

PATOLOGIA COMPARATA

I Cetacei quali potenziali modelli di studio nei confronti delle neuropatie umane



GIOVANNI DI GUARDO

DVM, Dipl. ECVP, già Professore di Patologia Generale e Fisiopatologia Veterinaria presso la Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università degli Studi di Teramo

Il presente articolo offre una breve rassegna in merito al ruolo potenziale dei Cetacei quali “modelli di patologia comparata” nei confronti delle neuropatie umane.

Nello specifico, viene presentata e discussa una comparazione con la malattia di Alzheimer, la più comune forma di demenza

su scala globale, oltre che con la “panencefalite subacuta sclerosante”, una rara sequela neurologica osservata in un esiguo numero di pazienti a seguito di una pregressa infezione sostenuta dal virus del morbillo.

Quando pensiamo ai delfini e alle balene, che senza tema di

smentita potremmo definire le più iconiche e affascinanti creature che popolano i mari e gli oceani del nostro Pianeta, ci richiamiamo spesso al loro precario stato di conservazione (e di salute), sempre più minacciato per mano dell'uomo. A tal proposito, tutti i Cetacei sono inclusi, senza eccezione alcuna, nella cosiddetta "lista rossa" dell'International Union for the Conservation of Nature", che ne monitora e ne definisce regolarmente il "rischio di estinzione" su base periodica. E ciò costituisce giustappunto la principale ragione per cui è di cruciale rilevanza acquisire - in relazione al grado di autolisi post-mortale [6] - il maggior numero di informazioni dagli esami necroscopici e dalle indagini laboratoristiche effettuati/e su ogni singolo esemplare spiaggiato, posto che gli episodi di spiaggiamento, siano essi individuali o di massa, rappresentano l'unica occasione che abbiamo per monitorare lo stato di salute e di conservazione dei Cetacei che vivono in mare aperto, rispetto ai quali gli esemplari spiaggiati costituiscono dei fondamentali "testimonial".

I Cetacei quali modelli di studio e di patologia comparata

Tuttavia, a dispetto di quanto sopra, non si presta ancora molta attenzione al significato e al ruolo dei Cetacei quali potenziali modelli di studio e di patologia comparata nei confronti delle "controparti" lesive proprie della nostra specie. Ciò risulta particolarmente vero per alcune neuropatie centrali umane, quali ad esempio la malattia di Alzheimer e la "panencefalite subacuta sclerosante".

Infatti, nonostante la malattia di Alzheimer rappresenti la più comune forma di demenza a livello globale, i modelli animali finora caratterizzati non sarebbero in grado di ricapitolare adeguatamente l'intero spettro delle peculiari lesioni rilevate in sede encefalica, ovvero i depositi di amiloide- β ($A\beta$) e gli aggregati neurofibrillari di proteina tau [11]. Di particolare interesse risulterebbe, in proposito, la presenza di alterazioni "Alzheimer-like" recentemente osservate in sede encefalica in alcuni delfini appartenenti alle specie *Stenella coeruleoalba* e *Tursiops truncatus*, rinvenuti spiaggiati sulle coste spagnole [7]. Analoghe lesioni sono state altresì descritte a livello del neuroparenchima cerebrale di alcuni esemplari di Cetacei appartenenti alla Famiglia Ziphiidae, in cui le stesse sono state poste in relazione causale con reiterati episodi di ipossia a livello della compagine encefalica [13].

L'eziologia delle alterazioni "Alzheimer-like" nei Cetacei

L'eziologia delle succitate alterazioni "Alzheimer-like" nei Cetacei è stata ascritta alla β -metilamino-L-alanina (BMAA), una neurotossina di origine cianobatterica che sarebbe in grado di accumularsi all'interno delle catene trofiche marine e che era già stata associata in precedenza allo sviluppo di analoghe lesioni



cerebrali nei Primati non umani [2]. In un siffatto contesto, la posizione di vertice occupata in seno alle catene alimentari marine dai Cetacei odontoceti (quali sono giustappunto i delfini) li predispone al "bioaccumulo" e alla conseguente "biomagnificazione" di una folta gamma di "contaminanti ambientali persistenti" quali il "metil-mercurio" (MeHg), fattispecie quest'ultima che risulterebbe di particolare interesse alla luce del documentato sinergismo di azione tossica intercorrente fra BMAA e MeHg [12]. A conferma di ciò, l'intensità e la "magnitudo" delle alterazioni "Alzheimer-like" risulterebbero accresciute a livello del tessuto cerebrale di delfini contestualmente esposti a BMAA e MeHg [2].

Dal punto di vista neuropatogenetico, appare significativo il ruolo esplicito dalla "proteina prionica cellulare" (PrPc) quale recettore ad alta affinità espresso sulla superficie delle cellule neuronali nei confronti degli oligomeri di β -amiloide ($A\beta$), oltre che come "mediatore" delle disfunzioni sinaptiche indotte dai suddetti oligomeri [9]. Ne consegue che sarebbe importante analizzare l'espressione della PrPc anche a livello della compagine encefalica di Cetacei con lesioni "Alzheimer-like", al precipuo fine di poterli "candidare" quali validi modelli di studio nei confronti della neuropatologia e della neuropatogenesi comparate della malattia di Alzheimer [4].

La panencefalite subacuta sclerosante

Come già precedentemente accennato, la "panencefalite subacuta sclerosante" costituisce un'ulteriore entità neuropatologica dell'uomo nei cui confronti i Cetacei potrebbero "candidarsi" quali potenziali modelli di studio. Questa rappresenta, infatti, una non comune sequela neurologica osservata in un ristretto numero di pazienti a seguito di una pregressa infezione sostenuta dal virus del morbillo ("Measles virus", MeV). Allo stesso modo, anche nei delfini appartenenti alla specie *Stenella coeruleoalba* infetti a opera di "Dolphin morbillivirus" (DMV) - un ceppo di "Cetacean morbillivirus" (CeMV), che nel corso degli ultimi 35 anni ha causato una serie di drammatiche epidemie

fra i Cetacei nel Mediterraneo occidentale, così come lungo le coste atlantiche statunitensi e altrove [8] -, è stata descritta una peculiare neuropatia centrale morfo-patologicamente affine alla panencefalite subacuta sclerosante dell'uomo [4].

Ciononostante, a dispetto della già documentata caratterizzazione delle popolazioni cellulari, neuronali e non, alberganti l'antigene virale in alcuni esemplari di stenella striata affetti dalla neuropatia in questione [10], i recettori coinvolti nella persistenza e nella diffusione di DMV all'interno della compagine encefalica dell'ospite risultano tuttora ignoti [16]. Di contro, in pazienti umani con panencefalite subacuta sclerosante sono stati descritti una serie di eventi mutazionali a carico dei geni codificanti per l'antigene fosfoproteico (P), nonché per la proteina di matrice (M) e per l'antigene di fusione (F) di MeV, unitamente ad un peculiare meccanismo molecolare grazie al quale il virus del morbillo sarebbe in grado di diffondersi in seno al tessuto cerebrale [14, 16]. E, poiché indagini di questo tipo non sono state finora documentate in delfini CeMV/DMV-infetti, è necessaria molta cautela prima che si possano "definire" le stenelle striate affette dalla succitata neuropatia un valido "modello di neuropatologia e di neuropatogenesi comparate" nei riguardi della "controparte" lesiva propria della nostra specie, rappresentata perlappunto dalla panencefalite subacuta sclerosante [4, 16].

In conclusione, passa anche attraverso il miglioramento delle nostre conoscenze in ambito di "patologia e di patogenesi comparate", ivi comprese le complesse quanto intriganti dinamiche d'interazione "ospite-parassita", il monitoraggio dello stato di salute e di conservazione dei Cetacei, che appare sempre più instabile e compromesso per mano dell'uomo. Ciò non deve esser disgiunto in alcun modo dal contestuale interesse e dalla contestuale rilevanza dei Cetacei quali potenziali modelli di studio nei confronti delle malattie umane (e animali), come illustrato nel presente articolo a proposito della malattia di Alzheimer e della panencefalite subacuta sclerosante.

Bibliografia

1. Busch, J., Chey, S., Sieg, M., Vahlenkamp, T.W., Liebert, U.G. (2021). Mutated Measles Virus Matrix and Fusion Protein Influence Viral Titer In Vitro and Neuro-Invasion in Lewis Rat Brain Slice Cultures. *Viruses* 2021 13(4):605. doi: 10.3390/v13040605.
2. Davis, D.A., Mondo, K., Stern, E., Annor, A.K., Murch, S.J., Coyne, T.M., Brand, L.E., Niemeyer, M.E., Sharp, S., Bradley, W.G., Cox, P.A., Mash, D.C. (2019). Cyanobacterial neurotoxin BMAA and brain pathology in stranded dolphins. *PLoS One* 14(3):e0213346.
3. Davis, D.A., Garamszegi, S.P., Banack, S.A., Dooley, P.D., Coyne, T.M., McLean, D.W., Rotstein, D.S., Mash, D.C., Cox, P.A. (2021). BMAA, Methylmercury, and Mechanisms of Neurodegeneration in Dolphins: A Natural Model of Toxin Exposure. *Toxins (Basel)* 13(10):697.
4. Di Guardo, G., Mazzariol, S. (2016). Cetacean morbillivirus-associated pathology: knowns and unknowns. *Front. Microbiol.* 7:112. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00112>.
5. Di Guardo, G. (2018). Alzheimer's disease, cellular prion protein, and dolphins. *Alzheimers Dement.* 14: 259-260.
6. Geraci, J., Lounsbury, V. (2005). *Marine Mammals Ashore: A Field Guide for Strandings*, 2nd Edition, National Aquarium in Baltimore, USA, pp. 1-371.
7. Gunn-Moore, D., Kaidanovich-Beilin, O., Gallego Iradi, M.C., Gunn-Moore, F., Lovestone, S. (2018). Alzheimer's disease in humans and other animals: A consequence of postreproductive life span and longevity rather than aging. *Alzheimers Dement.* 14:195-204.
8. Jo, W.K., Kruppa, J., Habierski, A., van de Bildt, M., Mazzariol, S., Di Guardo, G., Siebert, U., Kuiken, T., Jung, K., Osterhaus, A., Ludlow, M. (2018). Evolutionary evidence for multi-host transmission of cetacean morbillivirus. *Emerg. Microbes Infect.* 7(1):201. doi: 10.1038/s41426-018-0207-x.
9. Lauren, J., Gimbel, D.A., Nygaard, H.B., Gilbert, J.W., Strittmatter, S.M. (2009). Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid- β oligomers. *Nature* 457:1128-1132.
10. Lucá, R., Giacomini-Stuffler, R., Mazzariol, S., Roperto, S., Cocumelli, C., Di Guardo, G. (2017). Neuronal and astrocytic involvement in striped dolphins (*Stenella coeruleoalba*) with morbilliviral encephalitis. *Acta Virol.* 61:495-497. https://doi.org/10.4149/av_2017_414
11. Querfurth, H.W., LaFerla, F.M. (2010). Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* 362:329-344.
12. Rush, T., Liu, X., Lobner, D. (2012). Synergistic toxicity of the environmental neurotoxins methylmercury and beta-N-methylamino-L-alanine. *Neuroreport* 23:216-219.
13. Sacchini, S., Díaz-Delgado, J., Espinosa de los Monteros, A., Paz, Y., Bernaldo de Quirós, Y., Sierra, E., Arbelo, M., Herráez, P., Fernández, A. (2020). Amyloid-beta peptide and phosphorylated tau in the frontopolar cerebral cortex and in the cerebellum of toothed whales: Aging versus hypoxia. *Biol. Open* 9(11):bio054734.
14. Shirogane, Y., Takemoto, R., Suzuki, T., Kameda, T., Nakashima, K., Hashiguchi, T., Yanagi, Y. (2021). CADM1 and CADM2 Trigger Neuropathogenic Measles Virus-Mediated Membrane Fusion by Acting in cis. *J. Virol.* 95(14):e0052821. doi: 10.1128/JVI.00528-21.
15. Watanabe, S., Shirogane, Y., Sato, Y., Hashiguchi, T., Yanagi, Y. (2019). New Insights into Measles Virus Brain Infections. *Trends Microbiol.* 27(2):164-175. doi: 10.1016/j.tim.2018.08.010.
16. Zinzula, L., Mazzariol, S., Di Guardo, G. (2022). Molecular signatures in Cetacean morbillivirus and host species proteomes: Unveiling the evolutionary dynamics of an enigmatic pathogen? *Microbiol. Immunol.* 66(2):52-58. doi: 10.1111/1348-0421.12949.