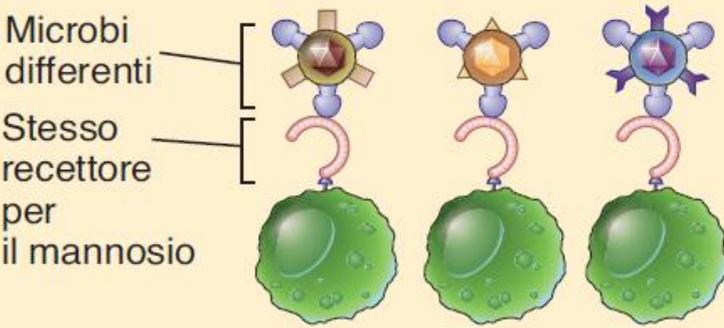
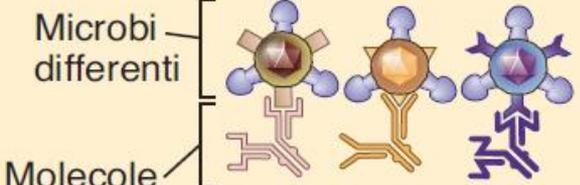
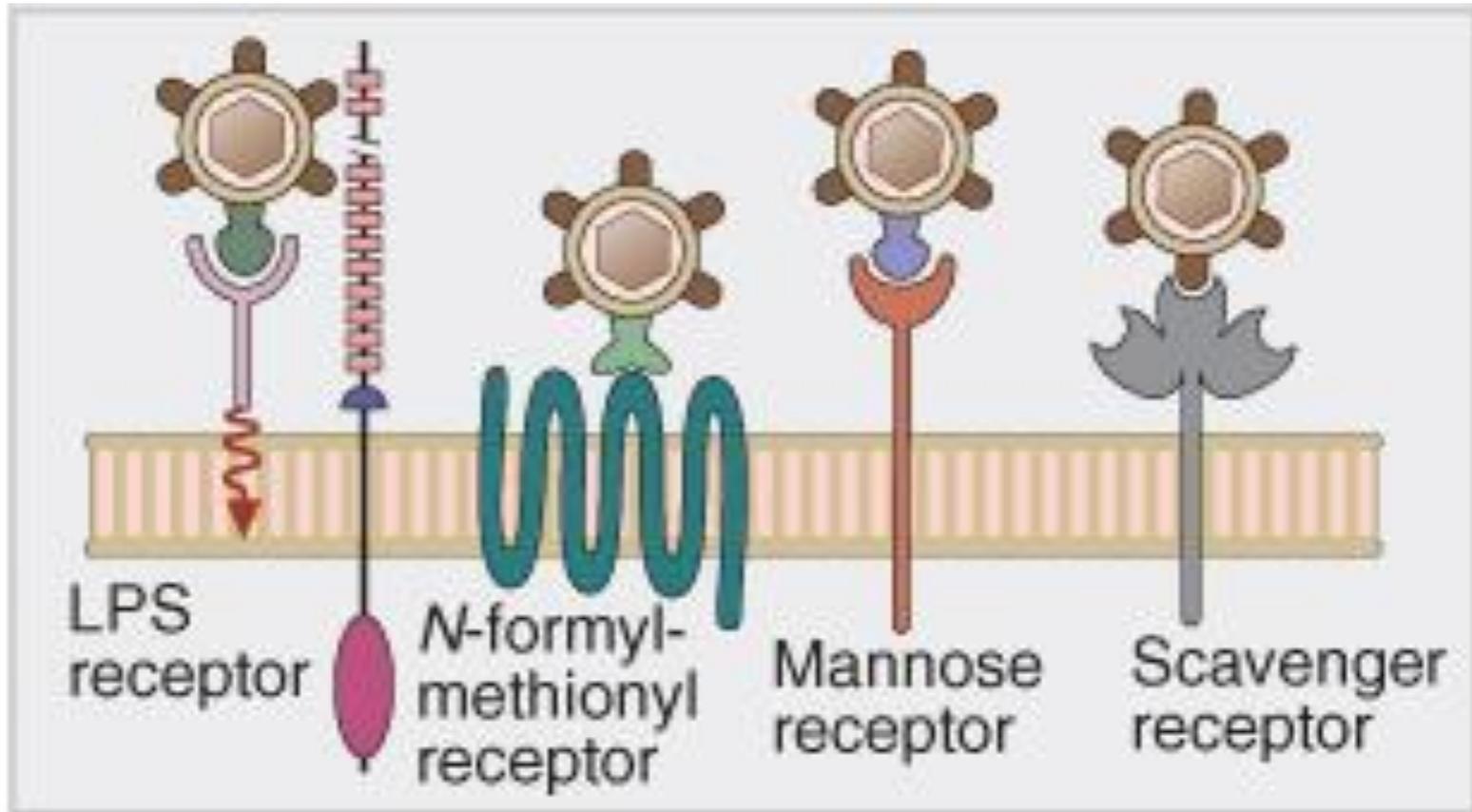


**Meccanismi di
riconoscimento dei
microrganismi da parte
delle cellule dell'immunità
innata**

PATTERN-RECOGNITION RECEPTORS: specificità

	Immunità innata	Immunità specifica
Specificità	<p>Per strutture condivise da microrganismi differenti (profili molecolari associati a patogeni)</p> <p>Microbi differenti</p> <p>Stesso recettore per il mannosio</p> 	<p>Per elementi strutturali di molecole microbiche (antigeni); può riconoscere antigeni non microbici</p> <p>Microbi differenti</p> <p>Molecole anticorpali distinte</p> 
Numero di molecole microbiche riconosciute	Circa 1000 profili molecolari (stima)	$>10^7$ antigeni
Discriminazione tra self e non self	Sì; le cellule normali dell'ospite non sono riconosciute o possono esprimere molecole che prevengono le reazioni dell'immunità innata	Sì; basata sull'eliminazione o sull'inattivazione dei linfociti che reagiscono contro il self

PATTERN-RECOGNITION RECEPTORS



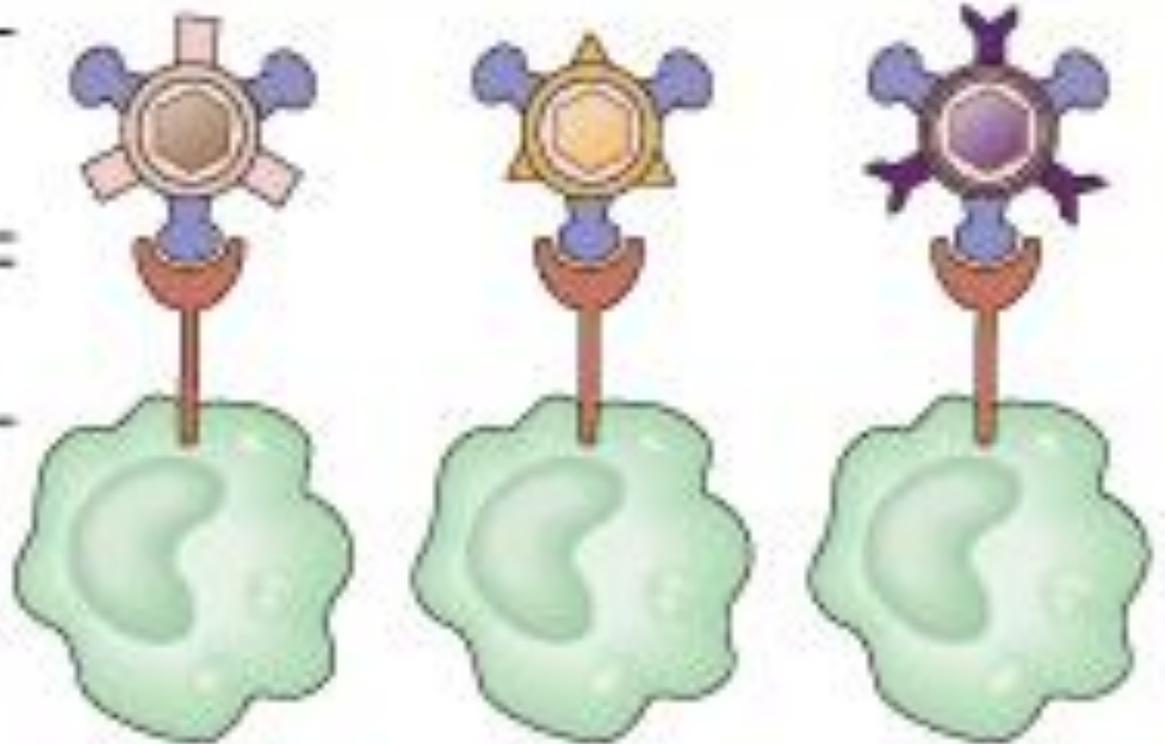
*Pathogen Associated Molecular Pattern (**PAMPs**)
(spettri molecolari associati ad un patogeno)*

*Damage Associated Molecular Pattern (**DAMPs**)
spettri molecolari associati al danno cellulare)*

PATTERN-RECOGNITION RECEPTORS: specificità

Different
microbes

Identical
mannose
receptors



Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMPs)

TABELLA 4-2 Esempi di PAMP e DAMP

Profili molecolari associati ai patogeni		Tipo di microbo
Acidi nucleici	ssRNA	Virus
	dsRNA	Virus
	CpG	Virus, batteri
Proteine	Pilina	Batteri
	Flagellina	Batteri
Lipidi di parete	LPS	Batteri Gram-negativi
	Acido lipoteicoico	Batteri Gram-positivi
Carboidrati	Mannano	Funghi, batteri
	Glucani	Funghi
Profili molecolari associati al danno cellulare		
Proteine di stress	HSP	
Cristalli	Urato monosodico	
Proteine nucleari	HMGB1	
<p><i>CpG (Cytidine-Guanine Dinucleotide), dinucleotide citidina-guanina; dsRNA (Double-Stranded RNA), RNA a doppia catena; HMGB1, High-Mobility Group Box 1; HSP (Heat Shock Proteins), proteine di shock; LPS, lipopolisaccaride; ssRNA (Single-Stranded RNA), RNA a singola catena.</i></p>		

Toll-like receptors

- Sono omologhi ad una proteina della *Drosophila* chiamata Toll
- Famiglia di proteine di membrana
- Coinvolte nel riconoscimento di vari profili molecolari di derivazione microbica in grado di stimolare le risposte dell'immunità innata
- Identificati 11 diversi tipi di TLRs di mammifero

24-29aa

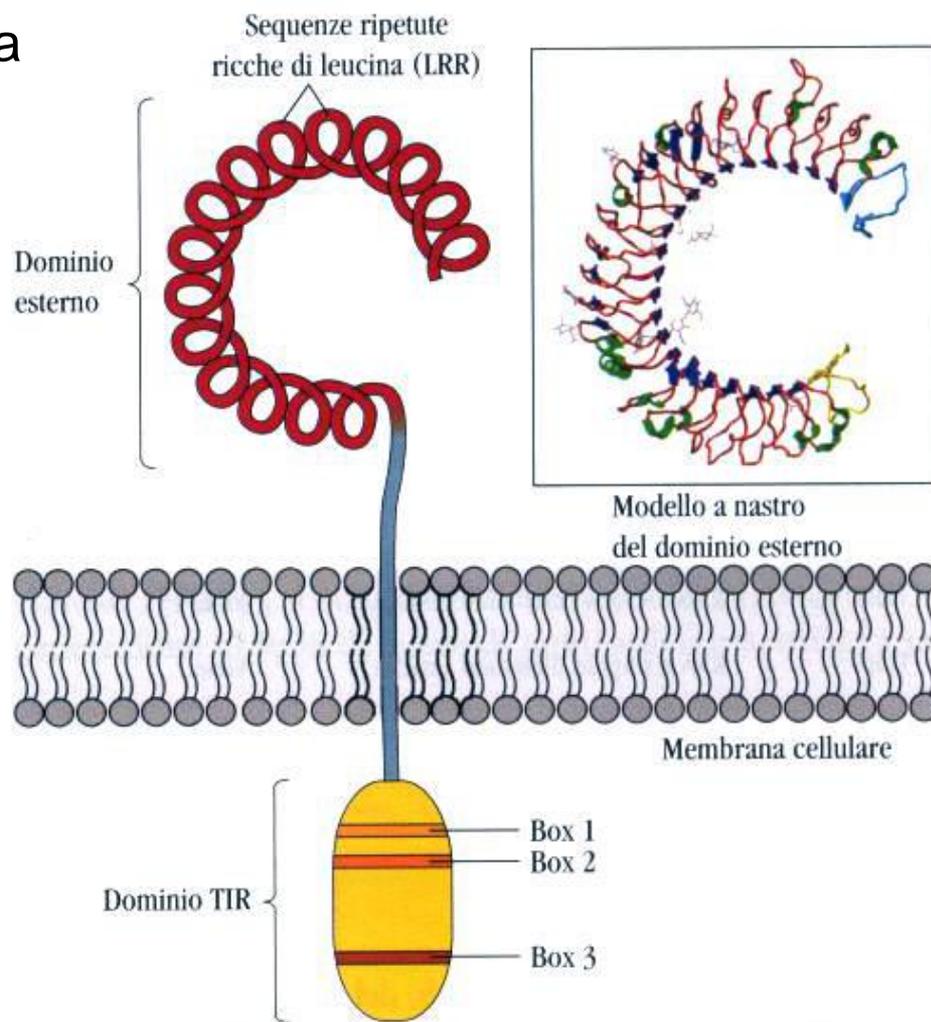
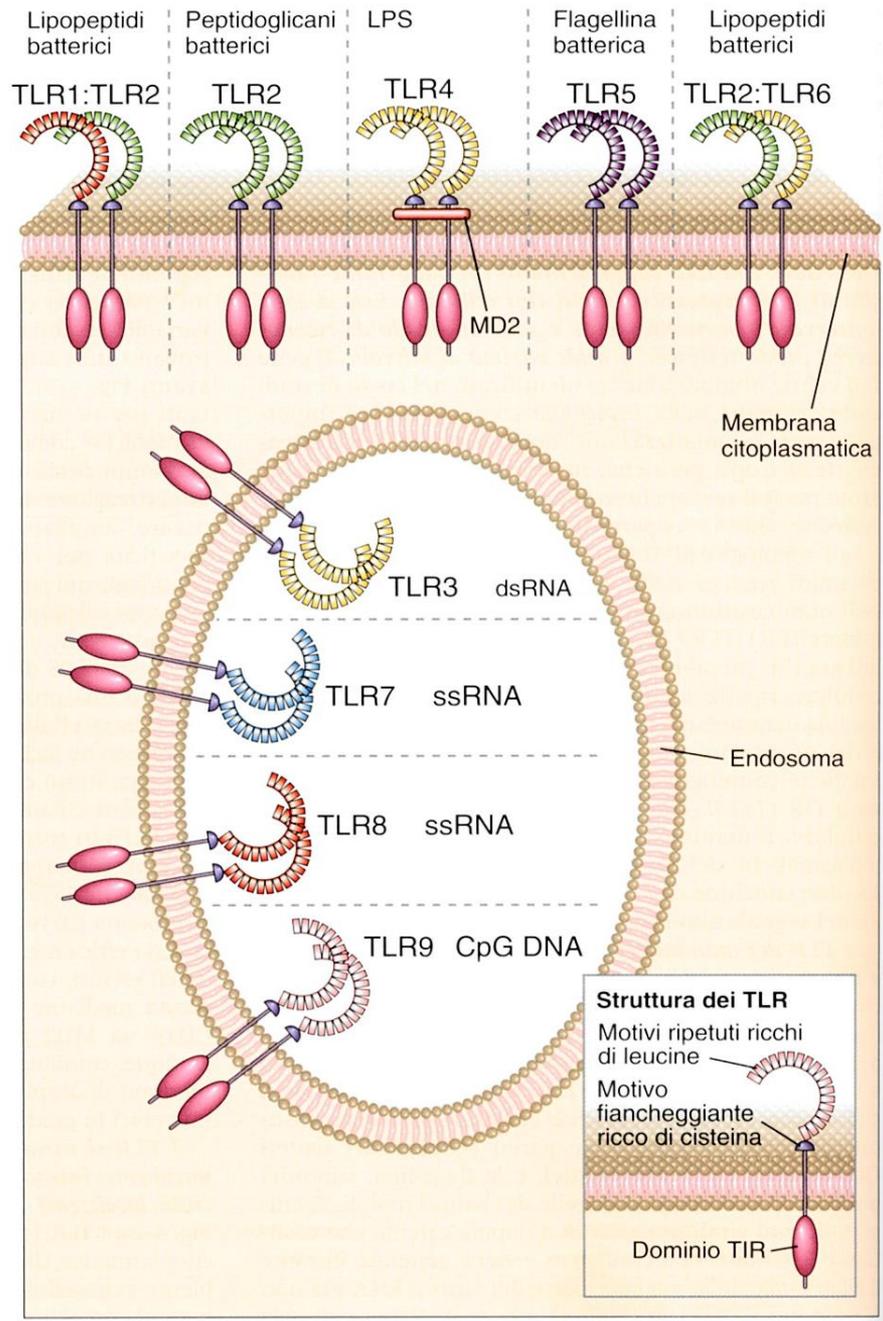


FIGURA 3-10 Struttura di un recettore di tipo Toll (TLR). I recettori di tipo Toll hanno una regione esterna che contiene numerose sequenze ripetute ricche di leucina (LRR), un dominio transmembrana e un dominio interno detto dominio TIR. Il sito di legame del ligando del TLR si trova tra gli LRR. Il dominio TIR interagisce con domini TIR di altri membri della via di trasduzione del segnale dei TLR; tre sequenze aminoacidiche altamente conservate dette box 1, 2 e 3 sono essenziali per questa interazione e caratteristiche dei domini TIR.



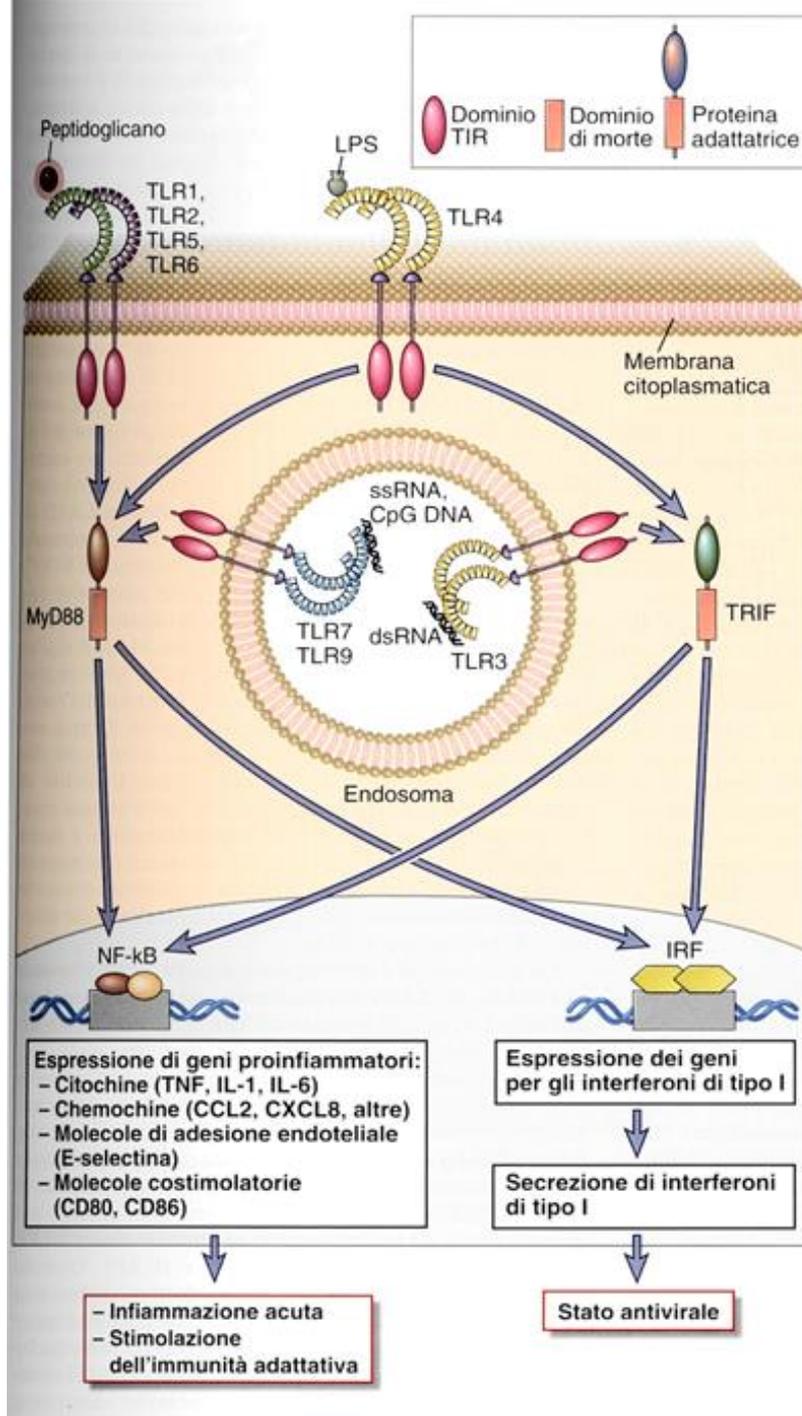


FIGURA 4-3 Meccanismi di trasduzione del segnale dei TLR. I TLR 1, 2, 5 e 6 utilizzano la proteina adattatrice MyD88 e attivano i fattori trascrizionali NF- κ B e AP-1. Il TLR3 utilizza l'adattatore TRIF e attiva i fattori trascrizionali IRF3 e IRF7. Il TLR4 può attivare entrambe le vie. TLR 7 e TLR 9 utilizzano MyD88 all'interno dell'endosoma e attivano sia NF- κ B sia IRF7 (non illustrato). dsRNA (*double-stranded RNA*), RNA a doppia catena; ssRNA (*single-stranded RNA*), RNA a singola catena.

***Le specificità dei TLRs sono
influenzate da varie molecole
accessorie che non appartengono
alla famiglia del TLR***

Ex TLR4

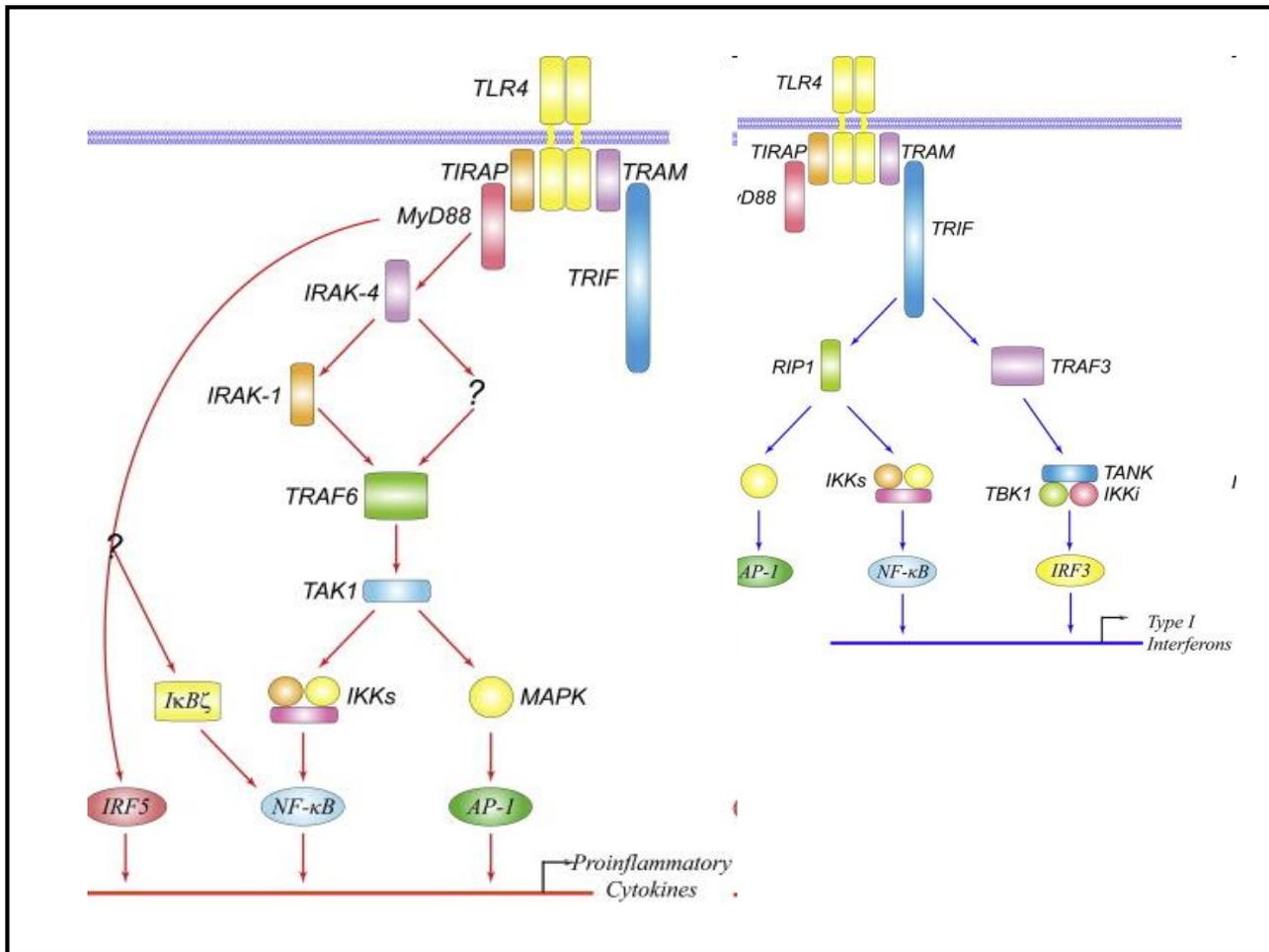
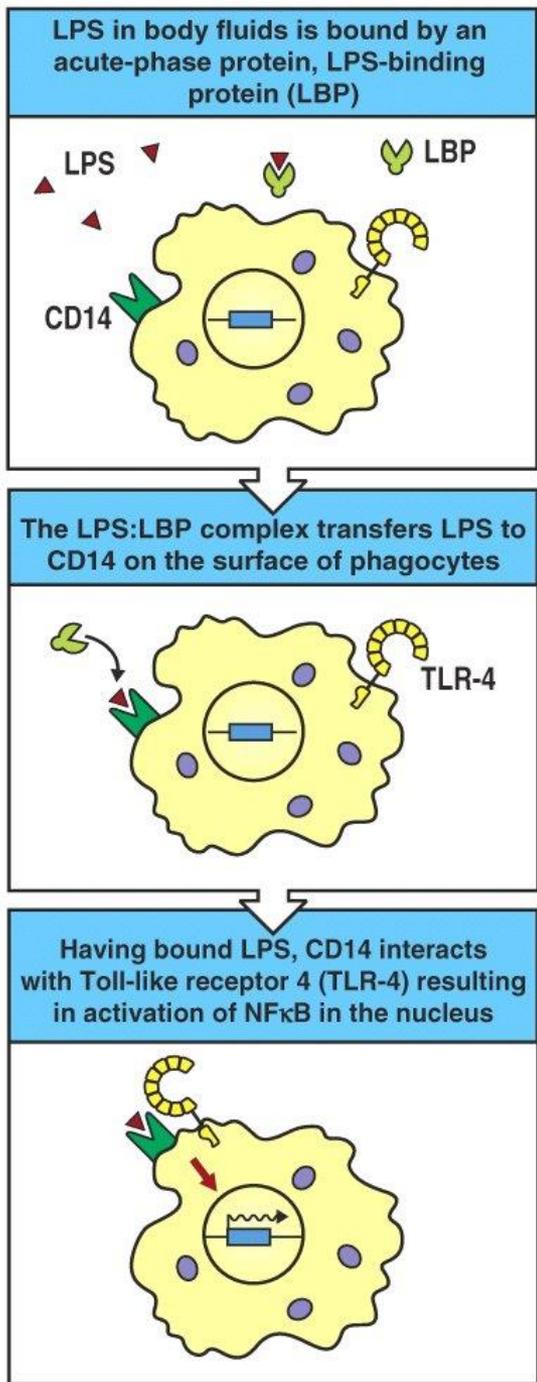
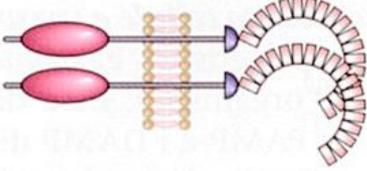
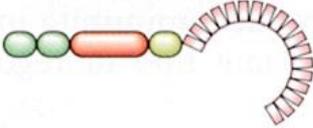
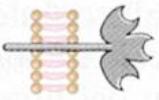


Figure 2-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

TABELLA 4-3 Molecole utilizzate dall'immunità innata per riconoscere i patogeni e il self danneggiato

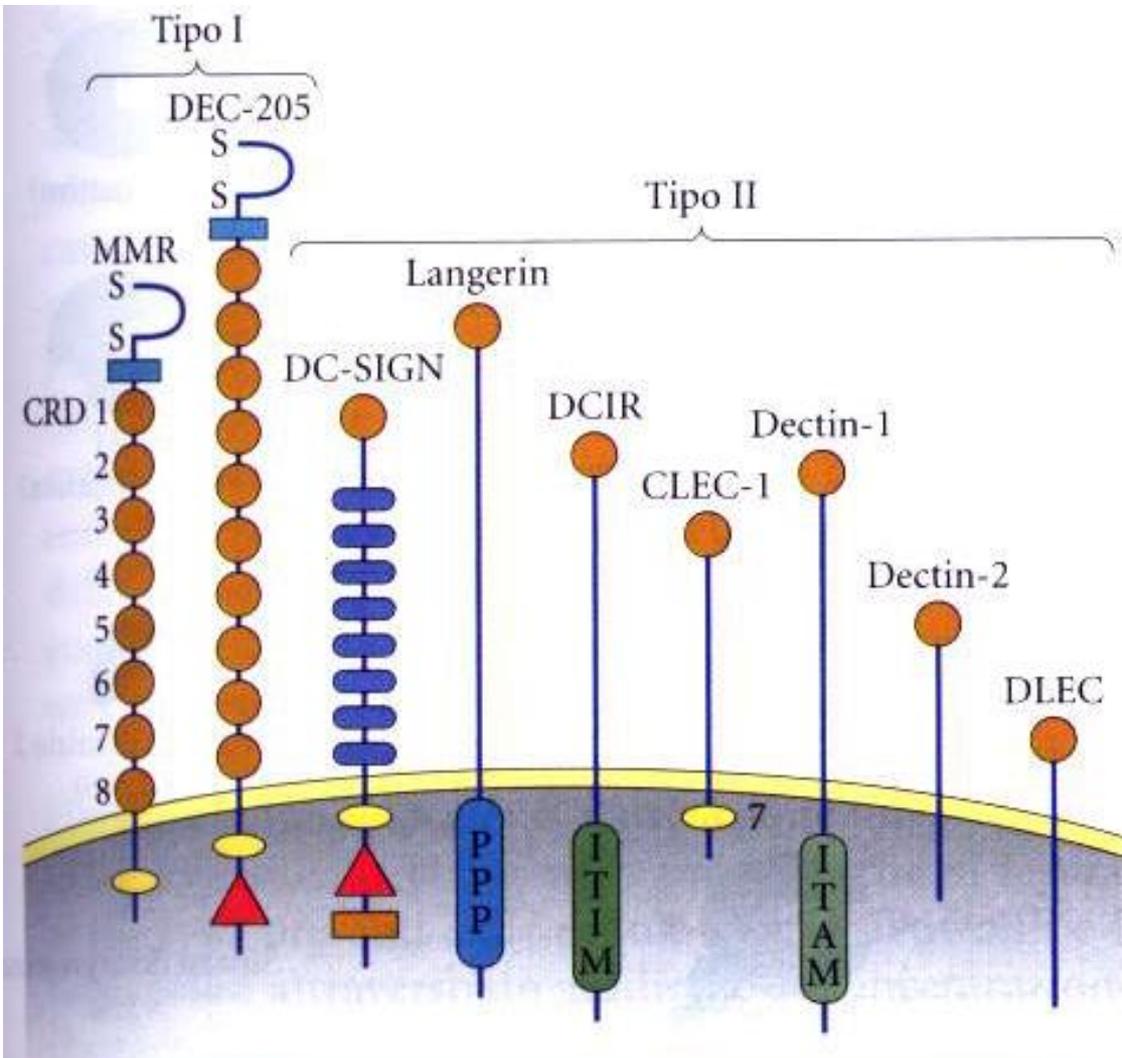
PRR associati alla cellula	Localizzazione	Esempi specifici	Ligandi
Recettori Toll-like (TLR) 	Membrana plasmatica e membrane endosomiali di cellule dendritiche, fagociti, linfociti B, cellule endoteliali e molti altri tipi cellulari	TLR 1-9	Varie molecole microbiche, tra cui lipopolisaccaride e peptidoglicani batterici, acidi nucleici virali
Recettori NOD-like (NLR) 	Citoplasma di fagociti, cellule epiteliali e altre cellule	NOD1/2 Famiglia NALP (inflammasoma)	Peptidoglicani della parete batterica Flagellina, muramil dipeptide, lipopolisaccaride, cristalli di urato; prodotti di cellule danneggiate
Recettori RIG-like (RLR) 	Citoplasma dei fagociti e di altre cellule	RIG-1, MDA-5	RNA virale
Recettori simili alle lectine di tipo C 	Membrane plasmatiche dei fagociti	Recettore del mannosio Dectine	Carboidrati di membrana dotati di residui di mannosio e di fruttosio Glucani presenti sulle pareti dei funghi
Recettori scavenger 	Membrane plasmatiche dei fagociti	CD36	Diacilgliceridi microbici
Recettori di <i>N</i> -formil met-leu-phe 	Membrane plasmatiche dei fagociti	FPR e FPRL1	Peptidi contenenti residui <i>N</i> -formilati

nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors
retinoic acid-inducible gene-1-like receptors

NOD 1 e NOD 2

- importanti per la risposta innata a patogeni batterici del tratto gastrointestinale
(*Helicobacter pylori*, *Listeria monocytogenens*)
- Alcuni polimorfismi di NOD2 aumentano il rischio di contrarre la malattia di Crohn
(malattia infiammatoria dell'intestino crasso)

C-type lectin-like receptors (CLRs)



- presenti sui fagociti, cellule dendritiche e cellule di Langherans
- Legano i carboidrati ricchi di mannosio, fucosio e galattosio presenti in peptidi e lipidi microbici

Recettore del Mannosio (CD206)

Lectina macrofagica che si lega a residui terminali di mannosio e fucosio di glicoproteine e glicolipidi

(i residui terminali nei mammiferi sono acido sialico e N-acetilgalattosamina)

Recettori N-FMLP

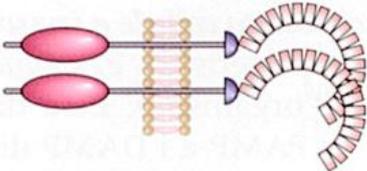
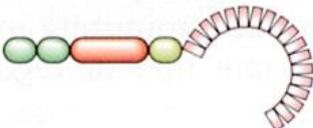
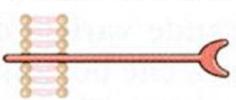
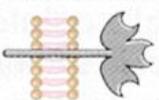
(N-Formil Metionina-Leucina-Fenilalanina)

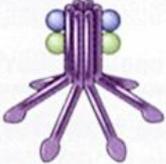
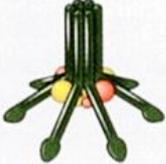
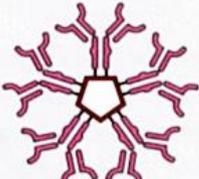
(Tutte le proteine batteriche iniziano con una N-formilmetionina)



- Riconoscono peptidi contenenti residui N-formilmetioninici
- Recettori costituiti da sette eliche transmembrana (accoppiati alle proteine G) FPR e FPRL1
- Riconoscono microbi e alcuni mediatori prodotti in risposta alle infezioni
- Stimolano la migrazione dei leucociti verso i siti di infezione

TABELLA 4-3 Molecole utilizzate dall'immunità innata per riconoscere i patogeni e il self danneggiato

PRR associati alla cellula	Localizzazione	Esempi specifici	Ligandi
<p>Recettori Toll-like (TLR)</p> 	<p>Membrana plasmatica e membrane endosomiali di cellule dendritiche, fagociti, linfociti B, cellule endoteliali e molti altri tipi cellulari</p>	<p>TLR 1-9</p>	<p>Varie molecole microbiche, tra cui lipopolisaccaride e peptidoglicani batterici, acidi nucleici virali</p>
<p>Recettori NOD-like (NRL)</p> 	<p>Citoplasma di fagociti, cellule epiteliali e altre cellule</p>	<p>NOD1/2 Famiglia NALP (inflammasoma)</p>	<p>Peptidoglicani della parete batterica Flagellina, muramil dipeptide, lipopolisaccaride, cristalli di urato; prodotti di cellule danneggiate</p>
<p>Recettori RIG-like (RLR)</p> 	<p>Citoplasma dei fagociti e di altre cellule</p>	<p>RIG-1, MDA-5</p>	<p>RNA virale</p>
<p>Recettori simili alle lectine di tipo C</p> 	<p>Membrane plasmatiche dei fagociti</p>	<p>Recettore del mannosio Dectine</p>	<p>Carboidrati di membrana dotati di residui di mannosio e di fruttosio Glucani presenti sulle pareti dei funghi</p>
<p>Recettori scavenger</p> 	<p>Membrane plasmatiche dei fagociti</p>	<p>CD36</p>	<p>Diacilgliceridi microbici</p>
<p>Recettori di <i>N</i>-formil met-leu-phe</p> 	<p>Membrane plasmatiche dei fagociti</p>	<p>FPR e FPRL1</p>	<p>Peptidi contenenti residui <i>N</i>-formilati</p>

PRR solubili	Localizzazione	Esempi specifici	Ligandi
Pentrassine  Proteine pentameriche	Plasma	Proteina C reattiva Sieroamiloide (SAP) PTX3	Fosforilcolina e fosfatidiletanolamina microbiche
Collectine 	Plasma Alveoli	Lectina che lega il mannosio Proteine del surfattante SP-A e SP-D	Carboidrati con residui di mannosio e fruttosio Varie strutture microbiche
Ficoline 	Plasma	Ficolina	<i>N</i> -acetilglucosamina e acido lipoteicoico, componenti della parete cellulare dei batteri Gram-positivi
Complemento 	Plasma	C3	Superfici microbiche
Anticorpi naturali 	Plasma	IgM	Fosforilcolina delle membrane batteriche e membrane delle cellule apoptotiche

(opsonizzazione, neutralizzazione, agglutinazione, attivazione del C)