

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VIII

Aprile 2005

numero 4

APPUNTI DI TERAPIA

Immunità innata e recettori Toll-like

di G. Bartolozzi

L'immunità viene comunemente suddivisa in:

- a) immunità innata e
- b) immunità adattiva

Mentre per l'induzione delle risposte adattive immuni è richiesto un numero di giorni relativamente alto (7-10 giorni), l'immunità innata fornisce difese entro pochi minuti od ore dall'inizio dell'infezione. L'immunità innata non fornisce una risposta specifica: essa si basa sulla digestione generica dei microrganismi e degli antigeni estranei da parte dei macrofagi. Un sofisticato sistema di recettori, i recettori Toll-like fornisce considerevole specificità per i patogeni batterici.

Il ruolo dei Toll-like recettori è stato oggetto di recente di accurate ricerche (**Abreu MT e Arditi M, Innate immunity**

and toll-like receptors: clinical implications of basic science research. J Pediatr 2004, 144:421-9). Il sistema immunitario innato è composto da macrofagi, cellule Natural Killer, neutrofili, cellule epiteliali delle mucose e cellule endoteliali. Un'ampia varietà di batteri, funghi, protozoi e virus sono capaci di stimolare le difese immuni innate.

I Toll-like recettori sono importanti per la clearance dei patogeni: a oggi dieci differenti molecole Toll-like sono state clonate dal genoma umano. La specificità per ampie categorie di patogeni è fornita da relativamente piccole differenze molecolari.

I Toll-like recettori sono espressi sulle cellule mielomonocitiche, sulle cellule endoteliali ed epiteliali, come anche sulle cellule di vari altri organi. I recettori Toll-like sono proteine transmembrana che hanno un comune dominio extracellulare, ricco di leucina e un dominio citoplasmatico comune. La protezione immediata, fornita da questi recettori, si basa sull'attività di molecole di ossigeno reattivo e di azoto-intermedio, peptidi antimicrobici, citochine, chemochine, molecole di adesione e proteine della fase acuta.

Recettore toll-like	Ligandi	Patogeni o malattia
TLR1	Soltanto segnali, come un dimero, quando combinati con TLR2; riconosce la <i>Borrelia burgdorferi</i> OspA; richiesto per risposte adattive immuni Lipopeptidi triacilici (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) Fattori solubili	Malattia di Lyme <i>Neisseria meningitidis</i>
TLR2	Associato con CD11, CD18, CD14, MD-2, TLR1, TLR6, dectina I; lipoproteine, lipopeptidi Peptidoglicani Acido lipoteicoico Lipoarabinomannano (micobatteri) modulino fenolo-solubile (<i>Staphylococcus epidermidis</i>) Glicoinositolfosfolipidi (<i>Trypanosoma Cruzi</i>) Glicolipidi (<i>Treponema maltophilum</i>) Porina (<i>Neisseria</i>) Zymosan (funghi) Lipopolisaccaridi atipici (<i>Leptospira interrogans</i>) Lipopolisaccaridi atipici (<i>Porphyromonas gingivalis</i>) HSP70 Virioni CMV Proteina emagglutinina del virus del morbillo selvaggio Fimbrie batteriche	<i>M. tuberculosis</i> Apoptosi delle cellule di Schwann nella lebbra Malattia di Chaga Leptospirosi Sepsis da funghi Malattia peridontale Viremia da CMV Morbillo
TLR3	RNA a doppia elica nei virus	La maggior parte
TLR4	Lipopolisaccaridi dei germi intestinali gram-negativi Ligandine aggiuntive: proteina 60 dell'heat shock delle clamidie proteina F del RSV taxolo (piante) <i>M. tuberculosis</i> HSP 65 Proteine del capsid HSP 60 HSP70 Tipo III extra dominio di fibronectina Oligosaccaridi dell'acido ialuronico Frammenti polisaccaridici di heparan solfato Fibrinogeno Beta-defensina 2	Germi gram negativi <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> Alcuni virus, come RSV <i>M. tuberculosis</i> Vaccino del vaiolo
TLR5	Flagellina monomerica dei batteri	Batteri flagellati, come le salmonelle

TLR6	Modulina fenolo-solubile Lipopeptidi diacilici (micoplasma)	
TLR7	Risponde all'Imidazolchinolina, un agente antivirale Loxoribina Bropirimina Ligandina esogena ed endogena sconosciuta RNA a elica singola	Può essere utile come adiuvante nella terapia del cancro Infezioni virali
TLR8	Imidazolchinolina RNA a elica singola	Infezioni virali
TLR9	DNA batterico	Infezioni virali Infezioni batteriche e virali Può essere utile come adiuvante Herpes simplex tipo 2
TLR10	Sconosciuta	Sconosciuto

Con la scoperta e la caratterizzazione dei recettori Toll-like è divenuto evidente che la risposta immune innata è essenziale per innescare le risposte immuni adattive.

Il sistema immune innato può giocare un ruolo in molte malattie umane: sebbene la principale funzione dei recettori Toll-like sia quello di riconoscere i patogeni, essi possono essere interessati nella patogenesi della malattia, soprattutto quando la risposta innata sia inappropriata ed eccessiva; qualcosa del genere può contribuire alla genesi di alcune comuni malattie, come la sepsi grave, la meningite, l'aterosclerosi, la malattia cronica intestinale, le malattie autoimmuni, come la sclerosi multipla, il lupus eritematoso sistemico e l'epatite.

E' ormai evidente che i recettori Toll-like hanno come ruolo primario quello di riconoscere patogeni batterici, virali o fungini, che potrebbero essere deleteri per l'organismo ospite. Ne deriva che mutazioni a carico dei recettori Toll-like contribuiscono ad aumentare la suscettibilità per alcune infezioni o per rendere più grave il decorso della malattia. E' stato dimostrato che mutazioni rare dei recettori Toll-like 4, contribuiscono a sviluppare infezioni meningococciche gravi.