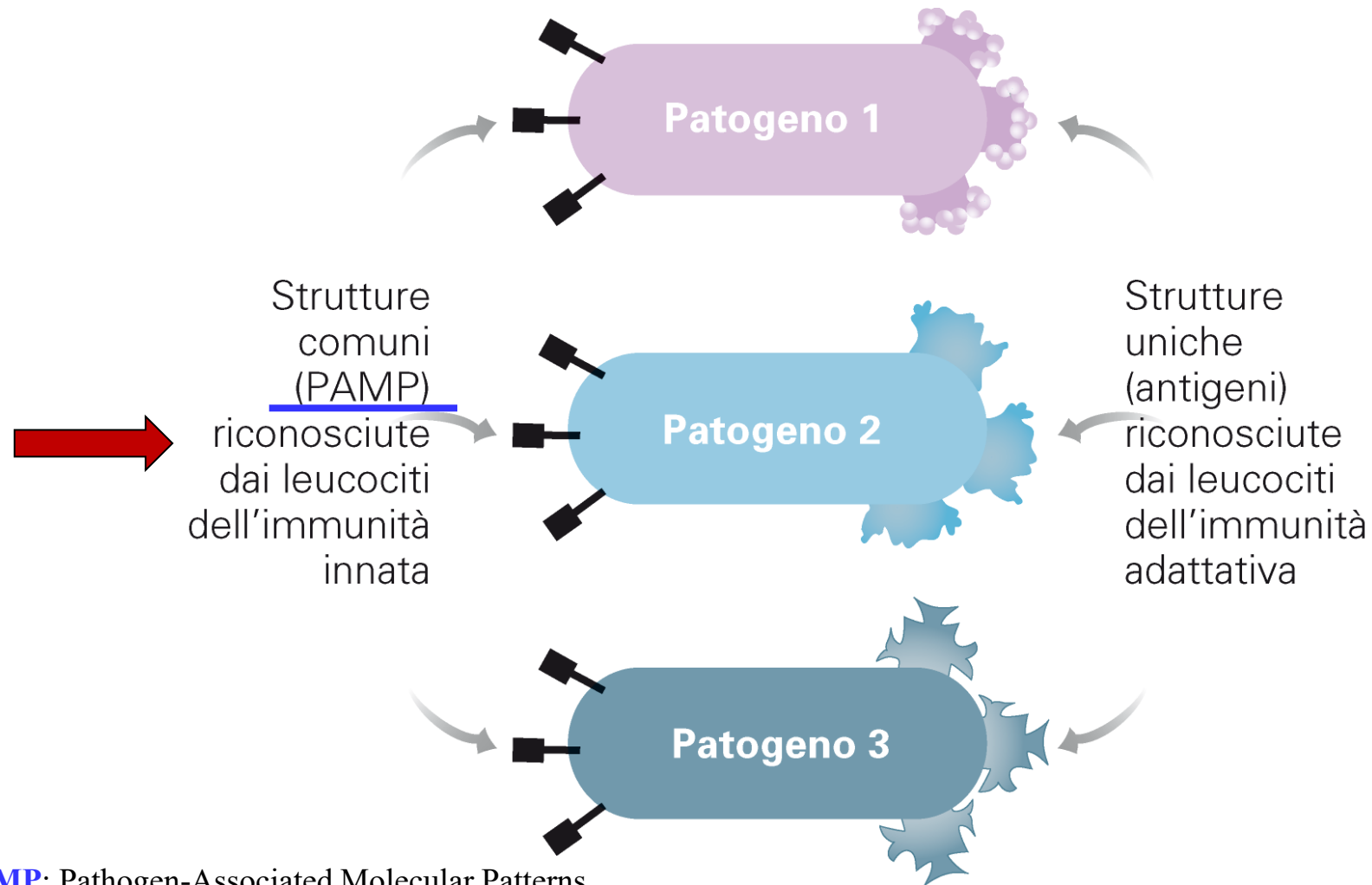


Attraverso un numero limitato di recettori innati, che hanno una **specificità limitata**, i **PRR** (**P**attern **R**ecognition **R**eceptors):

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

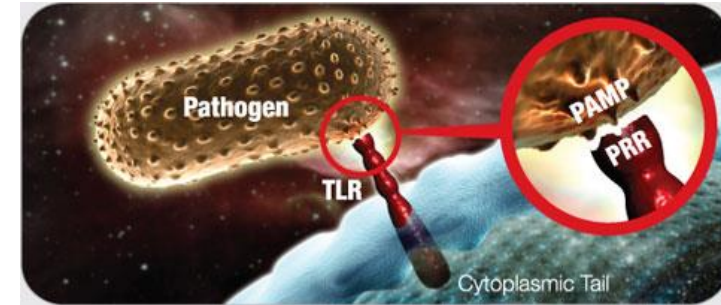


Strutture molecolari riconosciute durante le risposte immunitarie innate e adattative: PAMP e PRR



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

Recettori **PRR**, 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)

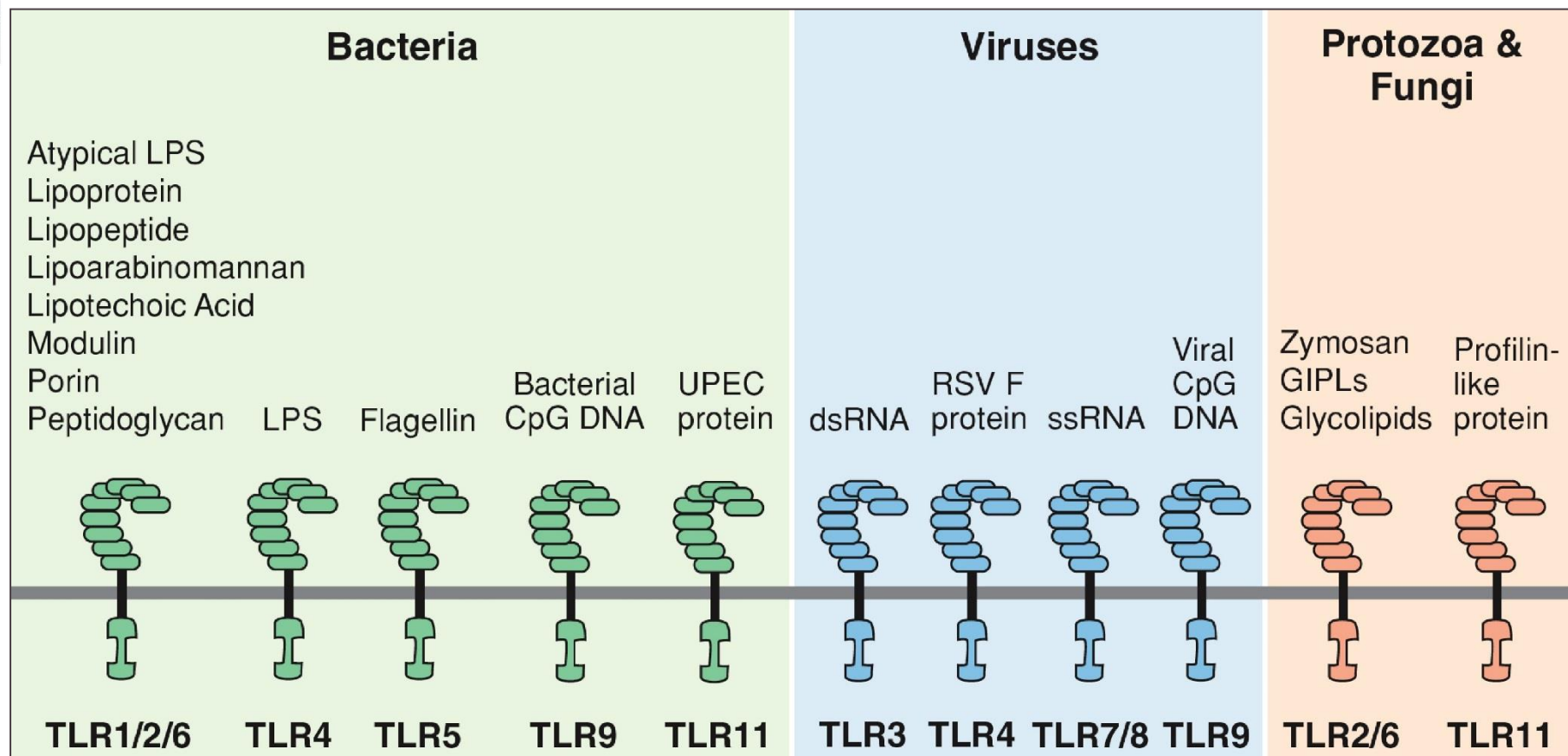
Toll-like receptors

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)

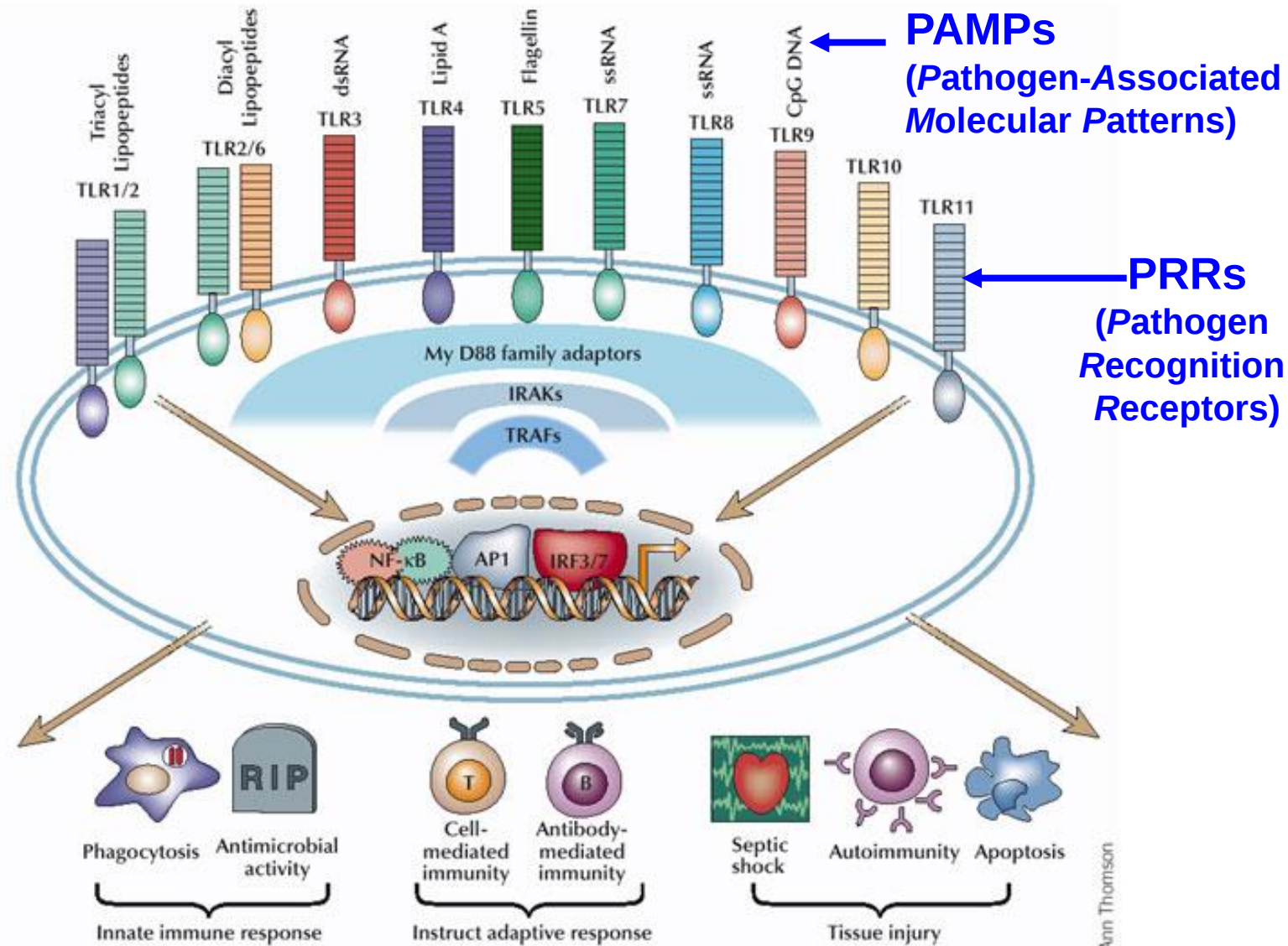


TLRs (i recettori)

Lemaitre et al
Cell 1996

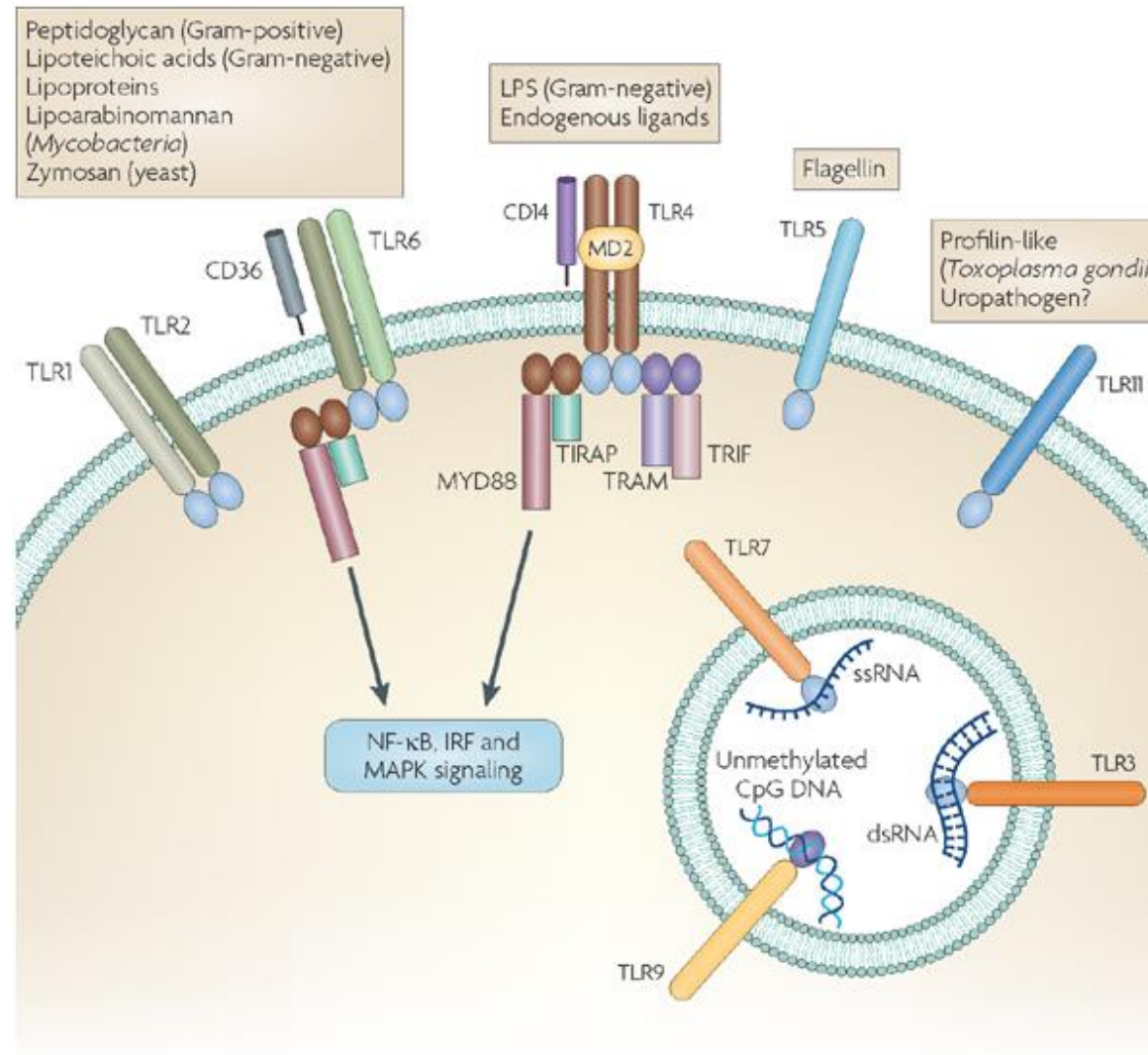
La famiglia dei recettori Toll-like (TLR) nell'Uomo

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



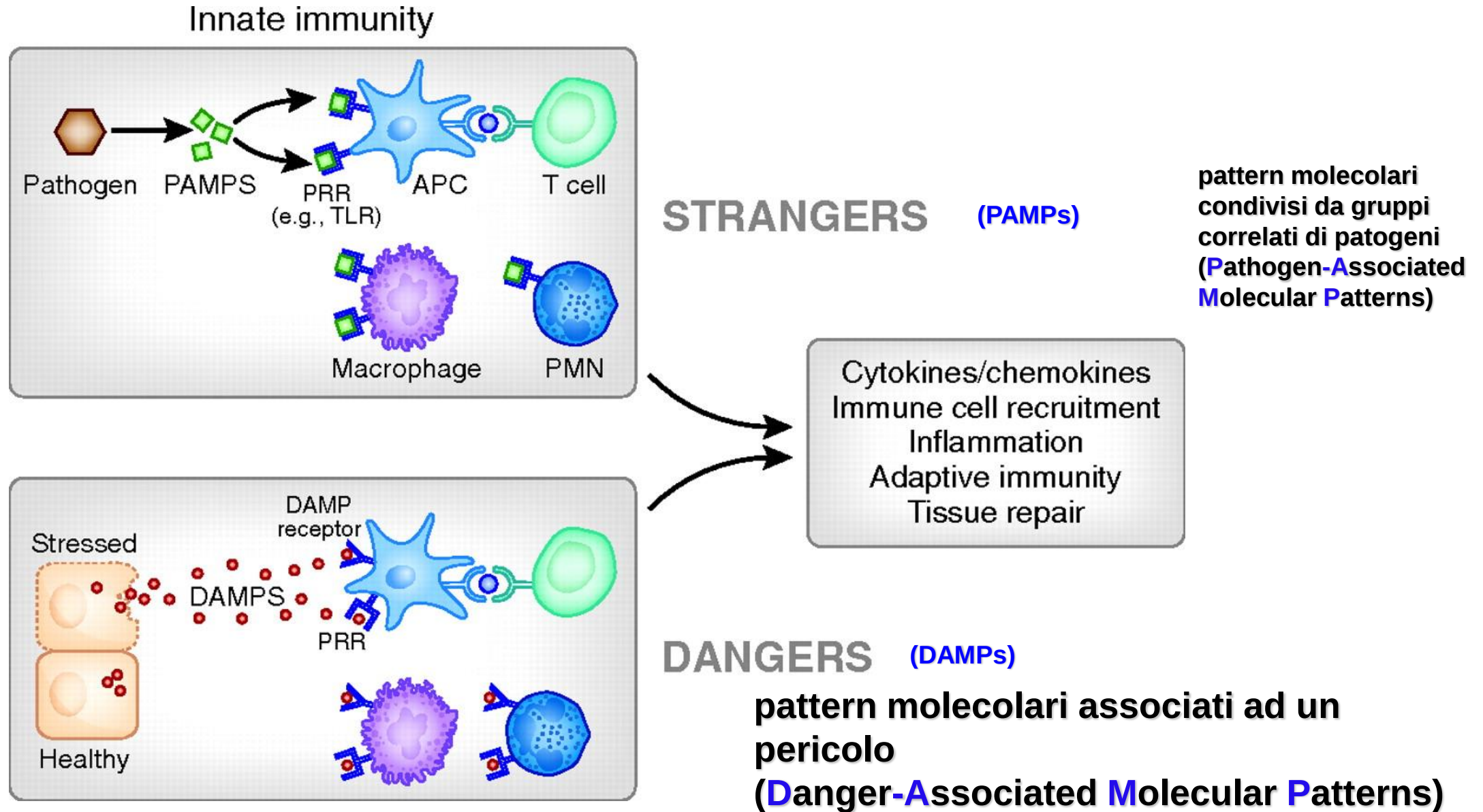
La famiglia dei recettori Toll-like (TLR) nell'Uomo

(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		
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

Non solo PAMPs, ma anche DAMPs!



Ricordate: non solo PAMPs, ma anche DAMPs!

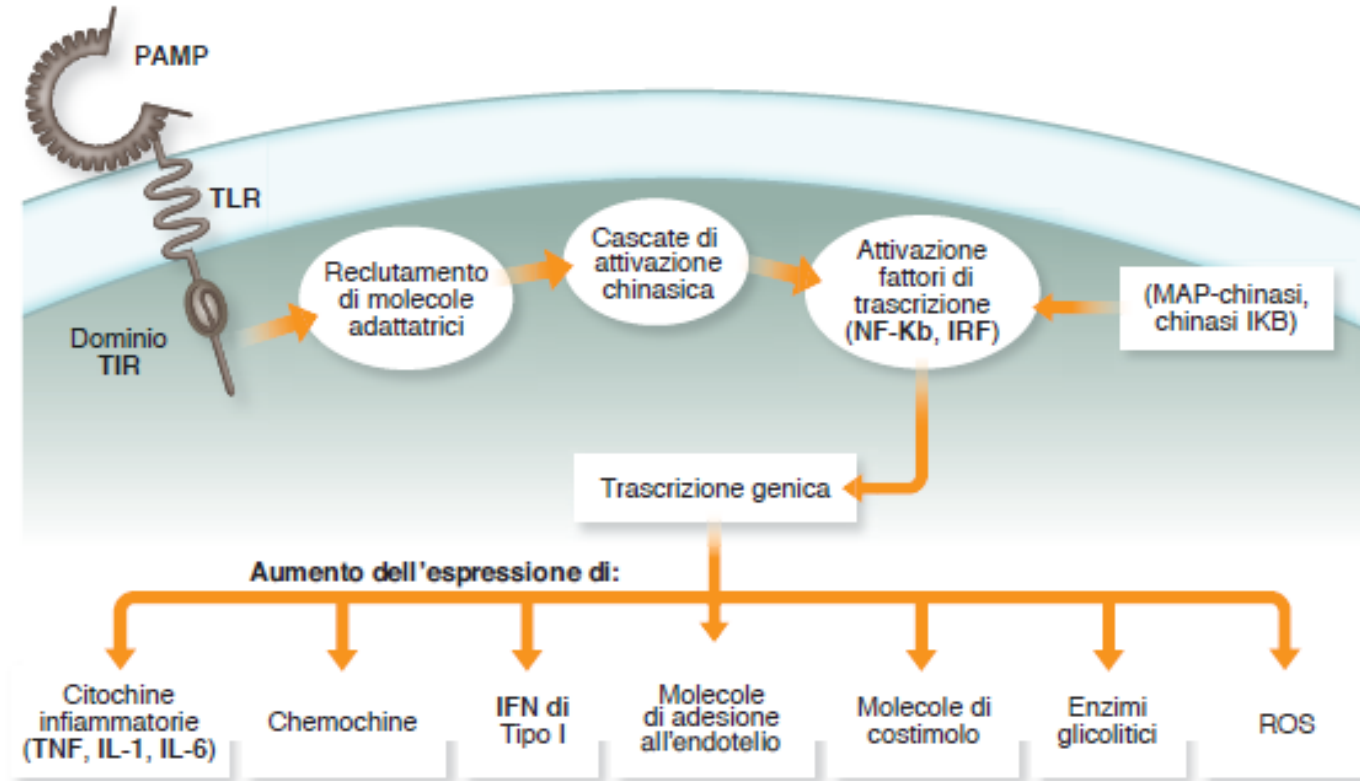
Table 1 Other DAMPs, their specific receptors, and possible immune-potentiating effects.

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

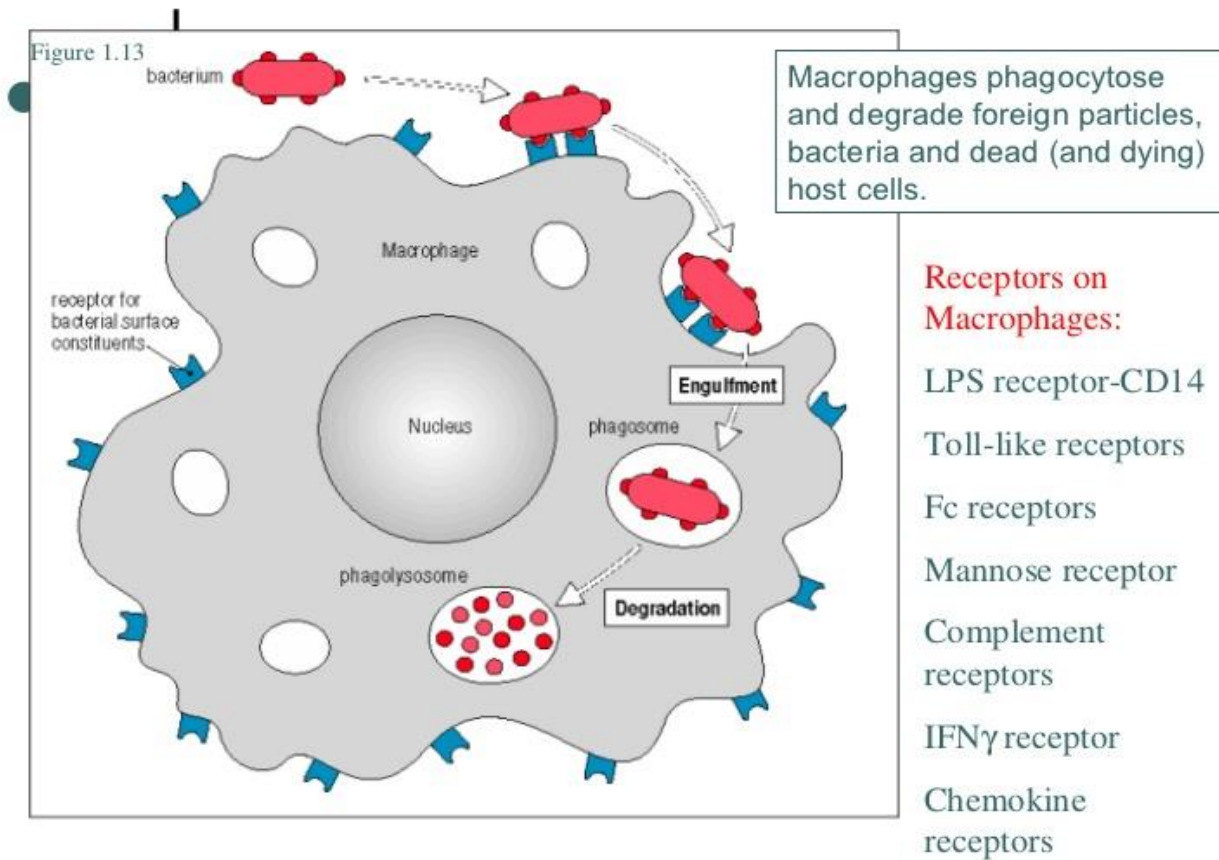
Abbreviations: DAMP, damage-associated molecular pattern; DC, dendritic cell; EDA, extra domain-A; IL, interleukin; MMP, matrix metalloproteinase; P2X, purinoceptor X; P2Y, purinoceptor Y; ROS, reactive oxygen species; TLR, Toll-like receptor.

....**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)



Come fanno i fagociti a catturare un patogeno o un antigene?



**Ricordate: i recettori PRR sono tanti!
Non ci sono solo i TLRs...**

I diversi tipi di PRR

CLR

- Transmembrane proteins localized at the **plasma membrane**
- Recognize **glycans** from the wall of fungi and some bacteria
- Activate kinase **syk** and **CARD9/MALT1/Bcl-10** adapter complex

Example: Dectin-1/CLEC7A recognizes β -1,3-glucans of the cell wall of various fungi species

NLR

- **Cytoplasmic** sensors
- Multiple subfamilies:
 - NLPRs** recognize bacterial, viral, parasitic and fungal PAMPs
 - AIM2** detects viral and bacterial **DNA**
- Form multiprotein signalling complexes known as **inflammasomes**
- Activates caspase-1-mediated processing and activation of pro-interleukins IL-1 β and IL-18
- NOD1 and NOD2** recognize bacterial peptidoglycan

TLR

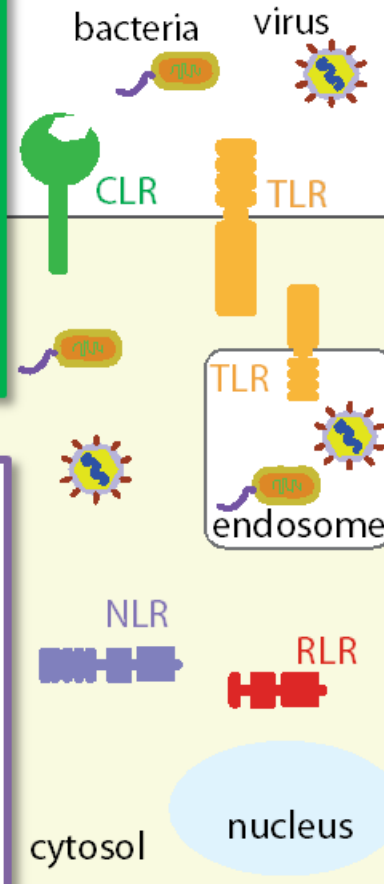
- Transmembrane proteins localized either at the **plasma membrane** or in **endosomes**
- Broad range of specificities recognizing **proteins, nucleic acids, glycans** etc...
- Activate **MAP kinase, NF κ B** and **IRF** pathways

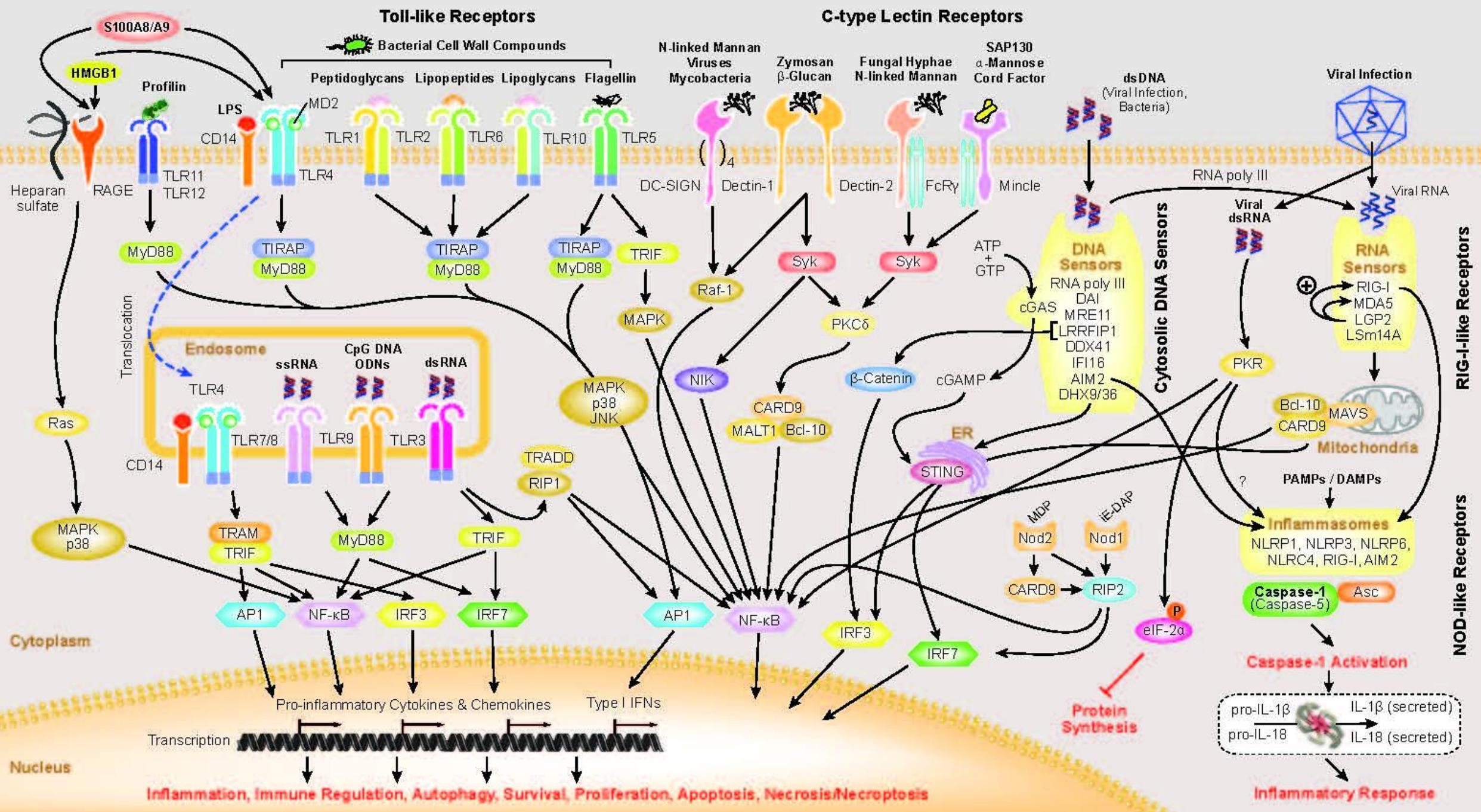
Example: TLR4 recognizes lipopolysaccharide (LPS), a component of the gram-bacteria cell wall

RLR

- **Cytoplasmic** sensors of **viral RNA**
- Signal via the mitochondrial adaptor protein **MAVS**
- Trigger antiviral responses including the production of type I interferon

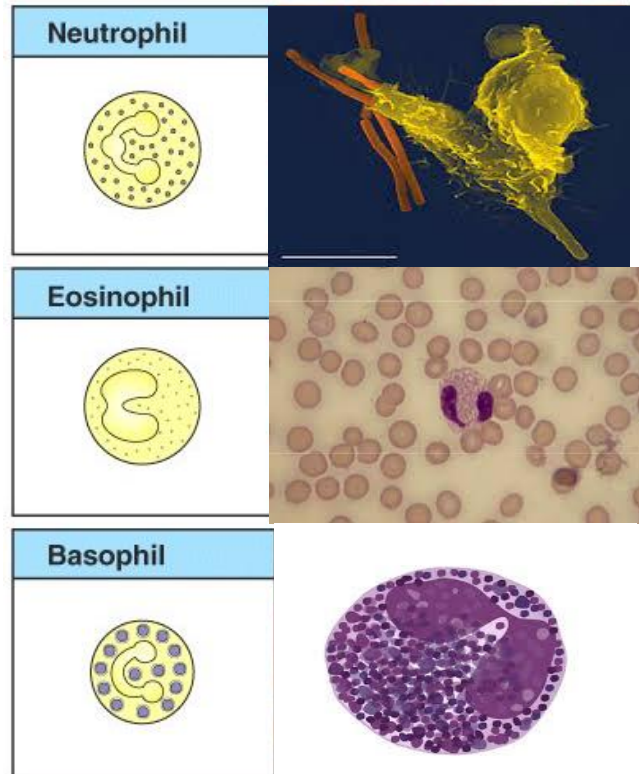
Examples: RIG-I and MDA5



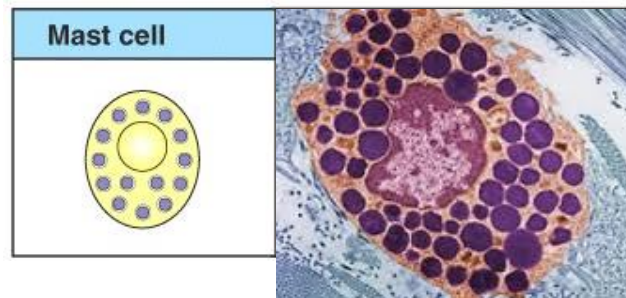


LE CELLULE DELL'IMMUNITA' INNATA

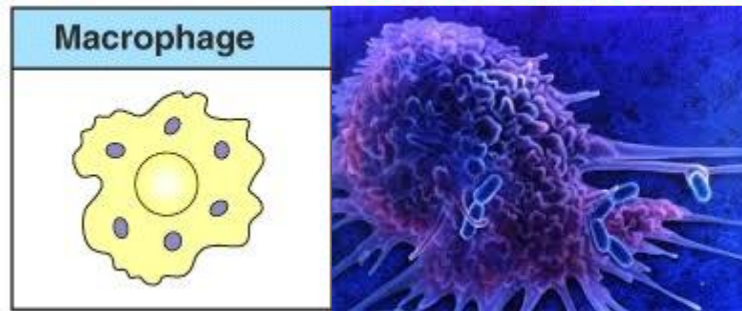
I GRANULOCITI



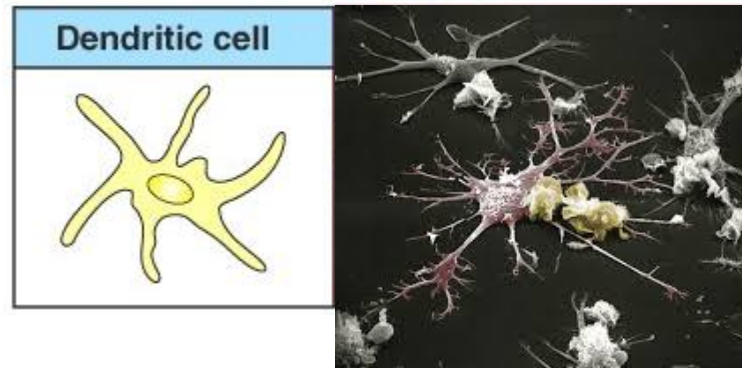
I MASTOCITI



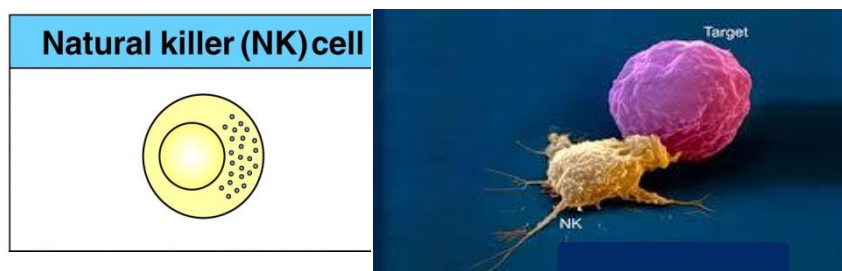
I MACROFAGI



LE CELLULE DENDRITICHE

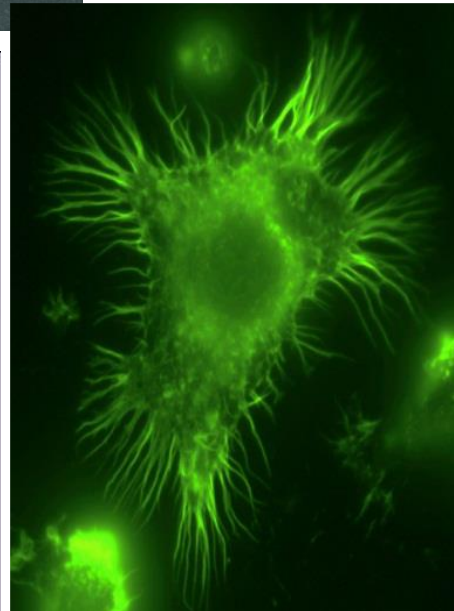
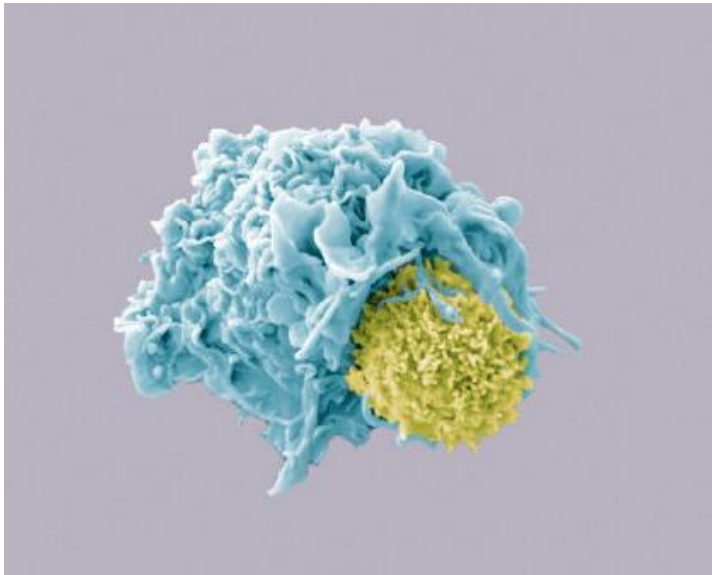
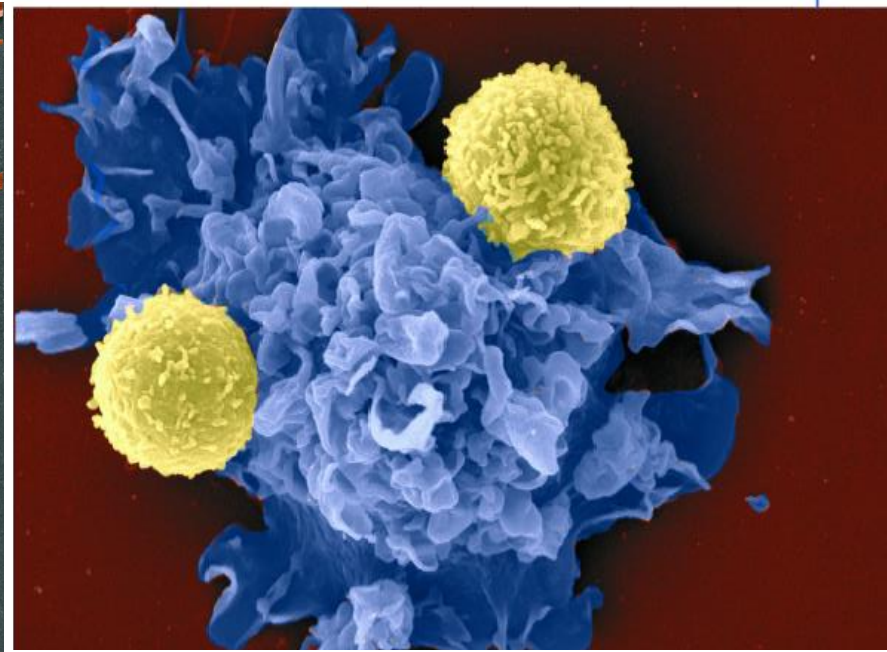
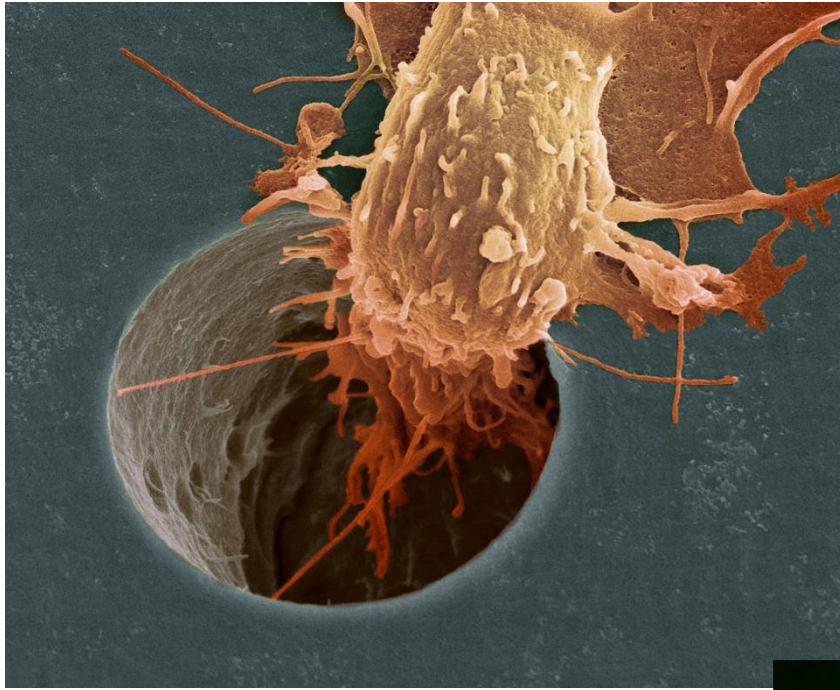


LE CELLULE NATURAL KILLER (NK)

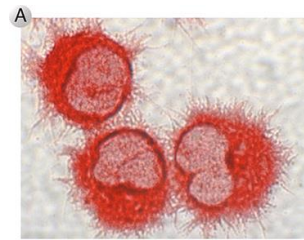


Le cellule dendritiche

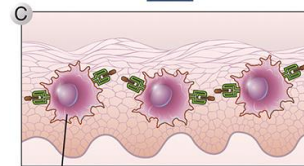
dal greco “dendron”: albero



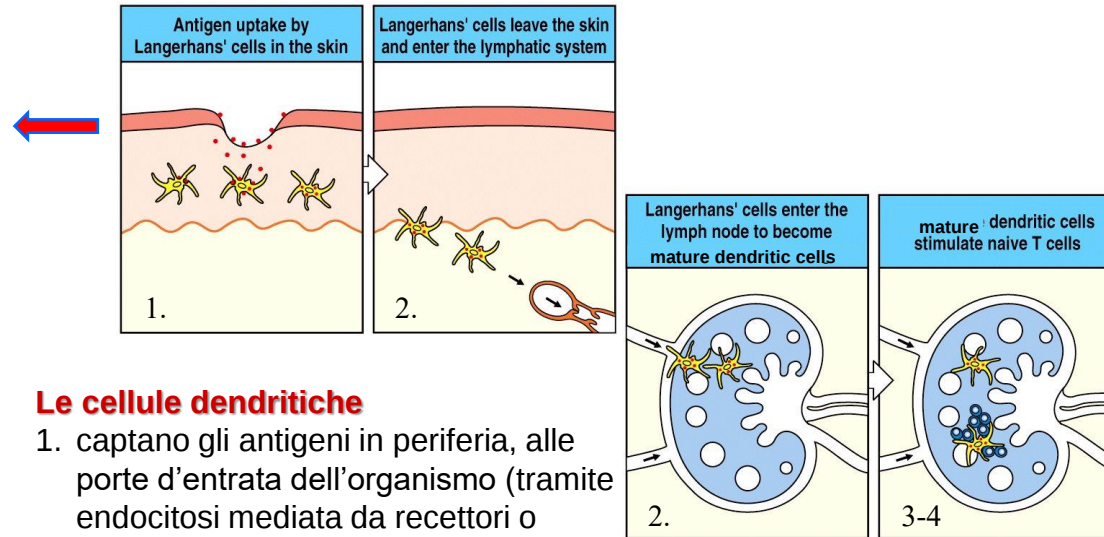
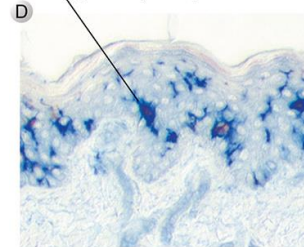
Le cellule dendritiche (DC)



Cute

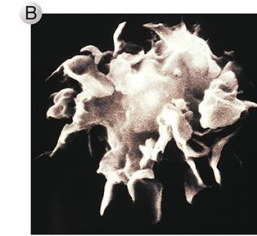


Cellula dendritica (cellula di Langerhans) nell'epidermide



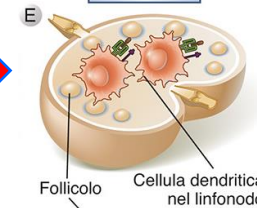
Le cellule dendritiche

1. captano gli antigeni in periferia, alle porte d'entrata dell'organismo (tramite endocitosi mediata da recettori o macropinocitosi),
2. e li portano per via linfatica agli organi linfoidi secondari,
3. dove presentano l'antigene ai linfociti T,
4. e danno inizio alla risposta immunitaria acquisita.



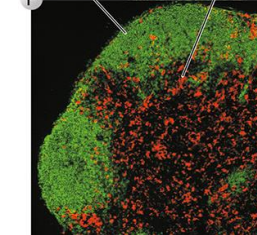
© 2022 Edra SpA per uso didattico

Linfonodo



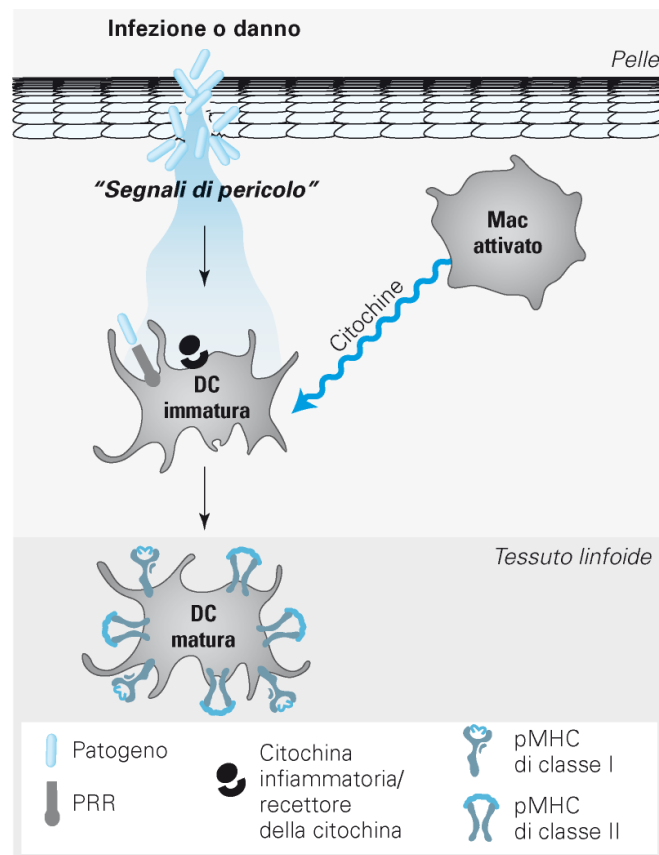
Follicolo

Cellula dendritica nel linfonodo





Maturazione di una cellula dendritica



Immature Dendritic Cells



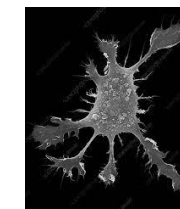
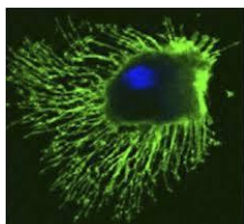
- ↓ Co-stimulatory molecules
- ↓ MHC II Expression
- ↓ Secretion of pro-inflammatory cytokines
- ↑ Phagocytic capacity
- ↓ CCR7 expression
- ↓ Glycolysis

Pathogens
Cytokines
PAMPs
DAMPs

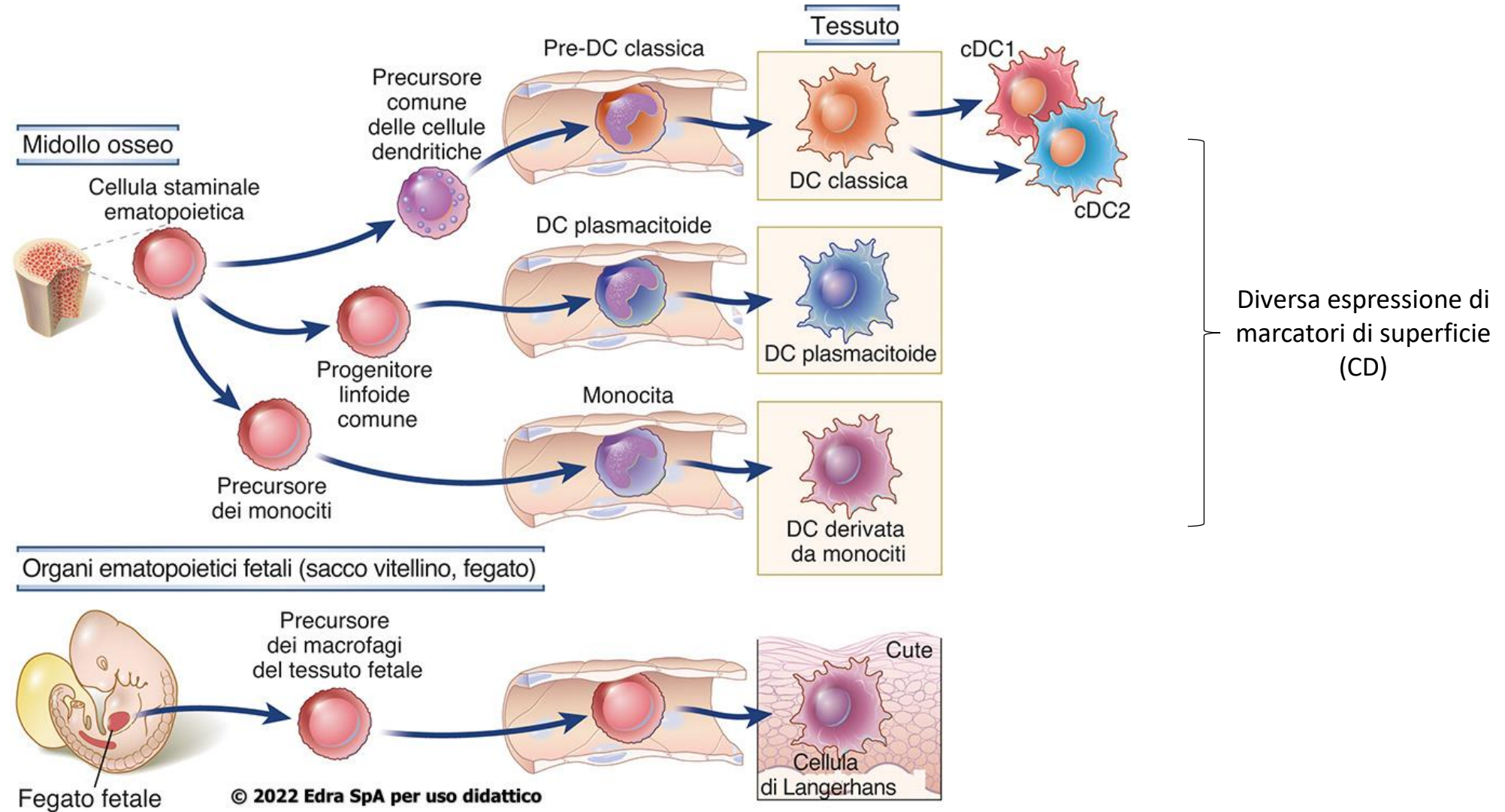
Mature Dendritic Cells



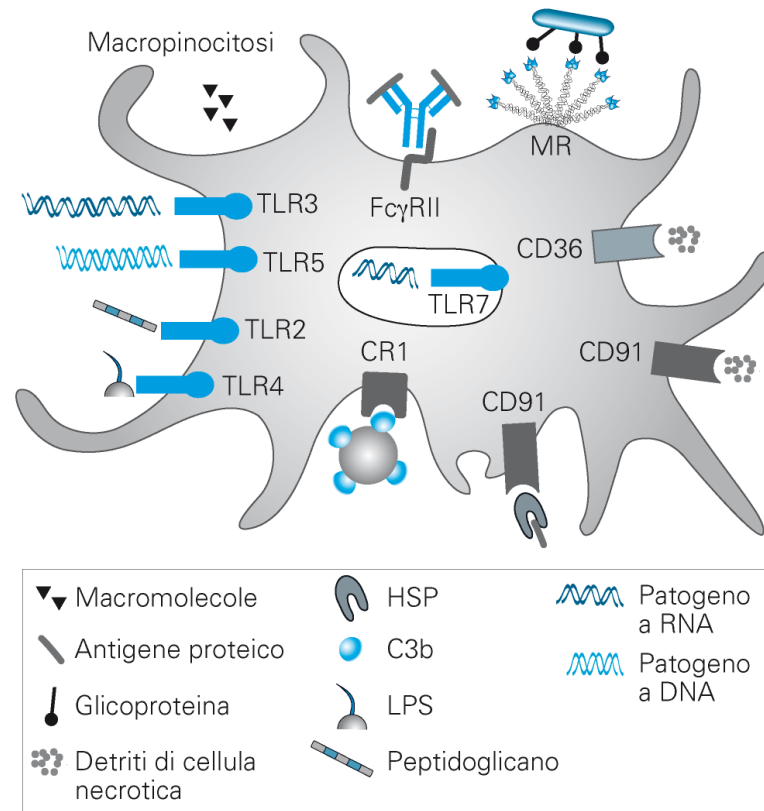
- ↑ Co-stimulatory molecules
- ↑ MHC II Expression
- ↑ Secretion of pro-inflammatory cytokines
- ↓ Phagocytic capacity
- ↑ CCR7 expression
- ↑ Glycolysis



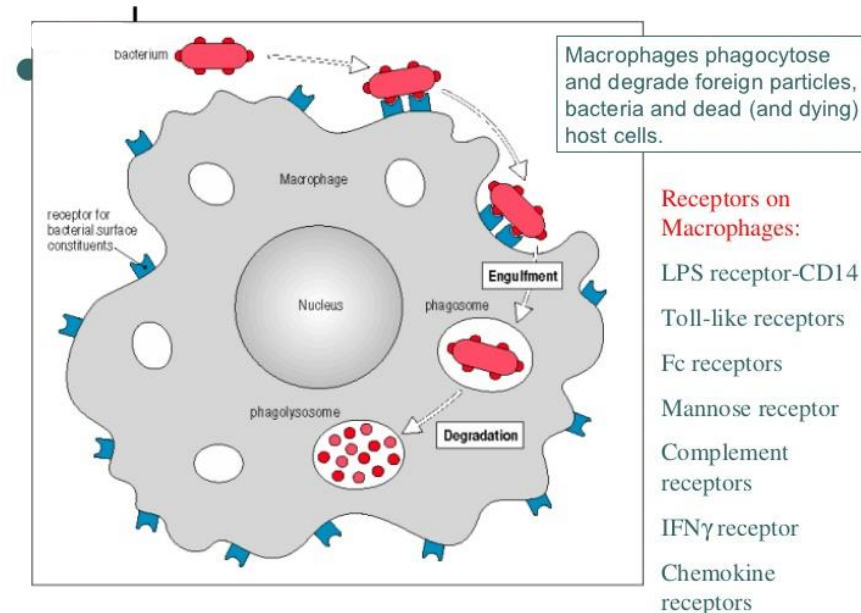
Diversi tipi di cellule dendritiche



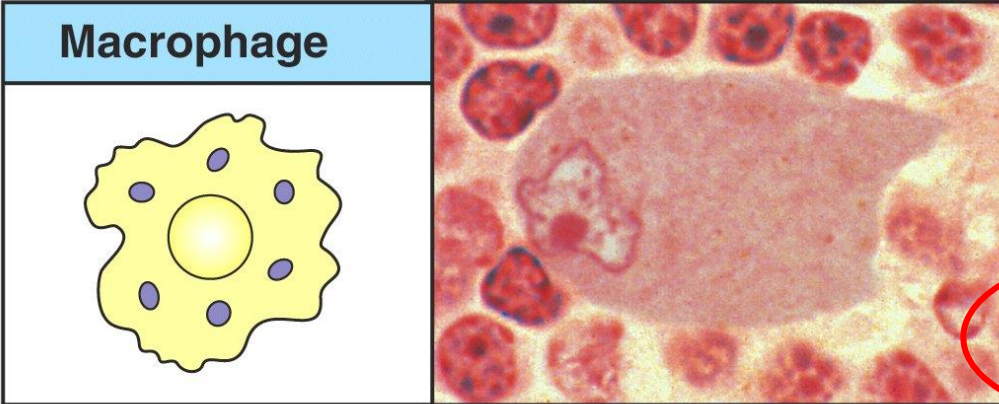
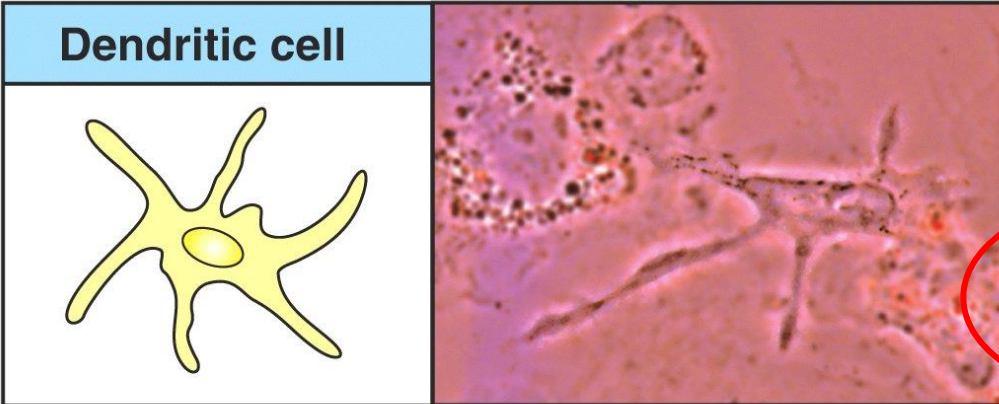
Esempi di meccanismi per catturare l'antigene in una cellula dendritica...



... e in un macrofago!



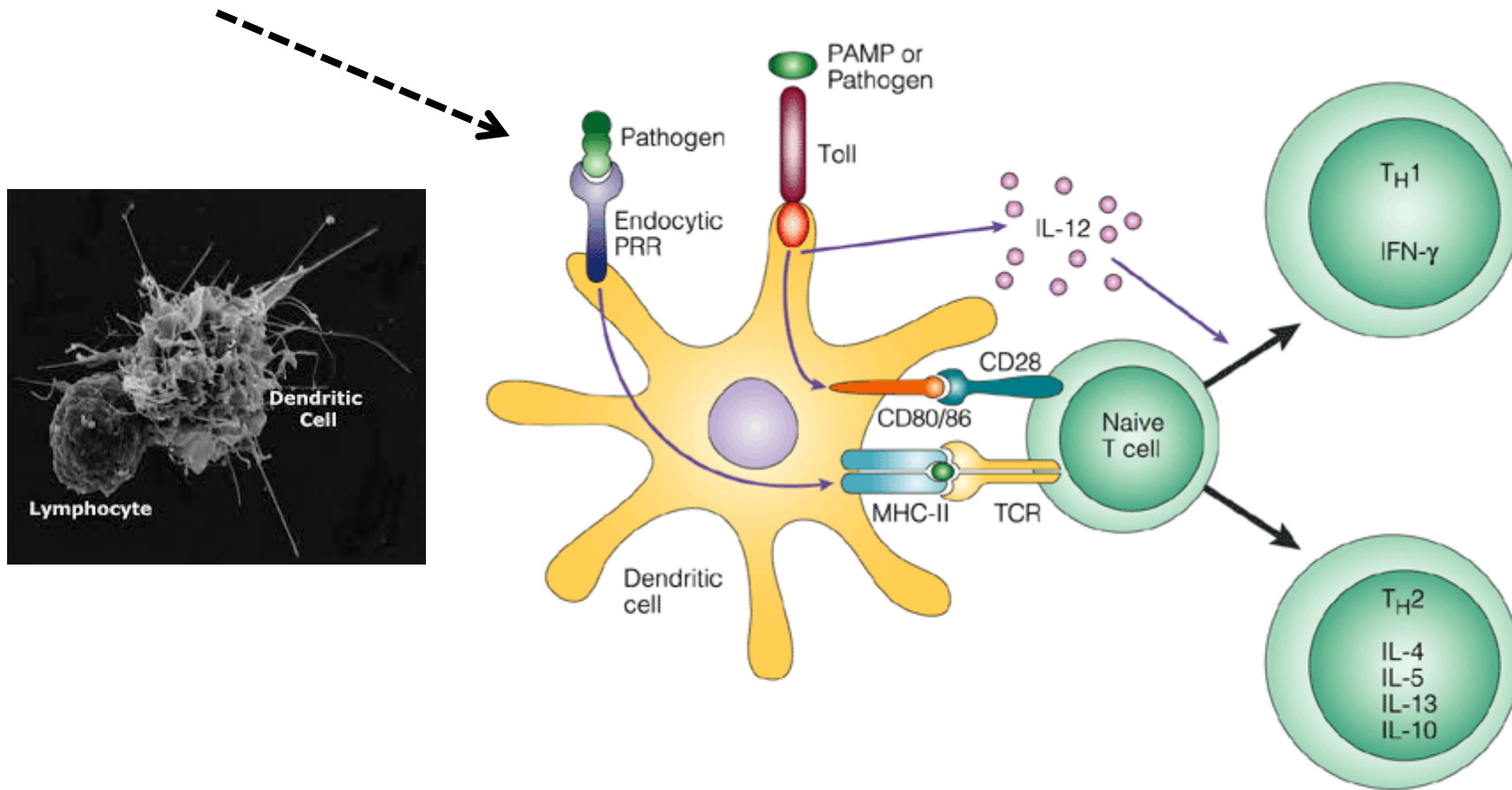
Oltre ai macrofagi anche le cellule dendritiche funzionano da cellule accessorie presentanti l'antigene...

Cell		Activated function
Macrophage		Phagocytosis and activation of bactericidal mechanisms Antigen presentation
Dendritic cell		Antigen uptake in peripheral sites Antigen presentation in lymph nodes

... e **ATTIVANO e ISTRUISCONO** i linfociti dell'immunità adattativa!



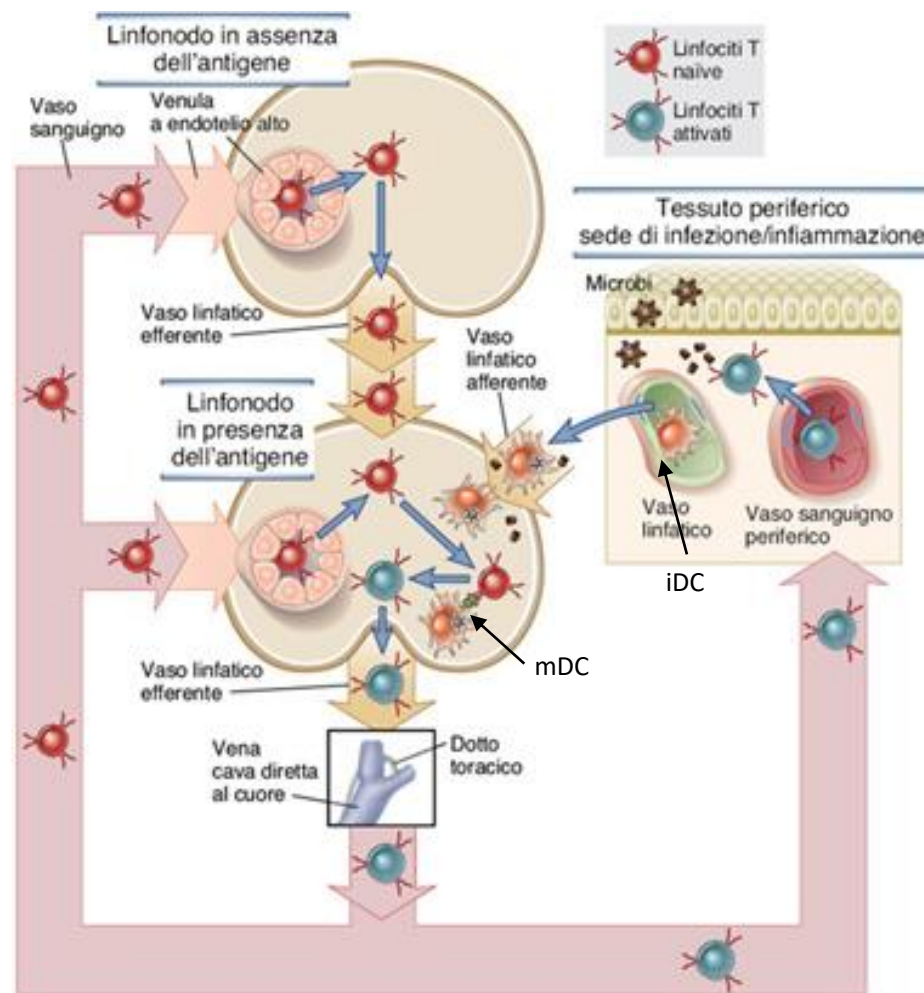
... e **ATTIVANO e ISTRUISCONO** i linfociti dell'immunità adattativa!



Le riprenderemo nell'immunità adattativa!

... e **ATTIVANO** e **ISTRUISCONO** i linfociti
dell'immunità adattativa!

I linfociti circolano!



I linfociti circolano!

