

Resistenza e tolleranza ai patogeni : come avvengono , quali risorse consumano e quali effetti producono sull'ospite

Quando ci si ammala si provano a volte sensazioni particolari e non strane accompagnate praticamente sempre da senso di stanchezza . Sulla base delle più moderne conoscenze scientifiche si cerca in questo articolo di spiegare come e a quale prezzo l'alveare può sopportare la presenza dei patogeni che lo insidiano e sempre più spesso lo sconfiggono

La pubblicazione :Resistance and tolerance: the role of nutrients on pathogen dynamics and infection outcomes in an insect host. Running title: Diet effects on resistance and tolerance

C.V.L. Miller & S.C. Cotter Journal of Animal Ecology · October 2017

presenta e spiega diversi concetti sui modi in cui un organismo vivente affronta e gestisce la lotta , ma meglio sarebbe dire il rapporto, con microrganismi che entrano nel suo corpo divenendo potenzialmente patogeni . Ovvero , in relazione a quella che è l'attuale visione di continua evoluzione fra microbi ed esseri maggiormente " evoluti " (con definizione di un multibioma interno, che va dalla bocca all'ano e uno esterno coprente l'intero apparato epidermico che producono attivazione immunitaria) , che produce con la sua presenza una quantità maggiore di effetti negativi rispetto ai benefici prodotti . L'ecologia evoluzionistica in questo senso ha cercato e cerca di capire in quale maniera gli organismi evitano di soccombere alle infezioni. La tolleranza delle infezioni - che per molti aspetti sembra poter essere considerabile come l'inizio di simbiosi coi microbi - è recentemente divenuta un concetto decisamente prominente per ciò che riguarda la dinamica delle patologie che alla fine diviene necessario collegare alla dieta arrivando al concetto di dieta- intesa come quanti/qualità -come mediatore di tolleranza delle infezioni . Insomma quel che si mangia è determinate per resistere alle infezioni e lo fa col concorso determinante del multibioma già presente nel tratto gastro intestinale .

Tutti gli organismi soffrono in condizioni di limitato accesso a risorse alimentari e perciò tutti i tipi di organismo devono cercare di massimizzarne l'approvvigionamento per massimizzare il loro benessere.

La risposta cosiddetta immunitaria per la sua espressione consuma una enorme quantità di risorse. Questo per diverse ragioni.Primariamente per il fatto che la costruzione di risposte immunitarie comporta una sintesi molto maggiore di proteine e ciò richiede un introito nutritivo " supplementare " rispetto alla norma (Siva-Jothy & Thompson 2002; Rahnamaeian et al. 2015). Questo alto costo rimane per tutta la durata dell'infezione, ovvero finché le difese sono aumentate (up regulated). L'aumento di attivazione del sistema immunitaria è caratteristicamente accompagnato da un ulteriore tipo di costo che deriva dal cosiddetto danno auto- immune [per fare un esempio davvero stupido , un po' come i pallettoni " esplosivi " che di una rosata sparata al nemico anzichè sul bersaglio finiscono sul muro

sbriciolandolo ndr] che può portare a perdita di funzionalità di funzioni nei tessuti colpiti da infezione da aggiungere ai costi di “ riparazione cellulare “.

Quasi come logica conseguenza, i più recenti studi suggeriscono che l'immunità di un organismo nei confronti di un particolare patogeno è determinata da qualcosa di più ovvero di diverso della pura e semplice capacità di accoppiare lo stesso ovvero dimostrare resistenza fisiologica ad esso attraverso l'iper espressione di un costosissimo arsenale biochimico .

E' stato suggerito che ad un ospite, uomo o ape che vi piaccia considerare, è possibile una opzione decisamente alternativa al tentare di eliminare il patogeno o agente infettivo. Questo alternativo tipo di difesa consiste nel ridurre gli effetti negativi inflitti dal patogeno con ciò riuscendo a tollerarne la presenza . L'ospite può evitare di ammalarsi nonostante l'infezione (Schneider & Ayres 2008) [e qui ci si può sinceramente chiedere cosa significhi ammalarsi e si apre un universo di ragionamenti su quelle che sono le “ convergenze parallele “ per utilizzare un ben noto termine “ politico “ fra ospite e patogeno . Uso questo termine proprio per rendere l'idea di quello che sembra essere la complessità ampiamente infarcita di accomodamenti e mezze misure fra un ospite e un microbo ad esso non adattato nel momento che l'infezione da questo non lascia stecchito l'ospite . A furia di “ accomodamenti politici “ e modificazioni evolutive su entrambi i fronti è pensabile che in teoria i due soggetti trovino una chiave evolutiva comune . Se questo può essere vero nei millenni , gli ospiti delle generazioni infettate che non riescono ad adattarsi , non sono certo contenti di quel che a loro capita ndr] .

La tolleranza al patogeno può essere utilizzato in maniera congiunta alla resistenza (intesa come eliminazione del patogeno) e contribuire alla generale immunità. Ad esempio, le risorse tolte dal sistema circolatorio dell'ospite dai patogeni [che le utilizzano per la loro replicazione ndr] possono essere compensate attraverso una riduzione del movimento da parte dell'ospite (Lee et al. 2006; Povey et al. 2009) [che per tollerare si trova ad avere una mobilità oppure una lucidità inferiore al normale . E' ad esempio il caso di q quando si lavora col raffreddore o con blanda influenza . si resiste, ma non si è al massimo . E certo non si produce il massimo dei risultati possibilindr] .

Comunque , la tolleranza ai patogeni è sempre limitata dalla disponibilità di risorse dell'ospite , dal momento che risulta costosa in conseguenza della perdita di funzionalità nei tessuti danneggiati (e organi ndr) (Medzhitov, Schneider & Soares 2012) oltre che dalla richiesta di “nutrizione “ esercitata dalla popolazione di patogeni (Cressler et al. 2014). Da ciò, la capacità “ adattativa “ di tolleranza ad un patogeno [ovvero la sopportazione nei suoi confronti ndr] varia in dipendenza del livello di danno arrecato dal patogeno e dall'ammontare del suo consumo di “nutrimento “. Il tutto in un contesto di variabile riduzione di attività dell'ospite [ovvero della sua capacità lavorativa,riproduttiva etc -ndr] .

I fattori che determinano la tolleranza ad un patogeno sono stati fino ad ora poco studiati . Sembrano esserci fattori ambientali in grado di condizionare la tolleranza ovvero situazioni

con diete povere di proteine che aumentano la permeabilità dell'intestino (Clough et al. 2016) e da ciò la facilità di penetrazione dei patogeni .

Come detto sia la tolleranza che la resistenza ai patogeni sono parecchio costosi in termini di risorse e dato che gli organismi non dispongono di risorse illimitate [anzi al contrario si trovano quasi sempre in condizioni di ristrettezza ndr] i costi immunitari devono necessariamente competere con altri "tratti " o sistemi biologici per la distribuzione delle risorse [in molti soggetti non sociali diviene problematica la capacità di riproduzione in situazioni di attivazione immunitaria ndr]. La distribuzione delle risorse fra i vari sistemi biologici dell'ospite infettato diviene oggetto di selezione alla ricerca della strategia che conduce alla ottimizzazione (Moret 2006) ovvero alla sopravvivenza [nel breve periodo dato che i continui mutamenti sia dei patogeni che dell'ambiente fanno sì che sia possibile solo la ricerca dell'adattamento. Per fare un esempio : una particolare infezione potrebbe portare a riduzione della capacità digestiva con l'ospite che si trova a dover ridurre l'introito di cibo . Ovviamente tanto più è grasso e tanto più potrà resistere a questa forzata condizione indotta dal patogeno . Oppure l'ospite potrebbe digerire , ma non riuscire a muoversi a sufficienza per procurare il pasto - ndr] . Tutto ciò suggerisce che massimizzare la quantità di nutrimento ingerito in continuazione può risultare ottimale in tutte le circostanze allo scopo di consentire la minima necessità di conflitto nella allocazione delle risorse verso i vari sistemi [si badi che questo concetto è ragionevole in natura , non per chi fa la spesa al supermercato ndr] . Ad esempio è noto che la riduzione della alimentazione causa significativa soppressione immunitaria nella tarma della farina e per la stessa , il fatto di poter pranzare le consente anche di riprendere la competenza immunitaria perduta (Siva-Jothy & Thompson 2002).

Molto comunemente l'infezione induce anoressia (ridotta ingestione di cibo in risposta all'infezione) sia in umani che in insetti (Ayres & Schneider 2009). Per converso , in molti studi i tratti immunitari sono risultati massimizzati a partire da una dieta ristretta , ma questo non si è poi mai tradotto in un aumento della sopravvivenza all'infezione (Ayres & Schneider 2009). In teoria la restrizione della dieta potrebbe aiutare sia l'ospite che il patogeno in relazione alle loro relative abilità di monopolizzare l'utilizzo dei nutrienti presenti nel corpo (Cressler et al. 2014). [l'infezione da *Nosema ceranae* produce esattamente questo tipo di situazione : maggiore è la disponibilità di proteine all'ape, maggiore risulta la proliferazione del patogeno . Tuttavia l'ape campa di più in situazione di infezione in grande disponibilità di polline , pur facendo rilevare una maggior presenza di spore (da ciò producendosi una grande quantità di errori nel passato dello studio di formulati anti nosema) ndr].

Passiamo ad applicare questi complessi concetti all'alveare e al suo modo di operare . Il presentarsi di un patogeno allo stesso in condizioni di scarsità alimentare presente o passata (da intendere sia come riserve di miele evidente nei favi che come quantità di proteine e grassi nei corpi delle api adulte a seconda delle varie età e funzioni lavorative, cosa del tutto non evidente e trascurata) troverà verosimilmente minore opposizione immunitaria da parte delle api "magre e povere " rispetto a quello che ad esse averrebbe in condizioni di ottima

disponibilità di adeguati nutrienti . Per cui è facile ipotizzare che i buchi di bottinamento (più di polline che di nettare) aumentino la vulnerabilità dell'alveare ai patogeni . Non è chiaro se la alimentazione sintetica “ approssimativa “ di cui disponiamo oggi aggravi il problema , ma è piuttosto probabile che sia così .

Se l'attivazione immunitaria ,in conseguenza del suo consumo produce una riduzione di mobilità e di funzionalità ovvero di capacità lavorativa , si avrà che api bottinatrici soggette ad attivazione immunitaria raccolgono di meno. Se poi le condizioni di bottinamento sono sfavorevoli (temperature basse, scarsa quanti/qualità dei fiori e distanze elevate) potrà essere che raccolgano nulla o quasi. Per le api di casa risulterà sia prevedibile una riduzione della capacità di trasformazione del nettare in miele per le mielatrici- cosa che comporta una intensa produzione (sintesi) di enzimi proteolitici - , sia una riduzione della capacità di produzione di pappa per le larve da parte delle nutrici . Quest'ultimo fatto darà luogo ad una riduzione sia quantitativa che qualitativa dell'allevamento di covata . Nasceranno meno api più e più leggere -ovvero peggio nutrite - che saranno nutrici peggiori di chi le ha allevate e anche bottinatrici peggiori . Sembra intravedersi il concetto che a fronte di una infezione nell'alveare si ha un effetto domino sulla sua produttività nel futuro con micaccia alla sopravvivenza .

Si potrà anche dire che l'ape può verosimilmente arrivare a tollerare attraverso i meccanismi sopra descritti la presenza dei patogeni (e da quando vi è varroasi risulta molto comune la presenza di quasi una ventina di virus , diversi batteri e una nuova specie di nosema ,ovvero una carico enorme) forse senza una significativa riduzione della aspettativa di vita in diversi casi , ma certamente con una riduzione della “qualità “ della sua vita . Insomma , sembra che il pensare che l'alveare possa essere produttivo (e da ciò sopravvivere) in condizione di presenza di patogeni sia un concetto completamente sbagliato. Dato che alla base della piramide di tutti i mali dell'alveare vi è la varroa, che veicola e moltiplica virus, batteri e funghi , pare probabile che alveari che arrivano a fine anno con 1500 acari o più (sopra il 3% di infestazione la dinamica virale è esplosiva) non possano per forza di cose essere ed essere stati produttivi per loro stessi e per l'apicoltore durante la stagione. Troppi lamentano che l'unico mese di raccolto è ormai giugno. Sarebbe dunque necessario fare autocritica . Le cattive condizioni di bottinamento , la “stagione “ avversa , amplificheranno in maniera esponenziale questa condizione di squilibrio .

Possiamo vedere in maniera più specifica alcuni collegamenti “ biochimici “ fra l'alimentazione (pollinica) e le difese immunitarie .

col lavoro : Bee-derived antibacterial peptide,

defensin-1, promotes wound re- epithelialisation *in vitro* and *in vivo*

Marcela Bucekova, Martin Sojka, Ivana Valachova, Simona Martinotti, Elia Ranzato, Zoltan Szep, Viktor Majtan, Jaroslav Kloudiny & Juraj Majtan

In questo studio viene dimostrato che il peptide antimicrobico defensina, prodotto dalle api e presente anche nella pappa reale oltre che nel loro corpo a seguito di attivazione immunitaria, migliora la riepitelizzazione di tagli non che la loro chiusura negli umani. Non sembra essere un volo pindarico di troppo consistente distanza il pensare che se un peptide, ovvero una piccola proteina prodotta dall'ape, produce un consistente effetto di cicatrizzazione nell'epitelio umano, possa essa svolgere la stessa funzione sull'organismo biologico che la produce. Per cui si può pensare che maggiore sia la presenza di defensina nella pappa delle larve e maggiore la quantità di aminoacidi dai quali la si può produrre, minore sia il carico di infettanti che ad esse giunge per via orale o per os come dicono i medici. Vi è poi la funzione che questo peptide può svolgere nei confronti della varroa sia a livello di parassitizzazione delle larve, sulle quali, producendo un effetto di cicatrizzazione veloce del foro effettuato dalla varroa rompe a questa non poco le uova nel paniere col risultato di una sua prole complessivamente inferiore. Sia per quel che è la fase foretica nella quale una miglior cicatrizzazione delle ferite inferte alle api nutrici per nutrirsi allo scopo di produrre vitellogenina dalla quale produrre le uova riduce la probabilità di infezione da vari microorganismi. Questo ovviamente per sommi capi. Defensina è costituita da una trentina circa di aminoacidi e quanto più di questi - arrivati via polline- saranno disponibili, maggiore sarà per l'ape la possibilità di produrne sia all'interno dei corpi che della pappa per le larve. Questo elemento difensivo dunque risulta fortemente correlato al bottinamento quanti/qualitativo del polline rendendo in certi tipi di pascolo l'alveare più vulnerabile a varroa e compagnia.

poi la stessa molecola e le sue sorelle difendono anche da virus e nosema.

[J Insect Physiol. 2017 Dec 28. Impact of *Nosema ceranae* and *Nosema apis* on individual worker bees of the two host species (*Apis cerana* and *Apis mellifera*) and regulation of host immune response]

e dunque non sono mai abbastanza.....