

## **"Les liaisons dangereuses" fra animale e uomo: un virus racconta. Testo del microbiologo Enrico Magliano.**

Tratto dal Catalogo della mostra Il Bello e le Bestie - Metamorfosi, artifici e ibridi dal mito all'immaginario scientifico. 2004, edito da Skira. Mostra presso il MART Museo di Arte Moderna e Contemporanea di Trento e Rovereto - 11 dicembre 2004 - 8 maggio 2005.

Ho deciso di chiamarmi Virgilio (quello dantesco) per accompagnarvi in questo viaggio tra il mondo umano e quello animale; è una scelta ambiziosa ma noi virus riconosciamo di essere presuntuosi, consapevoli di essere stati una delle prime forme viventi sulla terra quando, circa quattro miliardi di anni or sono, nelle gocce del brodo primordiale che rimbalzavano, si verificò una fortunata combinazione di molecole che diedero origine a un'entità semplice con potenzialità di autoreplicarsi: il primo virus.

Gli uomini, che avevano intuito la nostra presenza sin dalla fine del XIX secolo, ci avrebbero visti solo nel 1939 grazie al primo microscopio elettronico. Per meglio capire il nostro divenire tra il mondo umano e quello animale, vi presenterò sinteticamente una "carta d'identità" del virus.

Siamo costituiti essenzialmente da un acido nucleico (DNA o RNA), che contiene le informazioni genetiche per la replicazione, e da un guscio proteico di protezione. Argutamente Peter Medewar, premio Nobel per la medicina nel 1960, disse di noi: "i virus sono cattive notizie imbustate in un involucro proteico".

Per sopravvivere noi virus, che non possiamo avere una vita autonoma, dobbiamo farci parassiti di altre cellule viventi, siano esse batteriche, vegetali o animali. Siamo parassiti sì, ma come afferma la virologa Dorothy Crawford, "ingegnosi, manipolatori e pericolosi".

Penetrato nella cellula vivente, il nostro acido nucleico si replica autonomamente ed enuncia un 'diktat genetico' che costringe le fabbriche cellulari a sintetizzare proteine per rivestire le migliaia di nuovi virus che si vengono a formare all'interno della cellula stessa nel giro di ventiquattro-quarantott'ore.

Noi 'virus intelligenti' ci rendiamo conto che la nostra sopravvivenza è legata a quella dell'ospite parassitato e che, chi dovesse uccidere il proprio ospite, avrebbe scarse possibilità di essere trasmesso a un altro e soccomberebbe esso stesso (pensiamo al raffreddore: se fosse stato mortale non esisterebbe più). Di conseguenza oltre all'infezione acuta, provochiamo infezioni croniche e latenti, accordandoci con il sistema immunitario; in altre parole viviamo se possibile di rendita senza esaurire il capitale.

I nostri colleghi 'poco previdenti', come il virus Ebola, provocano nell'uomo una febbre emorragica ad andamento altamente letale (il 75% degli infetti muore in dieci giorni) con il risultato che l'epidemia si autoelimina rapidamente per mancanza di ospiti.

E sempre stato accettato il principio che i virus, tranne rare eccezioni, abbiamo bersagli

esclusivi in una determinata specie. Il virus dell'epatite del topo non può che contagiare il topo, quello dell'epatite dell'uomo non può che contagiare l'uomo. Oggigiorno, invece, sono stati dimostrati numerosi casi di trasmissione di un virus "da un altro animale all'uomo". Un vero e proprio "salto di specie", che sostiene le cosiddette antropozoonosi virali in cui le barriere naturali vengono superate.

Alcuni di noi riescono a saltare dall'animale all'uomo senza alcuna modificazione strutturale, altri con un adattamento dovuto a mutazioni, altri con una ricombinazione di due virus diversi che, mescolando i loro geni, danno origine a uno nuovo.

Charles Darwin disse che, in condizioni avverse, sopravvive non il più forte ma chi sa adattarsi meglio. Da questo punto di vista noi virus siamo veri maestri.

Un affascinante esempio di questo 'shift genetico' è quello che si verifica con i virus aviari influenzali in cui la ricombinazione tra un virus umano e uno aviario (anatra, pollo) avviene nel maiale, animale dotato dei recettori per ospitarli entrambi e che funge quindi da *mixing vessel*, cioè un vaso di ricombinazione di nuovi virus capaci di attaccare e trasmettersi facilmente da uomo a uomo: una vera e propria 'umanizzazione' della malattia.

Con questo meccanismo abbiamo invaso il mondo con le pandemie influenzali del 1957 (Asiatica) e del 1968 (Hong Kong). In un altro caso (Hong Kong del 1997) il virus responsabile dell'epidemia è stato il prodotto della ricombinazione di tre ceppi di virus influenzali aviari che infettavano rispettivamente quaglie, oche e anatre. Dalla ricombinazione di questi tre virus si sono generate varianti intermedie che hanno contagiato ospiti differenti di cui l'ultimo, presumibilmente un pollo, ha infettato definitivamente l'uomo.

È sorprendente ricordare come sia stato un virus suino il responsabile della micidiale pandemia influenzale del 1918 conosciuta come Spagnola, che in un anno provocò la morte di oltre venti milioni di persone. Ne è prova il fatto che i ricercatori americani siano riusciti nel 1997 a isolare questo stesso virus dai polmoni di una donna morta di Spagnola nel 1919 in Alaska; il virus seppellito nel permafrost (sabbie intrise di ghiaccio) era in ottimo stato di conservazione come se fosse stato in un congelatore per ottant'anni.

Anche per uno dei nostri rappresentanti più temuti, l'HIV (Human Immunodeficiency Virus, il responsabile dell'AIDS) è stata ipotizzata la derivazione animale.

Nello scimpanzé, infatti, è stato isolato un virus simile all'HIV, il cosiddetto SIV (Simian Immunodeficiency Virus). Un'ipotesi prevede che anni or sono nell'Africa centrale un cacciatore, durante lo smembramento di uno scimpanzé per scopi alimentari, si sia ferito contaminandosi con il sangue dell'animale.

Lo scimpanzé era verosimilmente infetto con il virus dell'immunodeficienza della scimmia che in seguito a una trasformazione si è evoluto come HIV nel nuovo ospite (ipotesi del *cut-hunter*, il cacciatore che si ferisce).

Il virus della SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) è un ulteriore esempio di come il

vaso di Pandora della nostra riserva animale abbia ancora tanto da distribuire.

Il responsabile della SARS, detto Coronavirus per la forma a 'corona' dell'involucro, non assomiglia ad alcuno degli altri Coronavirus della stessa famiglia, che sono poi gli agenti del comune raffreddore.

Non è pertanto né una mutazione né una ricombinazione di un virus noto. Verosimilmente esso si è evoluto separatamente da un Coronavirus antenato che ha infettato per lungo tempo gli animali, per esempio il pollame, nelle aree rurali della Cina meridionale prima del salto di specie di oltre due anni fa.

Ancora oggi è sconosciuto l'animale 'serbatoio', anche se di recente il virus è stato isolato in un piccolo carnivoro, lo zibetto, in un tasso e in un procione ed è stato trasmesso in condizioni sperimentali al furetto e al topo.

La SARS è stata tempestivamente identificata e bloccata nella sua diffusione. Certo che se l'allevatore cinese che per primo contrasse la SARS dai polli avesse contemporaneamente contratto anche l'influenza umana, allora il virus della SARS avrebbe potuto 'imparare' dal virus influenzale umano, grande esperto nel contagio tra uomini, come passare da un uomo all'altro, scatenando una micidiale pandemia difficilmente controllabile.

Molteplici fattori favoriscono il salto di specie dei virus, in particolare, gli interventi dell'uomo che sconvolgono l'habitat naturale degli animali (disboscamento, eliminazione di specie fondamentali nel controllo dell'equilibrio della catena della vita), e la zootecnia irrazionale che, mantenendo ammassate specie animali diverse, favorisce pericolosi "riarrangiamenti genetici".

A ciò si aggiungono anche repentini cambiamenti climatici che sconvolgono gli ecosistemi del pianeta e conseguentemente i cicli biologici di animali coinvolti nella catena dell'infezione: la malaria per esempio, assente dalla Russia, vi è comparsa di recente in seguito a un innalzamento della temperatura, che ha permesso alle zanzare, indispensabili vettori dell'infezione, di sopravvivere anche in quelle regioni.

Un interessante enigma biologico che coinvolge l'uomo e l'animale è quello legato a un gruppo di malattie trasmissibili che provocano gravi danni degenerativi cerebrali (tra cui la tristemente nota Bovine Spongiform Encephalopathy — BSE, o morbo della Mucca Pazza comparsa nel Regno Unito sin dai primi anni novanta<sup>1</sup>).

Questa patologia è sostenuta da un agente causale per lungo tempo considerato uno di noi (un virus difettivo detto Virino) e ora identificato come una nuova entità: il cosiddetto Prione.

Stanley Prusiner, che nel 1977 ottenne il premio Nobel per i suoi studi in questo campo, lo definì "una delle più strane creature di questo pianeta".

Lo scienziato americano enunciò un'ipotesi rivoluzionaria e quasi 'eretica', che prevedeva l'esistenza di una nuova classe di agenti trasmissibili privi di acidi nucleici e di natura esclusivamente proteica (Prione deriva da: proteinaceous infectious particles). Durante

l'infezione i Prioni raggiungono direttamente il cervello e inducono una modificazione di una proteina normalmente distribuita nei tessuti cerebrali che è assai simile al Prione stesso. Questo cambiamento dà origine a una reazione a catena in cui le nuove molecole modificate eludono i sistemi di controllo che regolano il metabolismo delle proteine e si depositano nel tessuto nervoso trasformandone la struttura in una sorta di spugna, da cui il nome di Encefalopatia Spongiforme.

Nell'uomo l'inizio della storia delle encefalopatie spongiformi può essere fatto risalire al Kuru, malattia diffusa da oltre un secolo in una tribù di cannibali (Fore) della Nuova Guinea Orientale, studiata dal pediatra americano Carleton Gajdusek che proprio per queste ricerche vinse il premio Nobel.

Questa malattia neurologica paralizzante (*kuru* significa 'tremante') risultava diffusa solo tra le donne e i bambini, cui veniva affidata la preparazione delle salme e concesso come alimento il cervello (infetto), mentre agli uomini spettavano le altre carni. Con la proibizione del cannibalismo, verso la fine degli anni cinquanta, la malattia è scomparsa.

Un'altra infezione da Prioni nell'uomo, affine alla BSE, è la rarissima malattia di Creutzfeldt-Jacob (un caso su un milione di abitanti) descritta nel 1920 e verosimilmente e inspiegabilmente prodotta da mutazioni genetiche spontanee<sup>2</sup>.

Un 'salto di specie' non naturale ma forzato è anche quello cui ci costringono gli xenotrapianti, cioè il trapianto di organi da animali all'uomo.

La possibilità di utilizzare organi di animali a scopo di trapianto nell'uomo ha sempre affascinato i ricercatori. Il primo xenotrapianto risale al 1963 quando Keith Reemtsma riuscì a trapiantare un rene di scimpanzé a una donna che sopravvisse nove mesi. Dopo alcune altre esperienze negative a causa del rigetto, agli inizi degli anni novanta, *l'équipe* dell'università di Pittsburg, guidata da Thomas Stazzi, eseguì i primi due trapianti di fegato di babuino all'uomo, ma i riceventi non sopravvissero oltre i due mesi.

Questi interventi, in particolare con l'uso dei primati, scelti per la somiglianza del loro patrimonio genetico con quello dell'uomo (oltre il 90%), hanno scatenato polemiche e violente proteste degli animalisti, anche se di recente gli xenotrapianti sono stati definiti dal Vaticano 'accettabili'. Attualmente l'attenzione degli sperimentatori è focalizzata sul maiale per motivi di compatibilità anatomica degli organi e della loro facile reperibilità.

Al fine di trapiantare organi che eludano il rigetto immunologico del ricevente, i genetisti sono riusciti a modificare in laboratorio il codice genetico dell'animale rendendolo più simile al genoma umano; a tale scopo sono stati creati i cosiddetti maiali 'transgenici', magnifico esempio di un nuovo modo di 'divenire' tra uomo e animale!

Tuttavia può anche accadere il contrario, almeno nel regno della letteratura, come ci ha insegnato il medico e scrittore russo Michail Bulgakov che, in *Cuore di cane*, nel lontano 1925, immaginò uno sconvolgente trapianto di ipofisi dall'uomo all'animale!

Il problema verosimilmente grave nello xenotrapianto è però quello infettivo, cioè il rischio che con l'organo trapiantato alcuni di noi virus, parassiti silenti dell'animale, vengano trasferiti all'uomo: 'salto', questo, che ci viene facilitato dalla massiccia terapia antirigetto cui sono sottoposti i pazienti xenotrapiantati che, paralizzati nel sistema immunitario, non sono in grado di contrastare l'azione patogena di noi virus. Teniamo fede all'etimologia del nostro nome: virus cioè veleno.

In un futuro molto vicino, comunque, anche il nostro ruolo di 'cattivi' potrebbe essere modificato dai genetisti che, conoscendoci come unità elementari aduse a intrufolarci nelle cellule, potrebbero sfruttare la nostra esperienza utilizzandoci come veicolo di geni 'buoni' per rimpiazzare geni anomali o mancanti. Non solo: un altro impiego dei virus utile agli uomini potrebbe, per esempio, essere quello di diventare 'pallottole magiche' sparate elettivamente sulle cellule cancerose al fine di distruggerle.

Questo breve viaggio sul tema dei rapporti uomo-animale-virus è finito; è il momento di uscire... "a riveder le stelle". Immaginando che le stelle siano le luci che illuminano la via della ricerca, allora noi virus ben ci ricordiamo la stella Augusto Giovanardi... Lui sì ce ne ha date di botte con la vaccinazione antipoliomielitica.

Nota 1: L'ipotesi più probabile è che la causa dell'esplosione dell'epidemia nei bovini sia da imputarsi all'uso nell'alimentazione di farine di carni e di ossa ottenute dagli scarti di macellazione di ovini affetti da un morbo presente da secoli nelle greggi britanniche e detto "Scrapie".

Lo Scrapie è una encefalopatia spongiforme delle pecore che induce aggressività e alterazione della sensibilità con un caratteristico e violento prurito che porta gli animali a grattarsi violentemente fino a procurarsi evidenti perdite del vello (*to scrape* significa 'scorticare').

Nota 2: Nel 1996 sono stati segnalati casi nell'uomo di encefalopatia spongiforme sostenuta da un ceppo diverso da quello isolato nella rarissima sopra citata malattia di Creutzfeld-Jacob e questo ceppo è risultato identico a quello della malattia bovina confermando l'ipotesi della trasmissione del Prione per via alimentare dall'animale all'uomo. Le misure di controllo dell'alimentazione dei bovini e l'esclusione della carne bovina sospetta dal commercio hanno interrotto la catena del contagio. L'angoscia per questo morbo è stata interpretata anche in chiave artistica da pittori e poeti; basterebbe ricordare il ciclo di Carol Rama sulla mucca pazza della seconda metà degli anni novanta e gli acrostici di Sanguineti del 1997.