

In Memoria di uno Scienziato Atipico: Claudio Casoli (1947 – 2019)

Il 6 dicembre scorso, Claudio Casoli, scienziato, amico e Socio Fondatore della nostra Associazione ci ha lasciato. Qui desideriamo ricordarlo con la stima e l'affetto che ha conquistato nei nostri cuori (e in quelli di molti altri) perché la sua ideale fiaccola di testimonianza sia raccolta dai giovani che si affacciano all'affascinante, ma anche complesso e competitivo, mondo della ricerca biomedica.

Chiunque abbia collaborato o solo discusso qualche volta con Claudio non lo può dimenticare. Il tratto gentile e sempre un pò scherzoso, una certa "ingenuità" tipica di chi ama la ricerca ed ha fede nel suo ruolo salvifico della società. Nato a Parma nel 1947, Claudio approda alla ricerca di alta qualità già nel 1976 interessandosi di struttura e funzione degli enzimi del batteriofago N4 di *E.coli*. (1). I suoi studi sulle polimerasi e sulla trascrittasi inversa lo portano ben presto ad interessarsi ai retrovirus umani e in particolare a HTLV-2 e HIV-1 e alle patologie correlate, in special modo nei soggetti co-infettati dai due virus, studi che continuerà poi per tutta la sua vita professionale ottenendo dei risultati prestigiosi, testimoniati da numerose pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali di alto impatto. E questo, paradossalmente, Claudio lo ha ottenuta senza mai aver conseguito una laurea accademica, a testimonianza del fatto che l'interesse, l'amore e la dedizione al lavoro di ricerca possono superare la mancanza di titoli universitari.

Il ricordo di Elisabetta Pilotti, sua storica principale collaboratrice.

“Ho conosciuto Claudio nel 1999 ed immediata è stata la percezione di una passione per la ricerca che non si poneva ostacoli. Sebbene lavorassimo in un laboratorio di piccole dimensioni e dotato di pochi strumenti, tutto sembrava fattibile. Claudio è sempre stato una fucina di idee, costantemente attento ed aggiornato sulle innovazioni tecnologiche.

L'attività di ricerca che iniziai con Claudio si focalizzò, fin da subito, sullo studio del virus HTLV-2 e in particolare sulla co-infezione HTLV-2/HIV-1. Studi precedenti avevano dimostrato come HTLV-2 interferisse negativamente sulla replicazione di HIV-1 prevalentemente attraverso l'iperespressione della chemochina LD78 β (rinominata successivamente CCL3L1) (2). In seguito, pubblicammo che la condizione di co-infezione era correlata ad un andamento più benigno del decorso clinico dell'infezione da HIV in circa il 20% dei soggetti co-infettati (3) e che persone con alto carico provirale di HTLV-2, pur esposti ad HIV-1 per loro comportamenti a rischio, risultavano meno suscettibili all'infezione da parte di quest'ultimo (4). La messa a punto di una casistica ben caratterizzata, ci permise di dimostrare come l'iperespressione di CCL3L1 fosse attivata attraverso un meccanismo post-genomico ed indipendente dal numero di copie di gene *CCL3L1* presenti (4).

Il successivo interesse per le scienze "omiche" indusse Claudio a sfruttarne le potenzialità e applicando l'uso dei "microarray/lab-on-chips" riuscimmo a dimostrare l'esistenza di un'alterazione di specifici miRNAs nei soggetti positivi ad HIV-1, che potevano quindi essere "riconosciuti" attraverso "un timbro molecolare" (5). Sulla base di questi studi passammo ad analizzare il fosfo-proteoma delle persone infettate da HIV-1, uno studio oggetto di tesi di laurea, ma non ancora pubblicato.

La volontà di "ricercare" con maggior autonomia decisionale, ci portò infine nel 2010 a fondare insieme una piccola start-up, la Gemib s.r.l., un'avventura durata solo 5 anni, ma durante i quali mettemmo a punto e proponemmo nuovi test di medicina personalizzata. Sebbene all'inizio questi approcci innovativi ci fecero sentire 'stranieri in patria', a distanza di qualche anno in qualche caso hanno soppiantato test tradizionali nel servizio sanitario pubblico.

Un ultimo ricordo riguarda un episodio della vita personale di Claudio che bene illustra il valore profondo che lui attribuiva al fare ricerca. Claudio aveva 5 nipoti, di cui 2 gemelli che ora hanno poco più di 20 anni e che devono la loro nascita anche al loro nonno. Infatti, alla figlia di

Claudio in corso di gravidanza venne confermata la positività per IgG ed IgM per CMV. A quei tempi non era in uso il test di avidità anticorpale e il ginecologo che l'aveva in cura le propose di abortire. A questo punto Claudio contattò il Prof. Giuseppe Gerna, esperto internazionale del CMV, del Policlinico San Matteo di Pavia e, insieme, misero a punto un dosaggio semiquantitativo degli anticorpi anti-CMV dimostrando come il rischio di malformazioni nei nascituri fosse relativamente basso. Grazie a questi risultati la figlia di Claudio decise di portare a termine la gravidanza e nacquero due splendidi bambini in perfetta salute!”

Il ricordo di Umberto Bertazzoni

“Ho conosciuto Claudio nei primi anni '80 quando venne a Pavia nel mio laboratorio per collaborare sulla problematica emergente dell'AIDS. Mettemmo a punto il test diagnostico per HIV dimostrandone la presenza in un centinaio di pazienti. Iniziò così una collaborazione molto fruttuosa, dapprima su HIV e poi prevalentemente su HTLV-2, partendo dall'osservazione che vi erano diversi pazienti co-infettati dai due virus. Pubblicammo diversi studi sulla biologia molecolare di HTLV-2, mettendo a punto test, dimostrando la localizzazione cellulare del virus, l'interazione di geni virali con fattori cellulari, l'espressione delle proteine virali Tax e Hbz, la loro interazione con NF-KB, citochine e microRNA (6,7).

Di tutto ciò Claudio è stato il motore e il riferimento costante. Aggiungo che, come tutti coloro che l'hanno conosciuto e hanno collaborato con lui, oltre al notevole spessore scientifico e la creatività, ho stimato e apprezzato le sue doti di uomo capace di profondità di affetto e di sincera amicizia.”

Il ricordo di Guido Poli

“Credo che il nostro rapporto di collaborazione e amicizia sia nato da una sua telefonata a fine anni '90. Eravamo nel momento di massima attenzione scientifica e mediatica al ruolo delle chemochine e dei loro recettori nell'infezione da HIV. Paolo Lusso e Bob Gallo avevano infatti pubblicato nel dicembre 1995 che alcune chemochine, fino ad allora semiconosciute, erano in grado di bloccare l'infezione da HIV utilizzando linee cellulari trasformate da HTLV-1 o -HTLV-2 (*F. Cocchi et al., Science, 1995*), anticipando di qualche mese la scoperta di CXCR4 e CCR5 quali co-recettori obbligati per l'ingresso del virus in cellule CD4+ come i linfociti T e i macrofagi. Claudio studiava sia HIV che HTLV-2, nel laboratorio guidato da Umberto Bertazzoni, e collaborava con il centro di San Patrignano dove molti ospiti ex-tossicodipendenti erano co-infettati dai due virus. Pubblicammo un lavoro rilevante dimostrando che il profilo clinico relativamente benigno di molti individui co-infettati dai due virus era correlato ad un'aumentata secrezione di chemochine protettive indotta da HTLV-2 in linfociti T CD8+ (2, 6).

Seguirono altre pubblicazioni e collaborazioni, ma soprattutto si cimentò un'amicizia sincera esemplificata da un episodio che racconta la vera natura di Claudio. Un giorno concordato per vedere insieme alcuni risultati sperimentali si presentò con una borsa da cui emerse....un intero culatello di Zibello! La dolcezza di quel culatello è forse il modo migliore di ricordare la gentilezza e la simpatia di Claudio che ci mancherà come ricercatore e, soprattutto, come amico.”

Il ricordo Roberto Accolla

“Incontrai Claudio la prima volta nella primavera del 1996 al Centro di Biotecnologie avanzate di Genova dove dirigevo il Laboratorio di Genetica Cellulare e Molecolare. Claudio era interessato a capire il diverso comportamento dei precursori emopoietici CD34+ umani quando essi erano posti in contatto con il virus HTLV-2. Infatti, in alcuni casi il virus si comportava da induttore di apoptosi, in altri, all'opposto, da fattore anti-apoptotico. La nostra collaborazione portò velocemente Claudio a capire che il diverso ed opposto comportamento del virus sulle cellule

emopoietiche era dovuto rispettivamente alla presenza o all'assenza nel mantello ("envelope") virale di molecole HLA di classe II derivate dalla cellula infettata, inglobate dal virus durante la sua gemmazione all'esterno della cellula stessa e responsabili di trasmissione di segnali di rilevanza biologica (8). Questa nostra collaborazione portò successivamente Claudio, quasi per "serendipity", a scoprire che, come nel caso da noi descritto per l'infezione da HIV-1, anche nelle infezioni da HTLV-2 il regolatore dell'espressione delle molecole di HLA di classe II e non le molecole di HLA aveva un ruolo nell'inibizione della replicazione virale, bloccando la funzione del transattivatore virale Tax-2 (9).

L'intensa collaborazione con Giovanna Tosi nel mio laboratorio portò successivamente Claudio e Giovanna a decifrare il complesso meccanismo molecolare alla base di questa inibizione della replicazione virale in un lavoro pubblicato nella prestigiosa rivista PNAS (10). Grande fu il dolore di Claudio quando Giovanna scomparve nel 2016 e ricordo quanto egli sia stato propositivo e importante nel creare l'Associazione per Lotta contro i Tumori intitolata a Giovanna Tosi divenendone Socio Fondatore. Il rapporto di collaborazione scientifica, ma ancor più di amicizia con Claudio mi mancherà enormemente."

Citazioni bibliografiche

1. Pesce A, Casoli C, Schito GC. 1976. Rifampicin-resistant RNA polymerase and NAD transferase activities in coliphage N4 virions. *Nature*. 1976 Jul 29;262(5567):412-4.
2. Casoli C, Vicenzi E, Cimarelli A, Magnani G, Ciancianaini P, Cattaneo E, Dall'Aglio P, Poli G, Bertazzoni U. HTLV-II down-regulates HIV-1 replication in IL-2-stimulated primary PBMC of coinfecting individuals through expression of MIP-1 α . *Blood*. 2000 May 1;95(9):2760-9.
3. Turci M, Pilotti E, Ronzi P, Magnani G, Boschini A, Parisi SG, Zipeto D, Lisa A, Casoli C, Bertazzoni U. Coinfection with HIV-1 and human T-Cell lymphotropic virus type II in intravenous drug users is associated with delayed progression to AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Jan 1;41(1):100-6.
4. Pilotti E, Elviri L, Vicenzi E, Bertazzoni U, Re MC, Allibardi S, Poli G, Casoli C. 2007. Postgenomic up-regulation of CCL3L1 expression in HTLV-2-infected persons curtails HIV-1 replication. *Blood* 109:1850-6.
5. Bignami F, Pilotti E, Bertozzoni L, Ronzi P, Gulli M, Marmiroli N, Magnani G, Pinti M, Lopalco L, Mussini C, Ruotolo R, Galli M, Cossarizza A, Casoli C. Stable changes in CD4+ T lymphocyte miRNA expression after exposure to HIV-1. *Blood*. 2012 Jun 28;119(26):6259-67.
6. Casoli C, Pilotti E, Bertazzoni U. 2007. Molecular and cellular interactions of HIV-1/HTLV coinfection and impact on AIDS progression. *AIDS Rev*. 2007 Jul-Sep;9(3):140-9
7. Casoli C, Pilotti E, Bertazzoni U. 2014. Proviral load determination of HTLV-1 and HTLV-2 in patients' peripheral blood mononuclear cells by real-time PCR. *Methods Mol Biol* 1087: 315-23.
8. Casoli C., M.C. Re, P. Monari, G. Furlini, G. Tosi, C. Gradozzi, P.P. Dall'Aglio, U. Bertazzoni, and R.S. Accolla. 1998. Human HTLV-II virus directly acts on CD34+ hematopoietic precursors by increasing their survival potential. Envelope associated HLA class II molecules reverse this effect. *Blood*, 91: 2296-2304.
9. Casoli, C.5, De Lerma Barbaro, A., Pilotti, E., Bertazzoni, U., Tosi, G., Accolla, R.S. 2004. The MHC class II transcriptional activator (CIITA) inhibits HTLV-2 viral replication by blocking the function of the viral transactivator Tax-2. *Blood*, 2004, 103: 995-1001

10. Tosi, G., E. Pilotti, L. Mortara, A. De Lerma Barbaro, C. Casoli, R.S. Accolla. 2006. Inhibition of HumanT-cell leukemia virus type2 (HTLV-2) replication by the suppressive action of class II transactivator and nuclear factor Y. 2006. *Proc. Natl. Acad .Sci. USA*, 103: 12861-12866.