

Virus e batteri dagli animali all'uomo: un viaggio nello spettro delle zoonosi

GIANCARLO MARCONI

Associato presso ISOF-CNR, Consigliere di UBN e Presidente di Pangea

Vengono prese in rassegna le principali zoonosi batteriche e virali che hanno afflitto l'umanità in tempi passati e recenti. La frequenza di questi episodi sta diventando sempre più preoccupante negli ultimi anni ed è chiaramente legata ad un uso improprio delle relazioni uomo-animale e, in generale, alla gestione del Pianeta Terra.

1. L'idea di radunare le idee sulla storia delle zoonosi e guardare retrospettivamente alle numerose situazioni di rischio che come naturalista mi avevano sfiorato, senza fortunatamente colpirmi, mi è venuta dalla lettura del libro *Spillover*, dell'affermato divulgatore scientifico americano David Quammen (Quammen, 2012). In questo libro, quanto mai profetico, si delinea il rischio sempre più incombente di una Pandemia virale di origine zoonotica, la stessa che purtroppo stiamo vivendo con conseguenze pesantissime. Gli eventi pandemici scatenati da salti di parassiti dagli animali all'uomo sono antichi quanto l'umanità, anche se la documentazione storica degli eventi più antichi è del tutto carente e quasi mai ci è possibile identificare in termini moderni le parassitosi che funestarono i primi insediamenti umani. Gli antichi designavano con la parola "peste" tutta una serie di malattie epidemiche contagiose, spesso con manifestazioni assai differenziate. Ad esempio, la famosa "peste" di Atene avvenuta ai tempi di Pericle (430 a.C.) e descritta da Tucidide, è stata variamente interpretata, sulla base dei

sintomi descritti, come peste polmonare ma anche come epidemia di vaiolo mentre quella avvenuta ai tempi di Giustiniano, nel 542 d.C. e ben descritta dallo storico Procopio, sembra decisamente inquadrabile in peste bubbonica (Ujvari, 2011). Se osserviamo l'elenco delle varie epidemie zoonotiche che si sono succedute in epoche storiche, (Tab. 1) possiamo notare che una caratteristica preoccupante è l'addensarsi delle stesse con frequenza sempre maggiore negli anni recenti, un fatto che deve farci riflettere e su cui tornerò alla fine di questo articolo.

Come si evince dall'esame della tabella, le principali zoonosi possono essere divise in batteriche, che sono quelle che meno ci preoccupano da quando sono stati scoperti gli antibiotici, e virali, di gran lunga le più insidiose allo stato attuale. Queste ultime si possono classificare in due categorie, e cioè quelle in cui il contagio avviene per un salto accidentale dell'organismo parassita e quelle dove intenzionalmente viene introdotto da un vettore, (nella maggior parte insetti, come le zanzare). Passiamo ora in rassegna le maggiori zoonosi

Tab. 1 – Le principali zoonosi storiche

Batteriche:	Peste bubbonica (1347, ..., 1630) (batterio, pulci) Lyme (batterio, zecche)
Virali recenti:	Machupo (1959) Spagnola (H1N1) (1917-18) Marburg (1967) Lassa (1969) Ebola (1976) HIV-1(1981), HIV-2(1986) Hendra (1994) Influenza aviaria (1997) Nipah (1998) SARS-COV-1(2003) Suina (2009) H5N1 (2006-2011) MERS (2013) SARS-COV-2(2019-...)
Malattie zoonotiche non virali:	Mucca pazza (prioni) Malattia del sonno (protista)
Malattie zoonotiche indotte da vettori:	Malaria (Plasmodium, protozoo, zanzare) Leishmaniosi (protozoo, pappataci) Dengue (virus, zanzare) Western Nile Fever (virus, zanzare) Zika (virus, zanzare) Chikungunya (virus, zanzare)

della storia antica e recente, per trarne qualche spunto di riflessione sulle cause e le possibili prevenzioni.

2. La peste bubbonica

L'epidemia per eccellenza, il flagello di Dio che ha terrorizzato le popolazioni dell'Eurasia per secoli, non cessa di far parlare di sé, seppure per episodi sporadici. Recentemente sono stati segnalati casi di questa malattia in Mongolia (2019, 2020) e in Cina (estate 2020), sempre collegati al consumo di carni della marmotta locale (*Marmota sibirica*). È risaputo che il batterio che provoca la peste, *Yersinia pestis*, è endemico nelle tane di alcuni roditori e che da questi può essere trasferito all'uomo o per consumo diretto delle carni o per trasferimento a vettori come le pulci (Fig. 1). È quanto successe nel XIV secolo, quando i Mongoli discendenti da Gengis Khan, sempre alla ricerca di nuove terre da conquistare, si spinsero verso sud, nelle provincie oltre la catena dell'Hima-

laya e fino ai confini dell'odierna Birmania. Il batterio che prosperava forse da millenni nelle tane delle marmotte passò facilmente agli accampamenti grazie alle pulci che si erano trasferite sui topi: questi ultimi morivano in effetti di peste, e le pulci, sempre alla ricerca di sangue, si trasferivano nelle vesti dei soldati trasmettendo la malattia. In seguito le armate mongole iniziarono il grande trasferimento che le avrebbe portate nel sud della Russia e in particolare nella penisola della Crimea. Qui nel 1346 iniziarono l'assedio della città di Caffa, colonia genovese, ma l'aggravarsi della peste tra i soldati li obbligò a ritirarsi dall'assedio, non prima di avere effettuato quella che è forse la prima guerra batteriologica documentata in tempi storici: catapultarono i cadaveri all'interno della città, provocando così il contagio fatale (Fig. 2 e Weelis, 2002).

Nel dicembre del 1347 dodici navi provenienti da Caffa con diversi ammalati approdarono a Messina, e qui esplose il primo focolaio dell'epidemia di peste nera che presto avrebbe interessato tutta l'Europa con diverse ondate (Fig.



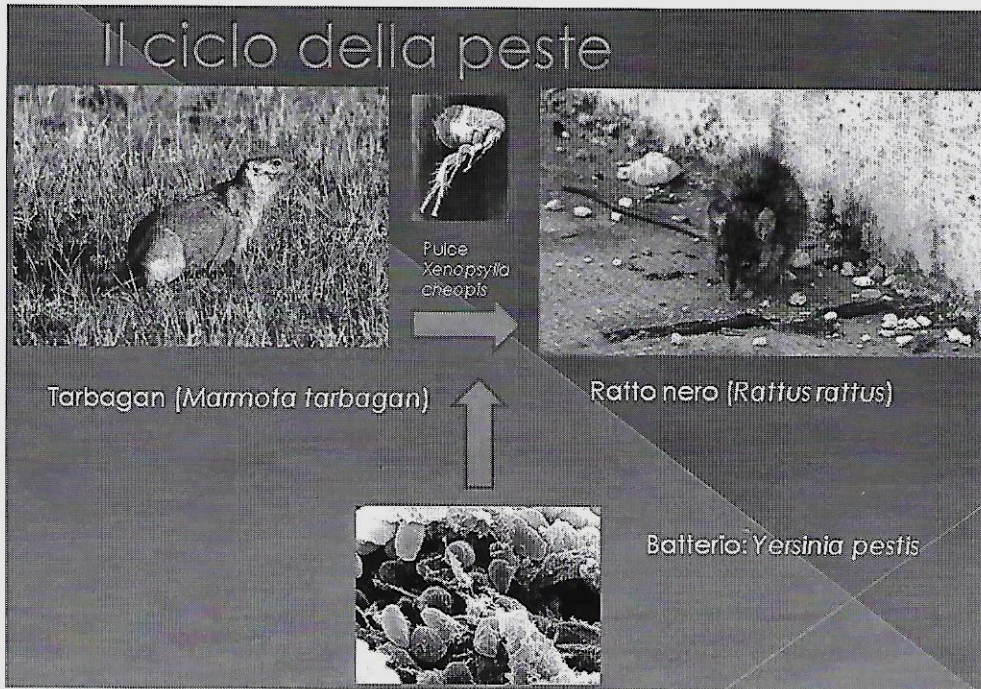


Fig. 1 – Il ciclo della peste bubbonica.

3), provocando la morte di circa un terzo della popolazione del Continente (anni 1347-1348, la peste descritta nel Decameron). Nei secoli successivi il morbo tornò a colpire in modo più o meno violento varie nazioni europee, per ritirarsi, almeno apparentemente verso oriente dopo l'episodio della grande peste di Londra

del 1665. Le drastiche diminuzioni di popolazione dovute agli episodi ricorrenti della malattia hanno segnato profondamente la storia europea, basti pensare al declino della Spagna come potenza economica e politica nel XVII secolo avvenuto in seguito alla decimazione della popolazione per episodi di peste (McNeill,



Fig. 2 – Assedio di una città da parte dell'esercito mongolo. Miniatura dell'inizio del XIV secolo, dal Compendio delle Cronache di Rashid ad Din. Edinburgh University Library.



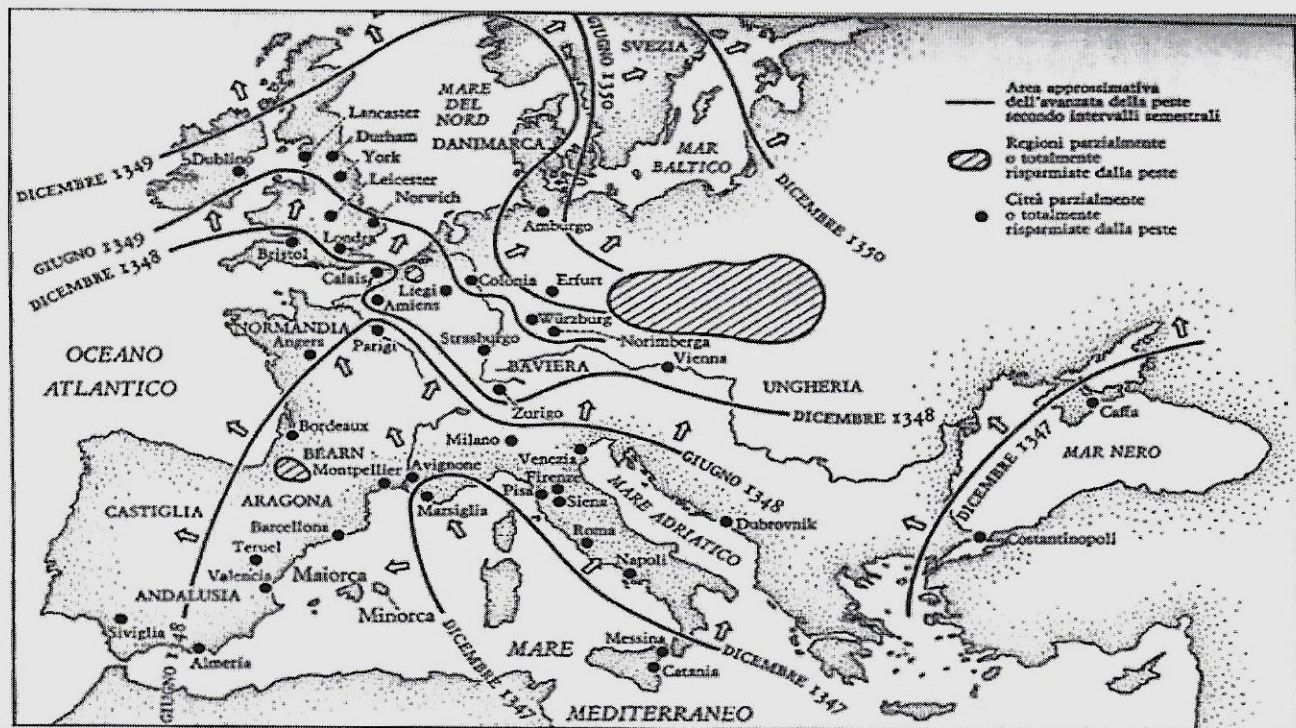


Fig. 3 – Le ondate della peste nera del 1347 in Europa (da Mc Neill, op.cit).

2012). Attualmente questo morbo non fa più paura, grazie agli antibiotici, ma il batterio che lo causa continua a sussistere impunemente nelle tane dei roditori di diverse zone non solo dell'Asia, ma anche del Nordamerica (Stati Uniti occidentali), Sudafrica e Sudamerica.

3. Zoonosi virali: il ruolo dei macrochiroteri

Le volpi volanti, appartenenti al genere *Pteropus* (Fig. 4) sono dei macrochiroteri diffusi in quasi tutti i paesi tropicali del pianeta. Il loro incontro con gli esseri umani non è mai stato molto propizio, sia per casi accertati di zoonosi, sia per casi di patologie indotte dal consumo delle loro carni. Legato a quest'ultima evenienza è il caso di una strana malattia neurologica accertata nell'isola di Guam, possedimento americano delle Marianne, malattia nota col nome di Lytico-Bodig. Il caso degli indigeni (prevalentemente uomini) colpiti da questa patologia che prevede una paralisi progressiva fino al decesso, fu studiato dal neurologo Oliver Sacks, che ne descrisse l'andamento clinico nel libro "L'isola dei senza

colore" (Sacks, 1996) e ne intuì una possibile relazione con la presenza di Cicadine, antichissime piante della foresta pluviale, e del consumo dei loro semi per la produzione di una farina (*fadang*) con cui i Chamorro insaporivano zuppe e preparavano focacce. In realtà l'intuizione era corretta, ma mancava l'anello mancante, che poteva giustificare la quantità massiccia del principio tossico (β -metilalanina) necessario a provocare la devastante patologia neurologica. Dovettero passare alcuni anni prima che il botanico Paul Alan Cox dei National Tropical Gardens di Kauai (Hawaii) nel 2003 avesse una intuizione leggendo alcune ricette locali di cui gli indigeni di Guam erano particolarmente ghiotti. Si trattava di piatti che prevedevano le volpi volanti cotte in vario modo, a volta con le prugne, altre volte in latte di cocco: da indagini di laboratorio si vide che le volpi volanti che si nutrivano dei semi delle Cicadine avevano la capacità di concentrare nei loro tessuti fino a 10000 volte il principio tossico. Il fatto che venissero colpiti essenzialmente gli uomini era legato al senso di repulsione che questi animali suscitavano nelle donne, a cui ricordavano troppo i topi (Monson, C.S., 2003).

Se in questo caso la malattia non era trasmessa da virus, non tardarono a verificarsi anche delle gravi zoonosi dovute al salto di virioni da macrochiroteri ad altri animali e all'uomo. Il primo caso conclamato fu quello della epidemia di Hendra, dal nome di un sobborgo a Nord di Brisbane, nello stato del Queensland australiano, dove nel 1994 si ebbero i primi casi di una misteriosa infezione che colpì prima 24 cavalli da corsa, uccidendoli, per poi estendersi alle persone che avevano a che fare con questi animali, mietendo anche vittime umane. Furono dapprima colpiti alcuni veterinari e stallieri, con esiti talvolta fatali, poi i loro familiari, tutti con sintomi iniziali che ricordavano una normale influenza, ma che poi progredivano in difficoltà respiratorie e stati comatosi fino al decesso. Dall'anno iniziale in Australia si succedettero almeno 14 episodi di focolai di Hendra, con circa 90 cavalli infettati e deceduti, e si contarono sette casi di infezione tra le persone, di cui quattro mortali. Ma come si diffondeva il virus e perché proprio i cavalli ne erano colpiti? Sembra appurato che i primi cavalli che contrassero il virus brucassero l'erba o si riposassero sotto i pochi alberi di *Ficus macrocarpa* ai cui rami stavano appese le volpi volanti (*Pteropus polycephalus*), contaminando l'erba sottostante con le loro deiezioni (Halpin, 2000). E qui viene fuori una prima verità su questi terribili virus a RNA, e cioè che spesso (ma non sempre come vedremo) devono essere amplificati, rispetto agli ospiti originari. In altri termini, mentre nelle volpi volanti i virus non sono letali, la loro proliferazione diventa esplosiva in ospiti secondari come il cavallo, in questo caso, o come il maiale nel caso della SARS. Quando poi la casualità li porta a contatto con l'uomo, l'effetto è del tutto imprevedibile, perché ogni mammifero ha un sistema immunitario diverso che reagisce diversamente all'attacco del virus, ma che, nella quasi totalità dei casi, porta ad infezioni che possono essere altamente contagiose oltre che molte volte letali (Field, 2001). Un'altra grave epidemia zoonotica che colpì alcuni paesi del Sudest asiatico a partire degli anni '90 del secolo scorso è la Nipah, dal nome di un villaggio in Malesia dove si verificarono i primi casi (1998). In questo caso fu particolarmente difficile trovare gli animali serbatoio dell'infezione, in quanto i primi casi si verifica-

rono presso gli allevatori di maiali cinesi attivi nella penisola di Malacca. A causa di questi avvenimenti, fu ordinata in Malesia una strage di suini, che ammontò a 1 milione e cento capi uccisi nel giro di due anni. Ma si trattava di una falsa pista. Il problema dell'infezione si presentò infatti di lì a poco anche in Bangladesh, stato mussulmano con assenza pressoché totale di suini, e recentemente, anche nello stato del Kerala, in India. Ci vollero anni di studio per capire quali fossero le fasce di popolazione più colpite nel Bengala, e alla fine si trovò una correlazione evidente nella categoria dei *gachi*, uomini addetti alla raccolta della linfa della palma da dattero indiana (*Phoenix sylvestris*). Questi agili indigeni si arrampicano sulle palme, ne incidono la corteccia sotto la chioma e dispongono dei vasi di terracotta sotto l'albero, lasciandoli a riempirsi tutta la notte. Sfortunatamente sulle stesse palme trovano riposo notturno le volpi volanti, che inquinano con i loro escrementi la linfa raccolta, innestando così il salto del virus della Nipah alla persona che consuma la linfa, anche se opportunamente filtrata dalle impurità. Nel caso delle zoonosi indotte dalle volpi volanti, è evidente e diretto il rapporto tra il salto virale e il trattamento errato dell'ambiente da parte dell'uomo (Chua, 2002). Infatti l'eccessivo disboscamento induce le volpi volanti a cercare altri ambienti di alimentazione, spesso sempre più vicino ai centri urbani, come appunto si verificò a Hendra o attorno ai villaggi del sovrappopolato Bangladesh. Come dice David Quammen in *Spillover*, l'effetto dell'attività umana in questi ambienti primari equivale a far crollare un palazzo, dalle cui macerie si leva un gran polverone: non si sa bene cosa contiene questo polverone, ma le buone notizie al riguardo sono sempre molto scarse.

4. Il ruolo dei microchiroteri: le febbri emorragiche Marburg ed Ebola

Spostiamoci adesso dall'Asia al cuore del Continente Africano: è qui che sono iniziate alcune delle più devastanti zoonosi degli anni recenti. Il virus di Marburg fu descritto la prima volta nel 1967, in occasione di una epidemia scoppiata in un centro di ricerca nella cittadina uni-





Fig. 4 – Volpi volanti indiane (*Pteropus giganteus*).

versitaria dell'Assia, non distante da Giessen, in Germania. L'origine fu riscontrata, in quel caso, nell'importazione di scimmie verdi (*Cercopithecus aethiops*) dall'Uganda, che contagiarono i ricercatori di alcuni laboratori. Ci furono 25 in-

fezioni primarie con 7 morti. Il virus riapparve poi nel 1975 in Sudafrica, nel 1980 e nel 1987 in Kenya, con pochissimi casi subito isolati. Epidemie più violente si registrarono invece tra il 1998 e il 2000 nella Repubblica democratica



Fig. 5 – Una grotta in Uganda con ricca popolazione di pipistrelli egiziani della frutta.

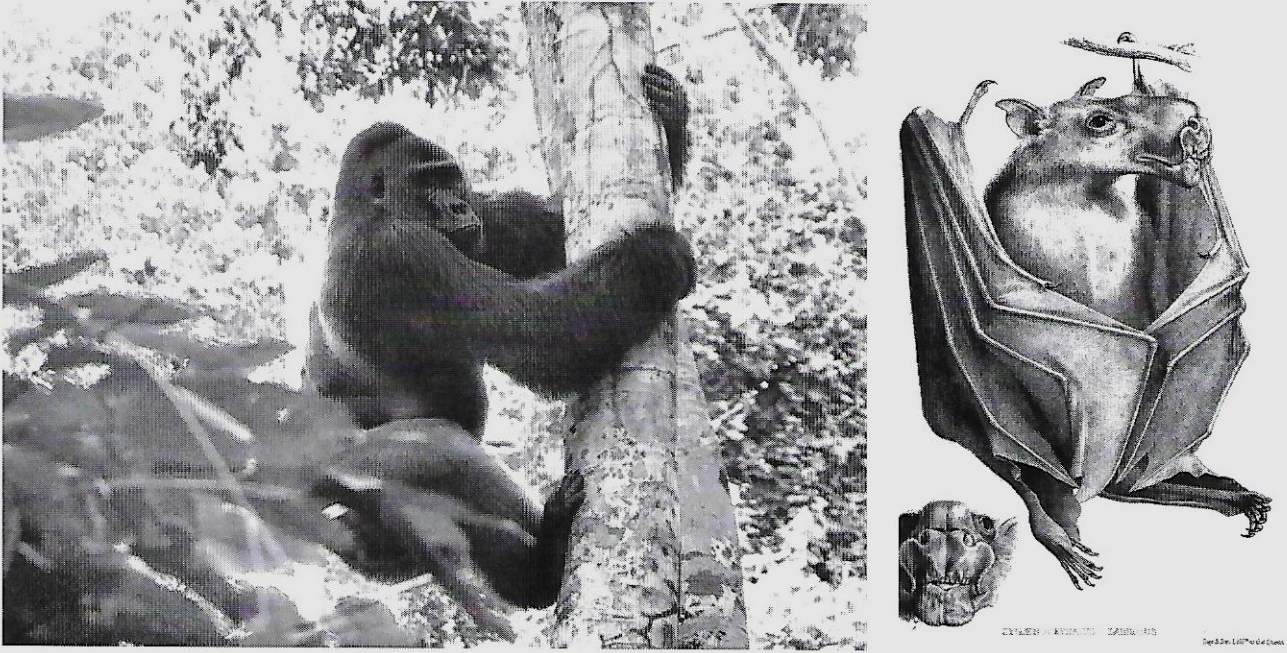


Fig. 6 – A sx un maschio adulto (silverback) di gorilla di pianura, (*Gorilla gorilla gorilla*), e a dx, il presunto serbatoio del virus di Ebola, il pipistrello a testa di martello (*Hypsignathus monstrosus*).

del Congo e nel 2004 in Angola, con più di un centinaio di morti (Zehender, 2016). In seguito altri casi isolati si verificarono in Uganda, quando due turiste una olandese e una americana, in tempi diversi visitarono la grotta di Maramgambo popolata da rossetti egiziani (pipistrelli della frutta, *Rousettus aegyptiacus*, Fig. 5), per poter osservare da vicino dei pitoni che vi vivevano e che si cibavano dei chiroteri. Il contatto con il guano di questi animali fu fatale alle due turiste, di cui una morì e l'altra si salvò, ma con danni permanenti.

Ebola: il solo nome fa venire i brividi. Al di là di un certo terrorismo letterario che l'ha descritta come una specie di Cavaliere dell'Apocalisse che dove colpisce lascia corpi disciolti in un mare di sangue (vedi il romanzo di Preston, *Area di contagio* (Preston, 1994)), si tratta di una grave febbre emorragica caratterizzata da un'alta mortalità (60-70%). Partita da episodi circoscritti in Congo (Ebola è il nome di un fiume congolese nella cui area si accertarono i primi casi, nel 1976), l'infezione non ha cessato di essere monitorata in vari stati dell'Africa centrale, come Gabon, Congo, Sudan e Uganda, per poi sparire nel nulla, apparentemente, e irrompere di nuovo all'improvviso quando meno te lo aspetti (Walsh, 2005). Si tratta di una malattia provocata da un filovirus, particolarmente letale an-

che per le grandi scimmie antropomorfe, come i gorilla di pianura (Fig. 6). Un grido di allarme fu lanciato nel 2005 dalla rivista *Science*, che denunciava la morte di 5000 gorilla per epidemia di Ebola in Congo e Gabon (Bermejo, 2006), ma presto si vide che questi primati non erano i serbatoi primari del virus, ma solo degli amplificatori. Il passaggio all'uomo sembra sia stato dovuto al consumo di carne di scimpanzé da parte di ragazzi affamati che trovavano cadaveri di questi animali nella foresta. Studi accurati furono svolti per scoprire quale fosse il serbatoio primario del virus, e, ancora una volta il cerchio si strinse su un pipistrello, quello a testa di martello (Fig. 6 a dx), che, per sua sventura, ha un aspetto che sembra uscito da uno dei peggiori incubi dello scrittore horror H.P. Lovecraft. Il nome stesso di *Hypsignathus monstrosus* non sembra ispirare molta fiducia, ma va detto, a sua parziale discolta, che in questo chiroterio finora si sono trovati solo gli anticorpi al virus ma non il virus stesso (Leroy, 2005).

5. HIV-1 e HIV-2

Con i suoi 30 milioni di morti nel mondo, la sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) si è posta al secondo posto del-



le malattie infettive negli anni recenti, dopo la Tuberculosis e ancor prima della Malaria. Al contrario dei virus che si trasmettono per via aerea, questo parassita, della famiglia dei lentivirus, ha adottato un sistema diverso di diffusione, preferendo lo scambio di fluidi umani e sfruttando così i rapporti sessuali, le siringhe infette e le trasfusioni di sangue. Ha anche una struttura e fisiologia completamente diversa (Fig. 7) rispetto ai virioni che sfruttano il contagio aereo: in questo caso il virione, originariamente a RNA, una volta entrato nella cellula ospite si trasforma in catena doppia a DNA e sfrutta così il meccanismo di divisione cellulare (mitosi) per replicarsi. Questo tipo di trascrizione inversa, per cui viene anche definito come *retrovirus*, lo mette al sicuro dal numero elevato di mutazioni che costituiscono la prerogativa, nel bene e nel male, dei virus a DNA, in quanto i meccanismi con cui il DNA controlla le sue mutazioni sono molto più efficaci che nei virus a RNA.

Un enorme mole di studi e ricerche è stata effettuata su questo virus, che infine è stato classificato in due gruppi principali, di cui HIV-1 risulta il più diffuso e letale, mentre HIV-2, sempre grave ma meno aggressivo, sembra essere limitato ad alcune ex-colonie portoghesi dell'Africa occidentale e dell'Asia (Essex, 1988). Accanto agli studi di sequenziamento genetico, che hanno visto all'opera colossi dell'industria farmaceutica e lo scontro, non sempre amichevole, di scienziati del calibro di Montagnier a Parigi e Gallo a Be-

thesda (USA), un grande sforzo è stato indirizzato per comprendere l'origine dell'infezione, che alla fine si è rivelata di origine zoonotica. Per riassumere, un passo decisivo è stato quello di poter individuare due forme di infezioni molto simili in primati, chiamate SIV: per la prima delle virosi umane, HIV-2, si è trovato il serbatoio nel cercocebo moro (*Cercocebus atys*, una scimmia relativamente rara dell'Africa occidentale (Hirsch, 1989)), per la seconda, HIV-1, l'origine del virus si è trovata in un primate che ha un patrimonio genetico molto simile al nostro, e cioè lo scimpanzé (*Pan troglodytes*) (Keele, 2009). Una volta tracciata l'origine animale del virus, si trattava di stabilire la modalità di contagio primario animale-uomo e quella di diffusione nei primi passi dell'infezione. Dopo molti studi basati sulla tecnica dell'"orologio molecolare", si riuscì a localizzare l'area di contagio in una zona del sud del Camerun, al confine tra gli stati della Repubblica Centrafricana e il Congo Brazzaville, dove adesso sorge il Parco delle Tre Nazioni, Dzanga-Sangha, una area curata dal WWF che ho avuto la fortuna di visitare qualche anno fa. Ma la cosa più sorprendente è stata lo stabilire che i primi contagi avvennero non più tardi del 1908, mentre il virus era presente negli scimpanzé già da 11-16 milioni di anni (Hahn, 2000). Le ipotesi sulla diffusione sono svariate, ma una delle più accreditate è quella del cacciatore ferito, di un indigeno cioè, che sarebbe stato contaminato dal sangue di un primate durante una battuta di caccia. Dalle remote foreste centroafricane il virus sarebbe sceso verso Leopoldville attraverso il fiume Sangha e altri affluenti del Congo e qui si sarebbe diffuso grazie alla promiscuità, la diffusa prostituzione e l'uso di siringhe non sterilizzate utilizzate per le vaccinazioni. Per capire quanto caotica è stata la crescita di Leopoldville, attualmente Kinshasa, basti pensare che si è passati da una popolazione di 49000 abitanti nel 1940 agli oltre 10 milioni odierni. Il resto è storia, con l'ingresso in America dapprima ad Haiti, grazie agli scambi frequenti di personale tra l'isola caraibica e il Congo (allora Zaire) negli anni '80 e poi il suo ingresso negli Stati Uniti e nel resto del mondo (Gilbert, 2007).

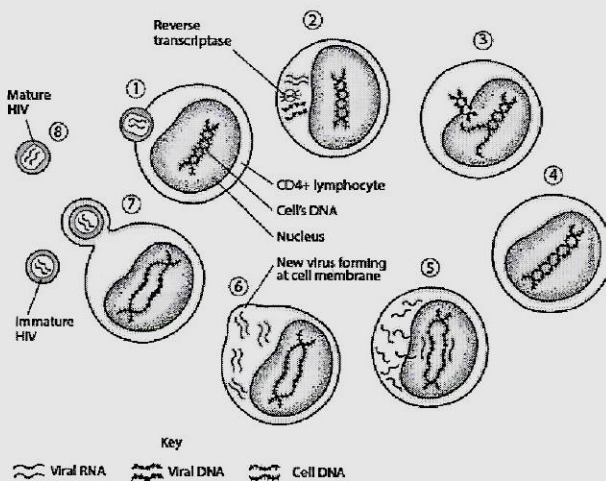


Fig. 7 – Il ciclo del virus HIV nelle cellule umane.



Fig. 8 – Macaco cinomolgo (*Macaca fascicularis*), Parco Nazionale Baluran, isola di Giava.

6. Anno 2002: irrompe il Coronavirus

Con l'epidemia di SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*) degli anni 2002-2003 è suonato un campanello d'allarme che i governi avrebbero dovuto considerare con più attenzione in vista di una più vasta e prevedibile epidemia come quella del Covid19 (si veda a proposito il film ben fatto e altamente predittivo di Contagion, del 2011, che, ispirandosi agli episodi della prima epidemia di SARS, descrive in modo drammatico, ma anch'esso molto profetico, gli eventi di una pandemia catastrofica). L'alta contagiosità mostrata dal SARS-COV-1, un Corona virus, che ha una struttura genetica pari all'82% dell'attuale SARS-COV-2, si rivelò subito molto pericolosa con l'infezione che, partita dal sud della Cina, si propagò in breve tempo in 29 paesi, causando 8096 contagi con 774 deceduti (9.6%). In quel caso si videro gli effetti della globalizzazione (Price-Smith, 2009) e dei trasporti aerei, con l'infezione che passò rapidamente, ancora non diagnosticata correttamente, da Hong Kong a Singapore, a Johannesburg e Toronto. Il salto zoonotico in quel caso, portò prima a false piste, come quelle delle civette delle palme comuni (*Paradoxurus hermaphroditus*), un carnivoro della famiglia dei Viverridi, che in teoria possono agire da amplificatori a causa di un sistema respira-

torio con molte analogie con quello umano, e in seguito ai suini. Questo provocò un'autentica strage di questi mammiferi, che doveva poi risultare del tutto ingiustificata alla luce degli studi più approfonditi: in realtà si vide che la riserva iniziale era ancora una volta situata nelle colonie di pipistrelli ferro di cavallo (Genere *Rhinolophus*) che popolano le grotte della provincia meridionale del Guangdong, con capitale Guangzhou (già Canton). Sempre nella categoria dei Corona virus, nel 2012 e con diversi focolai successivi, è apparsa nei Paesi medio-orientali la MERS, Sindrome Respiratoria medio-orientale (*Mers-CoV - Middle East respiratory syndrome coronavirus infection*) con trasmissione in questo caso dai dromedari alle persone. Dall'inizio del 2018 vi sono stati 2.200 casi confermati di MERS e 790 decessi, la maggior parte dei quali in Arabia Saudita, dove continuano a registrarsi nuovi casi. L'origine del virus non è completamente chiara, tuttavia, in base ai risultati dell'analisi del genoma virale, si ritiene che abbia avuto origine nei pipistrelli e successivamente, in un'era remota, sia stato trasmesso ai dromedari.

A proposito di false piste, che hanno portato a stragi di animali del tutto innocenti, può essere ricordata, a titolo di esempio, la decimazione di cervi dalla coda bianca (*Odocoileus virginianus*) ritenuti responsabili dello scoppio della malattia di Lyme negli stati del nordest



degli USA negli anni '70-'80 del secolo scorso. In realtà le zecche che portano la malattia all'uomo, pungendolo e trasmettendo il batterio della *Borrelia burgdorferi*, lo assumono dal serbatoio principale, il Peromisco piedi-bianchi (*Peromyscus leucotus*), un timido topolino dei boschi che fu trovato pieno zeppo di zecche infette fin dagli stadi giovanili. Tornando alla SARS-COV-1, è difficile stabilire esattamente la metodologia del contagio dal pipistrello all'uomo, e sembra più facile invocare, in quel caso, l'intermedio suino, che sarebbe stato contagiato dagli escrementi dei pipistrelli negli allevamenti. A questo punto uno può chiedersi come mai proprio i pipistrelli, animali peraltro utili perché grandi divoratori di insetti nocivi, ospitano con notevole frequenza virus pericolosi per l'uomo, senza peraltro vedere diminuire le proprie popolazioni a causa di queste patologie. Vanno considerate alcune caratteristiche dei microchiroteri, che comprendono 1116 specie (circa un quarto di tutti mammiferi viventi), e l'antichità della comparsa di questi che sono gli unici mammiferi volanti del mondo animale (si parla di 50 ml di anni fa). Questa caratteristica, unita al fatto che questi animali vivono in colonie ad altissima densità, ha probabilmente portato a una coevoluzione dei virus all'interno delle popolazioni nel corso di milioni di anni, con il contagio favorito dalle condizioni di vita. Si può parlare, in questo caso, di vero e proprio "effetto gregge", in cui il numero di morti di malattia viene subito compensato dal numero di contagi nei nuovi nati, cosa che permette al virus di riprodursi indisturbato e rimanere latente nel corso dei secoli. Il virus peraltro non sembra essere letale per il pipistrello, che ha una vita media di 20-25 anni, con punte che arrivano a 40 anni, un record per dei mammiferi così piccoli. Un altro punto a favore dei pipistrelli è il sistema immunitario, su cui si stanno facendo attualmente molti studi: si è potuto osservare una capacità da parte del loro organismo di attenuarlo, anziché esaltarlo, come avviene nell'uomo con conseguenze spesso fatali (Calisher, 2006). Tra le ipotesi correnti c'è quella che i lunghi periodi di parziale letargo possano favorire un intervento più calibrato del sistema immunitario, ma un'altra ipotesi è che, essendosi separati dagli altri mammiferi in tempi remoti, abbia-

no conservato un sistema immunitario più primitivo. Infine, un fattore che potrebbe essere importante è che l'attitudine al volo attivo dei pipistrelli avrebbe influito sulla loro capacità di tollerare meglio gli stress ossidativi (ROS stress), con sviluppo di meccanismi protettivi nei confronti di forme reattive dell'ossigeno dannose nei confronti del DNA. E, giusto per scagionarli dalla qualifica di untori primari, proprio dagli studi scientifici su questa loro straordinaria capacità di resistenza possono emergere nuove strategie terapeutiche per diverse malattie umane, tra cui i tumori.

7. Non solo i pipistrelli

Ma oltre ai pipistrelli, ci sono altri animali che possono provocare delle zoonosi, e precisamente gli uccelli, da cui sono partiti quasi tutti gli episodi di influenza che ancora ci affliggono annualmente. La più clamorosa delle influenze dei tempi recenti fu la Spagnola, che subito dopo la prima guerra mondiale, negli anni 1917-18, fu responsabile della morte di almeno 50 milioni di individui (Spinney, 2018) e che lasciò inoltre un grave strascico di malattie neurologiche in chi era stato colpito e ne era guarito (Mazzarello, 2013). Nota con la sigla di H1N1, sembra sia iniziata con un salto virale da anattidi selvatici che contaminarono quelli domestici; in seguito ci furono diverse epidemie influenzali, tra cui quella del 1957 (la cosiddetta Asiatica) che fece circa due milioni di vittime, quella di Hong Kong del 1968, fino a quella del 1997, conosciuta come aviaria e designata dalla sigla H5N1. Di questa influenza fu trovato il virus nei mercati di uccelli vivi a Hong Kong, con drastici provvedimenti che videro la chiusura di tutti i mercati di animali e la soppressione di un milione e mezzo di capi. Come disse efficacemente il virologo Webster, "L'anatra è il nostro cavallo di Troia", alludendo al fatto che anatre selvatiche come germani reali e codoni fungevano da portatori sani del virus e contaminavano con i loro escrementi le risaie in cui venivano allevate le anatre domestiche (Webster, 1998, 2004). Tuttora, ogni anno dobbiamo difenderci da forme influenzali, che possono colpire tre milioni di persone all'anno, uccidendone anche 25.000. Il motivo per cui

ogni anno dobbiamo vaccinarci con un prodotto diverso è legato all'estrema variabilità del virus influenzale. Quest'ultimo è un virus a RNA a un solo filamento diviso in otto segmenti che codificano 11 diverse proteine. Due di queste, la emoagglutinina indicata dalla sigla H e la neuraminidasi N, diventano le spicole, quelle protuberanze che caratterizzano la superficie esterna del virus (pericapside), presenti anche nei Coronavirus, e che servono al virione per entrare nelle cellule (H) e per uscirne (N). Siccome esistono in natura sedici versioni della H e nove della N, si possono avere centoquarantquattro possibili combinazioni delle due e questo spiega la grande variabilità di anno in anno del virus influenzale e la necessità di provvedere alla vaccinazione con sempre nuovi vaccini. Dagli esempi precedenti si è visto come le zoonosi sono spesso legate ad una cattiva gestione ambientale da parte dell'uomo. Un episodio recente, abbastanza clamoroso, è stata l'insorgenza di un tipo di malaria finora sconosciuto nell'uomo e cioè quella delle scimmie, riscontrata con diversi casi nel Borneo. La malaria, com'è noto, è data da protozoi del genere *Plasmodium* di cui si conoscevano quattro specie parassite dell'uomo, e cioè il *falciparum*, il più letale, il *vivax*, l'*ovale* e il *malariae*, tutti introdotti nell'organismo umano dalla puntura di una zanzara anofele. Fu perciò con una certa sorpresa che fu accolta la notizia nel 2008 (Cox-Singh, 2008), di diversi casi di malattia grave indotta dal *Plasmodium knowlesi*, noto per provocare la malaria dei primati, nella grande isola malese. Il serbatoio della malattia fu trovato nei macachi cinomolghi (*Macaca fascicularis*, Fig. 8), che frequentavano assiduamente i villaggi in cerca di cibo, mentre il vettore principale fu individuato nell'*Anopheles latens*, una specie di zanzara legata alla foresta pluviale. Gli studiosi riuscirono in breve tempo a stabilire la filiera del contagio: la selvaggia deforestazione dell'isola, effettuata per favorire le piantagioni di palma da olio e le risaie, aveva costretto le scimmie ad avvicinarsi sempre di più ai villaggi e le zanzare le avevano seguite, non disdegnando di pungere gli umani che trovavano facilmente a disposizione.

Infine occorre accennare alle possibili cause del Covid19, la catastrofica pandemia che ha colpito il mondo alla fine del 2019 e con le cui

conseguenze dovremo vivere ancora per molti anni a venire. Com'è noto il primo grande focolaio è stato nella città di Wuhan, una megalopoli di oltre 11 milioni di abitanti, capitale della provincia dell'Hubei nella Cina Centro-meridionale. Da anni alcuni ricercatori dell'Istituto di Virologia di quella città avevano raccolto e studiato i virus endemici di alcune popolazioni di pipistrelli ferro-di cavallo presenti in alcune grotte situate vicino a Kunming, capitale della provincia dello Yunnan, nella Cina meridionale. La loro attenzione era stata richiamata dal caso di alcune polmoniti sospette che avevano colpito i minatori di quelle grotte negli anni 2012-13. In particolare, tra i 152 virus raccolti da campioni organici dei pipistrelli di quelle grotte e portati a Wuhan, ce n'era uno contrassegnato dalla sigla RATG13 la cui sequenza genetica presentava una struttura corrispondente all'89% a quella del SARS-COV-2. Indipendentemente da quello che può essere successo nell'Istituto di Wuhan, c'è da rilevare che il virus SARS-COV-2 si è presentato già del tutto pronto ad aggredire gli esseri umani, senza bisogno di ulteriori amplificatori come nel caso del SARS-COV-1 (i suini). Questo può essere avvenuto per ricombinazione di RNA dei virus presenti tra i pipistrelli, anche se questa evenienza sembra decisamente rara, ma non impossibile. Va comunque segnalato il fatto che, al momento, non si conoscono colonie di pipistrelli infetti attorno alla città di Wuhan, che dista circa 1600 km dalle grotte dello Yunnan. Difficile comunque è anche ipotizzare che il virus sia stato creato in laboratorio, dal momento che per arrivare al virus COV-2 attuale, che comprende 30000 basi, dal RATG13 occorrerebbero 1200 mutazioni introdotte in quest'ultimo, operazione molto complicata, anche se non impossibile.

8. Conclusioni

Come si è visto da questa rapida rassegna delle zoonosi antiche e recenti, diversi fattori hanno contribuito allo scatenarsi delle epidemie, ma sembra evidente in quasi tutti i casi una relazione diretta con comportamenti errati da parte dell'uomo nelle sue relazioni con gli animali, e, più in generale, nella gestione dell'ambien-



te. Lo studio degli *spillover* dovrebbe tenere in considerazione sempre le due dimensioni del fenomeno, quella ecologica e quella evolutiva. Alla prima vanno ricondotte le interazioni con il mondo animale, siano esse dettate dalla caccia a scopo alimentare o alla frequentazione di ambienti in cui si possono nascondere virus a noi ignoti presenti in animali. Alla seconda appartengono i meccanismi evolutivi dei virus a RNA, con le velocità di mutazioni e di adattamenti ai nuovi ospiti, la diversa efficienza dei nuovi ceppi virali e le dinamiche delle popolazioni all'interno dei serbatoi primari e degli eventuali amplificatori intermedi. Di qui la necessità di affiancare la caratterizzazione delle sequenze nucleotidiche allo studio dei virus reali. Nel caso dei batteri il discorso si sposta sulle loro capacità di traslazione genica orizzontale, fenomeno che è alla base della resistenza agli antibiotici e quindi responsabile del persistere e del ritorno di alcune malattie di grande impatto sull'umanità, come ad esempio la tubercolosi e la malaria. Gli ecosistemi delle foreste tropicali sono i più ricchi di vita, comprendendo milioni di specie in gran parte sconosciute alla scienza. Tra questi ci sono milioni di virus, batteri, protisti e protozoi che costituiscono la cosiddetta *virosfera*, un universo invisibile di possibili organismi letali per la razza umana. Le epidemie di Ebola, Marburg e del precursore dell'HIV sono solo la punta dell'iceberg, un piccolo campionario di un mondo sconosciuto ma pronto a contagiare l'uomo, spesso per episodi casuali, come si è visto. E per non trovarci impreparati per la prossima pandemia occorre essere pronti a riconoscere uno *spillover* anche in luoghi remoti prima che si trasformi in un'epidemia e occorre sapere identificare i virus noti e classificare i nuovi in modo altrettanto veloce, in modo da creare terapie e vaccini prima che sia troppo tardi.

Lecture

QUAMMEN D. (2012) – Spillover, Gli Adelphi.
 UJARI S.C. (2001) – Storia delle Epidemie, Odoia.
 McNEILL W.H. (2012) – La peste nella Storia, Res Gestae.
 WEELIS M. (2002) – Biological Warfare at the 1346 Siege of Caffa, *Infectious Emerging Diseases*, 8(9): 971.
 SACKS O. (1996) – L'isola dei senza colore, Gli Adelphi.
 MONSON C.S. (2003) – Conservation Implications of

Chamorro Consumption of Flying Foxes as a Possible Cause of Amyotrophic Lateral Sclerosis–Parkinsonism Dementia Complex in Guam, *Conservation Biology*, 17, 3.

FIELD H. (2001) – The Natural History of Hendra and Nipah Viruses, *Microbes and Infection*, III.
 CHUA K.B., CHUA B.H., WANG C.W. (2002) – Anthropogenic Deforestation, El Niño and the Emergence of Nipah Virus in Malaysia, *Malaysian Journal of Pathology*, XXIV, 1.
 BERMEJO M., RODRIGUEZ-TEJERO J.D., ILLERA G., BARROSO A., VILA C., WALSH P. (2006) – Ebola Outbreak killed 5000 Gorillas, *Science*, CCCXIV.
 PRESTON R. (1994) – Area di contagio, Rizzoli.
 LEROY E.M. *et al.* (2005) – Fruit Bats as Reservoirs of Ebola Virus, *Nature*, CDXXXVIII.
 ESSEX M., KANKI P.J. (1988) – Le origini del virus dell'AIDS, *Le Scienze*, Dicembre 1988.
 HIRSCH V.M., OLMSTED M.M.-C., PURCELL R.H., JOHNSON P.R. (1989) – An African Primate Lentivirus (SIVsm) – closely related to HIV-2, *Nature*, CCCXXXIX.
 KEELE B.F., JAMES J.H., TERIO K.A., D'ESTES J., *et al.* (2009) – Increased Mortality and AIDS-like Immunopathology in Wild Chimpanzees Infected with SIVcpz, *Nature*, CDLX.
 GILBERT M., THOMAS P., RAMBAUD A., WLASIUK G., SPIRA T.J., PITCHENIK A.E., WOROBAY M. (2007) – The Emergence of HIV/AIDS in the Americas and Beyond, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, CIV, 47.
 Contagion, film (2011), Regia di S. Soderberg, Warner Bros.
 PRICE-SMITH A. (2009) – Contagion and Chaos: Disease, Ecology and National Security in the Era of Globalization, MIT press, Cambridge, MA.
 CALISHER C.H., CHILDS J.E., FIELD H.E., HOLMES K., SCHOUNTZ T. (2006) – Bats: Important Reservoir Hosts of Emerging Viruses, *Clinical Microbiology Reviews*, XIX, 3.
 SPINNEY L. (2018) – 1918 - l'influenza Spagnola, Marsilio.
 MAZZARELLO P. (2013) – L'erba della regina, Bollati-Boringhieri.
 WEBSTER R.G. (1998) – Influenza: An emerging Disease, in "Emerging Infectious Diseases", IV, 3.
 WEBSTER R.G. (2004) – Wet Markets-a Continuing Source of Severe Acute Respiratory Syndrome and Influenza? *The Lancet*, CCCLXIII, 9404.
 COX-SINGH J. *et al.* (2008) – *Plasmodium knowlesi* Malaria in Humans is Widely Distributed and Potentially Life Threatening, *Clinical Infectious Diseases*, XLVI.

Contatto autore: gianmarc48@gmail.com