

il Chirone on line 12.2012

dalla stampa internazionale

Rischi connessi a un uso improprio dei dati che emergono dalle ricerche sul virus influenzale aviario H5N1

Il primo caso di influenza nell'uomo sostenuto dal virus H5N1 risale a 15 anni fa; da allora la malattia ha causato 344 morti su 583 casi segnalati, una mortalità pari al 60%. Malgrado questa sua natura altamente letale, il virus H5N1 è molto raramente trasmesso dai volatili all'uomo e ancor meno frequentemente si trasmette da uomo a uomo. Ciononostante, la possibilità che il virus muti o si ricombini con altro virus dando origine a una potenziale pandemia è una prospettiva preoccupante per la salute pubblica. Non sorprende pertanto che le notizie riportate di recente dalla stampa scientifica, relative alle ricerche di alcuni gruppi tese a realizzare in laboratorio ceppi di virus H5N1 che siano facilmente trasmissibili ai furetti tramite aerosol, abbiano generato un acceso dibattito sulla possibile disseminazione di questi nuovi virus, non solo per una fuga dai laboratori, ma anche e soprattutto per un loro uso improprio a fini terroristici. Le informazioni rilasciate a livello di convegni o pubblicazioni potrebbero permettere a malintenzionati di replicare gli esperimenti e sviluppare e rilasciare nell'ambiente virus pandemici. D'altra parte, non sono pochi i benefici che ricerche del genere possono apportare se condotte correttamente: a) si può ottenere una conferma che un nuovo virus può essere trasmesso per aerosol ad animali che non sono solo di specie aviaria, b) una volta identificata una mutazione, la ricerca può indirizzarsi alla evidenziazione del nuovo virus non solo in focolai della specie aviaria, ma anche umani, c) si può testare l'efficacia delle misure sanitarie (vaccini, antivirali) da porre in atto per contrastare la diffusione di virus potenzialmente pandemici.

Considerati rischi e benefici, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ritiene che ogni novità acquisita sull'argomento non venga sottaciuta, ma resa nota nel nome della trasparenza e della collaborazione, ritenendo che il migliore sistema per contrastare gli eventuali pericoli sia l'acquisizione tempestiva di elementi verso i quali indirizzare in anticipo ogni mezzo possibile di difesa.

*(Editorial (2012) Avian influenza and the dual-use research debate. Lancet Infectious Diseases 12 (3),167
DOI: 10.1016/S1473-3099(12)70035-X)*

Cellule staminali e medicina veterinaria

Negli ultimi 30 anni, lo spettro delle malattie che si incontrano in medicina veterinaria è cambiato notevolmente: da un panorama dominato dalle malattie infettive a una situazione dove gli animali da compagnia vivono più a lungo e soffrono di malattie croniche come osteoartrite o malattia cardiaca. Come in medicina umana, la gestione delle malattie croniche negli animali da compagnia è dominata dall'uso di farmaci mirati ad alleviare i sintomi clinici piuttosto che a curare la malattia. Per superare questa barriera è necessario acquisire conoscenze su come i tessuti sviluppano, si mantengono e si rigenerano quando sono sottoposti a un insulto, sia esso acuto o cronico. Alla base di questi fondamentali meccanismi stanno le cellule staminali; ogni tentativo di utilizzare le

capacità rigenerative di un organismo richiede una completa conoscenza di queste cellule e la loro funzione nel soggetto sano e in quello ammalato.

Cosa sono le cellule staminali? Per lungo tempo sono state considerate cellule archetipe, cioè primitive. La loro capacità di dare origine in modo indefinito a cellule “sorelle” identiche (autoriproduttori) nonché a progenie differenziate le pone sui gradini più alti della scala cellulare. Negli animali, si possono distinguere: a) *cellule staminali embrionali (ESCs)* che sono presenti nella massa cellulare centrale di un embrione e hanno la capacità di differenziarsi in cellule dei tre strati germinali dell’embrione (endoderma, mesoderma e ectoderma), b) *cellule staminali adulte o somatiche (ASCs)* che sono responsabili del mantenimento normale dei tessuti.

- *ESCs (embryonic stem cells)*. A causa del loro stadio primitivo di sviluppo, sono considerate “privilegiate” dal punto di vista immunitario, in quanto non riconoscibili dalle difese immunitarie del recipiente. Ciò significa che la reazione immunitaria di un ospite non impedisce il loro potenziale uso nel trattamento di una malattia. In aggiunta, sono considerate pluripotenti in quanto possono dare origine a endoderma, mesoderma ed ectoderma. La proprietà di autorinnovarsi indefinitamente mantenendo la pluripotenza ha ispirato una serie di ricerche relative al loro potenziale uso nella terapia di diverse malattie, così come nella ricerca sui farmaci e nella terapia genica. La loro scoperta ha aperto molte finestre sulla ricerca suscitando un interesse straordinario che tuttavia è stato oscurato da alcune controversie. Prima fra tutte: nel caso di *ESCs* dell’uomo, la necessità di disporre di embrioni umani è considerata contraria all’etica corrente. Un ostacolo che, tuttavia, non esiste in campo veterinario. Pochi sono tuttavia i successi ottenuti finora con *ESCs* di derivazione animale. Sono state isolate dal gatto, dal cane, dai cavalli, dai suini, dalle pecore, oltre che dai topi e dalle scimmie, ma difficile è risultata finora la loro coltura a lungo termine.

Una semplice quanto rivoluzionaria tecnologia ha reso possibile, di recente, la creazione di cellule *ESC-like*, che vengono chiamate *iPS (induced pluripotent stem)*. La scoperta consiste nella possibilità di indurre, attraverso un’operazione di ingegneria genetica (introduzione di pochi geni nel genoma di cellule adulte), lo stato di multipotente in una cellula già differenziata, riportandola così allo stato embrionale. Le cellule *iPS* sono comparabili a quelle *ESCs* per quanto riguarda crescita e morfologia e sono capaci di differenziarsi in endoderma, mesoderma, ectoderma. L’uso di cellule *iPS* presenta molti vantaggi, primo fra tutti permette di bypassare le restrizioni etiche sull’uso degli embrioni. Senza altro, la scoperta di tali cellule permetterà di accelerare i progressi nella terapia con cellule staminali e gli studi di rigenerazione.

- *ASCs (adult stem cells)*. Sono state descritte per la maggior parte dei sistemi organici, compresi il midollo osseo, il cervello, la pelle e il cuore. In confronto alle *ESCs*, le *ASCs* sono considerate maggiormente multipotenti nel senso che sono capaci di produrre tutti i tipi di cellule per gli specifici sistemi organici da cui esse derivano. L’attivazione e la proliferazione di *ASCs* è il meccanismo più comune che si attiva nella rigenerazione dei tessuti nell’uomo e negli animali e per questa ragione esse offrono un grande potenziale terapeutico. In aggiunta, identificando e propagando popolazioni di *ASCs* tessuto-specifiche si ha la possibilità di realizzare metodiche specializzate utili alla medicina veterinaria nel campo della tossicologia e della farmacologia, ma anche di sviluppare trattamenti specifici per alcune malattie degli animali. Grandi prospettive si aprono per malattie del sangue, del midollo osseo, del fegato e del cuore. Recentemente, un tipo di *ASCs* ha attratto l’attenzione in termini di potenziale terapeutico: sono le cellule staminali mesenchimali (*MSCs*), derivate dal midollo osseo, con sede nel tessuto ricco di connettivo non ematopoietico del midollo, che danno origine all’osso, alla cartilagine, al muscolo, allo stroma del midollo, ai tendini, al grasso o ad altri tessuti. La facilità con cui queste cellule possono essere isolate dal sangue e dal midollo osseo, accoppiata a una potenzialità d’ampio spettro, ha generato un grande entusiasmo in termini di loro capacità a migliorare certe malattie. Per i cavalli e i cani si prospettano nuove strategie terapeutiche nel caso di traumi, malattie degenerative come l’osteoartrite, nonché per lesioni a carico di legamenti o tendini.

(Gattugno-Ho D. et al. (2012) Stem cells and veterinary medicine: Tools to understand diseases and enable tissue regeneration and drug discovery. Veterinary Journal 191 (1), 19-27)

brevia

Effetti dell'esposizione a virus cancerogeni su lavoratori impiegati nell'industria del pollo.

Due recenti ricerche condotte negli USA hanno avuto come obiettivo quello di accertare le possibili relazioni esistenti fra la comparsa di tumori nei lavoratori addetti all'industria del pollo e la presenza nei polli e nei tacchini di virus cancerogeni che in condizioni naturali infettano tali animali, cioè i virus della leucosi/sarcoma aviaria, della reticoloendoteliosi e della malattia di Marek.

Le indagini rilevarono, negli addetti ai macelli di polli, un livello di mortalità per cancro al pancreas, al fegato e ai polmoni tale da far supporre una possibile relazione con l'esposizione a virus potenzialmente cancerogeni.

(Felini M. et al. (2011) *A pilot case-cohort study of liver and pancreatic cancers in poultry workers. Ann. Epid. 21(10) 755-766*)

(Felini M. et al.(2011) *A case-cohort study of lung cancer in poultry and control workers:occupational findings. Occup. Environ. Med. doi:10.1136/oemed-2011-100310*)

Contaminazione da Campylobacter delle carcasse di pollo.

Un'indagine condotta in Belgio in nove macelli di *broiler* ha messo in evidenza la contaminazione da *Campylobacter* nel 51,9% delle carcasse. Il livello di contaminazione variava notevolmente da macello a macello. La prevalenza di *Campylobacter* (ma non la concentrazione) era positivamente associata a un aumento dell'età degli animali.

(Habib I. (2012) *Campylobacter contamination in broiler carcasses and correlation with slaughterhouses operational hygiene inspection. Food Microb. 29 (1), 105-112*)

Un intervento che induce tolleranza immunitaria.

Ogni anno, circa 100.000 persone nel mondo ricevono il trapianto di un organo solido e da quel momento in poi, fino alla morte, esse devono assumere giornalmente un farmaco immunosoppressore per prevenire il rigetto. Buone speranze di poter eliminare la necessità di assumere tale farmaco per tutta la vita derivano da ricerche in atto, secondo le quali sarebbe possibile eliminare la lunga terapia farmacologica ricorrendo alla somministrazione al paziente trapiantato di porzioni di midollo osseo prelevato dal donatore.

(Dolgin E. (2012) *An act of tolerance. Nature Medicine 18, 12-16*)

Trasmissione zoonotica di un rotavirus.

In Danimarca, dalle feci di due persone adulte colpite da diarrea, che vivevano nella stessa area, fu isolato un raro ceppo di rotavirus (G8P). Sottoposto a un'analisi filogenetica approfondita, il ceppo isolato risultò possedere caratteristiche identiche a quelle dei rotavirus di origine bovina e caprina. Le strette relazioni genetiche con questi rotavirus animali suggeriscono che il ceppo umano G8P possa essere stato acquisito tramite una trasmissione zoonotica diretta. [In precedenza, il ceppo G8P è stato isolato da bovini in India e Giappone. ndr.]

(Midgley S.E. et al.(2011) *Suspected zoonotic transmission of rotavirus group A in Danish adults. Epid. and Infec. doi: 10.1017/S0950268811001981*)

Il veterinario e gli abusi in ambito domestico o su animali.

L'associazione scozzese dei medici contro la violenza (MAV= *Medics Against Violence*) ha lanciato un'iniziativa (DAVI= *Domestic Abuse Veterinary Initiative*) che si propone di invitare i veterinari a identificare e ad agire allorché rilevano abusi in un ambito domestico o su animali. L'iniziativa prende esempio da simili campagne già messe in atto in campo medico che hanno permesso di rilevare l'esistenza di legami tra gli abusi perpetrati su bambini o su adulti vulnerabili e su animali. Le relazioni che si stabiliscono tra veterinario e cliente pongono il veterinario in una posizione ideale per rilevare e riferire comportamenti anomali in persone e creare quel clima di confidenza necessario per aprire l'animo di un cliente abusato in cerca di aiuto.

(Anonimo (2012) *Tackling abuse in animals and people. Vet. Rec. doi:10.1136/vr.e3262*)

Verso un vaccino influenzale universale.

Nell'ambito di una serie di ricerche aventi come obiettivo la possibilità di allestire un vaccino universale contro l'influenza, è stato rilevato che un vaccino antiinfluenzale contro il virus pandemico 2009 H1N1 era in grado di stimolare, negli individui vaccinati, la produzione di anticorpi non solo contro il ceppo H1N1, ma anche contro altri ceppi di virus influenzale, tra cui H5N1 e H3N2. Questa eccezionale cross-reattività apre la prospettiva di poter un giorno allestire un vaccino antiinfluenzale universale, evitando la

necessità di preparare un nuovo vaccino all'aprirsi di una nuova stagione influenzale, per rispondere rapidamente a nuove mutazioni virali.

(*Gui-Mei Lia et al. (2012) Pandemic H1N1 influenza vaccine induces a recall response in humans that favors broadly cross-reactive memory B cells. PNAS doi:10.1073/pnas.1118979109*)

Una nuova proteina prionica altamente neurotossica. Ricercatori americani hanno identificato una singola proteina prionica capace di indurre morte neurale, come avviene nella "mucca pazza". Essa è neurotossica in vivo e in vitro, monomerica, a configurazione α -elicoidale e almeno 10 volte più letale delle specie più grandi di prioni. Il concetto di singola molecola tossica (monomero) urta con il concetto prevalente che nelle malattie da prioni il danno neurale sia legato alla tossicità di aggregati di proteine prioniche (oligomeri). La nuova forma particolarmente tossica di proteina prionica, definita TprP, è in grado di causare danni neurali di diverso tipo, fra cui apoptosi (morte cellulare programmata), autofagia (autodigestione di componenti cellulari) e un quadro molecolare significativamente simile a quello che si osserva nel cervello degli animali infettati da prioni.

(*Zhou M. et al. (2012) Highly neurotoxic monomeric-helical prion protein. Proc. Nat. Acad. Sci. 109 (8) 3113-3118*)

Linfoma gastrointestinale nel cane e nel gatto. La presenza di un linfoma intestinale deve essere sospettata in animali con un'anamnesi che riveli una storia acuta o

prolungata di sintomi correlati al tratto gastrointestinale. Ai fini diagnostici, utile risulta l'impiego degli ultrasuoni per verificare lo spessore delle pareti intestinali, la presenza di masse anomale relative all'intestino, il coinvolgimento di vari organi o una linfadenopatia addominale. Sulla base dell'esito si potrà intervenire con la laparotomia, la laparoscopia o l'endoscopia, al fine di ottenere campioni idonei a un'esame istologico.

(*Gieger T. (2011) Alimentary lymphoma in cats and dogs. Vet. Clin. N.A.:small anim. pract. 41 (2), 419-432*)

Contro la ricerca scientifica su animali. Alcuni di coloro che fanno delle leggi di protezione degli animali la loro bandiera vengono visti come attivisti. Tuttavia, i più rifiutano tale etichetta pur avanzando per gli animali molti dei diritti di cui gode l'uomo. I c.d. animalisti chiedono a gran voce un più diretto impegno nel fissare quelli che devono essere riconosciuti come diritti degli animali, almeno di quelle specie più sofisticate dal punto di vista cognitivo. Nessuno pensa che gli orango debbano avere il diritto di votare, ma alcuni non vedono la ragione per cui le scimmie non debbano avere diritti simili a quelli di una persona in coma. Se questi concetti dovessero imporsi, impensabili sarebbero le ripercussioni su chiunque lavori con gli animali, scienziati inclusi.

(*Miller G. (2011) Animal rights. The rise of animal law. Science 332 (6025), 28-31*)

Purtroppo gli animali superiori hanno una capacità e una tendenza a combinar disastri direttamente proporzionale alla loro intelligenza.

Konrad Lorenz