

La neonatologia nei carnivori domestici

Bovalino, 4 dicembre 2010

IMMUNOLOGIA NEONATALE



Prof.ssa Paola Dall'Ara

dipav

Dipartimento di Patologia Animale, Igiene e Sanità Pubblica Veterinaria
Sezione di Microbiologia e Immunologia
Università degli Studi di Milano
(paola.dallara@unimi.it)

Sistema immunitario neonatale

- neonati ➔ risposta immunitaria inferiore a quella degli adulti
 - mancano delle componenti? ➔ NO
 - mediatori solubili presenti? ➔ SÌ, ma in [] subottimali
 - elementi cellulari maturi? ➔ NO, in uno stato "naive"
- parto ➔ passaggio da un ambiente sterile (utero) a uno pieno di stimoli e di potenziali agenti infettivi



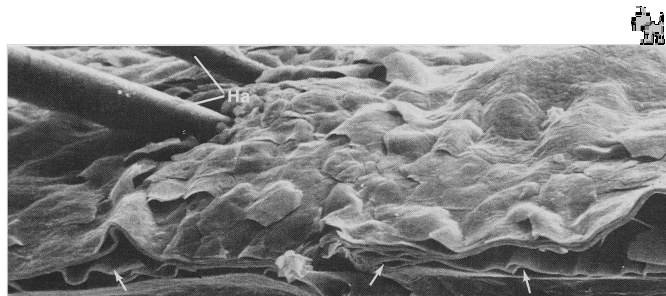
Sistema immunitario neonatale

- tanti fattori influenzano la sopravvivenza dei neonati
 - sistema immunitario non specifico e specifico
 - trasferimento dell'immunità passiva dalla madre alla prole
 - fattori legati alla madre
 - stato di salute
 - stato nutrizionale
 - stato di immunizzazione
 - ambiente



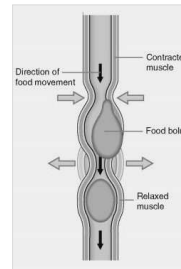
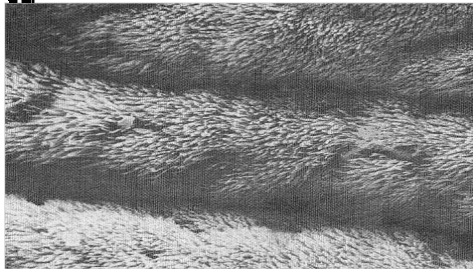
Difese non specifiche – quali sono?

- cute
 - struttura pluristratificata
 - ricchezza in cheratina
 - sfaldamento
 - pH acido del derma
 - trauma ➔ via d'entrata



Difese non specifiche – quali sono?

- mucose
 - ✦ mezzi meccanici
 - azione mucocigliare, peristalsi, dilavamento
 - ✦ mezzi chimici
 - pH acido succhi gastrici, urine, secreti vaginali

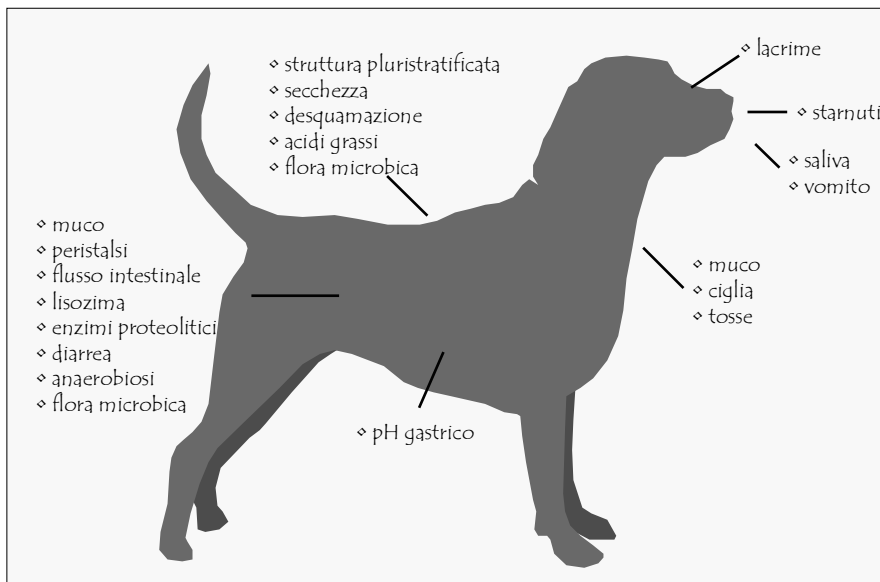


Difese non specifiche – quali sono?

- flora microbica (oltre 400 specie diverse)
 - ✦ fino a 10^{14} batteri/g di colon ➔ più batteri che cellule nel corpo!
 - ✦ varie funzioni
 - estrazione dei nutrienti dal cibo
 - sintesi di vitamine
 - regolazione del deposito del grasso negli adipociti
 - controllo dei batteri patogeni opportunisti
 - ✓ creazione di un ambiente inadatto
 - ✓ esclusione competitiva) ➔ NO "traslocazione"
 - modellamento del S.I.



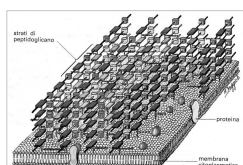
Difese non specifiche – quali sono?



Difese non specifiche – quali sono?

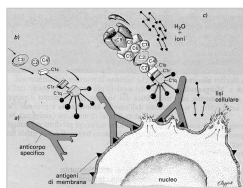
• fattori umorali

◊ lisozima



• fattori umorali

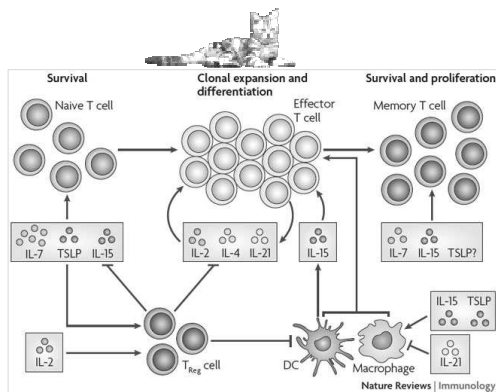
◊ complemento



• fattori umorali

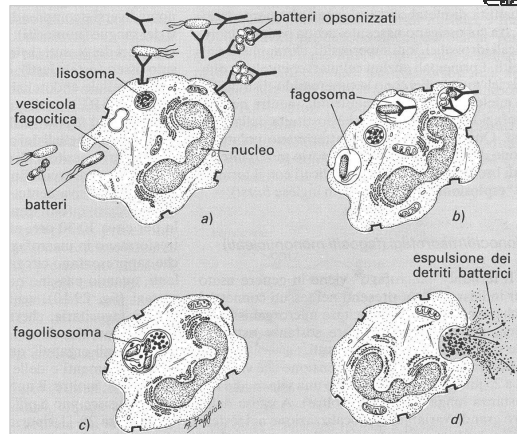
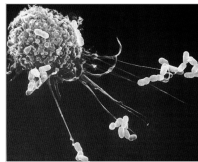
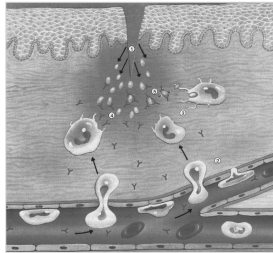
◊ IFN

◊ citochine



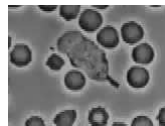
Difese non specifiche – quali sono?

- cellule fagocitarie
 - granulociti neutrofil



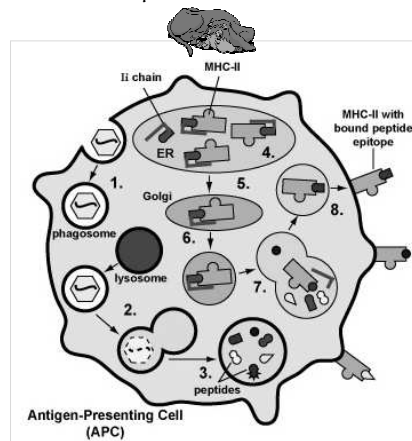
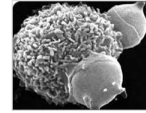
Difese non specifiche – quali sono?

- cellule fagocitarie
 - granulociti neutrofil



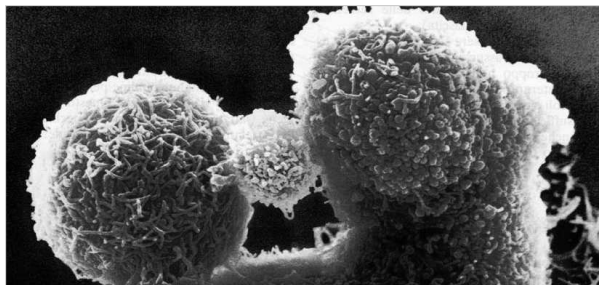
Difese non specifiche – quali sono?

- cellule fagocitarie
 - ⌘ monociti-macrofagi
 - ⌘ processazione e presentazione dell'antigene



Difese specifiche – quali sono?

- risposta immunitaria umorale
 - ⌘ linfociti B e anticorpi
- risposta immunitaria cellulo-mediata
 - ⌘ linfociti T (*helper* e *citotossici/suppressor*)

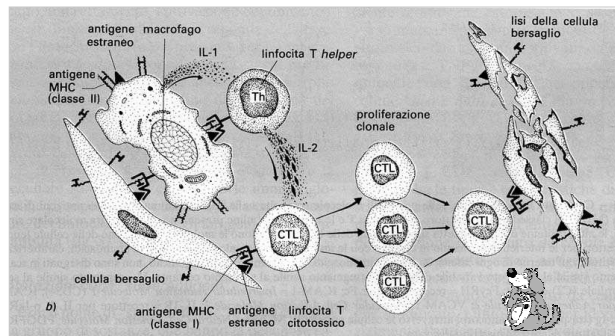
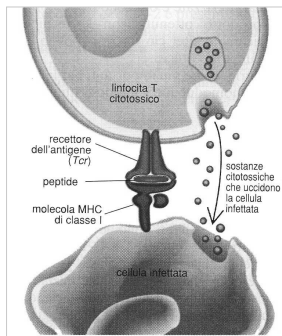


Difese specifiche – quali sono?

- immunità cellulo-mediata

- * cooperazione fra:

- cellula infetta (o estranea) ➔ lisi cellula bersaglio
 - linfociti T *helper* (T_H1) e citotossici



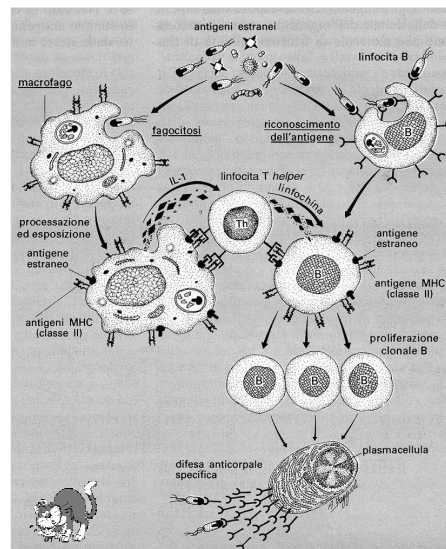
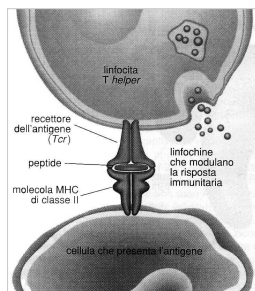
Difese specifiche – quali sono?

- immunità umorale

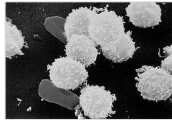
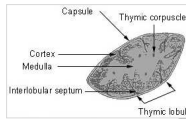
- * cooperazione fra:

- macrofagi
 - linfociti T *helper* (T_H2)
 - linfociti B

➔ produzione di Ab



Cominciamo dall'inizio...



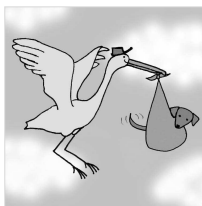
25-28	timo e milza
35	discesa timo in cavità toracica
35-40	timo linfopoietico e demarcazione cortico-midollare
38-40	corpuscoli di Hassall
45	timo come cane giovane; linfociti in timo; inizio trasferimento passivo Ab
45-52	linfociti in milza e linfonodi midollo osseo con cellule staminali emopoietiche
45-55	placche di Peyer
60-63	venule post-capillari in tessuti linfoidei periferici immunocompetenza
PARTO	
	centri germinativi e plasmacellule in milza e linfonodi
	evoluzione del timo fino a 6 mesi, poi involuzione

Immunità passiva

- gravidanza ➔ passaggio di IgG dalla madre al feto
- gravidanza ➔ "pompaggio" di IgG e di IgAS a livello mammario ➔ loro secrezione nel colostro e nel latte



protezione (sistemica e locale) del neonato nei confronti degli antigeni che hanno stimolato l'immunità materna e che il neonato incontrerà dalla nascita

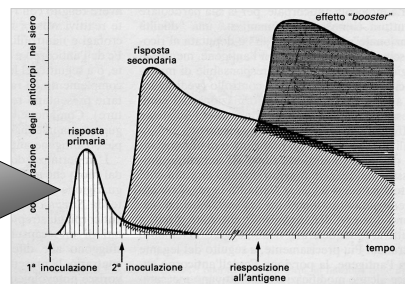


Immunità passiva

- scopo ➔ protezione precoce
 - risposta del neonato ➔ primaria

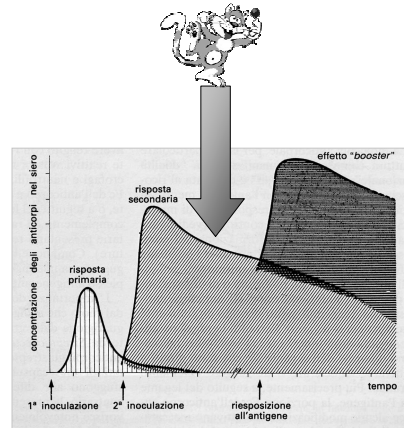
Risposta primaria

- conseguente alla 1^a esposizione a un Ag
- periodo di latenza di 3-20 gg, che dipende da:
 - natura e dose di Ag
 - via di somministrazione
 - competenza immunologica dell'ospite
- titoli anticorpali scarsi
- durata limitata (a volte scomparsa totale)



Risposta secondaria ("anamnestica")

- conseguente alla 2^a e successive esposizioni allo stesso Ag
- necessaria una dose inferiore di Ag
- periodo di latenza molto più breve (ore o giorni)
- titoli anticorpali molto più elevati
- durata di mesi o anni
- cellule della memoria
 - Ag-specifiche
 - rapida riattivazione anche dopo anni
 - migrazione da milza e linfonodi a midollo osseo

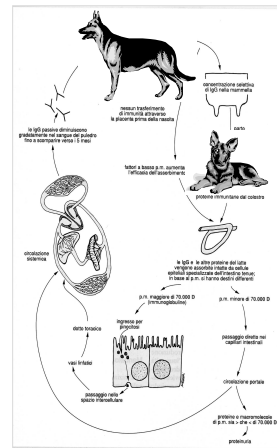


Immunità passiva

- scopo ➔ protezione precoce
 - risposta del neonato ➔ primaria
- placenta endoteliochoriale ➔ 5-10% passaggio IgG (dal 45° g)
- colostro ➔ il resto delle IgG, IgM e IgA
 - inibitore della tripsina
 - fattori antimicrobici
 - lisozima, lattoferrina, lattoperossidasi
 - cellule leucocitarie (?)
 - vitamine (> A)
 - proteine (caseina, albumina)
 - minerali
 - carboidrati, lipidi

prima ➔ 1,2 mg/ml

dopo ➔ 23 mg/ml



Immunità passiva

• colostro

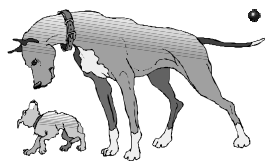
- anticorpi assorbiti



- cucciolo → fino a 36 ore
- gattino → fino a 18 ore
- secondo alcuni → per tutto l'allattamento in [] molto basse

• latte

- bassi livelli di IgG e IgM
- alti livelli di IgA
 - NO assorbimento intestinale
 - "vernice antisettica"



• arma a doppio taglio

- processo essenziale per la sopravvivenza dei neonati
- inibizione immunità attiva

importante tasso di crescita corporea → ↑ taglia ↓ velocità eliminazione

Mancato trasferimento dell'immunità passiva



Fattori legati alla madre

- femmina primipara e/o giovane con scarso istinto materno
- eccessivo gocciolamento delle secrezioni mammarie prima del parto
- lattazione prematura o tardiva
- morte della madre
- parto prematuro, cesareo o distocico
- scarso stato nutrizionale o immunitario
- febbre / ipotermia
- mastite (calo produzione latte)
- metrite
- trattamento chemioterapico in corso

Fattori legati al neonato

- prole troppo numerosa
- malformazione che impedisce una corretta assunzione del colostro (es., palatoschisi)
- debolezza che impedisce ai neonati di spostarsi e di poppare
- ipotermia
- alterazioni a livello intestinale che non permettono l'assorbimento delle immunoglobuline colostrali



Immunità neonatale - anticorpi

- quando reale immunocompetenza?
 - capacità di rispondere a uno stimolo antigenico
 - concentrazione Ab colostrali ingeriti
 - emivita ~ 8,4 gg (memo parvovirus!!!)
 - ✓ cucciolo ➔ protezione 8-16 settimane
 - ✓ gattino ➔ protezione 6-10 settimane
- ↓ Ab materni passivi ➔ ↑ Ab prodotti attivamente
 - simili a quelli di un adulto in
 - 2-3 mesi per IgM / 6-9 mesi per IgG / 12 mesi per IgA



Immunità neonatale - leucociti

- cucciolo
 - alla nascita ➔ neutrofili 3 volte più numerosi dei linfociti
 - a partire da 1 settimana ➔ ↑ linfociti - ↓ neutrofili
 - nei primi 3 mesi ➔ conta linfocitaria alta (> linfociti B)
 - dopo 16 settimane ➔ ↓ linfociti B - ↑ linfociti T
 - nei primi 6 mesi ➔ ↑ CD4 (CD4:CD8 elevato)
 - 10-12 mesi ➔ ↓ CD4 (CD4:CD8 normale)
- gattino
 - conta linfocitaria ➔ ↑ nei primi 3 mesi d età (> linfociti B e linfociti T citotossici)



Immunità neonatale – immunità mucosale

- apparato gastroenterico
 - alla nascita
 - placche di Peyer mature
 - linfociti T intraepiteliali funzionanti
 - assunzione del colostro
 - ↑ dimensione villi intestinali per ipertrofia enterociti e dilatazione vasi chiliferi
- apparato respiratorio
 - cuccioli
 - > mastociti, macrofagi e cellule dendritiche mucosali
 - adulti
 - > linfociti T, plasmacellule e cellule dendritiche
 - secrezioni nasali
 - nei primi 3 giorni di vita → > IgG (assunzione del colostro)
 - nelle prime 3 settimane → ↓ IgG e ↑ IgA (stimolazioni Ag)



Il cucciolo e le vaccinazioni

- nei cuccioli e nei gattini → 3 fattori in grado di interferire con il successo di una vaccinazione
 1. interferenza degli anticorpi materni
 2. immaturità del loro sistema immunitario
 3. tendenza a montare una risposta umorale indipendentemente dall'antigene da combattere



Il cucciolo e le vaccinazioni – anticorpi materni

- idealmente ➔ 1^a vaccinazione quando sono scomparsi gli Ab materni
- previsione molto difficile che dipende da:
 - * titolo di Ab specifici nella madre
 - * emivita degli Ab nella prole
 - varia da una nidiata all'altra
 - varia all'interno della nidiata
 - dipende dalla quantità di anticorpi colostrali
 - dipende dalla quantità di colostro assunta
 - è diversa a seconda del patogeno



Il cucciolo e le vaccinazioni – anticorpi materni

emivita Ab materni anti-parvovirus



9,5 giorni

- in teoria...
 - * livelli insignificanti verso le 10-12 settimane
 - in alcuni scompaiono prima (verso le 6 sett.)
 - in alcuni permangono più a lungo (oltre le 16 sett.)
 - ➔ vaccinazione sconsigliata prima della 12^a settimana



Il cucciolo e le vaccinazioni – anticorpi materni

- in pratica...
 - ✱ così facendo troppi cuccioli privi di protezione sarebbero esposti al parvovirus
 - ➔ vaccinazione anticipata
 - vaccini commercializzati con indicazione per l'inizio di
 - 4-5-6-7-8-9 settimane



Il cucciolo e le vaccinazioni – anticorpi materni

- ➔ tenere però SEMPRE conto di:
 - ✱ possibilissima interferenza degli Ab materni
 - ✱ periodo critico o "finestra di vulnerabilità"
 - livello anticorpale ➔ impedisce una risposta alla vaccinazione
 - livello anticorpale ➔ non sufficiente a garantire la protezione



- ➔ quindi
 - ✱ 3 vaccinazioni ogni 3-4 settimane, a partire dalla 6^a-8^a settimana fino alla 14^a-16^a
 - ✱ unico richiamo un anno dopo
 - ✱ richiami successivi preferibilmente ogni 3 anni



Il cucciolo e le vaccinazioni – immaturità S.I.

- in neonati
 - * APC (macrofagi, cellule dendritiche e anche linfociti B) e linfociti T → ↓ espressione ligandi → ridotta interazione cellulare
 - * ritardato sviluppo dell'architettura splenica → APC si sviluppano dopo i linfociti T
 - * linfociti B → ↓ espressione di recettori e ligandi → ridotta interazione tra loro e i linfociti T *helper* → diminuita produzione anticorpale



Il cucciolo e le vaccinazioni – risposta umorale

- durante la gravidanza → madre con uno o più feti con Ag estranei di derivazione paterna → possibile riconoscimento da parte del sistema immunitario



distruzione? → in genere NO!

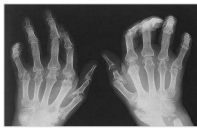
SOPRAVVIVENZA



Il cucciolo e le vaccinazioni – risposta umorale

- perché?

- * durante la gravidanza → stato di immunodepressione materna > a livello dell'interfaccia placentare (ormoni)
 - risposta citotossica stimolata dai linfociti T *helper* di tipo 1 (T_H1) bloccata → potrebbe interrompere il rifornimento sanguigno fetale → morte in utero dei feti
- * immunodepressione locale → ripercussione anche a livello sistemico
 - slittamento verso una risposta umorale mediata dai linfociti T *helper* di tipo 2 (T_H2)
 - ✓ donne con artrite reumatoide autoimmune T_H1 -mediata → notevole miglioramento della sintomatologia clinica in gravidanza fino a remissione (alterato equilibrio T_H1 - T_H2)
- * risposta T_H2 materna → si estende anche al feto → neonato con risposta T_H2



Il cucciolo e le vaccinazioni – risposta umorale

- nei primi periodi di vita post-natale → necessità di "ribilanciare" il sistema immunitario del neonato → esposizione agli Ag → espansione della popolazione T_H1 e delle cellule ad attività regolatrice e citotossica



"... DACCI OGGI I NOSTRI MICROBI QUOTIDIANI..."

Il cucciolo e le vaccinazioni – risposta umorale

- ipotesi "igienista"
 - ✦ se ciò non avviene → neonato con immunità sbilanciata
 - ➔ risposta prevalentemente umorale anche contro Ag che vengono meglio contrastati con risposta cellulo-mediata (es., virus)
 - ✦ questa stessa mancata stimolazione → alla base dell'aumento di patologie su base allergica (T_H2 -mediata) in questi ultimi anni
 - ➔ stile di vita sempre più sterile e pulito → mancato "reset" del S.I. dei bambini e dei cuccioli → continua risposta non adeguata



Il cucciolo e le vaccinazioni – risposta umorale

- ipotesi "igienista"
 - ✦ scarsa incidenza di patologie allergiche in bambini
 - ➔ nati e cresciuti in fattoria
 - ➔ di famiglie numerose
 - ➔ con animali domestici
 - ➔ che possono venire a contatto con altri bambini prima dello svezzamento
 - ➔ vaccinati con presidi che promuovono la risposta T_H1 (pochi)



Il cucciolo e le vaccinazioni – risposta umorale

- ipotesi "igienista"
 - * esposizione ad agenti infettivi e parassitari → tappa fondamentale dello sviluppo del periodo neonatale → promuove l'espansione dei linfociti T_H1 → capacità di montare una risposta cellulo-mediata quando necessario



FINE