

Il sistema immunitario innato e adattativo: riflessi sulla PRRS

Massimo Amadori
Centro Substrati Cellulari
IZSLER - Brescia

- 📄 Possibili approcci
- 📄 Problematiche aperte
- 📄 Prospettive
- 📄 Opportunità



LA PROFILASSI NEL 20° E NEL 21° SECOLO

 20° secolo:

 Quantità

 Industrializzazione



 Profilassi vaccinale per
immunità sistemica

 Chemioprolifassi
(antibiotici)

 21° secolo:

 Qualità

 Benessere Animale



 Vaccini per immunità
mucosale

 Stimolazione del sistema
immunitario innato e
resistenza alla malattie



Le peculiarità dell'allevamento suinicolo

- 📄 Enormi progressi della genetica, in eccesso ai fabbisogni (tempi di macellazione!!) .
- 📄 Spesso, minori progressi della impiantistica zootecnica e delle tecniche di allevamento
- 📄 Risultato: animali con ridotta capacità di adattamento ambientale
- 📄 Problema n. 1: squilibrio strutturale tra apparato cardio-circolatorio e muscolo-scheletrico
- 📄 Risultato: ipossia muscolare = stress ossidativo cronico = predisposizione ad eventi di malattia



Le conseguenze pratiche

- 📄 Fenotipi suini "lean" (carne magra): più difficoltoso adattamento ambientale
- 📄 Maggiori requisiti di igiene zootecnica e di management aziendale
- 📄 Questi fenotipi sono alla base degli attuali quadri di PRRS e PMWS
- 📄 Parallelo storico con la malattia di Aujeszky negli anni '70 (passaggio a virosi endemica)

CONCETTO DI AMBIENTE PER GLI ANIMALI DA REDDITO

- Qualità dell'aria
- Temperatura/umidità relativa
- Alimentazione
- Qualità dell'acqua di bevanda
- Presenza di agenti patogeni
- Tipologia delle pavimentazioni
- Sistema di allevamento e strutture
- Numero di altri soggetti nel "medesimo spazio" (box, recinto, ecc..)
- Interventi profilattici e/o terapeutici
- Altro... UOMO!! (Stockman's effect, spesso trascurato)



Risposta da stress/risposta immunitaria

- 📄 Risposta immunitaria, da stress e infiammatoria: complesso ancestrale di risposte atte alla neutralizzazione di noxae che turbano l'omeostasi dell'organismo animale
- 📄 Non c'è differenza qualitativa tra risposta a stressor infettivi (virus e batteri) e non-infettivi (svezzamento, cambio di alimentazione, ecc.).
- 📄 I meccanismi effettoriali sono spesso uguali : variano le concentrazioni e i rapporti quantitativi tra i mediatori del sistema immunitario



Risposta immunitaria e teoria del "pericolo"

- Il paradigma "self / not self" non spiega tutto
- L'ospite tende a montare una risposta verso ciò che è "pericoloso" (self e non-self)
- Ciò spiega il legame funzionale ancestrale tra i meccanismi immunitari e quelli della risposta infiammatoria e da stress
- Risposte infiammatorie: devono essere contenute nel tempo e nell'intensità. I limiti della risposta infiammatoria possono essere valicati solo in caso di gravi minacce alla sopravvivenza dell'ospite



SISTEMA IMMUNITARIO

Sistema deputato al riconoscimento delle componenti estranee e pericolose per l'organismo animale

Fase	Caratteristiche	Meccanismo
Immediata (<4 ore) (Immunità innata)	Non specifica Innata Non dà memoria	Attività del Sistema Reticolo-Endoteliale (fagocitosi) Lisozima, complemento, anticorpi naturali, cellule NK
Precoce (4-96 ore) (Immunità innata)	Non specifica Inducibile Non da memoria	Interferon, cellule NK attivate da IFN
Tardiva(>96 ore) (Immunità adattativa, specifica)	Specifica, inducibile, dà memoria, comporta linfociti specifici	Linfociti T Citotossici, anticorpi specifici



Risposta immunitaria e produzioni zootecniche

- 📄 Abnorme attivazione del sistema immunitario: notevole dispendio energetico ↓
- 📄 Impiego abnorme della risposta adattativa
- 📄 Pressione infettante ambientale → mediatori (citochine) infiammatori: azione anoressizzante
- 📄 Più energia alimentare a disposizione dell'accrescimento con: 1) ambienti puliti e 2) aumentata risposta immunitaria innata
- 📄 Minore ricorso alla risposta adattativa



Alterazioni / deficit del sistema immunitario innato

- 📄 Evidenziabili con semplici test di immunologia clinica: complemento, lisozima, Attività Battericida Sierica (SBA), elettroferogramma, Risposta di Fase Acuta (Aptoglobina)
- 📄 Questi test indicano il grado di competenza immunitaria verso i patogeni ambientali
- 📄 Evidenziano rotture dell'equilibrio e possibile insorgenza di patologie condizionate
- 📄 Esempio: livelli di complemento e SBA e polmonite da *Actinobacillus* nel suino
- 📄 Evidenziano pertanto le fasi critiche dei cicli zootecnici



Stress acuto / stress cronico

- 📄 Molti stress acuti: non pericolosi per il sistema immunitario
- 📄 Transitori effetti stressanti: migliore risposta immunitaria (vedi stress neonatali, effetto adiuvante naturale)
- 📄 Risposta immunitaria: depressa preferenzialmente dallo stress cronico
- 📄 Conseguenze dello stress: adattative nel breve periodo, dannose nel medio-lungo periodo
- 📄 Diverso impatto in funzione delle gerarchie di gruppo



QUALE INTERPRETAZIONE DEI DATI DEI TEST DI IMMUNOLOGIA CLINICA?

Importante valutare:

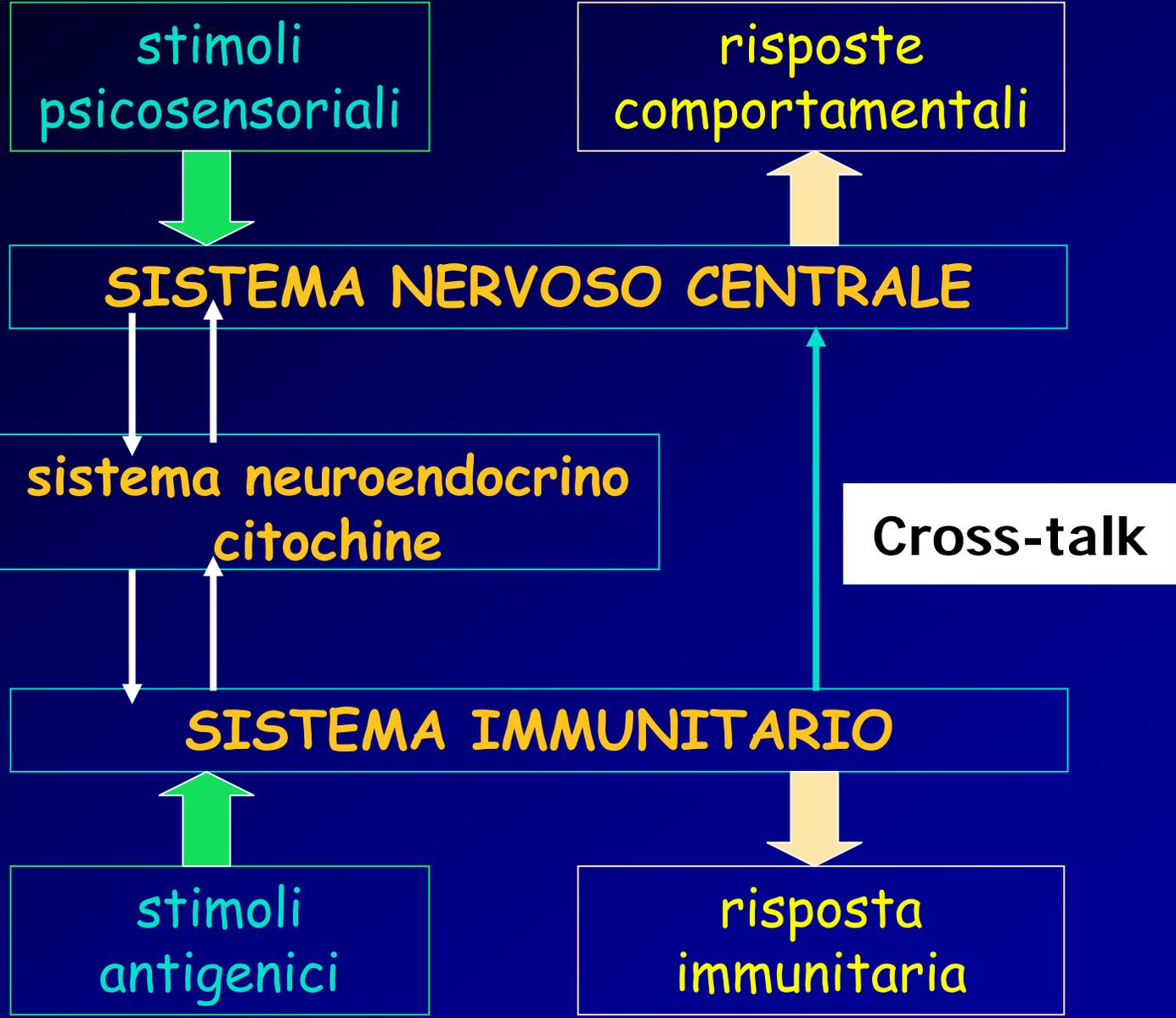
- La cinetica temporale delle alterazioni
- La prevalenza delle alterazioni
- La concomitanza di più alterazioni
- L'associazione a parametri di significato prognostico negativo (vedi secrezione intensa e prolungata di proteine di fase acuta)



Quindi

- 📄 Il sistema immunitario modula ed è modulato dalla risposta da stress
- 📄 Alla base: una interazione complessa tra sistema immunitario e sistema neuro-endocrino → comunicazione bi-direzionale.
- 📄 Comunicazione: citochine, ormoni, neuropeptidi
- 📄 L'assetto normo-fisiologico di fondamentali parametri immunologici innati è un possibile indicatore di benessere animale utilizzabile in diversi contesti





Efficacia della risposta immunitaria

- 📄 Efficacia dipende da un corretto e precoce riconoscimento e processazione del patogeno da parte del sistema immunitario innato, non specifico
- 📄 Condizione **INDISPENSABILE** per la corretta risposta specifica, anticorpale e cellulo-mediata
- 📄 Se tale condizione non è rispettata, c'è sopravvivenza dei patogeni e più probabilità di sviluppare malattia



PRRS e sistema immunitario

- 📄 **Il virus PRRS non induce una forte risposta immunitaria innata**
- 📄 Non c'è trasmissione del segnale di "pericolo"
- 📄 La risposta immunitaria specifica è pertanto deficitaria
- 📄 Risultato: persistenza del virus per settimane
- 📄 Maggiore probabilità di sviluppo della malattia



Risposta ad agenti virali: segnali di "pericolo" dopo infezione intranasale

Citochine in liquido bronco-alveolare

	Influenza*	PRCV	PRRSV
 IFN-alfa	++	++	±
 TNF-alfa	++	-	-
 IL-1	++	-	+

* Sintomi clinici

(Van Reeth K. et al., 1999)

I segnali di "pericolo" correlati al virus PRRS sono scarsi



Patogenesi di PRRS respiratoria (genitale??)

- 📄 Molti allevamenti sono infetti senza alcun riscontro clinico
- 📄 Inoculazione i.n. o i.t. di ceppi Europei di PRRSV: quadro clinico silente o paucisintomatico (transitoria anoressia, depressione, lieve reazione itterica)
- 📄 Inoculazione di PRRSV + endotossina batterica dopo 3-14 gg: gravi sintomi respiratori



La malattia PRRS

- 📄 La forma respiratoria è la risultante di 3 componenti: virus (patogenicità ??) / razza e fenotipo suino (lean) / ambiente (carica di endotossina batterica nell'aria)
- 📄 La variazione di una delle tre componenti può influire drammaticamente sull'insorgenza e la prevalenza della malattia, nonché sulla sua gravità
- 📄 Sintomatologia: correlazione con cascata incontrollata di citochine infiammatorie
- 📄 Quadri clinici più gravi con bassi livelli igienico-sanitari degli allevamenti



Casi di campo, PRRS respiratoria

- 📄 Interventi igienico-sanitari che abbassano l'esposizione a endotossina batterica nell'aria hanno effetti positivi sulla incidenza della malattia
- 📄 Caso 1. Ciclo chiuso con 350 scrofe. Problema: Sovraff., deficit areazione. PRRS tra 45 e 70 giorni. Ottimi risultati con creazione di nuova sala svezzamento e di 4 unità esterne da 30 soggetti l'una
- 📄 Caso 2. Ciclo chiuso con 500 scrofe. Problema identico, mancato tutto pieno/tutto vuoto. Ottimi risultati con riduzione del tempo di permanenza nelle gabbie e trasferimento dei sani al magronaggio



Trattamenti immuno-farmacologici che regolano la risposta infiammatoria all'endotossina batterica possono contribuire al controllo della PRRS respiratoria. Uso di alfa interferon per os in allevamenti suinicoli allo svezzamento (L'Osservatorio, agosto 2002)

📄 Protocollo profilattico verso una forma caratterizzata da broncopolmonite interstiziale e dimagrimento progressivo, basato sull'utilizzo delle buone pratiche di allevamento e di una miscela di α interferon umano e transfer factors



Risultati

(L'Osservatorio, agosto 2002)

Gruppo	Suini	Peso medio a 22 giorni (Kg)	Peso medio a 86 giorni (Kg)	Incremento ponderale giornaliero (Kg)	Morti e "scarti" (%)
TF21-trattati	280	5.6	37.1	0.48	1.4*
Controllo	280	5.6	33.8	0.44	4.9*

*P<0,005 (Fischer test)



Uso di interferon- α per os

- ☞ Nei casi citati interferon-a è stato usato a dosaggi molto bassi, privi di attività diretta sul virus PRRS
- ☞ L'effetto è basato solo sulla regolazione della risposta infiammatoria e sull'incremento della competenza immunitaria degli animali
- ☞ Evidenze di notevole efficacia di tale trattamento anche in 2 casi di PRRS genitale

