

Si chiama MIF. Bloccarlo è oggi l'unica speranza contro una pericolosa febbre virale portata dalle zanzare

di Francesco Bottaccioli*

La storia che raccontiamo ha due protagonisti dai nomi strani: un virus, denominato Virus del Nilo occidentale (WNV in sigla) e una citochina, chiamata Fattore inibitorio dei macrofagi (MIF). Nomi strani, ma che, a prima vista, non fanno paura. Il nome del virus non è di quelli sinistri, anzi fa volare la fantasia lungo le sponde del grande fiume. Anche il nome della sostanza immunitaria dà un messaggio innocuo: è un inibitore.

La malattia causata dal WNV può essere, invece, anche molto pericolosa: può provocare un'infiammazione del cervello con encefalite e meningite e aumento della mortalità.

Attualmente non c'è nessuna cura, se non le classiche misure di urgenza. Adesso giunge una speranza. Un lavoro sull'animale, pubblicato nel numero di Ottobre del *Journal of Clinical Investigation*, dimostra che bloccando il MIF si può fortemente limitare l'invasione virale nel sistema nervoso centrale.

Il virus fa parte del genere *Flavivirus*, della famiglia *Flaviridae*, che è così chiamato perché il capostipite, che ha dato il nome alla famiglia e al genere, è il famigerato "virus della febbre gialla", dal latino *flavus*, giallo. Il WNV è quindi parente stretto dei virus più noti che causano febbri emorragiche (come la "febbre gialla" e la "Dengue") ed encefaliti, come quella "giapponese", "di St. Louis" e altre. I *Flavivirus* hanno in comune la struttura a singolo filamento di RNA e il fatto di essere trasportati da zanzare, zecche, flebotomi (*artropodi ematofagi*).

Il Virus del Nilo occidentale è noto da 70 anni essendo stato identificato nel 1937 in una persona febbricitante in Uganda. Negli anni '50 sono state segnalate epidemie in Israele, negli anni '70 in Sudafrica e poi in Egitto, India e Pakistan.; nel 1996 in Romania, nel 1999 in Russia e nel 2000 ancora in Israele. Dal 1999 si registra una diffusione importante della malattia negli Stati Uniti. Si è passati da 62 casi nel 1999 a quasi 10.000 nel 2003. Nei primi 9 mesi del 2007, i dati ufficiali parlano di 3.022 casi di cui circa un terzo con meningite o encefalite; i morti, al 16 ottobre, sono 76. Poiché l'infezione, nell'80% dei casi, è senza sintomi o con sintomi talmente generici da non essere identificata e poiché meno dell'1% delle infezioni degenera in neuro-infiammazione, dalla lettura dei dati sui casi registrati si evince che non sono migliaia le persone infettate dal virus, ma molte decine di migliaia. Per fortuna, non c'è passaggio del virus da uomo a uomo, ma sempre tramite la puntura di zanzara che riceve il virus da uccelli infetti. Anche se, negli USA, sono stati segnalati rari casi di infezione da trasfusione di sangue infetto.

Qual è il ruolo del MIF in questa storia? Come il virus, anche la citochina fu scoperta negli anni '30, ma il nome le venne assegnato solo negli anni '50 quando la sua principale caratteristica sembrava essere quella di bloccare la migrazione dei macrofagi *in vitro*. In realtà, negli ultimi quindici anni si è scoperto che il MIF svolge un ruolo infiammatorio di primo piano, altro che inibizione! Sia in corso di infiammazione acuta (da una banale febbre a uno shock tossico) sia in corso di infiammazione cronica (artrite reumatoide, asma, malattia infiammatoria intestinale e altre autoimmuni) i livelli di MIF sono molto elevati. Ma il fatto più sorprendente è che questa citochina, oltre che dall'immunità viene anche prodotta dall'ipofisi, dalle stesse cellule che producono l'ACTH e cioè l'ormone che stimola la corteccia delle surrenali a produrre cortisolo. Il MIF quindi è come lo Yang che viene prodotto assieme allo Yin (ACTH-cortisolo). È l'ormone che controlla e modera gli effetti antinfiammatori (ma anche immunosoppressivi) del cortisolo. Che accade allora a quell'1% di persone che, con il virus, sviluppano un'encefalite o una meningite? Verosimilmente, la bilancia MIF (Yang)- Cortisolo (Yin) si squilibra con un eccesso di MIF, che dà vita a una cascata di segnali infiammatori che hanno l'effetto di rendere più permeabile la barriera ematica che

protegge il cervello, consentendo la penetrazione del virus. Questo spiega perché bloccando il MIF, l'infezione del virus del Nilo occidentale non penetra nel cervello, ma rimane nel sangue periferico. Almeno nell'animale da esperimento. Vedremo se si avranno analoghi risultati nell'uomo.

**Società it. psiconeuroendocrinoimmunologia*