



Emanuele AMODIO • Marco CILIONE • Angela DI DONNA
Valentina GAZZANIGA • Aldo GERBINO • Raffaele GHIRARDI
Alberto JORI • Daniele LA BARBERA • Maria Elena MAZZELLA
Salvatore REQUIREZ • Francesco VITALE

I MESSAGGERI DELL' APOCALISSE

Le epidemie tra medicina, storia, filosofia e arte

A cura di
Alberto JORI

PATROCINI



REGIONE SICILIANA
Assessorato dei Beni Culturali e
dell'Identità Siciliana



**Università
degli Studi
di Ferrara**



**Università
degli Studi
di Palermo**



Ordine dei Medici-Chirurghi e degli
Odontoiatri della Provincia di Palermo

SPONSOR



PANFARMA
di Camillo Amato
e Tancredi Cusimano

L'editore ringrazia i detentori del Copyright delle immagini pubblicate. In caso di irreperibilità degli aventi diritto o di involontaria omissione, si resta a disposizione per regolare le spettanze d'uso.

Nella I di copertina: Pieter Bruegel il Vecchio (1526/1530-1569), *Il Trionfo della Morte*, Museo del Prado, Madrid.
Nella IV di copertina: Michiel Sweerts (1618-1664), *Peste di Atene* (part.), Los Angeles County Museum of Arts.

L'inserito delle tavole a colori f.t. è stato curato da Angela Di Donna.

Tutti i diritti riservati

Progetto grafico di Ugo Sepi

© 2020, Nuova Ipsa Editore srl, Palermo
www.nuovaipsa.com • e-mail: info@nuovaipsa.it

ISBN 978-88-7676-767-8

Il presente volume
è dedicato alla commossa e reverente memoria
di tutti i medici e di tutti gli operatori sanitari
che con eccezionale spirito di sacrificio
e dedizione al dovere,
nell'autentico spirito ippocratico,
sono caduti nella dura battaglia contro il CoViD-19,
dando viva testimonianza di quanto la medicina
sappia ancor oggi fondere il rigore scientifico
con l'umanità e l'amore per il prossimo.

Prefazione

Introdurre un libro ricco e sfaccettato come *I messaggeri dell'Apocalisse. Le epidemie tra medicina, storia, filosofia e arte*, non è certo un compito agevole. Il tema dell'opera si presenta quanto mai complesso e impegnativo. Le epidemie, infatti, oltre a stravolgere impietosamente il destino d'innomerevoli individui, costituiscono un soggetto privilegiato di riflessione.

Allo stesso modo, e anzi forse più di ogni altro evento catastrofico che investa un'intera comunità, un'epidemia sembra avere una funzione veritativa singolarmente efficace, nel senso che, al di là della convenzionalità – oppure, se vogliamo, dell'ipocrisia – dei rapporti sociali, quali si svolgono in tempi «normali», essa fa emergere la *vera* natura di ogni uomo, le molle che dirigono il suo comportamento, ossia, a livello etico, i suoi valori e le sue scelte fondamentali.

L'emergenza epidemica agisce in tal modo come uno straordinario amplificatore, o «reagente», della natura umana. Costituisce una sorta di situazione sperimentale che con i suoi caratteri estremi fa apparire dei tratti della psicologia umana che sono abitualmente mascherati. Nella documentazione relativa alle epidemie, dunque, sia la ricerca scientifica biomedica, sia la riflessione antropologica possono trovare un materiale quanto mai prezioso. Non sorprende, pertanto, che le epidemie attirino da sempre l'attenzione di medici, naturalisti, storici, filosofi, teologi, poeti, pittori, musicisti... Ne è nata, nei secoli e nei millenni, una straordinaria sedimentazione di senso, anzi, di *sensi* diversi.

L'intento del presente volume non poteva essere, evidentemente, quello di ricondurre a una matrice unitaria tale pluralità di sensi e di approcci disciplinari, di metodi interpretativi e di modalità d'indagine. Con la ricerca qui svolta da alcuni degli esperti più eminenti dei rispettivi ambiti disciplinari, si è invece voluto dare un'idea dei diversi volti nei quali può manifestarsi uno stesso fenomeno in differenti epoche e contesti. Perché un'epidemia è un evento a prima vista inesplicabile, retto palesemente da una propria logica – spietata, se si vuole – e al tempo stesso dominato dal caso – perché colpisce ora, e non ha colpito prima? e perché qui, e non altrove? – da cui scaturisce la richiesta pressante e tormentosa di una spiegazione. Quello che un'emergenza epidemica pone non è solo il problema della terapia, ma prima ancora quello della comprensione. E allora dev'essere un'intera cultura, nella complessità e nella ricchezza dei suoi aspetti, a prendere posizione dinanzi ad essa.

In questo libro abbiamo voluto suggerire quanto sia grande il carico di sofferenze che le epidemie, autentici flagelli, hanno comportato per l'umanità nell'intera sua storia. Al tempo stesso, abbiamo inteso fornire una testimonianza tangibile dei progressi del sapere scientifico, delle nuove risorse acquisite dalla medicina, dei tanti piccoli e grandi eroismi di ricercatori e sperimentatori di ogni Paese e di ogni epoca. Le malattie che sono state sconfitte, le epidemie che un tempo colpivano popolazioni inermi e che ora costituiscono solo un lontano ricordo – si pensi al vaiolo – sono uno tra i titoli di gloria più alti che l'umanità possa vantare.

Eppure, non dobbiamo riposare sugli allori.

I progressi della scienza, e in particolare della medicina, sono stati così notevoli da ottant'anni a questa parte, che abbiamo creduto di aver ormai acquisito il totale dominio della natura che ci circonda. Quale errore! L'uomo resta fragile com'è sempre stato, e il suo adattamento, la sua difesa, contro l'ambiente, spesso aggressivo nei suoi confronti, dovranno rinnovarsi incessantemente: egli sarà sempre

costretto a inventare nuove armi contro nuovi nemici. In fondo, è questa l'eterna sfida della medicina, anzi, della civiltà umana nel suo complesso.

La pandemia in corso da Covid-19 conferma quanto pericolosa possa essere la sicurezza che l'uomo a volte nutre: la natura, nella sua perenne, mirabile e a volte terribile creatività, richiede da parte nostra un impegno costante, se non vogliamo soccombere. E tuttavia, sappiamo bene come nella nostra debolezza risieda pure la nostra grandezza, perché è precisamente in tale diuturna lotta per la vita che possiamo perfezionare le nostre risorse e approfondire le nostre conoscenze.

Anche in un momento difficile come quello attuale, anzi, *proprio* in un momento come quello attuale, abbiamo dunque pieno diritto di guardare con fiducia e ottimismo al futuro; a patto, però, di conservare la vigile consapevolezza che la battaglia è destinata a continuare perennemente, e che non ci sono consentiti cedimenti o debolezze. Infatti, come ricorda Camus alla fine de *La peste*, «il bacillo della peste non muore né scompare mai».

Alberto Jori

Ringraziamenti

Oltre a ringraziare le Autrici e gli Autori del presente volume, che con straordinaria disponibilità e ammirevole competenza hanno contribuito alle sue diverse sezioni, e che con rara generosità hanno altresì deciso di versare i propri diritti d'autore alla Protezione civile, corre qui l'obbligo di esprimere la gratitudine più viva al dottor Claudio Mazza della casa editrice Nuova Ipsa, che ha svolto, in condizioni a volte improbe, l'opera di coordinamento editoriale.

Un sentito ringraziamento va poi indirizzato a tutte le Autorità, gli Enti e le Istituzioni che hanno accordato a quest'iniziativa il loro patrocinio, nonché agli sponsor, che nel libro hanno voluto promuovere un contributo significativo al dibattito attualmente in corso sulle misure da adottare in casi di epidemie e pandemie.

Ma soprattutto, un grazie commosso vorremmo rivolgere a tutti i medici e a tutto il personale sanitario del nostro Paese, che con supremo spirito di sacrificio si dedicano a contrastare la pandemia in corso. La presente opera è dedicata a quanti fra loro sono caduti eroicamente in questa guerra.

EPIDEMIE E MEDICINA

Virus e batteri: una realtà insidiosa ma affascinante, in perenne rinnovamento

Francesco VITALE

Emanuele AMODIO

IL MONDO MICROBICO

Affrontare la tematica “epidemia” senza iniziare con un preliminare riferimento al mondo microbico sarebbe come cercare di comprendere appieno la *Divina Commedia* senza avere alcuna informazione su Dante Alighieri. Pertanto, per quanto possa forse sembrare una digressione, si ritiene opportuno introdurre alcune riflessioni sui rischi pandemici partendo proprio dalle entità microscopiche che rendono tali rischi effettivamente concretizzabili. Si tratta in fondo di qualcosa che conosciamo da poco ma che accompagna da sempre l'essere umano fin dalla comparsa dei primi ominidi nella storia del nostro pianeta e che probabilmente lo ha anticipato, e di molto.

Come si è detto siamo di fronte a conoscenze acquisite in epoca assolutamente recente e pertanto ci preme evidenziare che ampia parte delle riflessioni che si riporteranno nei prossimi paragrafi saranno frutto di scoperte scientifiche che non superano i duecento anni; in alcuni casi, addirittura, riconducibili solo ad alcuni anni addietro. È davvero un minuscolo lasso di tempo storico se si considera che la genesi dei microrganismi risale ad alcuni miliardi di anni addietro e che l'uomo stesso può vantare un'origine che non supera alcune decine di milioni di anni. In realtà, già a metà del 1600 si sapeva che il non vedere qualcosa non significava l'assenza di materia e che degli “animanucoli” potevano popolare densamente spazi infinitesimali precedentemente ritenuti privi di vita. Ma furono il francese Louis Pasteur e il tedesco Robert Koch che, verso la metà del 1800, permisero alla microbiologia di accreditarsi come disciplina scientifica e di smontare in pochi anni le teorie allora vigenti, documentando al mondo intero, con robuste evidenze scientifiche, l'esistenza dei microbi. A questi due scienziati si devono quindi quegli epocali esperimenti che permisero ai ricercatori del tempo di dimostrare che i microbi non possono generarsi spontaneamente, che gli ambienti sterili rimangono tali fino a contaminazione, che i microrganismi possono essere coltivati su appositi terreni e che possono riprodursi in modo rapido ed estremamente efficiente anche attraverso forme di resistenza ad agenti ambientali come, ad esempio, tramite la produzione di spore. Riuscirono a fare tutto ciò in un mondo chiuso e bigotto, che solo alcuni anni prima aveva deriso e addirittura portato al manicomio il dottor Ignaz Philipp Semmelweis, reo di avere suggerito il lavaggio delle mani come efficace strumento di lotta alle infezioni ospedaliere correlate al parto.

Robert Koch nel 1882 scoprì il *Mycobacterium tuberculosis* (batterio responsabile della tubercolosi).



Robert Koch (1843–1910)



Louis Pasteur (1822–1895)

Oggi, dopo quasi duecento anni, sappiamo che questi *animanucoli* possono essere tra di loro molto diversi e possono determinare infezioni e malattie praticamente in tutte le forme viventi. Si consideri che alcuni microrganismi possono causare infezioni in altri microrganismi e che, ad esempio, i virus possono tranquillamente infettare altri batteri o parassiti portandoli a morte.

Al fine di semplificare la trattazione, scusandoci anticipatamente per l'omissione di alcune peculiarità (comunque di trascurabile contributo complessivo), ci limiteremo a evidenziare che, in linea di massima, il mondo microbico è popolato da elminti, funghi, protozoi, batteri, virus e prioni.

Gli **elminti** sono di fatto piccoli vermi microscopici. Questi animali spesso mancano dell'apparato digerente, poiché utilizzano i principi nutritivi assimilati dai loro ospiti. Tra le patologie da elminti, più diffuse a livello mondiale, spicca senza dubbio la schistosomiasi: infezione, spesso febbrile, che può determinare danni a diversi organi (fegato, milza, reni, vescica etc.) fino all'insufficienza d'organo.

I **funghi** o **miceti** sono organismi unicellulari o pluricellulari cui appartengono anche i lieviti e le muffe. Sono potenziali patogeni per l'uomo e determinano patologie di crescente interesse soprattutto in caso di coinvolgimento di pazienti immunodepressi.

Tra le malattie causate dai **protozoi**, la malaria è una delle più conosciute, responsabile nel mondo di milioni di casi ogni anno. Questa patologia si trasmette tramite punture di zanzare (genere *Anopheles*) ed è particolarmente diffusa nelle aree tropicali di tutto il mondo. Si evidenzia che proprio la malaria potrebbe avere un interesse come patogeno riemergente con potenziale pandemico per via del riscaldamento globale e della conseguente diffusione dei vettori in nuove aree del mondo. Tra i protozoi si devono annoverare anche altri patogeni di grande interesse come *Giardia lamblia* e *Cryptosporidium* (due principali cause di diarrea).

Queste malattie sono difficili da controllare perché i protozoi rispetto ai batteri hanno maggiore vicinanza (similitudine) alle cellule umane e le sostanze chimiche che si utilizzano per eliminarli tendono a danneggiare anche le cellule degli esseri umani.

Alcune delle peggiori malattie conosciute traggono origine dai **batteri**. Tra queste, ad esempio, si annoverano: la peste bubbonica, la tubercolosi, il colera, le salmonellosi etc. Diverse malattie batteriche hanno la possibilità di essere trattate con successo facendo uso di antibiotici ma poiché questi possono non essere sempre disponibili o efficaci, i batteri rappresentano, dunque, oggi, tra le principali minacce esistenti per il genere umano.

I **virus**, virtualmente, non sono forme di vita indipendenti ma necessitano sempre di altri organismi per potersi moltiplicare; sovvertono quindi l'ecosistema biologico delle cellule ospiti per garantirsi la riproduzione e la dispersione nell'ambiente. Tra le malattie virali più conosciute possiamo annoverare l'AIDS, il vaiolo, la poliomielite, le epatiti B e C, l'influenza, l'Ebola, la rabbia, la varicella, il morbillo e tante altre che sono entrate letteralmente a far parte della nostra quotidianità. Di fatto i virus infettano e uccidono anche milioni di persone all'anno, occupando, come vedremo, un ruolo di primissimo piano tra gli agenti patogeni emergenti a potenziale pandemico.

I **prioni** sono strani agenti patogeni che derivano da proteine capaci di indurre modifiche in altre proteine creandone accumuli e conseguenti patologie. I prioni hanno letteralmente stravolto le teorie scientifiche del XX secolo e hanno dimostrato come la trasmissione di "un patrimonio genetico" possa non essere ad appannaggio unico di DNA e RNA. Probabilmente la malattia riconducibile ai prioni maggiormente conosciuta per l'uomo è la malattia di Creutzfeldt-Jakob (comunemente nota come morbo della mucca pazza). Essa si manifesta in persone che inconsapevolmente mangiano carne (tessuto nervoso) di capi di bestiame contaminato da parte di questo agente patogeno. Ad oggi il potere pandemico dei prioni è talmente basso da non giustificare il loro annovero tra i possibili responsabili di future epidemie con potenziale pandemico.

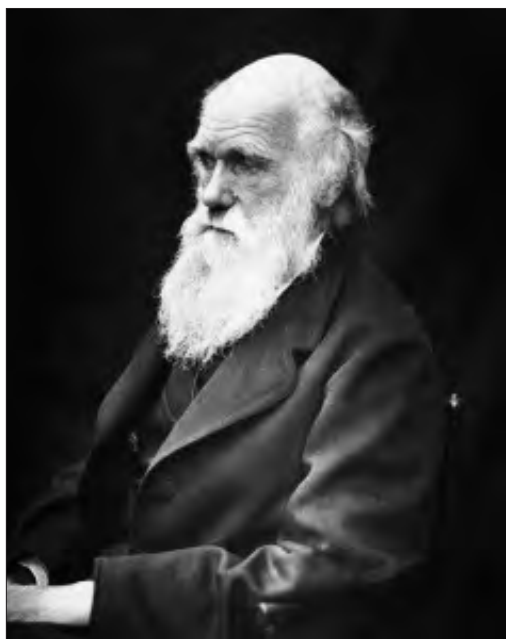
L'EVOLUZIONE DELLA SPECIE E IL MONDO MICROBICO

Il 24 novembre 1859 il naturalista inglese Charles Darwin pubblicava per la prima volta il suo saggio dal titolo *Le origini delle specie*, esponendo al mondo le sue teorie sui meccanismi di selezione naturale mediata dall'adattamento all'ambiente.

Si trattava di un'opera assolutamente innovativa e senza dubbio controcorrente rispetto alla ormai consolidata teoria creazionista intrisa di influenze religiose. Un'opera che avrebbe cambiato nell'arco di pochi anni il pensiero scientifico in modo così profondo, che neanche sir Darwin avrebbe potuto immaginare.

La teoria evoluzionista di Darwin nasce proprio mentre la microbiologia moderna compieva i suoi primi passi tra gli anni '60 e '70 del 1800 sotto la guida di figure come Pasteur e Koch.

A ben vedere Darwin e i colleghi microbiologi raccontano all'umanità meccanismi scientifici assolutamente in linea e, anzi, perfettamente compenetrati. Eppure, possiamo affermare tutto ciò solo oggi, quasi 150 anni dopo le loro visioni geniali e sconvolgenti. In realtà tra Darwin



Fotografia d'epoca del noto naturalista inglese
Charles Darwin

e il mondo della vita invisibile a occhio nudo non vi fu alcun tipo di contatto: addirittura sir James Paget, nei suoi *Memoirs and Letters* (1902, p. 407), riporta che Pasteur e Darwin nel 1881 parteciparono al Congresso internazionale di Medicina a Londra senza tuttavia scambiare alcuna parola. Anche il genetista molecolare Joshua Lederberg, nel 1988, ha lamentato la mancanza di interazione tra il lavoro del microbiologo francese e il naturalista inglese [1]. D'altra parte, si trattava di scienziati con modi di fare e di essere totalmente opposti: Darwin capace di elaborare le sue teorie e scoperte in un mondo solitario e senza interazione con il resto degli scienziati, Pasteur e Koch circondati da uno stuolo di ricercatori che dirigevano con la perizia di maestri d'orchestra. Certamente li accomunavano dei tratti assolutamente geniali.

In realtà, per quanto a dovuta distanza, Darwin, Pasteur e Koch si influenzarono reciprocamente in modo non indifferente ed oggi molte delle teorie microbiologiche sull'origine di antibiotico-resistenze o anche, in modo più suggestivo e tuttavia preoccupante, della emersione di nuovi microrganismi nascono proprio dal lavoro che Darwin applicò alle scoperte della microbiologia di Pasteur e collaboratori.

Lo stesso Darwin, in una corrispondenza privata, ebbe ad affermare che “se si fosse potuta ricostruire l'origine di ogni malattia infettiva, allora la scienza avrebbe raggiunto uno dei suoi più grandi trionfi” [2]. Ed effettivamente ricostruire *l'origine delle specie* in ambito microbiologico rappresenta senza dubbio un modo per comprendere le basi di una malattia infettiva e ipotizzarne i meccanismi di controllo. La microbiologia stessa pone, addirittura, la filogenesi microbica come tappa fondamentale nello studio dei microrganismi.

Proviamo, adesso, per un momento ad applicare le teorie di Darwin al mondo microbico. La regola generale, conosciuta un po' da tutti ormai, prevede che “Non è la specie più forte o la più intelligente a sopravvivere, ma quella che si adatta meglio al cambiamento”.

Frase che, quasi sicuramente, non è stata mai scritta né pronunciata da Darwin ma che, in un certo senso, sintetizza bene e in modo più intuitivo le sue teorie evoluzioniste. Di fatto chi si adatta meglio sopravvive e dunque possiede più *chances* di riproduzione e “stabilizzazione” del proprio assetto genetico in una discendenza. Scriviamo stabilizzazione tra virgolette perché, chiaramente, una cristallizzazione del materiale genetico è quanto di meno auspicabile in una logica evoluzionistica e dunque utile solo in una fase iniziale e di prime generazioni.

Si potrebbe dire che in tal senso batteri e virus sono probabilmente i più “adatti” a rispondere appieno alle leggi di Darwin. In fondo sono privi di forme di intelligenza (che pure ha un peso relativo nell'evoluzione) avendo invece dei meccanismi di mera risposta meccanicistica. Non sono nemmeno forti, anzi diremmo che sono tra gli organismi più micro che conosciamo. Eppure, si adattano con estrema facilità. E lo fanno rapidamente nel tempo e nello spazio. Un

singolo microrganismo può generare milioni di discendenti in poche ore, in piccoli spazi e con pochissime risorse nutritive. Si stima che al mondo, in un singolo istante, vi siano attivi circa 10 nonillion di virus. Chi leggendo il termine “nonillion” ha temuto un errore di battitura sappia invece che si tratta di una unità di misura pari a 10.000.000.000.000.000.000.000.000 virus (ovvero 10^{31} circa virus). In ambito microbiologico, scherzando, si ricorda che esistono di gran lunga più virus che stelle nel firmamento! Certamente condizioni non paragonabili a quelle, ad esempio, della specie umana che ha richiesto un intero pianeta e diverse migliaia di anni per raggiungere numerosità irrisorie rispetto ai contenuti di piccole provette di laboratorio o anche, più banalmente, di un vasetto di yogurt! Nel mondo microbico, dietro ogni divisione cellulare o replicazione virale si annida una piccolissima, ma non nulla, possibilità di accumulare minime mutazioni del materiale genetico.

Probabilità infinitesimali. Ancora più piccole di quelle di vincere ad una lotteria nazionale! Nel complesso, a parità di tempo di osservazione le specie microbiche sono quelle con una potenziale maggiore variabilità (anche definita *mutation rate*). Si consideri ad esempio che, nel mondo batterico, una mutazione interviene ogni 0,000000001 (tra 10^{-8} e 10^{-9} , per la precisione) volte in media per ogni ciclo replicativo mentre, per tornare all'esempio di prima, la probabilità di vittoria alla lotteria Italia è mediamente di 0,000001 (10^{-6}).

Eppure, se si ha la possibilità di giocare alla lotteria per miliardi e miliardi di volte in poco tempo, non è detto che non si riesca a vincere anche più volte. Ed ecco comparire magari una prima mutazione, magari una seconda, una terza e così via. La maggior parte delle volte si tratta semplicemente di apparentemente insignificanti sostituzioni di singole basi azotate di materiale genetico. Talvolta, tali mutazioni non hanno alcun corrispettivo fenotipico, ovvero nessuna reale differenza strutturale tra microbi che l'hanno subita o no. Tuttavia, alcune mutazioni non silenti, ovvero capaci di determinare modifiche strutturali o funzionali, possono al contrario avere un impatto sull'adattabilità del microrganismo. Possono esservi mutazioni che conferiscono uno svantaggio selettivo e il “povero” microrganismo si troverà costretto alla morte o comunque a maggiori difficoltà di adattamento senza possibilità di progenie.

Può tuttavia capitare che alcune di queste mutazioni diventino “vantaggiose” per il microrganismo. Il vantaggio potrà essere qualcosa di quanto più imprevedibile possibile. In alcuni casi migliora la resistenza all'ambiente, in altri la sopravvivenza nei confronti dei sistemi immunitari di specie vegetali o animali, in altri ancora le fasi di ingresso cellulare o di moltiplicazione o di emivita. Potremmo citare decine di centinaia di meccanismi implicati nella genesi di questo miglioramento senza tuttavia essere esaustivi. Ma volendo fare una sintesi, quel microrganismo mutato si è adattato meglio dei suoi fratelli e dunque avrà più *chances* di moltiplicarsi e “stabilizzare” quella mutazione in una progenie parimenti avvantaggiata.

Ricordiamo che non c'è stata intelligenza né contributo di alcuna forza in tutti questi meccanismi! Si tratta, come già detto, di eventi legati al caso e, dunque, puramente meccanicistici. Il *mutation rate*, in tal senso, è evento meramente casuale mentre il *selection rate* (ovvero ciò che ha reso il microbo più adatto) è un evento puramente meccanicistico ben distante da ragionamenti teologici o teleologici.

Sono gli stessi identici eventi che hanno permesso alle famose tartarughe delle isole Gala-



Rappresentazione del dodo (*Raphus cucullatus*) ufficialmente estintosi dal 1662.

pagos di sopravvivere per milioni di anni pur essendo lente, impacciate, grosse, non troppo intelligenti e senza grandi successi riproduttivi (la prima deposizione avviene in media dopo vent'anni dalla nascita). Tuttavia, se avessimo messo un leopardo o un leone sulle isole Galapagos, probabilmente non sarebbe sopravvissuto più di qualche settimana! Le tartarughe erano semplicemente più adatte a quell'ambiente rispetto a tanti altri esseri del mondo animale.

In senso opposto, bisogna tenere a mente che basta modificare un ambiente perché questo si renda non più adatto ad una specie. È l'esempio del dodo! Il dodo (*Raphus cucullatus*) è (o meglio era) un uccello incapace di volare che popolava l'isola di Mauritius. Sulla base di alcuni disegni del XVII secolo e di resti anatomici è stato possibile stimare che il dodo era alto circa 1 metro e il suo peso si aggirava sui 15 kg. Una sorta di enorme oca! Si trattava di un animale incapace di volare e

piuttosto goffo per certi versi ma perfettamente adattatosi ad un ambiente ricco di alimenti e senza potenziali predatori. Paradossalmente si ritiene fosse uno tra gli uccelli più intelligenti che siano stati presenti al mondo. Tornando però alle teorie dell'evoluzione delle specie, non è il più intelligente né il più il forte a sopravvivere! E così è stato puntualmente. Basti pensare che l'arrivo dell'uomo sull'isola di Mauritius ha cambiato rapidamente quell'ecosistema portando, in meno di un secolo (ultimo avvistamento nel 1662), all'estinzione della specie.

Charles Darwin con le sue teorie sfidò il pensiero religioso dominante, escludendo (in pratica con esse) la genesi divina dell'uomo e sostenendo che ogni specie, inclusa quella umana, in fondo deriva da esseri unicellulari che in milioni di anni hanno differenziato il loro percorso evolutivo acquisendo sempre nuovi vantaggi nei confronti della nicchia biologica in cui si sono evoluti (nel caso dei microrganismi dunque di ambiente e ospiti).

Si introduce dunque un secondo ed un terzo elemento che biologi, medici, epidemiologi e scienziati di tutto il mondo ben conoscono sotto il nome di **triade epidemiologica**: Agente microbico, Ambiente ed Ospite.

L'ADATTAMENTO DELLE SPECIE MICROBICHE: IL CASO DEL VIRUS INFLUENZALE COME MASTER DI METAMORFOSI E MODELLO PRINCIPALE DI PANDEMIA

L'adattamento implica, per il microbo di interesse, l'acquisizione di vantaggi diretti (da se stesso) o indiretti, ovvero mediati da ambiente di vita o ospite (inteso appunto come specie animale o vegetale su cui il microbo vive o con cui si confronta).

Tornando dunque alla nostra triade epidemiologica (agente, ospite, ambiente), non c'è acquisizione di vantaggio adattativo che non passi da questa triade, almeno teoricamente, così come non c'è meccanismo di controllo e prevenzione messo in atto dal mondo medico che non si rifaccia ad essa. Ricapitolando, tutte le teorie darwiniane riescono in qualche modo

a spiegare i meccanismi di selezione e adattamento di nuovi microrganismi usando le stesse dinamiche viste nel mondo multicellulare animale.

Adesso ci si può facilmente spiegare perché in una immaginaria lista di specie con maggiori probabilità di sopravvivenza (o adattamento) l'uomo si trovi in fondo alla catena, mentre in cima si vi siano organismi unicellulari e paucicellulari; tra i pluricellulari, hanno un posto privilegiato insetti e scarafaggi. Per loro l'adattabilità è chiaramente massimale, almeno rispetto alla stragrande maggioranza delle specie animali, con la probabilità di ottenere mutazioni vantaggiose sicuramente più elevata di quella del genere umano.

Diversamente, risulterà immediatamente comprensibile che creature quali elefanti, balene e sequoie abbiano realmente ridottissimi vantaggi selettivi rispetto ad alghe, batteri e parassiti vari; così pochi da risultare quasi un miracolo pensare che siano stati in grado di “resistere” ai meccanismi evolutivi planetari.

Alla luce della precedente discussione, appare quindi chiaro che in natura chi più (e meglio) si adatta più sopravvive e quindi si afferma. Alcuni microrganismi hanno ottenuto tali benefici da questa regola generale da rendere insito nel proprio genoma la tendenza ad acquisire mutazioni: mutare, infatti, come più volte ribadito, significa avere maggiori probabilità di migliorare e resistere (o sopravvivere).

Prendiamo, ad esempio, il virus influenzale che conosciamo benissimo giacché ogni anno dobbiamo, in qualche modo, confrontarci con il suo arrivo e con la sua potenziale infettività responsabile di ondate epidemiche che, in alcune annualità, possono determinare pandemie ad alta incidenza.

Basti pensare che ogni anno circa il 10% della popolazione mondiale sviluppa una influenza da *Orthomyxoviridae* (la famiglia dei virus influenzali, per intenderci). Addirittura, in corso di pandemie ad alta incidenza, fino ad un uomo ogni due (ovvero il 50% della popolazione mondiale) arriva a contrarre l'infezione che, come sappiamo, può avere diversi gradi di severità clinica.

Souty et al. nel 2019 hanno pubblicato uno studio evidenziando come in Francia, tra 1984 e 2017, si siano susseguite epidemie influenzali con incidenze molto variabili oscillanti tra 1,2% (stagione 2013-2014) e 8,2% (stagione 1988-1989) della popolazione francese [3].

Questa estrema variabilità di impatto deriva dal fatto che gli *Orthomyxoviridae* nei millenni hanno, sempre in modo assolutamente casuale e meccanicistico, integrato nel loro assetto genomico la tendenza a mutare.

E ciò deriva dal fatto che hanno un genoma a RNA che tende ad essere decisamente meno stabile rispetto a quello a DNA, come è il genoma umano; questo RNA è monofilamentario (non ha quindi altra copia complementare che consenta di correggere “errori di copiatura” durante i processi replicativi che portano alla creazione di una progenie) ed è segmentato in diversi frammenti che lo rendono ancor meno stabile. Ad aumentare drammaticamente il *mutation rate* del virus influenzale contribuisce l'assenza assoluta di meccanismi di correzione di errori di trascrizione genetica (per intenderci gli errori di copiatura del genoma che verrà passato ai virus figli non vengono corretti).

Alla luce delle precedenti considerazioni riteniamo opportuno fare un breve cenno al signi-

ficato del genoma microbico. Nelle ultime decadi la scienza ha permesso di capire che esistono due principali strutture molecolari che consentono di trasmettere le informazioni genetiche: il DNA e l'RNA. L'uomo utilizza come principale codice genetico il DNA, mentre le diverse specie microbiche possono utilizzare sia il "linguaggio" a DNA (batteri, virus, funghi, protozoi), sia quello a RNA (virus). Esistono tuttavia delle differenze significative anche dal punto di vista evolutivo. I microrganismi a DNA sono infatti tipicamente più antichi e sembra che la loro evoluzione abbia una profondità storica di diversi milioni di anni [4]. Non parliamo solo dei batteri, funghi e protozoi, ma anche dei virus a DNA di cui oltre l'80% può colonizzare, infettare o determinare malattia nell'uomo. Non è così invece per virus a RNA. Questi ultimi hanno meccanismi evolutivi più recenti (probabilmente migliaia di anni) e presentano una incredibile predisposizione all'acquisizione di mutazioni. Tale predisposizione si può ricondurre a diversi principali elementi, ma una su tutte deve essere considerata di interesse: l'assenza di fedeli meccanismi di replicazione del genoma. In questi virus, esiste cioè una proteina (chiamata RNA Polimerasi) che permette di duplicare il genoma in modo da darne delle copie figlie ai virus discendenti.

Nei microbi a DNA tali proteine lavorano in modo estremamente accurato, con meccanismi di "proof-reading" cioè di correzione degli errori in bozza: errori di trascrizione del DNA avvengono periodicamente ma vengono prontamente ed efficacemente corretti e comunque hanno una probabilità di stabilizzarsi molto bassa e comunque oscillante tra 1 su 10 milioni e 1 su 100 miliardi per singola replicazione [5]. Diversamente, nei virus a RNA questo meccanismo è chiaramente meno efficace e accurato, aumentando la probabilità di accumulare errori di trascrizione e quindi mutazioni. Si stima addirittura che in tali virus il *mutation rate* sia prossimo a 1 mutazione ogni 10.000 replicazioni.

I virus a RNA hanno pertanto costretto il mondo scientifico a rivedere il concetto darwiniano di specie e, nel loro caso, non esiste infatti la possibilità di identificare chiaramente e in modo definitivo una specie ma piuttosto, come proposto per la prima volta da Manfred Eigen e Peter Schuster, si preferisce parlare di **quasi-specie**, ovverosia di entità in grado di mutare il proprio patrimonio genetico con una velocità tale da costringere ad apportare continue rivalutazioni filogenetiche e nosografiche. Ma quali ripercussioni potrebbe avere tutto ciò in termini pratici nell'emersione di nuovi microrganismi responsabili di pandemie?

Chiaramente i virus a RNA da un lato smentiscono il concetto di specie postulato da Darwin, mentre dall'altro rispondono perfettamente alle sue leggi e, avendo efficientissimi meccanismi di adattamento all'ambiente, sopravvivono meglio di tanti altri microbi. È ben noto, ad esempio, come virus a RNA quali quelli dell'epatite C (HCV) o dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV) possano facilmente acquisire mutazioni che li rendono resistenti a farmaci antivirali e, cosa peggiore, riescono anche ad acquisire mutazioni durante il processo infettivo nel singolo essere umano determinando dei fenomeni di "host-escaping", ovverosia modificano continuamente il proprio profilo antigenico in modo da sfuggire alla risposta immunitaria.

Si tratta di fatto di abilità di vero e proprio trasformismo degna del miglior Joker o Arsenio Lupin.

Proviamo adesso a ricondurre quanto descritto alla situazione del virus influenzale di cui avevamo iniziato a parlare. Partiamo dal genoma. Il virus influenzale ha un genoma fatto da circa 13.000-14.000 nucleotidi, elementi di base che costruiscono l'RNA esattamente come i caratteri della nostra lingua costituiscono le nostre parole. Più o meno 13.000-14.000 caratteri corrisponderebbero a circa 2.000 parole che dobbiamo figurarci contengano l'insieme delle informazioni che dettano le regole con cui sono fatti e funzionano gli organismi viventi. Per intenderci una sorta di manuale delle istruzioni. Il genoma umano, ad esempio, avrebbe oltre 3 miliardi di tali singole componenti, cioè un manuale di circa 500.000 parole. *I Promessi Sposi*, come termine di confronto, contengono 147.000 parole circa. Si capisce dunque come il genoma di un virus influenzale sia infinitamente più piccolo di quello del genere umano. Ma è anche infinitamente più instabile!

Volendo continuare a ragionare in termini metaforici, per i virus influenzali è come se di ciascun manuale esistesse una sola copia, scritta a mano, su più fogli non rilegati, e trascritta con meccanismi che non permettono di correggere gli errori. Si capisce quindi immediatamente come la probabilità che un manuale venga trascritto esattamente come la copia madre risulti essere abbastanza bassa e che, di converso, il *mutation rate* sia molto alto (diremmo il più alto tra i virus conosciuti e, ad oggi, presenti in natura). Praticamente il virus influenzale ha selezionato un perfetto meccanismo di accumulo di mutazioni, che addirittura si stima determinare una mutazione per ogni nuovo virus! Volendo tornare ad esempi pratici: in linea di massima non c'è virus influenzale uguale a quello che l'ha originato. Darwin stesso probabilmente avrebbe gridato un "eureka!" se avesse saputo una cosa simile.

Diremo che queste mutazioni sono molto frequenti ma solitamente puntiformi (definite *antigenic drift*) e quindi hanno uno scarso impatto sulle potenzialità adattative della maggior parte dei nuovi virus influenzali. Esiste, tuttavia, nel virus una certa predisposizione a mutazioni maggiori (dette di *antigenic shift*) che sconvolgono letteralmente il genoma virale, rendendolo quasi sempre assolutamente inefficace e illeggibile.

Volendo semplificare il discorso, posta una frase in italiano come "Sempre caro mi fu quest'ermo colle", l'*antigenic drift* determina mutazioni puntiformi che mantengono tuttavia il significato (nel nostro esempio: "Sempre caro mi fu quest'ermT colle") mentre l'*antigenic shift*, inserendo un nuovo carattere genetico, di fatto, modifica l'intero assetto della frase genomica (ad esempio... "Semprt ecar om if uquest 'erm ocoll e"). Risulta intuitivo perché l'*antigenic shift* quasi sempre determina mutazioni abortive, ovvero frasi senza senso. Tuttavia, quando rarissimamente la mutazione riesce a far scivolare la cornice di lettura mantenendo comunque un "significato compiuto" si saranno gettate, allora, le basi per la creazione di un nuovo ceppo virale, assolutamente sconosciuto e potenzialmente in grado di infettare l'intera umanità. Tutto ciò proprio perché l'intera umanità risulterebbe assolutamente suscettibile da un punto di vista immunologico e di conseguenza incapace di rispondere "evitando l'infezione".

Nel caso dei virus influenzali, gli *antigenic drift* (mutazioni minori) sono usualmente alla base delle epidemie che si susseguono ogni anno mentre gli *antigenic shift* (mutazioni maggiori) rappresentano i meccanismi adattativi con cui i virus influenzali, a cadenze più o meno decennali, determinano pandemie di interesse planetario.

Esiste una ulteriore strategia che il virus influenzale riesce ad attuare per ottenere dei vantaggi adattativi, ossia il “salto di specie”: il virus influenzale infetta in modo produttivo non solo esseri umani ma anche altri mammiferi (balene, suini, equini...), volatili (anatre, oche, pollame...) e, in linea di massima, anche rettili e piccoli roditori. Chiaramente si tratta di virus influenzali con un tropismo di specie, cioè con una capacità infettiva esclusiva nei confronti di uno o pochi ospiti. In pratica, un virus influenzale che infetta il maiale non dovrebbe, generalmente, essere in grado di infettare l'anatra, le balene o l'essere umano stesso. Ciò perché il meccanismo di infezione avviene attraverso un iniziale legame recettoriale estremamente specifico che lega virus e cellula animale in modo specie-specifico. Tale meccanismo viene definito sulla base del modello chiave-serratura intendendo che una chiave (il virus!) potrà aprire solo e soltanto alcune serrature (cioè esclusivamente alcune cellule e di una data specie, ad esempio cellule respiratorie umane!). È tuttavia possibile che questo meccanismo venga aggirato, esattamente come è possibile che alcune chiavi, con una forzatura, aprano delle serrature per le quali non erano state prodotte.

La forzatura di cui parliamo è di fatto legata ad una pressione ambientale che permette tale contatto forzato. Se, cioè, proviamo una chiave su milioni di serrature è possibile che questa alla fine riesca ad aprire una delle tante porte. Allo stesso modo, se poniamo in stretto contatto animali di specie diverse è possibile che un virus alla fine faccia il salto di specie. Ovvero si adatti ad una nuova specie.

Da qui la preoccupazione che allevamenti intensivi di animali possano costituire un primo passo verso la selezione e stabilizzazione di nuovi ceppi virali influenzali. Volendo trarre spunto dalla storia recente, potremmo fare un richiamo all'influenza suina (l'H1N1 del 2009/2010 il cui nome racconta l'origine del virus) o alle diverse influenze aviarie che, negli anni, hanno mostrato di potere occasionalmente infettare l'uomo senza, per fortuna ad oggi, stabilizzare questo salto di specie.

Quanto precedentemente descritto delinea le principali motivazioni che rendono il virus influenzale come uno dei patogeni a più alto potenziale pandemico in assoluto. A dirla tutta, la comunità scientifica internazionale, sulla base di modelli predittivi stocastici, prevede un prossimo confronto con la cosiddetta “Big one” ovvero una epidemia influenzale con potenziale pandemico e ad alta patogenicità. È altresì chiaro che essendovi fenomeni stocastici alla base di queste modellizzazioni, l'unica previsione possibile da fare consiste nell'imprevedibilità del momento in cui si manifesterà tale nuova variante del virus influenzale.

Ma perché la “Big one” ci preoccupa tanto? In realtà, sono diverse le problematiche che interessano la Sanità Pubblica riguardo all'influenza e che, parallelamente, potrebbero riguardare altri patogeni emergenti. Tra queste, una delle più insidiose, è il possibile potere patogeno di un microrganismo.