

ambiente. L'impiego di antimicrobici, disinfettanti e immunosoppressori deve essere valutato anche per il suo impatto sulle barriere e sulle comunità commensali.

1.3 Barriere e difese integrate

Le difese immunitarie possono essere descritte in tre livelli interdipendenti: barriere anatomiche e chimiche, immunità innata e immunità adattativa. Questa classificazione è utile sul piano didattico, ma nella realtà biologica i tre livelli comunicano costantemente.

Tabella 1.1 - Livelli funzionali della difesa immunitaria

Livello	Componenti principali	Funzione clinicamente rilevante
Barriere fisico-chimiche	Cute, giunzioni strette, muco, ciglia, pH gastrico, lisozima, defensine, acidi grassi cutanei	Impediscono adesione, penetrazione e replicazione iniziale dei microrganismi.
Immunità innata	PRR, complemento, fagociti, cellule dendritiche, mastociti, cellule NK, citochine e chemochine	Risposta rapida a <i>pattern</i> microbici e danno tissutale; avvia infiammazione e orienta la risposta adattativa.
Immunità adattativa	Linfociti B, plasmacellule, anticorpi, linfociti T CD4+, CD8+, Treg, cellule della memoria	Risposta specifica, espansione clonale e memoria immunologica; base della vaccinazione e di molte immunopatologie.

La cute non è soltanto un rivestimento meccanico: cheratinociti, lipidi epidermici, peptidi antimicrobici e microbiota cutaneo formano un sistema immunologico attivo. Le mucose respiratorie e intestinali combinano secrezioni, movimento ciliare, IgA secretorie, cellule epiteliali e tessuto linfoide associato alle mucose (MALT).

L'immunità innata riconosce strutture conservate mediante recettori codificati nella linea germinale. Non possiede memoria clonale antigene-specifica, ma può mostrare forme di riprogrammazione funzionale duratura, descritte come *trained immunity*. Tale fenomeno non deve essere confuso con la memoria adattativa, che dipende da cloni linfocitari selezionati dall'antigene.

L'immunità adattativa richiede tempo nella risposta primaria, ma consente una specificità molto elevata. Il linfocita B riconosce antigeni nativi e produce anticorpi; il linfocita T riconosce peptidi presentati da molecole MHC e dirige o esegue risposte cellulari. La memoria immunologica è il razionale biologico dei richiami vaccinali e della protezione di lunga durata dopo infezione o immunizzazione.

1.4 Immunità umorale e immunità cellulo-mediata

Gli anticorpi sono particolarmente efficaci contro tossine, virus extracellulari, batteri capsulati, parassiti extracellulari e microrganismi presenti nei fluidi biologici.

1.1 Perché un animale ha bisogno di un sistema immunitario

Ogni animale vive in contatto continuo con comunità microbiche complesse. Cute, mucose respiratorie, tratto gastrointestinale, apparato urogenitale e ambiente di allevamento o di convivenza espongono l'ospite a batteri, virus, miceti, protozoi, elminti e artropodi. La maggioranza di questi microrganismi non è patogena in condizioni ordinarie; molti contribuiscono alla fisiologia dell'ospite, alla maturazione del sistema immunitario e alla resistenza alla colonizzazione da parte di agenti patogeni.

La funzione del sistema immunitario non è quindi rendere sterile l'organismo, ma mantenere l'omeostasi, cioè equilibrio funzionale: tollerare il self e i commensali, riconoscere segnali di infezione o danno, contenere l'invasione microbica e promuovere la riparazione dei tessuti. Questa impostazione è particolarmente importante in medicina veterinaria, dove dieta, gestione ambientale, densità di allevamento, stress, parassitismo, età e stato riproduttivo modificano profondamente il rischio immunologico.

Nel paziente clinico il sistema immunitario deve essere interpretato come una rete di barriere, cellule, molecole solubili e organi linfoidi. Un emocromo, un titolo anticorpale o un aumento delle proteine di fase acuta non rappresentano eventi isolati, ma l'espressione periferica di circuiti biologici coordinati.

1.2 Microbiota, patobionti e patogeni

Il termine **microbiota** indica l'insieme dei microrganismi presenti in una nicchia anatomica; il termine **microbioma** è spesso usato per riferirsi al patrimonio genetico complessivo di tali comunità. Nel cane e nel gatto il microbiota intestinale partecipa al metabolismo di nutrienti e acidi biliari, alla produzione di metaboliti immunomodulanti e al mantenimento della barriera mucosale. Nei ruminanti, le comunità microbiche del rumine sono essenziali per la digestione della fibra e per la produzione di acidi grassi volatili.

I commensali possono diventare **patobionti** quando cambiano le condizioni locali o sistemiche: danno di barriera, immunosoppressione, antibiotici, disbiosi, corpi estranei, ferite o alterazioni endocrine. *Staphylococcus pseudintermedius* nel cane o *Escherichia coli* nell'intestino dei neonati sono esempi di microrganismi che possono essere innocui in un contesto e patogeni in un altro.

I **patogeni primari** possiedono invece fattori di virulenza sufficienti a causare malattia anche in ospiti immunocompetenti. Tra gli esempi veterinari si possono includere il virus del cimurro canino, il parvovirus canino, *Brucella abortus*, *Mycobacterium bovis* e numerosi agenti virali e batterici regolati da programmi di sanità animale.

Concetto clinico: l'obiettivo terapeutico non è eliminare indiscriminatamente tutta la flora microbica, ma ripristinare una relazione favorevole tra ospite, microbiota e

Parte I - Fondamenti immunologici

Capitolo 1: Introduzione al rapporto ospite-microbiota e al sistema immunitario

Guida rapida per lo studente

Obiettivo:

Capire perché il sistema immunitario non serve a “sterilizzare” l’animale, ma a mantenere un equilibrio tra ospite, microbiota e ambiente.

Percorso logico:

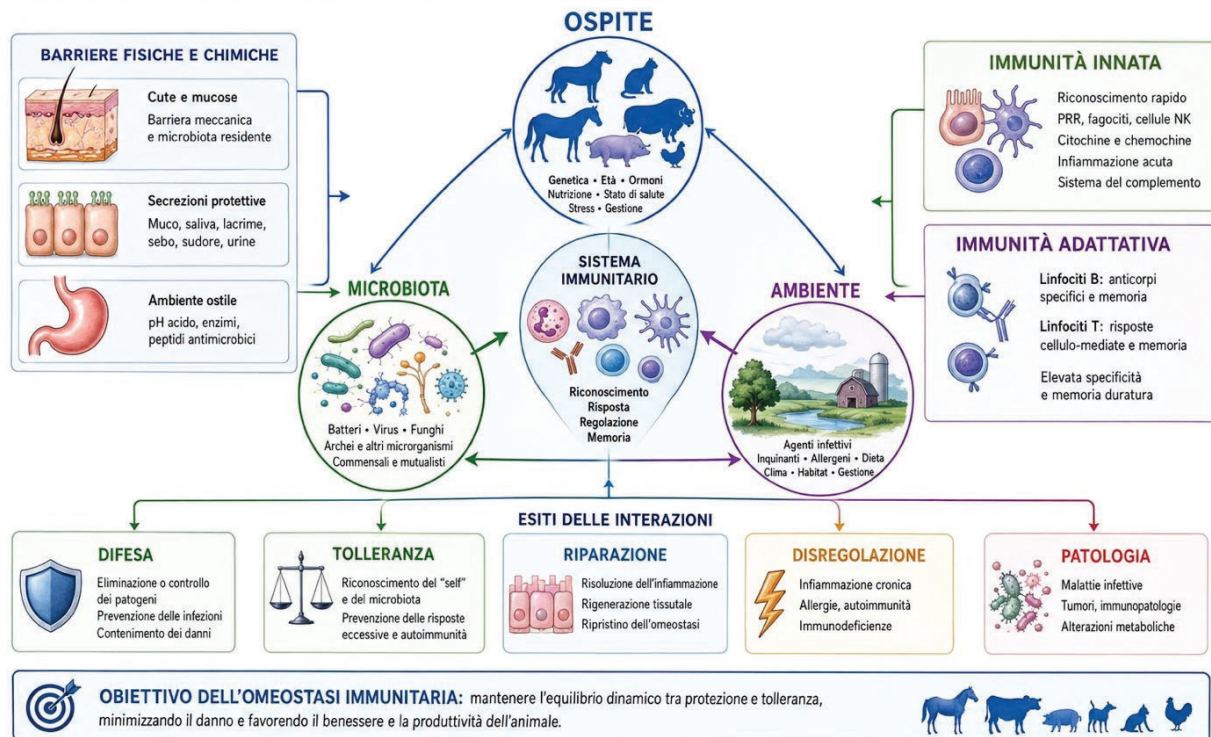
- distingui microbiota, patobionti e patogeni
- riconosci i tre livelli di difesa
- collega immunità umorale e cellulo-mediata ai casi clinici

Parole e sigle da conoscere prima di leggere:

- Microbiota: insieme dei microrganismi che vivono in una sede anatomica
- Patobionte: commensale che può causare malattia se cambia il contesto
- Omeostasi: equilibrio tra difesa, tolleranza e riparazione
- Immunità innata: risposta rapida contro pattern microbici o danno
- Immunità adattativa: risposta specifica con memoria mediata da linfociti B e T

Figura 1.1. Omeostasi immunitaria: il triangolo ospite-microbiota-ambiente

Il sistema immunitario non mira alla sterilità, ma all'equilibrio dinamico tra difesa, tolleranza e riparazione.



Prefazione

L'immunologia veterinaria si colloca all'intersezione tra biologia cellulare, patologia generale, clinica medica, epidemiologia e sanità pubblica. Comprendere il sistema immunitario significa interpretare il modo in cui l'organismo animale riconosce l'ambiente microbico, mantiene la tolleranza verso il self e il microbiota, risponde ai patogeni, reagisce ai vaccini e, quando i meccanismi di controllo falliscono, sviluppa malattie immunomediate.

L'immunologia è, per sua stessa natura, una scienza di confine. È una disciplina che richiede al tempo stesso la capacità di astrarre per comprendere reti complesse di segnali molecolari e la concretezza per riconoscere, in un emocromo o in una placca cutanea, la firma di una risposta immunitaria disregolata.

Questo volume nasce con un obiettivo pratico: fornire a studenti, medici veterinari e docenti uno strumento che unisca rigore scientifico e utilità clinica. La trattazione privilegia i concetti necessari per ragionare sui casi reali: infiammazione, presentazione antigenica, risposta anticorpale, immunità cellulo-mediata, ipersensibilità, autoimmunità, immunodeficienze, vaccinologia, diagnostica e differenze tra specie.

Il testo non intende sostituire i trattati specialistici, ma offrire una sintesi organica e ragionata. Le peculiarità di cane, gatto, cavallo, ruminanti, suino, volatili e animali non convenzionali sono presentate quando hanno un impatto diagnostico, terapeutico, profilattico o gestionale. Le generalizzazioni di specie vanno tuttavia interpretate come tendenze biologiche, non come regole assolute applicabili a ogni individuo o a ogni contesto epidemiologico.

I temi emergenti – microbiota, immunomodulazione nutrizionale, immunoterapia oncologica, vaccini di nuova generazione, psiconeuroendocrinoimmunologia (PNEI) e One Health – sono affrontati con prudenza metodologica. Per ciascuno di essi è necessario distinguere tra evidenze consolidate, dati preliminari e ipotesi ancora in fase di validazione. Questa distinzione è particolarmente importante in un manuale destinato alla pratica clinica, dove chiarezza e proporzionalità dell'evidenza sono parte integrante della responsabilità professionale.

La struttura del volume procede dalle basi biologiche alle applicazioni cliniche. Ogni capitolo è concepito come unità autonoma, con richiami interni, glossari e bibliografia essenziale. L'intento è permettere una lettura progressiva, ma anche una consultazione mirata durante lo studio, la preparazione di una lezione o l'analisi di un caso clinico.

Nota didattica: in questa edizione le sigle sono definite al primo uso, i concetti più complessi sono introdotti prima in forma intuitiva e poi ripresi con il linguaggio tecnico. L'obiettivo non è semplificare la scienza, ma rendere visibile il percorso logico che porta dal meccanismo immunologico alla decisione clinica.

Guida alla lettura e alle sigle principali.

Questo libro è pensato per essere letto progressivamente. Quando compare una sigla, il testo ne fornisce il significato al primo uso e la riprende nei glossari. Le sigle non vanno imparate come parole isolate: vanno collegate alla funzione biologica o clinica che rappresentano.

Indice rapido delle sigle più frequenti

Sigla	Significato	Idea da ricordare
MHC	Complesso maggiore di istocompatibilità	Le molecole che “mostrano” frammenti di antigeni ai linfociti T.
PRR	Recettori di riconoscimento dei pattern	Sensori dell’immunità innata che riconoscono strutture microbiche o segnali di danno.
PAMP	Pattern molecolari associati ai patogeni	Strutture tipiche dei batteri, per esempio LPS, o RNA virale.
DAMP	Pattern molecolari associati al danno	Molecole rilasciate da cellule danneggiate o necrotiche.
TLR	Toll-like receptor	Una famiglia importante di PRR.
BCR	Recettore del linfocita B	Riconosce antigeni nativi e può diventare anticorpo secreto.
TCR	Recettore del linfocita T	Riconosce antigeni presentati da MHC.
CD4/CD8	Co-recettori dei linfociti T	CD4 identifica molti T <i>helper</i> ; CD8 identifica molti T citotossici.
Treg	Linfociti T regolatori	Frenano risposte immunitarie eccessive e aiutano la tolleranza.
NK	Natural killer	Cellule innate che uccidono cellule infette o tumorali senza riconoscimento antigenico classico.
IFN	Interferone	Citochina importante nelle risposte antivirali e antimicobatteriche.
IL	Interleuchina	Famiglia di citochine; il numero distingue molecole diverse, per esempio IL-6 o IL-31.
PCR	Reazione a catena della polimerasi	Test molecolare che ricerca DNA o RNA (cDNA) di un agente.
ELISA	Saggio immunoenzimatico	Test che misura antigeni o anticorpi usando una reazione enzimatica.
IMHA	Anemia emolitica immunomediata	Malattia in cui il sistema immunitario distrugge eritrociti.
FPT	Fallimento del trasferimento passivo	Assorbimento insufficiente di anticorpi colostrali nel neonato.
FIV/FelV/FIP	Sigle di malattie virali feline	Rispettivamente immunodeficienza felina, leucemia felina e peritonite infettiva felina.
WOAH	Organizzazione Mondiale per la Salute Animale	Fonte internazionale per standard e sanità animale.

Capitolo 22. Malattie immunomediate dei ruminanti. Pag. 108

Capitolo 23. Immunologia del suino. Pag. 112

Capitolo 24. Immunologia dei volatili. Pag. 116

Capitolo 25. Immunologia degli animali non convenzionali. Pag. 121

Capitolo 26. PNEI, stress e comportamento: basi immunologiche e limiti interpretativi. Pag. 125

Capitolo 27. Prospettive future in immunologia veterinaria. Pag. 129

Appendice didattica. Pag. 133

Mappa delle sigle per area. Pag. 134

Indice

Parte I - Fondamenti immunologici

- Capitolo 1. Introduzione al rapporto ospite-microbiota e al sistema immunitario. Pag. 6**
- Capitolo 2. Immunità innata: riconoscimento, infiammazione e fagocitosi. Pag. 12**
- Capitolo 3. Immunità adattativa: specificità, selezione clonale e memoria. Pag. 18**
- Capitolo 4. Presentazione dell'antigene e molecole MHC. Pag. 24**
- Capitolo 5. Citochine, chemochine e recettori: comunicazione immunitaria. Pag. 28**
- Capitolo 6. Immunoglobuline: struttura, isotipi e funzioni effettrici. Pag. 32**
- Capitolo 7. Sistema del complemento: attivazione, regolazione e rilevanza clinica. Pag. 37**
- Capitolo 8. Organi e tessuti del sistema immunitario. Pag. 42**
- Capitolo 9. Immunità cellulo-mediata: linfociti T, macrofagi e regolazione. Pag. 47**

Parte II - Immunopatologia e applicazioni cliniche trasversali

- Capitolo 10. Reazioni di ipersensibilità. Pag. 53**
- Capitolo 11. Malattie autoimmuni e perdita della tolleranza. Pag. 58**
- Capitolo 12. Immunodeficienze congenite e acquisite. Pag. 63**
- Capitolo 13. Immunologia dei tumori e immunoterapia oncologica. Pag. 67**
- Capitolo 14. Risposta immunitaria ai patogeni e meccanismi di evasione. Pag. 72**
- Capitolo 15. Vaccini e vaccinazione in medicina veterinaria. Pag. 77**
- Capitolo 16. Diagnostica immunologica. Pag. 83**

Parte III - Frontiere applicative e One Health

- Capitolo 17. Immunomodulatori, nutraceutici e approcci complementari. Pag. 88**
- Capitolo 18. Microbiota intestinale, disbiosi e asse intestino-cervello. Pag. 92**
- Capitolo 19. Zoonosi, One Health e immunologia comparata. Pag. 96**

Parte IV - Immunologia specie-specifica

- Capitolo 20. Malattie immunomediate del cavallo. Pag. 100**
- Capitolo 21. Malattie immunomediate del cane e del gatto. Pag. 104**