



Quel virus vuol farci fare la fine dei polli

È noto come H5N1: ha già ucciso milioni di uccelli. E ora che è avvenuto il primo contagio da uomo a uomo fa ancora più paura. Allarmismo o realtà?

DI GIORDANO STABILE
ED EUGENIA TOGNOTTI



Dall'animale all'uomo

Il virus responsabile dell'influenza aviaria. Finora ha infettato 54 persone e ne ha ucciso 41. In alto, misure di sicurezza anti-contagio in una macelleria di Bangkok, in Thailandia

Segnatevi da qualche parte questa sigla: H5N1. Potrebbe diventare il protagonista del prossimo film catastrofista hollywoodiano, del tipo *Ebola*, tanto per capirci, dove un pugno di medici coraggiosi lotta contro un nemico invisibile e inarrestabile. Oppure potrebbe diventare un incubo vero. Poco probabile. Molto poco probabile. Ma tant'è: nel mondo scientifico, tra virologi e infettivologi, qualche inquietudine comincia a circolare.

L'H5N1 è meglio conosciuto come virus dei polli. Finora ha ucciso, «soltanto», qualche milione di volatili e una quarantina di essere umani, soprattutto nel Sud-est asiatico. Ma l'H5N1 è il candidato con più possibilità di dar vita a quello che in gergo si chiama una chimera: un virus nato dall'incrocio tra un ceppo comunemente diffuso nell'uomo, come quello dell'influenza, e un altro che attacca solo gli animali. Contagioso come il primo e letale come il secondo.

Da questo evento, che i virologi chiamano con freddezza «riassortimento», potrebbe scaturire un'epidemia influenzale capace di far ammalare fino al 60 per cento della popolazione umana. Una pandemia. Come quella, la famigerata Spagnola, che tra il 1918 e il 1919 uccise oltre venti milioni di persone in tutto il mondo (vedi articolo a pagina 54).

Siamo in attesa della prossima. E gli occhi sono puntati proprio sull'H5N1. «Per capire il perché dobbiamo fare qualche passo indietro e ricostruire la storia di questo virus davvero originale», spiega Alessandro Re-

mo Zanetti, direttore dell'Istituto di Virologia all'Università Statale di Milano. «L'H5N1 è una vecchia conoscenza; venne isolato per la prima volta nel 1961 in Africa, nelle rondini di mare. Nel 1997, a Hong Kong furono i primi casi di contagio umano: diciotto persone infettate, sei morti. Poi c'è stata una breve apparizione nel 2000. Infine, tra la fine del 2003 e l'inizio del 2004, abbiamo assistito alla sua esplosione, soprattutto in Thailandia e Vietnam, con centinaia di milioni di polli morti o abbattuti e 54 casi di contagio nell'uomo; 41 di queste persone sono decedute, con una letalità del 76 per cento».

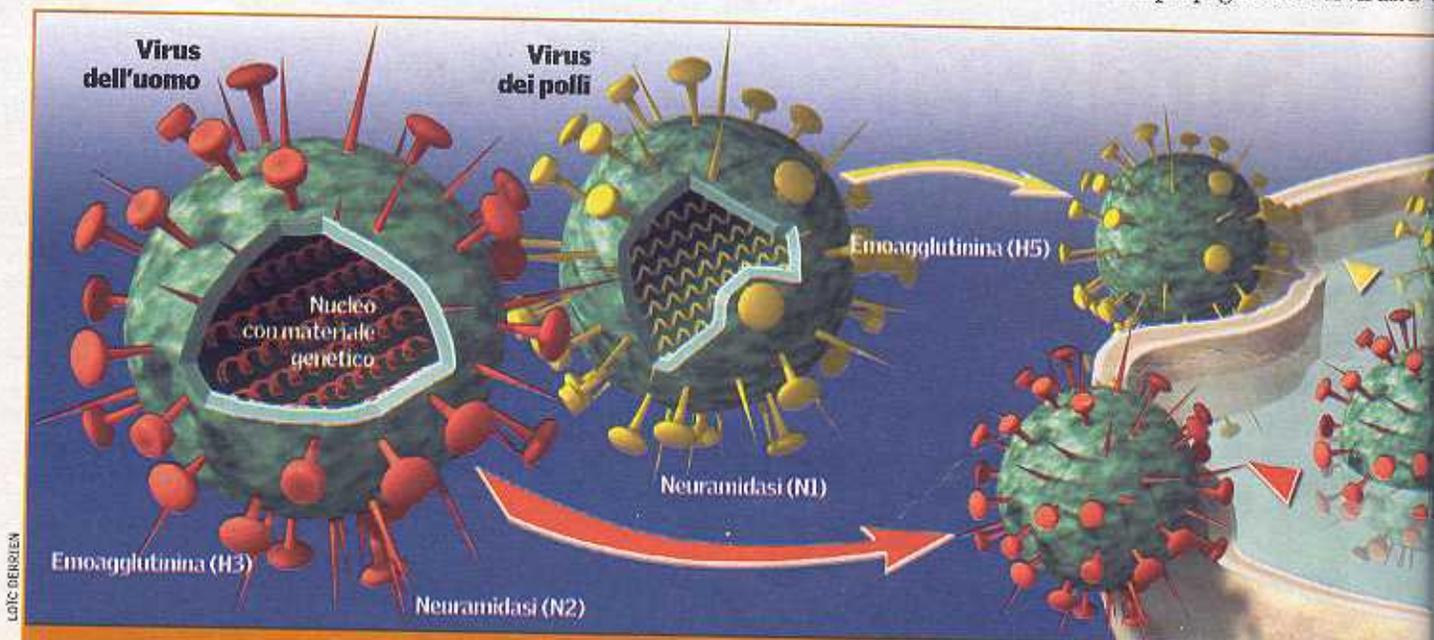
Ed ecco il primo motivo di preoccupazione: l'H5N1 è un virus che non dà scampo. Nei polli la letalità è del 100 per cento.

Tra quattro giorni, dal 23 al 25 febbraio, vertice di Fao e Oms in Vietnam per affrontare la crisi mondiale

Il virus è capace di riconoscere, nei volatili, una molecola (l'acido sialico alfa 2,3) presente sulla superficie delle cellule di tutti gli organi, mentre i normali virus dell'influenza attaccano solo le cellule polmonari.

e sono quindi meno invasivi e pericolosi.

La cattiva notizia, per noi umani, è che anche sulla superficie delle nostre cellule c'è l'acido sialico alfa 2,3, sebbene in quantità molto minori. La buona notizia è che tutte le altre condizioni, soprattutto la temperatura corporea, più bassa di quella degli uccelli, non sono favorevoli alla propagazione del virus. E



Come nasce una chimera Il primo passo è l'incontro di un virus influenzale umano (H3N2, in arancione) con uno dei polli (H5N1, in giallo). Può accadere sia nell'uomo che nei suini: le loro cellule hanno sia recettori per la proteina H3 del virus umano sia la proteina H5 di quello aviario. Nella cellula (qui sopra) i virus si frammentano liberando il genoma: 8 segmenti, due per le proteine H e N (emoagglutina e neuramidasi) e sei per le proteine di replicazione.



LE PAROLE PER CAPIRE

Antibiotici Medicinali, originati da funghi o batteri, in grado di distruggere o bloccare le infezioni batteriche.

Antivirali Farmaci che contrastano l'azione dei virus.

Dna Sigla di *DeoxyriboNucleic Acid* (acido desossiribonucleico): il supporto fisico grazie al quale gli organismi conservano e riproducono le informazioni genetiche.

Epidemia Dal greco *epi* (sopra) e *demòs* (popolo): quindi, letteralmente, «ciò che sta sopra il popolo», un'infezione che ha cause esterne e si diffonde tra la popolazione.

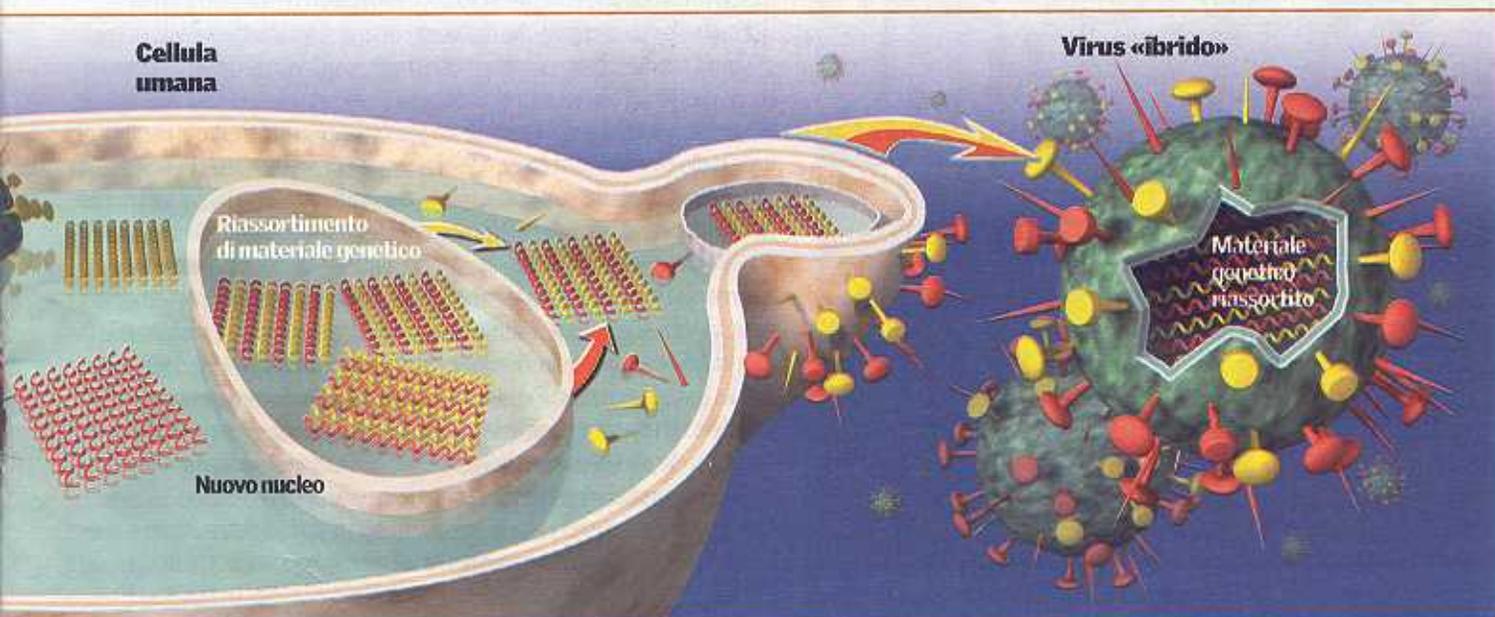
Letalità Rapporto tra numero di morti per una data malattia e numero di persone affette da quella malattia.

Mortalità Rapporto tra numero di decessi in una popolazione e numero dei suoi componenti.

Pandemia Dal greco *pan* (tutto) e *demòs* (popolo): epidemia a larghissima diffusione senza limiti di regione o continente.

Rna Sigla di *ribonucleic acid* (acido ribonucleico), è la seconda molecola, dopo il Dna, che gli organismi viventi utilizzano come supporto fisico delle informazioni genetiche. Negli organismi complessi l'Rna viene usato per «copiare» i geni prima di tradurli in proteine. Solo i virus utilizzano l'Rna, e non il Dna, per trasmettere i geni alla discendenza.

Virus Tra le più piccole particelle viventi, misurano tra i 20 e i 300 nanometri (milionesimi di millimetri). Sono formati da un nucleo interno costituito da acido ribonucleico e una capsula che lo protegge. Per moltiplicarsi hanno bisogno di una cellula ospite, quindi infettano altri organismi viventi. ■



Nella cellula umana si duplicano i segmenti di tutti e due i virus: il materiale, in questo caso, si può mescolare, dando origine a virus «ibridi» (sulla destra). Gli scienziati temono soprattutto un ibrido che conservi i segmenti per codificare le proteine superficiali H5 e N1 (che permettono al virus di infettare le cellule umane) e gli altri sei segmenti umani. Il nuovo virus potrebbe moltiplicarsi nell'uomo e diffondersi rapidamente attraverso secrezioni polmonari

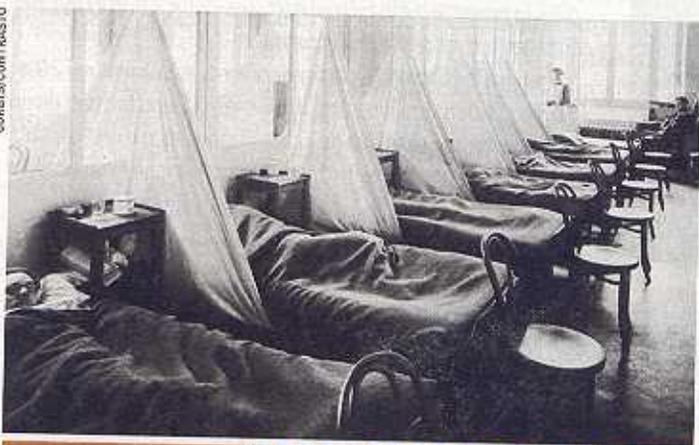
DALLA SPAGNOLA ALLA RUSSA: STORIA DEL PIÙ GRANDE NEMICO DELL'UMANITÀ

Un fantasma si aggira tra gli scienziati, la pandemia

Eugenia Tognotti

Il dubbio, a questo punto, non è sul se, ma sul quando arriverà la prossima pandemia influenzale, l'undicesima negli ultimi due secoli. Sei hanno attraversato l'Ottocento, 1800-1801 / 1837 / 1843 / 1857 / 1874 / 1889-91 e quattro, di diversa gravità, il secolo scorso: la Spagnola (1918-19), l'Asiatica (1957), la Hong Kong (1968), la Russa (1977). Una quinta che stava per esplodere a Hong Kong nel 1997 fu bloccata in tempo, grazie alle draconiane misure prese dalle autorità sanitarie che ordinarono lo sterminio di un milione e mezzo di polli nel giro di 24 ore. Disinnescata per quell'anno, la bomba non ha cessato di rappresentare una minaccia, legata al ceppo comparso allora sulla scena per la prima volta. Isolato dal primo dei diciotto colpiti dall'influenza, un bimbo, quel virus - tipo A, sottotipo H5N1 -, avevano constatato stupiti i virologi, era del tutto identico a quello che aveva decimato i polli in alcuni allevamenti di Hong Kong. Non era mai accaduto prima che infettasse gli esseri umani e senza l'intermediazione - per così dire - del maiale, nel quale avviene il cosiddetto «riassortimento» tra ceppi aviari e umani.

CORBIS/CONTRASTO



Britto precedente

Soldati americani colpiti da Spagnola in un ospedale militare francese, alla fine del 1918. A destra, polli destinati a essere abbattuti in Vietnam



KIM CHEUNG/REUTERS/CONTRASTO

Da allora, cioè da quel 1997, il temibile virus che ha compiuto il «salto di specie» è tra noi e rappresenta la fonte di maggior pericolo di una nuova influenza pandemica. Il suo fantasma fa capolino nelle più prestigiose riviste scientifiche internazionali che pubblicano i risultati di ricerche sull'evoluzione dei genotipi e dei virus simili a quello del 1997 che continuano a circolare nel sud-orientale, dove uomini, polli e maiali vivono in promiscuità. Con il nome esplicitamente evocato, dietro le interviste a virologi, infettivologi, riciclatori, esperti di sanità pubblica, responsabili di organismi internazionali e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. Si staglia, minaccioso, dietro l'orribile stillicidio delle notizie che annunciano l'ennesima morte provocata dall'influenza aviaria.

Non si tratta di grandi numeri, e tuttavia, per quello che rappresenta, quelle poche decine di morti suscitano paura e allarme. Giustificati se si considerano le specificità della malattia: l'alta mortalità in soggetti giovani, per esempio, una sinistra caratteristica della Spagnola. E che dire della letalità

Esiste una sinistra caratteristica che unisce virus aviario e influenza Spagnola: l'alto numero di vittime tra i giovani

che supera il settanta per cento. Per trovare tassi simili bisogna guardare indietro nei secoli, alle epidemie di peste bubbonica o, ai giorni nostri, alla febbre emorragica che si trasmette tramite contatto diretto con animali infetti. In queste settimane, i dati epidemiologici e di laboratorio hanno messo in campo nuovi motivi di inquietudine.

Finora c'era la certezza che l'influenza aviaria si trasmettesse solo dall'animale all'uomo, attraverso un contatto molto stretto con l'animale infetto, anche indirettamente, con polveri di escrementi al suolo o materiali provenienti dalla lavorazione di carne cruda. Ma ora, anche questa sembra crollare di fronte ai risultati di uno studio che dimostra come una giovane donna vietnamita, che non aveva avuto alcun contatto con polli, è morta per l'influenza aviaria, nel settembre scorso, dopo aver assistito la figlia vittima dello stesso male. Per il momento non sembra che il virus abbia «imparato» a trasmettersi con facilità da un animale a un uomo. Ma il gran libro della natura - nonostante gli straordinari progressi della scienza - ha ancora molte pagine da decifrare. Un fatto è certo: quel che è successo in Asia è un'epidemia aviaria senza precedenti e di cui forse non si conosce del tutto l'estensione. Più questa è grande e più, naturalmente, aumenta la possibilità di una pandemia umana. Le autorità sanitarie vigilano, la comunità scientifica segue l'evoluzione del virus e nei laboratori di mezzo mondo si lavora - in una corsa contro il tempo - per mettere a punto un vaccino. La pandemia più annunciata della storia è una sfida alla capacità di previsione e di intervento degli organismi sanitari nazionali e internazionali. ■

L'ultima crisi, che stava per esplodere a Hong Kong nel 1997, fu bloccata in tempo dalle autorità sanitarie con lo sterminio di un milione e mezzo di polli



infatti, finora, l'H5N1 ha colpito solo persone a stretto contatto con animali malati.

«Tutti i virus influenzali hanno negli uccelli il loro serbatoio naturale di riproduzione, dove si possono sempre originare, attraverso mutazioni genetiche o riassortimenti, nuovi ceppi in grado di aggredire anche i mammiferi e quindi l'uomo», spiega il professor Zanetti. «Ma bisogna distinguere bene tra mutazioni e riassortimenti. Le mutazioni genetiche avvengono in continuazione e provocano piccoli cambiamenti che danno origine ai virus influenzali che ogni anno ci attaccano. Il riassortimento, invece, è un evento molto più raro: accade quando, all'interno dello stesso organismo, si ritrovano due virus diversi che ricombinano parte del loro genoma, scambiando frammenti di Rna, e danno origine a un ceppo completamente diverso».

Il caso più temuto è la combinazione tra un virus aviario, come l'H5N1 appunto, e uno influenzale umano. Evento possibile se, per esempio, una persona ammalata di influenza entrasse in contatto con animali infettati dal virus dei polli. Per questo, il ministero della Salute ha raccomandato a tutti quelli che lavorano in allevamenti di volatili di vaccinarsi contro l'influenza. «Ma il riassortimento potrebbe avvenire anche in un animale», spiega Zanetti. «Soprattutto nei suini. I maiali, infatti, sono per certi aspetti simili a

noi, e possono contrarre sia il virus influenzale che quello dei polli: vengono chiamati per questo "animali ponte". E un virus ricombinato potrebbe diffondersi dagli allevamenti suini all'uomo».

A questo punto saremmo a un passo dalla pandemia. Tutto dipende dalla contagiosità del nuovo ceppo. Se fosse alta, come quella del normale virus dell'influenza, sarebbe impossibile fermarlo. L'H5N1, che è estremamente contagioso tra i polli, per ora si è dimostrato molto meno aggressivo nei confronti degli uomini. Ma, pochi giorni fa, si è diffusa la notizia del primo contagio interumano. Il caso, descritto dal *New England Journal of Medicine*, è quello di una mamma che ha curato la figlia ed è stata infettata, senza

I primi passaggi da uomo a uomo potrebbero essere il segno che il virus dei polli comincia a modificarsi

mai venire in contatto con volatili malati.

«Va detto», precisa il professor Zanetti, «che in questi casi i margini di errore e approssimazione sono sempre molto alti. Adesso si sta valutando un altro caso, in una famiglia in Vietnam, ma non abbiamo certezze. Potrebbe comunque essere il segno che il virus comincia ad adattarsi all'organismo umano e riesce a passare da una persona all'altra. Ma queste piccole mu- ▶

Salvare anche loro

Profilassi aviaria in un allevamento in Indonesia. Molti Paesi asiatici stanno studiando un vaccino contro il virus dei polli. La Cina ha annunciato di averne già sviluppato uno

tazioni non sono ancora la nascita di un nuovo ceppo, quello che potrebbe dare origine a una pandemia».

La notizia, comunque, ha messo in allarme le autorità sanitarie di tutto il mondo. Il Vietnam ha organizzato in tutta fretta, con l'aiuto dell'Oms e della Fao, un convegno internazionale (si terrà dal 23 al 25 febbraio a Ho Chi Minh City) per affrontare il problema. E le case farmaceutiche cominciano a studiare i rimedi. I francesi della Sanofi-Aventis lavorano sulle proteine H5 e N1 e sugli anticorpi che si formano in loro presenza. In Italia, ha annunciato la casa farmaceutica americana Chiron, sta per essere sperimentato un vaccino contro l'influenza aviaria. In Cina sarebbe già stato sviluppato: lo ha reso noto il *China Daily* lo scorso 7 febbraio.

Tutto risolto? Il fatto è che le proteine H5 e N1 sono molto mutevoli. E una variante virale sarebbe probabilmente tanto diversa dall'attuale H5N1 da rendere inutili i vaccini congegnati adesso. «Dovremo svilupparli dopo che il virus ricombinato avrà fatto la sua comparsa», conferma Zanetti. «Una corsa contro il tempo. Con gli attuali mezzi di trasporto di massa, la pandemia impiegherebbe solo poche settimane a diffondersi in tutto il mondo».

Altro problema: ammesso di trovare rapidamente il vaccino, anche se tutte le case farmaceutiche del mondo si mettessero a produrlo, avremmo a disposizione circa 300 milioni di dosi in un anno. E ne servirebbero miliardi. «Le previsioni in questi casi sono sempre aleatorie», precisa Zanetti, «ma si calcola che una pandemia potrebbe colpire più della metà della popolazione mondiale, quindi oltre tre miliardi di persone». Se pensiamo che nel 1918 gli abitanti della Terra superavano di poco il miliardo e morirono di influenza Spagnola oltre venti milioni di persone, siamo di fronte all'orrore, almeno ipotetico.

«Piano con i numeri, però», ribatte il professore. «Nel caso della Spagnola va tenuto conto che usciva da una guerra spaventosa, molte popolazioni erano debilitate dagli stenti. E poi non avevamo a disposizione gli antibiotici: non servono contro i batteri, ma bloccano le infezioni batteriche, chiamate comunitarie, che spesso accompagnano l'influenza. Se non curate, possono provocare molte morti. Poi, rispetto a ottant'anni fa, la scienza medica ha sviluppato farmaci antivirali capaci di rendere meno aggressiva l'infezione e ridurre i sintomi».

FARMACI PER FRENARE LA DIFFUSIONE

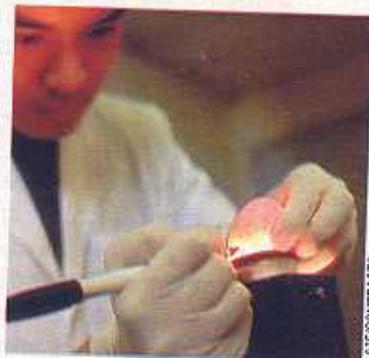
Ci sono due tipi di antivirali. Alcuni bloccano e rallentano la proliferazione del virus una volta entrato dentro le cellule. Sono già stati testati contro l'H5N1 nei topi, con scarsi risultati. Altri, invece, bloccano le proteine N, le neuramidasi, quelle che permettono la nascita del virus dopo che si è moltiplicato all'interno delle cellule. «In questo modo la propagazione è bloccata, o almeno rallentata», spiega Zanetti. Con i nuovi farmaci, la durata dell'infezione nei topi può essere ridotta a sole 24 ore.

Ma anche gli antivirali di questo tipo - l'olzetamivir e lo zanamivir - non sono la soluzione definitiva. La loro capacità di trasformare un'influenza letale in un banale raffreddore è ancora da dimostrare. E le neuramidasi possono dar luogo a mutazioni, come il resto del virus, e sviluppare resistenze ai farmaci. «Il problema», conclude Zanetti, «è che non ci troviamo di fronte a un virus come l'Aids, di cui possiamo contenere il contagio attraverso comportamenti corretti e informazione adeguata. I virus influenzali si trasmettono per via aerea: non possiamo smettere di respirare». «Davvero arriverà la temuta prossima pandemia, ma non resterà che sperare nel lavoro frenetico dei laboratori farmaceutici di tutti i continenti. E, anche se solo momentaneamente, trattenere il fiato. ■ G.S.

ANCHE L'ITALIA STA PREPARANDO IL SUO PIANO DI EMERGENZA

In caso di pandemia, l'arma più efficace per difendersi è l'organizzazione e la prevenzione. Per questo tutti gli Stati europei hanno già preparato piani di emergenza. Al ministero della Salute esiste un sottocomitato scientifico che esamina la situazione epidemiologica internazionale e valuta il rischio che si manifesti una pandemia da virus H5N1. Il sottocomitato, con la collaborazione delle Regioni e altre istituzioni, sta ora aggiornando il Piano nazionale per una eventuale Pandemia (Pnep).

Le misure previste sono prima di tutto vaccinazione o, in mancanza di vaccino, trattamento con farmaci an-



LAIF/CONTRASTO

antivirali delle fasce di popolazione più deboli (anziani e bambini) o strategiche: medici, forze dell'ordine, personale necessario a garantire la continuità del funzionamento dei servizi indispensabili (alimentazione, energia). I laboratori dell'Istituto superiore di sanità e nel Centro interuniversitario di ricerca sull'influenza (Genova) sono quelli di riferimento per la diagnostica dei virus a sospetta origine aviaria. Gli ospedali Sacco di Milano e Spallanzani di Roma fanno invece da riferimento per il ricovero di casi sospetti, soprattutto di viaggiatori provenienti dalle aree colpite. ■