



# Nutrire il sistema immunitario

L'irrisolto e forse irrisolvibile problema, almeno con questo indirizzo nella selezione genetica, del **bilancio energetico e proteico negativo** (BEPN) della vacca da latte negli ultimi giorni gravidanza e nelle prime settimane di lattazione è la causa di buona parte delle malattie metaboliche e della non piena efficienza del sistema immunitario. Queste due condizioni sono il più importante fattore eziologico della sindrome della sub-fertilità, della ridotta longevità produttiva e dell'impossibilità di "mungere" tutto il potenziale produttivo di cui sono dotate le bovine.

L'assetto ormonale e metabolico premiato dalla selezione genetica rende la mammella della bovina, non ancora gravida, e quindi la produzione di latte, prioritaria su buona parte delle funzioni fisiologiche. Allo stato attuale delle conoscenze non sappiamo in quale posizione delle priorità metaboliche si trovi il sistema immunitario. Sappiamo ad esempio che il riprodursi, il depositare risorse nutritive e la crescita vengono sospese nella vacca da latte non gravida per essere di nuovo prioritarie quando il BEPN ritorna verso la positività. Nella bovina negli ultimi giorni di gravidanza il frequente BEPN è dovuto alla ridotta capacità d'ingestione causata da diversi fattori, non essendoci ancora la condizione del potente uptake dei nutrienti esercitato dalla mammella.

La breve vita produttiva della bovina, il fatto che la principale razza allevata sia la Frisona e la profonda standardizzazione della nutrizione e delle tecniche d'allevamento hanno ridotto l'incidenza di molte patologie in una casistica piuttosto limitata e molto legata ai giorni di lattazione. Nell'ambito delle patologie in cui un efficiente sistema immunitario può fare la differenza ci si può tranquillamente concentrare sulla **mastite**, sulle **infezioni dell'utero** e sulla **ritenzione di placenta**, e il **FPT (Difetto di trasferimento dell'immunità passiva)**. Anche le ma-

lattie infettive sistemiche sono sicuramente importanti, ma facilmente controllabili con la stimolazione mirata del sistema immunitario acquisito da parte dei vaccini. Di difficile "gestione" è l'immunodepressione del parto che è alla base della ritenzione di placenta, della metrite puerperale, della scarsa concentrazione d'immunoglobuline del colostro e delle infezioni della mammella. Tutte queste condizioni patologiche sono legate all'efficienza del sistema immunitario innato.

La mastite, sia essa clinica che sub-clinica, a decorso acuto o cronico, è anch'essa profondamente legata alla piena efficienza del sistema immunitario innato sia nel parto, dove avvengono la maggior parte delle nuove infezioni, che in ogni altra fase del ciclo produttivo. Alla salute della mammella serve ad esempio un intervento importante del sistema immunitario innato al momento dell'asciugamento, quando c'è la possibilità di avere la più alta probabilità di risanamento batteriologico della mammella.

**Il sistema immunitario innato** è composto principalmente della componente umorale (complemento, lisozima, citochine pro-infiammatorie, proteine della fase acuta, interferon, ecc.) e cellulomediata (neutrofili, basofili, eosinofili, macrofagi, monociti e linfociti).

La principale funzione di questa parte del sistema immunitario è quella di "orchestrare" la prima linea di difesa per la distruzione di un antigene, in attesa dell'intervento del sistema immunitario acquisito di cui gli anticorpi rappresentano la fase più evoluta. In particolare, i macrofagi sono i primi a "intercettare" un antigene, operare la fagocitosi e richiamare attraverso la chemiotassi i neutrofili. Principalmente, ma non esclusivamente, i detriti batterici e le citochine rilasciate dai monociti (macrofagi e cellule di Kupffer) stimolano l'intervento dei leucociti neutrofili, che dal sangue raggiun-



Anche la nutrizione vitaminica e minerale ha un ruolo importante sulla piena efficienza del sistema immunitario..

gono il punto dell'infezione come l'alveolo mammario, l'utero o, come nel caso del distacco della placenta, un luogo dove non è presente un antigene esterno. Le citochine pro-infiammatorie, dette anche linfocine o interleuchine, esercitano un'attività autocrina (nella stessa cellula che l'ha prodotta), paracrina (sulle cellule adiacenti) ed endocrina (su cellule di altri tessuti). Inoltre, le citochine "orchestrano" le variazioni del metabolismo necessarie a dirottare risorse nutritive verso il sistema immunitario.

Altra componente importante del sistema immunitario innato umorale sono le proteine della fase acuta, ossia quelle proteine sintetizzate principalmente dal fegato in risposta a particolari citochine come IL-1, IL-6 e TNF.

Durante un'infezione avviene pertanto un reclutamento "imponente" del sistema immunitario. I linfociti hanno una domanda energetica molto elevata, sia per il loro elevato tasso di crescita, sia per le molte cellule che vanno incontro all'apoptosi, perché non adatte. Inoltre, c'è un **"costo energetico"** piuttosto sostenuto per la produzione delle proteine

della fase acuta.

Durante il **BEPN** avviene una sotto-regolazione dei geni dei neutrofili e ciò comporta un'alterata presentazione dei geni, un ridotto **"respiratory burst"** e una diminuita risposta alle citochine pro-infiammatorie. I substrati energetici utilizzati dai linfociti sono simili a quelli necessari ai tessuti a forte divisione cellulare. In particolare il glucosio, ma anche gli acidi grassi e, tra gli aminoacidi glucogenetici, la glutammina.

È da tenere presente che l'uptake mammario di queste molecole è imponente e prioritario sia in piena lattazione, ma anche prima del parto per la produzione del colostro. La condizione para-fisiologica dell'insulino-resistenza e l'insulino-carenza del parto ha effetti negativi su tutti i tessuti dotati di recettori per l'insulina, come quelli del sistema immunitario innato. Pertanto sia nel parto, che in piena lattazione, grazie all'azione della mammella si possono verificare carenze secondarie di substrati energetici importanti come il glucosio, gli acidi grassi liberi e gli aminoacidi.

Si sottovaluta spesso nella vacca da latte il **ruolo degli aminoacidi**



Molte sono le opportunità che offre la nutrizione clinica della vacca da latte sia nello stimolare la piena funzionalità del sistema immunitario, che nel ridurre l'incidenza della chetosi e dello stress ossidativo.

nel metabolismo energetico del sistema immunitario e nelle performance produttive, in considerazione anche della forte pressione selettiva sulla Frisona per la proteina del latte. Si è osservato che aminoacidi come la metionina, la treonina, la leucina, la isoleucina, la fenilalanina, il triptofano, la glicina e la serina diminuiscono molto nel sangue quando è necessaria una maggiore "produzione" di leucociti. In particolare, in caso d'infezione o durante il distacco della placenta aumenta il fabbisogno di glutammina al punto che la bovina ricorre alle sue riserve muscolari. La glutammina e l'alanina rappresentano il 50% degli aminoacidi rilasciati dalle riserve di proteine labili muscolari. Nelle prime due settimane di lattazione le vacche da latte possono perdere anche 17 kg di proteine labili, in buona parte utilizzate dal fegato per la

gluconeogenesi e dalla mammella per la sintesi della caseina. La glutammina, la prolina e l'acido glutammico costituiscono il 25-30% della caseina. Si è inoltre osservato che la glutammina si riduce nel diabete e nell'acidosi metabolica, due condizioni para-fisiologiche della vacca da latte nella fase di transizione. Nei challenge con i lipopolisaccaridi (endotossine dei Gram-) si osserva un forte consumo sia di glutammina, che di treonina. L'arginina stimola lo sviluppo dei linfociti B e regola i segnali di abilità dei linfociti T.

Anche la **nutrizione vitaminica e minerale** ha un ruolo importante sulla piena efficienza del sistema immunitario. Questi nutrienti sono più facilmente gestibili rispetto al glucosio, gli aminoacidi e gli acidi grassi, in quanto la competizione con la mammella è meno "esasperata".

GRANDA

Sia i macrofagi che i neutrofili utilizzano il “*respiratory burst*” per distruggere l’antigene fagocitato. Le bovine di alto potenziale genetico (HMG) hanno un’intensa attività metabolica cellulare con elevate produzione di sostanze ossigeno reattive (ROS). Per evitare gli effetti distruttivi di questi radicali liberi vengono utilizzate dall’organismo le **sostanze antiossidanti** ingerite dalla dieta come il beta-carotene, la vitamina A, la vitamina E (donatrici di elettroni) e il rame, il selenio, il manganese e lo zinco (componenti di sistemi enzimatici come la superossido dismutasi, la mieloperossidasi e la glutatione perossidasi). Durante le infezioni i leucociti hanno bisogno di grandi quantità di questi antiossidanti, andando così in competizione con gli altri sistemi cellulari. La carenza relativa di queste molecole comporta un alto rischio di perossidazione

delle membrane, principalmente dovuta al radicale idrossilico, con una conseguente perdita di efficacia e di rischio di distruzione dei tessuti circostanti.

Nell’ambito del collegamento esistente tra minerali ed efficienza del sistema immunitario, grande importanza è rivestita dalla **calcemia**. La bovina ha dai 2 ai 4 grammi di calcio nel sangue, di cui la metà in forma ionizzata ( $iCa^{2+}$ ). Nel primo giorno di lattazione perde 10 volte il calcio presente nel sangue per la “montata” latte. Questa riduzione di  $iCa^{2+}$ , oltre ad alterare la funzionalità sia della muscolatura liscia che striata, riduce la capacità fagocitaria dei neutrofili e la risposta delle cellule mononucleate agli antigeni.

Di grande interesse sono gli **acidi grassi polinsaturi omega-3** come l’acido -linolenico (18:3; ALA),

l’acido eicosapentaenoico (C20:5; EPA) e l’acido docosaenoico (C22:6; DHA). Questi acidi grassi sono presenti nelle membrane cellulari e sono responsabili della loro integrità. Una buona disponibilità di omega-3 migliora la risposta anticorpale, il rilascio di IL-1 da parte dei macrofagi e una migliore sintesi delle citochine.

Considerazione a parte è necessaria per puntualizzare il ruolo che ha l’accumulo di corpi chetonici nel sangue, come il beta-idrossibutirato, l’acetoacetato e l’acetone, sulla funzionalità di leucociti come i neutrofili. La **chetosi**, sia essa sub-clinica che clinica, è causata da un’aumentata concentrazione di corpi chetonici nel sangue. Dalle molte ricerche effettuate si è evidenziato che concentrazioni elevate di queste molecole influenzano la produzione di citochine pro-infiammatorie, l’attività fagocitaria dei neutrofili e la loro attività che-

miotattica. In considerazione dell’alta prevalenza (> 30%) della chetosi sub-clinica nelle prime settimane di lattazione e negli ultimi giorni di gravidanza, un’attenta prevenzione di questa importante malattia metabolica può aiutare a contrastare un peggioramento dell’immunodepressione del peri-parto.

Conclusioni. Molte sono le opportunità che offre la nutrizione clinica della vacca da latte sia nello stimolare la piena funzionalità del sistema immunitario, che nel ridurre l’incidenza della chetosi e dello stress ossidativo. Questa possibilità verrà ulteriormente rafforzata quando la genomica potrà individuare nella popolazione i soggetti dotati di una migliore funzionalità del sistema immunitario o meglio una migliore capacità di ripartire i nutrienti tra fabbisogni della mammella e degli altri apparati. •

GENOITALI