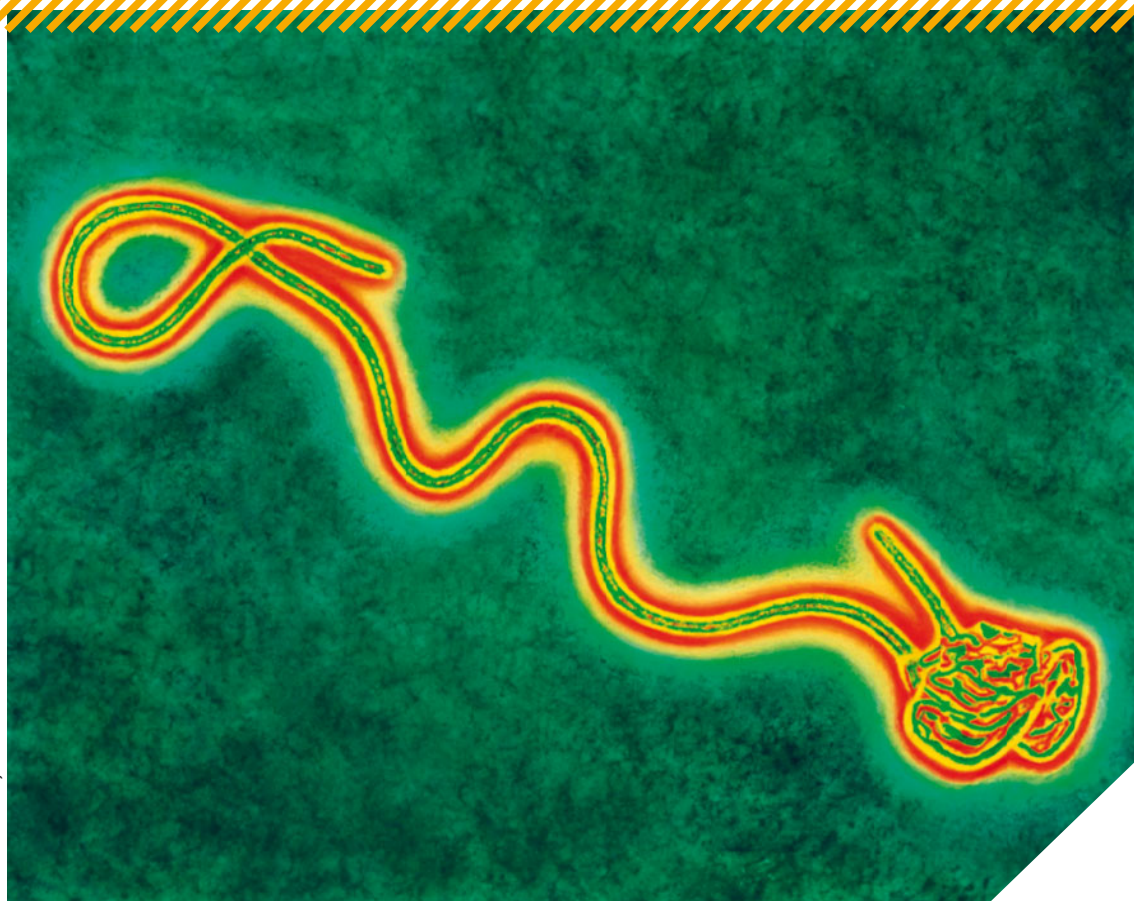


I virus

© A. Dowsett, HEALTH PROTECTION AGENCY/SCIENCE PHOTO LIBRARY/AGF



In questo fascicolo sono raccolti alcuni articoli sui virus e le epidemie pubblicati sull'*Aula di Scienze* (aulascienze.scuola.zanichelli.it); nel sito si possono trovare anche altre notizie e contenuti multimediali su varie discipline scientifiche. Qui, in particolare, troverai:

- La vera storia delle pandemie influenzali;
- Ebola, sorvegliato speciale;
- Influenza aviaria, come e perché;
- Dall'animale all'uomo: i virus dell'influenza e i vaccini;
- Viaggio alla scoperta del Papillomavirus e del suo vaccino;
- Si potrà guarire dall'AIDS?

Alla fine di ogni articolo ci sono alcune domande di comprensione e dei suggerimenti per fare delle ricerche in Rete, mentre nell'ultima pagina, una bibliografia e sitografia minima suggerisce ulteriori letture per approfondire i temi trattati.

LA VERA STORIA DELLE PANDEMIE INFLUENZALI

di EUGENIO MELOTTI

C'è una caratteristica che rende i virus influenzali (**figura A**) particolarmente insidiosi: è il cosiddetto «salto di specie», cioè la capacità di mutare rapidamente adattandosi a nuovi ospiti. Non a caso, negli ultimi anni, gli allarmi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per scongiurare epidemie su scala globale, o pandemie, riguardavano proprio il virus dell'influenza. Nel 2003 si temette per l'epidemia di peste aviaria provocata da alcuni sottotipi di un *Orthomyxovirus* di tipo A, principalmente H5N1, trasmesso per la prima volta a esseri umani nel 1997. Sebbene finora abbia ucciso solo poche centinaia di persone (a fronte di decine di milioni di uccelli), questo virus resta un sorvegliato speciale come possibile responsabile di una futura pandemia.

Nel 2009 fu la volta dell'influenza suina, che riuscì a passare dai maiali all'uomo. Il virus H1N1 che ne è responsabile ha colpito migliaia di persone in tutto il mondo e ogni tanto riappare con nuovi focolai, tanto che negli Stati Uniti si sta valutando l'ipotesi della vaccinazione di massa.

Visto l'altissimo impatto socio-sanitario, i virus influenzali sono oggetto di numerose ricerche, per conoscerne le caratteristiche e mitigarne gli effetti. Uno studio pubblicato su *Nature* a inizio 2014 ne ha ricostruito l'albero evolutivo. Oltre a chiarire le parentele e i tempi di evoluzione nelle diverse specie ospiti, i risultati mettono in discussione credenze convenzionali e svelano l'origine di alcune storiche pandemie.

COME SI PUÒ MAPPARE UN VIRUS LETALE?

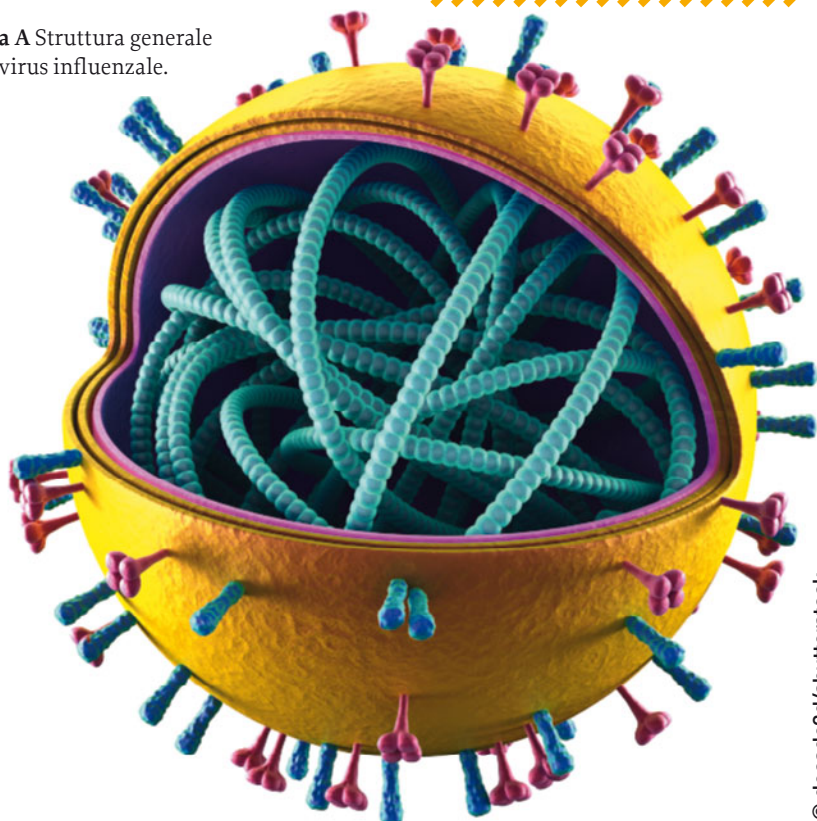
L'idea dell'albero genealogico è venuta a Michael Worobey, professore di ecologia e biologia evolutiva presso l'Università dell'Arizona, esaminando i fogli su cui erano stampati molti alberi evolutivi di virus influenzali tipici di diversi organismi. Trovandosi tra le mani il righello della figlia, ha cominciato a misurare la lunghezza dei diversi rami e si è accorto che questi crescevano a ritmi diversi nell'uomo rispetto ad animali come cavalli o uccelli.

Da qui l'intuizione di sviluppare, insieme a Andrew Rambaut dell'Università di Edimburgo, un software in grado di regolare l'orologio evolutivo a seconda della specie ospite dei virus. Il team ha analizzato con questo approccio di nuova concezione più di 80000 sequenze di geni (che rappresentano la diversità totale del virus influenzale di tipo A). Il virus è suddiviso in 17 sottotipi cosiddetti "HA", da H1 a H17, e 10 sottotipi "NA", da N1 a N10 (e ogni anno ne vengono scoperti di nuovi). Questi si combinano in vario modo, per esempio H5N2 o H7N9, mostrando la più alta diversità negli uccelli.

Utilizzando il nuovo albero genealogico del virus influenzale come mappa, è stato possibile mostrare quali specie si sono spostate su quali ospiti, e in quale momento. Si è scoperto così che buona parte dei geni dell'influenza aviaria non è così antica come si pensava. Verso la metà del diciannovesimo secolo, il virus ha subito un cambiamento radicale, e la nuova variante ha rimpiazzato in tempi estremamente rapidi gran parte della precedente diversità genetica.

Secondo Worobey, quel repentino cambiamento è in relazione con gli eventi

Figura A Struttura generale di un virus influenzale.



© decade3d/shutterstock

storici della fine secolo. Nel 1870, tutto il Nord America fu spazzato da una terribile epidemia di influenza equina (**figura B**). Molti cavalli si ammalarono e probabilmente il 5% morì, causando ingenti danni economici. Metà della città di Boston, per esempio, bruciò perché non c'erano cavalli per tirare i carri dei pompieri, e la cavalleria dell'esercito dovette combattere gli Apaches a piedi perché tutti i cavalli erano malati.

Le analisi genetiche rivelano che il virus equino è il parente più stretto di quello aviario, e le cronache dell'epoca riferiscono di ripetute morie di polli e altri uccelli domestici, oltre che di cavalli. È quindi plausibile una stretta relazione tra le due specie di virus, anche se al momento non è possibile stabilire se il salto sia avvenuto dagli uccelli ai cavalli o viceversa.

Per quanto riguarda gli esseri umani, la ricerca fa luce su un mistero di lunga data: l'origine della pandemia influenzale del 1918, la cosiddetta *Spagnola* (**figura C**), che nel mondo causò quasi 50 milioni di morti, più della peste del 1300 e della Grande Guerra. Alla luce del nuovo studio, è stato possibile stabilire che il virus pandemico passò dagli uccelli agli uma-

© eastern light photography/shutterstock



Figura B La morte dei cavalli dovuta alla influenza equina causò danni economici rilevanti negli Stati Uniti.

ni intorno al 1918, quasi certamente in Nord America.

I risultati sfidano anche la diffusa convinzione che il principale serbatoio del virus dell'influenza sia rappresentato dagli uccelli selvatici, da dove salterebbe agli uccelli domestici e ad altre specie, compresa quella umana. Invece, la diver-

sità in tutto il pool genico del virus aviario nei volatili domestici e selvatici suggerisce che i primi focolai comparvero negli uccelli domestici. In altre parole, gli animali che alleviamo per la carne e le uova starebbero plasmando la diversità genetica dei virus influenzali che si trovano in natura.

© A. Dowsett, HEALTH PROTECTION AGENCY/SCIENCE PHOTO LIBRARY/AGF

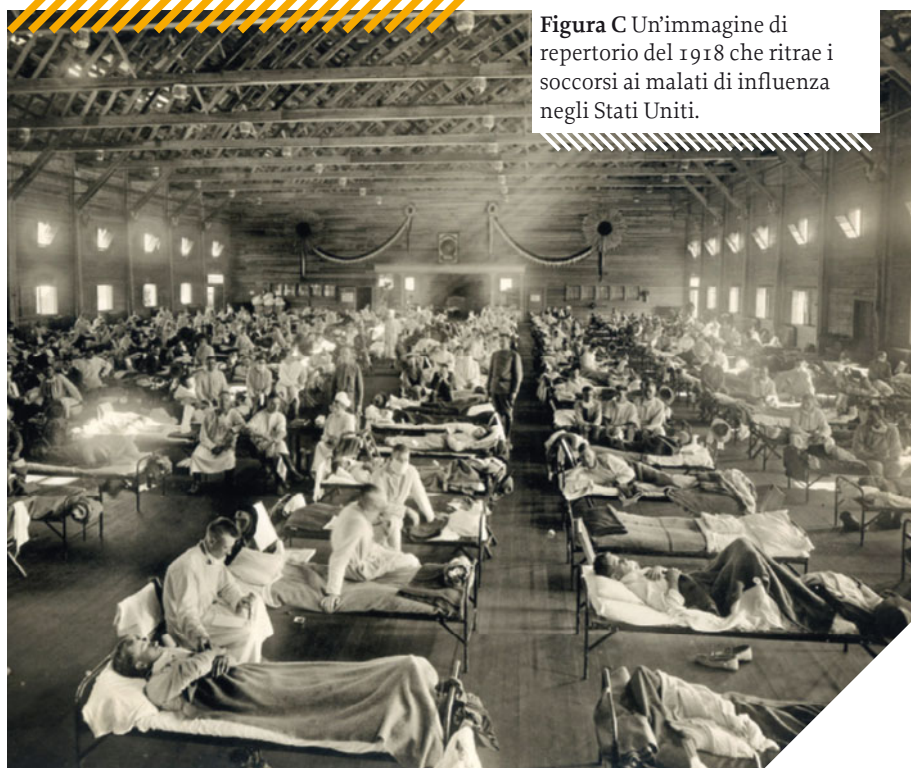


Figura C Un'immagine di repertorio del 1918 che ritrae i soccorsi ai malati di influenza negli Stati Uniti.

Rispondi e ricerca

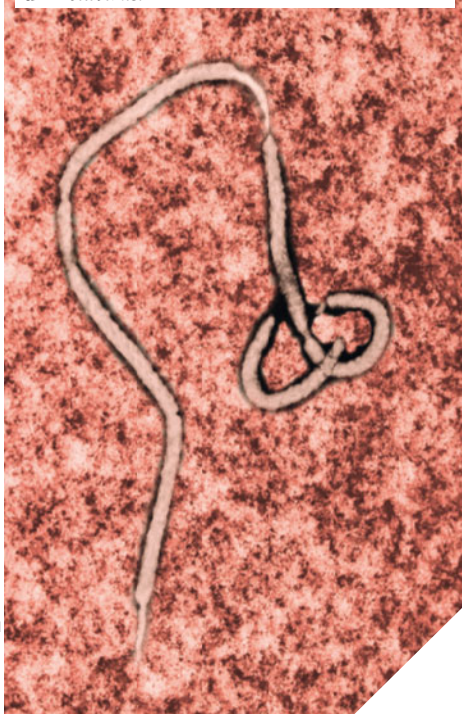
- Quali sono state, nell'ultimo secolo, le epidemie influenzali più note?
- Perché la Spagnola viene considerata una delle peggiori malattie che abbiano colpito l'umanità su scala globale?
- Ricerca in Rete le cronache del 1918 e riassumi in una presentazione le descrizioni fatte della malattia, i consigli di igiene pubblica e privata, i resoconti sanitari e le curiosità intorno al virus della Spagnola.

EBOLA, SORVEGLIATO SPECIALE

di EUGENIO MELOTTI

Il **virus ebola**, originario dell'Africa equatoriale, dall'inizio del 2014 è sotto i riflettori dei media di tutto il mondo per il timore di una possibile pandemia (un'epidemia su scala globale), dopo che sono stati accertati casi anche negli Stati Uniti, in Spagna e in Germania. Anche le istituzioni sono in allerta e a metà ottobre si è svolta a Bruxelles una riunione straordinaria dei ministri della salute europei. Obiettivo dell'incontro, fare il punto sull'epidemia che sta imperversando nei Paesi dell'Africa centro-occidentale, coordinare aiuti sanitari e aumentare i controlli agli aeroporti internazionali, per evitare che passeggeri infetti possano diffondere l'epidemia. Tracciamo allora l'identikit del virus ebola, che per decenni è rimasto quasi sconosciuto e poco studiato, cercando di capire come mai, oggi, fa così tanta paura.

Figura A Un'immagine al microscopio ottico di *Ebolavirus*.



DI CHE VIRUS SI TRATTA?

Il virus ebola appartiene alla famiglia dei *Filovirus*, chiamati così per l'aspetto filiforme delle particelle virali osservate al microscopio (**figura A**). A oggi sono noti almeno 5 generi di ebola, quattro africani (*Zaire*, *Sudan*, *Bundiburgo* e *Tai* o *Costa d'Avorio*) e uno asiatico (*Reston*). Solo i primi tre sono letali per l'uomo e lo *Zaire ebolavirus* (in acronimo ZEBOV), responsabile dell'attuale epidemia in Africa occidentale, è quello più pericoloso. Gli umani tuttavia sono solo ospiti occasionali. Il virus ebola colpisce infatti soprattutto le popolazioni di gorilla di pianura e scimpanzé dell'Africa centrale, ma può infettare anche altri mammiferi come le antilopi e tre specie di pipistrelli. Questi ultimi non manifestano i sintomi e sono quindi ritenuti possibili serbatoi, anche se una riserva virale certa non è ancora stata identificata.

COME SI TRASMETTE DAGLI ANIMALI ALL'UOMO E QUALI SONO I SINTOMI?

La trasmissione all'uomo avviene attraverso il contatto con la carne di animali infetti (il cosiddetto *bushmeat*) o gli escrementi dei pipistrelli. I sintomi compaiono da pochi giorni a tre settimane dopo il contagio e consistono in febbre alta, forte emicrania, intensi dolori muscolari, nausea, diarrea e vomito.

Il nostro corpo reagisce al virus con una violenta risposta infiammatoria e il rilascio di grandi quantità di citochine. È proprio l'accumulo di queste molecole proteiche, più che i danni cellulari del virus, a causare la distruzione dei vasi sanguigni. Ne derivano emorragie interne ed esterne (si parla infatti di «febbre emorragica») e gravi danni agli organi,

fino alla cosiddetta sindrome da disfunzione multiorgano. La mortalità varia dal 40% al 90% dei casi a seconda del tipo di ebola.

COME AVVIENE IL CONTAGIO DA PERSONA A PERSONA?

La trasmissione tra esseri umani avviene esclusivamente in seguito al contatto con fluidi corporei come sangue, saliva e sperma di persone infette che manifestano già i sintomi della malattia. Il virus sopravvive alcune ore all'esterno del corpo, e fino a tre mesi nello sperma di chi è guarito. I rituali di pulizia dei cadaveri, molto diffusi e radicati nei Paesi africani colpiti, rappresentano occasioni ideali per la diffusione del virus.

Allo stato attuale, l'unica variante del virus ebola a trasmissione aerea è il *Reston*, che però colpisce solo le scimmie. La mascherina e gli occhiali che indossa il personale sanitario nelle zone colpite impediscono a goccioline in sospensione (per esempio, la saliva in uno starnuto) di entrare in contatto con le mucose degli occhi (altamente permeabili al virus), del naso e della bocca. Gli esperti affermano che le possibilità che il virus muti attaccando le vie respiratorie dell'uomo e diventando trasmissibile per via aerea sono altamente improbabili.

ESISTE UNA CURA O UN VACCINO?

Al momento non esistono cure o vaccini, se non in fase sperimentale. L'unico modo per evitare il diffondersi dell'epidemia è isolare le persone malate e adottare precauzioni (come indossare speciali tute ed evitare ogni contatto con i fluidi

corporei infetti). A due operatori sanitari statunitensi che avevano contratto il virus in Africa è stato somministrato un farmaco sperimentale che si chiama *Zmapp*, a base di anticorpi monoclonali prodotti dalle cavie. Sono in fase di studio anche diversi vaccini, ma servono molti mesi e grandi investimenti economici per le necessarie sperimentazioni e la produzione su vasta scala.

PERCHÉ EBOLA FA COSÌ PAURA?

A causa della sua elevata mortalità, il virus ha causato in passato relativamente poche vittime. I tre ceppi Zaire, Sudan e Bundibungo sono stati responsabili negli ultimi 25 anni di focolai epidemici in Africa (figura B), concentrati soprattutto nelle zone rurali di Costa d'Avorio, Repubblica Democratica del Congo, Guinea e Sudan. Le vittime accertate dal 1976 – anno in cui il virus fu identificato la prima volta in Congo – a oggi sono poche migliaia, a conferma della sua bassa trasmissibilità rispetto ad altri virus: la normale influenza stagionale, in confronto, causa oltre 500 000 morti ogni anno nel mondo, di cui 40 000 in Europa e 8000 solo in Italia.

Perché allora l'ultima epidemia di ZEBOV sta destando così tante preoccupazioni? Tra le diverse varianti, questa è la più letale, ma paradossalmente è proprio una riduzione della sua mortalità la chiave della sua diffusione. In un piccolo villaggio isolato dell'Africa rurale, in cui le condizioni igienico-sanitarie sono precarie e non ven-

gono adottate precauzioni, il virus può uccidere in pochi giorni la maggior parte delle persone, ma poi muore con loro. Se invece i malati, com'è successo, fanno in tempo a spostarsi in una grande città (la capitale della Guinea, Conakry, conta oltre un milione di abitanti) e a venire in contatto con molta altra gente, allora i rischi di una pandemia si fanno più concreti. Le misure di contenimento che hanno funzionato in passato, come isolare le persone infette e rintracciare i loro contatti, si sono rivelate insufficienti, e il virus è uscito dall'Africa.

C'È IL PERICOLO DI UNA PANDEMIA?

Secondo l'ultimo rapporto dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), dall'inizio ufficiale dell'epidemia in Guinea (22 marzo 2014) al 5 ottobre scorso sono state infettate 8034 persone e ne sono morte 3879, ma i numeri sono in rapida crescita. I Paesi maggiormente interessati in questo periodo sono Guinea, Liberia, Sierra Leone, Nigeria e Senegal. Nelle capitali dei primi tre, i più colpiti, il virus è in forte espansione. Secondo il *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) di Atlanta, l'ente nazionale americano che si occupa di salute pubblica e che raccoglie alcuni tra i migliori virologi del mondo, senza adeguate misure di contenimento entro gennaio 2015 in Africa occidentale il virus potrebbe arrivare a infettare fino a 1,4 milioni di persone. Al di fuori dei confini africani nello stesso periodo si sono registrate una vittima negli Stati Uniti, una in Germania (per-

sone provenienti entrambe dalla Liberia) ed è stata a lungo in osservazione un'infermiera spagnola ricoverata a Madrid.

Il sito web dei CDC di Atlanta è una vera e propria miniera di informazioni sul virus ebola. Nel sito web dell'OMS, invece, si possono trovare le mappe sempre aggiornate della diffusione del virus nei Paesi dell'Africa occidentale colpiti dalla recente epidemia di ebola.

QUALI MISURE SONO STATE ADOTTATE A LIVELLO INTERNAZIONALE?

Il 17 settembre 2014, il presidente USA Barack Obama ha deciso l'invio di 3000 soldati di supporto medico in Africa occidentale. Il giorno successivo, il Consiglio di Sicurezza delle Nazioni Unite ha tenuto una riunione di emergenza per discutere la situazione in Africa occidentale e coordinare una risposta internazionale. È stata creata la *Mission for Ebola Emergency Response*, che ha cinque priorità: fermare l'epidemia, trattare le persone infette, garantire i servizi essenziali, preservare la stabilità e prevenire ulteriori focolai. La riunione straordinaria dei ministri europei che si è svolta il 16 ottobre a Bruxelles punta a prevenire la diffusione del virus nei Paesi dell'Unione Europea, grazie all'invio di aiuti sanitari e a controlli più efficaci negli scali aeroportuali collegati ai Paesi africani colpiti. In un mondo globalizzato, anche le epidemie vanno combattute a livello internazionale.

Rispondi e ricerca

- Quali sono le caratteristiche del virus ebola e che cosa lo distingue da altri tipi di virus?
- Che cosa si intende con il termine «pandemia» ed esiste davvero questo rischio con il virus ebola?
- Quali sono i Paesi maggiormente colpiti e quali iniziative sono state messe in campo per contrastare l'avanzata del virus?
- Attraverso una ricerca in Rete, confronta gli articoli di alcuni giornali e riviste su questo tema e prepara una presentazione.

Figura B L'epidemia di ebola ha scatenato preoccupazione a livello internazionale, ma finora i più colpiti sono soprattutto i Paesi dell'Africa occidentale.



INFLUENZA AVIARIA, COME E PERCHÉ

di ANGELA SIMONE

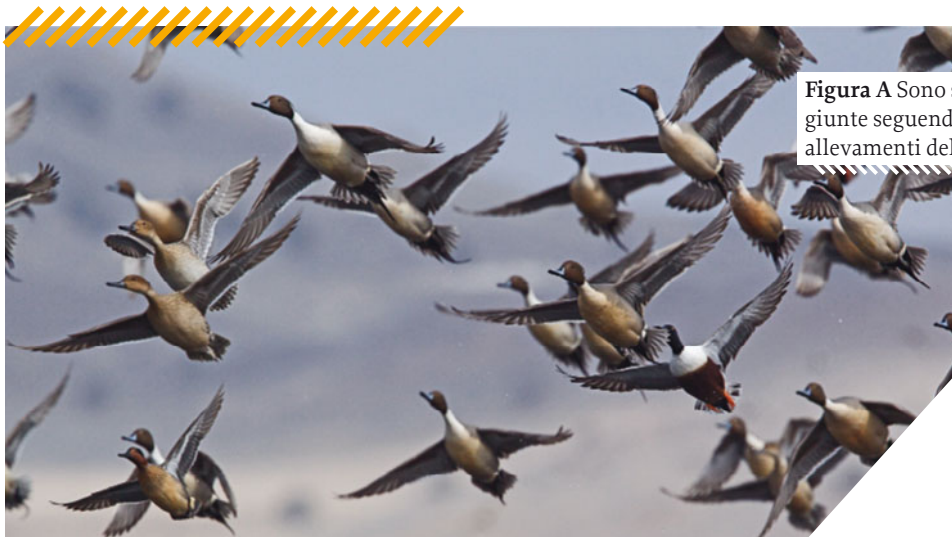


Figura A Sono state probabilmente delle anatre selvatiche, giunte seguendo le rotte migratorie, a infettare il pollame negli allevamenti dell'Emilia-Romagna.

© Tom Reichner/shutterstock

Di solito sentiamo parlare di influenza in tardo autunno e in inverno, quando alle nostre latitudini una parte della popolazione si ritrova a convivere forzatamente con febbre alta, dolori muscolari, tosse e gran produzione di muco. Invece a partire nell'estate 2013 un'altra influenza ha fatto capolino tra le notizie italiane: l'**influenza aviaria**.

Sei focolai in altrettanti allevamenti (cinque industriali e uno domestico) in Emilia-Romagna, tra le province di Bologna e Ferrara, si sono sviluppati tra galline ovaiole e polli, probabilmente a causa di un primo contagio avvenuto attraverso un'anatra selvatica migratoria infetta (**figura A**). Non è la prima volta che accade, come ci ricorda la serie di epidemie che dal 1996 ha colpito diversi Paesi del mondo, Italia compresa.

Ai primi segnali, le autorità sanitarie nazionali hanno subito messo in atto le normali procedure di monitoraggio e sorveglianza veterinaria specifiche per l'influenza aviaria per evitare il diffondersi del virus ad altri allevamenti, con l'abbattimento dei capi infetti, e anche dei polli nelle zone contigue al contagio, per precauzione. Ovviamente è stato anche identificato

il virus responsabile della morte improvvisa dei polli contagiati, per capire quali strategie di profilassi e prevenzione adottare eventualmente nei confronti dell'uomo. Il nome del «colpevole» è H7N7.

COME È STATO CLASSIFICATO H7N7?

H7N7 fa parte della grande famiglia *Orthomyxoviridae* dei virus influenzali, caratterizzati da un genoma a RNA. La molteplicità di questa famiglia di virus ha richiesto una classificazione in tipi e sottotipi. Ci sono infatti 3 tipi di virus dell'influenza: A, B e C. I virus A (i più diffusi), vengono poi ulteriormente suddivisi in sottotipi, a seconda delle differenti glicoproteine di superficie, **neuraminidasi** (N) ed **emoagglutinina** (H), che si trovano sull'involucro proteico chiamato *capside* che racchiude e protegge il genoma virale. Esistono vari tipi di neuraminidasi e di emoaagglutinina, e questi si possono combinare in forma assortita: H7N7 è quindi un virus del tipo A, sottotipo neuroaminidasi 7 e emoaagglutinina 7. I suoi ospiti naturali sono gli uccelli acquatici selvatici, come le anatre, da cui il virus può passare

a infettare gli uccelli di allevamento, come è successo in Emilia-Romagna.

Mentre H7N7 in questo caso si è rivelato altamente patogeno per i polli, proprio perché ha velocemente provocato la morte degli animali contagiati, la salute dell'uomo non è messa in pericolo. Per ora i casi di contagio umano segnalati sono solo 3 e, in tutti i contagiati, l'unica manifestazione è stata una congiuntivite facilmente curabile. Il contagio è avvenuto perché le persone sono addetti all'allevamento entrati in contatto con secrezioni o deiezioni degli animali infetti ricche di virus: gli animali infetti eliminano le particelle virali attraverso le feci perché il virus nei polli si moltiplica nell'intestino.

QUANTO È PERICOLOSO PER L'UOMO?

I virus influenzali vengono classificati ad alta o bassa *patogenicità* sulla base dei sintomi più o meno gravi che vengono riscontrati negli individui, sia animali sia umani, infetti. Come spiega Giovanni Maga, virologo e responsabile della Sezione Enzimologia del DNA e Virologia Molecolare dell'Istituto di Genetica Molecolare del CNR di Pavia, «spesso di uno stesso virus esistono varietà sia a bassa sia ad alta patogenicità. Per questo, ogni focolaio di influenza aviaria viene trattato con la massima attenzione e tempestività, indipendentemente dal fatto che il virus abbia o meno in precedenza infettato l'uomo, perché a oggi non siamo ancora in grado di prevedere in anticipo se un virus aviario sarà a bassa o alta patogenicità per l'uomo solo

sulla base dell'analisi molecolare. Normalmente H7N7 è considerato a bassa patogenicità per gli uccelli, ma a partire dal 2003 sono state riportate epidemie di ceppi a bassa e ad alta patogenicità in diverse nazioni. Per quanto riguarda il rischio per l'uomo, H7N7 viene considerato a bassa patogenicità sulla base dei dati dell'unico episodio significativo noto di infezione umana, avvenuto nel 2003 in Olanda. In quell'occasione, in concomitanza con un'epidemia di questo virus nei polli, tra le migliaia di individui potenzialmente esposti al virus sono state infettate solo 89 persone. E di queste, 78 avevano sviluppato una congiuntivite senza conseguenze.

A volte può capitare che un virus esordisca con caratteristiche a bassa patogenicità e poi, durante l'epidemia, acquisisca un carattere più aggressivo. Quindi il fattore tempo è fondamentale per limitare il contagio e lasciare meno tempo possibile al virus di riassortirsi. Infatti, una caratteristica peculiare di tutti i virus influenzali è la loro capacità di modificare il proprio genoma nel tempo, acquisendo nuove caratteristiche, e di adattarsi eventualmente anche ad altri ospiti, infettandoli. H7N7, poiché è in grado di infettare sporadicamente i mammiferi, viene considerato un "sorvegliato speciale" proprio per il rischio che teoricamente possa diventare più patogeno. «Ma realisticamente», continua Giovanni Maga,

«grazie alla sorveglianza e all'eliminazione dei capi infetti, difficilmente oggi si può immaginare che un'epidemia di H7N7 possa proseguire per un tempo sufficiente per generare virus ricombinanti più patogeni. Tuttavia con il virus dell'influenza è necessario non abbassare mai la guardia».

SI PUÒ ESSERE CONTAGIATI CONSUMANDO UOVA E CARNE DI POLLO?

A parte il personale degli allevamenti e coloro che collaborano all'abbattimento dei capi, che sono quindi a stretto contatto con gli animali, il pericolo di contagio per i consumatori di carne e uova non esiste. A oggi non esistono evidenze di infezioni da virus influenzale aviario contratte attraverso l'ingestione di carni o uova (figura B). E spiega ancora Maga: «Questo perché il virus dell'influenza ha affinità soprattutto per le cellule superficiali delle nostre vie respiratorie, soprattutto superiori. L'ingestione è una via di infezione molto meno efficace per l'influenza, sia a causa dell'assenza di cellule suscettibili al virus nella bocca, sia perché l'azione degli enzimi digestivi, già presenti nella saliva, e dei succhi gastrici blocca la proliferazione del virus. Inoltre, nel caso delle uova, il virus è pre-

sente principalmente all'esterno, sotto forma di feci secche, quindi il problema ingestione non si pone. Poi, per precauzione, le autorità impongono anche la distruzione delle uova perché potrebbero contribuire alla diffusione della malattia all'interno dell'allevamento». In ogni caso, ci rassicura in conclusione Maga, possiamo stare tranquilli perché in Europa «grazie alle severe norme vigenti, la probabilità dell'immissione sul mercato di carni o uova provenienti da animali infetti è nulla».

Rispondi e ricerca

- Che cosa indicano le lettere H e N nella sigla che identifica il virus dell'aviazione?**
- Come è avvenuto il contagio e quali sono stati i risultati in termini di malati e di morti in Italia e nel mondo?**
- Perché, nei giorni del picco dell'influenza aviaria, ingerire uova non comportava pericoli, mentre camminare in un allevamento poteva essere pericoloso?**
- Attraverso una ricerca in Rete verifica quante volte nella storia recente si è diffuso il timore per un'influenza aviaria e compara i dati in un grafico.**

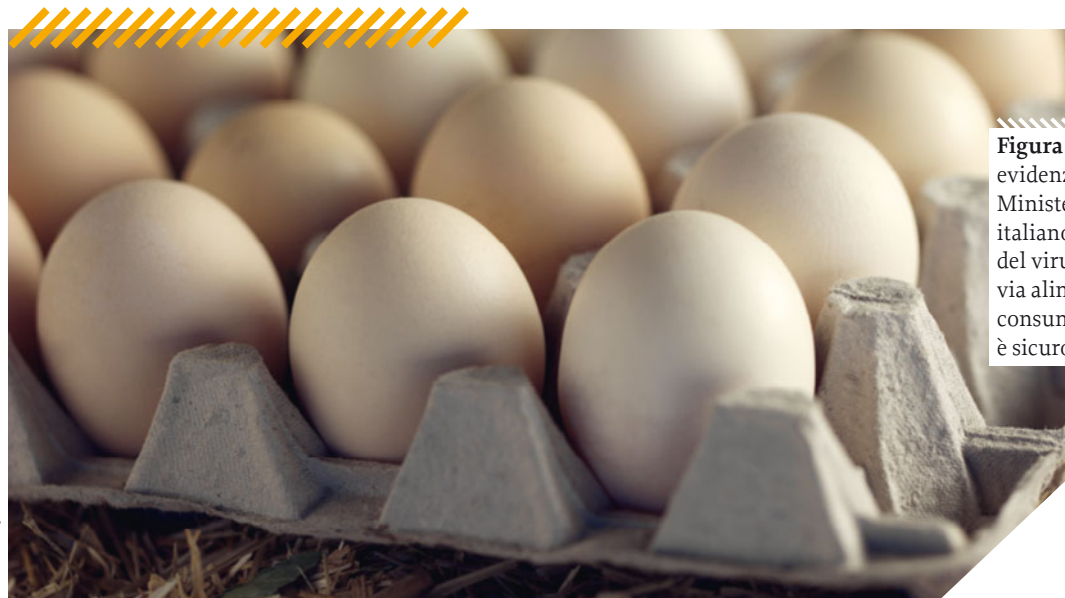


Figura B Come evidenziato anche dal Ministero della Salute italiano, la trasmissione del virus non avviene per via alimentare e dunque il consumo di carne o uova è sicuro.

DALL'ANIMALE ALL'UOMO: I VIRUS DELL'INFLUENZA E I VACCINI

di GIULIA BIANCONI e ANGELA SIMONE

Ogni anno, a partire da metà ottobre fino a fine dicembre, in Italia si svolge la campagna vaccinale per l'influenza stagionale. La finestra di tempo è indicata dal Ministero della Salute in base alla nostra situazione climatica e l'andamento mostrato dalla passate epidemie influenzali nel nostro Paese. Per fare chiarezza sul tema influenza abbiamo interpellato Giovanni Cattoli, veterinario e direttore della Struttura Complessa SCS5 Ricerca e Innovazione dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie.

PERCHÉ L'INFLUENZA È UNA MALATTIA DA NON SOTTOVALUTARE?

L'influenza è un'infezione di tipo virale che colpisce soprattutto naso, gola e bronchi, e meno spesso i polmoni (**figura A**). L'infezione dura generalmente una settimana ed è caratterizzata da improvvisi picchi di febbre alta, dolori muscolari, mal di testa, tosse, mal di gola e naso che cola. Nella maggior parte dei casi la guarigione avviene spontaneamente dopo alcuni giorni, senza l'intervento del medico o senza assumere farmaci specifici, con le sole accortezze di rimanere al caldo e al riposo (spesso forzato a causa della febbre alta) e di reintegrare i liquidi persi.

L'influenza può però causare conseguenze anche gravi, nelle cosiddette «categorie a rischio», quali sono quelle indicate dal Ministero della Salute e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), come neonati, bambini, adulti sopra i 65 anni, e individui soggetti a malattie collegate all'apparato respiratorio. Proprio per la sua capacità di diffondersi rapidamente e per le conseguenze che potrebbe causare a una grossa fetta di popolazione, l'influenza è una malattia fortemente monitorata.

QUALE VIRUS SI NASCONDE DIETRO ALL'INFLUENZA?

Il virus che si cela dietro i sintomi dell'influenza è un virus a RNA, della famiglia *Orthomyxoviridae*. Esistono tre tipi di virus dell'influenza: A, B e C. I virus A, più comuni e diffusi, sono poi ulteriormente suddivisi in sottotipi, a seconda delle differenti glicoproteine di superficie (neuraminidasi ed emoagglutinina), che si trovano sull'involucro proteico (o capside) che racchiude e protegge il genoma virale; esistono vari tipi di glicoproteine N e H che si possono combinare in forma assortita. Per esempio, il virus dell'influenza aviaria di cui si è sentito parlare nel 2005 è un virus H5N1, mentre il virus dell'influenza suina (o messicana) di cui abbiamo letto nel 2009 è un virus H1N1.

Parliamo di virus «aviario» o «suino» anche in casi di contagio umano perché sebbene ogni virus abbia una specie animale in cui si moltiplica e prospera, i virus influenzali sono flessibili, e magari disponibili ad adattarsi ad altri ospiti occasionali. Eppure, secondo recenti ricerche, in origine tutti i virus influenzali che conosciamo oggi erano di derivazione aviaria. «I virus dell'influenza trovano i loro serbatoi naturali negli uccelli, soprattutto in alcuni uccelli acquatici selvatici, come per esempio le anatre (con le loro numerosissime specie). Da questo serbatoio naturale i virus possono occasionalmente incontrare e infettare altre specie e, nel tempo, adattarsi ai nuovi ospiti. I virus della influenza stagionale tipica dell'uomo, così come quelli dell'influenza dei maiali o dei cavalli, altro non sono che virus i cui geni si sono originati da lontani progenitori virali che circolavano negli uccelli. Con il



Figura A L'influenza è una malattia molto comune nel periodo invernale, che nelle persone giovani e in salute può essere superata facilmente, ma va monitorata con attenzione nelle cosiddette «categorie a rischio».

© Subbotina Anna/shutterstock

tempo si sono evoluti e “specializzati”, divenendo capaci di infettare e trasmettersi in questi nuovi ospiti adattandosi al punto tale che ora circolano esclusivamente o quasi in queste specie (da qui il termine, per esempio, di influenza umana “stagionale” o suina “classica”). Questo è quello che è avvenuto in passato e che vediamo oggi», ci spiega Giovanni Cattoli.

Questa sequenza temporale, virus aviario che si trasmette ad altre specie, conseguente specializzazione nella specie attaccata e continue mutazioni successive, è un processo in continuo divenire, perché il virus influenzale, è proprio il caso di dirlo, possiede uno scaltro dinamismo. Per fortuna il passaggio da un specie all'altra non è poi così semplice.

CHE COSA ACCADE NEL PASSAGGIO DALL'ANIMALE ALL'UOMO?

«Anche ai nostri giorni può accadere che virus influenzali “classicamente” aviari, cioè che circolano di solito negli uccelli, incontrino nuovi ospiti, per esempio specie di uccelli domestici (polli, tacchini, anatre domestiche) e da questi ultimi o direttamente da uccelli selvatici passino anche a specie ospiti evolutivamente più lontane, quali mammiferi (suini, cani, cavalli, uomo). L'incontro tra un virus aviario e un nuovo ospite può però avere esiti differenti: nella maggior parte dei casi si ritiene che, nel nuovo ospite, il virus non sia per nulla adatto a replicare e quindi non causi nessuna infezione, o riesca a farlo in maniera molto limitata, causando infezione lieve e senza malattia evidente. In altri casi, il virus riesce ad adattarsi in un tempo più o meno breve, si replica nel nuovo ospite e può causare anche malattia più o meno grave, a seconda di quanto si replica e in quali organi, ma non riesce però a trasmettersi tra i nuovi ospiti. In ultimo, il virus può riuscire ad adattarsi al nuovo ospite al punto tale che non solo replica bene, ma riesce anche a trasmettersi tra questi nuovi ospiti, causando una malattia infettiva e contagiosa lieve o grave», continua Giovanni Cattoli.

QUALI FATTORI RENDONO PIÙ MOVIMENTATA LA VITA VIRALE?

Diversi fattori rendono la vita del virus influenzale più o meno caratterizzata da traslochi da una specie all'altra. In primo luogo bisogna vedere quanto il virus sia veloce nel presentare mutazioni genetiche tali da farlo replicare all'interno di organismi animali differenti. Come puntualizza Giovanni Cattoli, «in generale, si può dire che la capacità di adattamento del virus dipende dalla capacità del suo codice genetico di mutare velocemente durante la replicazione, dando origine a progenie di virus mutanti tali da favorire la loro replicazione in un nuovo ospite». Un secondo fattore, da non sottovalutare, è il tempo a disposizione del virus per circolare liberamente e indisturbato in una determinata area, cosa che accade nelle zone chiamate *endemiche*. «Ovviamente, più si lasciano occasioni e tempo al virus degli uccelli di incontrare nuove specie, maggiori saranno le probabilità che questo virus prima o poi riesca ad adattarsi selezionando e favorendo le progenie più adatte. Per questo è molto importante la sorveglianza negli animali e nell'uomo: prima ci si accorge dell'incontro tra un virus e una nuova specie (o della co-circolazione di virus differenti), prima li si combatte e circonscrive, limitando le occasioni di nuovi incontri e il rischio di adattamento», ci ricorda Cattoli, che proprio di questo si occupa nel suo lavoro insieme ai colleghi dell'Istituto Zooprofilattico.

PERCHÉ IL MAIALE È STATO UNA FONTE DI EPIDEMIA VIRALE?

Dall'altra parte della barricata, nella battaglia contro il virus influenzale, non tutti gli ospiti hanno la stessa capacità di resistenza, e il maiale in particolare sembra essere più sfortunato da questo punto di vista (**figura B**). Tutto inizia con l'aggancio del virus alla superficie delle cellule respiratorie, perché, racconta Cattoli: «il virus per entrare nelle cellule di un ospite e replicarsi (dando cioè inizio a un'infezione) deve essere ovviamente in grado di riconoscere le cellule giuste. Le cellule normalmente espongono sulla loro superficie numerose proteine che servono a diverse funzioni fisiologiche. Alcune di queste proteine vengono usate dai virus per riconoscere le cellule giuste da infettare, attaccarsi ad esse e iniziare il ciclo replicativo (queste sostanze sono dette *recettori cellulari* per il virus). Ogni virus adattato a una certa specie ha imparato a riconoscere uno specifico recettore cellulare. Così i virus influenzali aviari riconoscono recettori specifici presenti, per esempio, nell'apparato respiratorio degli uccelli; i virus influenzali umani invece, recettori specifici per l'apparato respiratorio dell'uomo.

Nell'apparato respiratorio del maiale sono presenti cellule che portano sulla loro superficie recettori tipici degli uccelli, ma anche recettori tipici dell'uomo. Ne consegue che nell'apparato respiratorio



Figura B Il passaggio all'uomo dell'influenza H1N1 è stata mediata dal maiale, ma la fonte dell'infezione sarebbero gli uccelli, che avrebbero contagiato i suini presenti negli allevamenti.

© Jorg Hachermann/shutterstock

del maiale, sia un virus influenzale dell'uomo sia un virus influenzale dei polli hanno probabilità più elevate che in altri ospiti di replicare nella stessa cellula (se l'infezione avviene nello stesso periodo di tempo utile). È facile ora immaginare che due virus diversi che replicano il loro materiale genetico nella stessa cellula e nello stesso tempo possano anche generare prole che portano materiale genetico "misto" (i cosiddetti *virus riassortanti*, cioè particelle virali che portano sia geni del virus aviario, sia geni del virus umano). Alcuni di questi virus riassortanti possono avere caratteristiche nuove, per esempio il loro nuovo genoma può renderli capaci di infettare ospiti differenti o renderli più patogeni o in grado di trasmettersi più velocemente perché in grado di sfuggire alla risposta immunitaria dell'ospite, creando così i presupposti per la generazione di un virus pandemico».

In un certo senso il maiale è più permissivo riguardo ai virus influenzali e accetta la replicazione a livello respiratorio di diversi ceppi virali, non solo quello dell'influenza suina "classica", ma anche quelli aviari e umani. Ecco perché lo potremmo definire un sorvegliato speciale dal punto di vista epidemiologico. Non è comunque il caso di cambiare le nostre abitudini alimentari perché, ci spiega Cattoli: «Non vi è evidenza che il virus dell'influenza si trasmetta per via alimentare, con cibo lavorato o cotto in modo appropriato. Si tratta infatti di un'infezione che avviene tipicamente per contatto tra il virus e le mucose delle prime vie aeree o le mucose oculari».

COME MAI IL VACCINO INFLUENZALE VA RIFATTO OGNI ANNO?

La ricorrenza annuale di virus influenzali potrebbe farci pensare che basti vaccinarsi una volta sola per rimanere protetti a lungo. Purtroppo però non è così, infatti l'immunità conseguente alla vaccinazione dura solo 6-8 mesi, troppo poco quindi per proteggere per due stagioni

consecutive (figura C). Per questo, anche se il virus è lo stesso (come accade nella maggioranza delle stagioni influenzali), è necessario ri-vaccinarsi.

La buona notizia però è che si può arrivare "preparati" all'ondata stagionale. Questo perché le stagioni, e quindi l'inverno, cadono in periodi diversi nell'emisfero australe rispetto a quello boreale, avendo così l'opportunità di conoscere in anticipo i ceppi virali circolanti. Infatti, i virus che causano l'epidemia a Sud dell'Equatore (dove è inverno quando da noi è estate) saranno con buona probabilità quelli che colpiranno l'emisfero settentrionale nel nostro periodo invernale.

L'identificazione dei virus influenzali circolanti è operata da una rete di laboratori-sentinella in tutto il mondo (*Global Influenza Surveillance and Response System*). I dati raccolti vengono poi inviati all'OMS che pubblica le raccomandazioni riguardo alla composizione dei vaccini. Solitamente, la composizione vaccinale per la stagione influenzale nell'emisfero Nord è stabilita dall'OMS nel mese di febbraio, mentre quella per l'emisfero Sud nel mese di settembre. L'OMS provvede anche a fornire ai produttori di vaccini i ceppi virali di riferimento, così da garantire un'identica composizione antigenica per tutti i vaccini prodotti da ditte diverse.

In questo modo c'è tutto il tempo per pro-

cedere alla preparazione del nuovo vaccino, poiché la stagione influenzale alle nostre latitudini raggiunge la massima intensità tra dicembre e febbraio dell'anno dopo, ci sono quindi circa 7-8 mesi per essere pronti alla nuova campagna di vaccinazione. E in questo lasso di tempo è molto improbabile che una variante compaia, perché è necessario un certo numero di "generazioni" perché una variante si stabilisca all'interno della popolazione virale in misura tale da avere un impatto significativo sull'andamento dell'epidemia.

Rispondi e ricerca

- Che differenze esistono tra l'influenza stagionale e altri tipi di influenza, come "l'aviaria" e la "suina"?
 - Perché è necessario sottoporsi ogni anno alla campagna di vaccinazione contro l'influenza?
 - Come avviene il salto del virus tra specie diverse?
 - Oltre al pollame e ai suini, quali altri animali hanno trasmesso virus pericolosi per la salute umana?
- Fai una ricerca in Rete ed esponi i risultati attraverso uno slideshow fotografico.



Figura C Ogni anno bisogna rifare il vaccino anti-influenzale, perché l'immunità non dura a lungo.

VIAGGIO ALLA SCOPERTA DEL PAPILOMAVIRUS E DEL SUO VACCINO

di GIULIA BIANCONI

Da qualche anno in Italia è stato introdotto un nuovo vaccino gratuito, non obbligatorio, somministrato alle ragazze intorno ai dodici anni di età. Si tratta del vaccino contro il *Papillomavirus*, responsabile del tumore al collo dell'utero. Ne abbiamo parlato con Bernardina Stefanon, che è stata pioniera, insieme ai colleghi dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano, nel far conoscere con i suoi lavori scientifici la relazione tra questo virus e il tumore alla cervice. Oggi Stefanon si occupa di consulenza per la LILT (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori).

QUAL È LA STORIA DEL PAPILOMAVIRUS?

Lo *Human Papilloma Virus* (o HPV) è un virus a DNA con un piccolo diametro (50 micron) e un genoma di 8000 coppie di basi. Il capside virale, cioè l'involucro proteico che protegge il genoma, è composto da 72 unità proteiche organizzate in struttura icosaedrica (**figura A**). Grazie alla biologia molecolare oggi sono stati individuati più di 120 HPV, chiamati sottotipi e contrassegnati con dei numeri (HPV 6, 11, 16, 18, ecc). Di questi, una quarantina interessano il basso tratto genitale femminile e l'apparato anogenitale maschile.

Nonostante oggi si conoscano nello specifico molte caratteristiche morfologiche di questo virus, esso è rimasto pressoché sconosciuto fino agli anni Settanta, come dice anche Bernardina Stefanon: «I Papillomavirus sono rimasti estranei agli studi di oncogenesi virale per diverse decadi, perché non sono coltivabili e si replicano solo in cellule differenziate. Eppure il Papillomavirus è ben noto alla letteratura antica, greca e romana: le lesioni che causavano erano già state osservate allora in

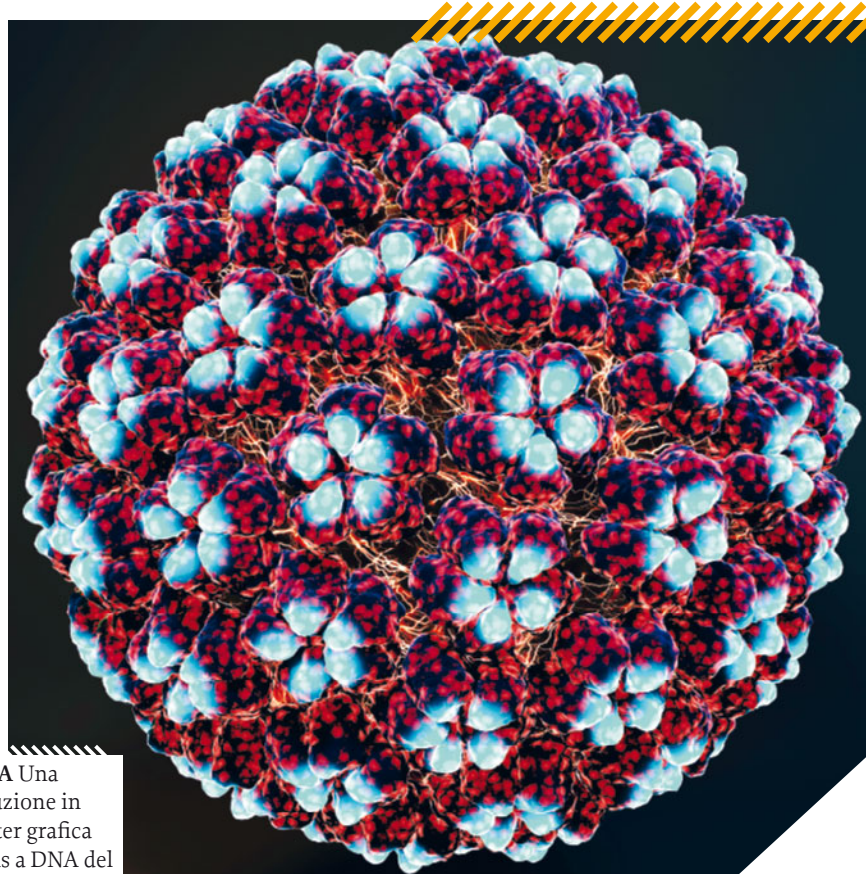
Figura A Una ricostruzione in computer grafica del virus a DNA del papilloma umano.

soggetti con abitudini sessuali promiscue (come ci raccontano gli scritti di Celsus del I secolo d.C.). Fino agli anni Settanta si pensava che tutte le *verruche* o i *condilomi* fossero causati da uno stesso virus, e che le differenti manifestazioni fossero legate a diversa espressione virale nei diversi organi. La non coltivabilità del virus è stata superata a metà anni Settanta con l'avvento della biologia molecolare, che ci ha portato a conoscenza della sua eterogeneità».

La conoscenza delle caratteristiche di questo virus, come sempre avviene in ricerca, è avvenuta per piccoli passi, come continua a raccontarci Stefanon: «La scoperta e descrizione delle lesioni da HPV nelle cellule dell'epitelio che riveste la cervice uterina sono dovute al lavoro di

Meisels e Fortin. A partire a questo studio, Gabriella Della Torre e altri colleghi dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano hanno identificato particelle virali intranucleari nelle cellule epiteliali della cervice, con la microscopia elettronica, morfologicamente identiche ai Papillomavirus. Con Giuseppe De Palo nel 1982, ho invece pubblicato la classificazione delle lesioni da HPV della cervice uterina. Altri nostri studi successivi hanno avuto come argomento le lesioni da HPV del pene».

La maggior parte dei Papillomavirus causano malattie non gravi sia a livello di pelle sia di mucose: si stima che il 75% della popolazione entri in contatto con uno di questi virus almeno una volta nella vita. Sono soprattutto alcuni, dei 120 isolati, quelli responsabili del tumore alla cervice.



© 306/shutterstock

COME VENGONO TRASMESSI I PAPILLOMAVIRUS?

Ci spiega Stefanon: «L'infezione da HPV è considerata una **malattia sessualmente trasmessa** (o MST) per contatto, la più comune negli USA con 6,2 milioni di nuovi casi all'anno, seconda per costi sanitari dopo l'HIV. Il Papillomavirus è considerato uno dei più importanti agenti cancerogeni che siano mai stati identificati dalla IARC (l'Agenzia Internazionale con sede a Lione che studia gli Agenti e le Sostanze Cancerogene). Come tutte le MST, l'infezione da HPV ha maggiore incidenza tra i 20 e i 40 anni di età e la sua prevalenza è particolarmente alta nelle donne di 20-24 anni sessualmente attive, poi diminuisce. La fonte principale dell'infezione è appunto il rapporto sessuale, ma è ammessa una trasmissione, anche se più rara, nell'ambito familiare e ospedaliero attraverso indumenti, asciugamani, servizi igienici, così come avviene per le verruche. Un'altra via di contagio è il *parto*. Il Papillomavirus può essere trasmesso alla nascita, attraverso secrezioni vaginali infette: alle mucose oro-faringee, alla laringe e ai genitali del neonato. Il Papillomavirus non può però oltrepassare la barriera della placenta durante la gravidanza, dal momento che non entra nel circolo sanguigno.

Infine, un'ulteriore via di trasmissione è rappresentata dall'*autoinoculo*, ovvero dal trasporto del virus nello stesso soggetto da una parte all'altra del corpo. In questo caso l'infezione si estende localmente grazie a microtraumi o strofinamenti (per questo motivo da un condiloma ne possono insorgere altri vicini)».

UNA VOLTA CHE IL VIRUS ENTRA NEL NOSTRO ORGANISMO COSA SUCCEDDE?

Stefanon prosegue: «Il virus penetra nella cute e nelle mucose attraverso piccole lesioni dei tessuti. Quindi, infezioni di batteri, funghi, altri microrganismi o microtraumi che danneggiano e distruggono gli strati epiteliali superficiali favori-

scono la penetrazione del virus nelle cellule dello strato più profondo, chiamato basale, dell'epitelio. Qui i virioni perdono il loro involucro proteico e il genoma raggiunge il nucleo della cellula dove si stabilisce mantenendo una sua indipendenza rispetto al DNA cellulare.

A questo punto può succedere che l'infezione finisca a causa delle difese immunitarie dell'organismo o che il virus persista nella cellula. In questo ultimo caso il virus rimane nell'epitelio, non va nel circolo sanguigno, non danneggia la cellula e entra nella fase di *latenza*, eludendo la sorveglianza del sistema immunitario. Di conseguenza non troviamo anticorpi circolanti, se non tardivamente e pochi. In questa fase non si hanno sintomi. L'infezione latente è evidenziabile solo con le tecniche di biologia molecolare tramite appositi esami.

Non è noto per quanto possa persistere la latenza: secondo alcuni autori può persistere anche molto a lungo (anni). Inoltre non sappiamo quanti casi di infezione latente progrediscono alla infezione subclinica o clinica. Un dato certo è che la persistenza a lungo di uno stesso HPV ad alto rischio in un soggetto sia la condizione necessaria per la trasformazione tumorale.

Quando il virus passa dalla forma latente alla fase replicativa attiva esso si moltiplica durante la differenziazione delle cellule epiteliali, passando dallo strato basale a quello superficiale del tessuto. Si possono avere due tipi di lesioni produttive e di infezione:

- infezione visibile a occhio nudo a livello dell'apparato ano-genitale;
- infezione visibile solo con strumenti a ingrandimento e reagenti (*colposcopia*) per chi esamina il tessuto, visibile al microscopio ottico in cellule prelevate, fissate e colorate (*Pap test*), o in tessuto biotico (*esame istologico*)

L'infezione da Papillomavirus ha comunque la caratteristica di presentare pochi sintomi: anche le forme cliniche che colpiscono i genitali esterni generalmente sono asintomatiche, ovvero possono so-

vra-infettarsi con germi opportunisti e causare prurito o bruciore, ma si manifestano attraverso la comparsa progressiva di piccole escrescenze carnose non dolenti. Le forme piatte, subcliniche, sono evidenziabili in occasione di un Pap test o di una colposcopia, sono asintomatiche e non determinano alcuna manifestazione visibile a occhio nudo o palpabile.

In sintesi, l'infezione latente può rimanere tale, può progredire ad infezione subclinica o clinica e queste regredire in presenza di una buona risposta immunitaria. Infine, sotto l'influenza di cofattori, l'infezione può subire una trasformazione in senso neoplastico.»

QUAL È IL RAPPORTO FRA VIRUS E CANCRO ALLA CERVICE UTERINA?

Nel nostro percorso alla scoperta del Papillomavirus, Bernardina Stefanon ci racconta che «il Papillomavirus umano ad alto rischio è definito "causa necessaria, ma non sufficiente" del cervico-carcinoma. Ma sono importanti i cofattori, ovvero:

- 1) La persistenza dello stesso HPV ad alto rischio per molti anni.
- 2) La risposta immunitaria dell'ospite gioca un ruolo fondamentale nella difesa contro l'infezione da HPV, infatti in casi di deficit di immunità cellulo-mediata si accentua l'espressione della infezione da HPV (per esempio, in stato di gravidanza, in soggetti HIV sieropositivi o con AIDS, in pazienti trapiantati che ricevono terapia immunosoppressiva).
- 3) Un cofattore importante è il fumo della sigaretta, in particolare alcune sostanze come le *nitrosammine* e altri agenti cancerogeni derivati dal tabacco.
- 4) Altro cofattore pare essere l'uso prolungato del contraccettivo orale, che aumenta di 4 volte il rischio di incidenza di cancro nelle donne portatrici di HPV ad alto rischio».

COME FUNZIONA IL VACCINO CONTRO IL PAPILLOMAVIRUS?

L'Italia ha introdotto la vaccinazione gratuita nel 2006 per tutte le ragazze nel dodicesimo anno di età (**figura B**), età in cui si presuppone che le ragazze non abbiano ancora avuto il primo rapporto sessuale completo. Il vaccino viene somministrato in tre dosi entro sei mesi. Come riporta il sito dell'Istituto Superiore di Sanità: «il carcinoma della cervice uterina è il secondo più frequente tipo di tumore femminile, con circa 500 000 nuovi casi all'anno e 250 000 decessi nel mondo, ed è il primo tumore riconosciuto dall'OMS come totalmente riconducibile a un'infezione. In Italia si verificano ogni anno circa 3500 nuovi casi di carcinoma della cervice uterina e 1500 decessi». Per chi non si occupa di epidemiologia è difficile capire se questi numeri siano significativi, e infatti una delle discussioni più frequenti su questo piano di vaccinazione riguarda l'ingente spesa pubblica rispetto ai numeri della malattia: il costo annuale per lo Stato italiano per la vaccinazione contro l'HPV è stimato intorno agli 80 milioni di euro.

«Questi numeri sono coerenti con quelli dei Paesi industrializzati, nei quali l'incidenza e la mortalità si sono notevolmen-

te ridotte dagli anni Sessanta agli anni Ottanta grazie al **Pap test**. Proposto negli Stati Uniti da George Papanicolaou nel 1943, introdotto successivamente in molti Paesi come test di screening, il Pap test ha ridotto notevolmente l'incidenza e mortalità per carcinoma della cervice uterina. Il Pap test consiste in una raccolta attraverso un semplice *scraping* (grattamento) di cellule della cervice strisciate e fissate su un vetrino, quindi colorate e studiate al microscopio ottico. È un test facile da eseguire, non invasivo, poco costoso, ripetibile nel tempo.

Il Pap test attua una prevenzione secondaria poiché rileva la presenza di lesioni precancerose che possono evolvere a carcinomi invasivi. In via sperimentale, alcune regioni italiane stanno valutando metodi alternativi e propongono analisi diverse dal Pap test. Ricordiamo che nei Paesi Sudamericani, dove non esistono tali programmi, la prima causa di morte in donne giovani è ancora il cervico-carcinoma. Lo sviluppo di un vaccino efficace contro gli HPV ad alto rischio invece dovrebbe costituire una prevenzione primaria, ossia rimuovere (evitando il contagio in questo caso) la causa di questo tumore. Un vaccino polivalente profilattico contro HPV oncogeni in donne giovani prima dell'inizio dell'attività sessuale potrebbe rappre-

sentare il futuro. Pertanto il cancro cervicale potrà non solo essere una malattia prevedibile, prevenibile e curabile, ma, grazie al vaccino, potrebbe essere una malattia annullabile».

Continua Bernardina Stefanon: «Dal momento che il periodo tra l'infezione e l'eventuale sviluppo di un tumore è molto lungo, si hanno dubbi circa la effettiva copertura anticorpale dopo la vaccinazione, a distanza di molti anni. Dal 2006 sono stati approvati due vaccini profilattici, formati con porzioni di due virus ad alto rischio (HPV 16 e 18), che sappiamo essere responsabili del 70% dei casi di carcinoma cervicale. Per ora i dati sembrano incoraggianti, ma non sappiamo ancora se sarà un vaccino perenne o avrà bisogno di richiami, perché questo lo sapremo dopo almeno 10 anni di studi.

Comunque lo screening va continuato, poiché la vaccinazione non copre contro altri sottotipi ad alto rischio: questi sottotipi potrebbero ottenere un vantaggio evolutivo e diventare prevalenti e dominanti. Inoltre, per debellare la malattia sarebbe ideale vaccinare anche gli adolescenti maschi; questo è un carico sulla spesa pubblica che non possiamo permetterci, quindi per ora si è scelto di concentrare le risorse sulle ragazze.»

Pur avendo iniziato più tardi, Gran Bretagna e Portogallo hanno già raggiunto la soglia dell'80% di copertura del vaccino, mentre l'Italia non si avvicina ancora all'obiettivo prefissato di proteggere il 95% delle ragazze.

Figura B In Italia la vaccinazione contro HPV è gratuita per le ragazze di 12 anni.

Rispondi e ricerca

- Quali sono i cofattori che predispongono alla comparsa del tumore alla cervice causato da HPV?
- A che età vengono vaccinate le ragazze in Italia? Che caratteristiche ha il vaccino?
- Fai una ricerca, aiutandoti con la Rete, per confrontare i dati della vaccinazione in Italia e in altri Paesi, poi costruisci un grafico che mostri le percentuali di ragazze vaccinate negli ultimi anni.

SI POTRÀ GUARIRE DALL'AIDS?

di LISA VOZZA

Una delle domande più difficili riguardo al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è se sarà mai possibile liberare completamente tutte le cellule di una persona sieropositiva dal virus. Dato che le cellule infette possono essere milioni, per anni l'impresa è sembrata al di là di ogni capacità umana. Infatti, il virus si è fatto "la sua casetta" in milioni di cellule del sistema immunitario di un organismo infetto (**figura A**). E ha depositato ciò che ha di più prezioso, il suo materiale genetico, all'interno di ciò che noi abbiamo di più prezioso, il nostro DNA, che è custodito nel nucleo.

Via via che il virus si riproduce infetta sempre nuove cellule, penetrando in sempre più nuclei e depositando sempre più copie del suo materiale genetico. Così, per ottenere la guarigione completa, andrebbe estirpato dal nucleo di ogni cellula: una missione che sembra impossibile.

FORSE BISOGNA PROVARE A RAGIONARE IN UN ALTRO MODO?

Per esempio, se anziché cercare di estirpare il virus, tentassimo di eliminare la

porta d'ingresso che il virus usa per entrare in ogni cellula?

Per entrare nelle cellule tutti i virus animali usano come porta d'ingresso un recettore presente sulla superficie. L'HIV ne usa addirittura due: una proteina chiamata CD4 e una seconda proteina che si chiama CCR5. Mentre senza CD4 si vive male, di CCR5 possiamo fare a meno. Lo dimostrano i pochissimi fortunati che, avendo una mutazione in entrambi i geni *ccr5*, non solo sono sani, ma sono anche immuni all'AIDS: alcune persone che sono omozigoti per questa mutazione non si sono infatti mai infettate con l'HIV nonostante le ripetute esposizioni al virus. Questo è perché nel loro corpo l'HIV non ha mai trovato il recettore cui attaccarsi per entrare nelle cellule e infettarle.

QUAL È L'IMPORTANZA DEL RECETTORE CCR5?

La storia di uno dei pochissimi pazienti mai guariti dall'HIV conferma l'importanza di questa proteina: si tratta di Timothy Ray Brown, anche noto come "il paziente di Berlino" dato che la sua cura

è avvenuta nella capitale tedesca. Timothy, oltre ad avere l'AIDS, si era ammalato di leucemia e una delle terapie contro il suo tumore del sangue era il trapianto di midollo osseo (il tessuto molle che si trova all'interno delle ossa, dove si formano tutte le cellule del sangue).

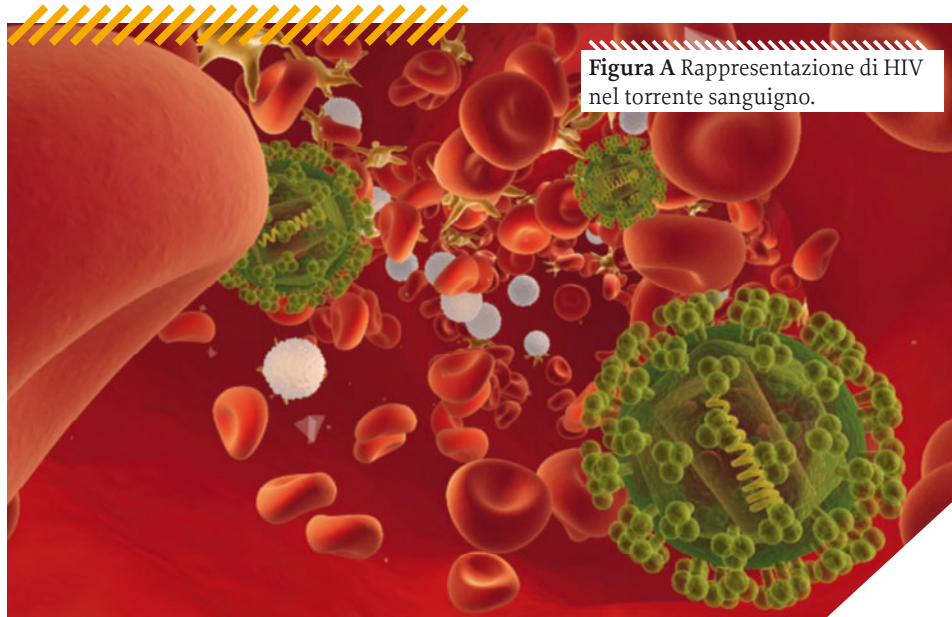
«Proviamo a prendere i proverbiali due piccioni con una fava» è stata l'idea dei medici. Già che dobbiamo fare questo trapianto, perché non provare a sostituire le cellule del midollo di Timothy con cellule del sangue che siano anche resistenti all'HIV?

Così la scelta del donatore di midollo è caduta su uno di quegli individui resistenti all'HIV a causa della mutazione omozigote nel gene *ccr5*. Il trapianto di Timothy è avvenuto nel 2008: da allora è guarito da entrambe le malattie e contro l'HIV non prende più farmaci antiretrovirali.

Che cosa può essere successo nell'organismo del paziente di Berlino? Le cellule trapiantate, che non avevano il recettore CCR5 e quindi erano resistenti all'infezione da HIV, essendo più forti e sane possono avere preso il sopravvento: possono essersi riprodotte con più vigore rispetto alle cellule infette di Timothy, che erano probabilmente ancora presenti in organi diversi dal midollo, come i linfonodi o la milza, ma anche più indebolite. Invece nel midollo, che era stato completamente irradiato prima del trapianto e quindi era stato per così dire sterilizzato, verosimilmente non c'erano più cellule infette.

Questi risultati hanno acceso la speranza che altri pazienti possano guarire dall'AIDS se nelle loro cellule si elimina il recettore CCR5. Il trapianto di midollo è però una procedura complicata e costosa, e inoltre i donatori compatibili che abbiano anche la mutazione omozigote di *ccr5* sono estremamente rari. Occorreva quindi cercare un'altra strada.

Figura A Rappresentazione di HIV nel torrente sanguigno.



MA ESISTE UN'ALTRA SOLUZIONE?

Immaginate un minuscolo chirurgo genetico che entra nelle cellule, penetra nel nucleo, taglia a pezzi il gene *ccr5* e lo rende inservibile. Questo chirurgo, capace di rendere le cellule del sistema immunitario resistenti all'HIV, esiste ed è una proteina artificiale chiamata **nucleasi zinc finger**.

La proteina artificiale è costruita unendo un enzima che può tagliare il DNA (ovvero la *nucleasi*) con una proteina che può legare in modo specifico il DNA (il cosiddetto *zinc finger*). Nel nostro caso la nucleasi zinc finger è stata progettata per tagliare specificamente il gene *ccr5* e nessun altro gene.

Questa soluzione ha funzionato benissimo in laboratorio e almeno in parte nei pazienti: i globuli bianchi rimossi dai pazienti sono stati trattati con una nucleasi zinc finger per *ccr5*, che è riuscita a raggiungere il nucleo tramite l'infezione con un altro virus, un adenovirus, peraltro inattivato. Dopo il trattamento i globuli bianchi sono diventati resistenti all'infezione da HIV e dopo la reinfusione nei pazienti la quantità di virus pre-

sente si è ridotta ma non è scomparsa.

Il risultato incoraggiante è ancora lontano da permettere di guarire i pazienti, dato che dentro di loro restano ancora molte cellule "non operate" che possono essere ancora infettate dall'HIV. L'uso poi di un adenovirus seppure inattivato come veicolo per penetrare nella cellula e raggiungere il nucleo pone altri rischi che vanno considerati.

Ma è un'importantissima prova di principio che fa sperare e lascia andare la fantasia. Forse in un futuro non troppo lontano saremo capaci di impacchettare in un farmaco "strumenti" come le zinc finger nucleasi, o le versioni più moderne di questo preciso bisturi molecolare. Magari un farmaco sarà anche capace di portare il nostro minuscolo chirurgo genetico nel nucleo di tutti i globuli bianchi, per esempio tramite un nanoveicolo progettato da noi (e non un virus modificato che può sempre essere un rischio). Lì quel farmaco potrà distruggere entrambe le copie del gene *ccr5* di ogni cellula dell'organismo, senza che le cellule debbano essere prima estratte, manipolate al di fuori del corpo e poi reinfuse. E farmaci analoghi potrebbero curare tante altre malattie, come il cancro, che dipendono

da lesioni genetiche delle cellule.

Carl June è colui che ha inventato nel suo laboratorio, all'Università della Pennsylvania, questo approccio potentissimo e lo ha provato per la prima volta nei pazienti. Sta anche provando altri ingegnosi strumenti molecolari: delle specie di anticorpi artificiali che cercano di insegnare al sistema immunitario come distruggere le cellule tumorali.

Rispondi e ricerca

- Che cos'è e come funziona il recettore CCR5?**
- Che cos'è la nucleasi zinc finger?**
- Aiutandoti con una ricerca in Rete, cerca notizie sui farmaci antiretrovirali e racconta la loro storia con una breve presentazione in PowerPoint (o altri programmi analoghi).**

ALTRE LETTURE PER APPROFONDIRE

Occhio ai virus, Maga G., Zanichelli, Bologna, 2012

I virus non aspettano, Capua I., Marsilio, 2012

Virus e batteri, La Placa M., Il Mulino, Bologna, 2011

Epidemie, Rezza G., Carocci, Roma, 2010

I dardi di Apollo, Pigoli G., UTET, Novara, 2009

I vaccini nell'era globale, Rappuoli R. - Vozza L., Zanichelli, Bologna, 2009

Il quarto cavaliere, Nikiforuk A., Mondadori, Milano, 2008

Contagio, Pulcinelli C. - Girardi E. - Greco P., Editori Riuniti, 2003

Il nemico invisibile, Crawford D., Raffaello Cortina Editore, Milano, 2002

Epidemia. Storia della grande influenza del 1918 e della ricerca di un virus mortale, Gina Kolata, Mondadori, Milano, 2000

ALCUNI SITI D'INFORMAZIONE SCIENTIFICA

www.epicentro.iss.it, il portale a cura del Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute

lescienze.it, l'edizione italiana di *Scientific American*

cdc.gov, il sito dei Centers for Disease Control and Prevention del governo USA

nature.com/news, la sezione di notizie giornaliera della rivista scientifica internazionale *Nature*

BIOLOGIA*2014 FRONTIERE SCIENZA TRI

ISBN 978-88-08-73685-7



9 788808 736857

7 8 9 0 1 2 3 4 (02L)

**Fascicolo non commerciabile
singolarmente**