

CRONACA DI UNA EPIDEMIA ANNUNCIATA

Pietro Greco

*Da cinquant'anni gli scienziati esperti di malattie infettive
hanno previsto il ritorno del pericolo, ma non sono stati ascoltati.*

*Cause nuove e remote. I virus mutano molto più velocemente
degli umani e della loro capacità di difendersi.*

Un rapporto malato con l'ambiente. La logica del profitto è contro la salute.

Serve un sistema sanitario universale, sostenuto dal pubblico e globale.

Era atteso, il virus assassino. Capace di una pandemia in grado di mettere il mondo sottosopra. Certo non si sapeva che avrebbe avuto una forma a corona e che sarebbe stato necessariamente a Rna, ma tutti sapevano che sarebbe arrivato. Tutti... Gli scienziati che si occupano di epidemie: epidemiologi, infettivologi, esperti di malattie tropicali, virologi. Lo sapevano – lo sapevamo – da almeno cinquant'anni. E di campanelli di allarme ne sono risuonati tanti, in questo ultimo mezzo secolo. Ne ricordiamo alcuni, senza alcuna pretesa di completezza.

1968. Pandemia da virus dell'influenza detta di Hong-Kong.

1976. Zaire (oggi Repubblica democratica del Congo), epidemia di Ebola.

Anni Ottanta. Emerge la pandemia da Hiv che causa l'Aids. Il virus è attivo però dagli anni Sessanta.

1996. Variante della Creutzfeldt-Jakob, la encefalopatia spongiforme bovina più nota come sindrome della "mucca pazza".

2002. Sars (Severe acute respiratory syndrome), l'epidemia da coronavirus che vide la morte dei un medico italiano che ebbe un comportamento da eroe, Carlo Urbani.

2003. Influenza aviaria, causata dal virus H5N1.

2009. Pandemia da virus influenzale H1N1/09, nota come "influenza suina".

2013. Pandemia di Ebola.

2015. Pandemia da Zika virus

2019. Pandemia da coronavirus Sars-Cov-2.

Nel mezzo una serie sterminata di altre epidemie. L'insieme ha corroborato la previsione – la paura – degli scienziati che da cinquant'anni almeno temono una nuova, grande ondata epidemica devastante come quella, influenzale, che tra il 1918 e il 1920 uccise un numero di persone compreso tra 50 e 100 milioni in tutto il mondo.

Questi timori costantemente espressi e a volte gridati non sono stati ascoltati fuori dalla ristretta comunità dei competenti. Sono stati ignorati, a tratti con ostentazione: non vogliamo crederci. E così ogni volta, compresa questa volta, la pandemia ci ha colti completamente e colpevolmente impreparati. Ma perché questa successione di ondate pandemiche? E perché questa ostinata e persino ostentata impreparazione?

Il Quarto cavaliere dell'Apocalisse

Quando l'Agnello aprì il quarto sigillo, udii la voce del quarto Vivente che diceva: "Vieni". Ed ecco, mi apparve un cavallo verdastrò. Colui che lo cavalcava si chiamava Morte. E gli veniva dietro l'Inferno. Fu dato loro potere sulla quarta parte della terra per sterminare con la spada, con la peste e con le fiere della terra (Giovanni, *Apocalisse*, capitolo 6, versi 7-8).

Forse non è e non sarà l'Apocalisse. Ma per qualcuno la Covid-2019, l'infezione atipica alle vie respiratorie resistente scoppiata nella provincia dello Hubei in Cina alla fine del mese di dicembre 2019, o forse anche prima, è l'ennesimo segnale che il Quarto cavaliere sta tornando, con il suo verdastrò destriero dispensatore di contagio, malattia e morte.

Solo qualche decennio fa sembrava scomparso, definitivamente sconfitto. Non erano ancora iniziati gli anni Settanta dello scorso secolo – era il 1969, per la precisione –, quando il *surgeon general* William H. Stewart, il responsabile scientifico della più grande struttura sanitaria del mondo, il Department of Health degli Stati Uniti d'America, annunciava trionfante davanti al Congresso plaudente che l'uomo stava ormai per «chiudere il capitolo delle malattie infettive». E l'annuncio non era davvero privo di fondamenta.

La vita media era vistosamente aumentata in tutto il pianeta. Le morti per malattie infettive erano

diminuite drasticamente. Antiche patologie, come la tubercolosi, sembravano eradicata almeno in Occidente. Altre, come il vaiolo, che da solo in passato aveva causato un miliardo di morti, lo erano effettivamente e dappertutto. I medici disponevano di una gamma sempre più ampia ed efficace di antibiotici, antivirali e vaccini. Di fronte a queste armi, batteri e virus, i principali agenti infettivi, sembravano in ritirata, se non addirittura in rotta. Negli Stati Uniti i morti annuali per malattie infettive erano passati dai 797 ogni 100.000 abitanti del 1900 ai 36 ogni 100.000 abitanti del 1980: una diminuzione del 95,5%. Grazie ai soli antibiotici, i nuovi farmaci efficaci contro i batteri (ma non contro i virus), tra il 1938 e il 1952 le morti per malattie infettive erano diminuite al ritmo velocissimo dell'8% annuo. Lo stesso era successo, qualche anno dopo, in Europa. Poi c'erano stati gli altri successi farmacologici, con la messa a punto di antivirali e di molti vaccini. C'era, ormai, la possibilità di realizzare campagne estese di immunizzazione e, quindi, di prevenzione contro infezioni sia di origine batterica (difterite, tetano, pneumococco, meningococco) che contro malattie di origine virale (febbre gialla, influenza, poliomielite, morbillo, parotite, epatiti A e B). Cosa avrebbe mai potuto impedire che il Quarto cavaliere ormai in rotta evidente fosse definitivamente sconfitto con la completa eradicazione delle infezioni più pericolose?

La messa a punto di vaccini efficaci nella prevenzione di moltis-

sime malattie virali ha alimentato, non senza fondamento, l'ottimismo. Eppure, ancora all'inizio degli anni Novanta, le tre principali cause di malattia al mondo erano tutte di origine infettiva: polmonite e sindromi respiratorie, dissenteria, malattie perinatali. Il fatto è che il Quarto cavaliere aveva sì abbandonato i paesi del Primo Mondo, ma scarrozzava (e scarrozza) ancora nel Terzo Mondo. Tuttavia in prospettiva sembrava proprio che molto presto sarebbe stato costretto al ritiro anche dalle zone più povere del pianeta. Tutte le proiezioni dicevano che entro quest'anno, il 2020, le tre principali cause di morte al mondo sarebbero diventate le patologie cardiovascolari, le sindromi depressive e gli incidenti stradali.

Oggi sappiamo che le principali cause di morte nel mondo sono, effettivamente, le malattie cardiovascolari, seguite dal cancro e, al terzo posto, dalle malattie infettive. Che non sono state sgominate. Anzi, uccidono ancora ogni anno oltre 7 milioni di persone: sono così responsabili di oltre il 12% delle morti.

Fin dagli anni Ottanta era tuttavia evidente che qualcosa non stava funzionando nella battaglia contro il Quarto cavaliere dell'Apocalisse. E la comunità scientifica lo ha rilevato subito. Ecco cosa scriveva nel 1988 il premio Nobel per la medicina Joshua Lederberg, guardando alle malattie infettive con l'occhio darwiniano del biologo evolutivista:

Il progresso delle scienze mediche nel corso dell'ultimo secolo ha oscurato la continua vulnerabilità della specie umana alla infezione su larga scala. Noi siamo incapaci di riconoscere che la nostra relazione con i microbi rappresenta un processo evolutivo ininterrotto, lontano dall'equilibrio, e non possiamo dare per scontati i prossimi esiti evolutivi, non sapendo se risulteranno ottimali secondo la nostra prospettiva o secondo la prospettiva dei nostri parassiti. Abbiamo un ragionevole margine di controllo sugli intrusi di carattere batterico; trascuriamo in modo grossolano i parassiti protozoici che colpiscono principalmente il terzo mondo; siamo in uno stato di pericolosa ignoranza circa la modalità con cui far fronte ai virus.

Parole profetiche. Parole inutili. Perché Sars-CoV-2 ci ha trovato ancora del tutto impreparati. Perché dopo la grande illusione questa drammatica disillusione?

Covid-2019 – come viene chiamata la malattia causata dal coronavirus Sars-CoV-2 – sta causando molti lutti, ma è praticamente certo che non sarà l'angelo sterminatore che infierirà sull'umanità come la peste del Trecento o l'influenza del 1918. E tuttavia la comunità scientifica insiste: facciamo tesoro di quest'ennesimo tragico episodio per attrezzarci contro la prossima, grande pandemia che, proprio come quelle di un passato che pensavamo passato per sempre, colpirà decine di milioni di persone in tutto il mondo, uccidendo

ne un numero difficile da calcolare, ma probabilmente enorme.

Perché? Per tre motivi, come spiegava già venti anni fa, prima che scoppiasse la Sars, Tony McMichael, epidemiologo inglese della London School of Hygiene and Tropical Disease. Perché i virus e i batteri, gli agenti infettivi, evolvono. Perché l'ambiente evolve. E perché l'uomo stesso evolve, nei suoi stili di vita molto più velocemente che nella sua biologia. È questa triplice evoluzione, anzi è questa coevoluzione, che ci ha precipitato in pochi anni in una nuova fase, la quarta, del nostro antico e mutevole rapporto con gli agenti infettivi.

Insomma, è proprio tra gli anni Sessanta e gli anni Settanta del XX secolo, proprio mentre il *surgeon general* William H. Stewart dava voce a un ottimismo diffuso, e non certo infondato, che anche la medicina sul campo "scopre" il concetto, biologico e culturale, di evoluzione. Ed è a questa "scoperta" (che in realtà è un nuovo approccio culturale, un cambio di occhiali) che ancora oggi dobbiamo guardare per cercare di capire le cause remote del rischio associato a quelle che l'Organizzazione mondiale di sanità (Oms) definiva già nel 2002 «emerging and re-emerging infectious diseases», le malattie infettive emergenti e riemergenti.

Fra poco vedremo cosa dobbiamo intendere per malattie infettive emergenti e riemergenti. E qual è il rischio a esse associato. Prima dedichiamoci, però, a verificare in cosa consista questa prospettiva evolutiva che irrompe in medicina.

La medicina di Darwin e la medicina di Pasteur

La medicina evolutiva, la «medicina di Darwin», è un modo di guardare ai nostri malanni nuovo ma non certo antitetico rispetto alla vecchia «medicina di Pasteur». La «medicina di Darwin», la cui alba è stata annunciata all'inizio degli anni Novanta del XX secolo da George Williams e da Randolph Nesse, cerca infatti le cause remote delle nostre malattie nel quadro e nella storia, evolutiva, della vita. E ciò non è affatto in contrasto con la «medicina di Pasteur», la medicina delle cause prossime che si è affermata a partire dal XIX secolo. Quando il biologo francese individuò nei microbi la causa, prossima appunto, delle infezioni.

Nella nuova ottica di Williams e Nesse (ma anche di Lederberg) per qualsiasi caratteristica, fisiologica o patologica, di un organismo occorre cercare anche una spiegazione evolucionistica. La malattia, infatti, è il frutto storico dell'adattamento all'ambiente naturale. Che significa? Beh, che quel mal di schiena che vi tormenta da stamattina non deve essere visto solo come la conseguenza delle vostre velleità sportive della sera prima [*causa prossima*]. Ma anche come il prezzo, tutto sommato modesto, da pagare in cambio del grande vantaggio evolutivo che la nostra specie ha avuto imponendo la posizione eretta a una spina dorsale nata per supportare specie animali che deambulavano a quattro zampe [*causa remota*].

Nella «medicina di Darwin» molti dei fatti che riguardano la nostra salute cambiano prospettiva. Un trauma fisico non è tanto un danno a una parte del corpo, ma la riprova di un fallimento dei meccanismi protettivi del nostro organismo. Quanto ai geni umani che causano malattie non sono (solo) il risultato di mutazioni sbagliate (nel senso di dannose), ma probabilmente il frutto di una selezione che ha operato per assolvere a funzioni vantaggiose, spesso ignote. Il gene responsabile della fibrosi cistica, per intenderci, è lo stesso che aumenta la resistenza al colera.

Anche le anomalie ambientali, che sono le cause che più di frequente scatenano una qualche malattia, spesso sono in concorso con particolarità genetiche assolutamente innocue nell'ambiente «normale» in cui si è evoluta la nostra specie. Così l'incapacità genetica di metabolizzare certi acidi grassi, che fa aumentare il rischio di infarto per l'uomo moderno, era assolutamente innocua per i nostri progenitori che nella savana avevano una dieta particolarmente povera di grassi.

In quest'ottica si inseriscono le infezioni da virus, batteri e (micro) agenti patogeni. Che non devono essere considerate come incontri occasionali (e sfortunati) con un altro organismo, ma come un processo coevolutivo tra ospite e parassita. Un processo spesso conflittuale, e senza esclusione di colpi. Nell'ottica evolucionista, l'infezione è una vera e propria chiamata alle armi. E la malattia conclamata è una del-

le tante battaglie nella guerra infinita tra due combattenti di razza, l'uomo e i microbi. Con loro, i microbi, che ammassano continuamente truppe alla frontiera e continuamente inventano nuove armi. Mentre i nostri (le difese immunitarie dell'organismo) dispongono, invece, le difese per fronteggiare un attacco che risulta ancora largamente imprevedibile, nei tempi e nei modi. Qualche volta, infatti, l'attacco avviene per lenta e subdola infiltrazione. Talaltra per improvvisa e virulenta invasione.

I microbi, naturalmente, esistono ovunque sulla Terra (o, almeno, nella biosfera del nostro pianeta) ed esistono da molto tempo prima dell'uomo. Cosicché la descrizione proposta per il «nostro» processo coevolutivo coi microbi, vale per tutte le specie animali e vegetali. Il nostro particolare conflitto di specie va inserito nella più generale coevoluzione tra macroscopico e microscopico. Ed è nella storia profonda di questa coevoluzione micro-macro, ora conflittuale ora simbiotica, che dobbiamo cercare le cause remote non solo delle nostre malattie, ma anche le ragioni della nostra lucida e per nulla rassegnata disillusione: «la selezione naturale non ci permette una protezione perfetta contro tutti i patogeni», scriveva Randolph Nesse venti anni fa, per il semplice fatto che «questi tendono a evolvere molto più velocemente di quanto non faccia la specie umana».

Insomma i microbi cambiano, si modificano. Stabilendo livelli e intensità di conflitto sempre nuovi e

largamente imprevedibili. La velocità di cambiamento è tale che tra un nuovo attacco dei microbi e l'organizzazione di una difesa adeguata passa un intervallo di tempo in cui l'infezione può diffondersi, causando malattie e spesso morti. È quello che stiamo sperimentando, per l'ennesima volta, in questi mesi.

In realtà la parte di gran lunga predominante del nostro rapporto coi microbi è del tutto pacifica e, addirittura, sinergica. I microbi, semplicemente, sono una componente essenziale della nostra vita. Noi non potremmo vivere senza i microbi. Viceversa, i microbi hanno tranquillamente vissuto per miliardi di anni senza di noi e potrebbero, con altrettanta tranquillità, continuare a farlo.

Ma ritorniamo al nostro problema: ovvero ai rischi cui ci espone l'immanente ed essenziale rapporto coevolutivo coi microbi. Chiariamo subito che il nostro rapporto coevolutivo con batteri, virus e parassiti vari è continuo e quasi sempre pacifico. Tanto che noi, organismi macroscopici parlanti, neppure ci accorgiamo della loro esistenza. Spesso il nostro rapporto coi microscopici vicini è così mutualmente benefico da trasformarsi in simbiosi.

Talvolta però, piuttosto di rado, succede che l'incontro con alcuni microbi si risolva in un conflitto e scateni una malattia. E, ancor più raramente, determini la morte: nostra e/o del microbo. L'origine del conflitto può avere molteplici cause. I microbi mutano continuamente il loro patrimonio genetico e noi

finiamo per imbatteci in un mutante aggressivo (gli animali sono, per esempio, autentici incubatori di mutazioni microbiche: è negli organismi animali, uomo compreso, che i virus proliferano e mutano). Oppure il rapporto tra noi e un microbo cambia di qualità, e da pacifico diventa conflittuale, perché viene consumato in un ambiente nuovo e diverso. Oppure, ancora, non riusciamo a stabilire un rapporto pacifico con un microagente patogeno presente nell'ambiente e il rapporto resta stabilmente conflittuale per secoli e addirittura millenni. Oppure, infine, esplorando ambienti e/o situazioni nuove ci imbattiamo in un microbo con cui, come specie, non avevamo mai avuto a che fare e che si rivela aggressivo verso di noi.

Ed è per questo che il rischio associato ai microbi continua a emergere, riemergere o, semplicemente a persistere. Negli ultimi trent'anni, infatti, abbiamo avuto numerosi casi sia di emergenza di un rischio prima sconosciuto (come la sindrome polmonare da hantavirus causata dal virus Sin Nombre, l'encefalite virale causata dal Nipah virus o la nuova variante della sindrome di Creutzfeldt-Jacob provocata da un agente infettivo inatteso, i prioni, che sono semplici molecole – proteine – con una particolare struttura tridimensionale); sia di ri-emergenza di un rischio che sembrava ridotto (come le epidemie di colera in Sud America e in Africa, il ritorno della difterite in Russia, o anche della tubercolosi in Occidente); sia, infine, casi di persistenza di

malattie infettive antiche e curabili che, malgrado tutto, continuano a mietere milioni di vittime ogni anno (dalla stessa tubercolosi alla malaria, dalla dissenteria e al morbillo). A proposito di morbillo, nel corso del 2019 ha ucciso 6.000 persone in Congo, senza che questo creasse grande allarme nel resto del mondo.

La coevoluzione tra uomo e microbi nell'ambiente che cambia e il rischio malattie infettive a essa associata non sono, però, né costanti né gradualmente. Perché nel corso della continua chiamata alle armi, ora prevale l'uno, ora prevalgono gli altri. In una modificazione, finora sempre contingente, dei rapporti di forza. Talvolta la coevoluzione raggiunge un punto di equilibrio sufficientemente stabile e il rapporto coi microbi resta a lungo inalterato, quasi fosse bloccato. Talaltra lo scenario cambia in tempi brevi e in modo drastico. Sono questi colli di bottiglia o, se volete, questi salti improvvisi nel cammino coevolutivo i più pericolosi per noi, organismi macroscopici parlanti.

Le tre grandi transizioni nel rapporto tra uomo e microbi

Le malattie infettive dell'uomo nascono, come abbiamo detto, con l'uomo stesso. Il mondo è pieno di microbi. E l'uomo, come ogni animale e come ogni pianta, è un luogo comodo di riproduzione per virus e batteri. Il nostro Dna porta i segni del reciproco adattamento tra orga-

nismi superiori e virus. Il nostro organismo pullula di batteri, che hanno imparato a vivere in simbiosi con noi. Tuttavia non c'è dubbio che un antico equilibrio coevolutivo si rompe quanto le australopithecine scendono dagli alberi e iniziano a camminare erette per foreste e savane. Quei nostri progenitori incontrano, per esempio, il batterio del tetano che annida nel terreno e le zanzare dal volo radente che sono portatrici dell'agente infettivo della malaria. Il genere *Homo*, che nasce all'incirca 2,5 milioni di anni fa dalle australopithecine, soffre per malattie sconosciute alle scimmie arboricole.

La prima grande transizione nel rapporto tra una specie umana, *Homo sapiens* (apparsa in Africa 200.000 anni fa o poco più), e i microbi avviene però molto tempo dopo. Circa 10.000 anni fa, quando l'uomo inizia a coltivare la terra e a domesticare gli animali. Vivere in villaggi e città crea problemi di igiene. Vivere in contiguità con quella «centrale di mutazione» dei microbi che sono gli animali (uomo compreso), espone tutti (uomo compreso) a un'alta probabilità di contagio interspecifico. Virus e batteri che vivono e si modificano negli altri animali, vengono a contatto con l'uomo. È il caso di un virus bovino, che nell'uomo provoca il vaiolo. È il caso del virus dell'influenza, ospite dei maiali. È il caso del batterio della tubercolosi. Se l'Africa è la sede principale del contagio tra animali selvatici e uomo, l'Asia è la sede principale del contagio tra gli animali domestici e l'uomo. La contiguità tra specie diverse favorisce la

mutazione dei microbi. E impedisce, spesso, che venga raggiunto uno stabile equilibrio. Un batterio o un virus possono convivere tranquillamente con un topo, ma risultare molto aggressivi per l'uomo. Se alcuni microbi «imparano» a convivere «pacificamente» con l'uomo, altri iniziano un percorso coevolutivo molto conflittuale. L'evoluzione delle specie segue strade diverse.

La seconda grande transizione nel rapporto coevolutivo tra uomini e microbi si verifica 2.500 anni fa, quando grandi civiltà umane entrano in stretto contatto tra loro. La peste che sconvolge Atene nel V secolo a.C. è nata, probabilmente, tra i roditori delle colline dell'Himalaya. E la peste che sconvolge Roma e la Cina nel II secolo d.C. si è diffusa grazie ai reciproci scambi mercantili. La peste che, nel 1347 ritorna, dopo un millennio, in Europa è causata da un nuovo incontro – e dallo scontro – tra le civiltà mediterranee e le civiltà orientali. Il batterio *Yersinia pestis* è deliberatamente diffuso, infatti, dall'esercito del khan Ganibeck durante l'assedio della città di Caffa, lo scalo commerciale che Genova possiede in Crimea. Il khan pensa bene di inaugurare quella che oggi chiameremmo una guerra con armi biologiche di distruzione di massa catapultando i cadaveri dei propri soldati morti di peste oltre le mura di Caffa. Saranno i marinai genovesi, sfuggiti all'assedio, a portare il batterio in Europa. Dove si diffonderà rapidamente, uccidendo decine di milioni di persone – un terzo dell'intera popolazione euro-

pea – e dove resterà, tornando ciclicamente, fino al XIX secolo.

La terza grande transizione, infine, si verifica a partire dal 1492, quando Cristoforo Colombo sbarca in America coi suoi uomini. E con le malattie portate dai suoi uomini. Privi di difese immunitarie gli indigeni vengono decimati da patologie sconosciute: il vaiolo, il morbillo. Le Americhe perdono in pochi anni il 90% della loro popolazione. Ma anche l'Europa importa nuove malattie, come la sifilide, pagando un prezzo meno alto delle Americhe, ma comunque tragico all'incontro tra «i due mondi».

Le comunicazioni in un pianeta finalmente unificato caratterizzano la terza transizione, esponendo l'umanità a devastanti pandemie. Come quella del 1580: la prima epidemia di influenza a diffusione globale. Ovvero la prima pandemia. L'infezione nasce in Asia, si diffonde in Africa, America ed Europa. Dove colpisce l'80% della popolazione. Già, proprio la storia dell'influenza ci dimostra quale sia il rischio associato alle pandemie. E come devastanti pandemie possano nascere da mutazioni di virus che consideriamo (a torto o a ragione) non particolarmente aggressivi.

Ogni anno, per esempio, dobbiamo approntare un nuovo vaccino contro un «nuovo» virus dell'influenza. Il motivo è molto semplice: i virus influenzali mutano in continuazione. Allestiscono nuove armi di attacco contro cui siamo costretti a inventare nuove difese immunitarie. Tuttavia sappiamo che la gran parte delle mutazioni dei vi-

rus influenzali avviene in Asia orientale e che le epidemie di influenza partono di lì, dalla Cina. Il motivo è che lì ci sono le condizioni più adatte (promiscuità tra uccelli, maiali, uomo) alla nascita di nuovi ceppi virali aggressivi.

L'influenza, infine, dimostra anche quanto sia grande la capacità dell'uomo di convivere con un rischio grave, ma ciclico e ricorrente. I virus influenzali, anche a causa delle complicazioni che inducono nelle persone più deboli, uccidono ogni anno, solo in Italia, alcune migliaia di persone (da 5.000 a 10.000). E, talvolta, quando il ceppo virale è particolarmente aggressivo, queste morti aumentano drammaticamente. Nel 1968 in Italia l'influenza chiamata Hong Kong uccise 20.000 persone e 30.000 in Gran Bretagna. Eppure in quegli anni l'angoscia non era per nulla paragonabile a quella che abbiamo oggi per il coronavirus. Non si chiusero le scuole e non si blindarono i paesi. Il fatto è che la nostra soglia di allarme per l'influenza era e resta molto alta. A questa malattia siamo abituati. La consideriamo quasi una normale compagna delle nostre stagioni fredde. Non abbiamo percezione di quanto grave e, potenzialmente, catastrofico sia il rischio associato ai virus dell'influenza.

Eppure la storia ci ammonisce. Nella primavera del 1918 si sprigiona negli Stati Uniti un'epidemia di influenza le cui cause non sono ancora ben note. Nell'autunno successivo la malattia si diffonde in tutto il mondo, compresa l'Europa,

dove viene portata dall'esercito americano. In appena dieci mesi, quel ceppo particolarmente aggressivo del virus dell'influenza riesce a contagiare 500 milioni di persone, un quarto dell'intera umanità, in ogni angolo del mondo. Persino i polinesiani e gli eschimesi sperimentano l'aggressività di quel ceppo virale. In meno di un anno muoiono di «Spagnola», come viene chiamata l'influenza, un numero di persone compreso tra 50 milioni e 100 milioni: tra il doppio e il quadruplo delle vittime causate dalla Prima guerra mondiale.

Quella vicenda è un ammonimento, dicevamo. Infatti, gli epidemiologi ritengono che un simile evento possa verificarsi di nuovo, e addirittura in forma più grave. Ancora oggi. Anzi, oggi più che mai.

La quarta transizione e il ritorno del Quarto Cavaliere

In questi ultimi decenni siamo entrati in una nuova fase del nostro antico e mutevole rapporto coi microbi. Per tutta la prima parte del XX secolo, infatti, avevamo assistito a un costante regresso delle malattie infettive, che in Occidente aveva assunto dimensioni addirittura clamorose. I motivi di questo successo, parziale, sono noti. Il miglioramento delle condizioni igieniche degli ambienti (urbani e domestici) in cui viviamo; il miglioramento della qualità del cibo e soprattutto dell'acqua che beviamo; la messa a punto di farmaci e vac-

cini per combattere con efficacia crescente agenti infettivi causa di antiche e gravi patologie. Tutto questo e altro ancora aveva portato, almeno in Occidente, alla virtuale scomparsa della malaria, della tubercolosi, del vaiolo, della peste. E al radicale ridimensionamento della mortalità per polmonite, per tetano, per febbri puerperali. Così, nella nostra ingenuità, cinquant'anni fa ci siamo convinti di aver vinto per sempre la guerra coi microbi. Di aver mandato per sempre in esilio, lontano dalla Terra, il Quarto cavaliere dell'Apocalisse.

Poi, nel volgere di mezzo secolo, abbiamo assistito ad almeno tre fenomeni inattesi:

1) L'emergere di nuove malattie a opera di agenti infettivi prima sconosciuti. Il virus dell'Aids o il virus di Ebola o i coronavirus sono solo alcuni tra gli esempi più noti di «nuovi» agenti infettivi. La verità è che negli ultimi cinquant'anni ci siamo imbattuti in decine di «malattie emergenti». Alcune delle quali sono diventate, in tempi brevissimi, autentiche pandemie. In pochi anni l'Aids, la sindrome da immunodeficienza acquisita causata dal «nuovo» virus Hiv, è diventata una delle principali cause di morte al mondo. A tutt'oggi, 800.000 persone muoiono ogni anno a causa dell'Aids e in questo momento 38 milioni di persone, quasi tutte nell'Africa sub-sahariana sono ammalate di Aids. I bambini africani orfani di madre e/o di padre a causa dell'Aids sono svariati milioni. Ma il rischio di epidemie gravi causate da patogeni

emergenti è presente anche nei ricchi paesi dell'Occidente. All'inizio del nuovo secolo negli Stati Uniti il virus del Nilo occidentale in soli 3 anni si è diffuso da New York in 39 diversi stati, infettando migliaia di persone e uccidendone alcune centinaia. Quanto al virus dell'epatite C, identificato solo nel 1989, è diventato noto per essere la causa più comune di epatiti post-trasfusionali nel mondo intero e il 90% di queste infezioni si registra in Giappone, Stati Uniti ed Europa occidentale. Oggi il Sars-CoV-2 che ha iniziato a contagiare gli uomini in Cina è diffuso soprattutto in Europa e negli Stati Uniti.

2) Il ritorno di vecchie malattie. Un esempio classico è quello del colera, ritornato in paesi e continenti dai quali sembrava sparito. Il ritorno del colera in America del sud e nell'Africa sub-sahariana è stato causato dal deterioramento dei sistemi sanitari, fognari e di accesso all'acqua potabile. Insomma dalla povertà. Un altro esempio di ritorno di una malattia comunicabile a causa del regresso di un sistema sanitario è quello della difterite, ritornata in Russia e in altre repubbliche ex sovietiche immediatamente dopo la fine dell'Urss e del suo welfare sanitario. La scarsa attenzione prestata dopo il 1990 ai programmi di immunizzazione ha portato a una recrudescenza della difterite, che ha avuto un picco massimo nell'ex Urss di 50.000 casi tra il 1994 e il 1995. Quando un efficace sistema di vaccinazione è stato di nuovo ripristinato in Russia e nelle altre repubbliche ex so-

vietiche, la diffusione della difterite ha subito di nuovo un drastico e immediato crollo. Altro esempio classico del ritorno di vecchie malattie è quello della tubercolosi, che contagia 8 milioni di persone e miete oltre due milioni di vite umane ogni anno, il 98% dei quali nel Terzo mondo. Nel Sud del mondo ci sono stati quasi 4.000 casi di tubercolosi, in diminuzione rispetto agli anni precedenti. Il guaio è che un numero crescente di ammalati resiste alle cure. L'agente infettivo della tubercolosi sta evolvendo e sta imparando a sopravvivere alle armi di difesa e di contrattacco dell'uomo?

3) La domanda introduce un terzo fenomeno preoccupante: lo sviluppo di una inattesa resistenza agli antibiotici da parte di molti batteri e agenti infettivi. Il batterio *Staphylococcus aureus*, responsabile di molte infezioni negli ospedali, è tra quelli che ha approntato le migliori armi di difesa contro l'attacco dell'uomo: il 95% delle persone infettate dal batterio dimostra una resistenza agli antibiotici considerati di prima linea, le penicilline. Anche alcuni ceppi dell'agente infettivo della malaria, il *Plasmodium falciparum*, stanno dimostrando, in molte parti del mondo, una crescente resistenza ai farmaci. Una situazione molto seria. La malaria, infatti, uccide secondo l'Oms 400.000 persone ogni anno. Ma ne infetta circa 230 milioni, la gran parte delle quali in Africa. Cosa succederebbe se il *Plasmodium falciparum* acquisisse una resistenza ai farmaci pari a quella di *Staphylococcus aureus*?

La causa remota di questi tre fenomeni è, come abbiamo detto, la triplice coevoluzione dell'uomo, dei microbi e dell'ambiente che ospita entrambi. La storia dell'origine e delle tre grandi fasi di transizione del rapporto tra uomo e microbi ci offre memoria di cosa significhi, in pratica, il nuovo paradigma evolutivo con cui dobbiamo interpretare il concetto di malattia. Quando si modificano rapidamente e drasticamente gli stili di vita dell'uomo, le risposte adattive dei microbi e l'ambiente (globale e locale), il rapporto coevolutivo tra uomo e microbi entra in una nuova fase. E, all'inizio di una fase nuova, nuove fonti di microbi o fonti di «nuovi» microbi espongono l'uomo a pericoli enormi. È quanto sta succedendo nella nuova fase, la quarta, dell'antico rapporto tra uomini e microbi, quella che si consuma nella nostra epoca e che rende non del tutto improbabile la diffusione pandemica di agenti infettivi virulenti e contagiosi.

Una nuova pandemia nella quarta transizione del rapporto tra uomini e microbi è possibile. E può avere effetti devastanti. Potrebbe portare alla morte di decine, forse di centinaia di milioni di persone. Non si tratta di un'esagerazione, come avvertivano i virologi. Nel 1997 il mondo ha sfiorato questo rischio, allorché 18 persone a Hong Kong furono contagiate e uccise da un nuovo ceppo del virus influenzale veicolato dai polli a cui l'uomo non era mai stato esposto. Se, da un lato, le autorità sanitarie non avessero dato prontamente l'allarme e consigliato l'uccisione immediata

di un milione di polli da allevamento e, dall'altro, il virus fosse stato capace di diffondersi da persona a persona (o avesse avuto abbastanza tempo per «imparare», mediante mutazioni casuali, a diffondersi da persona a persona), gli epidemiologi calcolano che l'eventuale pandemia avrebbe messo a rischio la vita di un terzo dell'umanità: due miliardi di persone. La stima, allora, fu del virologo Robert G. Webster, direttore del Collaborating Center on the Ecology of Influenza Viruses in Lower Animal and Birds dell'Organizzazione mondiale di sanità.

Il Sars-CoV-2 è certamente meno letale. Ma comunque rischia di uccidere centinaia di migliaia di persone.

Questa è, dunque, la portata del rischio associato alla quarta transizione nel rapporto tra uomini e microbi. Un rischio, davvero enorme, che non deve spaventarci, ma che deve mantenere desta la nostra attenzione. Che deve spingerci all'azione. Che, in pratica, significa conoscere meglio per meglio approntare le difese.

Alla ricerca delle cause della quarta transizione

Una serie di cause ecologiche, ambientali e demografiche concorrono a questa quarta transizione, di cui solo ora stiamo acquisendo consapevolezza. Di questi fattori, a tutt'oggi, non abbiamo che una pallida conoscenza. Prova ne sia che negli ultimi trent'anni gli epide-

miologi hanno ampliato e drasticamente modificato l'elenco delle cause che, combinandosi e intrecciandosi tra loro, concorrono a definire la «quarta transizione». Vediamole, sia pure per sommi capi.

La popolazione è aumentata. Ma soprattutto è cresciuta la mobilità. Nell'era della globalizzazione non ci sono più barriere naturali o politiche in grado di arrestare la diffusione dei microbi. Centinaia di milioni di turisti e di profughi per necessità che si spostano per il pianeta contribuiscono a creare una rete fittissima di interconnessione tra ambienti diversi: centinaia di milioni di uomini e di donne si spostano ogni anno da un paese all'altro e non meno di 200 milioni si spostano ogni anno da un continente all'altro. E, ormai, il tempo necessario a raggiungere e mettere in connessione ambienti anche molto lontani tra loro è inferiore a quello di incubazione di un'eventuale infezione.

Cresce l'urbanizzazione. Centinaia di milioni di persone si sono spostate dalla campagna alla città. Con stili di vita nuovi e, talvolta, molto pericolosi (si pensi per esempio all'assunzione di droghe per via endovenosa o a costumi sessuali più liberi ma non ancora protetti). Ma anche con stili di vita tradizionali (come l'acquisto di animali selvatici o da allevamento macellati al momento in mercati strapieni). È la combinazione di un'elevata densità demografica, di un recente fenomeno di grande urbanizzazione e la promiscuità dei contadini con animali domestici e

da allevamento che, per esempio, rende l'Asia orientale una delle aree del mondo dove «nascono» più frequentemente nuove malattie.

Cresce, per estremo paradosso, il pericolo sanitario. Gli ospedali non sono solo luogo di cura, talvolta sono anche luoghi di contagio. Lo stiamo verificando in questi giorni anche in Italia. E così persino le tecnologie mediche innovative diventano veicoli di infezione quando non vengono usate in modo opportuno (dai trapianti, alle trasfusioni, agli antibiotici, al più banale riutilizzo delle siringhe nei paesi poveri).

Aumentano le pratiche pericolose associate alla liberalizzazione del commercio, alle coltivazioni intensive, alle irrigazioni massive. Lo scambio di merci, di piante, di animali facilita la facile rottura di equilibri ecologici attraverso l'introduzione di specie esotiche e, quindi, di microbi esotici negli ecosistemi di tutto il mondo.

Aumenta la pressione sugli ecosistemi (deforestazione, riduzione della biodiversità, eutrofizzazione delle acque). Gli uomini vengono in contatto frequentemente con specie animali e, quindi, con microbi con cui mai erano venuti significativamente in contatto in passato. È questo il caso, per esempio, del virus di Ebola, del virus Hiv dell'Aids e dei coronavirus.

Cambia anche e forse soprattutto il clima, a livello globale e regionale. Cambiano, dunque, la geografia, l'ecologia, la demografia delle specie. Inclusa la geografia, l'ecologia, la demografia dei microbi.

Tutte queste cause ed altre ancora spiegano perché il Quarto cavaliere sta pericolosamente ritornando sui suoi passi. La scarsa conoscenza che abbiamo di queste e altre cause suscettibili di veicolare le malattie comunicabili spiega perché, ancora oggi, siamo largamente impreparati ad affrontare l'attuale pandemia e quella prossima ventura. Tuttavia in questo elenco c'è anche l'assoluta novità che caratterizza la quarta dalle tre precedenti fasi di transizione del rapporto tra uomo e agenti infettivi. Questa volta l'uomo ne è consapevole. Sappiamo che stiamo dando una brusca accelerazione alla nostra antica e ineliminabile coevoluzione coi microbi. E possiamo cercare di porvi rimedio. Come?

La difesa e la conoscenza

Nulla impone che l'attesa, consapevole, di nuove pandemie debba essere passiva. Possiamo, dobbiamo agire. Lungo direttrici che tengano conto sia delle cause prossime sia delle cause remote delle infezioni prossime venture.

Queste direttrici sono abbastanza chiare. Iniziamo con quelle che devono tener conto delle cause remote. Se a determinare la quarta transizione nel rapporto coi microbi è stata una congerie di cause ecologiche, la prevenzione non può che fondarsi su un radicale aumento della nostra prudenza ecologica. Rallentiamo il cambiamento del clima globale e l'erosione della biodiversità. Rendiamo più morbi-

do e attento il nostro impatto con gli ecosistemi regionali e locali. Rendiamo meno fitta la rete antropica che interconnette regioni ecologiche distinte. Cambiamo il nostro modello di sviluppo che genera pressioni insostenibili sull'ambiente.

La prudenza ecologica, a sua volta, deve far leva sulla conoscenza scientifica. Dobbiamo investire più risorse economiche e umane nella conoscenza. Che è fondamentale anche per lo sviluppo della seconda direttrice, quella volta a minimizzare le cause prossime delle malattie infettive. I "sistemi d'arma" per combattere da vicino i microbi patogeni e cercare di evitare la pandemia prossima futura sono tre: nuovi farmaci, nuove campagne di vaccinazione, nuovi sistemi di sorveglianza e di intervento.

Allestire e dispiegare l'arma difensiva dei farmaci contro una pandemia a lenta diffusione non è semplice. I farmaci costano e il sistema sociale mondiale è attrezzato per la diffusione dei farmaci di mercato, ovvero in popolazioni di pazienti/consumatori. La storia dell'Aids come quella delle malattie diarroiche dimostra che non è attrezzato per una diffusione di farmaci esistenti presso popolazioni di pazienti che non sono consumatori.

Ancor più difficile è dispiegare l'arma dei farmaci contro una pandemia a rapida diffusione. Prendiamo il caso degli antivirali. Questi farmaci sono efficaci se somministrati appena dopo l'infezione.

Ma alle industrie servono diversi mesi, anche un paio di anni, per produrre quantità adeguate di antivirali specifici. In caso di pandemie da virus che si diffondono con la rapidità della Spagnola e del coronavirus Sars-CoV-2 l'arma dei farmaci è, almeno all'inizio, spuntata. A meno che... A meno che non intervengano i governi e allestiscano, in largo anticipo, scorte adeguate di farmaci potenzialmente utili.

I vaccini, con la stimolazione di difese immunitarie, sono un'ottima arma preventiva contro i microbi patogeni e le pandemie. Campagne di vaccinazioni universali contro i microbi noti sono, forse, il sistema migliore per cercare di evitare il ritorno del Quarto cavaliere. Ma queste campagne di vaccinazioni, per poter essere universali, devono essere gratuite. E, quindi, occorre che i governi intervengano ancora una volta, con norme e fondi, per campagne di vaccinazioni universali e gratuite. Di più, occorre che i governi intervengano anche per finanziare la ricerca di vaccini contro quelle malattie infettive che, come la malaria, colpiscono i poveri. Oggi la gran parte della ricerca mondiale su farmaci e vaccini è realizzata da industrie private in un'ottica di mercato. Questo rende «orfane» di attenzione e di ricerca le malattie che attaccano persone povere, che non possono partecipare alla dialettica del mercato perché non hanno ricchezze da offrire. Ebbene, occorre che la ricerca dei rimedi contro le «malattie orfane» sia

socializzata. Ovvero, sia realizzata da centri, pubblici o privati, finanziata con fondi pubblici.

C'è, infine, l'ultimo sistema d'arma, quello della sorveglianza pronta e dell'intervento efficace. La pandemia è, per definizione, un problema globale che ha un'origine locale. Per prevenire, in modo efficace, una pandemia occorrono sia una rete di sorveglianza globale, con fitte ramificazioni locali, che un centro di decisione mondiale con il diritto all'intervento locale.

La vicenda del Sars-CoV-2 esattamente come della Sars del 2003, con le reticenze iniziali della Cina e le difficoltà a stabilire un'azione comune persino nell'Unione Europea, hanno dimostrato a tutti che la rete di sorveglianza e di intervento ha molti, pericolosi buchi, strappata com'è dalle legislazioni e dalle gelosie nazionali.

Contro un nemico globale oggi abbiamo schierati solo i medici dell'Organizzazione mondiale di sanità. Questa agenzia delle Nazioni Unite ha molti meriti, ma ahimè pochi poteri. Non c'è da illudersi, se vogliamo evitare il ritorno del Quarto cavaliere e almeno minimizzare gli effetti della prossima pandemia, abbiamo bisogno di qualcosa che si avvicini molto a un governo mondiale della sanità. Purtroppo in questo periodo la pratica delle intese multilaterali non è molto frequentata. E la vecchia idea di un centro mondiale per il governo dei problemi globali, proposta già due secoli fa da Immanuel Kant, non incontra davvero molte simpatie. Non vorremmo che a infrange-

re infine la corazza degli egoismi nazionali e a dimostrarci tutta l'urgenza di una lotta comune dell'umanità per la salute e la stessa vita degli uomini sia, in un futuro non sappiamo quanto lontano, la lancia pandemica del Quarto cavaliere dell'Apocalisse.

Ma ritorniamo al tema iniziale. Oggi sappiamo ma non agiamo. Non in tempo, almeno. Ci siamo fatti cogliere da questa nuova pandemia impreparati come in passa-

to. Eppure da almeno cinquant'anni Cassandra avverte i concittadini dei pericoli che minacciano Troia. Ma da almeno cinquant'anni noi, cittadini della città minacciata, non le diamo ascolto. E puntualmente spalanchiamo le porte al cavallo costruito dall'astuto e invisibile Ulisse. Solo che in questi casi il cavallo porta in groppa il più terribile dei cavalieri dell'Apocalisse.

Bibliografia

- E. Altomare, *Influenza*, Roma, Avverbi, 2000.
- F. Bricaire e F. Saldman, *Le nuove epidemie*, Bari, Dedalo, 2010.
- D.H. Crawford, *Il nemico invisibile*, Milano, Raffaello Cortina, 2002.
- B. Gallavotti, *Le grandi epidemie*, Roma, Donzelli, 2019.
- A. Lepidi, *Pandemie*, Torino, Bollati Boringhieri, 2010.
- C. Pulcinelli, *Aids. Breve storia di una malattia che ha cambiato il mondo*, Roma, Carocci, 2017.