

Giovanni Maga

Occhio ai virus

Se li conosci, sai come difenderti

Chiavi di lettura a cura di
Federico Tibone e Lisa Vozza

indice

<i>Introduzione</i>	5
1. Che cosa sono i virus	7
2. Origini	31
3. Virus predatori	49
4. La strategia del silenzio	65
5. Malattie virali	79
6. Virus globali	97
7. Sfide emergenti	125
8. Difendersi dai virus	155
9. Conclusioni	177
<i>Ringraziamenti</i>	179
8 miti da sfatare	182
Forse non sapevi che...	186
<i>Bibliografia</i>	190
<i>Fonti delle immagini</i>	193
<i>Indice analitico</i>	194

Introduzione

Viviamo in un mondo di distanze abbreviate. Ogni anno milioni di persone si spostano in aereo da un continente all'altro e Internet collega in una rete virtuale l'intero pianeta, consentendo di seguire in tempo reale avvenimenti anche molto lontani. La globalizzazione però non riguarda soltanto l'economia o la possibilità di viaggiare *low-cost*, ma ha importanti conseguenze anche in campo sanitario. Come già nel 2007 sottolineava l'Organizzazione mondiale della sanità (OMS):

Un'epidemia che si verifichi in qualunque parte della Terra può diventare una minaccia globale in poche ore.

È probabile che ricorderemo gli anni a cavallo del Duemila anche per le epidemie di AIDS, SARS, influenza aviaria, influenza A: quattro esempi di infezioni virali che, a partire da piccoli focolai in regioni circoscritte, hanno fatto il giro del mondo.

La notizia della scoperta di virus capaci di infettare l'uomo, provenienti da remote regioni del globo e dai nomi esotici come nipah, chikungunya, hendra, non è più relegata ai bollettini medici specializzati, ma viene ripresa dalla stampa mondiale. Questo perché è ormai diffusa la consapevolezza che ogni

focolaio, per quanto piccolo e distante, può dare inizio a un incendio inarrestabile.

Fortunatamente ciò avviene molto di rado: il più delle volte, i virus che emergono dalle giungle tropicali o dai mercati sovraffollati delle metropoli asiatiche non vanno oltre i confini delle zone d'origine.

Affrontare queste situazioni richiede la capacità di fare previsioni, effettuare proiezioni attendibili di dati, ipotizzare scenari possibili. In altre parole occorrono esperienza e conoscenze: per combattere i virus bisogna imparare come si trasmettono, moltiplicano, evolvono, da soli o per effetto dell'impatto sull'ambiente delle attività umane.

Accolgo sempre volentieri l'invito ad andare nelle scuole a raccontare agli studenti quello che ho imparato studiando i virus e in particolare l'HIV, l'agente che causa l'AIDS. In questi incontri ho conosciuto moltissimi ragazzi interessati a capire come possiamo difenderci dai virus. Questo libro nasce dalle loro domande e dalle risposte che ho cercato di dare loro sul mondo dei virus: una componente estremamente piccola, ma straordinariamente importante, del mondo in cui viviamo.

Che cosa sono i virus

I virus sono ovunque. Permeano ogni ambiente della biosfera dove ci siano organismi da parassitare, e sono estremamente abbondanti. Basti dire che una goccia di acqua marina contiene in media 100 000 batteri, ma più di un milione di particelle virali. Si calcola che soltanto negli oceani siano presenti circa 10^{30} virus, un numero che supera quello delle stelle in tutto l'universo!

Gran parte di questi virus sono per noi ancora sconosciuti. Nessuno sa quanti tipi di virus esistano al mondo, ma certamente il loro numero è paragonabile a quello di tutte le specie viventi. Oggi gli studiosi hanno classificato circa 5000 tipi virali, ma le stime più realistiche dicono che ne esistono almeno mille volte di più.

I virus non sono soltanto numerosi, ma anche sorprendentemente diversi fra loro. Se per esempio si prende un campione di suolo e uno di sedimento del fondo oceanico, a parità di numero di particelle virali, si trova che nel fondale il numero di genomi virali diversi fra loro è mille volte più grande che nel terreno (il confronto è stato fatto davvero, andando a «leggere» e confrontare le sequenze del materiale genetico che individuano e differenziano un virus da un altro).

In effetti la popolazione virale presente sul fondo degli oceani rappresenta – per numero di tipi differenti presenti nell’ecosistema – la comunità con il massimo grado di diversità mai misurato.

Fin qui abbiamo parlato di numeri e differenze, ma non ci siamo ancora posti una domanda fondamentale: che cosa sono i virus?

Veleno

La parola «virus» è entrata nel lessico scientifico nel 1898, quando il microbiologo olandese Martinus W. Beijerinck la usò per descrivere l’agente patogeno responsabile della malattia delle piante nota come «mosaico del tabacco».

Beijerinck sapeva soltanto che quell’agente era più piccolo di un batterio. Poiché la maggior parte dei batteri misura più di 0,2 micrometri (o più di 0,2 millesimi di millimetro), Beijerinck aveva isolato il virus tramite un filtro che lasciava passare soltanto oggetti di dimensioni inferiori. L’unica altra cosa che sapeva era che quell’agente filtrabile causava una malattia, perciò lo designò con la parola latina che significa «veleno». Questa percezione è rimasta nel sentire comune, tanto che ancora oggi associamo la parola «virus» a qualcosa di dannoso e pericoloso.

In effetti tutti i virus sono *parassiti intracellulari obbligati*, cioè necessitano di una cellula vivente all’interno della quale replicare la propria informazione genetica.

I virus quindi sono veri e propri predatori, che invadono la cellula, ne prendono il controllo e ne utilizzano le risorse per produrre copie di sé.*

Spesso la cellula invasa muore per esaurimento energetico o stress (si parla allora di *effetto citopatico* dei virus): ecco perché le infezioni virali provocano in genere disfunzioni anche gravi negli organismi pluricellulari.

Proprio questa «intima» relazione con gli organismi che infettano fa sì che i virus siano fra i migliori veicoli per penetrare all’interno delle cellule sane e comprenderne i meccanismi molecolari. In altre parole, studiare i virus è importante non soltanto per combattere le loro infezioni, ma anche per capire come funzionano le cellule loro ospiti.

Ma i virus sono vivi?

La risposta a questa domanda non è per nulla scontata. Per poterla dare, infatti, bisognerebbe prima di tutto definire che cos’è la vita. Questo è un dilemma che ha tormentato generazioni di filosofi, biologi, evolucionisti e ministri di culto, e probabilmente esistono tante definizioni di vita quante sono le persone che si sono poste il problema.**

*I virus non sono gli unici parassiti cellulari. Un altro esempio molto noto è il protozoo unicellulare *Plasmodium falciparum*, che parassita i globuli rossi del sangue causando la malaria.

** Una disamina appassionante dell’annosa questione si trova, in questa stessa collana, nel volume *Cosa è la vita?* di Ed Regis.

Qui adotterò una definizione «biologicamente minimalista», volutamente priva di qualsiasi implicazione etico-filosofica: la vita è, in ultima analisi, flusso di informazione genica. È viva cioè qualsiasi entità che sia capace di fare tre cose:

1. organizzarsi a partire dall'informazione custodita nel proprio genoma (fatto di RNA oppure di DNA, i due acidi nucleici in cui possono essere «registrati» i geni);
2. generare copie di questa informazione, ognuna leggermente diversa da tutte le altre;
3. produrre nuovi esemplari di sé.

Tutto il resto – metabolismo e respirazione, ma anche pinne, ali, denti, zampe e così via – può essere visto come un insieme di «sovrastrutture» che la competizione fra specie ha selezionato nel corso dell'evoluzione, permettendo al flusso dei geni di manifestarsi all'interno di tutte le nicchie disponibili (lo ha spiegato molto bene Richard Dawkins nel suo classico *Il gene egoista*).

Allora i virus sono vivi? Se accettiamo la definizione data sopra, sicuramente sì!***

Ma con una peculiarità: come Dracula, il famoso vampiro di Stoker, i virus alternano una fase di fissa immobilità, simile alla morte, a esplosioni parossistiche (e spesso letali) di attività frenetica.

*** La maggior parte dei biologi normalmente risponde «Sicuramente no»! Ma questo dipende, appunto, dalle diverse definizioni di vita. In realtà non esiste oggi una risposta univoca, perciò la comunità scientifica continua a dividersi su questi (e molti altri) argomenti.

Essere o non essere? Dipende!

I virus hanno la caratteristica di *perdere la propria individualità* all'interno della cellula infetta. Quando il virus è all'esterno della cellula, per esempio sospeso nell'aria o disperso nel sangue, si presenta come un involucro di proteine che racchiude l'acido nucleico, depositario dell'informazione genetica, e alcuni enzimi necessari a innescarne la replicazione.

Ora, apriamo una breve parentesi per introdurre questi tre elementi che si trovano nei virus ma anche in ogni cellula del mondo biologico: gli acidi nucleici abbiamo già detto che sono le molecole chimiche depositarie dell'informazione genetica; le proteine sono «informazione genetica realizzata», ossia le strutture e le macchine costruite in base alle istruzioni contenute negli acidi nucleici; gli enzimi sono un esempio di tali macchine proteiche, il cui ruolo è rendere possibili le reazioni chimiche fra molecole.

Torniamo ora al nostro «scrigno» virale, che è a tutti gli effetti un mezzo di trasporto del genoma da una cellula all'altra e uno strumento capace di ottenere tantissimi virus da poche particelle virali. Adesso vedremo come avviene questo processo di moltiplicazione, le cui istruzioni sono tutte scritte nel materiale genetico.

L'involucro, insieme all'acido nucleico e agli enzimi in esso contenuti, è detto *virione* ed è la particella infettiva. In superficie può presentare un rivestimento fatto di grassi e zuccheri, una specie di parrucca che confonde l'ospite celandogli la reale identità del

virus ed evitando che lo distrugga immediatamente. Se il travestimento è efficace, il virione penetra nella cellula grazie ad alcune proteine di superficie che «ancorano» il virus alla cellula da infettare.

Come ogni parassita che si rispetti, anche i virus hanno un'elevata *selettività* per le cellule-bersaglio: ogni tipo virale infetta cioè esclusivamente un determinato tipo di cellula (ecco perché, per esempio, il virus dell'epatite infetta soltanto il fegato, e quello dell'AIDS soltanto certi tipi di globuli bianchi).

La struttura del virione e le sue proteine di superficie sono gli elementi che permettono di distinguere i virus in base al loro aspetto; sappiamo farlo da quasi un secolo, da quando cioè disponiamo del microscopio elettronico (oltre alla microscopia oggi si usano tecniche di classificazione più raffinate, come l'analisi della sequenza dei geni e il riconoscimento di alcune componenti del virione tramite anticorpi).

Il virione però è totalmente inerte: non ha metabolismo, non reagisce all'ambiente, non ha movimenti propri. Il virione è dunque la faccia esterna del virus, ma è una faccia che dura poco.

Vediamo dunque come si svolge il ciclo vitale di un virus nella cellula ospite, riassunto dalla figura 1:

A. Una volta che ha aderito alla membrana cellulare il virione esce di scena, mentre l'acido nucleico e gli enzimi che conteneva penetrano nella cellula. Questo processo, chiamato *fusione*, mescola le componenti virali a quelle cellulari. Il virus in questa fase non ha un'identità o una struttura proprie: è semplicemente un pezzetto di RNA o DNA, unito a qualche proteina, che fluttua nel liquido intracellulare o si inserisce nei cromosomi.

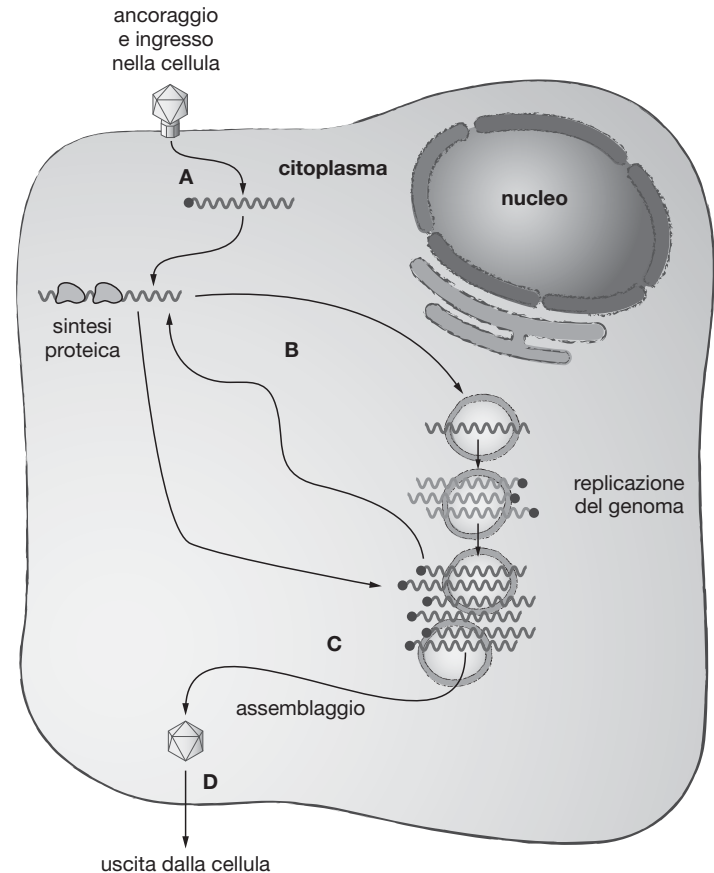


Figura 1. Uno schema del ciclo di vita di un virus all'interno della cellula ospite.

B. Seppure in questa forma amorfa, il virus è più attivo che mai: ha infatti già innescato la replicazione del proprio genoma e la fabbricazione delle proprie proteine, a spese dei macchinari e dei composti presenti nella cellula.

C. Quando i vari pezzi sono pronti inizia l'assemblaggio dei nuovi virioni, che avviene sempre all'interno della cellula. Lo sfruttamento delle straordinarie capacità della fabbrica cellulare continua.

D. Terminata la fase di costruzione, ai virioni non resta che uscire dalla cellula. Il passaggio dei virus verso l'esterno lascia raramente la cellula intatta: nel migliore dei casi i virioni attraversano la membrana cellulare, a volte portandosene via un pezzetto; nel peggiore, la membrana è completamente distrutta, tramite la cosiddetta *lisi cellulare*, e la cellula muore. I virioni così liberati si disperdono nell'ambiente alla ricerca di una nuova cellula da infettare.

Il ciclo di vita dei virus è un po' paradossale: se infatti il loro aspetto è riconoscibile nella fase extracellulare, quando sono sostanzialmente inerti, una volta all'interno della cellula perdono l'identità proprio quando sono più attivi.

Questa e altre caratteristiche particolari dei virus, come il dilemma se siano o meno vivi, hanno fatto sì che essi siano classificati in un regno a sé, separato dagli altri sei in cui sono suddivisi i viventi secondo il moderno sistema di classificazione.****

In effetti l'insieme dei virus esistenti sulla Terra non è soltanto unico, ma straordinariamente vario:

**** I sei regni, secondo il moderno sistema di classificazione, sono gli archei, i batteri, i protisti, le piante, i funghi e gli animali.

talmente vario che il virologo americano Chris Suttle, per descriverlo, ha coniato il termine *virosfera*.

Le stranissime forme della virosfera

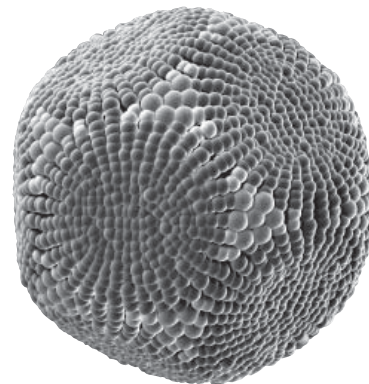
In *Viaggio allucinante*, un famoso romanzo di fantascienza, Isaac Asimov descrive un sottomarino in miniatura che si aggira all'interno del corpo umano.

Immaginate di fare un viaggio analogo nella virosfera dopo avere ridotto le dimensioni, vostre e della navicella spaziale, a quelle di un virus.

Al primo sguardo fuori dagli oblò potreste pensare di essere capitati a un raduno di astronavi aliene. Nessun mezzo aerospaziale immaginato dall'uomo, da *Star Trek* a *Guerre Stellari*, potrà mai eguagliare la bizzarria delle forme dei virioni che vi circondano.

Il primo incontro ravvicinato è con un *parvovirus*, uno dei virus più piccoli che conosciamo: ha un diametro di soli 20 nanometri, ossia 20 milionesimi di millimetro.

La forma è a icosaedro regolare, un bellissimo solido con venti facce triangolari iden-

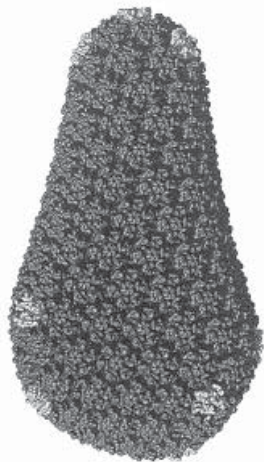


un parvovirus

tiche, dai cui vertici spuntano dodici «spine». Ogni faccia costituisce l'unità fondamentale dell'involucro che racchiude l'acido nucleico virale e che i virologi chiamano *capside*: è formata da tre copie della stessa proteina, incastrate l'una nell'altra a perfezione come i pezzi di un puzzle tridimensionale. Le spine sono le proteine che permettono al virione di agganciarsi alla superficie della cellula da infettare.

La struttura a icosaedro del parvovirus è assai comune nella virosfera poiché è energeticamente stabile ed è semplice da assemblare: con una varietà limitata di proteine (di solito da una a tre) è possibile costruire involucri anche molto grandi!

Quanto possono essere grandi questi virus? Ci sono virus con capsidi da 60 facce, come i *poliovirus*, e da 320, come alcuni *herpesvirus*, ma il capsido icosaedrico più grande è quello dell'*iridovirus*: ha ben 4340 facce! Fra l'altro, un ulteriore vantaggio di costruire un capsido a partire da pochi pezzi tutti uguali, ripetuti e assemblati, è che l'informazione genetica necessaria alla sintesi di ciascuna proteina occupa poco spazio all'interno del genoma: una vera manna per organismi minuscoli come i virus.



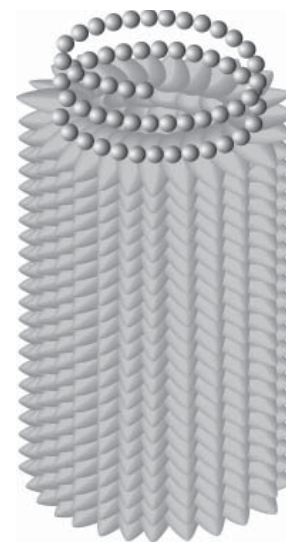
l'HIV-1

Un'altra struttura simmetrica che si ripete nel mondo dei virus è l'icosaedro tronco o fullerene, con facce che sono esagoni e pentagoni alternati: proprio la forma di un pallone da calcio tradizionale.

Il capsido di base a fullerene conta 20 esagoni e 12 pentagoni, ciascuno formato da pochi pezzi proteici, ma si può espandere facilmente aggiungendo esagoni. Per esempio l'HIV-1, il virus responsabile dell'AIDS, è formato da un capsido fullerenico di ben 250 esagoni e 12 pentagoni, la cui unità di base è un'unica proteina ripetuta circa 1500 volte (la forma in questo caso ricorda più una pera che un pallone da calcio).

Lasciamo i palloni e passiamo ai tubi: un esempio è il *virus del mosaico del tabacco* (TMV), composto da ben 2130 copie di una proteina attorcigliata su se stessa a formare un tubo elicoidale cavo.

Anche qui le dimensioni possono crescere: basta aggiungere un nuovo «giro» di proteine alla spirale. Il vantaggio di queste strutture è che possono ospitare genomi anche molto grandi, e si auto-assemblano con estrema facilità: basta infatti mettere in una provetta una certa quantità di proteina



il virus del mosaico del tabacco

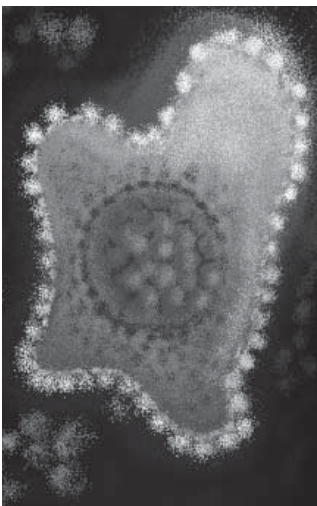
capsidica, insieme al genoma, e si formerà spontaneamente un virione in grado di infettare le cellule.

Ora passiamo a virus un po' più complessi. L'herpesvirus per esempio si presenta con un rivestimento esterno traslucido un po' fluido: sembra una palla di grasso! In effetti il virus ha «strappato» il rivestimento o involucro (*envelope*) alla membrana della cellula in cui si è assemblato e da cui è uscito.

Sotto il rivestimento c'è un normalissimo capsido simmetrico che racchiude il genoma. Anche l'HIV possiede un rivestimento di questo tipo sopra il capsido fullerenico.

Immerse nella membrana semifluida dell'envelope ci sono le solite proteine che servono al virus per attaccare una nuova cellula da infettare: quando il virus è aganciato alla cellula, la sua membrana e quella cellulare si fondono come due goccioline di grasso in una sospensione acquosa: così il capsido può penetrare all'interno della cellula, dando inizio all'infezione.

Le proteine virali di questi tipi di virus hanno anche un'altra funzione: oltre a sporgere



un herpesvirus

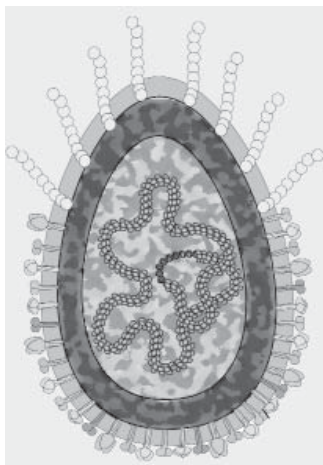
sul lato esterno della membrana, sporgono anche su quello interno, così da ancorarla al capsido.

Inoltre in alcuni virus, come quello dell'influenza, tra il capsido e la membrana esterna c'è un ulteriore strato proteico, detto *matrice*, che conferisce al virione una notevole resistenza ad agenti ambientali come la radiazione ultravioletta del sole, la scarsità d'acqua e le alte temperature. Ecco una ragione per cui l'influenza si trasmette tanto bene per via aerea!

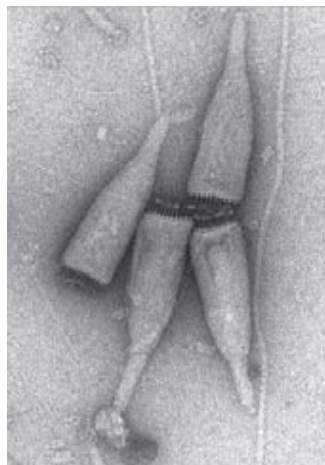
Il nostro viaggio prosegue. Sfilano davanti a noi virioni a goccia (*guttavirus*), a bottiglia (*ampullavirus*) e a spaghetti (*filovirus*), fino all'esemplare più strano di tutti: una «testa» icosaedrica montata su una «coda» spiraliforme, a sua volta appoggiata su un «trespolo» a sei zampe. È il virione di un *caudo-virus*, un batteriofago («mangiatore di batteri») che infetta le cellule batteriche.

Nel batteriofago la testa è il capsido vero e proprio, che contiene il genoma virale, mentre la coda e le fibre terminali (le zampe) formano il cosiddetto *iniettosome*, che come una siringa trasferisce il genoma virale all'interno della cellula batterica.

L'infezione di un batterio da parte del batteriofago ricorda l'allunaggio delle missioni Apollo: le fibre della coda si adagiano sulla superficie della parete esterna del batterio e vi ancorano il virus; quindi la coda si abbassa e, come una trivella molecolare, fora la parete cellulare, attraversandola; a questo punto il genoma virale scende dal capsido e scivola nella cavità interna alla coda, fino a penetrare nel citoplasma della cellula batterica.



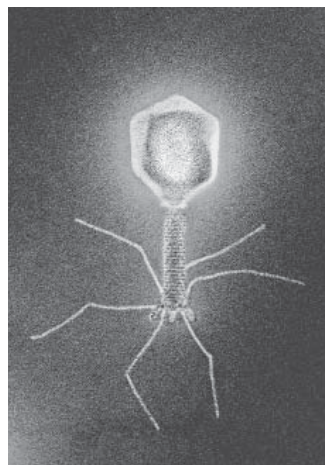
schema di un guttavirus



un ampullavirus



ebola (un filovirus)



un batteriofago

La nostra prima ricognizione nella virosfera è giunta al termine. In questo breve tour abbiamo usato un po' di fantasia, ma gli oggetti che abbiamo incontrato sono virus che esistono davvero, e ciò che sappiamo su di loro è il frutto di ricerche durate molti decenni.

Come hanno fatto i virologi a imparare tutte queste cose sui virus? Vediamo insieme in che modo si procede in pratica per studiarli.

Crescere virus in laboratorio

Un virus non si trova mai isolato nell'ambiente, ma è quasi sempre immerso in un mare di altri organismi biologici. Per studiarlo dobbiamo non soltanto procurarci un campione dove ci siano parecchie particelle virali, per esempio il sangue o il tessuto di un organismo infetto, ma anche individuare cellule al cui interno il virus sia in grado di riprodursi in laboratorio; infatti i virus, essendo parassiti, non crescono in modo autonomo come una pianta o un batterio. Lo scopo è moltiplicare le particelle virali presenti nel campione, in modo da ottenerne una quantità sufficiente per l'analisi.

Per «allevare» i virus, i biologi hanno nel tempo sviluppato numerose *linee cellulari*; si tratta di cellule prelevate in origine da un organismo vivente (un essere umano, una pianta, un animale di laboratorio) che si sono adattate a vivere nelle più diverse condizioni sperimentali.

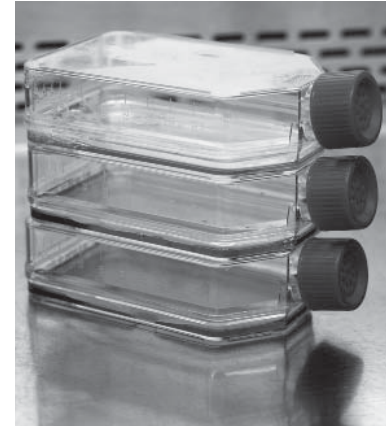
I virus tuttavia hanno gusti difficili: sono molto selettivi e crescono solo in alcuni tipi di cellule, quelle che presentano le giuste «ancore» in superficie. Addirittura ci sono virus che non si moltiplicano in alcun tipo di cellula di laboratorio: il virus dell'epatite C per esempio si riproduce con vigore nel fegato di una persona infetta, ma rifiuta ostinatamente di crescere nelle tante linee cellulari derivate dal fegato umano. L'impossibilità di coltivare un virus in laboratorio limita la capacità dei virologi di imparare qualcosa sul suo ciclo biologico e sulla sua struttura. Questa è una delle ragioni per cui per molti anni non è stato disponibile neppure un test diagnostico per eliminare il virus dell'epatite C dalle trasfusioni di sangue (e per capire le dimensioni del problema, tenete conto che di questo virus nel mondo si ammalano 3-4 milioni di persone all'anno, fino a 170 milioni sono infette e il virus è la causa di molti tumori al fegato).

Per fortuna non tutti i virus sono così schizzinosi; molti si riproducono volentieri nelle tantissime linee cellulari di cui disponiamo. Prima di infettare le cellule con il virus, però, dobbiamo farle crescere un po' *in coltura*. Le cellule si moltiplicano in piccole fiasche di plastica sterile e trasparente, riempite con un opportuno terreno di coltura, ossia un liquido ricco dei nutrienti necessari alla crescita. Le cellule devono essere tenute a una temperatura vicina ai 37 °C: perciò i ricercatori conservano le fiasche in speciali incubatori (sì, proprio come si fa con i neonati prematuri!) che controllano anche la pressione e la concentrazione

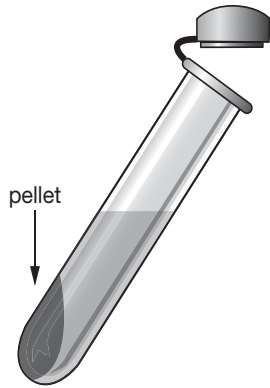
di ossigeno e anidride carbonica, mantenendole a valori costanti e ottimali per le linee cellulari.

Quando le cellule sono cresciute a sufficienza, è il momento di infettarle: a questo scopo si inserisce nella fiasca un liquido chiamato *inoculo*, che contiene il nostro virus ottenuto dal sangue o dal tessuto infetto. Quindi si rimettono le cellule nell'incubatore.

Come si fa a sapere se il virus è effettivamente entrato nelle cellule e si è riprodotto? Abbiamo detto che molti virus demoliscono la membrana della cellula, per uscire dopo essersi riprodotti. Se l'infezione ha avuto luogo, questo fenomeno si può osservare facilmente in laboratorio anche a occhio nudo o con un microscopio a basso ingrandimento: nel «tappeto» di cellule adagiate sul fondo della fiasca, dopo pochi giorni, appaiono «buchi» al posto delle cellule in cui il virus si è moltiplicato e da cui è fuoriuscito nel terreno di coltura. Il numero di buchi, o *placche di lisi*, fornisce una prima stima della concentrazione del virus nel terreno.



fiasche con terreno di coltura per crescere cellule *in vitro*



una provetta dopo
la centrifugazione

Ora il terreno di coltura contenente il virus viene raccolto in una provetta che è poi inserita in una centrifuga. Il principio è quello degli asciugacapelli: la rotazione ad alta velocità (anche 100 000 giri al minuto) fa sì che il materiale più pesante (in questo caso il nostro virus) sia compresso in un grumo, o *pellet*, sul fondo della provetta. Il pellet non è altro

che un ammasso di particelle virali concentrate, ossia la materia prima che permetterà di scoprire tutte le caratteristiche del virus: la struttura, la sequenza del genoma, il ciclo vitale.

Misure di sicurezza

La manipolazione dei virus, come di altri microrganismi pericolosi per la salute, deve seguire regole ferree per garantire la sicurezza dei ricercatori e ridurre al minimo il rischio di fuga al di fuori del laboratorio.

Queste regole, fissate negli Stati Uniti dai Centri per il controllo delle malattie (CDC, *Centers for disease control*) e in Europa da una direttiva comunitaria, stabiliscono quattro livelli di biosicurezza

(BSL, *biosafety level*), a seconda della pericolosità dei microrganismi utilizzati.

Nei laboratori BSL-1 si manipolano batteri e virus che non provocano malattie negli esseri umani, mentre nei BSL-2 si trattano patogeni come quello dell'epatite A o dell'HIV, che non si trasmettono per via aerea.

In questi due livelli gli operatori lavorano in speciali cabine dotate di un potente aspiratore (immaginate una fortissima cappa da cucina) e di filtri in grado di bloccare la dispersione del virus, ma l'abbigliamento non richiede particolari accorgimenti: ci si protegge soltanto con guanti e camice.

I laboratori BSL-3, per microrganismi che causano malattie anche gravi ma curabili, richiedono misure di sicurezza maggiori: alle stanze in cui si trovano le cappe può accedere soltanto personale appositamente addestrato, che indossa sopra il camice tute chirurgiche monouso, guanti ermetici e occhiali.

Il livello BSL-4 è riservato ai patogeni più pericolosi, quelli che provocano malattie incurabili. Attualmente esistono soltanto 30 laboratori BSL-4 al mondo; due si trovano in Italia, all'Ospedale Sacco di Milano e all'Istituto Spallanzani di Roma. Si tratta di laboratori molto complessi, a elevatissima tecnologia.

Le camere sono a tenuta stagna, come i compartimenti di un sottomarino, e sono mantenute a *pressione negativa*, ossia leggermente inferiore a quella atmosferica esterna; le sostanze volatili così non possono fuoriuscire, perché la pressione esterna le rispingerà all'interno.



Figura 2. La cappa e l'abbigliamento del personale di un laboratorio BSL-3.

Ogni camera inoltre è rivestita da un «guscio» protettivo, anch'esso a tenuta ermetica. L'aria circola attraversando filtri a forte potere assorbente, in grado di trattenere particelle molto più piccole di un virus, ed è comunque sterilizzata prima di essere emessa nell'atmosfera.

Gli operatori sono autorizzati a lavorare in questi laboratori soltanto dopo un addestramento molto severo. Per entrare e uscire devono sottoporsi a procedure di sterilizzazione (docce chimiche, raggi UV) attraverso una serie di camere isolate. Durante il lavoro indossano tute simili a quelle spaziali, completamente isolanti e dotate di un sistema di respirazione indipendente: l'aria arriva dall'esterno del laboratorio, attraverso tubi agganciati al casco. Nonostante le straordinarie misure di sicurezza, in casi rarissimi può

accadere che un operatore BSL-4 si esponga accidentalmente a un patogeno molto grave. Proprio per queste evenienze, nei laboratori è sempre presente una struttura sanitaria speciale in cui curare, in condizioni di massimo isolamento, gli individui per i quali c'è il sospetto di infezione.

Il lavoro in questi laboratori è estremamente faticoso e sottopone i ricercatori a un notevole stress fisico e mentale. Perciò soltanto persone dotate di grande esperienza e capacità di concentrazione, e motivate da una fortissima passione per il proprio lavoro, ottengono l'abilitazione a operare in questi ambienti, in cui peraltro i turni sono molto brevi e gli avvicendamenti sotto la cappa assai frequenti.

La natura è più del laboratorio

Studiare un virus in laboratorio è un passo necessario per «prenderne le misure», ma non basta. Per conoscerlo davvero occorre sapere come si comporta anche nel suo ambiente naturale: come penetra nell'organismo che infetta, come raggiunge le cellule in cui si riproduce e come esce da un organismo per infettarne altri.

Le colture cellulari riproducono il ciclo vitale del virus, da quando entra nella cellula ospite fino a quando, dopo essersi moltiplicato, esce dalla cellula. Ma la capacità di un virus di causare una malattia dipende anche dal modo in cui esso interagisce con l'organismo ospite nel suo insieme.

La legge e l'etica impediscono di studiare la risposta immunitaria e sperimentare l'efficacia dei farmaci antivirali direttamente nell'uomo, perciò si usano animali di laboratorio. Per esempio, gli studi sul virus dell'influenza e sui relativi vaccini si effettuano nei furetti, una specie animale particolarmente suscettibile all'infezione con questi virus.*****

Abbiamo detto che i virus mal tollerano di riprodursi in cellule diverse dall'ospite per cui sono specializzati: ma allora com'è possibile che un virus umano cresca in un altro animale? Grazie alle tecniche dell'ingegneria genetica, che permettono oggi di modificare animali di laboratorio e di introdurre cellule esogene, anche umane, in cui il virus si può riprodurre.

Oggi per esempio possiamo finalmente studiare il virus dell'epatite C in topolini in cui sia il fegato, sia il sistema immunitario sono derivati da cellule umane. Manipolazioni genetiche ancora più complesse hanno permesso di sviluppare ratti suscettibili all'infezione da HIV.

Qualche lettore a questo punto starà provando una sensazione di disagio all'idea della sperimentazione sugli animali; questa tuttavia è una necessità medico-scientifica, non certo un divertimento sadico dei ricercatori, che anzi sono i primi a desiderare che in futuro si possa sostituire questa fase della

***** Potreste chiedervi che senso ha fare esperimenti sull'influenza. La malattia può sembrare banale, ma da soli i virus influenzali uccidono circa 500 000 persone ogni anno.

sperimentazione con sistemi alternativi, ma non ci siamo ancora.

Gli studi sugli animali di laboratorio sono indispensabili non soltanto per capire come funziona un virus che può essere molto pericoloso per l'uomo, ma anche per testare nuovi farmaci e verificare che siano sicuri oltre che efficaci.

Nessun cittadino di un Paese avanzato assumerebbe mai un farmaco sapendo che non è stato testato, ma la sicurezza e l'assenza di effetti collaterali che pretendiamo e diamo per scontati richiedono una sperimentazione su animali di laboratorio.

Queste sperimentazioni sono regolate da norme molto severe, che tutelano il benessere degli animali e ne limitano l'utilizzo al minimo indispensabile. I progetti di ricerca finanziati dall'Unione europea impongono per esempio la cosiddetta «regola delle tre R»: *replacement* (sostituzione), *reduction* (riduzione), *refinement* (miglioramento). *Replacement* significa che non si devono utilizzare animali se esistono altri metodi equivalenti; *reduction* significa che si deve utilizzare il minor numero possibile di animali; *refinement* significa che agli animali di laboratorio vanno assicurate la migliore qualità di vita e la minore sofferenza possibile.

In conclusione possiamo sicuramente dire che le conoscenze di cui disponiamo oggi sui virus non sarebbero mai state ottenute senza esperimenti con animali di laboratorio. Né esisterebbero per esempio i farmaci che permettono alle persone infette da HIV di sopravvivere decenni all'infezione senza sviluppare l'AIDS.