

VETERINARIA

● MECCANISMI DI DIFESA, DIETA, FATTORI GENETICI: LE RISPOSTE IMMUNITARIE

Ruolo del sistema immunitario e strategie per ottimizzarlo

di **Erminio Trevisi**

Il sistema immunitario di un mammifero presenta tre linee di difesa: naturale (pelle, peli, muco, lacrime, acido dello stomaco, enzimi digestivi), innata (risposta infiammatoria, complemento, cellule fagocitarie e linfociti NK) e adattativa (linfociti T e B, cellule presentanti l'antigene). Le tre componenti devono essere ben sviluppate e ben funzionanti per assicurare una protezione immunologica adeguata.

L'immunità naturale rappresenta una barriera fisica, influenzata da svariati fattori, che includono corredo genetico, stato di idratazione, stato nutrizionale, presenza di ferite e di condizioni stressanti, che ne mutano l'efficacia. L'immunità innata presenta meccanismi di difesa non mediati da antigeni, in gran parte pre-formati, e che agiscono rapidamente per evitare la propagazione di stimoli o agenti dannosi. Tali agenti sono molteplici e provengono sia dall'esterno sia dall'interno degli organismi.

Gli agenti esterni sono denominati PAMPs (pathogen-associated molecular pattern) e sono di natura biotica (batteri, protozoi, funghi, virus ecc.) e abiotica (ad esempio allergeni come endotossine, irritanti, composti tossici come micotossine, stressori psicologici). Gli agenti endogeni sono denominati DAMPs (damage-associated molecular pattern) e sono molecole rilasciate da tessuti, cellule, sangue e matrici extracellulari, per effetto di svariate condizioni (ad esempio danni tissutali, malfunzionamenti cellulari, apoptosi, degradazione delle matrici extracellulari).

Il sistema immunitario innato: tutto parte da lì

Il sistema immunitario (SI) innato agisce contro un largo spettro di potenziali agenti dannosi e **dialoga con il sistema adattivo** (la terza componente) per indirizzare la risposta im-

Una dieta equilibrata, per quantità e composizione, agisce almeno a quattro livelli: contrasta lo sviluppo di microrganismi, previene danni e alterazioni della funzionalità dell'epitelio intestinale, mantiene efficienti risposte delle difese cellulari, migliora la resistenza dell'ospite. Al contrario un errore alimentare prolungato è in grado di causare gravi modificazioni metaboliche e immunitarie

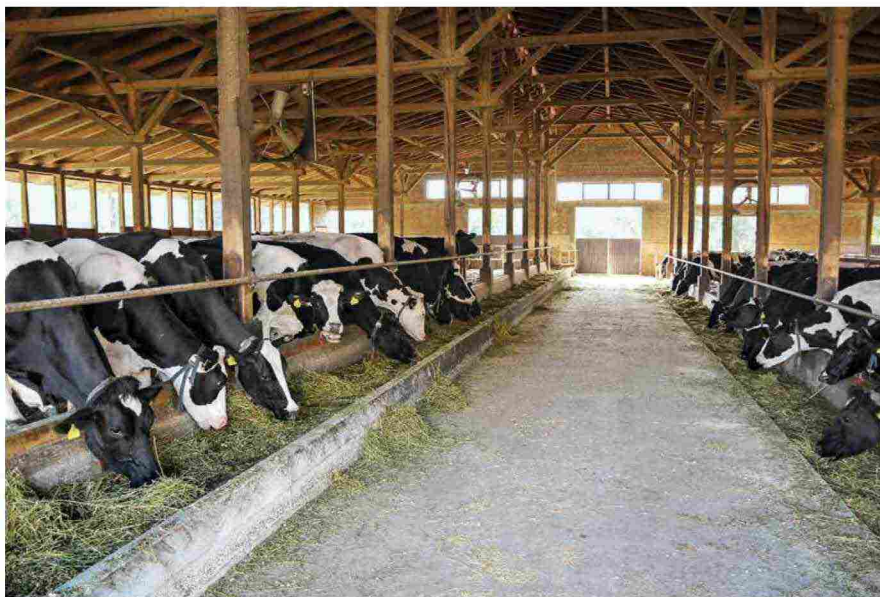
munitaria nel modo più efficace contro gli aggressori. La componente innata e adattativa intrattengono dunque una stretta relazione e lavorano in modo coordinato per fronteggiare gli stimoli immunogeni interni ed esterni.

Sebbene sia notorio che la risposta adattativa sia la sola attrezzata a memorizzare azioni contro specifici insulti, molteplici evidenze suggeriscono che anche la **componente innata possiede la capacità di registrare specifici eventi e sa organizzarsi con modalità più efficaci in caso di successivi eventi analoghi** (Bordon, 2014*).

La **risposta innata è la componente di maggiore rilevanza** per chi si occupa di mantenere un buon livello di benessere e salute di una mandria:

- in primo luogo perché tale componente **interviene immediatamente in presenza di un evento indesiderato** e per questo può essere monitorata per scoprire tempestivamente se è attivata. Rappresenta pertanto una sorta di allarme;

- in secondo luogo, le modificazioni del SI innato **interagiscono con il metabolismo animale**, talora comportando deviazioni rilevanti dell'omeostasi,



assai pericolose se si verificano in fasi fisiologiche critiche quali la nascita, il parto, patologie in corso.

I meccanismi d'azione

La risposta del SI innato inizia quando la presenza di un agente dannoso è rilevata da specifici sensori collocati sulle membrane cellulari (ad esempio Toll-like receptors) o, talora, dentro le cellule stesse (recettori solubili). Questa identificazione attiva la risposta nelle cellule bersaglio (ampia classe che include: fibroblasti, cellule endoteliali, cellule epiteliali, macrofagi) che rapidamente esprimono un pool di geni.

Ogni gene espresso invia un segnale (ovvero una proteina) all'organismo, e spesso è inserito nel circolo ematico, e attiva la risposta difensiva. Il **più comune e noto meccanismo difensivo innato è la risposta infiammatoria**, promossa dall'attivazione di geni che producono citochine, segnali di proliferazione e di adesione cellulare, chemioattrattori, enzimi che attivano la risposta infiammatoria.

Questi segnali in modo strettamente concertato promuovono il **processo infiammatorio che si sviluppa in cinque fasi**: amplificazione, mantenimento, progressione, reiterazione e risoluzione. Idealmente il processo è **considerato fisiologico se entro 12 ore dal suo avvio inizia anche la programmazione della sua risoluzione**. La riparazione e la guarigione sono infatti l'obiettivo finale di questo processo.

La risposta infiammatoria può esaurirsi a livello locale, ma spesso - nel giro di alcune ore - manifesta un'azione di carattere sistemico, che coinvolge altre cellule del SI, il sistema nervoso centrale (con attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, che comporta rilascio di cortisolo, ma anche effetti anoressici) e il fegato (vedi riquadro in alto). Proprio a **livello epatico si verifica la più nota risposta del fenomeno infiammatorio**, nota come risposta di fase acuta.

RUOLO CHIAVE DEL FEGATO

Il fegato viene stimolato da citochine proinfiammatorie, che inducono la produzione di proteine positive di fase acuta (ad esempio proteina C reattiva, aptoglobina, siero amiloide A, fibrinogeno, ceruloplasmina, metalotioneina), le tipiche molecole usate per rilevare la presenza di tale processo. Il fegato è un organo molto dinamico e svolge innumerevoli altre funzioni, **durante la sollecitazione infiammatoria può dunque rallentare le sue usuali attività**, fatto che comporta la riduzione di alcune proteine, per questo denominate proteine negative di fase acuta. Tra queste figurano: albumine, lipoproteine, enzimi (come la paraoxonasi o quelli preposti all'eliminazione della bilirubina), ormoni proteici (ad esempio, IGF-1) proteine carrier di vitamine (come la vitamina A) e ormoni (come il cortisolo).

Il fegato svolge dunque un **ruolo cruciale nella risposta infiammatoria, è funzionalmente attivo, ma può essere sottoposto a condizioni conflittuali**, che comportano la riduzione - temporanea o prolungata - di alcune proteine comunemente sintetizzate. Questa situazione determina modificazioni metaboliche in vari tessuti e organi, nonché conseguenze a livello delle performance, anche di notevole importanza. ●

Risposta immunitaria e dieta

La risposta immunitaria è influenzata da fattori genetici, ambientali e dalla loro interazione. Pur non trascurando la rilevanza dell'effetto genetico, è evidente come la **componente ambientale eserciti un ruolo determinate**.

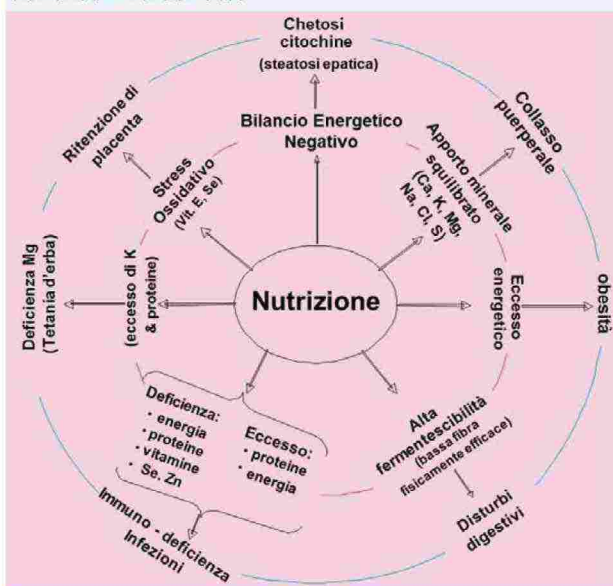
Due aspetti, in particolare, sono fondamentali: il microbiota gastrointestinale e la dieta. Su quest'ultimo aspetto concentreremo la nostra attenzione.

La dieta fornisce principalmente nutrienti destinati all'ospite ma anche alla microflora che popola il tratto digestivo. In entrambi i casi, **interagisce direttamente o indirettamente con il sistema immunitario e condiziona il metabolismo**, contrastando o favorendo lo sviluppo di disturbi immunitari e/o metabolici (figura 1).

Una **dieta equilibrata**, per quantità e composizione, dunque agisce almeno a quattro livelli:

● **Contrasta lo sviluppo di microrganismi patogeni nel tratto gastro-intestinale**. Ad esempio eccessi di carboidrati fermentescibili sono responsabili di dismicrobismi nei prestomaci e sono alla base di gravi affezioni, come acidosi e subacidosi. In questa condizione sono liberate sostanze tossiche e fortemente immunogeniche, come endotossine e ammine biogene. Sebbene non sia ancora chiara la modalità con cui queste sostanze interagiscono con il sistema immunitario (es. stimolazione dell'epitelio ruminale, danneggiamento dell'epitelio, assorbimento),

FIGURA 1 - Relazione tra disponibilità di nutrienti e sviluppo delle principali malattie metaboliche della bovina da latte



La dieta fornisce principalmente nutrienti destinati all'ospite ma anche alla microflora che popola il tratto digestivo. Interagisce direttamente o indirettamente con il sistema immunitario e condiziona il metabolismo, contrastando o favorendo lo sviluppo di disturbi immunitari e/o metabolici.

VETERINARIA

è certo che al loro esagerato rilascio si associano patologie dell'ospite (es. stati infiammatori sistemici, laminitis).

- **Previene danni e alterazioni della funzionalità dell'epitelio intestinale.**

La dieta equilibrata stimola la crescita di microbi con azione protettiva dell'epitelio ed evita modificazioni della sua permeabilità, impedendo così il passaggio di sostanze tossiche o immunogeniche.

- **Mantiene efficienti risposte delle difese cellulari dell'ospite.**

Vari nutrienti una volta assorbiti garantiscono la presenza di molecole (es. oligoelementi, vitamine, aminoacidi, acidi grassi essenziali, antiossidanti) che esaltano il ruolo difensivo delle popolazioni leucocitarie e proteggono alcuni delicati sistemi cellulari, evitando così la liberazione di DAMPs, responsabili di vari disturbi metabolici come chetosi, lipidosi epatica, obesità;

- **Migliora la resistenza dell'ospite in caso di attacco dei patogeni.**

Per l'ottimale orchestrazione metabolica e per la capacità di promuovere una più rapida risoluzione dei processi difensivi.

Errori gestionali che influiscono sull'immunità

Recenti ricerche hanno consentito di evidenziare come alcune situazioni, che sono ricorrenti in allevamento, possano determinare fenomeni disregolativi nel sistema immunitario.

Eventi stressanti

Il primo esempio è quello che correla la presenza di alcuni eventi stressanti con l'alterazione della permeabilità intestinale. Questa condizione si verifica **quando i legami tra le membrane laterali delle cellule intestinali sono allentati**, per cui si viene a formare un pertugio da cui possono transitare molecole e/o cellule microbiche dal lume intestinale all'interno dell'ospite. I legami tra cellule sono costituiti da proteine che uniscono in modo pressoché ermetico le due membrane laterali (per questo tali legami si chiamano giunzioni strette o tight junction), impedendo il passaggio di qualsiasi molecola. In un soggetto sano non vi è permeabilità dell'epitelio intestinale.

Si è tuttavia rilevato che vari fattori, biotici e abiotici, sono in grado di aumentarla. **Severi stress, come l'esercizio fisico prolungato, il consumo di farmaci o l'assunzione di sostanze che riducono il flusso sanguigno intestinale, l'ipertermia, l'abnorme sviluppo microbico, fasi fisiologiche critiche (come svezzamento, periparto), aumentano la permeabilità intestinale, anche in tempi piuttosto rapidi.** In una prova condotta nel Dipartimento di scienze animali, della nutrizione e degli alimenti dell'Università Cattolica di Piacenza, le pecore hanno evidenziato un rapido e marcato aumento della permeabilità intestinale con la semplice somministrazione ripetuta di un antinfiammatorio (indometacina).

L'aumento della permeabilità è stato confermato con il test del lattulosio, zucchero semplice a bassa fermentescibilità, che viene rapidamente rilevato nel sangue quando vi sono danni all'epitelio del digerente. Contemporaneamente questa condizione ha comportato turbe gastro-intestinali e severe **modificazioni del quadro ematochimico**, come un marcato stato infiammatorio, stress ossidativo, mobilitazione di riserve lipidiche, ridotta funzionalità epatica.

Un prolungato errore nutrizionale

Un secondo esempio è quello che associa un prolungato errore nutrizionale a uno scompenso del sistema immunitario. Tale situazione, caratterizzata dalla presenza di uno **stato infiammatorio moderato ma cronico**, è definita metainfiammazione. Nell'uomo è spesso la conseguenza di stili di vita disordinati (ad esempio eccessi nutrizionali, eccesso di alcool, fumo, scarsa attività motoria, inadeguato periodo di sonno, digiuno prolungato, depressione, gravi stress emotivi, abuso di farmaci) ed è tipica dei soggetti obesi.

Oltre allo stato infiammatorio peggiorante, la condizione di metainfiammazione si associa spesso a fenomeni di stress ossidativo e insulino-resistenza. Nel complesso, questi fattori predispongono allo sviluppo di malattie degenerative come il diabete, cardiopatie, artrosi, ipertensione. Nelle **bovine in transizione** una condizione analoga è stata descritta **quando si fa ricorso a diete con un eccessivo contenuto di energia** (ad esempio 20-30% in più dell'apporto raccomandato) per l'intero periodo di asciutta.

Obiettivo di tali studi (condotti presso l'Università americana dell'Illinois) era quello di prevenire o attenuare il tipico deficit energetico di inizio lattazione. I risultati hanno in realtà evidenziato che le **bovine iper-alimentate, rispetto a quelle nutrite secondo i loro fabbisogni, hanno ridotto maggiormente l'ingestione nel periparto**, mobilitato più riserve corporee, mostrato elevata suscettibilità a sviluppare risposte infiammatorie, ridotta funzionalità epatica, maggior livello di stress ossidativo e riduzione delle loro performance (produttive e riproduttive).

Questi dati confermano che un **errore alimentare prolungato è in grado di causare gravi modificazioni metaboli-**



La risposta immunitaria è determinata dall'interazione di fattori genetici e ambientali

VETERINARIA

che e immunitarie, che riducono l'immunocompetenza in modo prolungato nel periparto, anche quando il difetto nutrizionale scompare (ad esempio in avvio di lattazione).

Azione di alcuni nutrienti sul sistema immunitario

Un terzo esempio è quello che si può ricavare dall'azione di **alcuni nutrienti** che orientano il funzionamento del sistema immunitario e sono essenziali nello **sviluppo di alcune specifiche funzioni immunitarie, come taluni acidi grassi insaturi**. Il potenziale meccanismo delle categorie più note di acidi grassi alimentari – omega-6 e omega-3 – riguarda la loro capacità di modulare la risposta infiammatoria tanto nella fase acuta, a uno dei tanti agenti stressori, quanto nella fase che appronta la risoluzione del processo difensivo, ovvero la guarigione.

Entrambe le categorie di acidi grassi



Da alcuni studi emerge che l'uso prolungato di antinfiammatori può comportare fenomeni disregolativi del sistema immunitario

sono essenziali ma lo sbilanciamento di una forma rispetto all'altra può orientare la risposta verso un eccesso di infiammazione (troppi omega-6) o verso la **sua inibizione** (troppi omega-3). Per tale ragione si associa la loro corretta assunzione di tali acidi omega a una vita sana. Per l'uomo, si ritiene adeguata un'assunzione pari o minore

al rapporto di 4:1 (omega-6/omega-3). La loro disponibilità a livello cellulare infatti promuove la sintesi di svariati mediatori (eicosanoidi) con azioni complesse e spesso contrapposte, che stabiliscono l'avvio, la durata e la risoluzione del processo infiammatorio.

Negli animali allevati l'assunzione di questi nutrienti è spesso sbilanciata, in quanto le fonti alimentari più diffuse sono ricche di omega-6 e povere di omega-3 (specialmente a lunga catena come acido docosaesaenoico e acido eicosapentaenoico). Per questa ragione una **aggiunta di omega-3 spesso sortisce ef-**

fetti positivi, purché sia offerta in forma ruminoprotetta, che non consente la loro inattivazione a livello ruminale.

Erminio Trevisi

*Dipartimento di scienze animali,
della nutrizione e degli alimenti
Università Cattolica di Piacenza*

(*) Bordon 2014, *Nature review immunology*.