

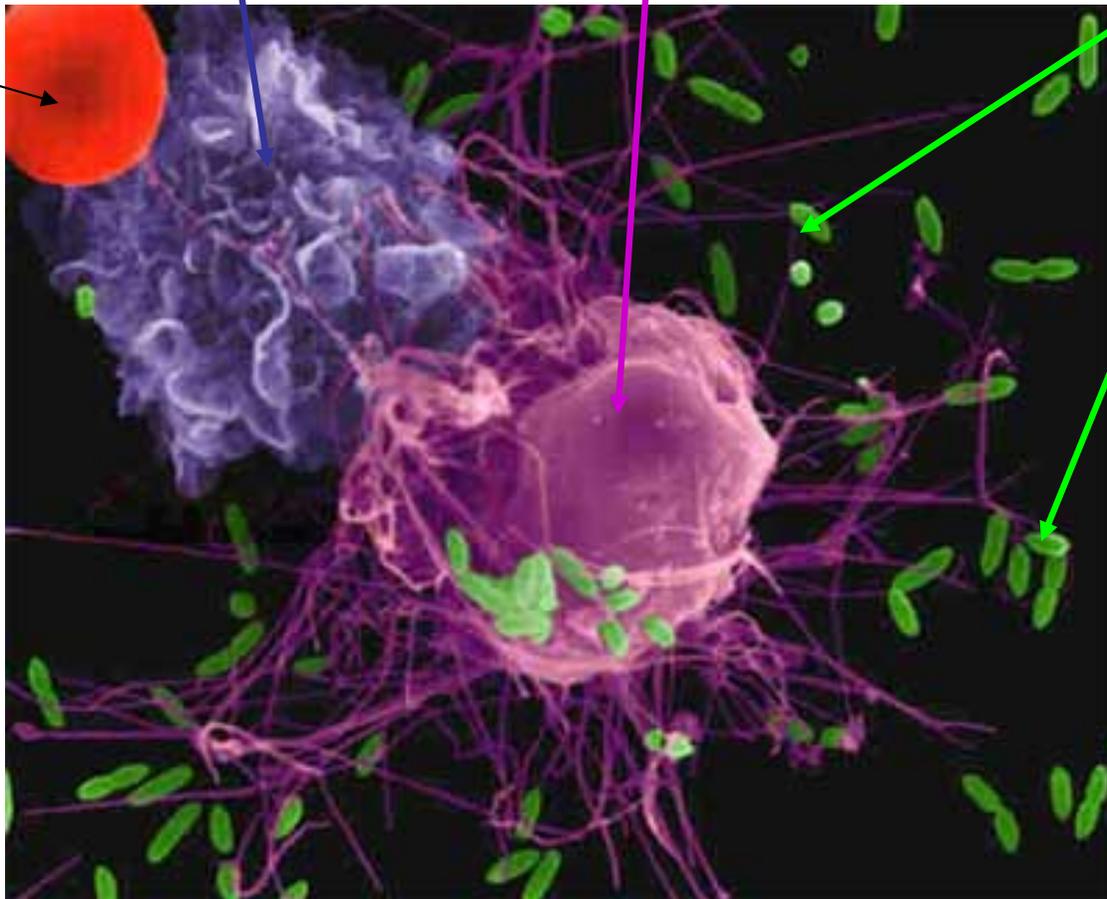
Le cellule del sangue & la risposta immune

LINFOCITA T

MACROFAGO

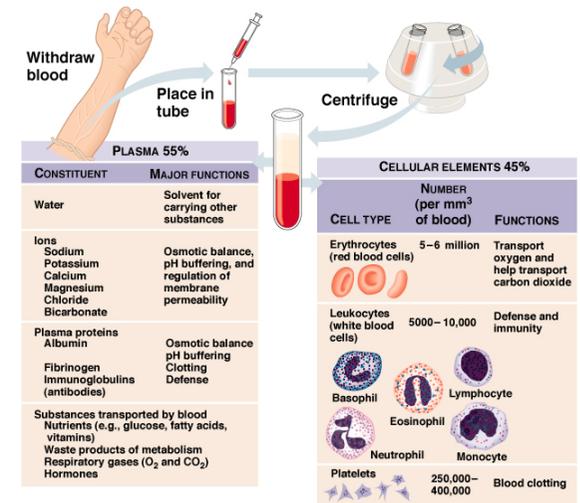
BATTERI

Globulo rosso



Maurizio Romano, PhD
 Dipartimento di Scienze della Vita
 Edificio R – Stanza 219
<http://tinyurl.com/edificior>
<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste
 Via A. Valerio, 28
 Tel: 040-3757316
 e-mail: mromano@units.it



Immunità Innata ed Acquisita

- “Protezione” da infezioni, tumori, etc.
- Immunità innata (naturale o aspecifica) è sempre presente
- Immunità acquisita (specifica) distingue tra “self” e “non-self” e prevede un'educazione del sistema immunitario
- Risposte immunitarie eccessive possono provocare danno tissutale

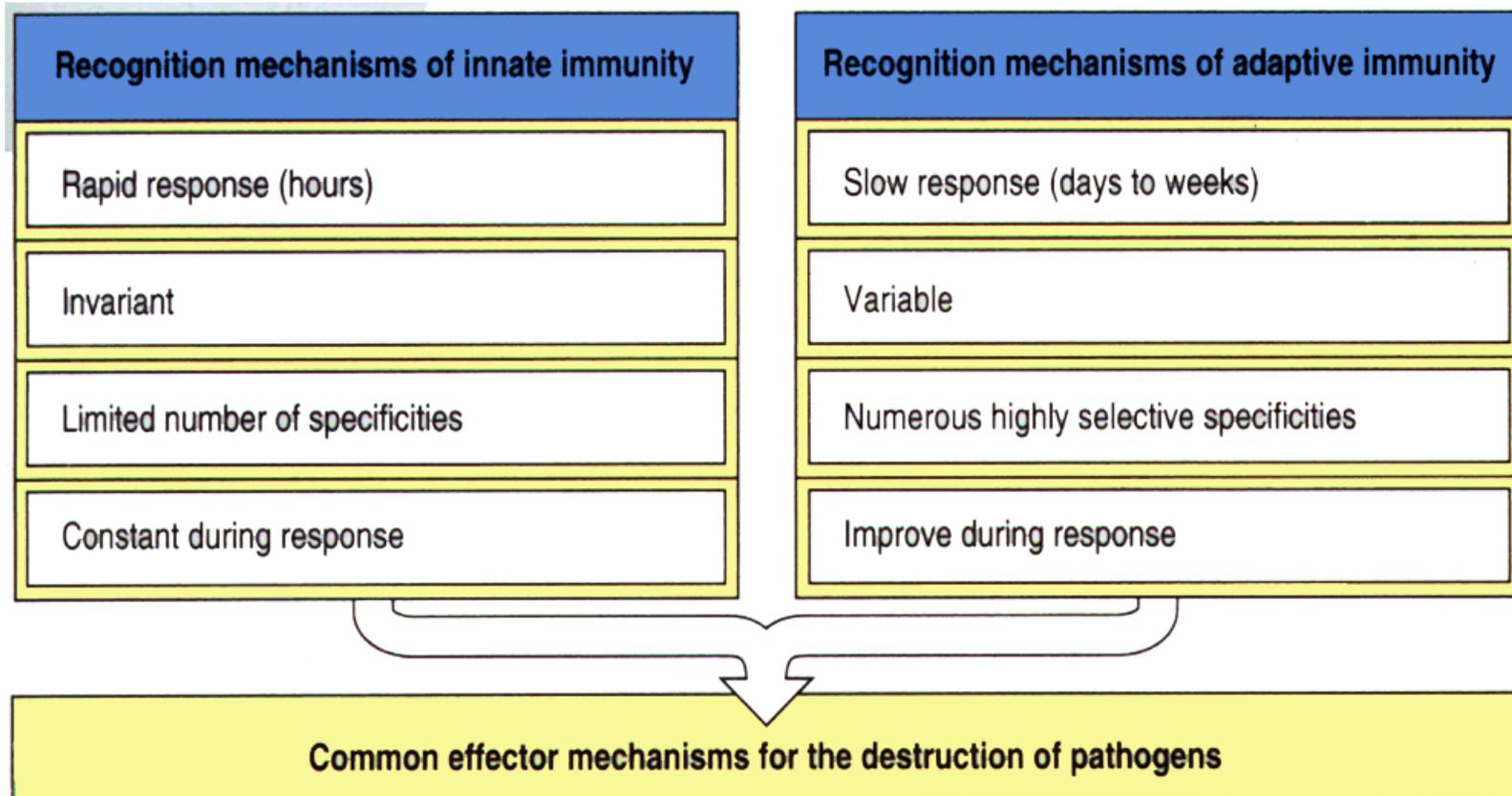
Immunità naturale ed acquisita

- **Immunità INNATA (naturale o aspecifica)**

- Barriere anatomiche
- Meccanica
- Biochimica
 - Non-specifica (Esempio: pH acido)

- **Immunità ACQUISITA (antigene-specifica)**

- Recettore- dipendente
- Cloni di cellule T e B selezionati per riconoscere antigeni non-self. Ogni Linfocito è specifico per un antigene diverso



Le linee di difesa della risposta immune

NONSPECIFIC DEFENSE MECHANISMS		SPECIFIC DEFENSE MECHANISMS (IMMUNE SYSTEM)
First line of defense	Second line of defense	Third line of defense
<ul style="list-style-type: none">• Skin• Mucous membranes• Secretions of skin and mucous membranes	<ul style="list-style-type: none">• Phagocytic white blood cells• Antimicrobial proteins• The inflammatory response	<ul style="list-style-type: none">• Lymphocytes• Antibodies

GLOSSARIO

- **IMMUNOGENO**: sostanza in grado di stimolare il sistema immunitario.
- **ANTIGENE**: Molecola complessa (peptidi, zuccheri, lipidi, acidi nucleici) in grado di essere riconosciuta dal sistema immunitario come estranea o potenzialmente pericolosa.
- **EPITOPO**: entità molecolare più piccola riconoscibile dal sistema immunitario.
 - a) **Lineare/continuo**:
rappresentato da almeno 6-10 residui adiacenti, riconosciuti da un anticorpo
 - b) **Conformazionale /discontinuo**
non è necessariamente contiguo nella sequenza: lo è nella struttura tridimensionale della proteina.

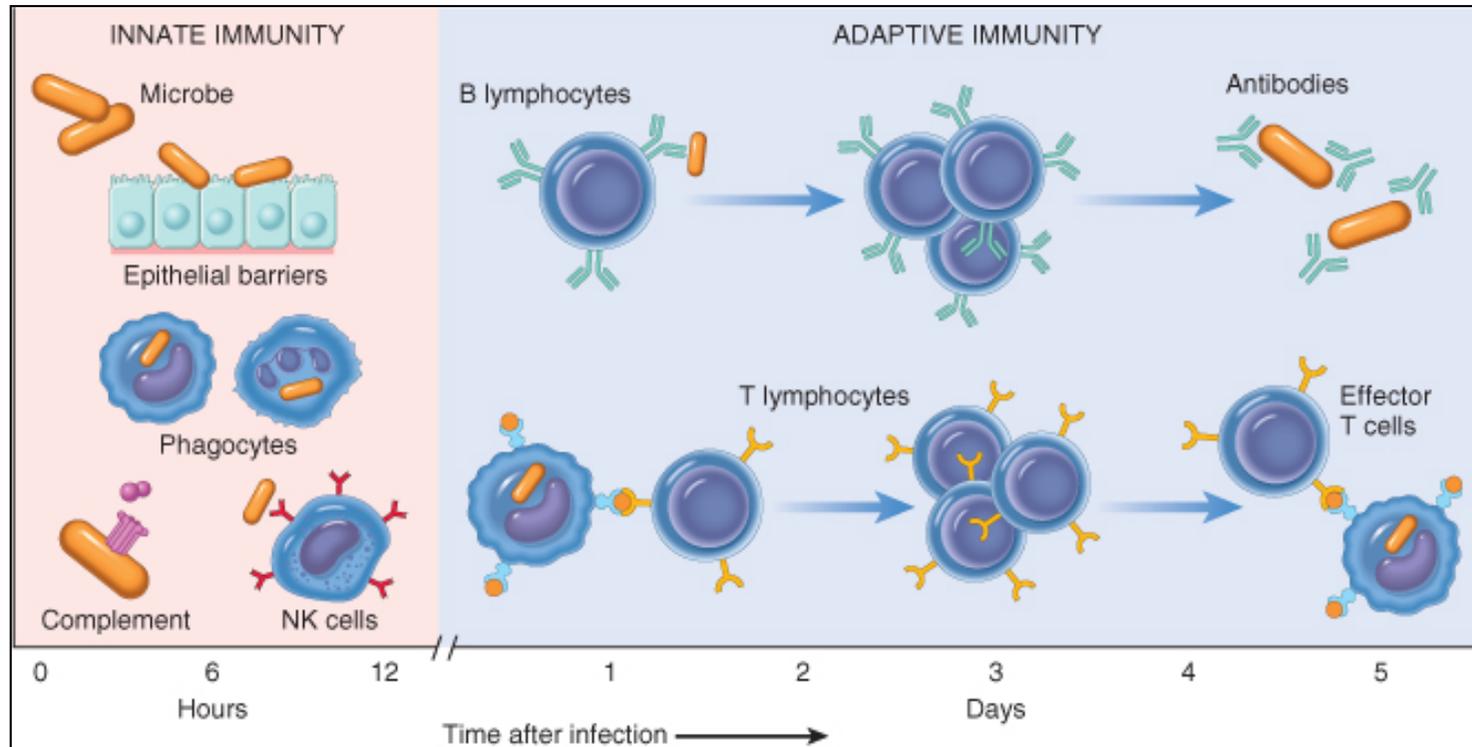
	Recognized by B cells and Antibodies	Recognized by T cells
Composition	Proteins, polysaccharides, nucleic acids	Proteins
Configuration	Linear/conformational determinants	Linear determinants
Size	4–8 residues	8–15 residues
Number	Limited, located on the external surface of the antigen	Limited to those that can bind to MHC

Vie di infezione dei patogeni

Vie di entrata	Modalità di trasmissione
Superfici Mucose	
Aria	Gocce inalate
Tratto gastrointestinale	Acqua o cibi contaminati
Apparato riproduttivo	Contatto fisico

Epiteli esterni	
Superfici esterne	Contatto fisico
Ferite e abrasioni	Abrasioni cutanee Ferite da puntura Trattare con animali infetti
Punture di insetti	Punture di zanzara (<i>Aedes aegypti</i>) Punture di zecca Punture di zanzara (<i>Anopheles</i>)

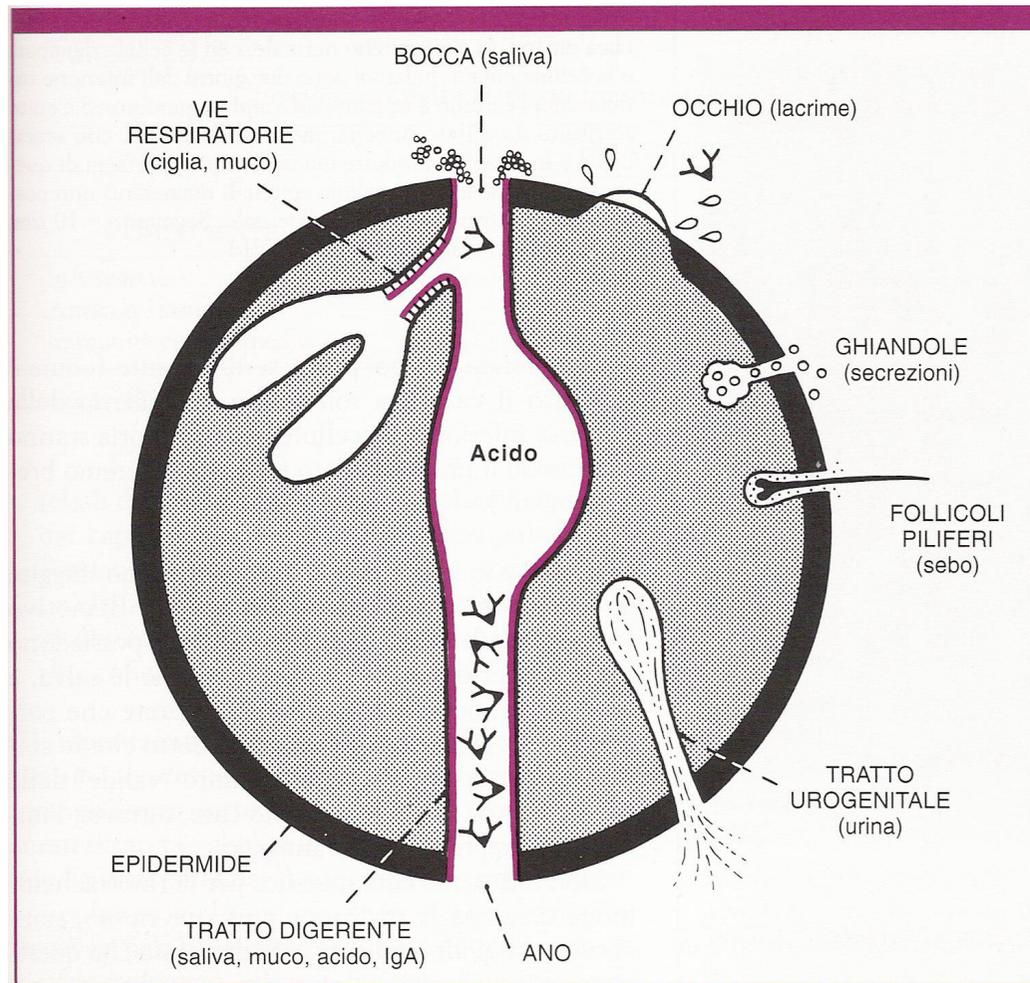
Immunità naturale / innata



- Tutti gli organismi pluricellulari possiedono meccanismi intrinseci di difesa contro le infezioni che costituiscono **l'immunità innata**.
- L'**immunità innata** reagisce contro i **microrganismi**.
- **Rimane costante nel tempo: non si amplifica in seguito a ripetute stimolazioni.**

La prima linea difensiva (immunità innata)

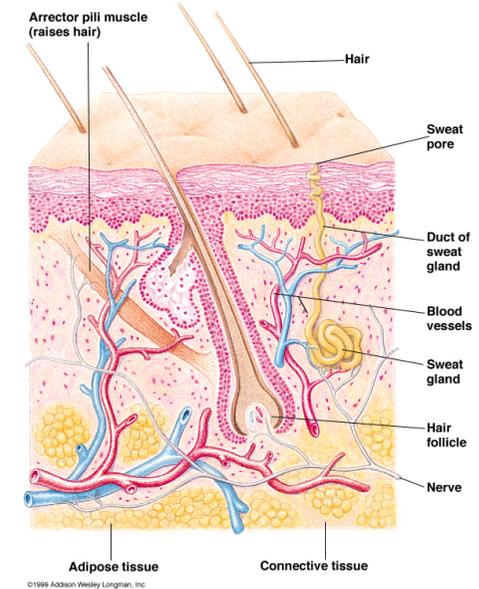
- Fattori ANATOMICI
- Fattori MECCANICI
- Fattori BIOCHIMICI



Rappresentazione schematica dell'organismo che mostra le principali vie di ingresso dei parassiti ed i meccanismi di difesa fondamentali presenti sulle superfici corporee

Via Cutanea

- **Via cutanea:** i microrganismi, possono penetrare in seguito a morsicature di animali e punture insetti (più spesso la penetrazione avviene in piccole lesioni di continuo e inapparenti).
- **Epitelio corneo stratificato => barriera meccanica**
- **Flora di batteri commensali compete con i batteri patogeni per il nutrimento**
- **pH leggermente acido (~5.5) inibisce la crescita di batteri patogeni**
- **Acidi grassi a catena lunga nelle secrezioni delle ghiandole sebacee hanno attività battericida**
- **Via cutanea è via di eliminazione di microrganismi agenti di forme localizzate alla cute, e di forme che provocano esantema, pus ed ogni altro liquido che fuoriesca dalla ferita (es. scarlattina, varicella).**



- Cute è selettivamente permeabile.
- L'emulsione formata da sebo + sudore costituisce il film idrolipidico che ricopre e protegge la cute (può essere allontanato durante il peeling).
- La barriera elettrofisiologica di Blank-Rain a livello dello strato lucido blocca tutti i possibili corpi estranei elettronegativi.
- Lo strato corneo, per la sua struttura a lamelle sovrapposte può comportarsi come una spugna, fungendo da deposito per agenti penetranti differenti, ma che non vanno oltre il corneo.
- Il poro sudoriparo è una difficilissima via di assorbimento, mentre il follicolo pilo sebaceo, avendo l'ostio di uscita più ampio, è una via di assorbimento, ma le sostanze che riescono a penetrare devono vincere la resistenza del sebo quindi devono essere liposolubili.
- Queste riescono a raggiungere il derma e l'ipoderma attraverso i dotti escretori della ghiandola sebacea. Gli oli essenziali a base di limone, mentolo ed eucaliptolo sono molto penetranti.

I SISTEMI DI DIFESA DELLA CUTE

AGENTI **TIPO DI DIFESA**

MECCANICI: cheratina, fibre elastiche, pannicolo adiposo sottocutaneo;

FISICI (dalle radiazioni): melanina, acido urocanico;

CHIMICI: cheratina (sostanze corrosive, irritanti);

MICROBICI: film idro – lipidico – acido, e cellule fagocitarie (leucociti, istiociti).

Via aerea

- **Via respiratoria.** I microrganismi inalati possono localizzarsi nelle vie aeree superiori, inferiori oppure diffondersi a tutto l'organismo (es. rosolia).
- Attraverso la via respiratoria sono eliminati i microbi sia di malattie con localizzazione nel naso, nella faringe, nei bronchi e nei polmoni, sia di affezioni generalizzate con manifestazioni esantematiche (morbillo, scarlattina, rosolia).

Vie respiratorie superiori

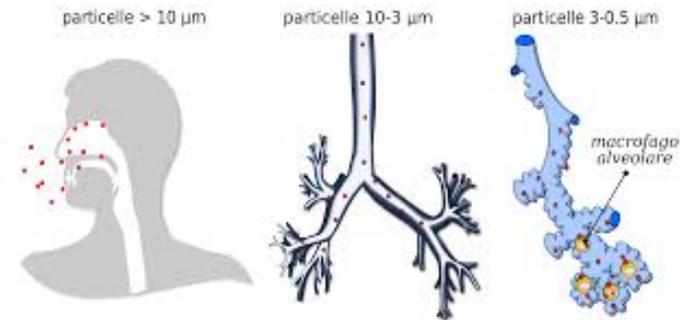
- Turbolenza dovuta ai peli nasali
- Muco intrappola particelle e viene spinto alla base della lingua dove viene inghiottito
- Secrezioni nasali contengono sostanze antimicrobiche
- Le VRS contengono una grande quantità di commensali

Vie respiratorie inferiori

- Muco intrappola particelle a livello dei bronchi e bronchioli
- Epitelio ciliato indirizza il flusso del muco verso la faringe
- 90% delle particelle viene così rimosso.
- Solo particelle molto piccole (<5-10 μ di diametro) raggiungono gli alveoli

Alveoli

- Macrofagi alveolari fagocitano rapidamente tutte le particelle che hanno raggiunto gli alveoli



- **Principali malattie per cui è riconosciuta modalità di trasmissione aerea:**

- Influenza
- Morbillo
- Rosolia
- TBC

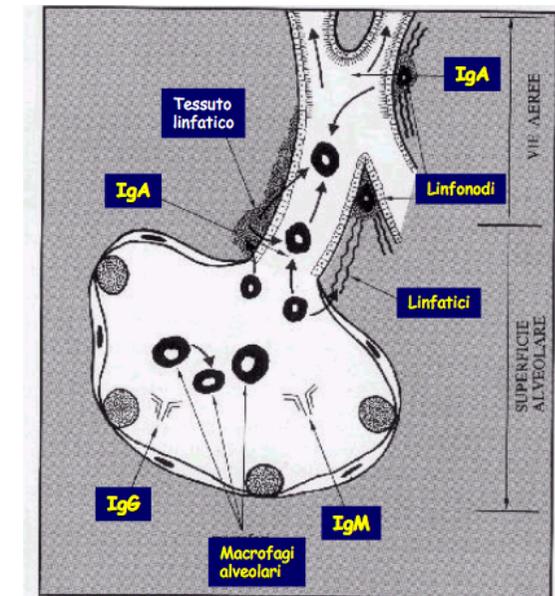
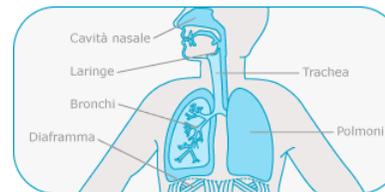
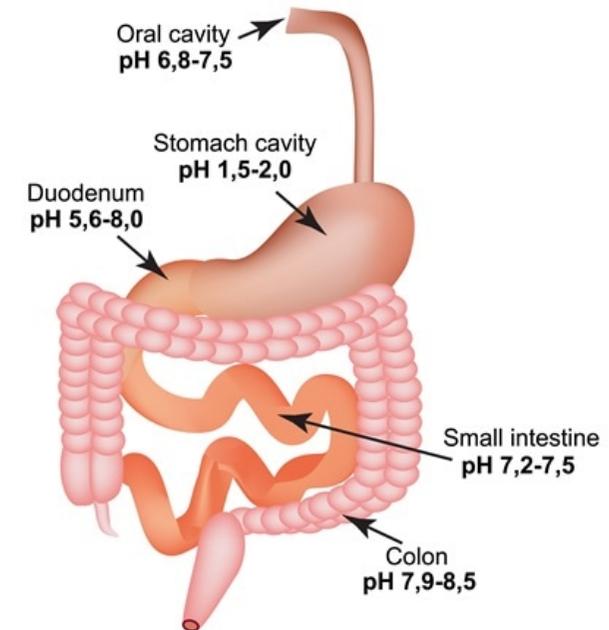


Fig. 45.
Nella trachea e nelle prime vie aeree, l'attività del sistema immunitario è rivolta verso la sintesi di S-IgA; sulla superficie alveolare, le difese del polmone sono affidate ai macrofagi alveolari, i quali cooperano con i linociti T e con anticorpi e complemento. Dopo la fagocitosi, i macrofagi alveolari trasmettono l'informazione antigenica al tessuto linfatico polmonare.

Via orale

- **Via digerente:** Attraverso la cavità orale possono penetrare microrganismi attraverso gli alimenti o portati alla bocca con le mani o con oggetti contaminati
- I microrganismi che abbiano superato la barriera dell'acidità gastrica (talvolta neutralizzata da alimenti o da affezioni allo stomaco), possono localizzarsi nel canale intestinale o provocare affezioni generalizzate (es. tifo) o lesioni in altri organi (es. poliomielite).
- **Meccanismi generali di difesa**
 - Secrezione di muco
 - Integrità epitelio della mucosa
 - Movimenti peristaltici intestinali
 - Anticorpi IgA e cellule fagocite
- **Bocca**
 - Lisozima ed altri enzimi litici nella saliva
- **Stomaco**
 - Generalmente sterile a causa del pH basso (pH=1-1.5)
- **Intestino (tratto superiore)**
 - pH leggermente alcalino sfavorisce la crescita di patogeni intestinali
 - Contiene pochi batteri. Nella parte terminale dell'ileo la flora intestinale aumenta
- **Colon**
 - Contiene molti batteri.
 - 50-60% della massa fecale consiste di batteri

pH of the gastrointestinal tract



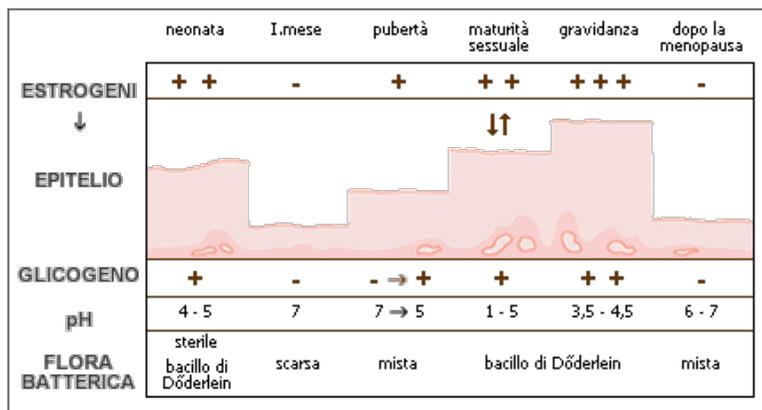
- Le principali malattie per le quali è riconosciuta tale modalità di trasmissione sono:
 - Tifo e paratifo
 - Colera
 - Dissenteria amebicae bacillare
 - Epatite A
 - Poliomielite

Via genito-urinaria

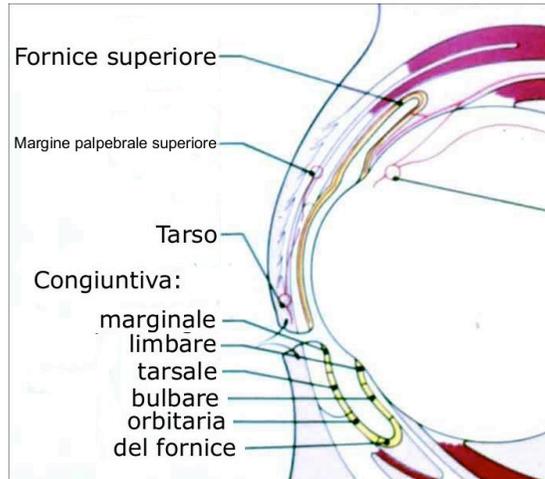
- **Via genito-urinaria:** Costituisce la via d'ingresso di malattie trasmesse per contagio sessuale (es. sifilide, gonorrea, epatite B, AIDS...) o tramite mani o guanti contaminati (es. infezioni puerperali).
- Con le secrezioni delle vie genito-urinarie sono eliminati gli agenti delle malattie veneree; con le urine, possono essere eliminati gli agenti di diverse malattie quali bacilli tubercolari, brucella e virus.
- **Maschio**
 - Azione rimovente del flusso dell'urina flushing action of urine
 - Sostanze battericide nel fluido prostatico
 - pH dell'urina
 - Blanda attività faagocitaria delle cellule della mucosa della vescica
 - sIgA urinarie
- **Femmina (Vagina)**
 - Flora batterica vaginale (lactobacilli)
 - Microorganismi inducono abbassamento del pH utilizzando il glicogeno prodotto dalle cellule della mucosa
- malattie trasmesse attraverso il contagio sessuale:
 - sifilide
 - gonorrea,
 - AIDS
 - epatite B e C
 - *Trichomonas vaginalis*

Tratto genito-urinario

- La composizione della **flora vaginale** va incontro a modificazioni qualitative e quantitative che sono in rapporto all'età, allo stato ormonale, all'attività sessuale ed alle condizioni generali di salute della donna.
- **pH vaginale (3,5-4,5)**: fattore di primaria importanza nel mantenimento dell'ecosistema entro i limiti della normalità => **inibisce la crescita dei batteri anaerobi e favorisce l'adesione dei lattobacilli (bacillo di Doderlein) all'epitelio vaginale.**
- **Bacillo di Doderlein** (una grande famiglia di batteri, **più di 38 ceppi**) capace di trasformare il **glicogeno in acido lattico. Produce inoltre perossido di idrogeno (H₂O₂).**
- **Acido lattico e H₂O₂ mantengono basso (~ 4) il pH vaginale**, consentendo un equilibrio ottimale dell'ecosistema e una migliore difesa da germi invasori, specie a provenienza dall'in-testino, quali l'Escherichia coli e l'Enterococcus faecalis
- In **età prepubere** il pH vaginale è leggermente **neutro**, l'epitelio della mucosa è di tipo colonnare e le ghiandole sono assenti: in questa fase della vita la normale flora batterica vaginale è principalmente costituita da cocchi Gram-positivi e da anaerobi Gram-negativi.
- In **età adulta** il pH vaginale ~ **4,4**, l'epitelio della mucosa è di tipo squamoso stratificato e sono presenti alcune ghiandole (**lattobacilli**).
- Durante la **gravidanza** gli **estrogeni** raggiungono tassi elevatissimi: maggiore ipertrofia della mucosa ed abbondante presenza di **glicogeno + lattobacilli**. Il pH vaginale diventa più acido del solito (**~3,5**).
- pH della vagina in **menopausa** aumenta fino alla neutralità (**~7**). Con **menopausa**, a causa della carenza estrogenica, la mucosa va incontro ad un processo di atrofia con diminuzione del glicogeno necessario per il loro metabolismo.



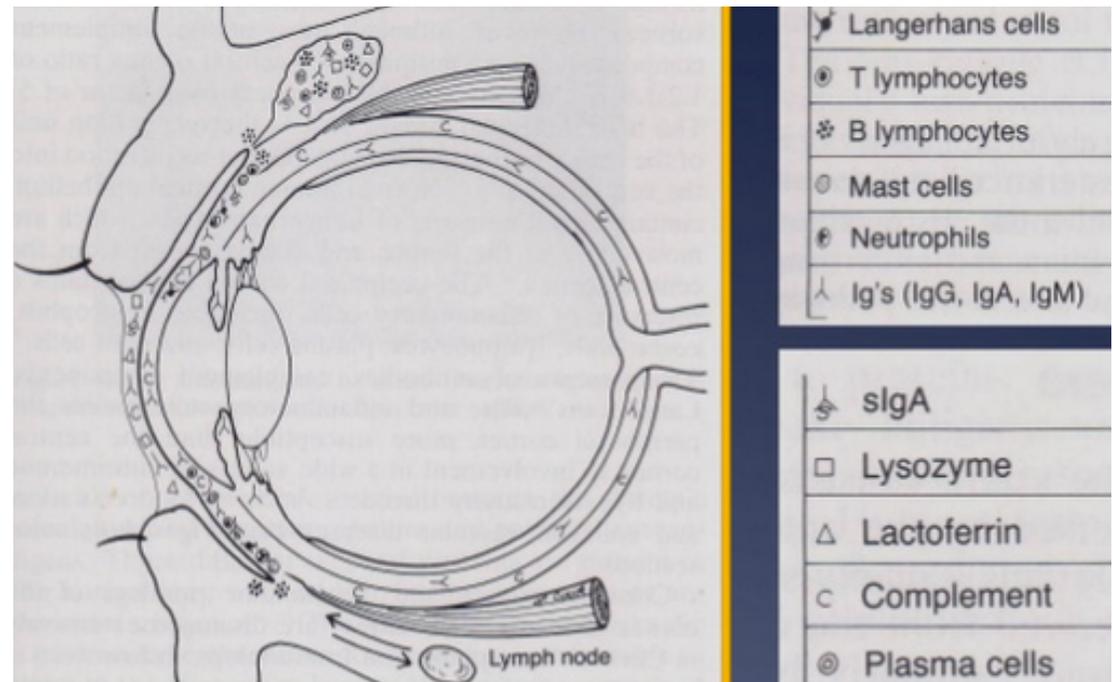
Età	Estrogeni	Epitelio	Glicogeno	pH	Microbiota
Neonatale	+++		+	4 - 5	Lattobacilli
Prepubere	+		-	7	Coliformi
Fertile	++++		++	4 - 4,5	Lattobacilli
Menopausale	+		-	7	Coliformi



Via Congiuntivale

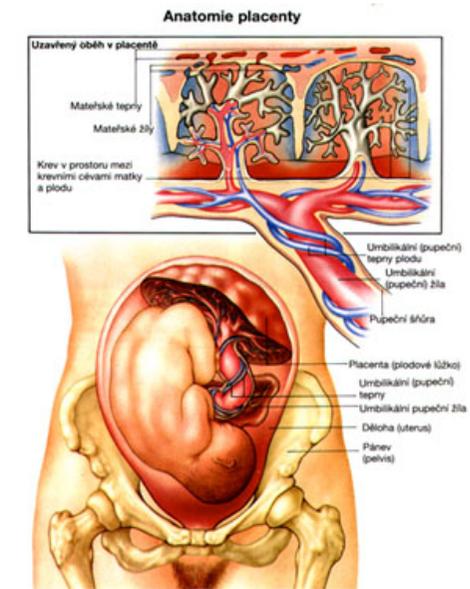
- **Malattie trasmesse attraverso questa via**
 - **afezioni locali (congiuntiviti infettive da streptococco, stafilococco o gonococco)**
 - **generali (brucellosi, morbillo, AIDS)**

- **Via congiuntivale:** le congiuntive (che tappezzano il sacco lacrimale) rappresentano un'ulteriore via di ingresso degli agenti patogeni
- I patogeni che penetrano attraverso questa via possono determinare affezioni locali (es. tracoma) o generali (es. brucellosi).
- **Azione detergente delle lacrime** che vengono drenate attraverso il dotto lacrimale -> deposito dei batteri nel nasofaringe
- **Lisozima nelle lacrime**



Via Placentare

- **Alcune infezioni, verificatesi durante la gravidanza, possono essere trasmesse dalla madre al feto per via transplacentare**
- **Con le secrezioni delle vie genito-urinarie sono eliminati gli agenti delle malattie veneree**
- **Le principali malattie per le quali è riconosciuta tale modalità di trasmissione sono:**
 - **Sifilide**
 - **Toxoplasmosi**
 - **Rosolia**
 - **Epatite B**
 - **AIDS**
 - **Herpes Simplex**
 - **Cytomegalovirus**
 - **Listeria Monocitogenes**

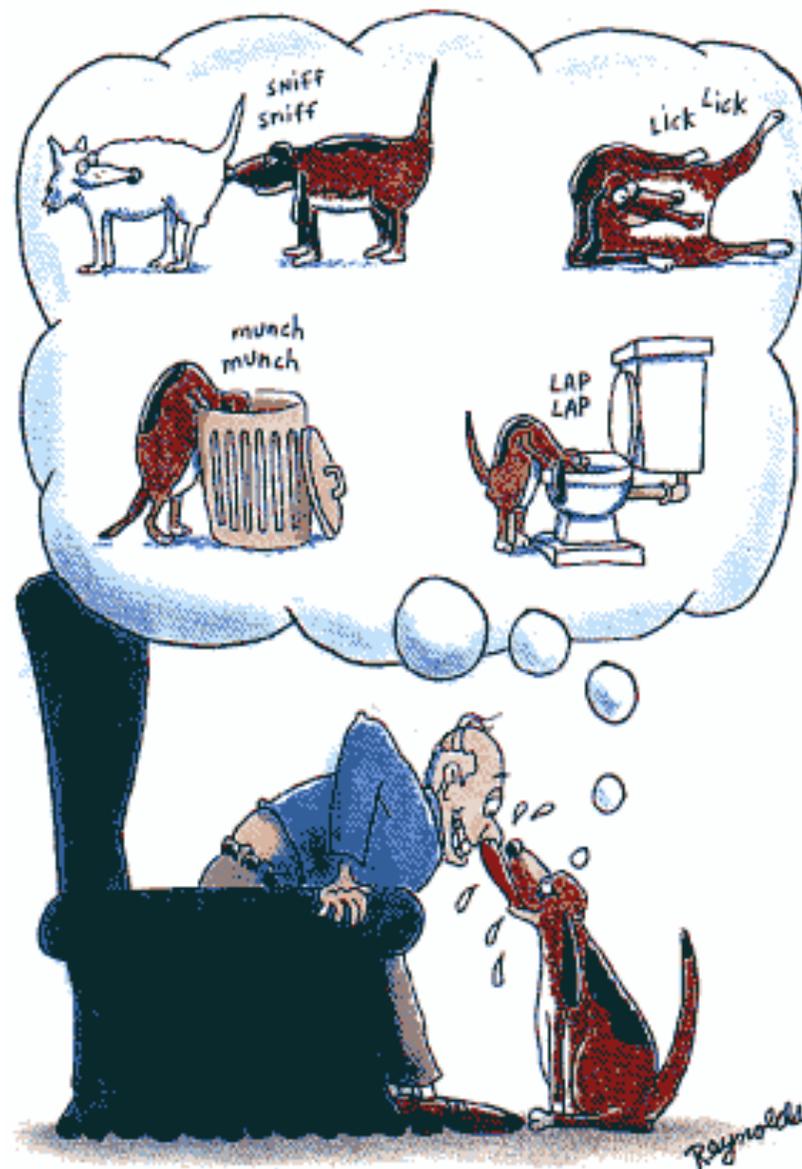


Sommario Barriere risposta Immune innata

	Skin	Gastrointestinal tract	Respiratory tract	Urogenital tract	Eyes
Mechanical	Epithelial cells joined by tight junctions				
	Flow of fluid, perspiration, sloughing off of skin	Flow of fluid, mucus, food, and saliva	Flow of fluid and mucus, e.g., by cilia Air flow	Flow of fluid, urine, mucus, sperm	Flow of fluid, tears
Chemical	Sebum (fatty acids, lactic acid, lysozyme)	Acidity, enzymes (proteases)	Lysozyme in nasal secretions	Acidity in vaginal secretions Spermine and zinc in semen	Lysozyme in tears
	Antimicrobial peptides (defensins)				
Microbiological	Normal flora of the skin	Normal flora of the gastrointestinal tract	Normal flora of the respiratory tract	Normal flora of the urogenital tract	Normal flora of the eyes

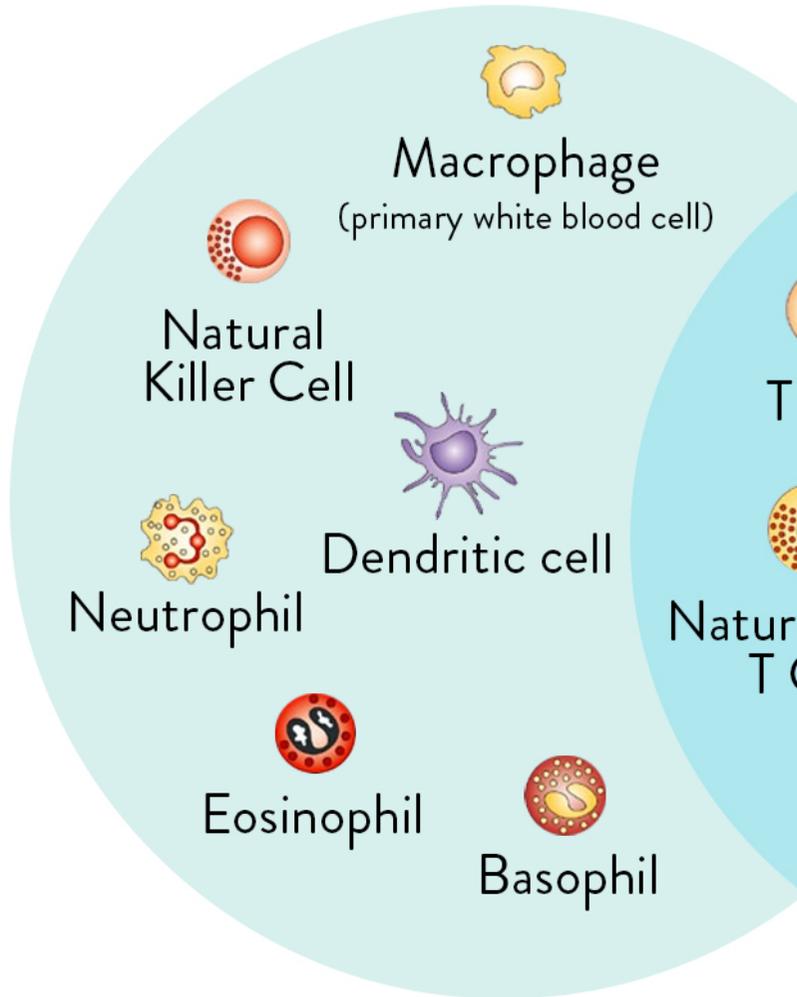
Figure 1.6 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

Attenti!
I patogeni si
possono
trasmettere anche
in questo modo...



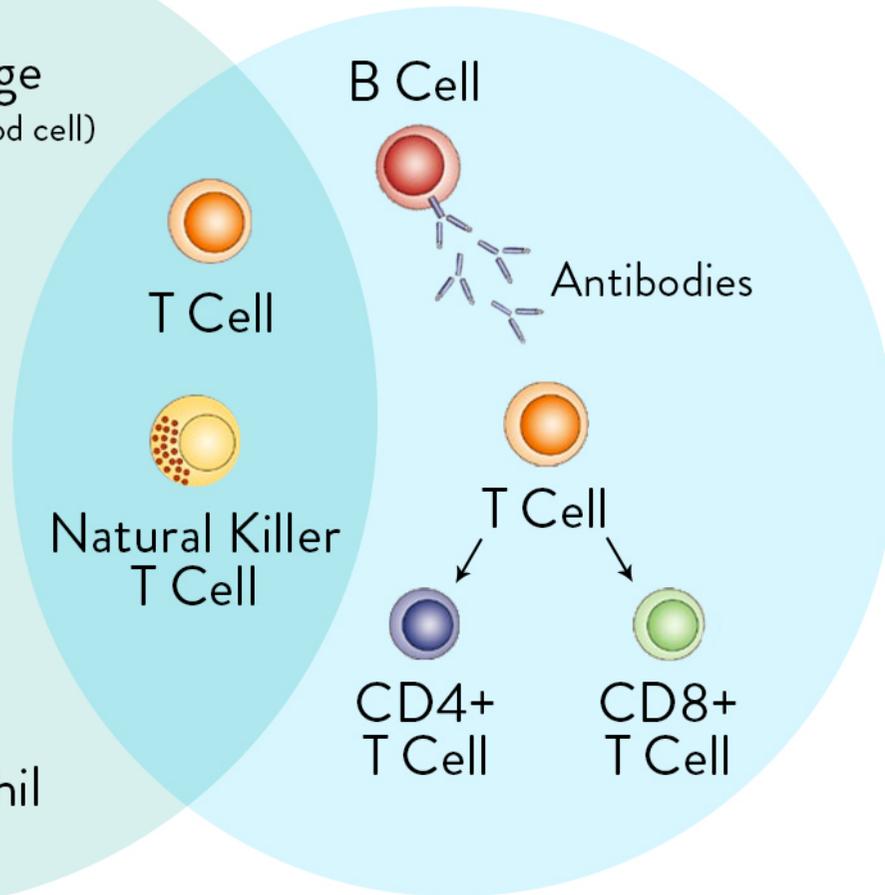
INNATE IMMUNITY

(rapid response)



ADAPTIVE IMMUNITY

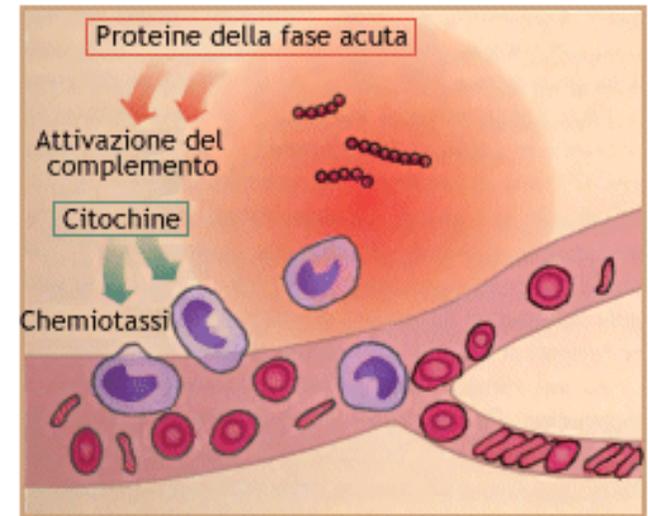
(slow response)



Proteine della Risposta immune Innata

Interferoni alfa e beta

Molecole che vengono liberate da leucociti infettati da virus e da cellule connettivali per proteggere le cellule non ancora infette. Questa strategia consiste in un abbassamento drastico, anche se temporaneo, all'interno delle cellule, della neosintesi di proteine proprie o estranee all'organismo; in tal modo viene rallentata anche la proliferazione dei virus.



•**Sistema del Complemento.** Funzioni: Lisi (danno a livello delle membrane plasmatiche cellulari, dei batteri Gram -negativi, dei virus provvisti di mantello). Opsonizzazione. Chemiotassi ed Attivazione dei Fagociti. Iperemia. Anafilassi (liberazione di altri mediatori di flogosi da parte dei mastociti)

•**Citochine secrete dai fagociti in risposta alle infezioni:**

–IL-1

- Attiva endotelio vascolare ed i linfociti
- Incrementa l'adesività dei leucociti

–IL-6

- Induce la maturazione terminale dei linfociti B in plasmacellule

–IL-8

- Induce espressione di integrine adesive b2 sui neutrofili, favorendone la migrazione verso il sito di infezione

–IL-12

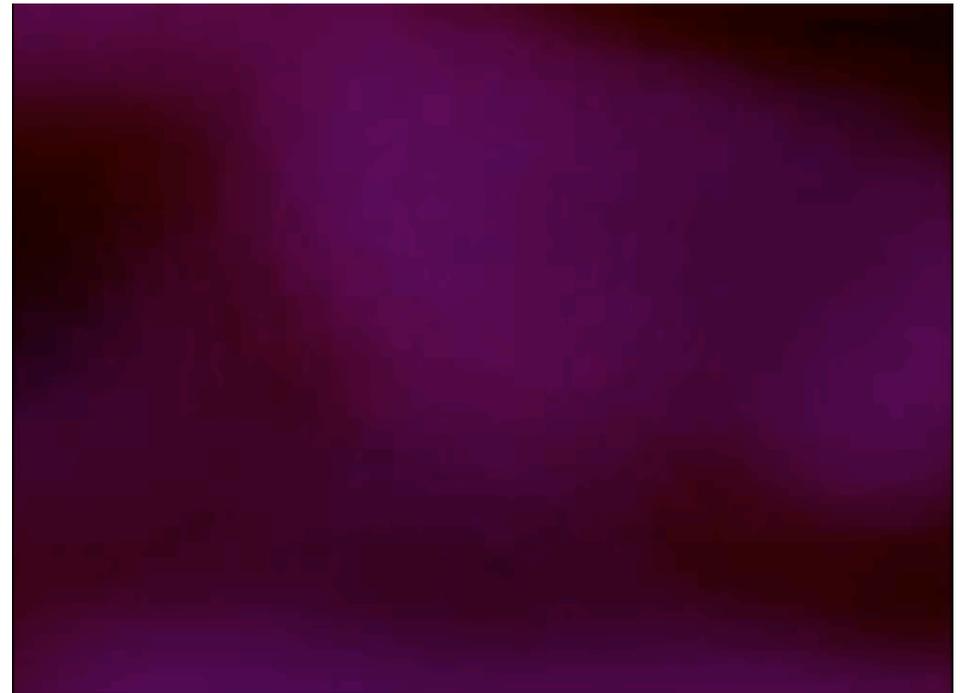
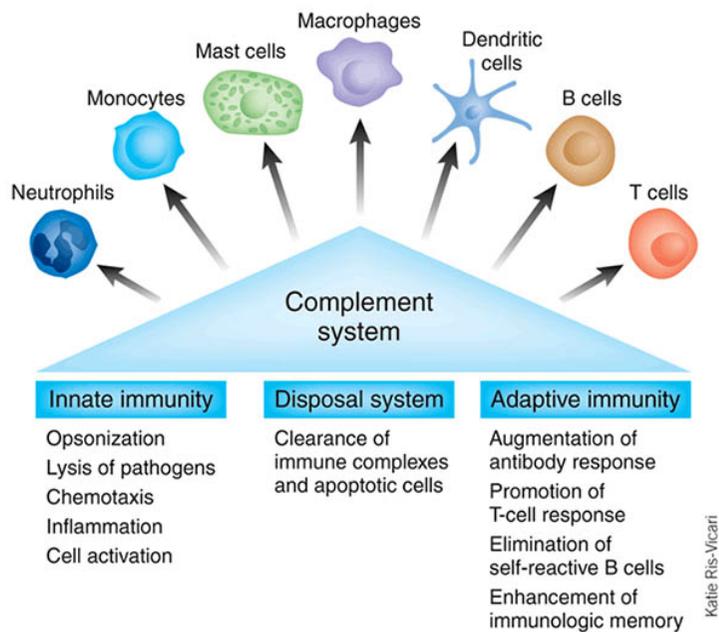
- Attiva i linfociti NK cells ed induce la differenziazione dei Th1

–TNF-alfa

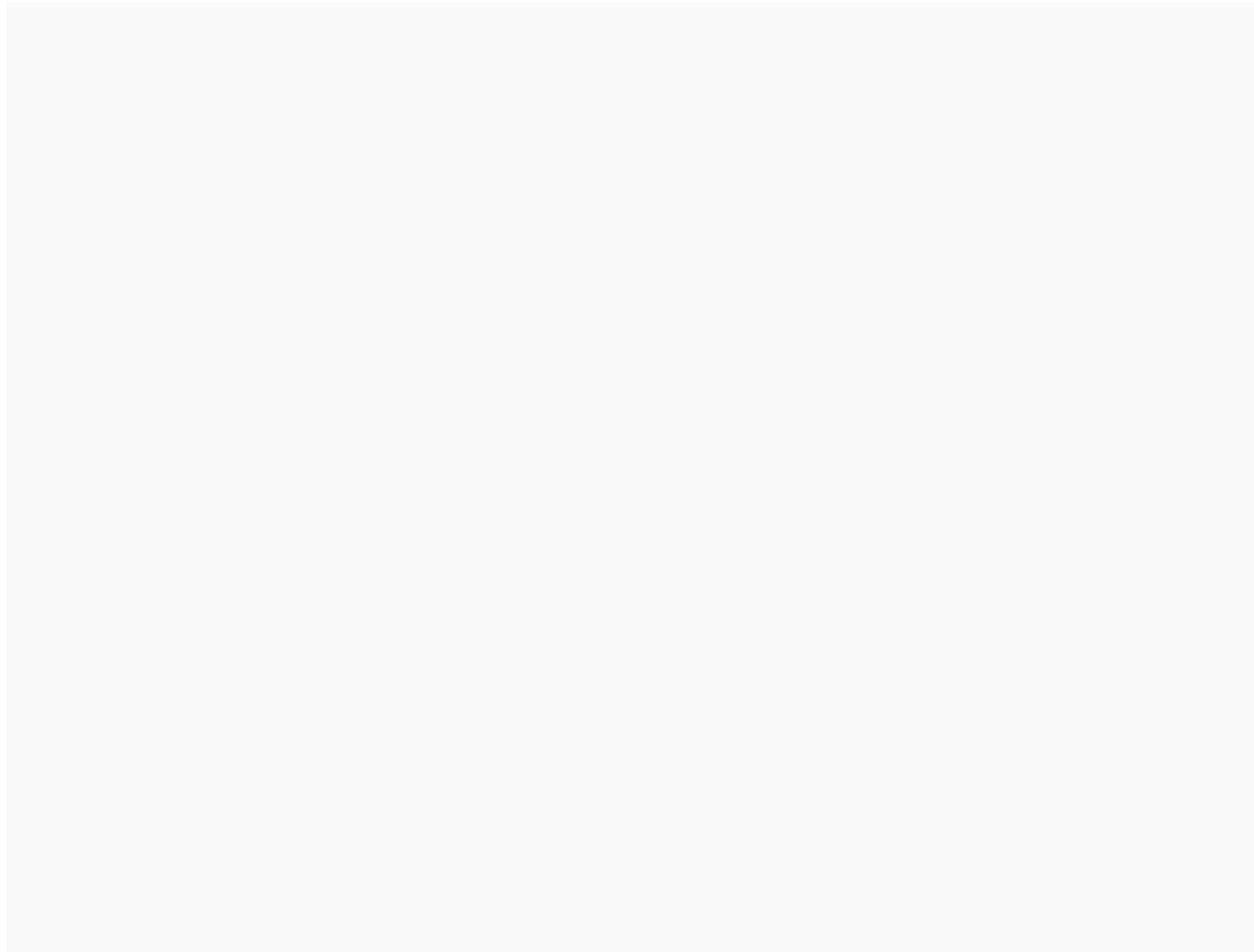
- Attiva l'endotelio vascolare ed incrementa la permeabilità vascolare, favorendo l'accumulo di anticorpi e complemento nei tessuti infetti

Molecole della Risposta immune Innata: il sistema del Complemento

- E' costituito da una 20na di proteine sieriche , che interagiscono l'una con l'altra attraverso un sistema di reazione "a cascata".

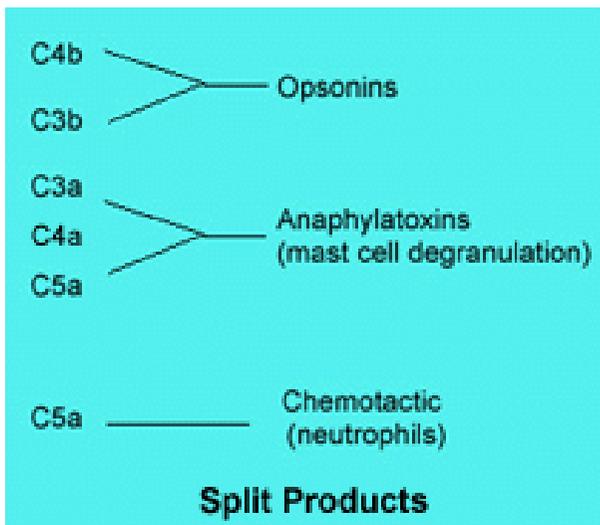


Lisi da Complemento

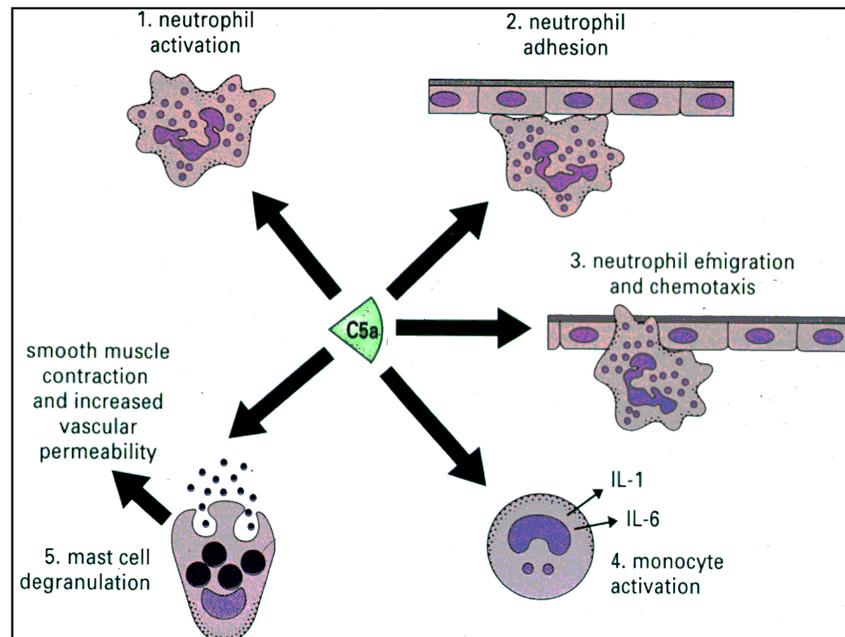


<https://www.youtube.com/watch?v=vbWYz9XDtLw>

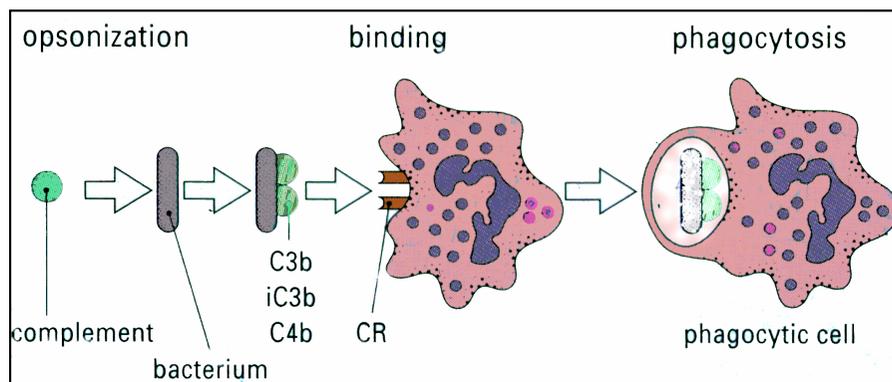
Altre funzioni del complemento



Effetti del C5a



Opsonizzazione e fagocitosi



Caratteristiche e tipi di interferone (IFN)

Caratteristiche	Interferon		
	Alfa (IFN- α)	Beta (IFN- β)	Gamma (IFN- γ)
Altre denominazioni	IFN leucocitario IFN tipo I	IFN fibroblastico IFN tipo I	IFN immune IFN tipo II
N° di geni codificanti	> 20	1	1
Stabilità a pH 2.0	Stabile	Stabile	Labile
Induttori principali	Virus (RNA > DNA)	Virus (RNA > DNA)	Antigeni Mitogeni
Principali tipi di cellule produttrici	Leucociti (linfociti, monociti, cellule dendritiche circolanti ¹)	Fibroblasti Cellule epiteliali	Linfociti T _H CD4, T CD8 Cellule NK

¹ Una quota di rilievo dell'IFN- α prodotto *in vivo* si deve ad alcune cellule dendritiche appartenenti ad un peculiare subset (cellule dendritiche plasmocitoidi) che, pur essendo relativamente rare (~0.1% delle cellule mononucleate del sangue periferico), producono IFN- α con una particolare efficienza (~10 pg IFN per cellula).

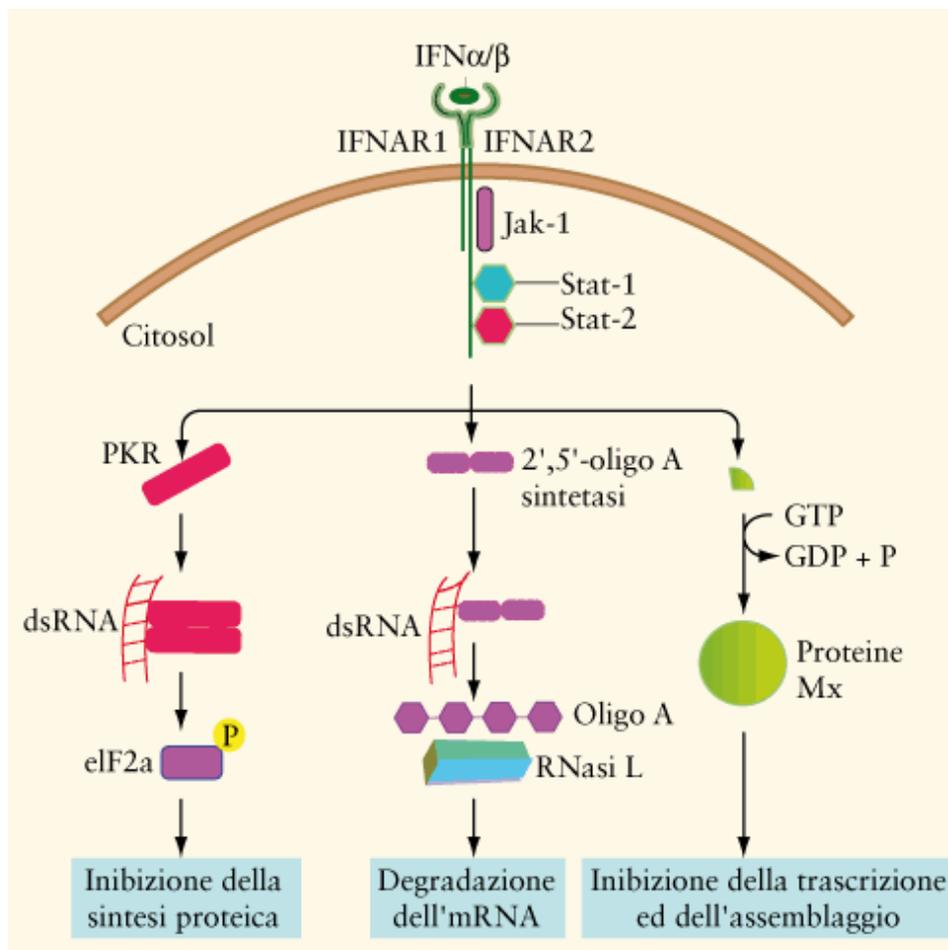
- **Classe alfa (IFN di tipo I, leucocitario prodotto da monociti e linfociti)** è formata da almeno 18 sottotipi, con PM compreso fra 17,5-23 kD. Gli interferoni di questa classe presentano sequenze omologhe pari a circa l'80%.
- **Classe beta (IFN di tipo I fibroblastico).** È costituita probabilmente da un solo tipo di glicoproteina con PM di 23 kD e punto isoelettrico di 6,8-7,8. L'omologia fra interferone alfa e beta è pari al 29%.
- **Classe gamma (IFN di tipo II, sintetizzato dai linfociti T attivati).** È una classe eterogenea con PM che varia a seconda del grado di glicosilazione e possibile oligomerizzazione. Non presenta omologia con le classi alfa e beta.

Azione degli IFN nel corso dell' infezione

- **IFN- α** : primo tipo di interferone prodotto (nelle mucose dove iniziano la maggior parte delle infezioni virali).
- **IFN- β** diffonde scarsamente => **azione locale**
- Virus diffonde attraverso il sistema linfatico ed il circolo ematico => in entra in contatto con leucociti e cellule dendritiche plasmocitoidi (producono **IFN- α**).
- **IFN- α** è molto diffusibile => **azione a lungo raggio**: raggiunge organi distanti contribuendo a contrastare l' estensione dell' infezione, in particolare agendo sugli endoteli delle barriere naturali (ematoencefalica, polmonare, placentare).
- **Infezione duratura**: attivazione risposta immune specifica => antigeni virali interagiscono con gli specifici linfociti TH CD4 e T CD8 =>> produzione di **IFN- γ** (potenzia azione delle cellule effettrici della risposta cellulo-mediata).



Meccanismi antivirali degli interferoni alfa e beta



- **Gli interferoni (IFN alfa e beta) esplicano attività antivirale sia verso virus a DNA che RNA e attività antinfiammatoria.**

- A seconda del tipo di virus gli interferoni possono interferire nella trascrizione del materiale genetico, nell'assemblaggio o nel rilascio del virus dalla cellula ospite.
- In particolare regolano la trascrizione di proteine ad attività enzimatica quali la 2',5'-oligoadenil-sintetasi e la proteinchinasi P1. La prima attiva la ribonucleasi L che degrada l'RNA virale e rende inadeguato l'RNA messaggero cellulare per la replicazione del virus. La seconda blocca l'inizio della sintesi della catena polipeptidica virale.
- Tutti gli interferoni mostrano **attività immunomodulatrice con effetti dose-dipendenti**:
 - attivano linfociti B, macrofagi, cellule NK (cellule natural killer);
 - inducono alcune attività citotossiche dei linfociti T, il rilascio di interleuchina 1 e 2 e fattori di necrosi tumorale.

- **Esplicano un'azione antiproliferativa**
- **Esercitano un'azione di controllo immunitario sulla crescita neoplastica.**

Applicazioni terapeutiche degli IFN

Infezioni virali → rIFN- α

- ✓ Papillomavirus
- ✓ Infezioni croniche da HBV e HCV

Neoplasie → rIFN- α

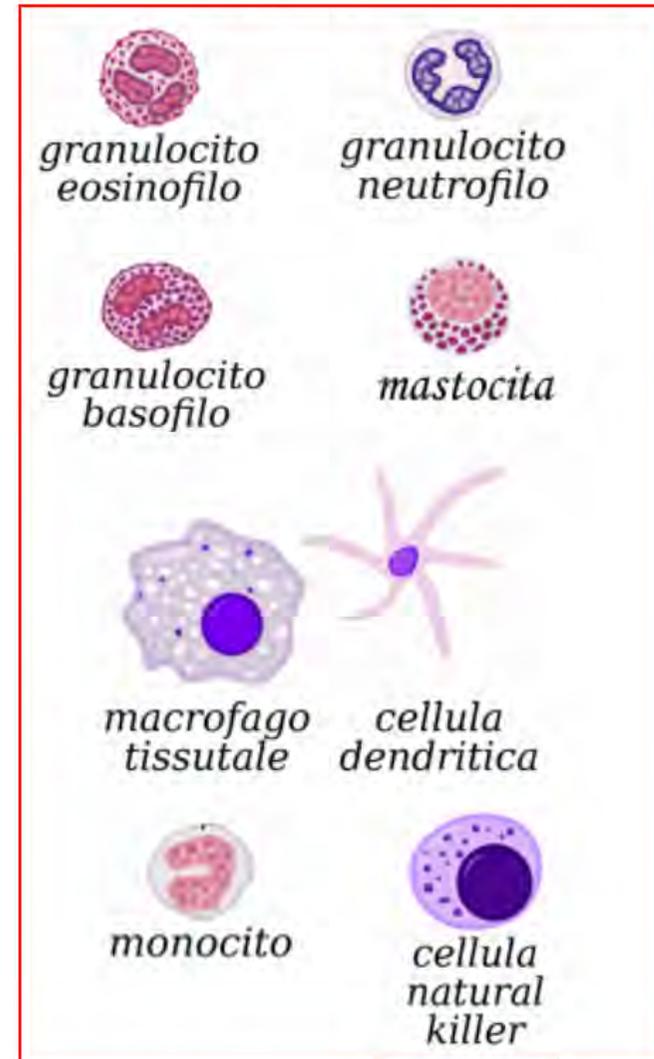
- ✓ Leucemia mieloide cronica
- ✓ Leucemia a cellule capellute
- ✓ Linfoma di Hodgkin
- ✓ Sarcoma di Kaposi
- ✓ Melanoma

Malattie neurodegenerative → rIFN- β

- ✓ Sclerosi multipla

Cellule immunità innata

- **Fagociti**
 - Neutrofilii
 - Monociti/macrofagi
- **Linfociti NK (large granular lymphocytes)**
 - Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)
 - Due funzioni principali
 - Lisi delle cellule bersaglio
 - Produzione di citochine (IFN-g & TNF-a)
 - ✓ Agiscono contro i patogeni intracellulari:
 - Herpesviruses
 - *Leishmania*
 - *Listeria monocytogenes*
 - ✓ Agiscono contro i protozoi
 - *Toxoplasma*
 - *Trypanasoma*
- **Mast cells (mastociti)**
 - Localizzate nella tonaca sierosa, sotto l'epidermide e in prossimità dei vasi sanguinei, nervi, ghiandole
 - Capaci di fagocitosi
 - Processano & presentano antigeni usando MHC di classe I e II
 - LPS può causare direttamente la degranolazione dei mastociti
 - Complemento (C3a & C5a) induce degranolazione dei mastociti
 - Chemiotassi, attivazione fagociti
 - TNF- α prodotto dai mastociti stimola migrazione dei neutrofilii in situ



Riconoscimento dei microrganismi da parte del sistema immunitario innato

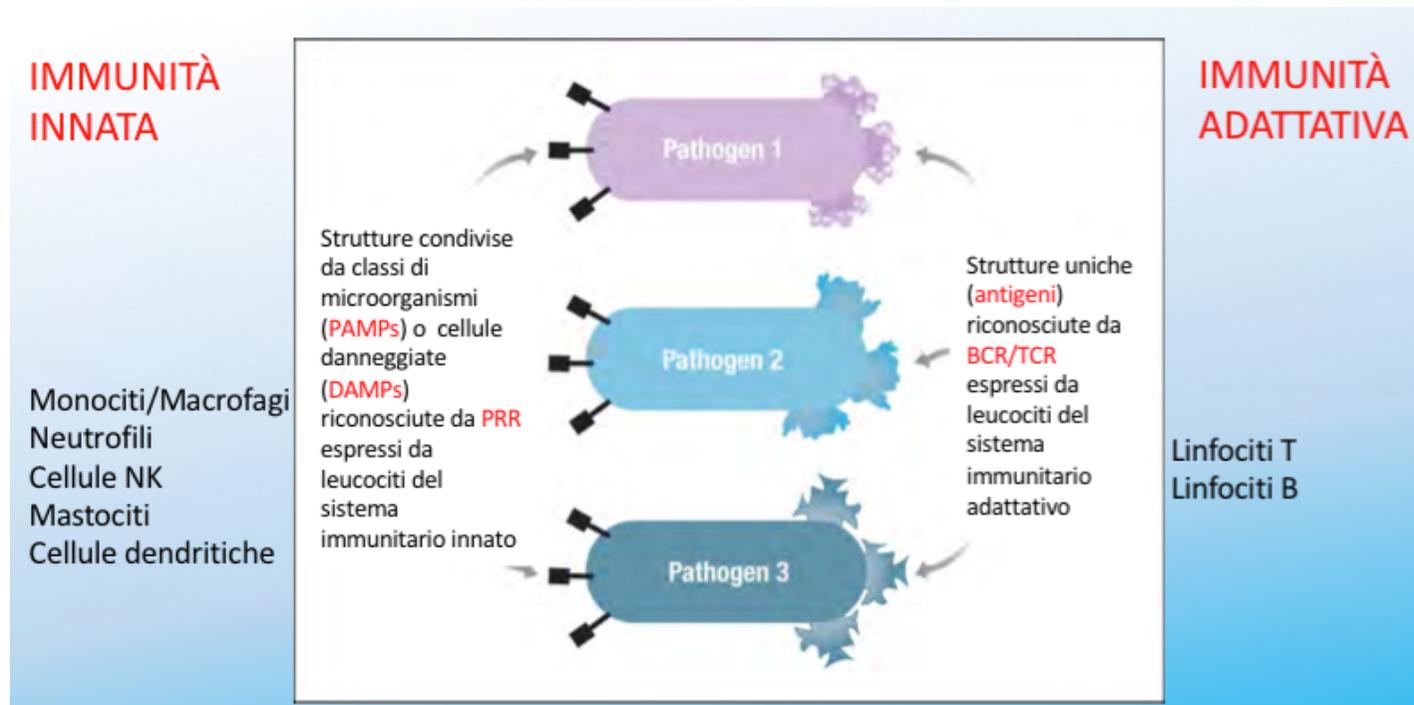
Solo i vertebrati hanno un sistema immune specifico

MA

- Le cellule dell'immunità innata esprimono **COSTITUTIVAMENTE DIVERSI RECETTORI**, ognuno dei quali **ricosce PROFILI MOLECOLARI CHE SONO CONDIVISI DA VARIE CLASSI DI MICRORGANISMI** e non sono espressi dalle cellule dell'ospite;
- **Riconoscimento "multiplo"** molto diverso da quello delle cellule dell'immunità acquisita, ognuna delle quali esprime un solo tipo di recettore, specifico per una sola struttura molecolare;

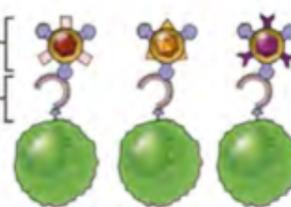
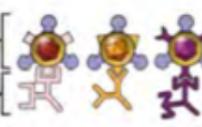
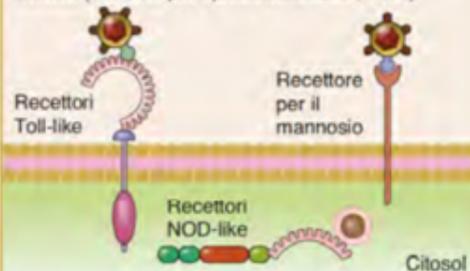
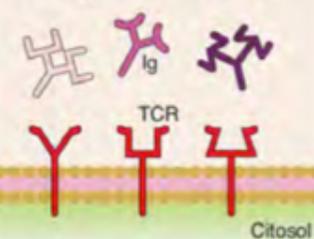
Riconoscimento dei microrganismi da parte del sistema immunitario innato

- Le **molecole bersaglio dell'immunità innata** sono chiamate **PAMPs** (Pathogen Associated Molecular Patterns), per indicare che sono condivisi da microbi dello stesso tipo.
- **Recettori dell'immunità innata** che riconoscono tali **PAMPs**: **PRR** (**P**attern **R**ecognition **R**eceptor);
- Sono generalmente riconosciute strutture microbiche indispensabili alla loro sopravvivenza e infettività;
- **I recettori dell'immunità innata** sono codificati nella linea germinale e non prodotti mediante ricombinazione genica



SPECIFICITÀ DELL'IMMUNITÀ INNATA E DELL'IMMUNITÀ ADATTATIVA

Repertorio:
insieme dei recettori
espressi da tutte le
cellule di un individuo

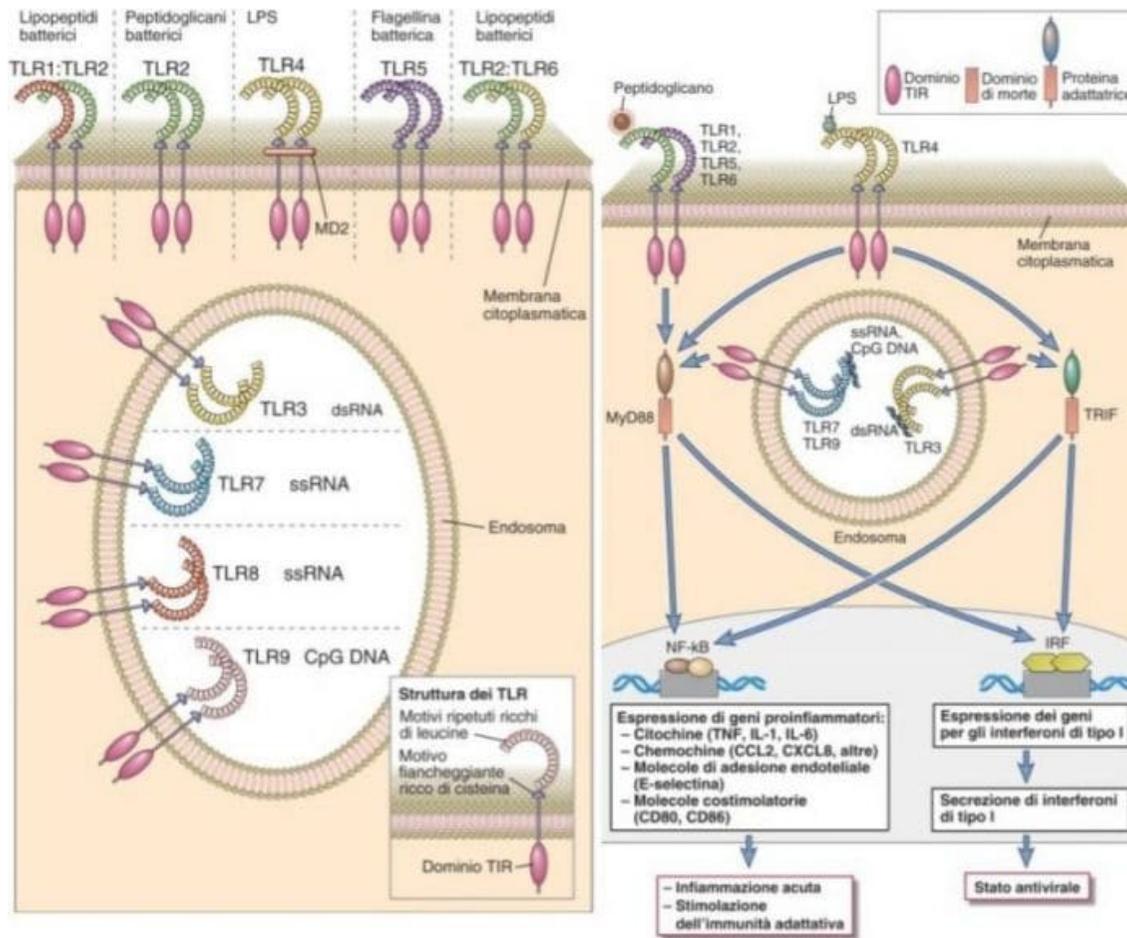
	Immunità innata	Immunità adattativa
Specificità	<p>Per le strutture condivise da classi di microrganismi (profili molecolari associati ai patogeni) o cellule danneggiate (profili molecolari associati al danno cellulare)</p> <p>Diversi tipi di microbi</p> <p>Recettori per il mannosio identici</p> 	<p>Per dettagli strutturali di molecole microbiche (antigeni); possono riconoscere antigeni non microbici</p> <p>Diversi tipi di microbi</p> <p>Molecole anticorpali diverse</p> 
Recettori	<p>Codificati nella linea germinale; diversificazione limitata (recettori per i profili molecolari, PRR)</p> <p>Recettori Toll-like</p> <p>Recettore per il mannosio</p> <p>Recettori NOD-like</p> <p>Citosol</p> 	<p>Codificati da geni derivanti dalla ricombinazione somatica di segmenti genici; maggiore diversificazione</p> <p>Ig</p> <p>TCR</p> <p>Citosol</p> 
Distribuzione dei recettori	Non clonali, recettori identici in tutte le cellule della stessa linea	Clonale: i cloni di linfociti con specificità distinta esprimono recettori diversi
Discriminazione del self sano dal non self	Sì; le cellule ospiti non sono riconosciute o possono esprimere molecole che impediscono le reazioni immunitarie innate	Sì, basata sulla selezione negativa dei recettori autoreattivi; può essere imperfetta (dando luogo all'autoimmunità)
Numero e tipi di recettori	<100 differenti tipi di recettori senza variabilità	Soltanto 2 tipi di recettori (Ig e TCR) ciascuno con milioni di varianti

Numero di molecole riconosciute:

**~10³ profili molecolari
PAMPs/DAMPs**

>10⁷ antigeni

RECETTORI TOLL-LIKE*

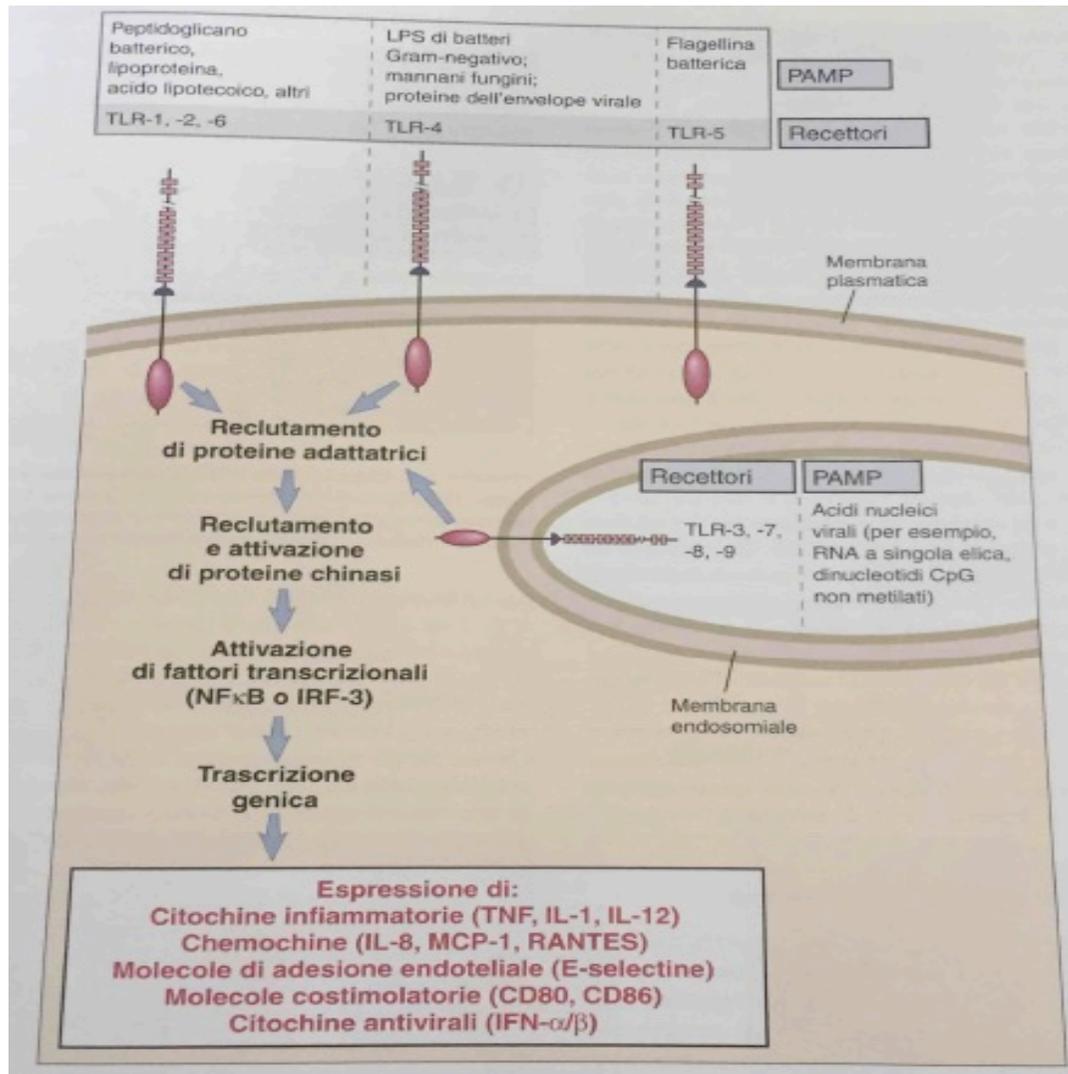


Abul K. Abbas, ottava edizione, Immunologia cellulare e molecolare, pagina 61 e 62.

*Omologhi al gene *Toll* (tedesco: grande, magnifico) scoperto in *Drosophila melanogaster*, come gene importante per l'orientamento dorso-ventrale dell'insetto e per la resistenza ai funghi

- I **Toll-Like Receptor TLR**: Costituiscono la classe più importante di recettori dell'immunità innata
- Recettori transmembrana espressi soprattutto sulla membrana di cellule sentinella come macrofagi e cellule dendritiche.
- Riconoscono strutture tipiche di patogeni e microbi e fanno parte della superfamiglia dei "recettori che riconoscono profili molecolari" (Pattern Recognition Receptors o PRR).
- Una volta che i patogeni superano le barriere anatomiche dell'ospite (es. cute o mucosa intestinale dell'uomo), sono "riconosciuti" grazie ai TLR che attivano le risposte immunitarie delle cellule sentinella.
- Possono riconoscere **PAMPs** sulla membrana cellulare o da vescicole intracellulari (endosomi).

SPECIFICITÀ & FUNZIONI DEI TLR

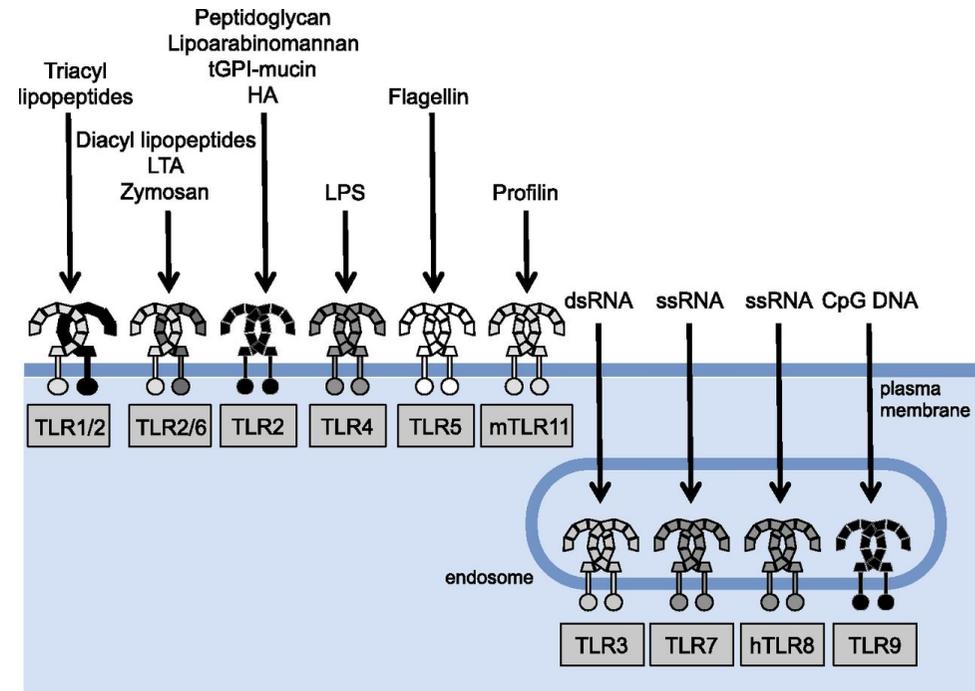


- Diversi TLR rispondono a diversi prodotti microbici
- Generano risposta attraverso una trasduzione del segnale

TLR Cell Type Distribution

Receptor	Cell Type
TLR1	Ubiquitous
TLR2	DCs, PMLs, and monocytes
TLR3	DC and NK cells, upregulated on epithelial and endothelial cells
TLR4	Macrophages, PMLs, DCs, ECs, but not on lymphocytes
TLR5	Monocytes, immature DCs, epithelial, NK, and T cells
TLR6	High expression in B cells, lower on monocytes and NK cells
TLR7	B cells, plasmacytoid precursor DCs
TLR8	Monocytes, low in NK cells and T cells
TLR9	Plasmacytoid precursor DCs, B cells, macrophages, PMLs, NK cells, and microglial cells
TLR10	B cells, plasmacytoid precursor DCs
TLR11	Not Determined

- **Nell'uomo** esistono **undici TLRs**:
- **Cinque TLRs (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5 e TLR6)** sono presenti sulla **membrana cellulare** e sono deputati a riconoscere profili patogeni nell'ambiente **extracellulare**.
- **Quattro TLR (TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9)** sono invece presenti nelle **membrane intracellulari (reticolo endoplasmatico ed endosomi)**.
- Principale **ruolo TLR intracellulari** è il riconoscimento di ligandi formati da acidi nucleici tipici dei microbi: **RNA a doppia catena** riconosciuti dal TLR3, **CpG non metilate e DNA a singola o doppia elica** dal TLR9, **RNA a singola catena** dai TLR7 e TLR8.



Inibitori TLR nel trattamento delle malattie autoimmuni

- La terapia farmacologica per il lupus eritematoso sistemico o LES, oggi basata su diversi medicinali, molti dei quali iniettabili, nessuno dei quali, da solo, curativo ma, nel migliore dei casi, in grado di controllare la malattia, potrebbe essere a una svolta. I primi dati su una nuova molecola chiamata **afimedoran**, presentati dai ricercatori dell'azienda Bristol Meyers Squibb (MBS) nel **2022** dimostrano infatti che essa assicura una remissione dei sintomi e una regressione dei danni d'organo tipicamente associati alla malattia, causati da un'inflammatione cronica diffusa.
- Il farmaco è la concretizzazione di un'idea che ha iniziato a farsi strada tra gli immunologi qualche anno fa, rafforzata da informazioni genetiche, e cioè che il LES fosse dovuto a un malfunzionamento di una classe di proteine scoperte nel 1985 (per le quali Christiane Nusslein-Volhard ed Eric Wieschaus vinceranno il premio Nobel per la medicina nel 1995), i **Toll-like Receptors o TLR**.
- Attraverso uno screening, sono state individuate alcune molecole che mostravano potenzialità interessanti, e le hanno modificate in base alla struttura dei **TLR7 e TLR8**, verificandone via via la specificità di azione, fino ad arrivare all'**Afimedoran**, piccola molecola da assumere oralmente.
- **Azioni dell'Afimedoran:**
 - **interferisce con la cascata degli interferoni**
 - **tiene sotto controllo le cellule B iperattive, limitandone i danni anche con la soppressione della secrezione di altri mediatori di tipo citochinico.**

Oltre alla Bristol Meyers Squibb, altre aziende stanno esplorando l'inibizione dei TLR 7 e TLR8
Merck è già in fase 2 con un suo bloccante specifico, chiamato **enpatoran**.

