



DAIRY ZOOM

Chimica, biochimica e fisiologia della produzione del latte

di ALESSANDRO FANTINI

Le endotossine nella vacca da latte

Nella diagnostica veterinaria si ricorre, a volte, a generiche cause nella ricerca di un agente eziologico responsabile di patologie di non facile collocamento. Per le patologie respiratorie si definiscono a volte genericamente "influenze", complesse e a volte multifattoriali cause virali e/o batteriche, mentre per imprecisabili disturbi digestivi o sistemici, al termine "intossicazione". Per rimanere nell'ambito di quest'ultimo gruppo di patologie è raro, anche se non è mai da escludere a priori, che una vacca da latte venga in contatto con sostanze tossiche industriali o di origine vegetale.

Possono avere un ruolo, decisamente importante e molto spesso sottovalutato, un gruppo di sostanze tossiche che possono essere prodotte all'interno degli organismi viventi, classificate come endotossine. Le endotossine possono indurre una parte di quelle lesioni e la sintomatologia attribuita alle generiche intossicazioni prima descritte. Le endotossine sono complessi di lipopolisaccaridi e proteine strutturalmente presenti esclusivamente nella parete cellulare dei batteri gram-negativi, sia patogeni che opportunisti. Le endotossine per la loro natura chimica vengono anche chiamate lipopolisaccaridi (LPS). La parete batterica di questi batteri è costituita da una catena lipopolisaccaridica (O-specific chain), di un "core" centrale oligosaccaridico e di una porzione glicolipidica (Lipide H). Quest'ultimo è dotato di un'elevata tossicità, della capacità d'interagire sul sistema immunitario ed è responsabile delle alterazioni attribuite appunto alle endotossine. I gram-negativi possono liberare quantità anche molto elevate di LPS durante la loro crescita, ma soprattutto durante la loro morte e distruzione. I LPS possono provenire da tutti quei distretti dell'organismo dove sussistono le condizioni

ambientali necessarie per la presenza di gram-negativi patogeni, potenzialmente patogeni ed opportunisti. Tali organi o apparati possono essere tutto il tratto gastro-intestinale, l'apparato urogenitale e l'apparato mammario. Quando si creano le condizioni o di uno sviluppo massimo di questi batteri o della loro distruzione, le endotossine possono indurre localmente e nel sangue circolante quelle alterazioni patologiche definite come endotossicosi.

Generalmente i LPS li troviamo nel circolo portale e la loro detossificazione avviene a livello epatico, nelle cellule del Kupffer. Le endotossine batteriche pos-

sono agire direttamente modificando l'omeostasi dell'organismo, ma più in generale esercitando il loro effetto patogeno attraverso la stimolazione della produzione di citochine, prodotte dalle cellule del sistema immunitario, come macrofagi e monoliti. Le citochine sono il più importante gruppo di molecole biologicamente attive, secondo solo in ordine d'importanza agli ormoni. Si tratta di molecole di piccole e medie dimensioni di natura proteica o glicoproteica, aventi effetti biologici su molti tipi cellulari. Sono importanti nei processi infiammatori, nello sviluppare e mantenere le risposte immunitarie e nella emopoiesi. A oggi sono



▼ La presenza fisiologica di batteri gram-negativi nel rumine e in tutto l'apparato gastro-intestinale, se da un lato ha conferito alla vacca da latte un vantaggio evolutivo innegabile, richiede all'allevatore e al nutrizionista un approccio prudente verso tutte quelle situazioni che possano comportare rapide crescite o rapide distruzioni di batteri, soprattutto gram-negativi, causa di quel quadro clinico riconducibile alle endotossicosi.

state classificate 100 molecole diverse. Quelle maggiormente coinvolte nelle endotossicosi sono le interleuchine o linfocine, denominate così perché prodotte dai macrofagi e dai linfociti-T. Per meglio comprendere il meccanismo d'azione e la sintomatologia derivante dalle endotossicosi è necessario tenere presente che le citochine stimolano la produzione epatica di proteine della fase acuta. L'interleuchina-L (IL-6) è la principale responsabile del sintomo febbre che troviamo in molte infezioni e infiammazioni. Altra citochina importante, maggiormente prodotta dai macrofagi, è il TNF, fortemente coinvolto nelle manifestazioni cliniche dell'infiammazione sistemica. Nel caso di forte produzione di endotossine viene stimolata la produzione di citochine, essenzialmente le interleuchine e il TNF. Queste ultime molecole, oltre all'azione diretta dei LPS, sono in grado di condizionare la secrezione ormonale dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene con un'incrementata produzione di ACTH e cortisolo. Questi due ormoni, unitamente alle citochine, sono in grado di inibire la produzione ipotalamica di GnRH e quindi di LH e interferire sulla secrezione di CRH, oppioidi e vasopressina. A mediare il quadro clinico dell'endotossicosi intervengono anche le prostaglandine e particolarmente la PGE che sembrerebbe essere il principale responsabile della stasi ruminale e della febbre. Pertanto la morte o eccessiva proliferazione d'endotossine batteriche può indurre un quadro clinico ben definito e definibile con le peculiarità legate all'organo o l'apparato da dove esse vengono liberate.

La presenza nel rumine di gram-negativi è molto significativa. Troveremo molte specie batteriche responsabili della fermentazione degli alimenti e della produzione, quindi, di acidi grassi volatili e massa microbica. Alcune di queste specie batteriche sono molto importanti come il *Bacteroides rumenicola*, il *Ruminobacter amylophilus*, il *Fibrobacter succinogenes*, l'*Anaerovibro lipolytica* e il *Succimonas amyloolytica*. A questo gruppo appartengono i noti *Sele-*

monas ruminantium e *Megasfera elsdeni* che si sviluppano in grandi quantità quando il pH ruminale scende nella fascia dell'acidosi ruminale sub-clinica e clinica, ossia quando inizia la produzione ruminale di acido lattico. L'acidosi ruminale, sia nella forma clinica che in quella sub-clinica, è caratterizzata da una perdita dell'appetito, un'atonìa e stasi ruminale, da diarree, laminiti e disidratazione e da un corollario di sintomi "minori" utilizzati soprattutto nella diagnostica delle forme sub-cliniche. La causa principale di questa grave malattia metabolica è l'ingestione di grandi quantità di carboidrati non strutturali, come gli amidi, molto fermentescibili. Questo si può verificare per erronea formulazione della razione alimentare, per la possibilità di scegliere i concentrati in una razione unifeed, per bruschi cambi d'alimentazione, come nel passaggio asciutta-lattazione, o per alterazioni del meccanismo di tamponamento del rumine. In questa situazione, dove il pH ruminale può scendere sotto al 6.00, si osserva una rapida e massima morte dei batteri cellulolitici, maggiormente gram-negativi, dei protozoi e una sostituzione di parte di flora microbica con batteri gram-positivi. L'acido lattico che in questi casi si produce determina una produzione ruminale di D-lattati responsabili della produzione di amine biogene, come l'istamina. Gli effetti clinici prima descritti sembrerebbero essere causati, più che dall'acido lattico, dalla grande produzione di endotossine liberate dalla distruzione batterica. Nel resto dell'apparato gastro-intestinale, appartengono ai gram-negativi batteri patogeni come *E. coli*, le salmonelle e la *Yersinia* e opportunisti come gli *Enterobacter*, la *Klebsiella* e la *Shigella*.

Anche questi distretti possono, in caso di massive infezioni, contribuire all'aumentata produzione di endotossine.

Sull'apparato gastro-intestinale le endotossine direttamente, ma soprattutto attraverso le citochine, determinano una ridotta motilità gastrointestinale e leucopenia. Le endotossine possono anche provenire da mammelle nel corso di mastiti da gram-negativi, come l'*E.*

coli, e dare il noto quadro clinico generale di ridotta produzione, febbre, stasi ruminale e depressione generale dell'animale. Nel corso della metrite puerperale, grave infiammazione dell'utero che si presenta in genere nel puerperio, a causa di un'imponente presenza di gram-negativi come *E. coli*, *F. necrophorus*, *Bacteroides spp* e *Prevotella*, vengono liberate grandi quantità di endotossine responsabili del quadro clinico prima descritto. La presenza di metriti puerperali e nella fase successiva delle endometriti cliniche, a causa appunto dell'endotossicosi che ne deriva, determina una ritardata ripresa dell'attività ovarica dopo il parto, la non ovulazione del follicolo dominante fino alla sua degenerazione cistica. Tale quadro patologico è causato dall'interferenza diretta e indiretta, tramite le citochine, sul rilascio dell'"LH ipofisario". Vista la capacità che hanno le endotossine di stimolare la produzione di prostaglandine e quindi d'indurre una luteolisi e comunque d'interferire sulla secrezione di progesterone, si può, in caso di grave liberazione di endotossine, arrivare fino all'aborto.

La presenza fisiologica di batteri gram-negativi nel rumine e in tutto l'apparato gastro-intestinale, se da un lato ha conferito alla vacca da latte un vantaggio evolutivo innegabile, richiede all'allevatore e al nutrizionista un approccio prudente verso tutte quelle situazioni che possano comportare rapide crescite o rapide distruzioni di batteri soprattutto gram-negativi, causa di quel quadro clinico riconducibile alle endotossicosi e spesso genericamente confuso come "intossicazione". D'altro canto, è necessario riservare la massima attenzione alla gestione, anche farmacologica, di patologie uterine, come il complesso metrite-endometrite clinica, o mammarie, come le mastiti cliniche da enterobatteri.

La liberazione di endotossine comporta un innalzamento ematico di citochine e proteine della fase acuta che possono interferire anche molto sensibilmente sulla fertilità e le performance produttive della vacca da latte. ■