

GIORNATA DI STUDIO SU MALATTIE DA PRIONI E NEURODEGENERAZIONE

Laurea Honoris Causa al Professor Adriano Aguzzi

Giuseppe Marruchella

Università degli studi di Teramo, Facoltà di Medicina Veterinaria,
Dipartimento di scienze biomediche comparate

Atre anni esatti di distanza da una serie davvero entusiasmante di seminari sulla biologia dei prioni, il Professor Adriano Aguzzi è tornato a far visita alla Facoltà di medicina veterinaria dell'Università degli studi di Teramo. L'occasione è coincisa con il conferimento allo stesso Professor Aguzzi della Laurea *honoris causa* in Medicina veterinaria.

La cerimonia, svoltasi lo scorso 13 dicembre, ha avuto inizio con il saluto del Magnifico Rettore dell'Ateneo teramano, Professor Mauro Mattioli che, nel corso del suo discorso introduttivo, ha precisato come tale circostanza rappresenti un "momento di grande rilevanza accademica nella storia dell'Università" e nel contempo un "atto di profonda responsabilità culturale".

All'intervento del Magnifico Rettore hanno fatto seguito l'elogio del Professor Aguzzi da parte del Professor Giovanni Di Guardo, docente di Patologia generale e fisiopatologia veterinaria, il quale ha sottolineato, con visibile commozione, la straordinaria attività di ricerca del nostro illustre connazionale, e la lettura della motivazione della Laurea *honoris causa* da parte del Professor Fulvio Marsilio, Preside della Facoltà di medicina veterinaria di Teramo. La cerimonia è proseguita con la consegna del titolo accademico e del "Cubo d'argento", simbolo dell'Ateneo, da parte del Magnifico Rettore dell'Università degli studi di Teramo e con la successiva "lezione dottorale" del "neolaureato", il quale ha letteralmente illuminato l'uditorio, dall'alto delle sue indiscusse capacità scientifiche e di un entusiasmo per la ricerca per nulla sopito dai brillantissimi risultati sin qui ottenuti.

Il Professor Adriano Aguzzi, neuropatologo di fama mondiale e autorità di valore assoluto nello studio delle malattie da prioni, ha tenuto a iniziare la propria lettura ringraziando il proprio "Maestro accademico", il Professor Charles Weissmann, e i tanti validissimi collaboratori che si sono succeduti nel suo prestigioso Istituto e che hanno contribuito in maniera determinante alla

maestosa opera scientifica svolta da questo geniale scienziato italiano. Successivamente, il Professor Aguzzi ha richiamato alcuni degli aspetti più interessanti della sua attività scientifica che hanno permesso di caratterizzare tutta una serie di tappe "cruciali" nella sequenza degli eventi patogenetici relativi alle malattie da prioni e che risultano coinvolti in quello che egli stesso, per primo, ha definito il fenomeno della "neuroinvasione". La cerimonia di consegna della Laurea *honoris causa* all'illustre connazionale è idealmente proseguita con la Giornata di Studio dal titolo *Malattie da Prioni e Neurodegenerazione: Progressi, Incertezze, Aspettative*, svoltasi lo scorso 14 dicembre presso l'Aula Magna dell'Ateneo teramano.

Tale Evento, fortemente voluto dal Professor Di Guardo, ha avuto il merito di riunire le personalità italiane di maggior spicco impegnate in questo difficile quanto intrigante settore della ricerca scientifica e è stato "premiato" dalla folta e attenta partecipazione di colleghi e studenti.

Durante la sessione mattutina dei lavori, moderata dal Professor Fulvio Marsilio, la scena è stata dominata ancora una volta dal Professor Aguzzi che, con la sua lettura magistrale su "Nuove frontiere nella ricerca sulle malattie da prioni", ha preso per mano la platea affrontando alcuni degli aspetti più complessi della patogenesi delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (*Transmissible Spongiform Encephalopathies*, TSE) con la semplicità, la chiarezza espositiva e l'entusiasmo prorompente tipico dei grandi scienziati. Come sottolineato dallo stesso Professor Aguzzi, la conoscenza approfondita degli eventi patogenetici *rate limiting* rappresenta una sfida scientifica di grande importanza e pone le basi per la messa a punto di protocolli profilattici e terapeutici razionali ed efficaci. Di particolare interesse i dati di recente pubblicazione ottenuti in adeguati modelli sperimentali murini, che dimostrano, come siti d'infiammazione cronica variamente distribuiti in ambito corporeo possano fungere da altrettanti siti di colonizzazione e di replicazione nei confronti dell'agente eziologico. Tali



Foto 1. Il Prof. Adriano Aguzzi, qui insieme al Prof. Giovanni Di Guardo, è Professore ordinario di neuropatologia presso la Facoltà di medicina e chirurgia dell'Università di Zurigo e Direttore del "Centro svizzero di referenza nazionale per le malattie da prioni".

risultanze, già presentate in anteprima assoluta nel 2002, nel corso della precedente visita del Professor Aguzzi alla Facoltà di medicina veterinaria di Teramo, sollevano ulteriori quesiti circa l'epidemiologia delle malattie da prioni e le loro possibili ripercussioni in sanità pubblica. Grande curiosità hanno, inoltre, suscitato i risultati preliminari degli studi tuttora *in itinere* sulla *Chronic Wasting Disease* (CWD), malattia da prioni che affligge alcune specie di ruminanti selvatici (*Cervus elaphus nelsoni*, *Odocoileus hemionus*, *Odocoileus virginianus*) del Nord America e le cui relazioni con le altre TSE, umane e animali, sono ancora ben lungi dall'essere chiarite. In particolare, l'*equipe* coordinata dal Professor Aguzzi ha dimostrato l'esistenza di un *loop* rigido composto da dieci aminoacidi (posizione 165-175) e rappresentato esclusivamente nella proteina prionica cellulare (Pr^{PC}) dei cervidi sensibili alla CWD. Ancora più interessante l'osservazione che topi transgenici, in grado di esprimere una Pr^{PC} dotata della sequenza aminoacidica sopra menzionata, si ammalano spontaneamente (vale a dire senza che siano stati infettati con qualsivoglia agente di TSE), manifestando un fenotipo clinico-patologico simile a quello osservato in corso di TSE. Tali risultanze, il cui carattere preliminare è stato più volte sottolineato dal Professor Aguzzi, aprono il campo a nuove intriganti implicazioni nell'ambito delle complesse interazioni fra l'agente infettante e il genoma dell'ospite, con particolare riferimento al gene che codifica per la Pr^{PC}.

Di assoluto valore anche gli interventi degli altri Relatori che si sono alternati sul palco dell'Aula Magna. In particolare, nel corso della sua relazione dal titolo "BSE: quando la Ricerca è anche di BASE", la Dottorssa Maria Caramelli, Responsabile del Centro di referenza nazionale per le encefalopatie animali presso la Sede di Torino dell'Istituto zooprofilattico sperimentale del Piemonte, della Liguria e della Valle d'Aosta, ha fatto il punto della situazione epidemiologica della BSE in Italia

sottolineando la necessità di mantenere alta la guardia nei confronti di tale malattia, a fronte dei risultati certamente positivi ottenuti grazie alla capillare attuazione del piano di sorveglianza nazionale. La Dottorssa Caramelli ha, inoltre, puntualizzato le differenze più significative fra la BSE "classica" e una nuova forma di encefalopatia spongiforme del bovino, la BASE (*Bovine Amyloidotic Spongiform Encephalopathy*) recentemente descritta in Italia a opera del suo gruppo di ricerca.

A seguire il Dottor Umberto Agrimi, del Dipartimento di sanità alimentare e animale dell'Istituto superiore di sanità, il quale ha relazionato sugli "Studi di Trasmissione di Malattie da Prioni Umane ed Animali nel Roditore *Clethrionomys glareolus* (arvicola)". L'esperienza pluriennale maturata dal Dottor Agrimi ha permesso di identificare nell'arvicola un ottimo modello di studio per la caratterizzazione dei differenti ceppi di agenti delle TSE animali e umane, con ottenimento di trasmissioni primarie e secondarie di casi di TSE di varia origine in tempi ben più rapidi rispetto al "tradizionale" modello murino, comunemente impiegato da circa 40 anni a questa parte negli studi di trasmissione.

La sessione pomeridiana, moderata dal Professor Di Guardo, ha avuto inizio con l'intervento del Dottor Ciriaco Ligios, dell'Istituto zooprofilattico sperimentale della Sardegna (Sede centrale di Sassari), che ha tenuto una relazione dal titolo "Scrapie e Patologie Infiammatorie Croniche ad Eziologia Virale dei Piccoli Ruminanti: Correlazioni Patogenetiche". Gli studi condotti dal Dottor Ligios in collaborazione con l'*equipe* del Professor Aguzzi e con il Professor Massimo Basagni (Prion Diagnostica) hanno recentemente documentato l'esistenza di un probabile sinergismo patogenetico fra il virus della *Maedi-Visna* (MVV) - un lentivirus dei piccoli ruminanti - e l'agente della scrapie, guadagnando le pagine della prestigiosa rivista *Nature Medicine*. In proposito, la documentata presenza della "proteina prionica



Foto 2. Il Magnifico Rettore dell'Università degli studi di Teramo, Prof. Mauro Mattioli, consegna al Prof. Adriano Aguzzi il "Cubo d'argento", simbolo dell'Ateneo teramano.

patologica” (PrP^{Sc}) nelle ghiandole mammarie di pecore MVV-infette in corso di scrapie naturale rende ancora più solido il dato già ottenuto dal Professor Aguzzi sul modello sperimentale murino precedentemente citato, cui si aggiunge la recente dimostrazione di infettività nell’urina dei suddetti animali. Quest’ultima evidenza rende oltremodo plausibile l’ipotesi che, il latte possa costituire un potenziale veicolo d’infezione, aprendo così il campo a nuovi possibili scenari epidemiologici e di “analisi del rischio” e ponendo le necessarie premesse per una più approfondita e articolata riflessione a tutela della salute del consumatore. Il Professor Di Guardo, ha successivamente incentrato il suo intervento sulle recenti acquisizioni in merito al “Ruolo del Sistema Nervoso Enterico nella Patogenesi della Scrapie Ovina”. I risultati delle indagini finora svolte dall’Unità di Ricerca coordinata dallo stesso Professor Di Guardo in collaborazione con il Dipartimento di morfofisiologia veterinaria dell’Università degli studi di Bologna e con l’equipe del Dottor Agrimi confermano il cruciale ruolo patogenetico esplicito dai plessi del sistema nervoso enterico (“*Enteric Nervous System*”, ENS) nelle fasi iniziali del processo di neuroinvasione. Inoltre, i risultati di tali studi dimostrerebbero la presenza di significative alterazioni morfologiche a carico di specifiche popolazioni cellulari, neuronali e non, residenti nei plessi dell’ENS. Un ulteriore dato originale derivante da questi studi è quello relativo al documentato coinvolgimento delle cellule enterogliai quale sedi di precoce accumulo della PrP^{Sc} in corso di scrapie ovina sperimentale in ovini di razza Sarda.

La giornata di studio è stata brillantemente chiusa dal Professor Mauro Maccarrone, Ordinario di biochimica presso l’Università degli studi di Teramo, che ha tenuto una interessante relazione su “Nuovi marcatori di danno biochimico-funzionale in corso di neuropatie umane”. In particolare, il Professor Maccarrone si è soffermato sul complesso sistema degli endocannabinoidi e sulle rilevanti implicazioni che esso ha, da un punto di vista sia patogenetico sia terapeutico, nel corso di numerose malattie di grande importanza in patologia umana e comparata, quali il morbo di *Parkinson*, la sclerosi multipla e la corea di *Huntington*, nonché in corso di comunissime sindromi algiche proprie della nostra specie, quali ad esempio le cefalee.

Come ogni giornata di studio che si rispetti, alla chiusura dei lavori il computo dei nuovi quesiti posti in essere ha di gran lunga superato il numero delle risposte che la scienza, egregiamente rappresentata dai Relatori sopra citati, è stata finora in grado di esprimere nel complesso mondo delle malattie da prioni. Tuttavia, durante alcuni brevi quanto proficui scambi di opinioni, che hanno fatto da corollario ai tanti impegni del suo *tour de force* abruzzese, il Professor Aguzzi ha rimarcato come la voglia di mettersi continuamente in discussione e la capacità di porsi domande di grande qualità rappresentino elementi chiave per il raggiungimento di grandi obiettivi. Quest’ultima “perla di saggezza” costituisce un’ulteriore preziosa eredità lasciata dal Professor Aguzzi a quanti abbiano voglia di impegnarsi nello studio delle malattie da prioni e, più in generale, nel troppo spesso penalizzato e mal compreso universo della ricerca di base.

