

di Robert G. Webster
ed Elizabeth Jane Walker



NEI MERCATI DEL POLLAME DI HONG KONG sono stati soppressi oltre un milione di volatili nel 1997 per impedire la diffusione dell'influenza aviaria nella popolazione umana. È stato il primo caso in cui si è dimostrato che un virus aviario - in questo caso il ceppo H5N1 - può trasmettersi all'uomo. Delle 18 persone infettate, sei sono morte, a indicazione della notevole aggressività del virus. La soppressione del pollame ha bloccato la possibile epidemia. Di recente però H5N1 è ricomparso a Hong Kong in allevamenti e mercati di pollame e, in uno sviluppo allarmante, negli uccelli selvatici della zona; il virus sta causando una mortalità significativa negli uccelli acquatici del Kowloon Park, ma finora non vi sono prove che si sia trasmesso all'uomo. Nella foto, l'autore Robert Webster (a sinistra) visita con un collega un mercato all'ingrosso nel 1997, nel giorno in cui fu soppresso tutto il pollame di Hong Kong.

Cortesia degli autori

Sembra la trama di un film di serie B, di quelli già visti: il classico morbo killer capace di cambiare forma percorre il globo lasciando dietro di sé milioni di morti. E nonostante la mobilitazione dei medici di mezzo mondo non si riesce a trovare un antidoto per fermare la strage. Anche se per una sceneggiatura non sarebbe un'idea geniale, e meno che mai nuova, è proprio ciò che accadde

alla fine della prima guerra mondiale, negli ultimi mesi del 1918 e per gran parte del 1919. In 10 mesi il virus dell'influenza colpì forse 500 milioni di persone nel mondo e ne uccise almeno 20-40 milioni: più del doppio dei morti sui campi di battaglia della Grande guerra. Molti epidemiologi ritengono che un simile evento possa verificarsi di nuovo, e addirittura in forma più grave.

Non è un'esagerazione. Nel 1997 il mondo sfiorò un'altra epidemia globale di influenza: se quel particolare virus avesse avuto la capacità di diffondersi da persona a persona, la pandemia avrebbe potuto sterminare un terzo della popolazione umana. Fortunatamente si contarono appena sei vittime, che avevano tutte contratto il virus dal pollame venduto nei mercati di Hong Kong. A salvarci fu la prontezza di alcuni scienziati che convinsero le autorità sanitarie a eliminare oltre un milione di polli di allevamento. Il virus veicolato da questi volatili era un nuovo ceppo, al quale la popolazione umana non era mai stata esposta. Simili ceppi nuovi e letali compaiono alcune volte ogni secolo, e il prossimo potrebbe essere imminente.

In genere pensiamo all'influenza nei mesi freddi, quando le autorità sanitarie consigliano la vaccinazione o quando siamo infettati da una forma lieve della malattia. I sintomi comprendono febbre, brividi, infiammazione delle vie aeree, astenia, dolori muscolari, dolori al capo, congestione nasale e inappetenza. Ma l'influenza può rapidamente aggravarsi, dando luogo a complicanze come bronchite, infezioni secondarie, polmonite, collasso cardiaco e, in alcuni casi, morte. Bambini, anziani e soggetti immunodepressi hanno il rischio più elevato di morire di influenza, e anche coloro che soffrono di patologie polmonari e cardiovascolari sono in pericolo. L'eccezione a questi fattori di rischio si ebbe appunto durante l'epidemia di «spagnola» del 1918, quando quasi metà dei morti aveva un'età compresa fra 20 e 40 anni. E ancora oggi non è chiaro perché persone giovani e sane abbiano presentato una mortalità così elevata.

Pandemie influenzali di gravità relativamente modesta si ebbero nel 1957 e nel 1968, e altre minacce si ripeterono nel 1976 e 1977. Prevedere esattamente come e quando il virus dell'influenza si svilupperà in una forma estremamente patogena è impossibile. Conosciamo la struttura del virus, il modo in cui entra nelle cellule dell'organismo e sfugge all'individuazione da parte del sistema immunitario; ma non basta a sperare di riuscire a bloccare un'altra pandemia. Il problema esce dall'ambito scientifico e coinvolge questioni di politica internazionale e locale, di bilanci nazionali e di tradizioni culturali radicate. Lo scopo di questo articolo non è suscitare paura, ma informare: quanto più diffusa sarà la comprensione dei problemi, tanto maggiori saranno le probabilità di limitare la prossima pandemia.

La minaccia dei NUOVI VIRUS

La prospettiva di una pandemia che potrebbe uccidere buona parte della popolazione umana è tutt'altro che improbabile

Questo articolo è stato pubblicato originariamente su «American Scientist», vol. 91 n. 2, marzo-aprile 2003, con il titolo *Influenza*.

Una varietà di ospiti

L'influenza si trasmette tra le persone con starnuti e colpi di tosse, ma il virus non inizia il suo viaggio in un ospite umano. Sono invece gli uccelli acquatici selvatici come anatre e gabbiani a trasportare i virus influenzali che causano le pandemie nell'uomo. Questi uccelli di solito non si ammalano a causa dei virus che veicolano e, dato che compiono migrazioni di migliaia di chilometri, possono diffonderli in tutto il mondo ancor prima che i microrganismi entrino in contatto con la popolazione umana.

In realtà, la forma virale presente negli uccelli selvatici non si replica facilmente nell'uomo, e quindi deve prima essere trasmessa a un ospite intermedio - di solito pollame o maiali d'allevamento - che beve acqua contaminata dalle feci degli uccelli acquatici. Anche cavalli, balene, foche e visoni sono periodicamente infettati da virus influenzali. Sebbene gli ospiti intermedi possano ammalarsi e morire per l'infezione, i maiali sopravvivono abbastanza a lungo da costituire «recipienti di miscelazione» per i geni delle forme virali che infettano uccelli, suini ed esseri umani. Ciò avviene perché i maiali possiedono recettori sia per i virus che infettano gli uccelli sia per quelli che colpiscono l'uomo.

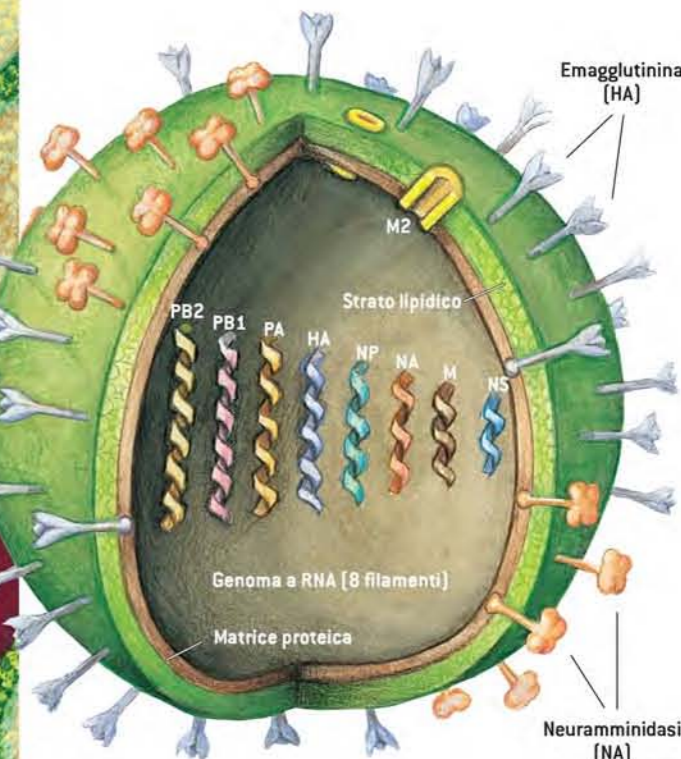
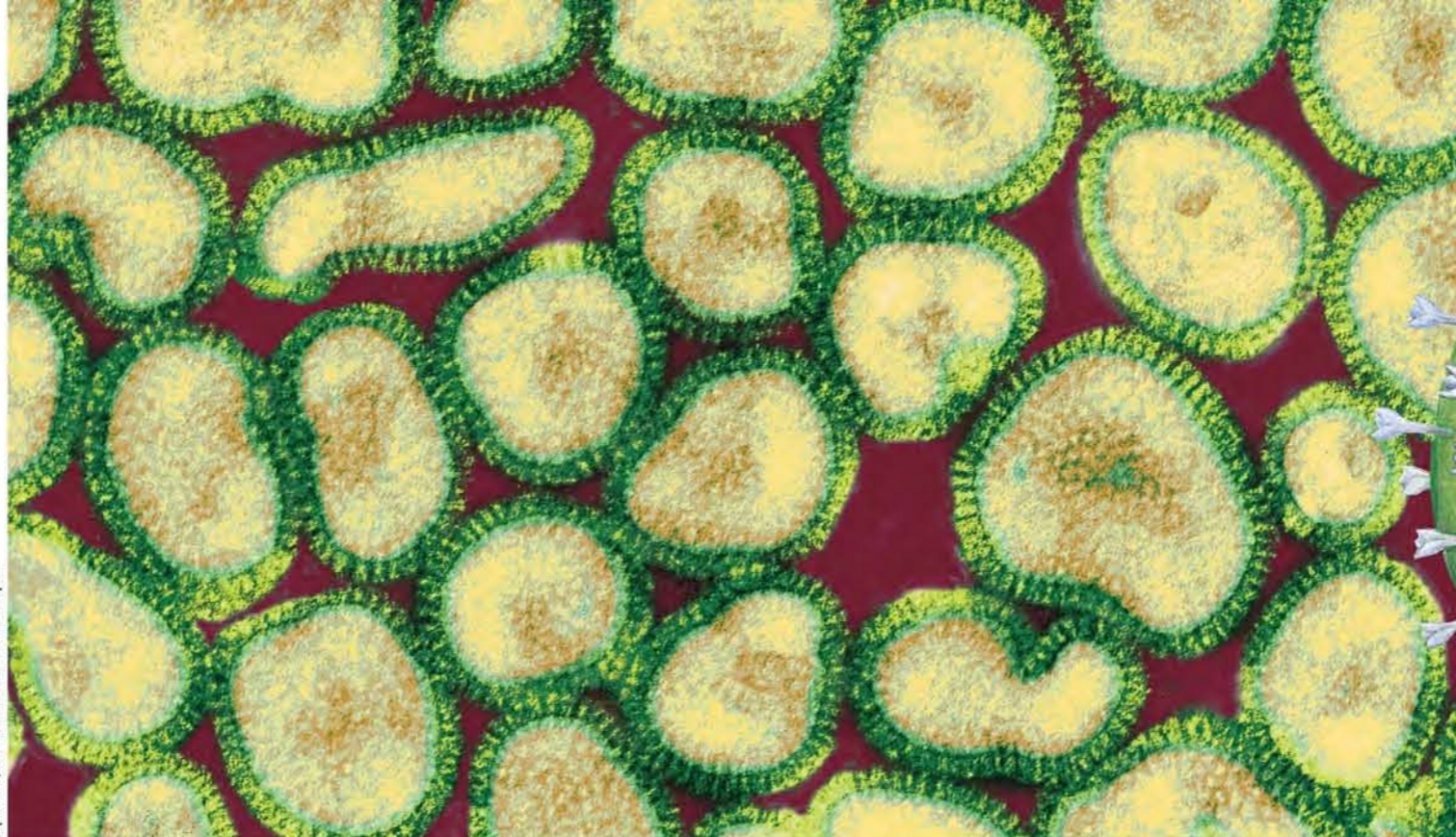
I maiali hanno probabilmente svolto un ruolo importante nella storia dell'influenza. Questi animali sono un po' laboratori viventi nei quali i virus influenzali aviari e quelli dei mammiferi si incontrano e si scambiano geni (per riarrangiamento di segmenti di RNA) creando nuovi ceppi virali. Quando un ceppo migra nella popolazione umana, si trasforma in agente patogeno che si replica nelle vie respiratorie. Uno starnuto o un colpo di tosse diffonde il virus in un aerosol infettivo ricco di particelle virali.

Gran parte delle pandemie ha origine in Cina, dove la promiscuità tra esseri umani, pollame e maiali è legata alla tradizione di vivere in contatto con gli animali d'allevamento. L'agente responsabile della mancata pandemia del 1997 era un virus influenzale aviario che probabilmente acquisì virulenza con il riarrangiamento di geni di oche, anatre e quaglie. E in questo senso i mercati del pollame di Hong Kong, con la convivenza di molte specie, erano un ambiente ideale. Il ceppo uccise migliaia di polli prima di trasmettersi all'uomo. Furono infettate 18 persone, tutte per trasmissione diretta dai polli. In questo caso, fortunatamente, la possibile epidemia fu sventata prima che il virus potesse mutare in una forma capace di trasmettersi da persona a persona. È noto fin dal 1972 che il virus dell'influenza è veicolato dagli uccelli acquatici, ma l'epidemia del 1997 è stata il primo caso documentato di trasmissione diretta dal pollame all'uomo.

Anatomia di un killer

I virus dell'influenza fanno parte della famiglia Orthomyxoviridae e si suddividono in quattro generi: A, B, C e thogotovirus, che è un microrganismo veicolato dalle zecche. Il virus di tipo C non sembra particolarmente patogeno. Il B, recentemente isolato da foche nei Paesi Bassi, spesso dà origine a epidemie regionali nelle popolazioni umane. I virus di tipo A, infine, sono quelli veicolati dagli uccelli e capaci di causare pandemie nell'uomo.

Il virus contiene otto segmenti separati di RNA che codificano geni per almeno 10 proteine. Questa insolita struttura genetica spiega perché il riarrangiamento avvenga così spesso. Se due virus diversi infettano la stessa cellula, lo scambio di segmenti genici può aver luogo facilmente, originando fino a 256 discendenti diversi. I ceppi influenzali di tipo A sono caratterizzati dalle variazioni strutturali di due glicoproteine, l'emagglutinina (HA) e la neuramminidasi (NA), che sporgono dalla superficie della particella virale. Il compito della HA è di permettere il legame del virus con i recettori di acido sialico presenti sulla superficie delle cellule umane. Dopo che il legame si è stabilito, il virus penetra nella cellula ospite, dove i filamenti di RNA virale passano nel



IN SINTESI

- Come dimostra drammaticamente il caso della «polmonite atipica» che tanti timori suscita in questo periodo, il mondo è tuttora esposto alla possibilità di disastrose epidemie: nel caso dei virus influenzali, ceppi letali simili a quello che provocò la famosa «spagnola» possono comparire alcune volte ogni secolo.
- Questi ceppi si producono per mutazione del genoma virale a RNA, un fenomeno che avviene soprattutto in animali come pollame di allevamento e suini.
- Data l'imprevedibilità della comparsa di nuove varianti virali, per scongiurare pandemie occorre che i Governi incrementino i programmi di vaccinazione e costituiscano adeguate scorte di farmaci antivirali.

nucleo cellulare. Questi filamenti codificano per RNA messaggero e infine producono nuove particelle virali. Il compito della NA è semplice, ma importante: essa permette alle particelle virali neoformate di separarsi dalla cellula ospite e di muoversi liberamente da una cellula all'altra nelle vie respiratorie.

Gli scienziati hanno identificato 15 sottotipi di HA e 9 di NA, tutti presenti negli uccelli. Le epidemie avvengono quando l'una o l'altra di queste proteine subiscono una mutazione. I sottotipi dei virus di tipo A prendono il nome dalle particolari varianti delle molecole HA e NA che contengono: per esempio, H1N1, responsabile della spagnola del 1918 e della minacciata epidemia del 1976, o H5N1, protagonista dell'allarme del 1997.

L'imprevedibilità dei virus influenzali deriva dalla loro capacità di alterare le proteine di superficie HA e NA e sfuggire così alla vigilanza del sistema immunitario. Quando una persona è infettata, quest'ultimo mette in campo anticorpi e risposte mediate da cellule contro tutti i prodotti genici del virus (antigeni). Se quella persona in seguito è esposta allo stesso virus, gli anticorpi possono legarsi a esso e impedire l'infezione. Tuttavia, il virus può alterare i propri siti antigenici - i punti sulle molecole HA e NA dove normalmente si fissano gli anticorpi - mediante il pro-

GLI AUTORI

ROBERT G. WEBSTER è virologo al St. Jude Children's Research Hospital e direttore del Collaborating Center on the Ecology of Influenza Viruses in Lower Animals and Birds dell'OMS, l'unico laboratorio al mondo dedicato a studiare l'influenza all'interfaccia animale-uomo. È membro della Royal Society di Londra, della Royal Society of Medicine, della Royal Society of New Zealand e della National Academy of Sciences degli Stati Uniti. Nel dicembre 2002 ha ricevuto il Bristol-Myers Squibb Award for Distinguished Achievement in Infectious Diseases Research. ELIZABETH JANE WALKER è responsabile delle pubblicazioni al St. Jude Children's Research Hospital. Insignita di numerosi premi giornalistici, da oltre 20 anni scrive articoli di scienza e istruzione scientifica. L'indirizzo e-mail di Webster è: Robert.Wwebster@stjude.org

I VIRUS INFLUENZALI DI TIPO A - che sono responsabili delle pandemie nell'uomo - sono particelle sferoidali (a sinistra) del diametro di circa un decimo di micrometro. Il virus è caratterizzato da una struttura relativamente semplice (a destra): un nucleocapside interno, contenente il genoma virale, e un involucro circostante costituito da una proteina di matrice interna, un doppio strato lipidico e proteine di superficie esterne. Il genoma consiste di otto segmenti di RNA a filamento singolo che codificano per 10 proteine: PB2, PB1, PA, HA (emagglutinina), NP (nucleoproteina), NA (neuramminidasi), M1 (proteina di matrice), M2 (proteina del canale ionico) e due proteine non strutturali, NS1 e NS2. I sottotipi del virus di tipo A sono classificati in base alle varianti strutturali delle due proteine di superficie: l'emagglutinina (15 varianti, da H1 ad H15) e la neuramminidasi (9 varianti, da N1 a N9). La proteina del canale ionico M2, inserita nel doppio strato lipidico, è un bersaglio per l'amantadina e la rimantadina, farmaci antivirali che ne inibiscono il funzionamento.

L'EPIDEMIA DI «SPAGNOLA»

Quasi mezzo milione di persone morì di influenza nei soli Stati Uniti nel 1918-1919. In molte città furono proibite le riunioni pubbliche, i mercati del bestiame vennero chiusi e le richieste di bare superarono la disponibilità. Le truppe americane furono inconsapevoli protagoniste di una «guerra biologica» quando portarono la spagnola sui campi di battaglia europei durante la prima guerra mondiale. Il 40 per cento dei soldati imbarcati per l'Europa morì d'influenza, anziché in battaglia. Ma il tempo ha offuscato il ricordo dell'enormità di questo evento nella nostra memoria culturale.

UN OSPEDALE MILITARE A CAMP FUNSTON, nel Kansas, è stracolmo di soldati colpiti da influenza verso la fine della prima guerra mondiale.



ISOTTOTIPI DELL'EMAGGLUTININA - da H1 a H15 - sono stati trovati in varie combinazioni in esseri umani, mammiferi e uccelli. Tutti e 15 sono presenti in questi ultimi, e soprattutto negli uccelli acquatici. Nell'uomo se ne sono individuati cinque, ma H5 e H9 non hanno stabilito linee di discendenza nella nostra specie. Così pure, H4 e H7 sono stati isolati nelle foche, e H4 e H9 nei suini, ma non hanno ancora stabilito linee di discendenza in questi animali. Gli uccelli acquatici di solito non si ammalano a causa del virus, e si ritiene che siano «serbatoi» per tutti i sottotipi del ceppo A.

cesso di deriva antigenica. Nei genomi basati sul DNA, un enzima di correzione tiene sotto controllo il processo di copiatura di un filamento di DNA, individuando e riparando eventuali errori. Il virus influenzale però, come altri virus a RNA, non ha un «correttore di bozze», cosicché gli errori di replicazione non vengono corretti e le mutazioni si instaurano velocemente. Esse possono alterare i siti antigenici in maniera tale che gli anticorpi dell'ospite non riconoscono più il virus.

Le molecole HA e NA sono particolarmente importanti nella deriva antigenica. Quando le mutazioni genetiche puntiformi si sono accumulate nel genoma virale e le proteine HA e NA hanno subito diverse alterazioni, gli anticorpi non le riconoscono più, e la persona può ammalarsi di nuovo. I ceppi influenzali di tipo B sfruttano proprio questo processo per alterare la struttura di queste proteine e sfuggire così al sistema immunitario umano.

Ogni 20 o 30 anni circa, il virus influenzale di tipo A subisce un «trasferimento antigenico». Se paragonassimo la deriva antigenica a un terremoto, il trasferimento equivarrebbe a un terremoto. Questo processo genera un cambiamento immediato e radicale nella glicoproteina HA: durante il trasferimento antigenico, geni di altri sottotipi virali possono rimpiazzare completamente le proteine HA e NA con proteine nuove, mai incontrate dall'ospite. Quando il sistema immunitario dell'uomo non riconosce il nuovo virus, si scatena una pandemia.

Analizzare il trasferimento

L'influenza fu descritta per la prima volta da Ippocrate già nel 412 a.C., e il minuscolo virus ha trascorso i secoli successivi mutando e disseminando la malattia. L'umanità è in cerca di metodi per eliminare la minaccia fin dalla prima pandemia documentata, nel 1580. Eppure, sebbene l'epidemia di spagnola risalga a quasi un secolo fa, non è ancora chiaro perché il ceppo H1N1 del 1918 fosse così aggressivo. I virologi hanno cercato in tutto il mondo campioni del virus che permettessero di svelare i segreti della sua patogenicità, arrivando persino a esumare vittime dal permafrost in Alaska e in Norvegia. Jeffery Taubenberger e colleghi dell'Armed Forces Institute of Pathology hanno studiato cadaveri e frammenti di tessuto polmonare che erano conservati in blocchi di paraffina dal 1918. Con il sequenziamento e l'analisi filogenetica dei frammenti di RNA estratti dal tessuto polmonare, hanno determinato che il virus aveva avuto origine negli uccelli, ma era strettamente correlato a un ceppo che infetta i suini. Lo studio della sequenza totale del genoma potrebbe un giorno svelare il motivo della peculiare virulenza di questo ceppo. Una comprensione più approfondita del genoma del virus e di quello dell'ospite potrebbe essere di aiuto per prevedere quali virus animali possano trasmettersi all'uomo.

Nel 1997, quando il ceppo H5N1 si trasmise dal pollame all'uomo, gli scienziati dell'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) cominciarono immediatamente a indagare sul fenomeno. L'autopsia di due vittime rivelò livelli insolitamente alti di citochine: proteine come l'interferone e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), che regolano l'intensità e la durata della risposta immunitaria. Queste molecole sono la prima linea di difesa dai virus. Fanno parte della risposta immunitaria innata, una reazione non specifica che si scatena contro qualsiasi agente patogeno

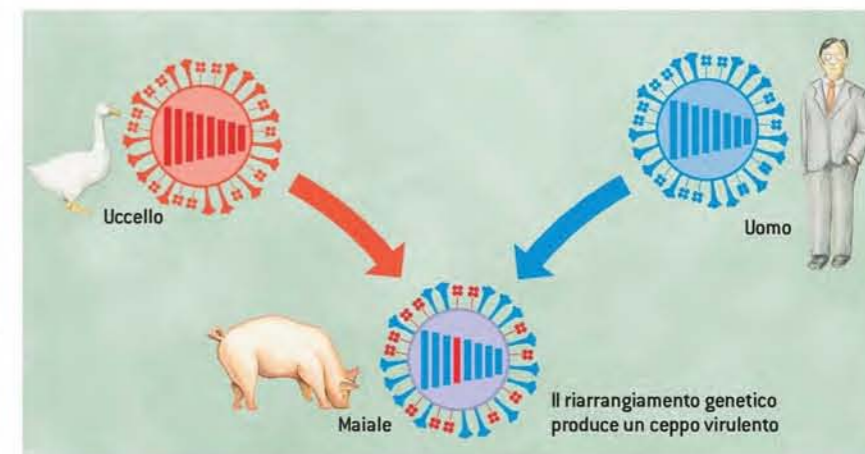
Distribuzione dei sottotipi dell'emagglutinina del ceppo A			
	Uomo	Altri mammiferi	Uccelli acquatici
H1			
H2			
H3			
H4			
H5			
H6			
H7			
H8			
H9			
H10			
H11			
H12			
H13			
H14			
H15			

International Influenza Educational Panel, adattato

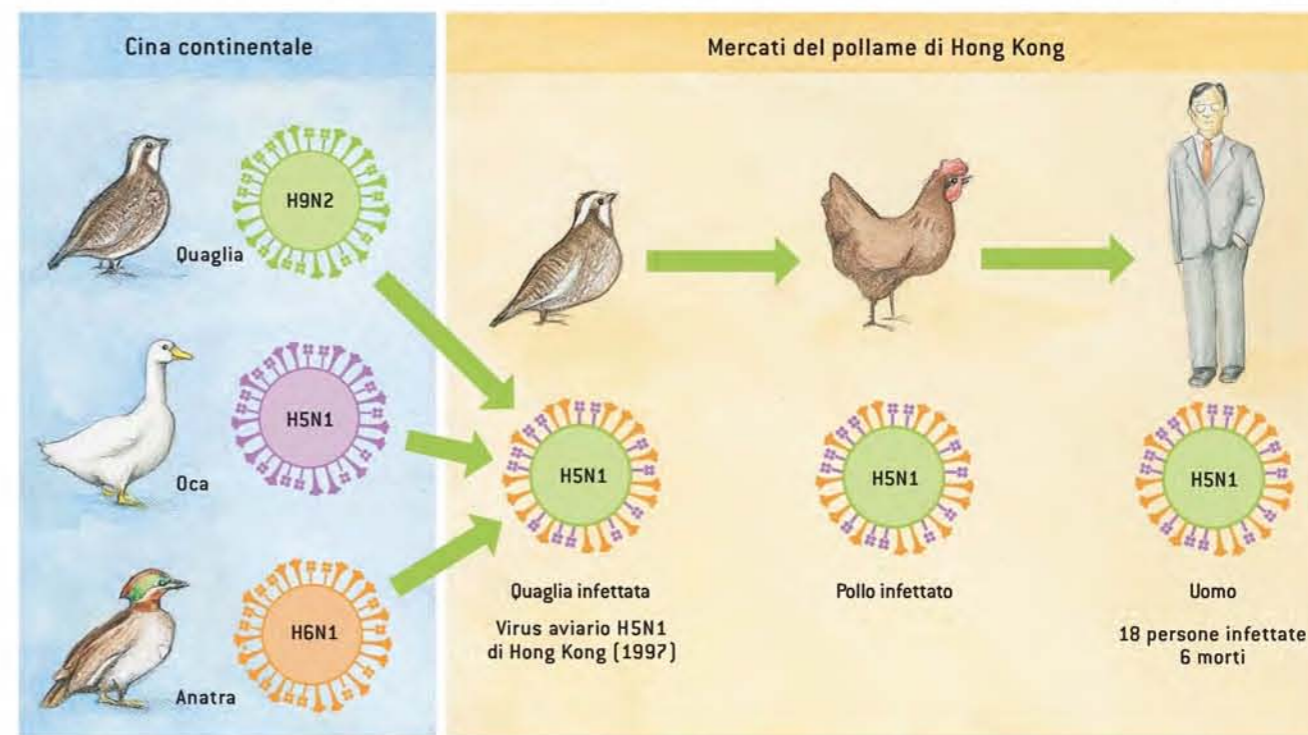
e non richiede un'esposizione preliminare al virus (al contrario della produzione di anticorpi, che, per avvenire, necessita dell'esposizione agli antigeni virali). Studi di macrofagi umani in coltura, eseguiti da Malik Peiris e colleghi a Hong Kong, mostrano che il ceppo H5N1 provoca una produzione eccessiva di citochine che può a sua volta generare una sindrome da shock tossico (con sintomi quali febbre, brividi, vomito e violenti dolori al capo), con esito spesso mortale. Sebbene le citochine riescano a volte a inibire in parte la proliferazione, il virus riesce a sviluppare strategie per vanificare questa risposta immunitaria innata.

È, in effetti, ciò che è avvenuto a Hong Kong. Il virus H5N1 ha trovato un modo per sfuggire all'azione delle citochine. Sang Seo, Erich Hoffmann e uno di noi (Webster) del St. Jude Children's Research Hospital sono riusciti - con l'analisi genetica inversa, una tecnica che parte dalla proteina per arrivare al gene - a identificare un gene che svolge un ruolo cruciale nella trasformazione del virus dell'influenza. La nuova tecnologia offre opportunità di estremo interesse: potrebbe ridurre drasticamente il

SI RITIENE CHE IL TERRIBILE VIRUS H5N1 manifestatosi a Hong Kong nel 1997 sia un prodotto di tre ceppi virali che si trovano rispettivamente in quaglie, oche e anatre allevate nella Cina continentale. Gli uccelli sono tenuti in promiscuità nei mercati del pollame di Hong Kong, una situazione che rappresenta un ambiente ottimale per il riarrangiamento genetico. Studi di sorveglianza su questi mercati indicano che le quaglie sono suscettibili a tutti i ceppi sperimentati di virus influenzali e possono fungere da ospite intermedio fra anatre e polli. Le quaglie possono avere avuto un ruolo importante nella genesi del virus H5N1 che nel 1997 uccise sei persone. Per ridurre la probabilità che emergano altri virus simili, oggi le quaglie sono bandite dai mercati di Hong Kong; tuttavia H5N1 è ricomparso nel 2001, e per la seconda volta in quattro anni si è dovuto sopprimere tutto il pollame nei mercati.



I MAIALI SONO COME RECIPIENTI DI MESCOLOMENTO per i geni delle forme aviaria, suina e umana dei virus influenzali. In essi, i virus degli uccelli e dei mammiferi possono riarrangiare i loro geni e creare nuovi ceppi. Probabilmente hanno svolto un ruolo importante nella storia delle epidemie di influenza.



tempo necessario per la produzione di un vaccino e facilitare la comprensione della patogenicità virale.

Abbiamo rimosso il cosiddetto gene non strutturale (NS) da H5N1 e lo abbiamo inserito in un ceppo virale benigno. Gli esperimenti hanno dimostrato che il virus così trasformato diventava, nei suini, considerevolmente più aggressivo. I maiali infettati dal virus che recava il gene NS erano soggetti a febbre molto più intensa e prolungata, associata a perdita di peso e viremia, rispetto a quelli non infettati da un virus contenente quel gene. Questa osservazione fa pensare che il prodotto del gene NS, la proteina NS1, abbia un ruolo cruciale nel limitare gli effetti antivirali delle citochine. Secondo Adolfo García-Sastre e Peter Palese della Mount Sinai School of Medicine e colleghi, la proteina NS1 sembra ridurre l'espressione dei geni coinvolti nella via molecolare che segnala la liberazione delle citochine.

Il sequenziamento genico rivela che nel gene NS del virus di Hong Kong si è verificata una sola mutazione puntiforme. Il risultante cambiamento di identità di un amminoacido - l'acido

glutammico nella posizione 92 della proteina NS1 - ha prodotto una versione della proteina molto più efficace nell'inibire l'attivazione delle citochine rispetto alla versione normale. È questo il motivo per cui il virus di Hong Kong era molto più aggressivo degli altri virus influenzali: una conseguenza notevole per un cambiamento così piccolo. Queste scoperte potrebbero aiutarci a comprendere l'estrema patogenicità del virus del 1918 e forse suggerire nuovi bersagli per lo sviluppo di farmaci.

Nel 2001 una nuova varietà del ceppo H5N1 è apparsa nei mercati del pollame di Hong Kong, ma questa volta gli animali sono stati soppressi prima che l'infezione potesse trasmettersi all'uomo. Tuttavia un altro genotipo di H5N1 è comparso nel 2002. Questi dati indicano che virus simili al ceppo del 1997 stanno tuttora circolando nella popolazione di uccelli della Cina sudorientale. Stanno riarrangiandosi, e producono nuove versioni di H5N1: non lo stesso virus manifestatosi nel 1997, ma differenti mutazioni che conservano le stesse configurazioni di HA e NA.

Prevenzione e trattamento

Data la natura variabile del virus influenzale, è pressoché certo che esso riesca a sfuggire alla sorveglianza immunitaria. Inoltre i vaccini antinfluenzali preparati in un certo anno potrebbero essere inefficaci l'anno successivo. Sono più di 100 i laboratori dell'OMS in cui si raccolgono e si analizzano costantemente i virus influenzali che circolano nella popolazione umana di tutto il mondo. Dopo aver isolato i virus per effettuare un'analisi antigenica e molecolare, gli scienziati identificano annualmente due ceppi del tipo A e uno del tipo B che hanno le maggiori probabilità di causare epidemie a breve termine. Le industrie farmaceutiche includono poi i tre ceppi nella composizione del vaccino che sarà usato quell'anno. Le persone vaccinate sono quindi protette solo dai ceppi individuati, e non da quelli imprevisibili che potrebbero manifestarsi dopo che l'OMS ha fornito le sue indicazioni.

Anni fa i vaccini antinfluenzali, costituiti da particelle virali intere e non purificate, inducevano febbre e altri sintomi. Oggi la maggior parte delle industrie farmaceutiche prepara vaccini a subunità, che contengono cioè solo specifiche unità proteiche virali. A questo scopo, il virus viene coltivato in uova fecondate di gallina e poi inattivato (in modo che non possa causare infezione) e purificato. Poiché questi vaccini non contengono virus interi, ma solo frazioni purificate, la vaccinazione genera immunità, ma non causa infezione. Il sistema immunitario umano produce anticorpi che attaccano i virus contenenti quelle proteine.

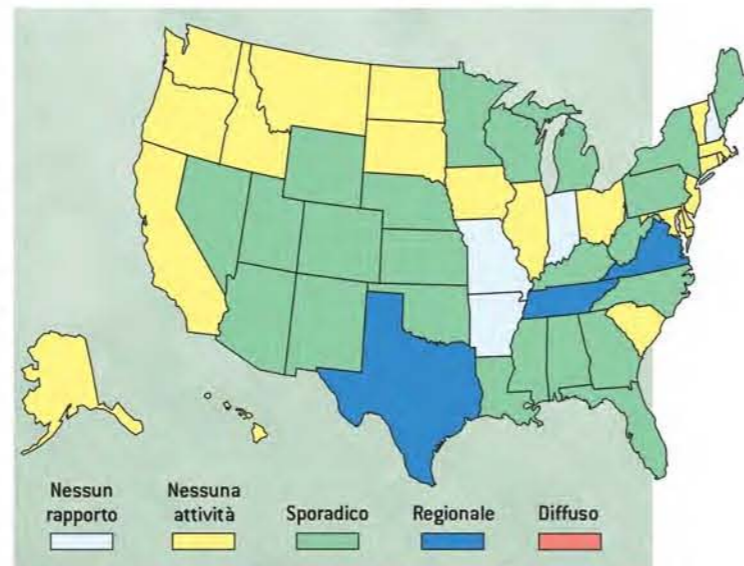
Sono in fase di realizzazione diversi altri tipi di vaccini. Alcuni dati indicano che quelli contenenti virus interi parzialmente neutralizzati potrebbero indurre una risposta immunitaria più duratura rispetto ai vaccini a subunità. Recenti sperimentazioni cliniche effettuate da Robert Belshe della St. Louis University School of Medicine e William Gruber della Vanderbilt University hanno dimostrato che un nuovo spray nasale contenente un vaccino di questo tipo è sicuro ed efficace sia nei bambini sia negli adulti. I vaccini a DNA e quelli preparati con metodi di genetica «inversa» potrebbero anch'essi rivelarsi utili in futuro.

Il modo classico, lungo e laborioso, per creare un virus «seme» per la produzione di un vaccino antinfluenzale è quello di generare una struttura che contenga sei geni di un virus ad alta produttività come H1N1 e due geni (per HA e NA) da ceppi che circolano nella popolazione. Recentemente, però, scienziati del St. Jude hanno scoperto come generare il virus ad alta produttività usando otto plasmidi (molecole artificiali di DNA a duplice filamento, prodotte a partire dall'RNA virale), un sistema che consente la generazione rapida, per riarrangiamento, di virus influenzali A, utilizzabili come base per la produzione di vaccini.

Un altro obiettivo è quello di trovare un modo per accelerare la produzione di vaccini. Quando si manifesta una pandemia, le industrie farmaceutiche devono fabbricare il vaccino il più rapidamente possibile, pur seguendo tutte le procedure per far sì che la sostanza sia sicura ed efficace. Il tempo necessario per produrre, sperimentare e distribuire un vaccino antinfluenzale è di 7-8 mesi: è quindi pressoché impossibile fabbricarne una quantità adeguata durante una pandemia. Nel 1976, di fronte alla minaccia di una pandemia di «influenza suina», le industrie farmaceutiche statunitensi riuscirono a produrre 150 milioni di dosi di vaccino: quanto bastava per l'intera popolazione del paese. Considerando l'aumento demografico e le norme più restrittive riguardo ai farmaci, oggi la produzione del vaccino potrebbe richiedere molto più tempo. Diversi gruppi di studio stanno cercando metodi per velocizzare drasticamente il processo.

Le epidemie influenzali in genere minacciano maggiormente bambini, anziani e soggetti immunodepressi o con malattie croniche. In molti paesi si suggerisce la vaccinazione agli ultracentenari o a chi è suscettibile di contrarre infezioni. Coloro che sono colpiti da influenza hanno un rischio elevato di morire a

L'INCIDENZA DEI CASI DI INFLUENZA NEGLI STATI UNITI è controllata settimanalmente da ottobre a maggio nell'ambito della sorveglianza globale del virus. Fra l'altro, il programma di sorveglianza controlla il tipo di virus circolante, le sue eventuali mutazioni e il suo impatto sulla mortalità. Agli inizi di gennaio i Centers for Disease Control and Prevention di Atlanta hanno riferito che l'incidenza di virus influenzali negli Stati Uniti è aumentata negli ultimi 30 anni, in gran parte a causa dell'invecchiamento della popolazione che facilita la diffusione delle malattie. Qui l'attività virale nella settimana che terminava il 28 dicembre 2002 è mostrata per ogni Stato in base ai rapporti degli epidemiologi dei CDC.



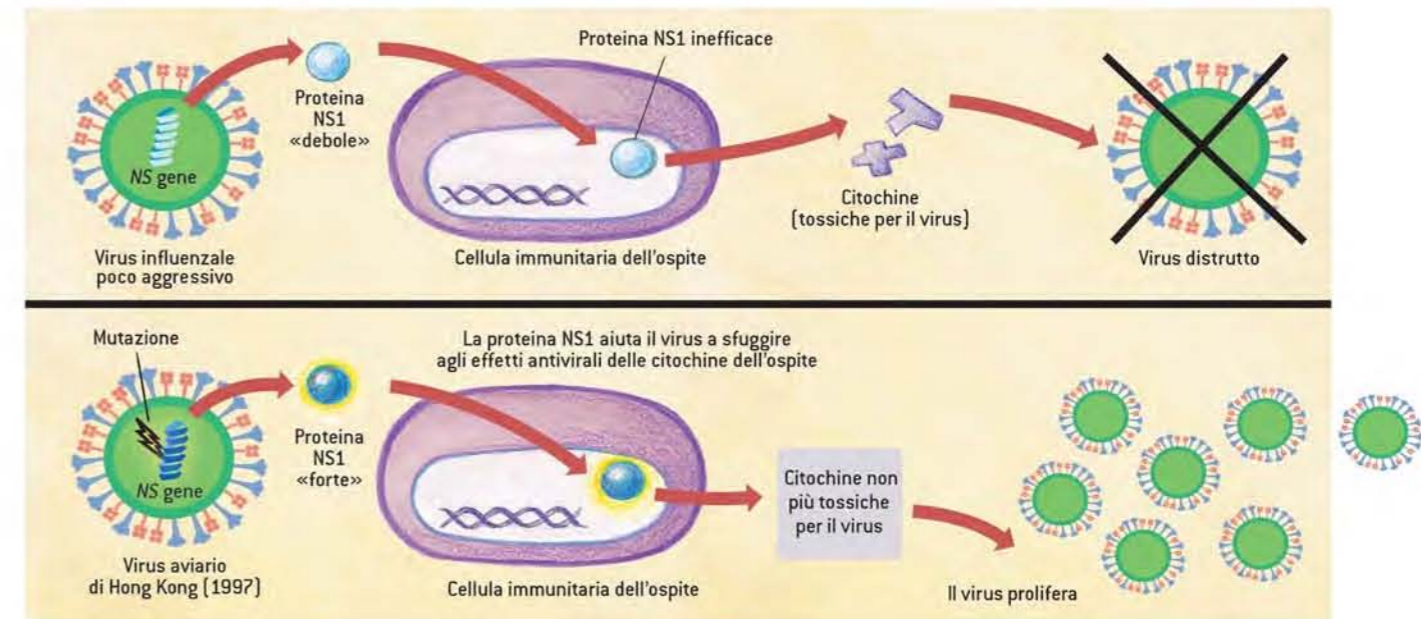
causa di infezioni batteriche polmonari. La polmonite pneumococcica causa ogni anno migliaia di vittime nei soli Stati Uniti; durante una pandemia di influenza la mortalità cresce enormemente. Oggi sono disponibili vaccini che proteggono da quasi tutti i batteri responsabili della polmonite pneumococcica e da altre malattie causate dallo pneumococco.

Per anni, i farmaci antivirali come l'amantadina e la rimantadina sono stati la punta di diamante del trattamento antinfluenzale. Queste sostanze inibiscono il funzionamento della proteina virale M2, che funge da canale ionico. Somministrati in caso di esposizione al virus, questi inibitori della M2 possono aiutare a prevenire l'infezione o, se assunti tempestivamente, ridurre la gravità e la durata dell'infezione. Ma poiché i virus del tipo B non possiedono molecole M2, questi farmaci sono efficaci solo contro il tipo A. Un problema più serio è che tutti i ceppi di virus influenzale acquisiscono rapidamente resistenza nei loro confronti.

Sono state preparate due altre famiglie di farmaci antivirali: sono meno suscettibili di generare resistenza, hanno minori effetti collaterali rispetto agli inibitori della M2 e sono efficaci contro i ceppi A e B. Si tratta degli agenti antineuraminidasi, che bloccano la glicoproteina NA sulla superficie del virus. Quando la NA è inibita, le particelle virali sono incapaci di fuoriuscire dalla cellula ospite per diffondere l'infezione: semplicemente restano imprigionate e muoiono. Se vengono somministrati poco dopo l'infezione, gli inibitori della NA come lo zanamivir e l'oseltamivir possono prevenire efficacemente la replicazione virale.

Prepararsi per una pandemia

Quando la spagnola devastò il mondo, i medici assistettero impotenti i loro pazienti che morivano di polmonite o per altre complicanze. Allora non esistevano antibiotici, vaccini e farmaci antivirali. Oggi però viviamo in un mondo dove i viaggi aerei sono comuni: un turista a Hong Kong può portare il virus dall'altra



CERTE VARIANTI DELLA PROTEINA NS1 possono aiutare il virus influenzale a sfuggire al sistema immunitario. Forme poco aggressive producono una proteina NS1 «debole», che non sembra in grado di proteggere il virus dalle molecole del sistema immunitario, fra cui le citochine (*in alto*). Il virus aviario H5N1 del 1997 che uccise sei persone a Hong Kong sembra fosse particolarmente letale a causa di una mutazione puntiforme nel gene NS che ha dato origine a una versione «forte» della proteina NS1 (*in basso*), tale da consentire al virus di evitare gli effetti antivirali delle citochine.

BIBLIOGRAFIA

- SIMONSEN L., CLARKE M. J. e altri, *Pandemic versus Epidemic Influenza Mortality: A Pattern of Changing Age Distribution*, in «*Journal of Infectious Diseases*», 178, pp. 53-60, 1998.
 WEBBY R. J. e WEBSTER R. G., *Emergence of Influenza A Viruses*, in «*Philosophical Transactions of the Royal Society: Biological Sciences*», 356, pp. 1817-1828, 2001.
 SEO S. H., HOFFMANN E. e WEBSTER R. G., *Lethal H5N1 Influenza Viruses Escape Host Anti-viral Cytokine Responses*, in «*Nature Medicine*», 8, pp. 950-954, 2002.

parte del mondo in poche ore. Che la pandemia sia il risultato di forze naturali o di bioterrorismo, non siamo preparati ad affrontarla. E, purtroppo, un'altra pandemia è inevitabile.

Storicamente, le grandi epidemie si manifestano diverse volte per secolo. Grazie agli sforzi dell'OMS, molti scienziati sono impegnati in studi di sorveglianza del virus influenzale all'interfaccia animale-uomo. E questa sorveglianza probabilmente impedirà una catastrofe nel 1997. In migliaia di laboratori, i virologi stanno cercando di prevedere i movimenti del virus. Capire, per esempio, in che modo una mutazione del virus dell'influenza aviaria gli abbia permesso di sfuggire alla risposta delle citochine significa essere di un passo più vicini a decifrare i processi evolutivi virali e a sviluppare farmaci in grado di combatterlo. Ma anche i metodi più sofisticati e le scoperte più recenti non garantiscono che si riesca a prevedere la prossima pandemia.

L'Asia - e in particolare Hong Kong - è stata identificata come epicentro delle pandemie influenzali. Dopo l'allarme provocato da H5N1 nel 2001, si sono introdotte nuove norme: tutto il pollame deve essere rimosso dai mercati in uno specifico giorno in ciascun mese per ridurre la probabilità di replicazione virale. Meglio ancora sarebbe proibire la vendita di pollame vivo sostituendo

dolo con quella di carne fresca o congelata. Ma i mercati del pollame sono una parte fondamentale dell'economia e della cultura di Hong Kong, sicché è difficile che si pensi di sopprimerli. Verosimilmente, queste tradizioni rimarranno radicate finché un'altra pandemia non costringerà a prendere misure drastiche.

Quando un virus riesce a sfuggire ai controlli della comunità scientifica, può diffondersi in poche ore. Oggi sono una decina le industrie farmaceutiche che producono vaccino antinfluenzale e, anche se le epidemie degli ultimi due anni sono state relativamente benigne, hanno avuto difficoltà a soddisfare le richieste. I vaccini a subunità richiedono mesi di preparazione, e l'industria non potrà produrre un numero di dosi sufficiente per arrestare il corso di una pandemia. Amantadina e rimantadina possono essere utili se il virus non acquisisce resistenza nei loro confronti. Gli inibitori della NA sono l'opzione terapeutica più promettente in caso di pandemia, ma hanno lo svantaggio del costo elevato e delle scorte ridotte. E poi, perché siano efficaci devono essere somministrate poco dopo l'infezione. Alle industrie occorre un anno e mezzo per produrre quantità adeguate di farmaci antivirali. A meno che la fabbricazione e l'immagazzinamento di questi farmaci non inizino con buon anticipo rispetto a una pandemia, non saranno disponibili scorte adeguate di antivirali.

Per prepararsi a una crisi mondiale, l'OMS e i paesi sviluppati hanno messo a punto piani che prevedono il miglioramento dei sistemi di sorveglianza e l'incremento dei programmi di vaccinazione. Un modo per prepararsi all'inevitabile pandemia è vaccinare il maggior numero possibile di persone negli anni in cui le epidemie sono blande; programmi di vaccinazione universali e gratuiti sono forse la risposta migliore a questo problema. Ed è necessario che tutti i paesi mettano a punto simili programmi.

Se oggi scoppiasse una pandemia, gli ospedali sarebbero sovrappiù dal numero di pazienti, tanto più che anche una parte del personale medico si ammalerebbe. La produzione di vaccini rallenterebbe, perché anche molti dipendenti delle industrie farmaceutiche verrebbero colpiti. Le scorte di vaccini, inibitori della M2 e della NA si esaurirebbero rapidamente, lasciando esposta all'infezione gran parte della popolazione. Mentre tutto il mondo spende miliardi di dollari in armamenti, non si investe neppure un centesimo di questa somma per accumulare riserve di medicinali allo scopo di combattere l'influenza. La comunità scientifica ha il dovere di convincere i Governi a prendere queste misure; il costo per i paesi sviluppati sarebbe irrisorio in confronto ai disastri sociali ed economici che accompagnerebbero una pandemia.

La paura che viene dalla Cina

di Jean-Louis Vildé



Kevin Frayer, Canadian Press/AP

L'epidemia di sindrome respiratoria acuta e severa sta scatenando timori in tutto il mondo; ecco come ci si sta organizzando per identificare l'agente responsabile e soffocare il contagio



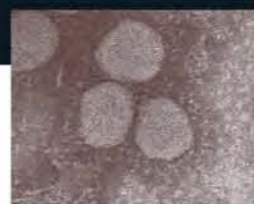
AP Photo/Yun, Jae-hyung

Il 21 febbraio un medico della Cina meridionale fece visita al cognato, residente a Hong Kong. Da cinque giorni il medico accusava un poco di febbre e difficoltà respiratorie, ma questi sintomi non gli impedirono di recarsi in città. L'indomani fu ricoverato in un'unità di cure intensive, dove morì qualche giorno più tardi. Si tratta del primo caso ufficiale nel mondo di SARS (sindrome respiratoria acuta e severa): il secondo è il cognato della vittima. Da allora, questa polmonite atipica si è diffusa nel mondo, e in particolare in Vietnam: all'Ospedale francese di Hanoi circa 30 persone sono state infettate (quattro sono morte) da un malato proveniente da Hong Kong. Questa epidemia ricorda quella influenzale del 1997, quando il virus H5N1 mise in subbuglio le autorità sanitarie di tutto il mondo. Al 15 aprile, si contavano oltre 3.000 casi accertati o probabili di SARS, con 150 decessi. Il tasso di mortalità è circa del cinque per cento. In Francia erano stati segnalati 316 casi sospetti di SARS; di essi, solo cinque sono probabili o accertati. In Italia, invece, vi erano tre casi probabili su 35 segnalazioni, e nessun decesso. L'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS) e numerosi istituti di ricerca di vari paesi sono al lavoro per comprendere la causa - l'eziologia - e il modo di trasmissione di questa malattia, nonché per identificare l'agente patogeno responsabile. La storia comincia in Cina meridionale, nella Provincia del Guangdong, nel novembre 2002, allorché vengono segnalati molti casi inesplicabili di polmonite. Già allora l'OMS aveva intenzione di inviare sul posto una commissione per raccogliere maggiori informazioni, ma si scontrò con il rifiuto delle autorità cinesi, secondo le quali l'epidemia era sotto controllo.

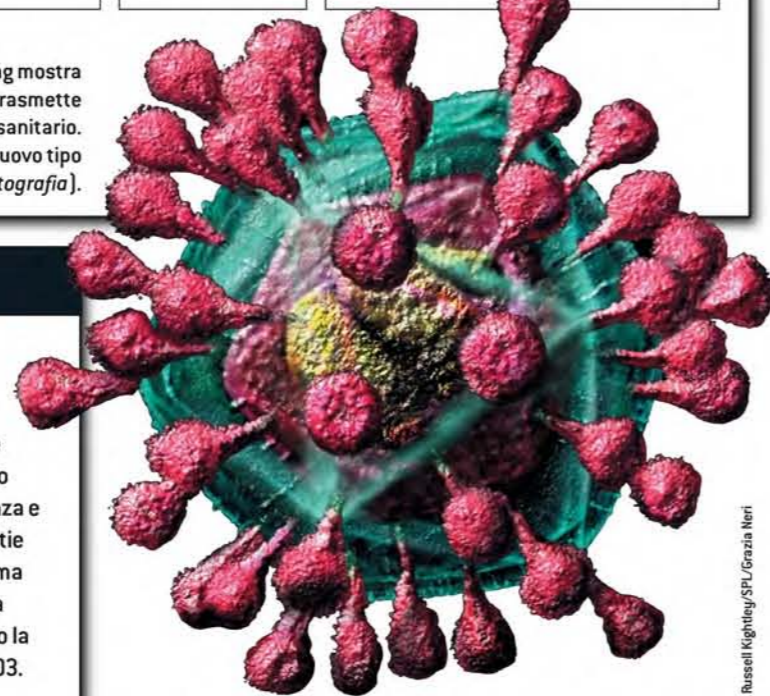
DIPENDENTI DI UNA SOCIETÀ SUDCOREANA preparano le mascherine da inviare ai colleghi delle filiali situate in regioni a rischio di contagio da SARS. Intanto, negli ospedali di Toronto, in Canada (nella pagina a fronte), in attesa che si chiarisca la situazione, sono state sospese quasi tutte le visite ai degenti, e l'uso delle mascherine è obbligatorio in ogni ambiente.

IL PAZIENTE «ZERO»

Ogni anno in tutto il mondo si accendono decine di piccoli focolai di molte malattie infettive. Per evitare che evolvano in epidemie l'OMS ha costruito, con molte istituzioni di ricerca e sanitarie, una rete di controllo per monitorare l'insorgenza di situazioni anomale. Uno dei momenti chiave di questa azione è quello di risalire dai primi pazienti riconosciuti affetti dalla malattia al paziente «zero», vale a dire quello da cui è partito il contagio. Si può così arrivare ai portatori passati inosservati e ai soggetti a rischio, per isolarli e sottoporli a terapia o a misure profilattiche, riuscendo così a ridurre al minimo gli ulteriori contagi.



LA STORIA DEI PRIMI 10 CASI DI SARS a Hong Kong mostra che l'agente eziologico di questa polmonite atipica si trasmette per contatto con persone conviventi o con il personale sanitario. All'origine dell'epidemia sembra esserci un nuovo tipo di coronavirus (nella microfotografia).



Russell Kightley/SPL/Grasia Neri

IN PRIMA LINEA

Sembra una storia d'altri tempi, di quelle a cui non siamo più abituati in un'epoca in cui, parlando di medicina, si pensa subito a multinazionali e sofisticate strumentazioni. Eppure la ricerca e la difesa della salute pubblica non possono fare a meno di persone come Carlo Urbani, che antepone alla passione per la scienza e la dedizione alla medicina. Esperto dell'OMS per le malattie infettive, Urbani è il primo ad avere identificato la SARS, ma nella lotta contro il tempo per arginare la diffusione della malattia è rimasto contagiato dal virus a cui stava dando la caccia. Si è spento a Bangkok, a 46 anni, il 29 marzo 2003.

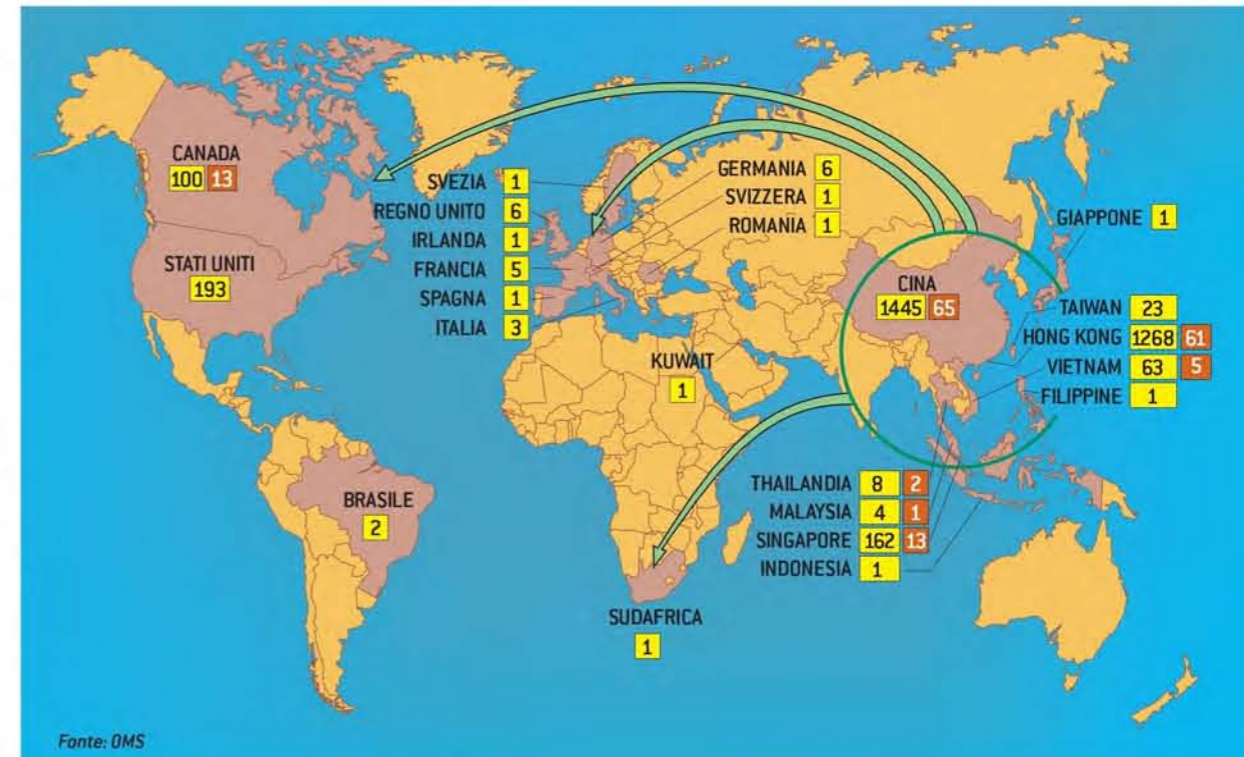


BNA/TC3/AP

Nel febbraio 2003, quando furono segnalati i primi casi a Hong Kong, le autorità di Pechino affermarono, da una parte, che l'agente patogeno in questione era un batterio che provoca polmoniti, *Chlamydia*, e dall'altra che l'antibiotico doxiciclina lo distrugge in modo efficiente. Tuttavia il numero di casi continuò ad aumentare e la malattia valicò le frontiere per raggiungere in breve tempo la quasi totalità del Sud-Est asiatico e il Canada, dove ben presto si registrò il primo decesso. Il 13 marzo l'OMS lanciò un allarme a livello mondiale e, seguita dalle autorità sanitarie di molti paesi, sconsigliò i viaggi in Cina, a Hong Kong e a Singapore. Quali sono i rischi?

La SARS si trasmette tramite le particelle di saliva e gli aerosol emessi dai malati. Inoltre gli studi epidemiologici dimostrano che all'aria l'agente patogeno sopravvive per circa tre ore. Così il rischio di contrarre la malattia è legato a contatti ripetuti con persone infettate oppure oggetti contaminati. L'agente patogeno sarebbe veicolato anche dagli scarafaggi. Il periodo di incubazione dura 2-10 giorni, durante i quali il portatore non è contagioso. Lo diventa però alla comparsa dei primi sintomi: febbre superiore a 38 gradi, brividi, affaticamento generalizzato, dolori muscolari. In seguito compaiono rantoli crepitanti all'inspirazione

LE «VIE DI MIGRAZIONE» (in verde) dell'agente patogeno responsabile della SARS, nonché il numero di casi (quadrati gialli) e di decessi (quadrati arancione) registrati dal 1° novembre 2002 al 15 aprile 2003: in totale, oltre 3.000 casi e 150 decessi. Sotto, un ricercatore dell'Università della California a San Francisco mostra una piastrina in cui sono archiviati tutti i codici genetici virali finora sequenziati: uno strumento che ha consentito di accelerare la ricerca sull'agente patogeno.



Fonte: OMS

L'AUTORE

JEAN-LOUIS VILDÉ dirige il Servizio per le malattie infettive e tropicali dell'Hôpital Bichat-Claude Bernard a Parigi.



Eric Ribberg/AP

ne e all'inspirazione. Le analisi del sangue mettono in evidenza una riduzione della quantità di globuli bianchi, linfociti e piastrine; per giunta, certi pazienti presentano livelli ematici anormalmente elevati di un enzima, la fosfocreatina chinasi, che nelle cellule muscolari serve a sintetizzare molecole energetiche. La sua presenza indica che le cellule muscolari vengono distrutte, liberando il contenuto nel sangue. Ancora non si sa come l'agente patogeno della SARS agisca nei muscoli.

Un virus, ma quale?

Gli esami radiologici mostrano che gli alveoli polmonari e i bronchioli dei pazienti sono pieni di liquido. L'autopsia di due vittime non ha però rivelato necrosi polmonare né accumulo di virus nei polmoni. La morte sarebbe dovuta a una reazione infiammatoria acutissima che provoca edema e ostruzione polmonare, dando origine a un'insufficienza respiratoria. I pazienti sono perciò trattati con corticoidi con proprietà antinfiammatorie, somministrando doxiciclina e ricorrendo alla respirazione assistita. Si prescrive anche ribavirina, che inibisce la replicazione virale: in effetti, l'agente della SARS sarebbe proprio un virus.

Sylvie van der Werf dell'Istituto Pasteur ha analizzato campioni prelevati in circa 30 pazienti dall'équipe medica inviata ad Hanoi. È stato così identificato un nuovo coronavirus (il nome è dovuto alla forma dell'involucro virale), che non appartiene ad alcun gruppo noto della famiglia. Nell'uomo, questi virus possono causare sia raffreddori (e, di rado, polmoniti) sia gastroenteriti e diarre. Inoltre infettano anche altri mammiferi e uccelli.

Tuttavia i primi studi sull'agente della SARS avevano chiamato in causa un metapneumovirus umano, un microrganismo simile ai paramixovirus, famiglia che comprende in particolare il virus respiratorio sinciziale responsabile delle bronchioliti neonatali. Il decorso della SARS richiama quello dell'infezione da metapneumovirus, ma la gravità e il modo di propagazione indicano che si tratterebbe di una nuova variante.

In Canada, dove la malattia ha causato 13 vittime (al 15 aprile), il gruppo di Susan Poutanen a Toronto ha studiato 10 casi: in cinque di essi ha individuato il nuovo coronavirus, e negli altri cinque il metapneumovirus. In quattro pazienti erano presenti entrambi: in certi casi, quindi, l'infezione sarebbe dovuta all'associazione dei due virus, o anche, secondo altre osservazioni, del coronavirus e del batterio *Chlamydia*. Così, rimane incerto il ruolo rispettivo dei microrganismi identificati.

Messa sotto accusa per aver a lungo occultato la crisi, la Cina ha autorizzato un'équipe dell'OMS a recarsi nella Provincia del Guangdong per raccogliere dati epidemiologici. In questa regione, così come a Hong Kong, dove la popolazione non esce di casa senza indossare la mascherina protettiva, la SARS continua a propagarsi rapidamente. Inoltre, si ignora se esistano casi meno gravi che, non individuati, contribuirebbero alla diffusione dell'agente infettivo. La cooperazione mondiale allo scopo di frenare la propagazione della malattia e di mettere a punto un test analitico è oggi senza precedenti.