

# **I recettori dell'immunità' innata e le loro funzioni**

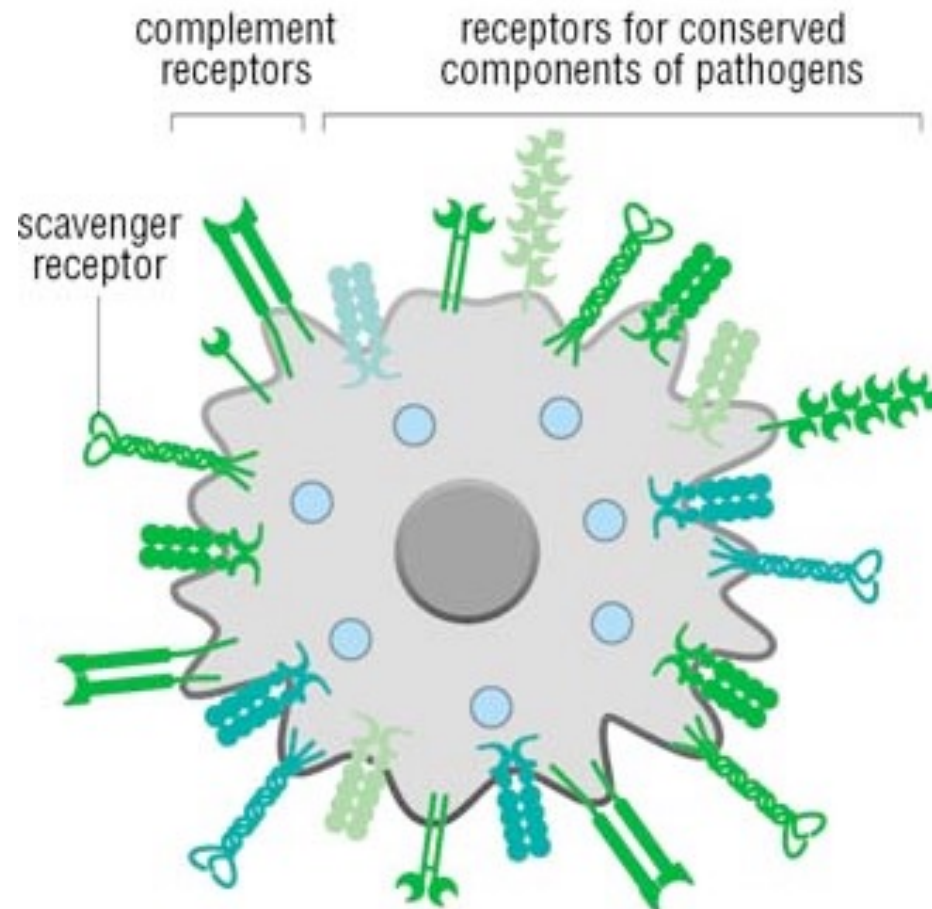
Receptor characteristic	Innate immunity	Adaptive immunity
Specificity inherited in the genome	Yes	No
Expressed by all cells of a particular type (eg, macrophages)	Yes	No
Triggers immediate response	Yes	No
Recognizes broad classes of pathogen	Yes	No
Interacts with a range of molecular structures of a given type	Yes	No
Encoded in multiple gene segments	No	Yes
Requires gene rearrangement	No	Yes
Clonal distribution	No	Yes
Able to discriminate between even closely related molecular structures	No	Yes

Figure 2-10 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# Recettori dell' Immunita' Innata

- Il sistema immunitario innato ha sviluppato diverse strategie per discriminare fra “self”, “non self”, “perdita del self” e “self alterato”
- Il “non self” deriva dai microbi, che vengono riconosciuti poiché espongono sulla parete motivi molecolari conservati tipici (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs), che vengono riconosciuti da recettori specifici, detti PRRs (Pattern Recognition Receptors).
- La “perdita del self” è riconosciuta attraverso il legame di specifici recettori a molecole “self”, come le molecole MHC I, espresse su tutte le cellule. Tali recettori sono ad esempio i recettori inibitori espressi dalle cellule NK, che bloccano l'attività citotossica di tali cellule
- Il riconoscimento del “self alterato” si basa sull'esposizione in membrana o sulla secrezione di molecole che segnalano danno (Danger Associated Molecular Patterns, DAMPs). Questo accade in corso di infezioni virali, trasformazione neoplastica, stress. Tali marcatori di danno (MICA, MICB, HMG1) sono riconosciuti dai recettori attivatori delle cellule NK o da recettori di altre cellule immunitarie e stimolano la loro attività

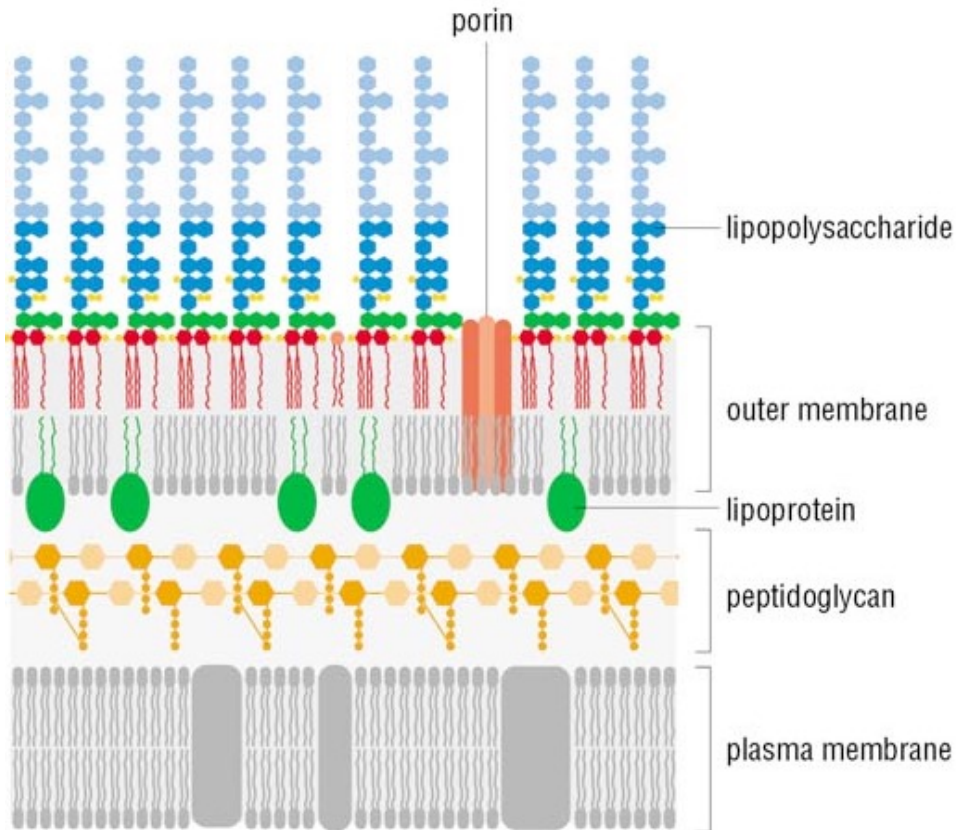
# Recettori dell' Immunita' Innata presenti sulla membrana dei macrofagi



## Molecules Recognized by Innate Immunity

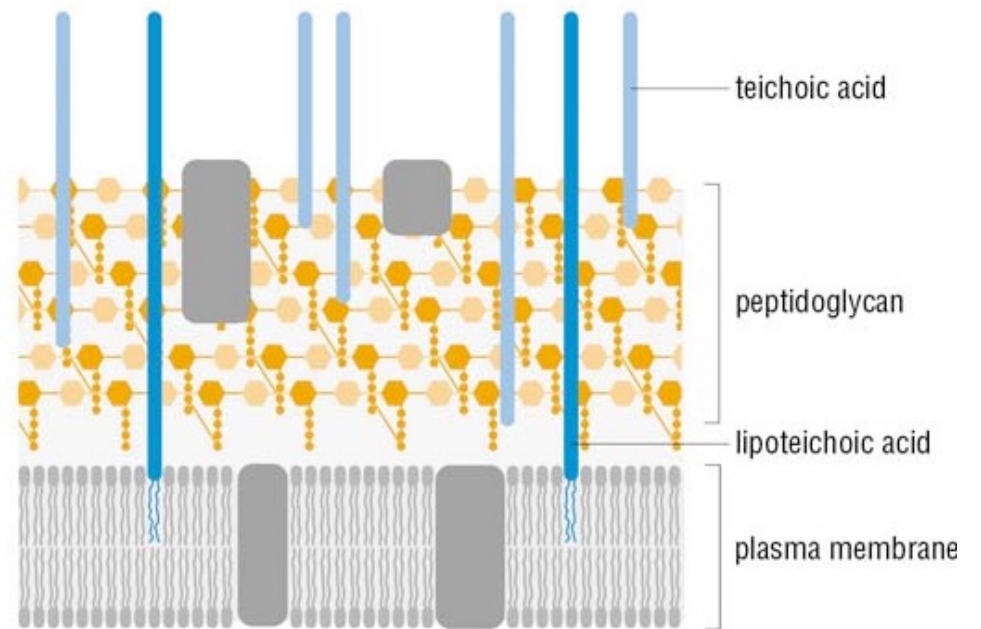
Molecular component	Type of organism
<b>Nucleic acids</b>	
double-stranded RNA (dsRNA)	viruses
CpG-containing DNA (CpG DNA)	bacteria, fungi, viruses
<b>Cell wall components</b>	
lipopolysaccharide	Gram-negative bacteria
lipoteichoic acids	Gram-positive bacteria
peptidoglycan	bacteria
flagellin	Gram-negative bacteria
lipoproteins	bacteria
mannose-, fucose-rich polysaccharides	bacteria, fungi
$\beta$ -glucans	bacteria, fungi
<b>Membrane properties</b>	
exposed acidic phospholipids	bacteria, fungi (apoptotic cells)
<b>Biosynthetic components</b>	
<i>N</i> -formylated methionyl peptides	bacteria

# Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPs)



Gram-negative bacterial cell wall

© 1999–2007 New Science Press



Gram-positive bacterial cell wall

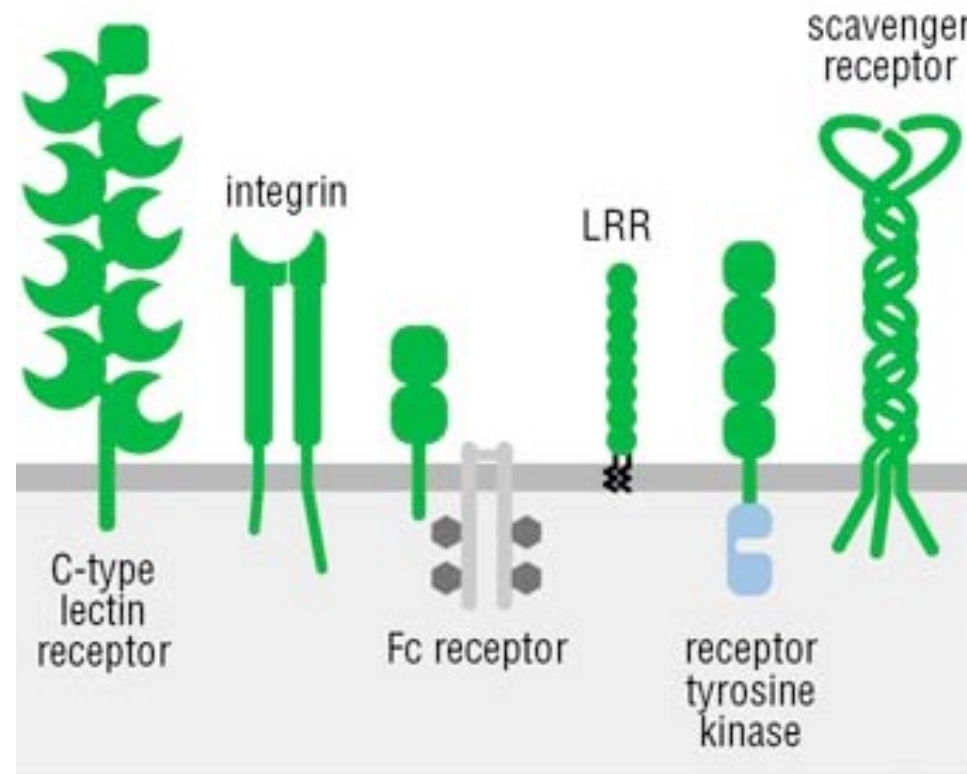
From **Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease**  
by DeFranco, Locksley and Robertson

# Recettori dell'immunità' Innata

## Funzioni

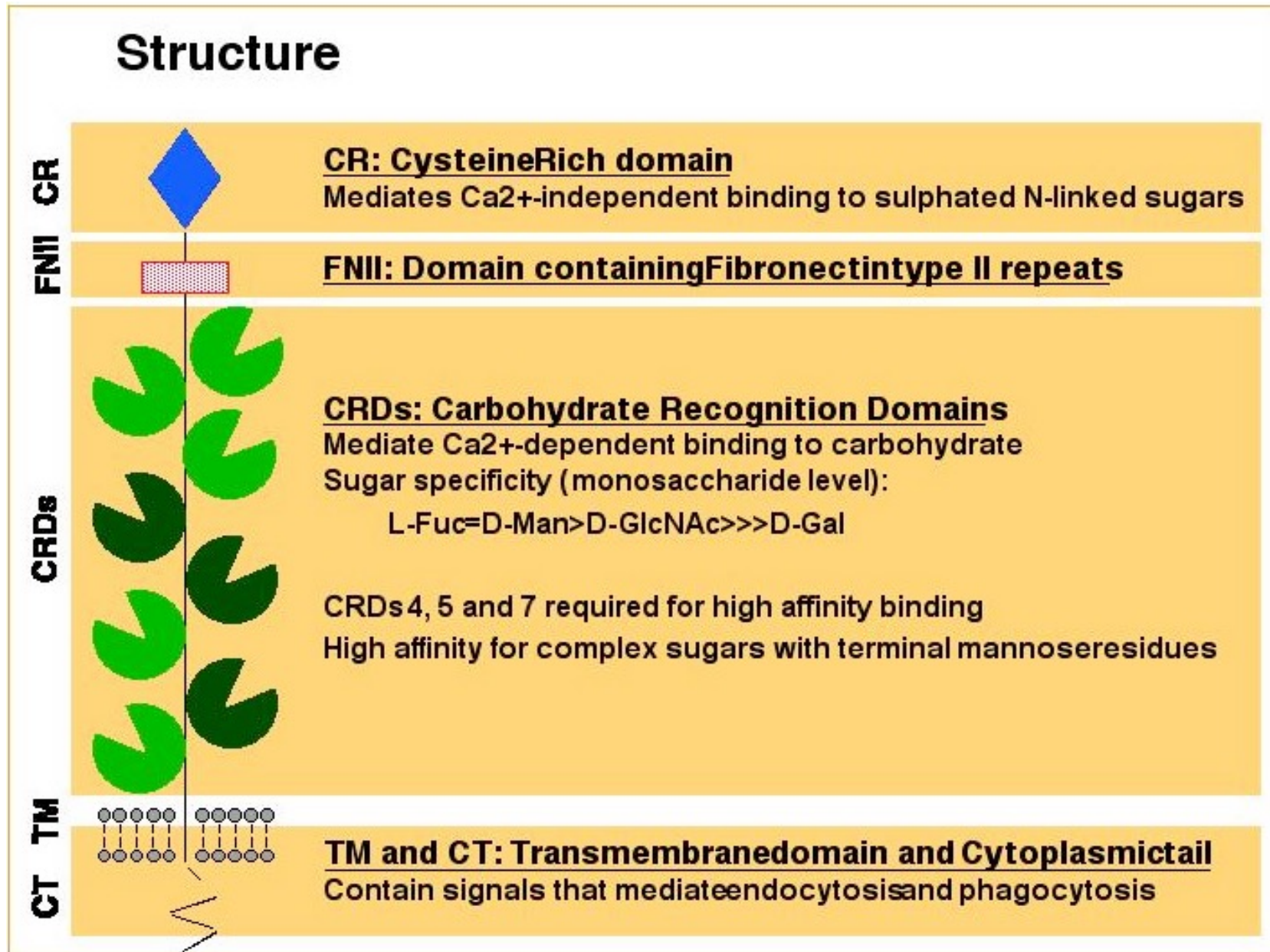
- **Fagocitosi**
- Chemiotassi
- Induzione di molecole effettrici: citochine e chemochine, molecole MHC

# Struttura dei recettori della fagocitosi

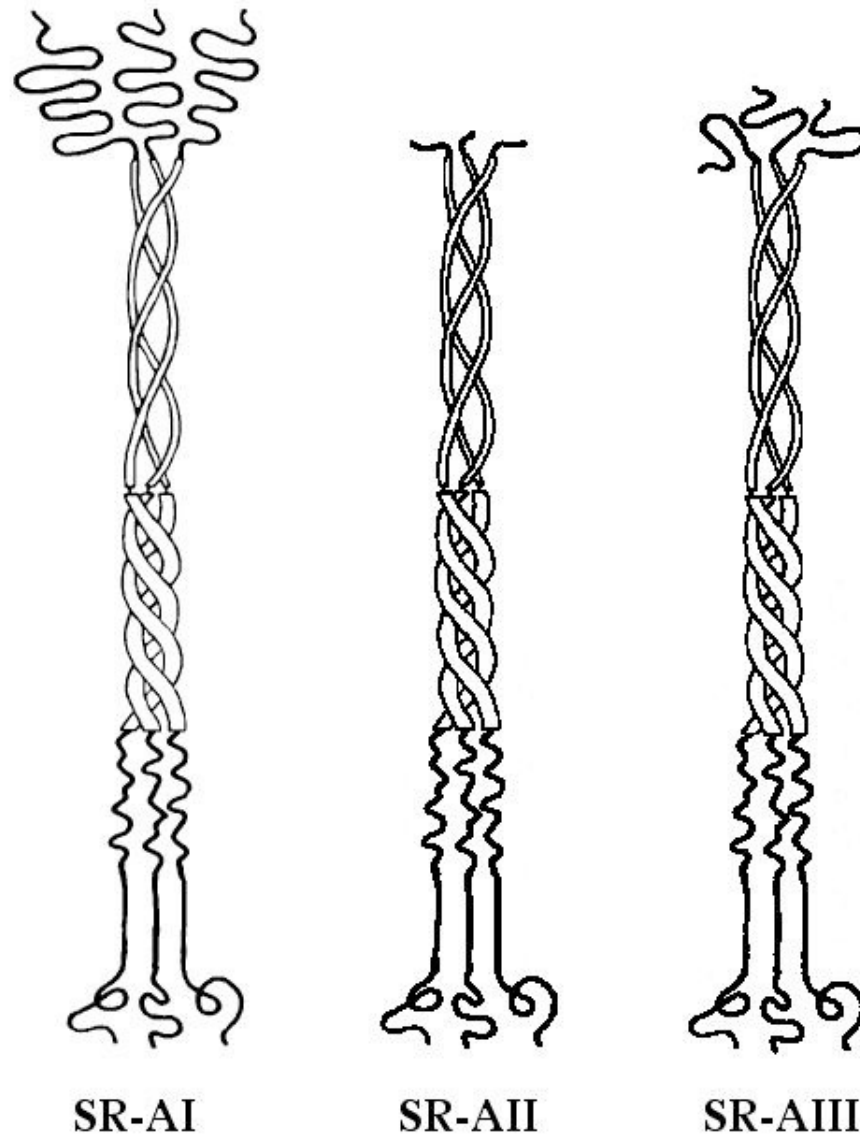


© 1999–2007 New Science Press

# Il recettore del mannosio

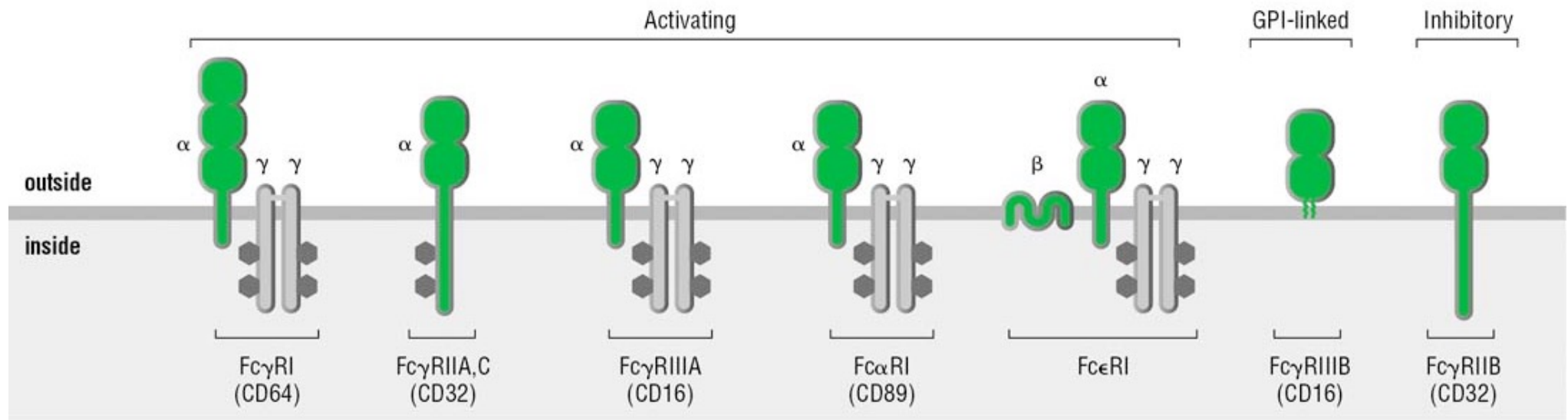


# I recettori spazzino

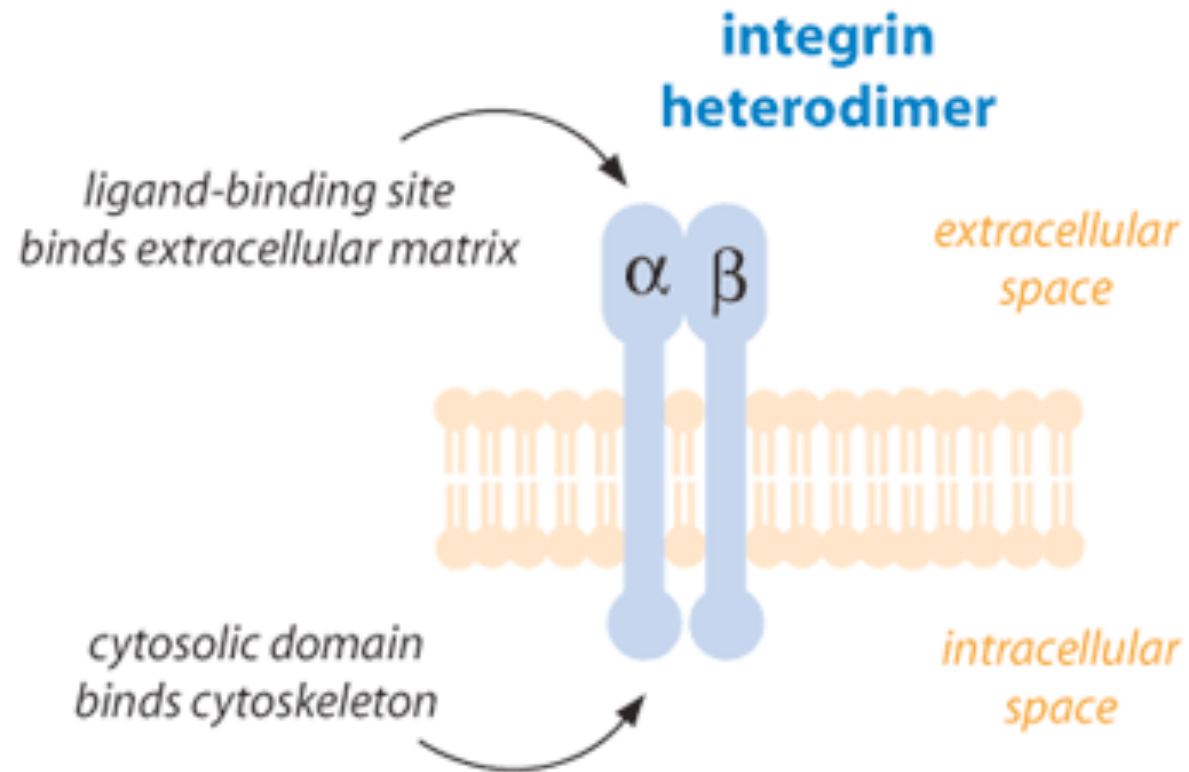


**The class A macrophage scavenger receptor**

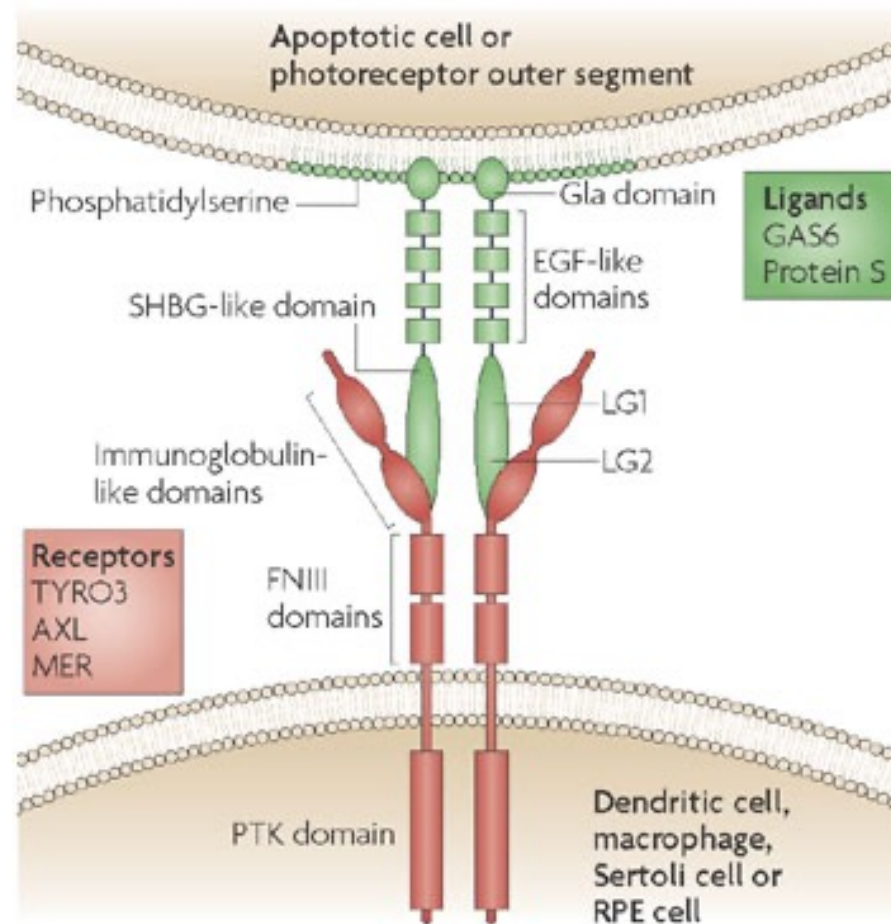
# Recettori per il frammento Fc delle immunoglobuline



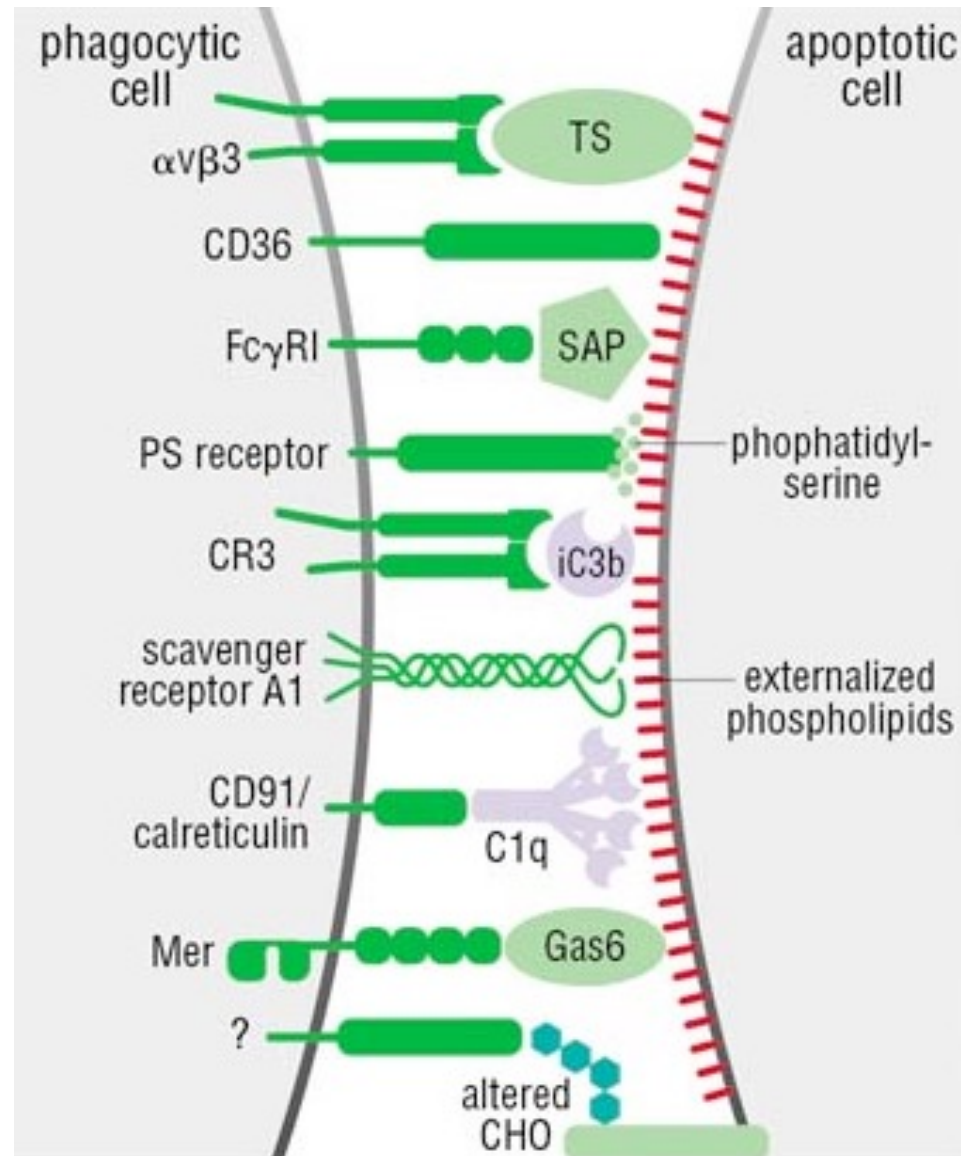
# Struttura di CD11b (alfa-M/ $\beta$ 2 integrina, CR3)



# Recettori tirosino-chinasici (Mer)



# Recettori per cellule apoptotiche



© 1999–2007 New Science Press

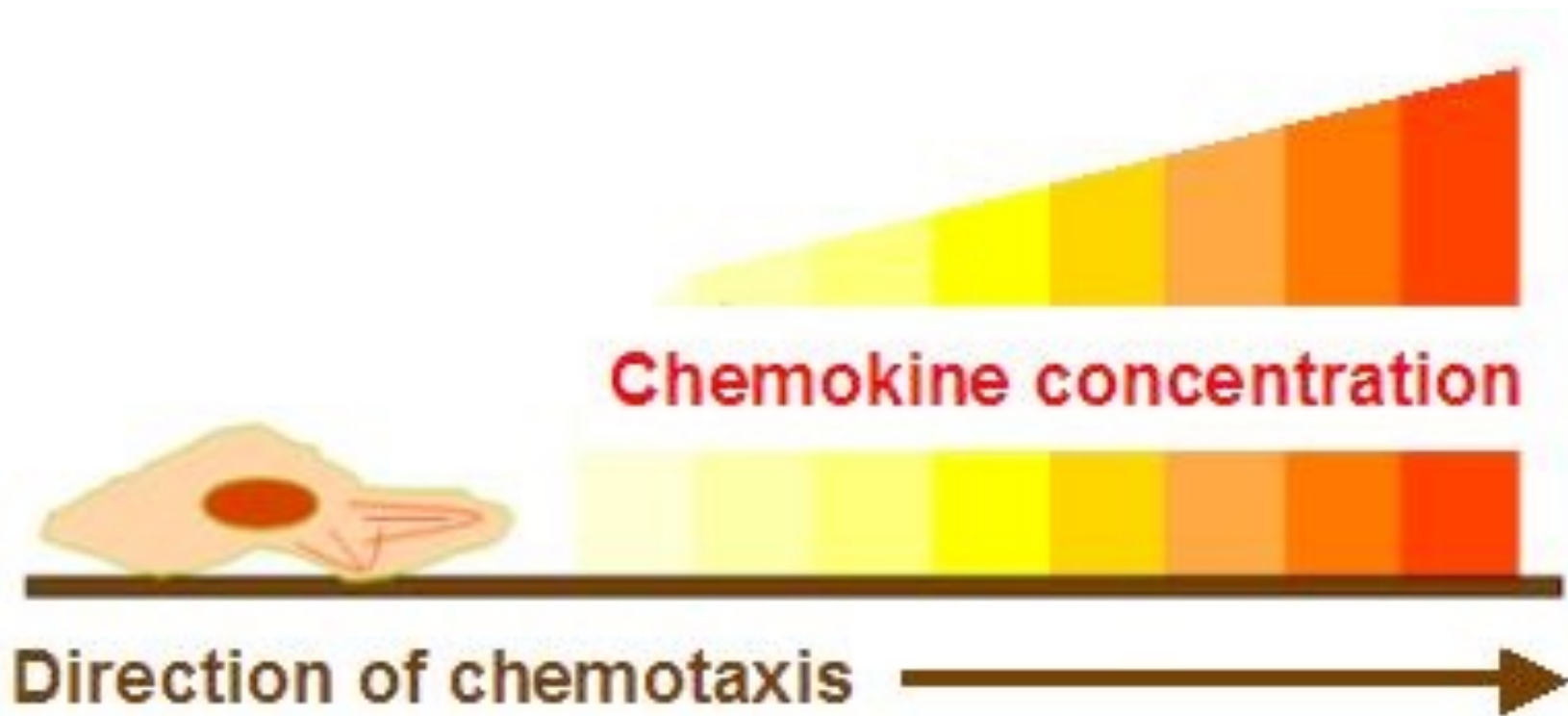
From **Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease**  
by DeFranco, Locksley and Robertson

# Recettori dell'immunità' Innata

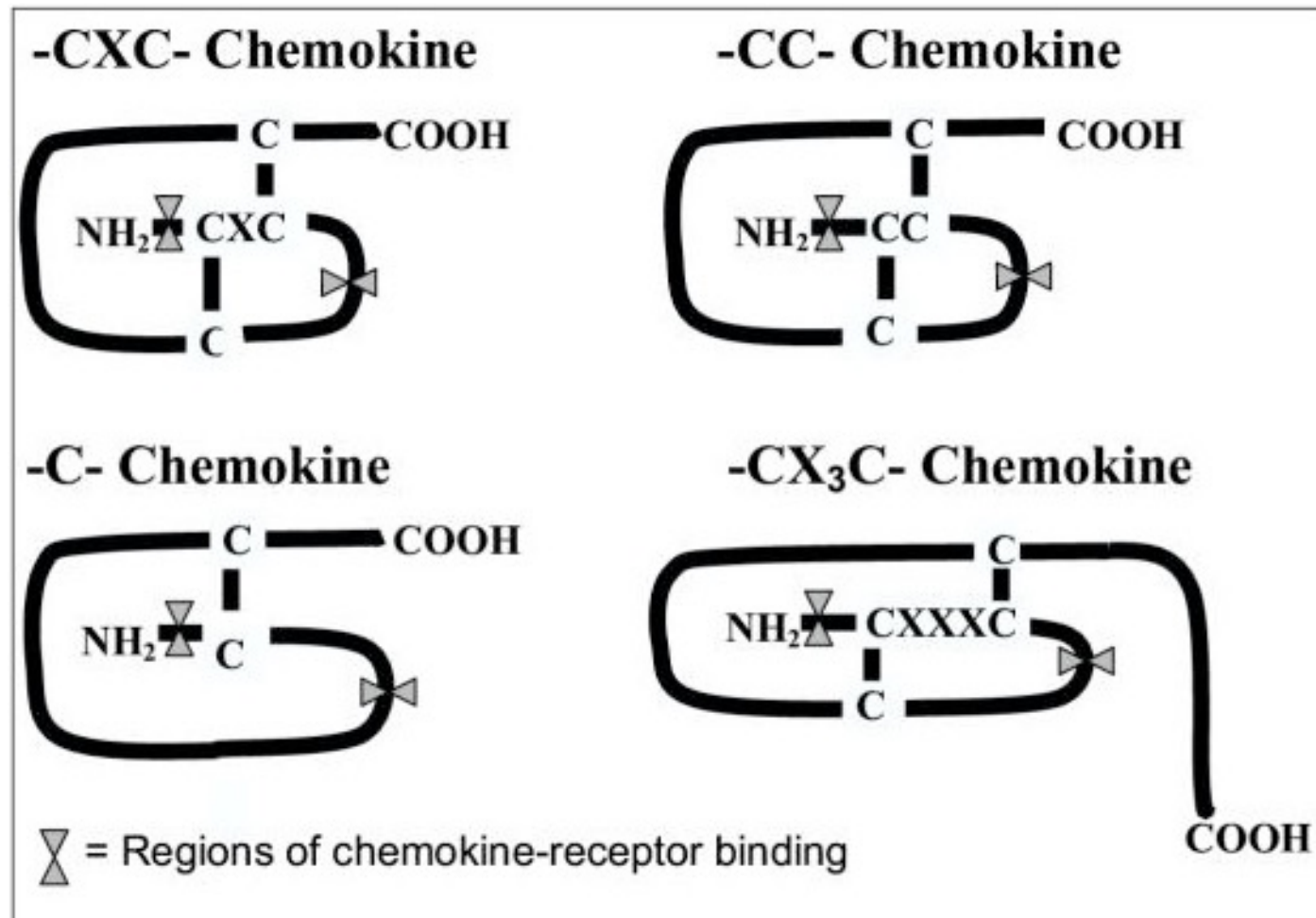
## Funzioni

- Fagocitosi
- Chemiotassi
- Induzione di molecole effettrici: citochine e chemochine, molecole MHC

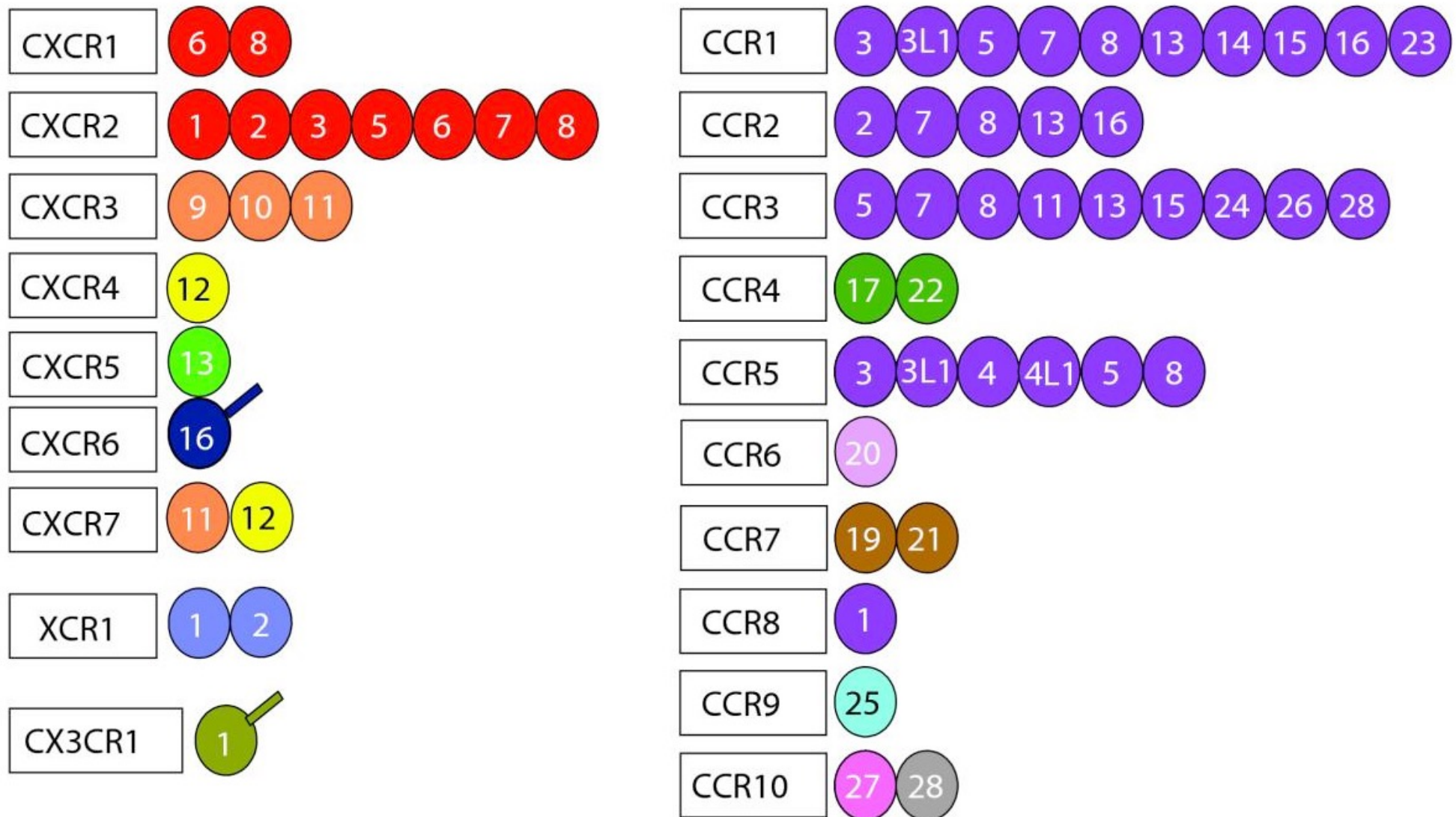
Le chemochine sono citochine chemoattrattanti che richiamano in specifici siti attraverso un gradiente di concentrazione



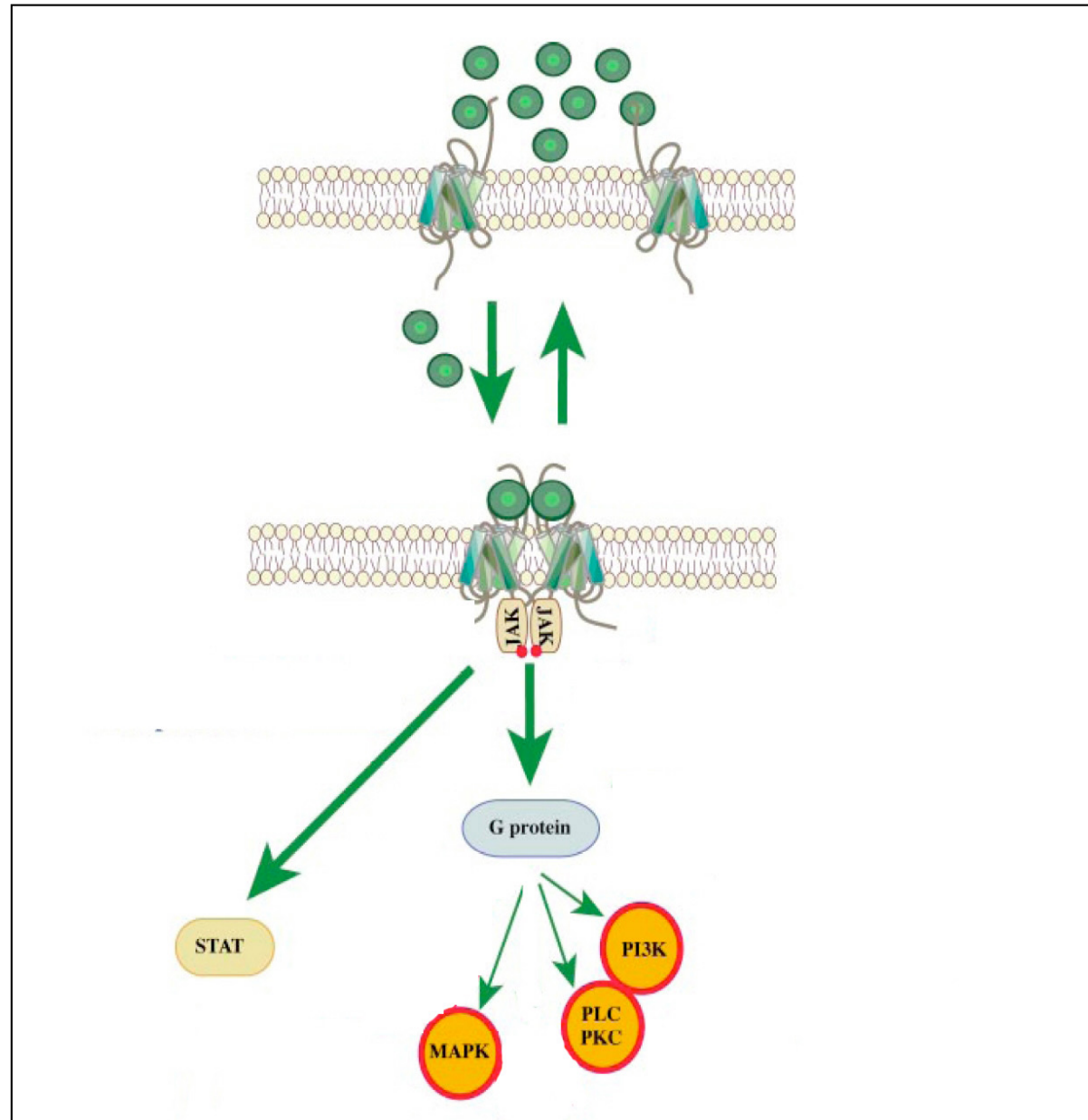
# Struttura delle chemochine



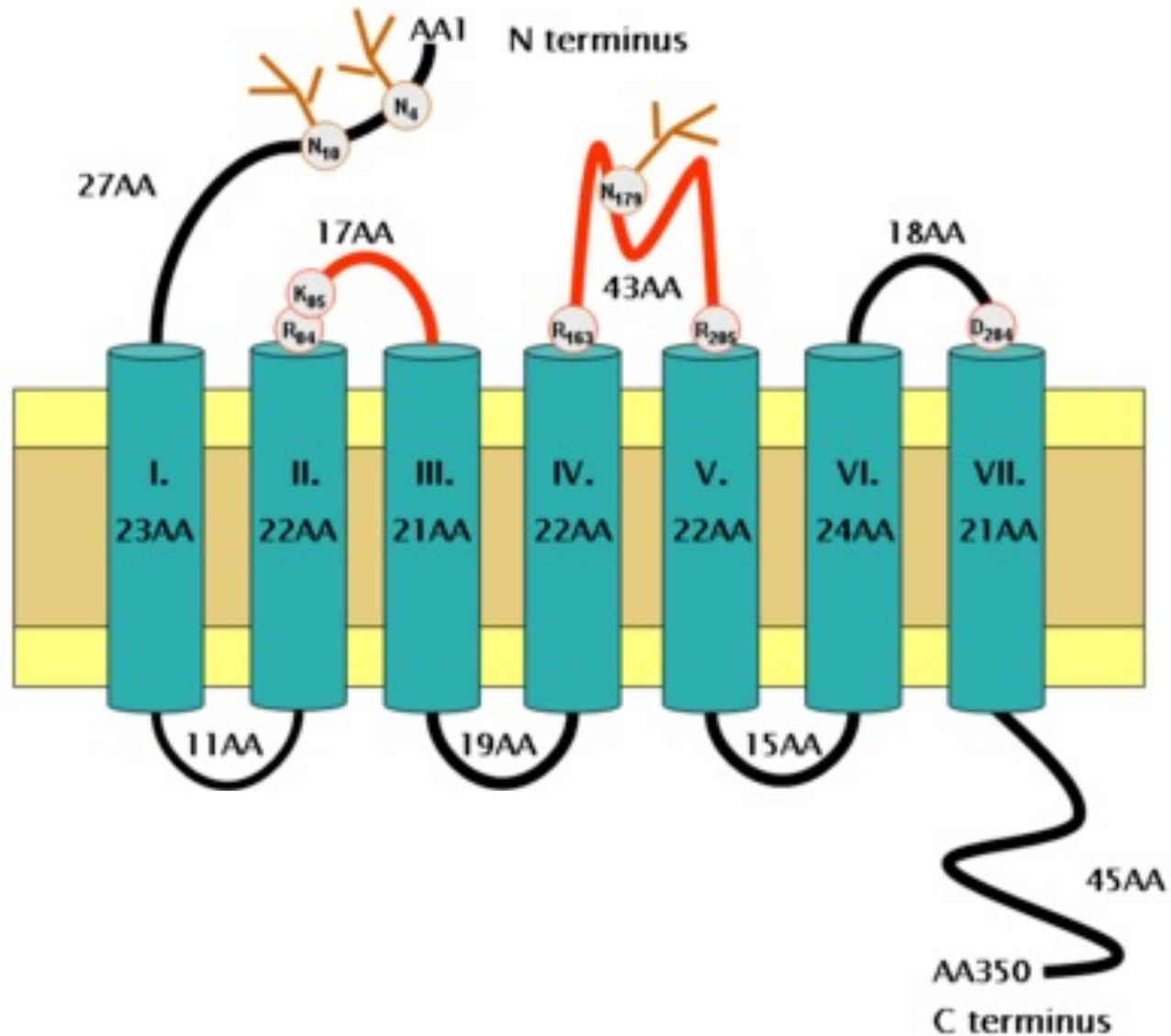
# Promiscuita' di legame fra chemochine e recettori



Le chemochine legano recettori a 7 domini transmembrana accoppiati a proteine G (GPCR)



# Recettori chemiotattici: il recettore per il formil peptide (FPR)



# Recettori dell'immunità' Innata

## Funzioni

- Fagocitosi
- Chemiotassi
- Induzione di molecole effettrici: citochine e chemochine, molecole MHC

**I recettori dell' Immunita' Innata  
stimolano diversi meccanismi effettori  
durante la risposta antibatterica o antivirale**

**Recettori Toll-like (TLRs)**

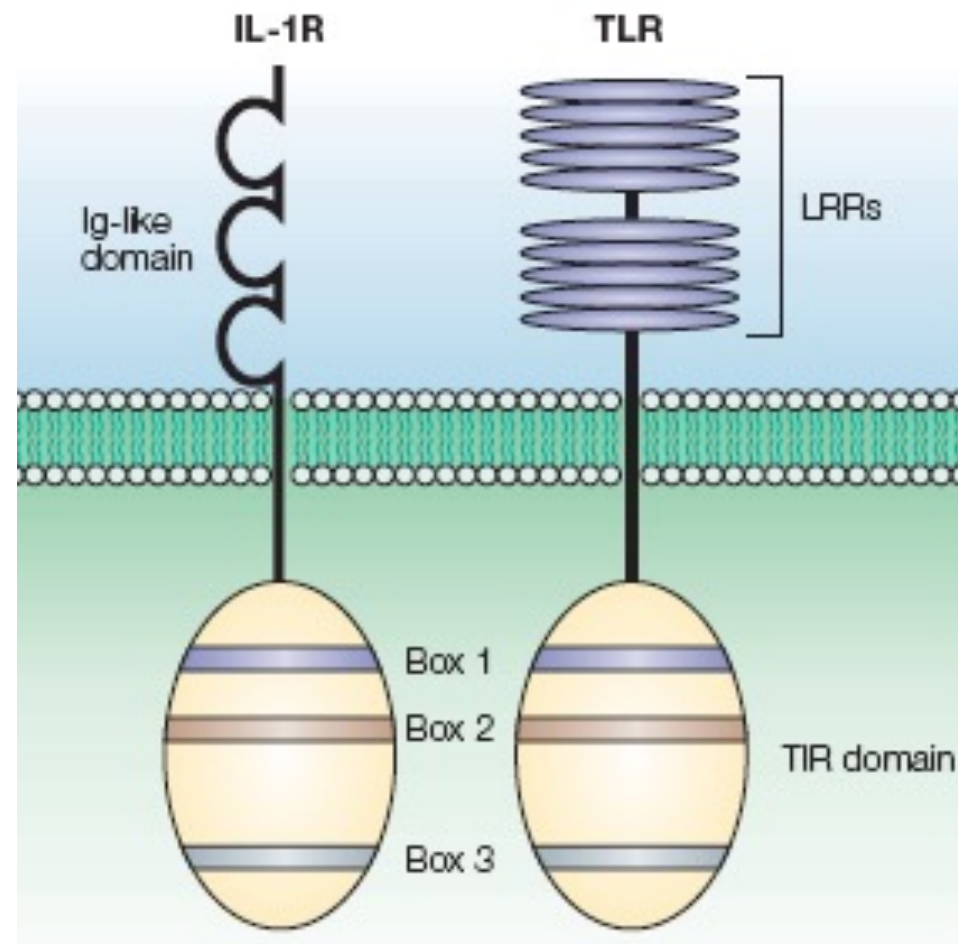
**Recettori NOD-Like (NLRs)**

- Nucleotide-binding Oligomerization Domain proteins, NODs
- NALPs

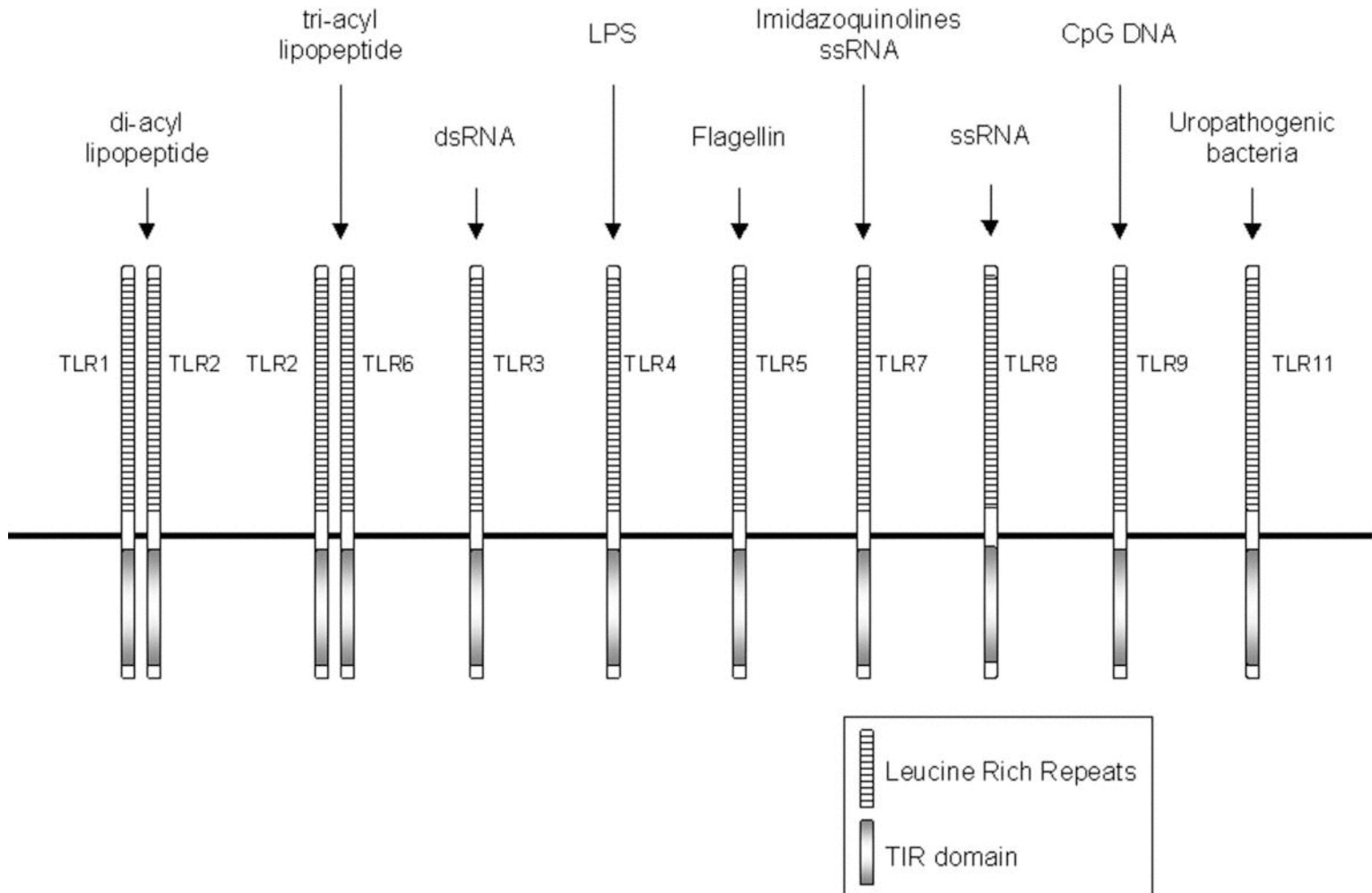
**Elicasi RIG-like (RLHs)**

**Sistema cGAS-STING**

# Struttura dei recettori Toll like



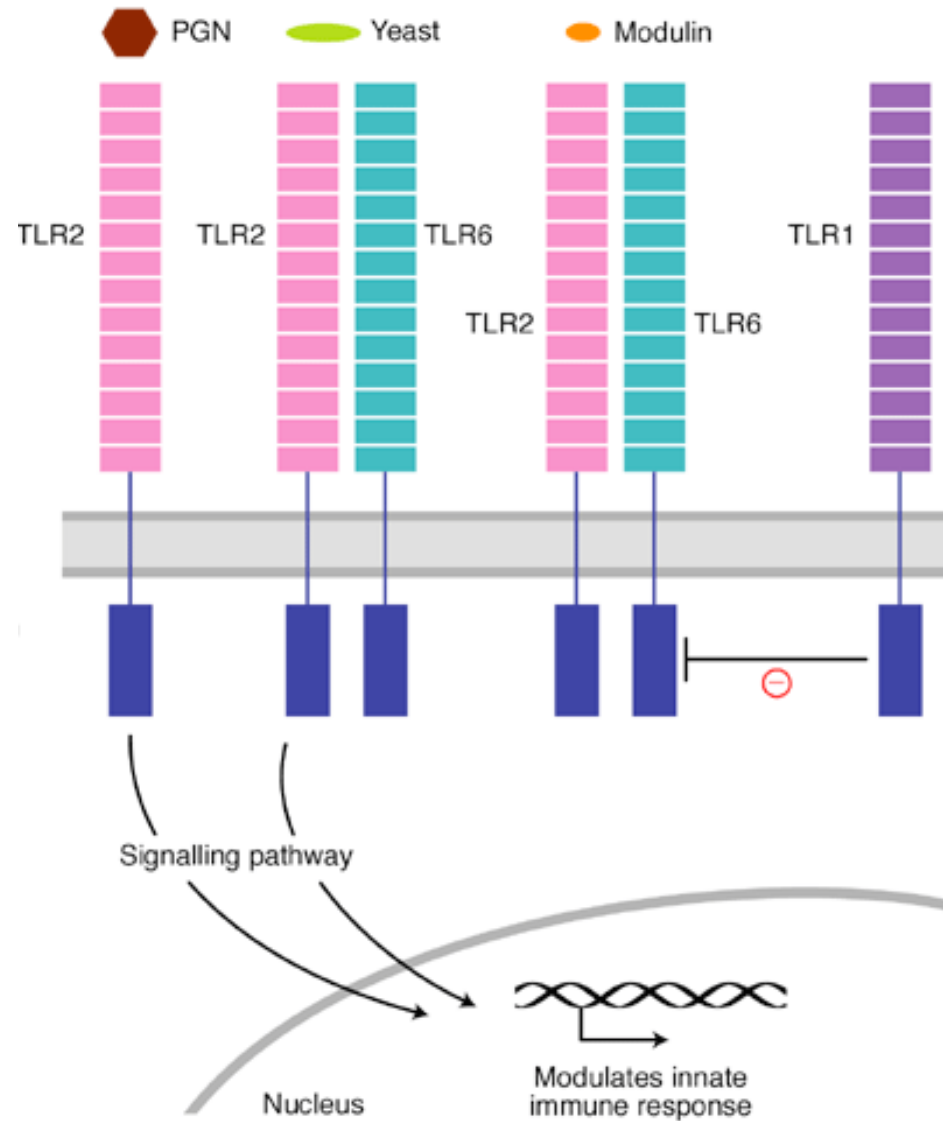
# I recettori TL legano ligandi di varia natura



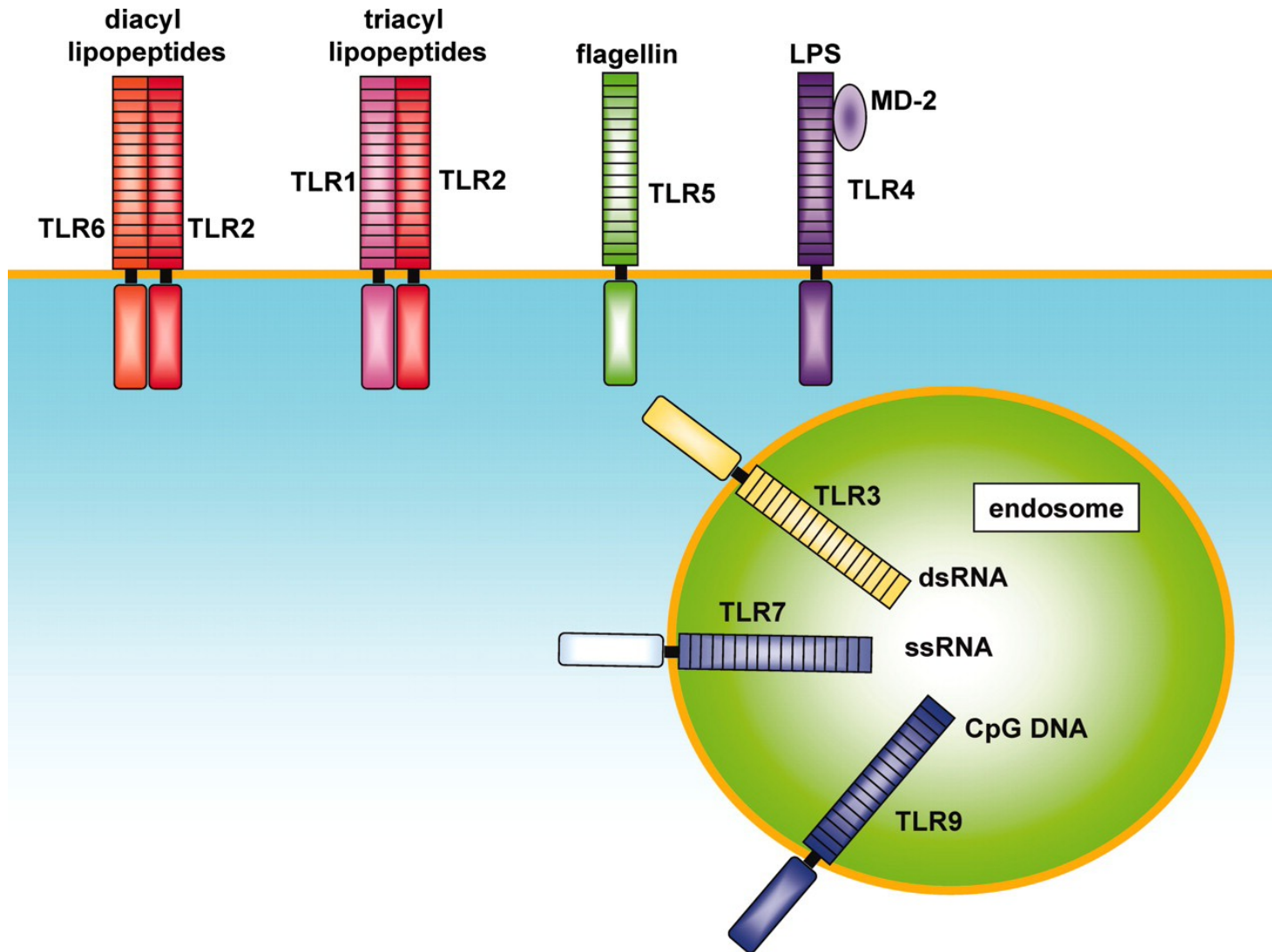
## Mammalian Toll-Like Receptors and their Ligands

TLR2+TLR1	bacterial lipoproteins
TLR2+TLR6	bacterial lipoproteins, lipoteichoic acid, yeast cell wall mannans
TLR2+?	GPI anchors (parasites), bacterial porins, HMGB1
TLR3	dsRNA
TLR4	LPS, HSPs, HMGB1, some viral proteins
TLR5	bacterial flagellin
TLR7	ssRNA (viral)
TLR8	ssRNA (viral)
TLR9	CpG-containing DNA (viral and bacterial)
TLR10	unknown
TLR11	<i>Toxoplasma</i> profilin
TLR12	unknown
TLR13	unknown

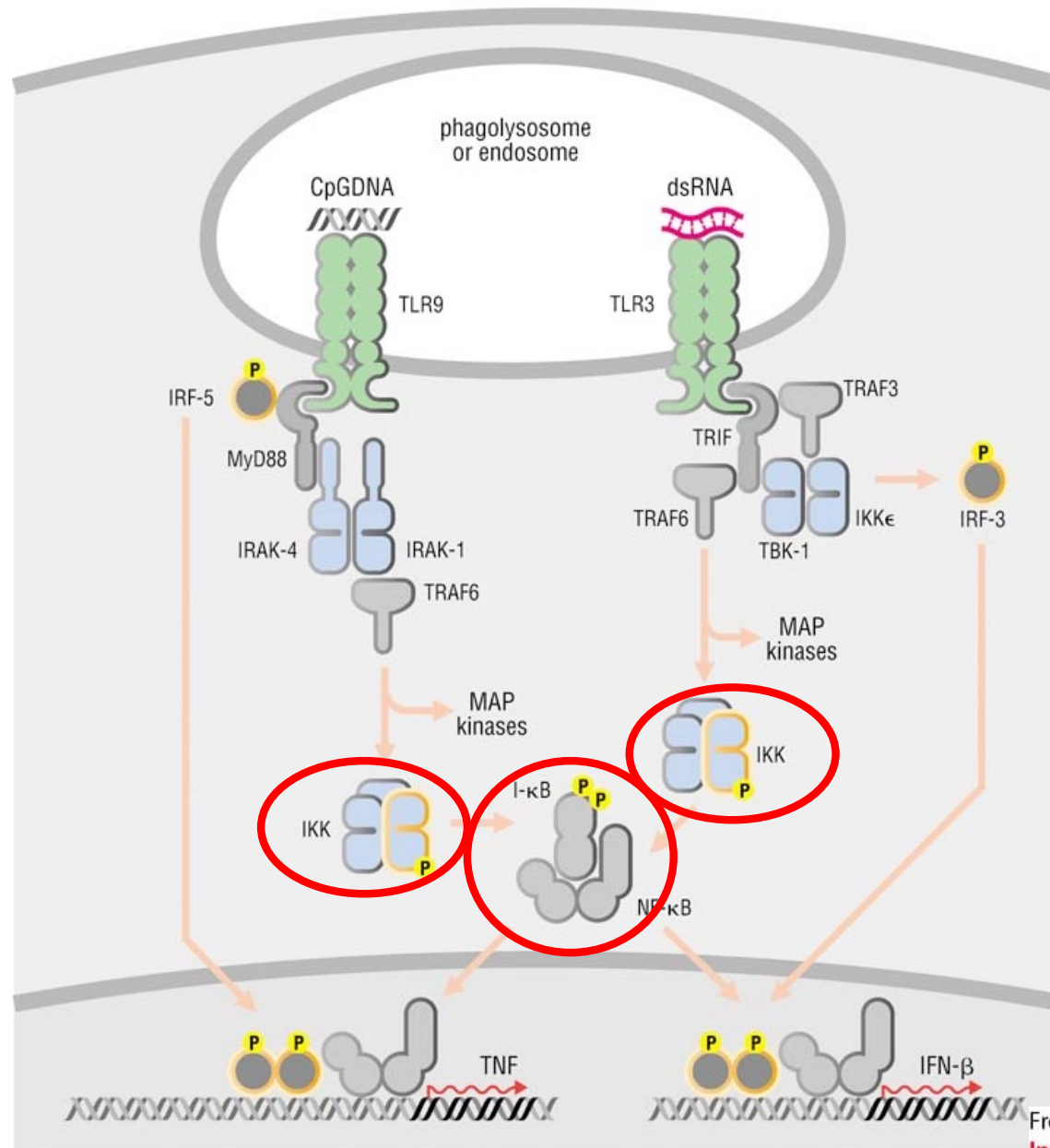
# Alcuni TLR2 funzionano come eterodimeri



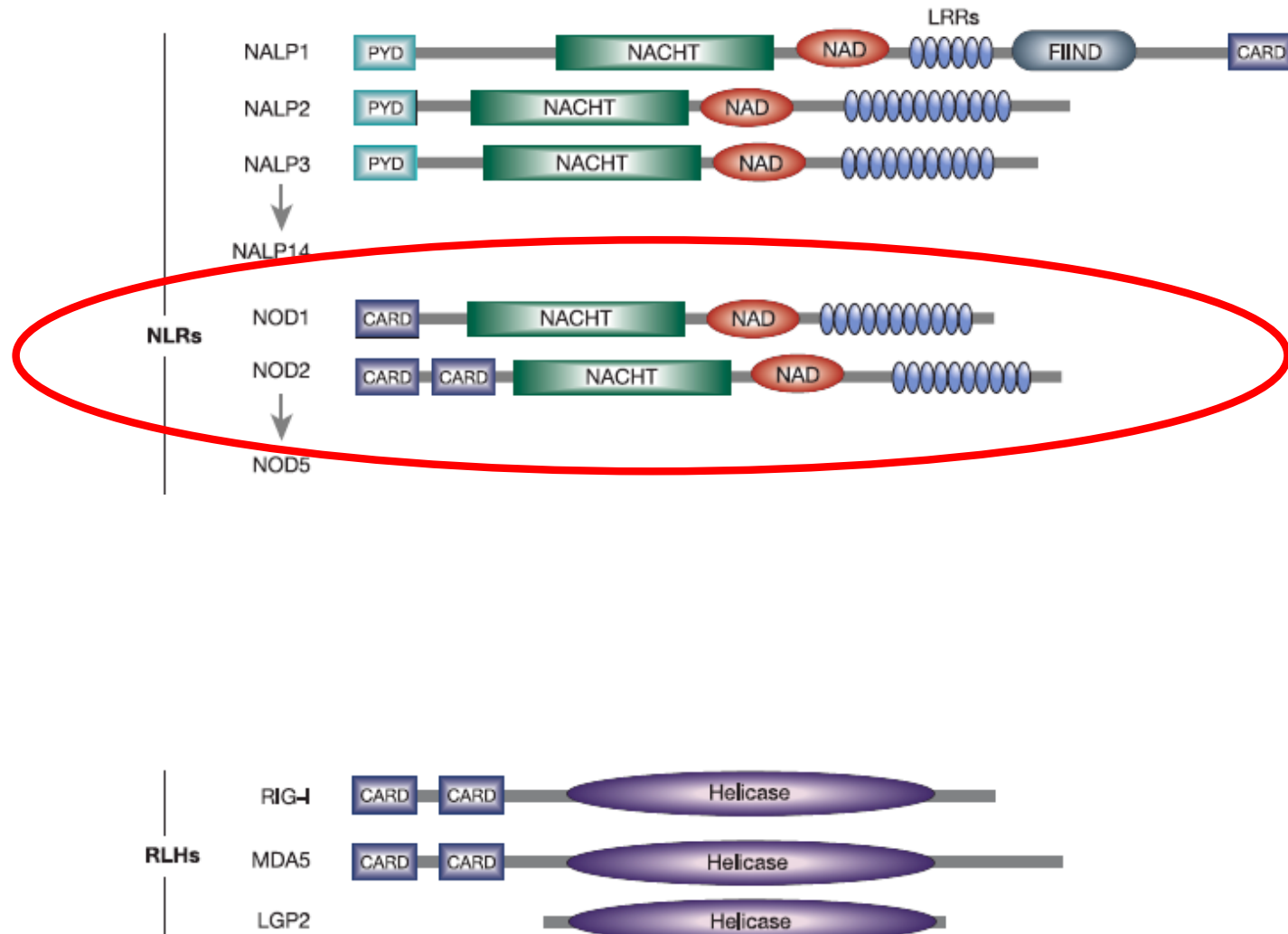
# Localizzazione dei TLRs: membrana plasmatica e compartimento endosomale



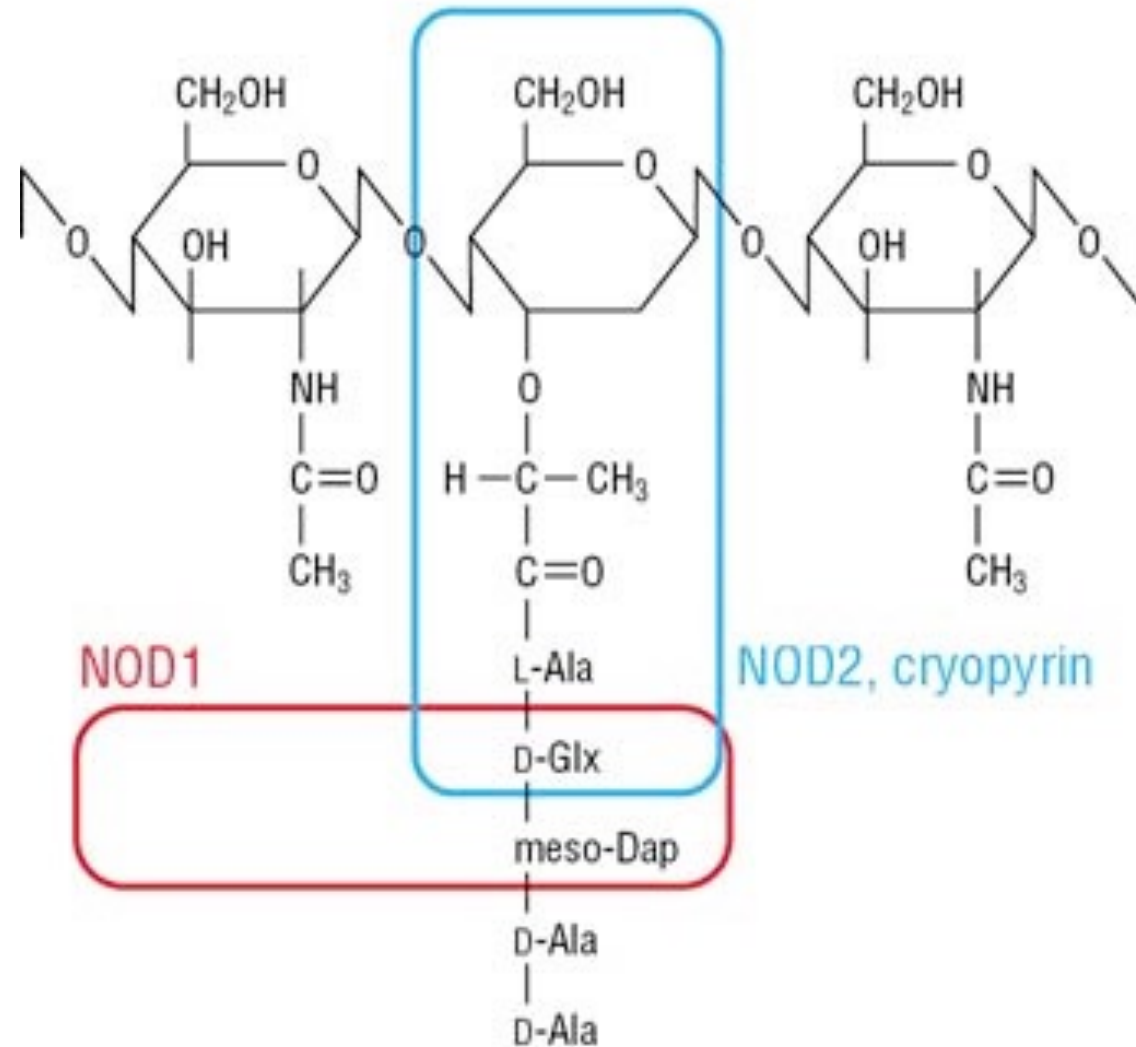
# Vie di trasduzione del segnale innescate da differenti TLRs



# Recettori citosolici dell'immunita' innata: Recettori NOD-like (NLR) e Elicasi RIG-like (RLH)



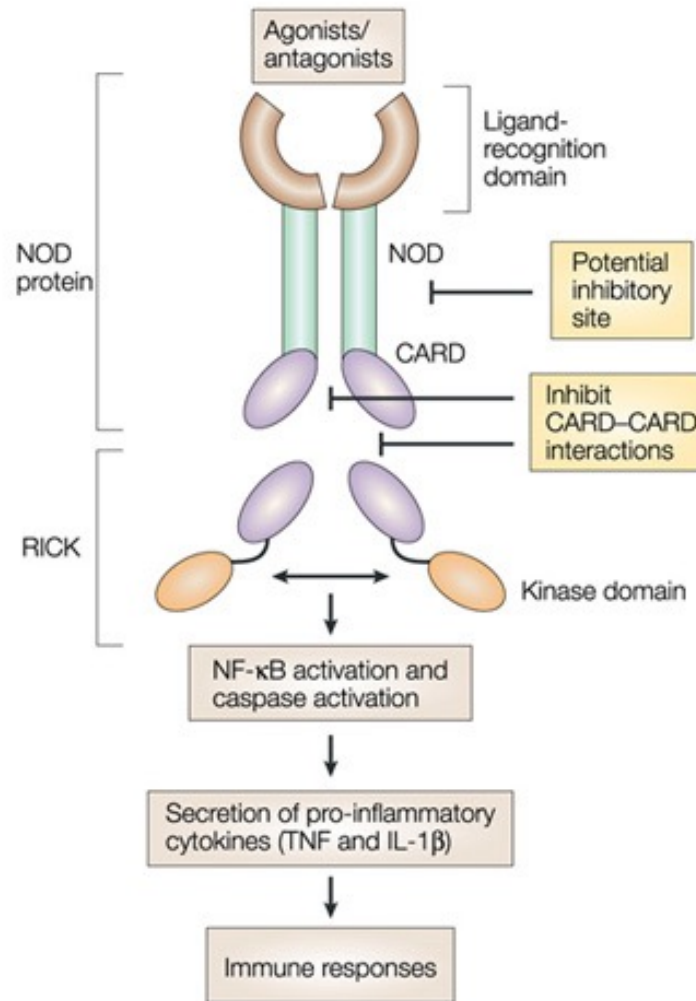
# Il Peptidoglicano e' riconosciuto da alcuni recettori NOD-like



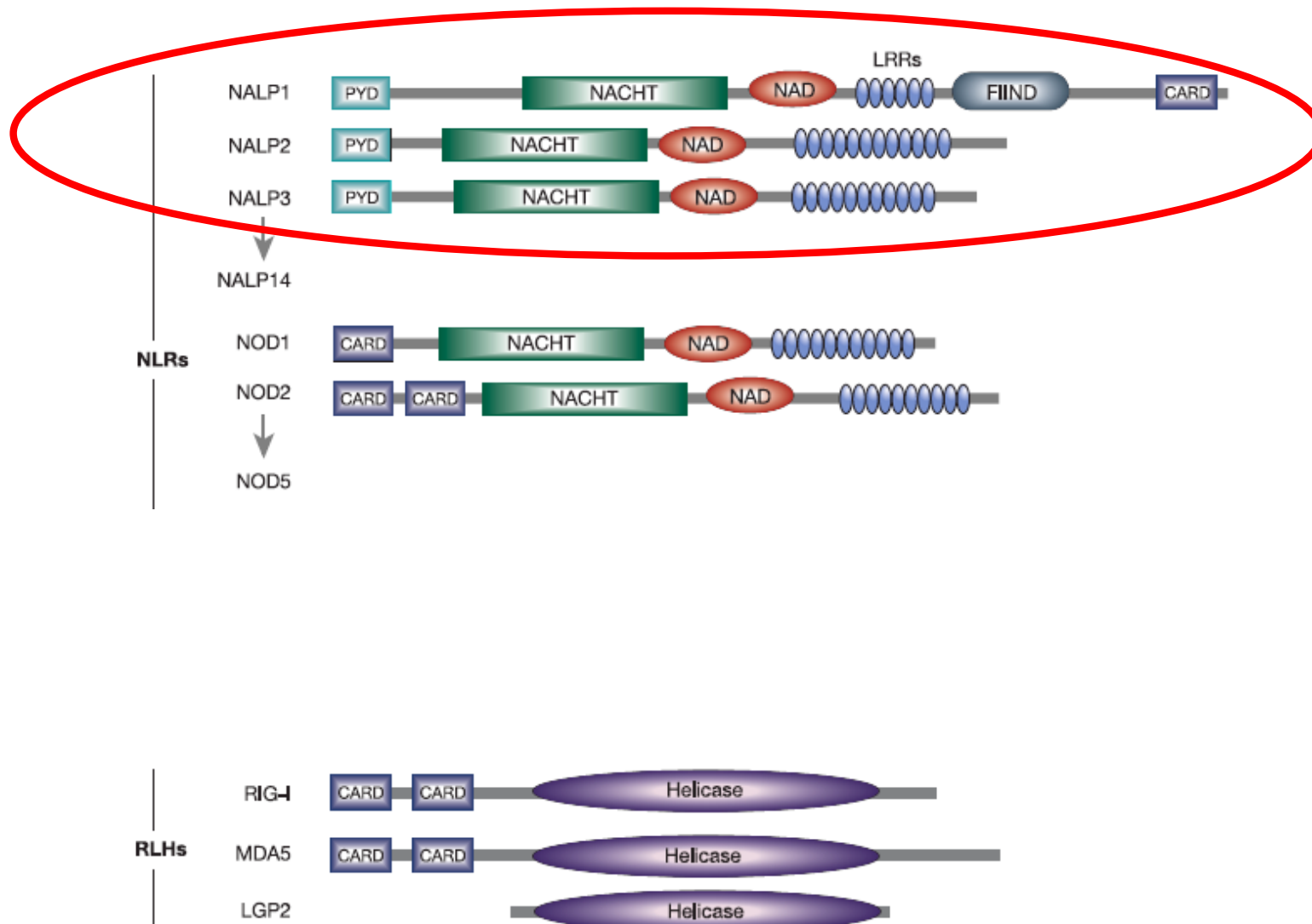
© 1999–2007 New Science Press

From **Immunity: The Immune Response in Infectious and Inflammatory Disease**  
by DeFranco, Locksley and Robertson

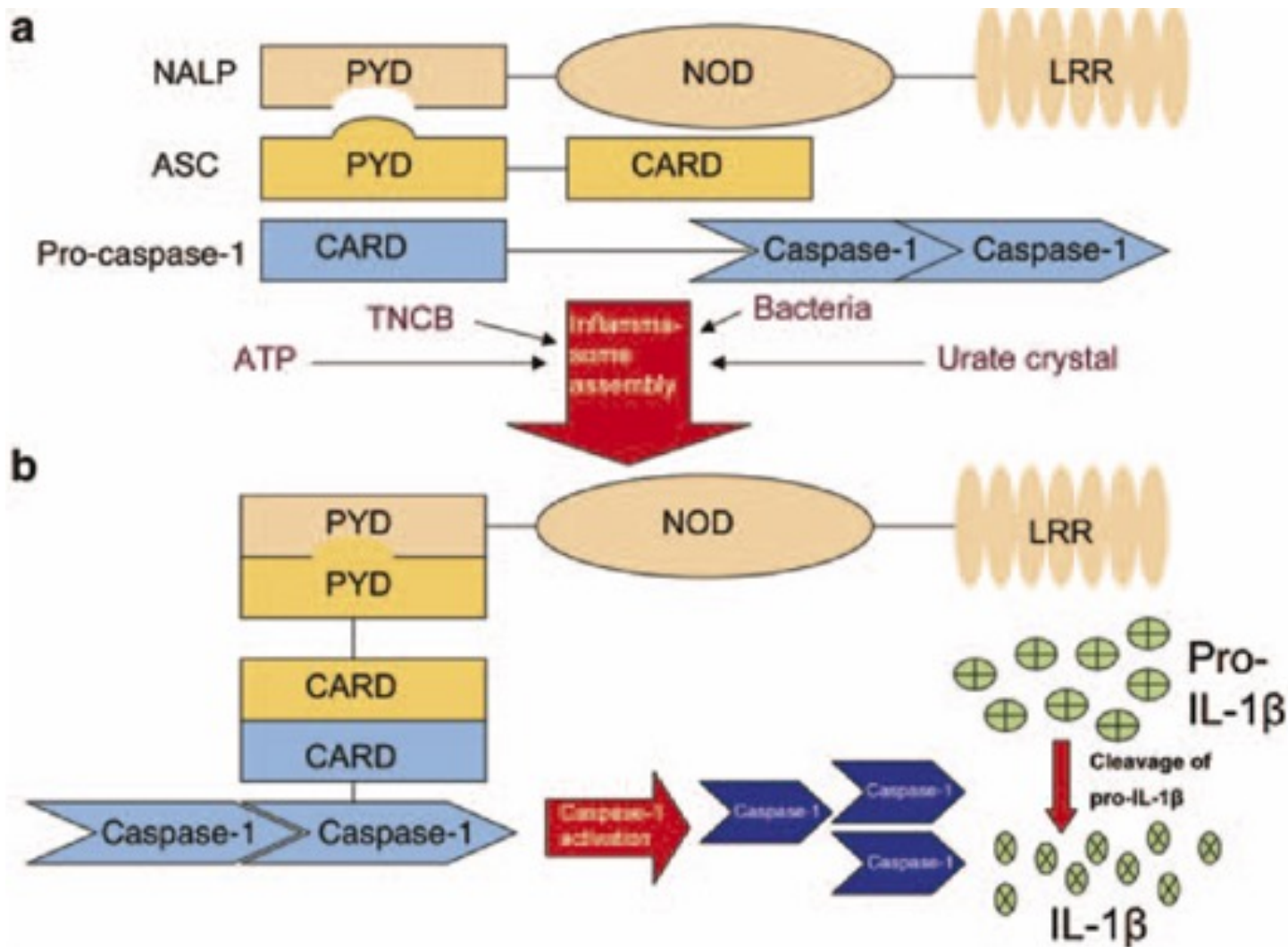
I recettori NOD1/2 riconoscono il mesodiaminopimelico ed il muramildipeptide derivati dal peptidoglicano ed attivano NFκB



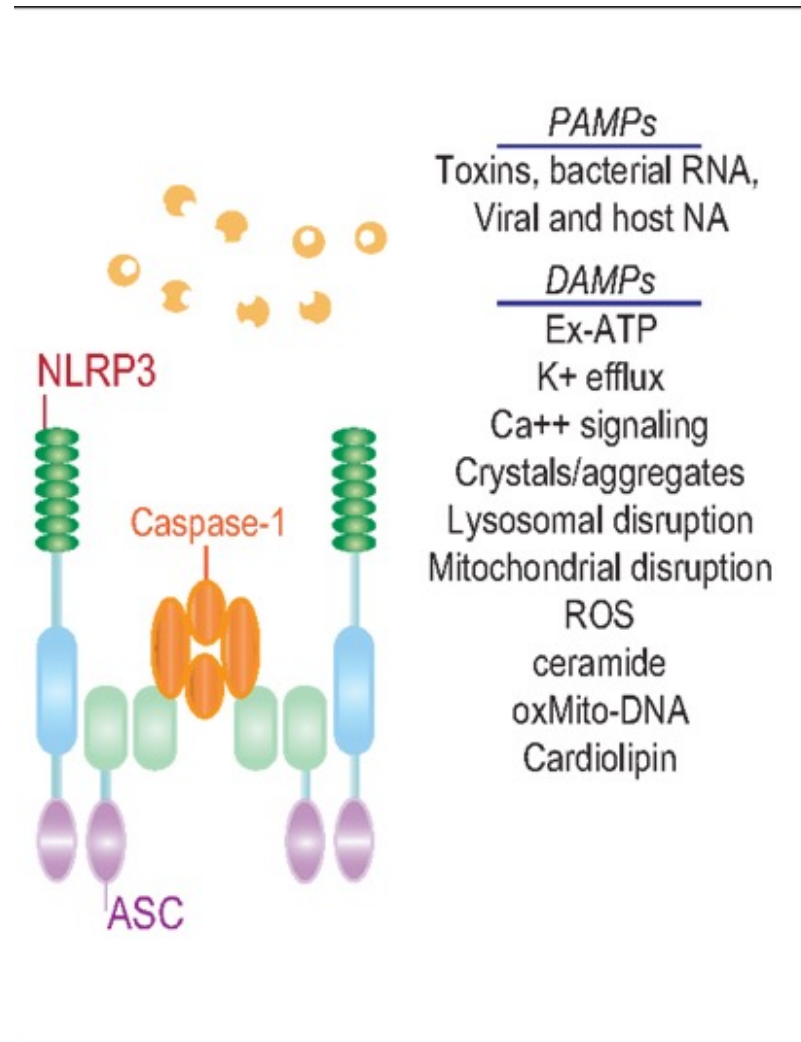
# Recettori citosolici dell'immunità innata: Recettori NOD-like (NLR) e Elicasi RIG-like (RLH)



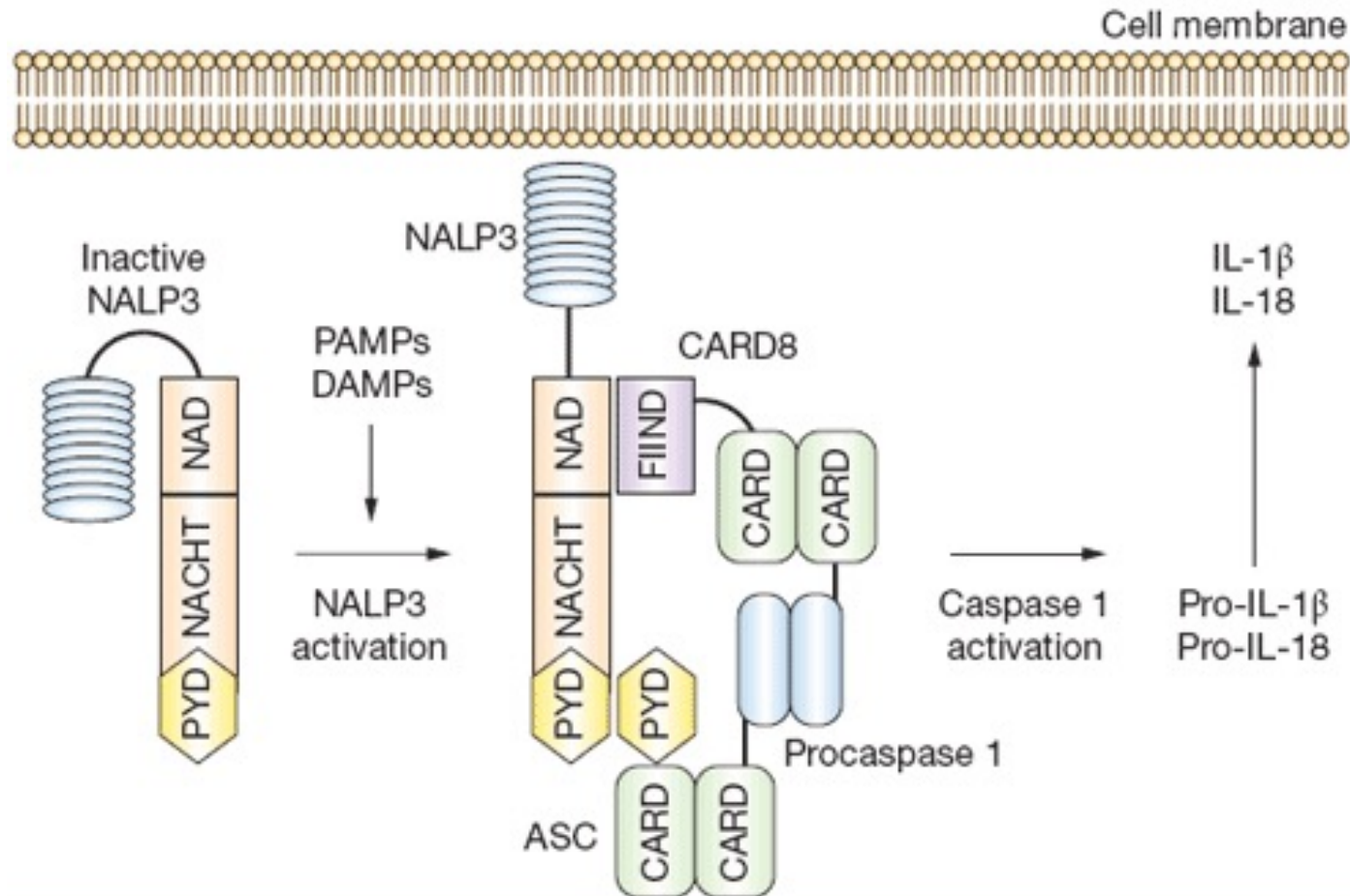
Il recettore NALP3 riconosce diversi componenti batterici e segnali di danno cellulare e attiva l' "inflammasoma"



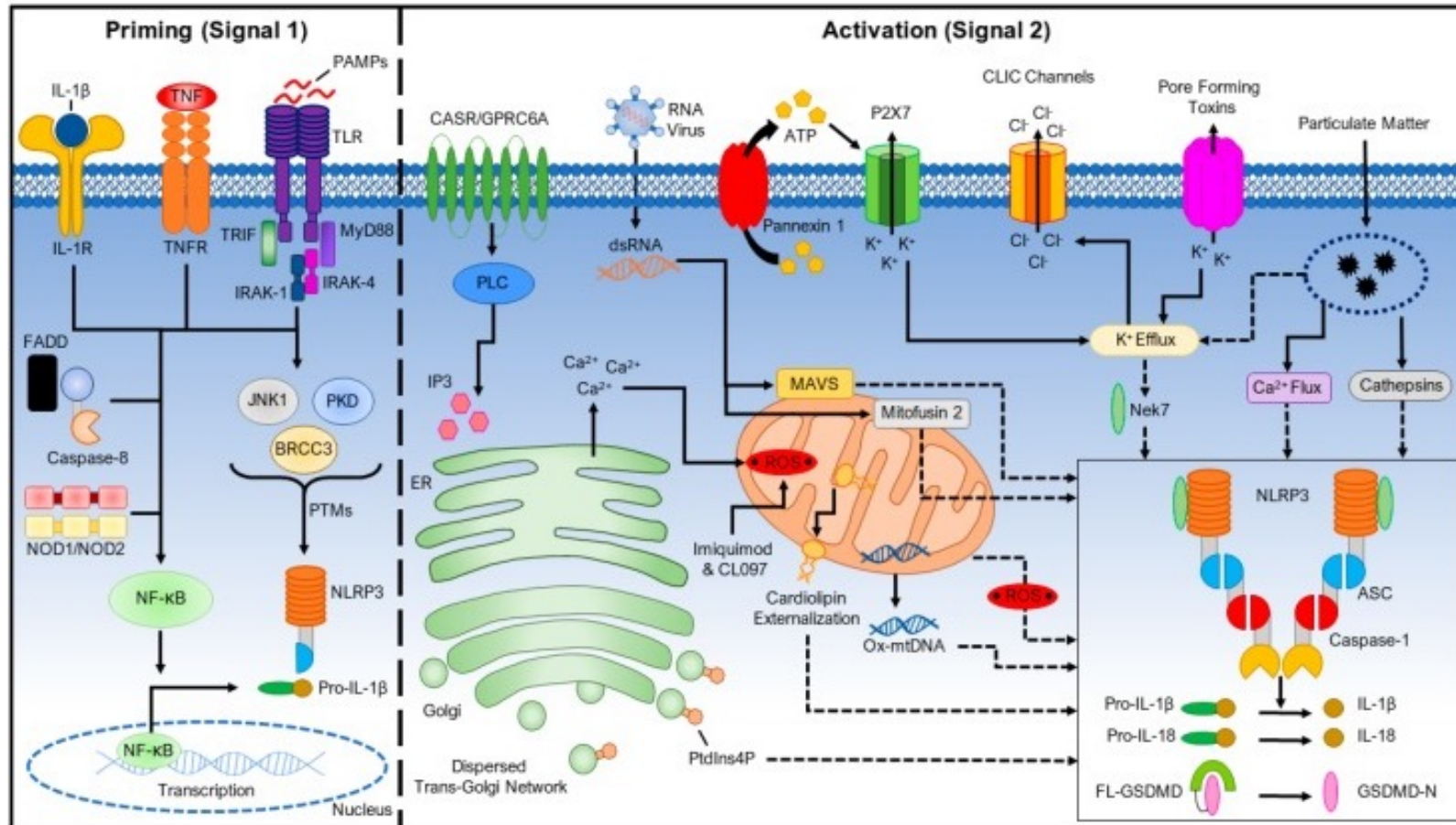
# Attivatori di NALP3



# NALP3 “inflammasoma”: ipotesi di attivazione- cambio conformazionale



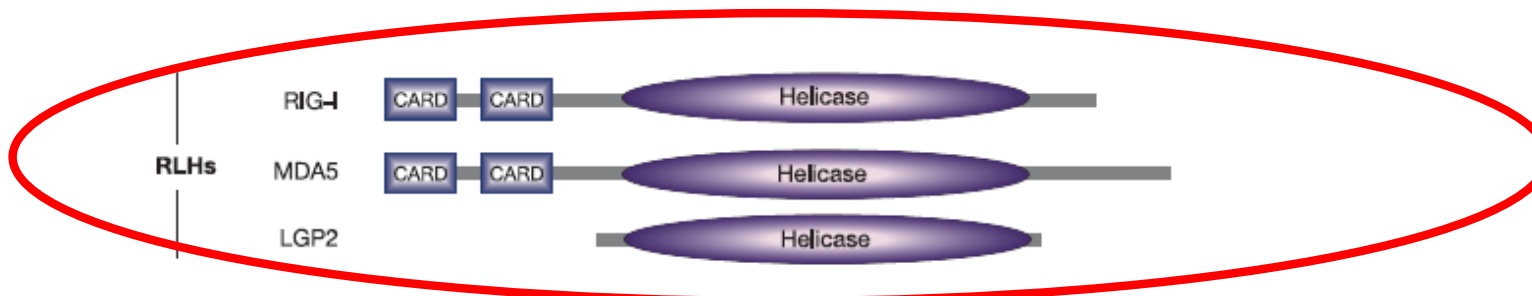
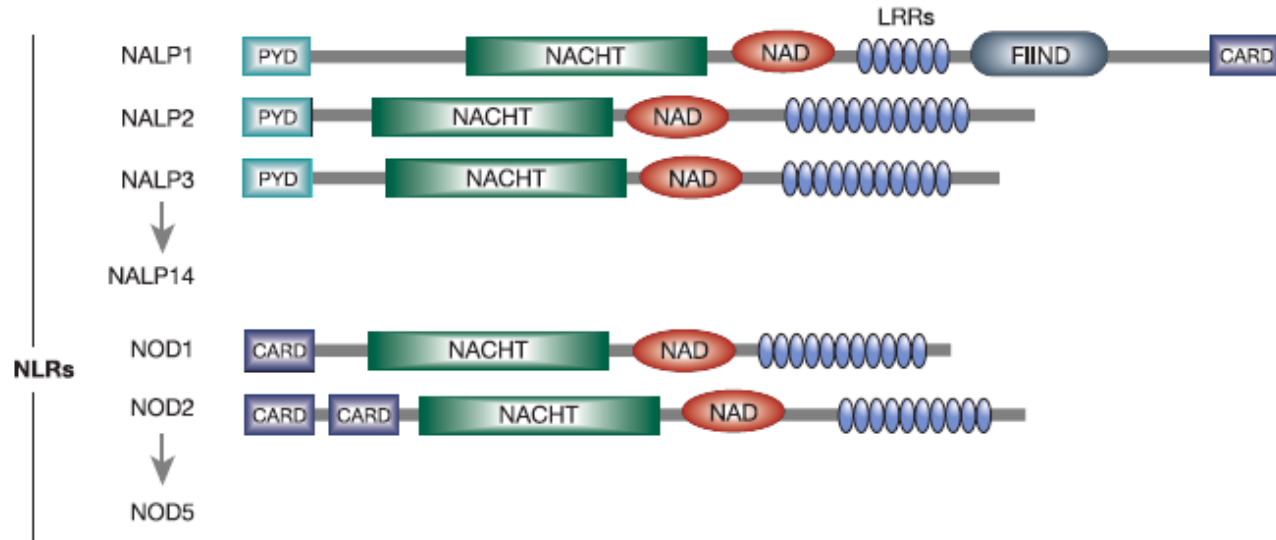
# NALP3 “inflammasoma”: ipotesi di attivazione-efflusso di K<sup>+</sup>



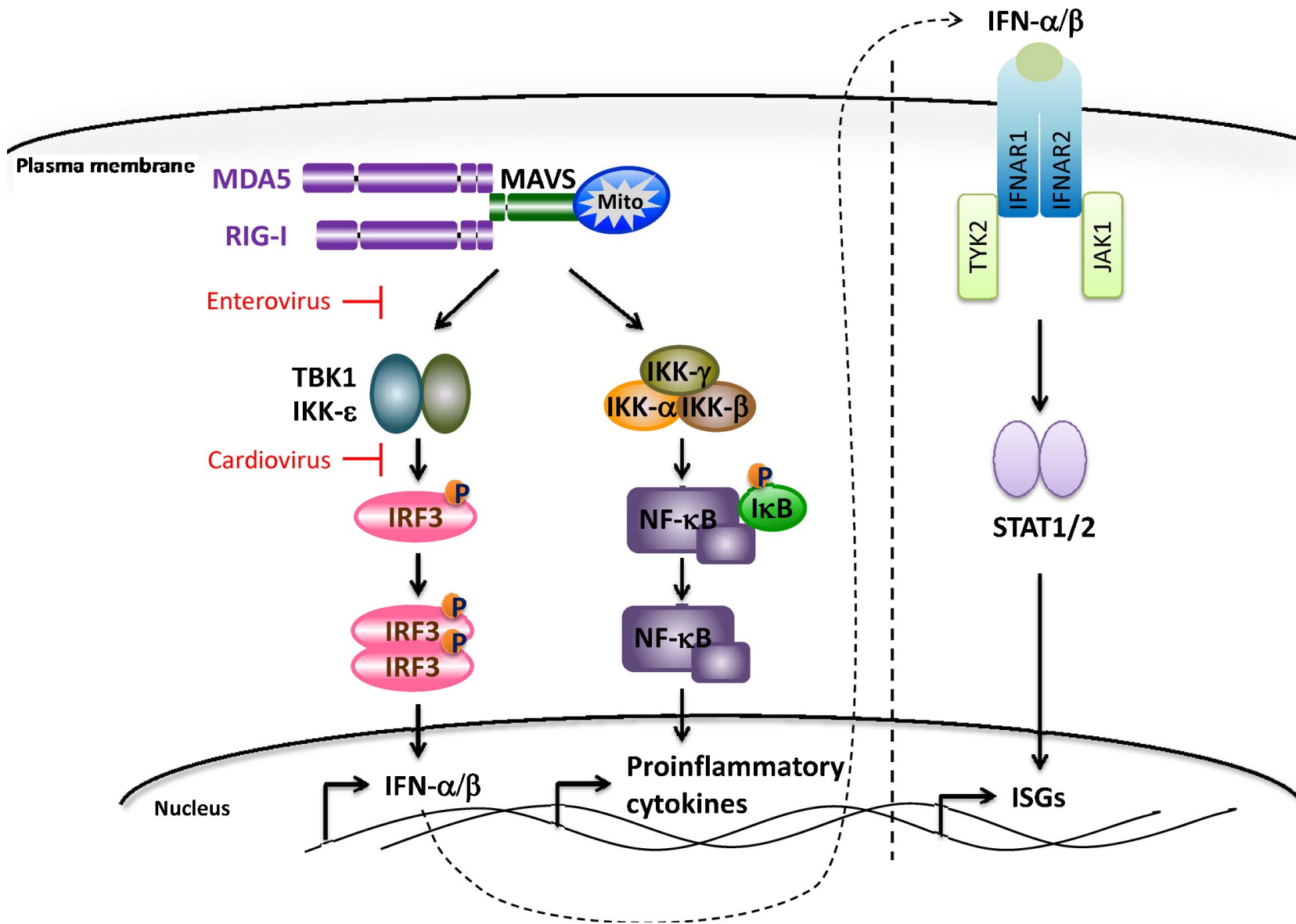
Segnale 1-priming: attivazione di NFκB da citochine proinfiammatorie, aumento dei livelli di NALP3.

Segnale 2-activation: Vari eventi-disfunzione mitocondriale e rilascio di ROS, efflusso di K<sup>+</sup>, danno lisosomiale, ingresso di Ca<sup>2+</sup> fuoriuscita di Cl<sup>-</sup>.

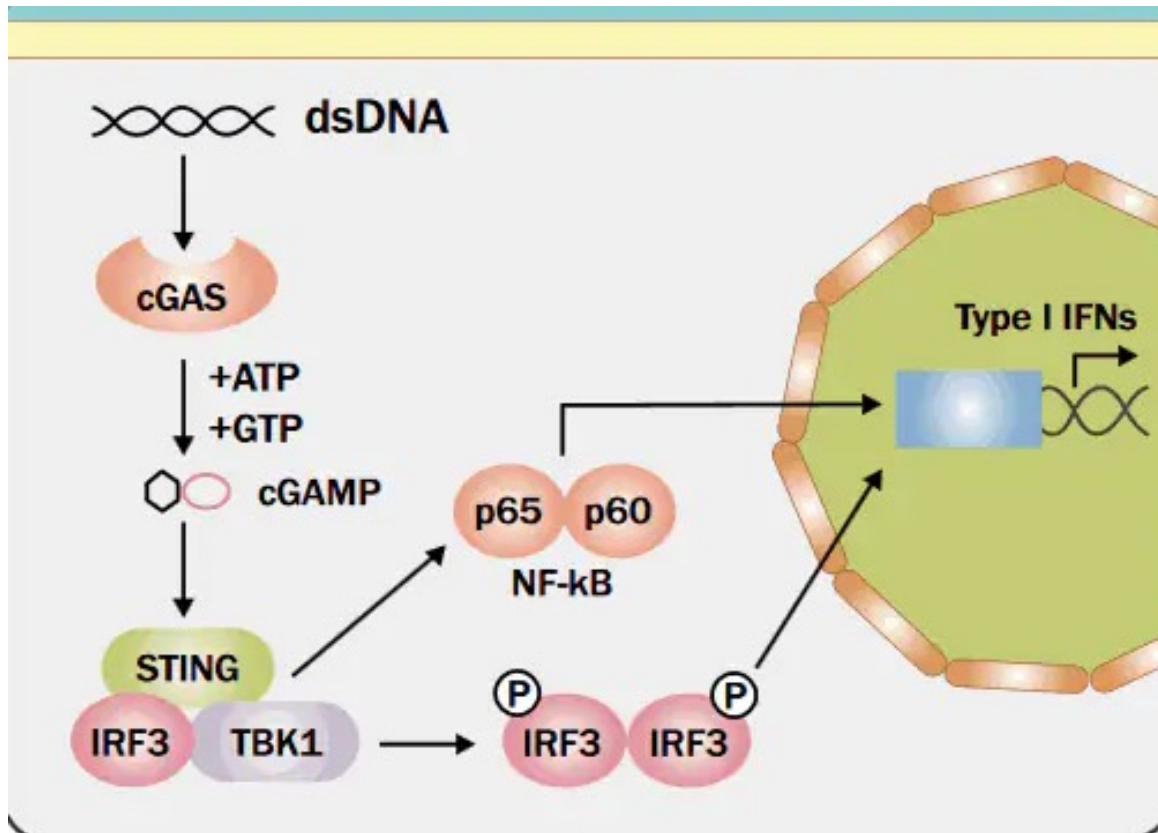
# Recettori citosolici dell'immunità innata: Recettori NOD-like (NLR) e Elicasi RIG-like (RLH)



# L'elicasi RIG-1 (sensore di RNA citosolici) attiva l'immunità antivirale attraverso l'attivazione di NFκB e IRF3/7



# STING-un sensore di DNA citosolico



cyclic GMP–AMP synthase (cGAS) lega il DNA a doppia elica e forma cGAMP

cGAMP lega STING, che e' localizzato sul RE, attivandolo.

STING attiva TBK1, una chinasi che fosforila e attiva IRF3 ed NFkB, che attivano i geni per gli interferoni di tipo I

# Meccanismi di riconoscimento di componenti microbiche TLR-dipendenti e -indipendenti

