

CAPITOLO SETTIMO

Sfide emergenti

Quali occasioni favoriscono la comparsa di un virus? Nel capitolo precedente abbiamo visto che i salti di specie sono importanti generatori di novità virale, ma non sono i soli. In questo capitolo scopriremo che fenomeni come l'arrivo degli esseri umani in ambienti prima inesplorati, l'alterazione di ecosistemi naturali e la concentrazione della popolazione in aree urbane hanno facilitato l'emergere dei virus dai vari serbatoi animali negli ultimi sessant'anni, come si può osservare nella tabella 2 alla pagina seguente.

Contatti ravvicinati

Nella nostra storia di convivenza con moltissime altre specie, spesso abbiamo modificato il loro patrimonio genetico, per esempio attraverso la domesticazione e

VIRUS	FAMIGLIA	MALATTIA
chikungunya (1952)	<i>Togaviridae</i>	artrite reumatoide
Junin (1958)	<i>Arenaviridae</i>	febbre emorragica
Machupo (1959)	<i>Arenaviridae</i>	febbre emorragica
Hantaan (1978)	<i>Bunyaviridae</i>	febbre emorragica, polmonite
Marburg (1967)	<i>Filoviridae</i>	febbre emorragica
Ebola (1976)	<i>Filoviridae</i>	febbre emorragica
Hendra (1994)	<i>Paramyxoviridae</i>	encefalite
Influenza A/H5N1 (2003)	<i>Orthomyxoviridae</i>	sindrome respiratoria
Nipah (1999)	<i>Paramyxoviridae</i>	encefalite
Zika (2007-2015)	<i>Flaviviridae</i>	febbre, microcefalia nei neonati
SARS-CoV (2003)	<i>Coronaviridae</i>	sindrome respiratoria
MERS-CoV (2012)	<i>Coronaviridae</i>	sindrome respiratoria
A/H1N1 (2009 - pandemia)	<i>Orthomyxoviridae</i>	influenza
SARS-CoV-2 (2019 - pandemia)	<i>Coronaviridae</i>	sindrome respiratoria

TABELLA 2. I principali virus comparsi negli ultimi decenni.

le ibridazioni di piante e animali: basti pensare alla grande varietà di razze canine, tutte discendenti dal lupo selvatico e ottenute tramite incroci. Laddove non abbiamo agito in modo intenzionale su specifici organismi viventi, abbiamo comunque influenzato la traiettoria evolutiva di innumerevoli specie tramite la caccia, l'agricoltura, la deforestazione, l'inquinamento e lo sviluppo dei centri urbani.

Sarebbe però sbagliato pensare che l'intraprendenza umana sia soltanto una corsa distruttiva che

VETTORE	FATTORI CHE HANNO FACILITATO LA COMPARS
artropodi (<i>Culex</i>)	urbanizzazione e diffusione di vettori artropodi
roditori (<i>Calomys</i>)	pratiche agricole e deforestazione
roditori (<i>Calomys</i>)	pratiche agricole e deforestazione
roditori (<i>Sigmodon</i>)	pratiche agricole e deforestazione
ignoto	zoonosi trasmessa in laboratorio da scimmie infette (?)
pipistrelli (?)	macellazione di animali selvatici a scopo alimentare
pipistrelli o cavalli	pratiche di allevamento
uccelli incluse specie domestiche come polli e tacchini	pratiche di allevamento, stretto contatto uomo - animale, condizioni igienico-sanitarie precarie
pipistrelli o suini	pratiche di allevamento
zanzara tigre	cambiamenti climatici, migrazioni
pipistrelli/zibetti	macellazione animali selvatici a scopo alimentare
pipistrelli (?)/dromedari	stretto contatto uomo - animale, condizioni igienico-sanitarie precarie
suini	pratiche di allevamento e commercio suini
pipistrelli/pangolini (?)	macellazione animali selvatici a scopo alimentare (?)

minaccia di estinzione tante forme di vita. Certamente i grandi mammiferi hanno patito il progresso compiuto dalla nostra specie, ma ci sono anche schiere di insetti e parassiti che si sono talmente ben adattate alla nostra presenza, da rendere l'organismo umano una parte fondamentale del loro ciclo di vita.

Una delle conseguenze dei contatti ravvicinati fra noi e gli altri animali è l'esposizione a virus prima sconosciuti. In effetti i virus umani discendo-

no da virus animali che si sono adattati al nuovo ospite attraverso le cosiddette *infezioni epizootiche*, cioè passate da un animale all'altro. È probabile, per esempio, che il morbillo e il vaiolo si siano trasmessi agli esseri umani oltre 10 000 anni fa, quando hanno avuto inizio la domesticazione e l'allevamento degli animali (il vaiolo ha probabilmente avuto origine da roditori venuti a contatto con i primi agricoltori, mentre il morbillo è forse stato trasmesso da bovini di allevamento).

Perché un virus infetti una nuova specie occorre innanzitutto che si verifichino alcune condizioni. La prima è che ci siano contatti tra gli esseri umani e gli ospiti naturali del virus; quanto maggiore è la frequenza dei contatti, tanto più alti saranno il livello di esposizione e la probabilità di contagio. I contatti sono favoriti dall'aumento della densità di popolazione, dall'intensificazione di caccia, agricoltura e allevamento, ma anche dall'introduzione di nuove abitudini alimentari o pratiche rituali.

Durante le prime epidemie di Ebola in Africa centrale, per esempio, si è scoperto che il virus a volte era trasmesso ai familiari mentre preparavano il corpo di un congiunto per la sepoltura: i parenti stretti correvano così il rischio di contaminarsi con il sangue infetto.

A instaurare una relazione tra un virus e un nuovo ospite contribuiscono anche i cambiamenti ambientali che permettono agli animali di spostarsi vicino agli insediamenti umani: possono essere fattori climatici, come una maggiore o minore piovosità, oppure alterazioni dell'ambiente naturale,

come la deviazione di un fiume o la possibilità di superare una barriera prima invalicabile, per esempio in seguito alla costruzione di un tunnel.

Un virus che penetra in una nuova specie non provoca necessariamente un'epidemia. Se per esempio impara a passare da un animale alla specie umana, ma poi non si trasmette da persona a persona, le infezioni rimangono isolate a pochi individui. Interazioni di questo tipo sono chiamate *a vicolo cieco* e sono spesso il risultato dei primi incontri tra un virus e una nuova specie. È ciò che per fortuna è avvenuto finora con l'influenza aviaria causata dal virus H5N1.

Se però gli eventi sporadici si ripetono con una certa frequenza, e soprattutto per un lungo periodo di tempo, è statisticamente probabile che l'interazione diventi *dinamica*, ossia che il virus inizi ad adattarsi meglio alla nuova specie. Questa è la fase più pericolosa, in cui il virus può acquisire la capacità di trasmettersi da persona a persona. Ma di nuovo, la capacità di passare da un individuo infetto a un altro non basta, da sola, per scatenare una grande epidemia.

Spesso un focolaio epidemico si spegne in poco tempo perché il virus uccide l'ospite troppo presto, o perché infetta immediatamente un numero eccessivo di persone. È ciò che è successo nelle epidemie di Ebola in Africa centrale: i malati più gravi sono morti nel giro di poche settimane, con sintomi talmente gravi da impedire loro di muoversi e quindi di estendere il contagio oltre il piccolo gruppo di persone che li accudiva. Gli individui

infetti che non sono morti sono guariti velocemente e sono diventati immuni. Al virus, così, non è rimasto quasi nessuno da infettare!

La situazione dinamica può evolvere ulteriormente a seconda dell'equilibrio che si instaura tra ospite e virus. Se l'ospite sviluppa un'immunità persistente, ogni nuova infezione è bloccata sul nascere e l'interazione si dice *non permissiva*. In alternativa, virus e ospite possono imparare a convivere e a interagire in modo stabile: il virus allora continua a circolare nella popolazione, e la malattia diventa endemica.

Onde, catini e forze di gravità

Il «territorio di caccia» di un virus coincide di norma con quello delle sue prede naturali (d'altronde non dobbiamo dimenticare che i virus sono parassiti *obbligati*: dove non ci sono prede, non esistono!).

L'area iniziale in cui si diffonde un virus corrisponde in genere all'intersezione fra l'habitat dell'ospite da cui è emerso e la zona in cui risiede la nuova preda. In seguito, se il virus riesce ad adattarsi, può espandersi anche a tutta l'area occupata dalla nuova specie.

La mappa delle sovrapposizioni tra esseri umani, animali e virus è molto più dinamica di una cartina geografica. Anzi, possiamo dire che cambia in continuazione.

Come fanno gli scienziati a seguire gli incessanti spostamenti geografici delle infezioni virali e delle

popolazioni colpite? Oggi si può sorvegliare l'evoluzione dei virus quasi in tempo reale, mentre si adattano agli ospiti, grazie allo sviluppo della genetica e della *biostatistica* (la disciplina che analizza i fenomeni e i dati biologici con strumenti matematici).

Abbiamo già visto come la tecnica dell'orologio molecolare abbia permesso di ricostruire le parentele fra i vari ceppi del virus HIV-1. Il metodo è tanto più efficace quanto più è alta la velocità con cui si accumulano mutazioni tra due diversi ceppi virali.

Molti virus emergenti sono virus a RNA, e le mutazioni del loro genoma sono talmente rapide che l'orologio molecolare permette di seguirne l'evoluzione quasi «in diretta» nel corso delle epidemie, tracciandone gli spostamenti sia tra le popolazioni sia nelle aree geografiche.

La disciplina che si occupa di questi studi si chiama *filodinamica virale* e negli ultimi anni ha permesso di riconoscere alcune modalità di diffusione geografica che sono comuni a molti virus. Per esempio, si è osservato che il virus dell'influenza si propaga dal centro di origine verso le aree limitrofe con una modalità «a catino», diffondendosi come l'acqua quando trabocca da un catino bagnando l'area vicina.

Altri virus, come quello del morbillo, si diffondono in modo «ondulatorio», propagandosi rapidamente e a ondate da un punto d'origine, come accade quando si getta un sasso in uno stagno.

La diffusione di virus come il dengue, invece, è descritta con il modello detto «gravitazionale»: le zone più densamente popolate fungono da centro di attrazione per il virus.

I virus prediligono la folla

Il secolo che ci siamo lasciati alle spalle ha visto più che quadruplicare gli esemplari di *Homo sapiens*: eravamo circa 1,5 miliardi all'inizio del Novecento, oggi siamo più di 7 miliardi.

L'esplosione demografica si è accompagnata alla nascita di metropoli gigantesche come Los Angeles, Città del Messico, New York, Shanghai, Buenos Aires, Rio de Janeiro, ma anche Londra e Parigi, per citarne solo alcune. La disponibilità di acqua potabile, strade, scuole, negozi, energia elettrica, assistenza sanitaria e impieghi svincolati dai capricci delle stagioni ha attratto verso le città milioni e milioni di persone, in un flusso centripeto senza precedenti. Da parassiti obbligati che seguono i loro ospiti, i virus hanno accompagnato gli esseri umani nella loro marcia verso i densissimi agglomerati urbani.

Qual è la relazione tra il numero di persone concentrate in una certa area e la capacità di un virus di dare luogo a un'epidemia? Pensate a un branco di leoni: per sopravvivere e riprodursi hanno bisogno di un certo numero di prede potenziali. Se le prede sono numerose, i felini non dovranno percorrere molta strada per sfamarsi; se invece le prede sono rare e disperse, per tenere in vita il gruppo occorrerà un territorio molto grande. Oltre un certo limite però non si può andare: se le prede hanno una densità di popolazione troppo bassa, la nostra famiglia di leoni spende più energia a cacciare in zone remote di quanta ne ricavi dalle prede. L'unica alternativa possibile allora è migrare oppure estinguersi.

Anche i virus, in quanto parassiti, dipendono per la loro riproduzione dal numero di ospiti suscettibili presenti in un'area, cioè dalla densità della popolazione. Per valutare la capacità di un virus di propagarsi, gli epidemiologi usano come indice il *numero di riproduzione* R_0 , ossia il numero di persone che in media un individuo infetto riesce a contagiare; R_0 , in altre parole, è una misura dell'efficienza con cui un virus si diffonde nella popolazione.

Il valore di R_0 permette anche di prevedere se, in una data comunità, un'infezione virale si spegnerà oppure darà origine a un'epidemia. Infatti, se $R_0 = 1$ in media ogni individuo infetto contagierà un solo soggetto sano; in tal caso l'infezione tenderà a rimanere in circolo senza causare una vera e propria epidemia. Se invece $R_0 > 1$ il contagio si diffonderà nella popolazione, mentre per $R_0 < 1$ l'infezione è destinata a fermarsi rapidamente.¹⁶

Le influenze stagionali hanno in genere numeri di riproduzione vicini a $R_0 = 2$, che spiegano il particolare meccanismo di diffusione «a catino» descritto sopra: il virus produce prima un'epidemia in zone con alta densità di popolazione (tipicamente in città) e da qui «trabocca» nelle aree limitrofe, trasportato dagli individui infetti.

¹⁶ Un valore $R_0 = 0,5$ non significa che una persona trasmetta l'infezione a... mezza persona. R è un valore medio, perciò se $R_0 = 0,5$ significa che in media per ogni due persone infettate il virus si trasmette a un terzo individuo. È come la storiella del pollo: se io ne mangio uno intero e tu resti a digiuno, in media abbiamo mangiato mezzo pollo a testa. Prodigio della statistica!

Il virus del morbillo ha invece $R_0 > 10$: si trasmette a ondate e non richiede un'elevata densità di popolazione per diffondersi.

Secondo le stime effettuate *a posteriori*, la rapida diffusione dell'influenza Spagnola del 1918 si spiega con $R_0 > 3$, un valore più alto rispetto alle influenze stagionali. Anche il virus pandemico SARS-CoV-2 ha un R_0 tra 2 e 3, superiore quindi a quello della normale influenza.

L'indice R_0 rispecchia anche la diversa capacità dei virus di viaggiare da un ospite all'altro. Virus come quelli influenzali sono trasportati dagli *aerosol*, ossia dalle sospensioni di particelle solide e liquide contenute negli starnuti e nelle secrezioni di naso e bocca. Possono perciò viaggiare per distanze maggiori rispetto a virus come l'HIV-1, che richiede un contatto fisico diretto e molto intimo tra due persone. I cosiddetti *arbovirus* (dall'inglese *arthropod-borne viruses*, cioè virus trasmessi da artropodi) sono diffusi invece da insetti come le zanzare, perciò la loro capacità di spostarsi coincide con quella del «mezzo di trasporto».

Se si conosce R_0 , si può calcolare la frazione della popolazione che deve essere infetta affinché il virus possa restare in circolazione. Questa percentuale è chiamata CCS (da *Critical Community Size*) e si ottiene con la formula:

$$CCS = 1 - (1/R_0)$$

Per esempio, nel caso di un virus con $R_0 = 2$ si trova che $CCS = 0,5$. Ciò significa che almeno il 50% della

popolazione dovrà diventare immune perché il virus non trovi prede sufficienti a proliferare.¹⁷

Conoscere la CCS è importante, perché consente di stimare il numero minimo di individui che sarebbe opportuno proteggere per fermare l'epidemia, attraverso la vaccinazione o la profilassi, se disponibili, oppure tramite barriere fisiche come mascherine, guanti o isolamento.

R_0 ha un valore caratteristico per ogni virus, ma questo parametro non è costante nel tempo durante un'epidemia. Con l'espandersi dell'infezione, infatti, cambia anche la struttura della popolazione suscettibile: chi si infetta durante la «prima ondata», dopo un certo tempo guarisce e quindi acquisisce un'immunità (oppure, purtroppo, muore). Inoltre si mettono in atto misure di prevenzione come il distanziamento, le barriere fisiche (per esempio le mascherine, l'isolamento dei malati, le reti anti-zanzare per virus trasmessi da questi vettori) o, se è disponibile un vaccino, si iniziano le vaccinazioni che consentono di raggiungere l'immunità di gregge. Il risultato è che con sempre meno persone suscettibili al virus la probabilità che una persona infetta ne contagi delle altre si riduce e quindi R_0 tende a diminuire. La variazione di R_0 nel tempo viene indicata con R_t e lo scopo delle misure di contenimento è proprio quello di raggiungere un valo-

¹⁷ $1/R_0$ è la frazione della popolazione che deve essere infetta perché il virus possa continuare a diffondersi. Per un virus molto contagioso, con $R_0 > 2$, basta che sia infetta una parte piccola della popolazione (e per debellare l'infezione bisogna perciò proteggerne una parte grande).

re di $R_t < 1$ che coincide, come abbiamo visto sopra, con lo spegnersi dell'epidemia.

Un altro parametro importante è il coefficiente di dispersione k , che insieme a R_t permette agli epidemiologi di capire come si diffonde una malattia infettiva. Il coefficiente k , che ha valori da 0 a 1, descrive la tendenza di una malattia a creare *cluster* (cioè gruppi localizzati) di persone infette: più k si avvicina a 0, più la malattia tende a manifestarsi in piccoli gruppi di persone accomunate da singoli eventi. Ciò significa che un virus con un k molto basso necessita di un'alta densità locale di individui (gruppi ristretti o attività sociali di aggregazione) per diffondersi e dare origine a epidemie estese. L'influenza Spagnola del 1918 aveva un valore k vicino a 1, cioè si diffondeva efficacemente anche in ambienti con contatti sociali diradati. Il valore stimato di k per SARS-CoV-2 è invece circa 0,1. Questo potrebbe spiegare gli eventi cosiddetti di «super-diffusione» osservati durante la pandemia, dove una sola persona infetta un numero di individui superiore al valore medio R_t tipico di quel virus. Questi eventi sono stati registrati appunto in piccoli gruppi di persone a stretto contatto. Per esempio, durante una giornata di prove di una corale nello Stato di Washington (USA), un'unica persona è stata in grado di contagiare altri 53 coristi. Casi simili si sono registrati in Corea del Sud durante una lezione di zumba con 65 infezioni e in Giappone, con 80 casi riportati in seguito a un evento musicale.

Le formule come sempre sono un po' astratte, ma il messaggio importante è che la concentra-

zione di abitanti in aree densamente popolate e interconnesse, come le grandi città, crea continue opportunità per la diffusione delle malattie virali.

Comunicare oltre che curare

Per contrastare un'epidemia o una pandemia non si deve solo considerare il virus che la causa. Essendo un parassita, il virus si diffonde solo se trova ospiti «compiacenti», ovvero potenzialmente esposti all'infezione. Spieghiamo meglio. Per descrivere la dinamica di una epidemia gli epidemiologi utilizzano un modello detto SEIR, dove la S indica la popolazione potenzialmente infettabile (*Suscettibili*), la E indica la porzione dei suscettibili che può entrare in contatto con il virus (*Esposti*), la I identifica le persone che da questo contatto si ammalano (*Infetti*), mentre la R comprende le persone che non sono più in grado di trasmettere il virus perché sono guarite o, purtroppo, decedute (*Rimossi*). Quindi la dinamica dell'epidemia è determinata dalla proporzione di suscettibili che possono essere (per fattori sociali o ambientali) effettivamente esposti al virus, dal tasso con cui queste persone si infettano e dalla velocità con cui «escono» dall'epidemia perché guarite o morte.

Vaccini e farmaci agiscono sulla popolazione di esposti o di infetti, prevenendo l'infezione con la vaccinazione o accelerando la guarigione con le terapie. Ma per rallentare l'epidemia è fondamentale anche ridurre la quota di persone suscettibili che

si trovano esposte al virus. E questo lo si può fare solo con le misure «sociali», cioè imponendo norme igieniche e di comportamento atte a minimizzare la probabilità di esposizione al virus. Queste però spesso contrastano con le tradizioni culturali della popolazione. Un esempio lo ha fornito l'epidemia di Ebola del 2014-2016 di cui abbiamo parlato prima. Una delle principali vie di trasmissione erano i funerali, perché le pratiche religiose locali portavano a stretto contatto i familiari e i parenti con il corpo del deceduto, per esempio attraverso il lavaggio rituale o l'abitudine di baciare la salma. Purtroppo queste manipolazioni del cadavere erano una fonte di contagio. Da un singolo funerale sono state fatte risalire oltre 300 infezioni. Per eliminare questo pericolo, è stato necessario convincere la popolazione a rinunciare alle pratiche dettate dalle tradizioni, un compito non facile che spesso è sfociato in proteste anche violente da parte dei famigliari dei defunti e che ha richiesto la mediazione culturale di esponenti delle varie confessioni religiose e delle autorità locali.

L'OMS ha stilato una serie di raccomandazioni per aumentare il *Public Engagement*, cioè il coinvolgimento della popolazione colpita da un'epidemia nella lotta all'infezione. I principi fondamentali possono essere così riassunti:

- Le epidemie si diffondono attraverso la rete di contatti sociali che caratterizza una comunità (lavoro, divertimento, famiglia).
- Le comunità sono gli attori principali per la prevenzione e la risposta alle infezioni e non semplicemente dei soggetti passivi.

- L'informazione è fondamentale per rendere le comunità consapevoli della natura dell'epidemia, dei comportamenti a rischio e del significato delle misure introdotte. Per questo deve essere fatta in maniera comprensibile e rispettosa del contesto culturale locale.
- Le epidemie generano panico e discriminazione sociale. È essenziale quindi coinvolgere nella comunicazione le personalità che all'interno della comunità godono di fiducia e autorità, al fine di mitigare il panico ed evitare atteggiamenti discriminatori.
- Il coinvolgimento delle comunità serve anche a rafforzare la capacità della comunità stessa di affrontare future situazioni analoghe, grazie all'aumentata consapevolezza sui rischi e sulle contromisure da adottare.

Insomma, le epidemie sono fenomeni sociali oltre che sanitari; preservare l'integrità della struttura sociale delle comunità interessate è fondamentale per poter contenere l'infezione e limitarne le conseguenze non solo sulla salute ma anche sull'economia.

SARS-CoV: un virus per buongustai

Nella provincia di Guangdong della Cina meridionale c'è la regione nota come Delta del fiume delle Perle, dove negli ultimi decenni sono sviluppate alcune grandi città.

Il mercato è il cuore pulsante di ogni città orientale: qui molte persone convergono per vendere e acquistare merci, provenienti per lo più dalle campagne circostanti.



Figura 20. Una civetta delle palme. Foto: ePhotocorp/istockimages

A cavallo del Duemila, nei mercati delle città del Delta, la carne della cosiddetta «civetta delle palme» è diventata rapidamente una leccornia di gran moda. Anche se il nome italiano fa pensare a un uccello, la civetta delle palme è un piccolo mammifero notturno (*Paguma larvata*) che vive prevalentemente sugli alberi delle foreste tropicali e da lì caccia le sue prede. Lunga circa un metro coda compresa, pesa intorno ai 5 kg, più o meno come un gatto domestico, e ricorda vagamente un orsetto lavatore (figura 20).

Nel dicembre 2002 un cuoco della città di Shenzhen stava cucinando uno di questi animaletti, appena acquistato al mercato locale, per soddisfare i suoi clienti. Nel giro di pochi giorni quel cuoco sarebbe passato alla storia come il primo caso di una nuova infezione virale, chiamata SARS.

Come abbiamo già accennato, SARS è l'acronimo inglese di *Severe Acute Respiratory Syndrome*, cioè sindrome respiratoria acuta grave: è una forma anomala di polmonite, si presenta con febbre alta e difficoltà respiratorie e non risponde agli antibiotici (farmaci che sono efficaci contro i batteri, ma non contro i virus).

Nei primi mesi dell'epidemia di SARS quasi tutti i cosiddetti *casi indice*, ovvero i primi pazienti da cui l'infezione si è propagata nella provincia di Guangdong, erano cuochi o personale di cucina, ed erano concentrati soprattutto nel Delta del fiume delle Perle. Da questi pazienti l'infezione si è trasmessa ad altre persone (familiari o personale dell'ospedale che li ha avuti in cura) attraverso contatti ravvicinati, in modo simile all'influenza o al raffreddore.

Si pensa che la malattia sia uscita dalla Cina continentale tramite un medico dell'ospedale di Guangzhou che presumibilmente ha contratto l'infezione nel febbraio 2003. In quei giorni il medico si era recato a Hong Kong, soggiornando in un albergo frequentato da altri viaggiatori provenienti da Canada, Singapore, Taiwan e Vietnam che, contagiati a loro volta, hanno trasportato il virus nei loro Paesi.

Le indagini molecolari hanno impiegato meno di quattro mesi dall'inizio dell'epidemia per individuare l'agente causale della SARS: era un virus a RNA della famiglia dei *coronavirus*. Il virus, denominato SARS-CoV, è stato isolato nel 2003 in civette delle palme in vendita nel mercato di Shenzhen, un'indicazione del fatto che questi e altri animali

affini potessero essere il serbatoio naturale dell'infezione. L'orologio molecolare ha confermato che il salto di specie è avvenuto almeno in due casi indipendenti, proprio nei mercati della provincia di Guangdong, alla fine del 2002.

È possibile che trasmissioni occasionali dall'animale all'essere umano fossero già avvenute in campagna, ma la popolazione rurale non è concentrata come in quella urbana e perciò l'infezione non è verosimilmente riuscita a stabilirsi in modo persistente.

Il virus che è emerso dai mercati, invece, si propagava molto bene fra gli esseri umani, tanto che il suo indice R_0 , stimato tra 2 e 3, è più alto di quello dell'influenza stagionale. È evidente che la continua prossimità fra esseri umani e animali ha fornito al virus ripetute occasioni di adattamento al nuovo ospite.

Tra il dicembre 2002 e il luglio 2003 la SARS ha infettato ottomila persone in decine di Paesi diversi, per lo più in Asia, uccidendone 774 tra cui il medico italiano Carlo Urbani, il funzionario dell'OMS a Bangkok che per primo aveva identificato il virus, dando un contributo essenziale al contenimento dell'infezione soprattutto in Vietnam.

In valore assoluto i numeri non sono neppure lontanamente paragonabili a quelli della normale influenza, che ogni anno fa ammalare centinaia di milioni di persone e lascia dietro di sé centinaia di migliaia di vittime. La SARS ha tuttavia impressionato per la letalità: ha raggiunto quasi il 10%, tra venti e quaranta volte più alta dell'influenza stagionale.

Se la SARS avesse avuto una diffusione paragonabile all'influenza o al raffreddore, le vittime si conterebbero a milioni. Il coronavirus pandemico SARS-CoV-2, pur avendo una letalità decisamente inferiore, essendosi diffuso a oltre 100 milioni di persone in tutto il mondo ha già causato oltre due milioni di vittime.

Un virus dai dromedari: MERS-CoV

La città di Jeddah, in Arabia Saudita, è un importante porto commerciale sul Mar Rosso e un punto di transito dei pellegrini diretti verso La Mecca. Quando, nel giugno del 2012, il dottor Ali Mohamed Zaki si apprestava ad assistere un signore di 60 anni ricoverato nell'ospedale cittadino con una grave forma di polmonite, di certo non immaginava di trovarsi di fronte al primo paziente noto colpito da un nuovo virus. Malgrado gli sforzi, il paziente morì 11 giorni dopo il ricovero e dai suoi tessuti venne isolato un coronavirus prima sconosciuto. Nel settembre dello stesso anno un uomo di 49 anni originario del Qatar, giunto a Londra, aveva sviluppato sintomi di una grave forma di insufficienza respiratoria. Ricoverato in ospedale, anche lui morì dopo pochi giorni e gli esami di laboratorio evidenziarono la presenza di un nuovo coronavirus, lo stesso isolato dal dottor Zaki. Nei mesi successivi nuovi casi di infezione comparvero in diversi Paesi del Medio Oriente, tanto che nel 2013 questo virus emergente fu battezzato *Middle*

East Respiratory Syndrome Coronavirus (coronavirus della sindrome respiratoria del Medio Oriente) o più brevemente MERS-CoV. Dal momento della sua identificazione nel 2012, il virus si è diffuso in tutta l'area mediorientale, causando molti focolai, anche se l'80% dei casi noti viene dall'Arabia Saudita. Casi isolati di importazione sono stati riscontrati in diverse nazioni quali Germania, Francia, Italia, Austria, Corea del Sud, Thailandia, Cina, Australia e Stati Uniti. A tutto il 2020 sono stati riportati un totale di 2562 casi confermati e 881 decessi in 27 diverse nazioni. Un virus, insomma, con cui non è facile infettarsi, come dimostra il basso numero di casi, ma altamente letale (in media muore un paziente su tre). Ma da dove viene MERS-CoV? In questo caso non sembra che c'entrino le abitudini alimentari, come per la SARS, ma piuttosto una lunga storia di vicinanza tra le popolazioni umane e un animale tipico di quelle terre: il dromedario. È stato infatti dimostrato che questi animali, ancora molto usati come mezzo di trasporto in Medio Oriente, sono la principale fonte di trasmissione del virus agli umani. Fortunatamente, MERS-CoV non si trasmette facilmente da persona a persona. I casi noti riguardano per lo più operatori sanitari che assistevano pazienti infetti o membri di nuclei famigliari in zone rurali con condizioni igieniche carenti. Le infezioni avvengono nell'assoluta maggioranza dei casi per continui «travasi» di virus dai dromedari agli umani.

Gli studi indicano che il virus circolava tra i dromedari da decenni, con tassi di sieropositività

(presenza di anticorpi contro il virus) anche di oltre il 90% nelle popolazioni di dromedari in alcune regioni. Questo fatto, unito alla non patogenicità di MERS-CoV nei dromedari, suggerisce un lungo periodo di adattamento del virus all'ospite animale. L'analisi filogenetica ha suggerito che il progenitore di MERS-CoV, similmente a SARS-CoV e SARS-CoV-2, sia un coronavirus dei pipistrelli.

I sintomi della MERS sono del tutto simili a quelli della SARS: tosse, febbre, difficoltà respiratoria che però possono evolvere rapidamente in gravi polmoniti virali. Anche i meccanismi molecolari responsabili della patologia appaiono simili a quelli di SARS-CoV, essendo principalmente legati all'intensa risposta infiammatoria (la *tempesta di citochine* di cui abbiamo già parlato) causata dall'infezione.

Ma perché il virus è diffuso solo in Medio Oriente? La risposta è ancora una volta legata all'ecologia: gli studi di sieroprevalenza hanno dimostrato che il virus circola quasi esclusivamente nelle popolazioni di dromedari originari dell'Arabia Saudita e dei Paesi limitrofi, mentre la sua presenza è molto limitata negli animali importati dall'Africa.

L'influenza aviaria e i mercati di polli

SARS-CoV non è né il primo né l'unico virus ad avere trovato una via di accesso agli esseri umani attraverso il cibo. Molte specie animali, innocue in

apparenza e assai più comuni della civetta delle palme, a volte possono trasmettere spiacevoli sorprese.

Nel 1997 in alcuni allevamenti e mercati di Hong Kong morirono improvvisamente molte migliaia di polli e tacchini, a causa di un ceppo assai aggressivo di influenza aviaria. Nello stesso periodo, sempre a Hong Kong, un focolaio di infezioni acute di tipo influenzale uccisero ben sei persone sulle 18 che erano state infettate.

Le analisi di laboratorio hanno confermato che i decessi avevano la stessa causa: il virus dell'influenza H5N1. Abbiamo già incontrato più volte questo virus, fra i più citati dai media negli ultimi dieci anni. Non abbiamo però ancora raccontato come è diventato famoso, ossia quali condizioni hanno favorito il contagio di diverse centinaia di persone a partire dal focolaio iniziale di Hong Kong.

Infezioni umane da parte di virus aviari provenienti da animali di allevamento, come polli e tacchini, sono eventi rari ma possibili: il primo episodio del 1997 è stato considerato come una piccola epidemia di influenza aviaria, grave ma isolata, soprattutto perché il virus H5N1, dopo avere dato segno di sé, sembrava scomparso.

Con il senno di poi possiamo dire che il virus si era soltanto «inabissato» in quell'immenso e mobilissimo serbatoio animale che sono gli uccelli, tanto che alla fine del 2003 è riapparso in alcuni polli e tacchini domestici in Corea, Thailandia e Vietnam. In quel periodo in uno zoo thailandese due tigri e due leopardi morirono dopo avere mangiato pollame infetto crudo. Il virus non soltanto

era capace di apparire, scomparire e riemergere, ma poteva anche causare gravi infezioni in animali diversi dagli uccelli e dagli esseri umani.

Dal gennaio 2004 le infezioni fra polli e tacchini iniziano ad accompagnarsi a casi di contagi umani. A metà del 2005 il virus allarga il proprio «territorio di caccia»: segnalazioni di contagi nel pollame domestico arrivano da Russia, Kazakistan, Turchia, Romania e Ucraina.

Nel corso del 2006 il virus è ormai endemico negli uccelli di allevamento di tutta Europa e di parte del Nordafrica. I primi casi umani registrati al di fuori dell'Asia risalgono proprio al 2006, inizialmente in Iraq e poi in Egitto e Nigeria. In tutti i casi le vittime si erano infettate dopo avere avuto contatti con pollame infetto.

Come si è diffuso il virus su un territorio così vasto? Le analisi effettuate sugli uccelli selvatici hanno dimostrato che il cammino dell'H5N1 ha seguito le rotte migratorie di cigni, oche e anatre, che hanno poi trasmesso l'infezione al pollame domestico e di allevamento.

In effetti, dal punto di vista dei polli, gli allevamenti sono l'equivalente delle nostre metropoli: molti individui concentrati in uno spazio limitato, che condividono cibo, trasporti e infrastrutture. È l'ambiente ideale per far circolare i virus influenzali fra gli animali e per far scoppiare epidemie in seguito a trasferimenti occasionali agli esseri umani.

Il virus H5N1 continua a circolare e a preoccupare ancora oggi. Dal 2003 al 2019 sono stati riportati circa 860 casi di infezione umana, con oltre 450

decessi e un tasso di letalità medio del 53% (oltre cento volte superiore a quello dell'influenza stagionale). La maggior parte dei casi si è verificata nelle nazioni asiatiche, in particolare Indonesia, Vietnam e Cina. Il Paese più colpito è l'Egitto, con 359 casi e 120 decessi dall'inizio dell'epidemia. A questo quadro ha contribuito la fase di instabilità politica – la «rivoluzione del Nilo» e gli eventi successivi – che ha di fatto bloccato gli interventi di monitoraggio e contenimento dell'infezione da parte degli esperti internazionali. Fortunatamente negli ultimi anni si è vista una drastica riduzione dei casi globali: nel 2018 non è stata riportata nessuna infezione e nel 2019 è stato notificato un solo caso in Nepal.

Abbiamo parlato di cibo, polli e mercati, ma dobbiamo stare attenti a non fare confusione: né l'influenza aviaria né la SARS si contraggono con il consumo di carne cotta, dato che la cottura anche a medie temperature rende inattivo il virus. Il rischio d'infezione è legato all'eventuale contatto con carne cruda, sangue, escrementi e secrezioni mucose di animali infetti, senza le normali precauzioni igieniche in uso nei Paesi avanzati (lavarsi le mani, maneggiare il cibo con guanti o posate e così via). Non è un caso che la maggior parte delle infezioni sia avvenuta in ambienti rurali dove l'igiene è scarsa, i contatti con il pollame abbondano e spesso gli animali condividono l'ambiente domestico dei contadini (e gli agricoltori, quando dalla campagna raggiungono i mercati delle città asiatiche per vendere le loro mercanzie, spesso dormono con i loro polli per timore che vengano rubati).

Finora l'impatto di SARS e H5N1 sulla salute umana è stato molto modesto. Cionondimeno, queste infezioni continuano a tenere in allerta gli esperti perché il loro tasso di letalità è molto elevato, seppure a fronte di un basso numero assoluto di casi.

Le due malattie sono infatti un monito importante a non sottovalutare mai un nuovo virus che penetra nella popolazione umana, soprattutto alla luce dei tre fattori che abbiamo già citato: siamo sempre più numerosi, viviamo concentrati in spazi sempre più densi di persone e animali e ci spostiamo sempre più rapidamente da un punto all'altro del pianeta. Queste condizioni sono un «laboratorio ideale» per un virus che, riuscito il salto di specie, provi a trasmettersi in maniera più efficiente da un essere umano all'altro.

Dunque la lezione che ci hanno insegnato le esperienze della SARS e dell'influenza aviaria è che la prossima volta potremmo non essere altrettanto fortunati. E la dimostrazione l'abbiamo avuta proprio in questi ultimi mesi: la pandemia da nuovo coronavirus SARS-CoV-2 ha mietuto oltre due milioni di vittime in tutto il mondo e non è ancora sotto controllo.

Proprio per scongiurare rischi simili i ricercatori tentano di anticipare le mosse dei virus, scoprendo quali mutazioni potrebbero far emergere nuove varianti più infettive per gli esseri umani. Nel 2012 le riviste *Nature* e *Science* hanno pubblicato i risultati di due studi, uno statunitense e uno olandese, in cui alcuni geni del virus aviario H5N1 sono stati modificati in laboratorio allo scopo di osser-

vare quali varianti avrebbero reso il virus capace di trasmettersi per via aerea nei mammiferi. Gli esperimenti, guidati da Ron Fouchier in Olanda e da Yoshihiro Kawaoka negli Stati Uniti, hanno studiato il comportamento dei virus H5N1 mutati nei furetti (che, come abbiamo visto nel primo capitolo, sono gli animali di laboratorio più usati negli studi sull'influenza).

Per rassicurare i lettori, bisogna dire che di virus simili a questi non c'è ancora traccia in natura. Inoltre i furetti sono molto diversi da noi e nessuno è in grado di prevedere come gli stessi virus si comporterebbero negli esseri umani.

Forse vi starete chiedendo perché gli scienziati abbiano voluto correre il rischio di generare nuovi virus pericolosi in laboratorio. In effetti la pubblicazione di questi risultati è stata oggetto di un dibattito molto acceso, soprattutto negli Stati Uniti, dove il *National Science Advisory Board for Biosecurity* aveva chiesto che i dati fossero resi disponibili solo a pochi esperti. Il timore era che le informazioni potessero essere utilizzate da bioterroristi per creare un virus killer.

Nell'opinione della maggior parte degli esperti però il timore è del tutto infondato, dato che i metodi e i dati pubblicati non permettono di produrre alcuna arma letale biologica. Paradossalmente, se di armi letali dobbiamo parlare, la natura ha dimostrato più volte di essere un laboratorio ben più attrezzato per esperimenti – seppure casuali e inconsapevoli – in cui le continue mutazioni generate provano i loro effetti evolutivi sulle specie viventi.

Perciò capire in anticipo quali sono i possibili «punti caldi», ovvero le piccole porzioni di proteine virali che, se mutate, potrebbero dare ai virus la capacità di trasmettersi efficacemente ai mammiferi, rappresenta la nostra migliore opportunità di difenderci. Ecco perché gli studi di Fouchier e Kawaoka sono una fonte non di pericolo, ma di conoscenza utile a proteggere meglio la nostra specie dagli esperimenti della natura.

Virus e pipistrelli: Nipah e Hendra

«Di giorno il pipistrello è cugino del topolino, e di una vecchia casa predilige l'abbaino». I versi del poeta americano Theodore Roethke ci parlano dei luoghi dove la nostra immaginazione colloca, con qualche inquietudine, i «topi volanti»: nelle soffitte delle case abbandonate, fra fitte ragnatele e porte che cigolano.

In realtà i pipistrelli abitano più le grotte che gli appartamenti, hanno soltanto una parentela lontana con i topi e sono utilissimi: ci liberano da un mucchio di insetti fastidiosi.

A seconda della specie si cibano di frutti, insetti o piccoli animali, e in alcuni casi anche di sangue (da qui la loro associazione con Dracula). In una sola notte sono in grado di percorrere fino a 80 km alla ricerca di cibo. Sono animali prevalentemente notturni che spesso vivono in colonie di migliaia di individui in luoghi riparati e bui. Oltre agli ambienti naturali, si adattano facilmente alle tante

strutture create dagli esseri umani come le miniere e i ponti, le fabbriche e i capannoni, dove spesso se ne trovano grandi gruppi.

Anche i pipistrelli ospitano molti virus. Da tempo sappiamo che possono trasmetterci il virus della rabbia, ma di recente altri virus sono passati da questi mammiferi volanti agli esseri umani.

Nel 1999 una grave forma di encefalite ha colpito in Malesia e Singapore 276 persone, quasi tutte impiegate in allevamenti o macelli di suini. Alla fine dell'epidemia i decessi sono stati 106: un tasso di letalità altissimo, pari al 38%. L'agente causale di quest'infezione è stato un nuovo virus chiamato *Nipah*.

Nipah appartiene alla famiglia dei *Paramyxovirus*, la stessa del virus del morbillo e della parotite. Gli ospiti naturali di questo virus sono alcuni pipistrelli del genere *Pteropus* che si nutrono di frutta e sono diffusi dall'Estremo Oriente all'India, fino al Madagascar.

Noi non catturiamo e non mangiamo questi animali: come ha fatto allora il virus a entrare nella popolazione umana? E perché proprio in siti vicini ad allevamenti di suini?

Negli ultimi trent'anni la superficie destinata all'agricoltura in Malesia è raddoppiata, in gran parte attraverso la deforestazione. Nello stesso periodo anche l'allevamento dei suini è molto cresciuto. Spesso i recinti dei maiali sono circondati da grandi piantagioni di alberi da frutto (mango, rambutan, durian) che per i pipistrelli *Pteropus* sono una sorta di *fast food*.

A metà circa degli anni Novanta una forte siccità e numerosi incendi hanno colpito l'isola di Sumatra, situata di fronte alla penisola malese. I pipistrelli fuggiti dai boschi dell'isola hanno cercato rifugio tra le piantagioni della Malesia, già popolate da molte colonie di loro simili.

I pipistrelli infetti da *Nipah* non si ammalano, ma rilasciano grandi quantità di virus nell'urina. La vicinanza di un numero considerevole di pipistrelli infetti agli allevamenti di suini ha favorito il primo salto di specie, grazie al quale *Nipah* ha contagiato i maiali. L'infezione di *Nipah* nei suini è «a vicolo cieco»: resta isolata a pochi animali, senza diffondersi oltre. Tuttavia anche quei pochi suini infetti, tramite il contatto ravvicinato e continuo con gli esseri umani, sono stati il tramite per il secondo salto di specie dai maiali agli umani.

Dopo la prima epidemia in Malesia, *Nipah* ha causato una serie di focolai in Bangladesh e in India tra il 2001 e il 2008, con pochi infetti (un centinaio circa) ma tassi di letalità elevatissimi: tra il 67% e il 92%. Inoltre per la prima volta in queste nazioni si è verificata la trasmissione del virus da umano a umano, trasmissione che però – per fortuna – non è risultata per nulla efficiente. Nel 2018 un focolaio nella regione di Kerala in India ha visto 18 persone contagiate, di cui 17 sono decedute, confermando l'elevata letalità di questo virus.

Nella stragrande maggioranza dei casi *Nipah* necessita ancora di un ospite intermedio fra il pipistrello e l'essere umano, un ruolo che può essere svolto, oltre che dai suini, anche da cavalli, gatti e cani.

Ora, se vogliamo incontrare un altro virus dei pipistrelli che ha dimostrato di saper infettare la specie umana, dobbiamo spostarci dalle porcilaie malesi a un ambiente ben più raffinato: le corse di cavalli australiane.

Come ovunque nell'ex Impero britannico, in Australia l'ippica gode di grande popolarità. Nel 1994 in un noto allevamento di cavalli da corsa a Hendra, vicino a Brisbane, una cavalla gravida manifestò sintomi di insufficienza respiratoria. Da questo primo caso l'epidemia si diffuse rapidamente all'intero allevamento, colpendo ventun cavalli da corsa e uccidendone la metà. Anche l'allevatore si ammalò e morì in ospedale per sindrome respiratoria acuta.

L'agente responsabile di queste infezioni è stato un altro *Paramyxovirus*, battezzato *Hendra* dal nome della località della prima epidemia. In seguito Hendra ha provocato cinque focolai epidemici in Australia, tutti in allevamenti di cavalli. Nel corso di queste piccole epidemie sono state infettate quattro persone e due sono morte. Dato il numero molto basso di casi umani, non è possibile stimare il tasso di letalità in modo statisticamente significativo. Tuttavia, con metà dei casi terminati nella morte delle persone infette, il virus Hendra merita l'attenzione dei virologi.

Il suo serbatoio naturale è ancora una volta un pipistrello del genere *Pteropus*, conosciuto localmente come «volpe volante» per il colore rossiccio della sua pelliccia.

Le volpi volanti si nutrono di frutta e vivono in colonie molto numerose, da diecimila a oltre un

milione di individui. Sono pipistrelli migratori, che seguono le stagioni di fioritura e maturazione dei frutti di cui si nutrono.

Dato l'enorme numero di pipistrelli in ciascuna colonia, ogni comunità ha bisogno di un'area molto vasta di frutteti per nutrirsi; e anche un'alterazione modesta dell'habitat, provocata da deforestazione o da altre attività umane, può modificare in modo significativo la zona in cui sono diffusi questi mammiferi.

In Australia, dove le piante da frutto selvatiche si stanno via via riducendo, le volpi volanti sono più dipendenti dalle piantagioni agricole e dai giardini delle abitazioni. In altre parole i pipistrelli vivono sempre più vicino agli esseri umani, e questa maggiore prossimità è una spiegazione plausibile delle infezioni da Hendra.

Fortunatamente per noi il virus riesce per ora a compiere il salto di specie soltanto dai pipistrelli ai cavalli, peraltro in modo poco efficiente, mentre non si è ancora insinuato nei suini, che sembrano essere immuni. Inoltre, come nel caso di Nipah, le infezioni umane sono di tipo secondario, ovvero richiedono una specie intermedia fra gli esseri umani e i pipistrelli.

Tuttavia il quadro è fluido: se i virus si adatteranno meglio agli animali di allevamento, iniziando a circolare con maggiore frequenza, in futuro potrebbero rappresentare un più grande pericolo di infezione anche per noi.

Questi due esempi dimostrano come l'alterazione degli equilibri ecologici di altre specie animali ci possano esporre a incontri con nuovi virus.

Virus e zanzare

Le zanzare non sono simpatiche quasi a nessuno: con il loro ronzio disturbano il sonno, lasciano ponfi pruriginosi in seguito alle punture e per di più trasmettono malattie assai pericolose.

I virus iniettati tramite le morsicature degli insetti *ematofagi*, che cioè si cibano di sangue, sono chiamati *arbovirus*. Tra questi i più temibili sono probabilmente quelli della febbre gialla, della febbre emorragica di dengue e del Nilo Occidentale. Sono virus caratterizzati da un ciclo vitale complesso, che hanno come ospiti gli esseri umani e le zanzare.

Gli arbovirus sono in genere diffusi in aree verdi, umide e ombrose. Le zanzare sono sia il serbatoio naturale dei virus, sia il loro veicolo di trasmissione verso i mammiferi e gli uccelli.

Il virus, innocuo per l'insetto, si riproduce nell'intestino della zanzara e da qui passa nelle sue ghiandole salivari. Quindi si trasferisce nell'ospite secondario durante la puntura. Una volta penetrato nell'animale il virus si moltiplica, accumulando particelle virali nel sangue dell'ospite. E quando una zanzara non infetta si ciba del sangue dell'animale contagiato, anch'essa acquisisce il virus, completando il ciclo illustrato nella figura 21.

Perché un arbovirus infetti ospiti al di fuori del proprio ambiente originario, è necessario che la zanzara passi a un nuovo habitat in cui è presente anche un ospite suscettibile sia alla puntura degli insetti sia all'infezione da parte del virus. Inoltre

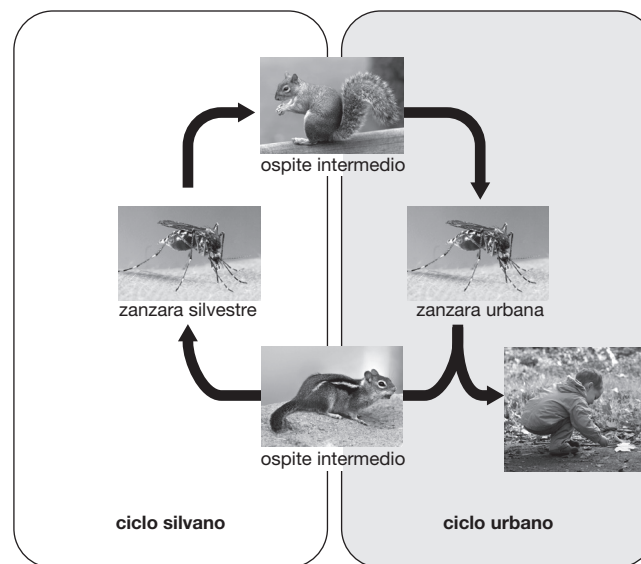


Figura 21. L'integrazione fra il ciclo silvano e urbano delle zanzare e dei virus trasmessi da questi insetti.

il virus, quando è introdotto in un nuovo ambiente, può adattarsi alle specie di zanzare locali, acquisendo così un nuovo «mezzo di trasporto». Per esempio il virus dengue, di cui abbiamo già parlato, un tempo circolava in natura soltanto grazie alla zanzara *Aedes niveus*; oggi invece si è trasferito in città in modo stabile, dopo essersi adattato alla zanzara *Aedes aegypti*. Quest'ultimo insetto è così ben integrato nelle comunità umane, che lo si ritrova in qualsiasi ambiente (persino nei pozzi delle miniere d'oro, a centinaia di metri di profondità nel sottosuolo!).

Un'altra zanzara, *Aedes albopictus*, nota come «zanzara tigre» (figura 22) per le caratteristiche stri-



Figura 22. Una zanzara tigre. Foto: Wannasuck/Shutterstock

sce bianche sull'addome, sta diventando un importante vettore di arbovirus anche nei nostri Paesi.

La camminata dell'uomo curvo: Chikungunya

A giugno 2007 un signore proveniente dallo Stato di Kerala, nell'India meridionale, arrivò a Castiglione di Cervia, un paesino vicino a Ravenna, per visitare un cugino. Purtroppo la vacanza è durata poco: il 23 giugno, pochi giorni dopo l'arrivo, comparvero una febbre improvvisa e forti dolori articolari. Nei giorni successivi anche il cugino e poi altri membri della famiglia iniziarono a lamentare gli stessi sintomi. A partire da questo piccolo focolaio domestico, oltre 200 persone della zona riportarono sintomi analoghi tra il luglio e il settembre dello stesso anno.

Preoccupati dall'incidenza anomala di questa malattia misteriosa, i medici del luogo allertarono le autorità sanitarie e un gruppo di epidemiologi dell'Istituto Superiore di Sanità aprì un'inchiesta. L'indagine portò rapidamente all'identificazione del responsabile dell'epidemia: il virus *Chikungunya*.

Questo virus è stato isolato per la prima volta intorno al 1950 in Tanzania, nell'Africa orientale, dove infetta in maniera endemica la popolazione. Nel dialetto locale il nome significa «camminata dell'uomo curvo» e descrive la postura tipica delle persone contagiate, dovuta ai forti dolori articolari provocati dal virus che possono persistere anche per mesi dopo la fine della fase acuta.

Il virus Chikungunya è uscito dall'Africa fra gli anni Sessanta e Settanta e oggi sappiamo che ne esistono tre grandi famiglie: una afro-occidentale, una nell'Africa centromeridionale e una asiatica.

I risultati ottenuti con la tecnica dell'orologio molecolare indicano che i virus più antichi appartengono alla famiglia afro-occidentale e sono apparsi circa 1300 anni fa; i loro «cugini» dell'Africa centromeridionale hanno dato i primi segni di sé circa 800 anni fa; mentre i virus asiatici si sono originati non più di 400 anni fa.

Come la maggior parte degli arbovirus, anche Chikungunya si sposta nel corpo delle zanzare. Il virus in natura è trasmesso da numerose specie selvatiche, tipiche delle foreste equatoriali, ma in ambiente urbano si è adattato facilmente anche alle specie di zanzare più comuni: *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*.

Le epidemie che hanno interessato l'area dell'oceano Indiano tra il 2005 e il 2006 hanno avuto come protagonista proprio la zanzara tigre; l'epidemia italiana sembra essere stata una «coda» di quest'ultima ondata epidemica, che aveva infettato lo sfortunato turista indiano prima del suo arrivo nel nostro Paese. Ma come si è propagato il virus in Italia?

A partire dagli anni Novanta la zanzara tigre ha ampliato il proprio areale di diffusione, colonizzando le aree urbane e suburbane delle zone temperate nel bacino del Mediterraneo, soprattutto in Italia e in Grecia, e degli Stati Uniti meridionali.

È probabile che gli esemplari di zanzara tigre siano stati introdotti attraverso il flusso di persone e merci; pare che l'umidità della stiva delle navi e l'acqua residua nei vecchi pneumatici che viaggiano per essere rottamati siano veicoli ideali per le zanzare in giro per il mondo.

Inoltre i cambiamenti di microclima, in particolare l'innalzamento delle temperature medie stagionali nelle aree temperate del Mediterraneo, hanno certamente favorito l'adattamento della zanzara tigre alle nostre latitudini, consentendo alle larve di superare il periodo invernale; la crescita di aree urbane assai popolate ha poi fornito un ambiente ideale per la riproduzione. È stata proprio la contemporanea presenza del vettore giusto (la zanzara tigre) e di un individuo infetto a causare il focolaio epidemico di Chikungunya in Italia nel 2007. Ma non è stato l'unico caso. Nel settembre del 2017 ha avuto inizio ad Anzio una nuova

epidemia di Chikungunya, che poi si è espansa a Latina e Roma con oltre 500 casi confermati.

Ma *Aedes albopictus* si è dimostrata in grado di trasportare numerosi arbovirus oltre a Chikungunya, alcuni legati a malattie come la dengue, la febbre gialla e diverse encefaliti virali. E proprio questa zanzara ha contribuito a un grave evento epidemico causato da un virus emergente: Zika.

Il lungo viaggio di Zika

In Uganda, nei pressi del lago Vittoria, si estende una foresta tropicale chiamata Zika, una parola che nel dialetto locale significa «lussureggiante». Si tratta di una riserva naturale protetta, aperta solo agli scienziati che vogliono studiare il suo complesso ecosistema. Nel 1947 un gruppo di ricercatori americani, impegnati a identificare l'animale serbatoio naturale del virus della febbre gialla, isolarono dalle scimmie della foresta un nuovo virus: Zika, appunto. Purtroppo Zika non infetta solo le scimmie, e può farsi dare un passaggio dalle zanzare, in particolare *Aedes aegypti* e *Aedes albopictus*. Avrete già capito quale è la conseguenza: quando le zanzare si nutrono pungendo una persona, le passano anche Zika. Già dal 1952 era noto che questo virus poteva infettare gli esseri umani attraverso la puntura delle zanzare, causando febbre, dolori articolari, eruzione cutanea. I sintomi generalmente scompaiono dopo una settimana. Come abbiamo visto le zanzare amano viaggiare e i virus, ovvia-

mente, viaggiano con loro. Così Zika dalle foreste Ugandesi si è diffuso prima in Africa centrale poi, a partire dagli anni Settanta, ha cominciato a causare infezioni in Asia. Si trattava però di eventi sporadici: fino al 2007 erano stati documentati solo 14 casi di febbre di Zika in tutto il mondo! Tutto è cambiato in quell'anno quando, sempre viaggiando con le zanzare, Zika è approdato su un'isoletta dell'arcipelago della Micronesia: l'isola di Yap. Su una popolazione residente di circa 11 000 persone, si stima che il virus ne abbia infettato oltre il 70%, causando però sintomi evidenti solo in un centinaio di casi. Ma era solo l'inizio. Negli anni successivi nuovi focolai epidemici di Zika sono stati registrati in molte isole del Pacifico, tra cui quelle della Polinesia francese dove nel 2013, a partire dall'isola di Tahiti, in sei mesi ci sono stati oltre 30 000 casi con sintomi. Ma è nel 2015 che Zika balza all'attenzione del mondo intero, causando una grave epidemia con epicentro in Brasile poi diffusasi in oltre 40 Stati del continente americano e asiatico. Si stima che l'epidemia, proseguita fino alla fine del 2016, abbia interessato oltre un milione di persone. Nel febbraio 2016 l'OMS ha dichiarato l'epidemia di Zika una emergenza sanitaria di rilevanza internazionale, che è il grado di allarme più elevato prima della dichiarazione di una pandemia.

Nel corso di questa epidemia è emersa una grave conseguenza dell'infezione da virus Zika, che non era stata osservata prima a causa del ridotto numero di casi di infezione. Quando il virus colpisce donne in stato di gravidanza può passare al feto

causando una grave malformazione congenita: la microcefalia. I neonati che ne sono affetti hanno una calotta cranica più piccola del normale e gravi malformazioni cerebrali. Inoltre nelle aree colpite dal virus sono aumentati i casi di una rara malattia neurodegenerativa: la sindrome di Guillain-Barré, che causa paralisi.

L'elevata incidenza delle infezioni in Brasile, dove prima il virus Zika non era presente, può essere dovuta a una combinazione di fattori: una elevata densità di popolazione senza una precedente immunità; la presenza sul territorio di popolazioni numerose della zanzara vettore, grazie a fattori climatici e ambientali favorevoli; condizioni igienico-sanitarie precarie nelle aree più povere del Paese.

Per fortuna i focolai epidemici di arbovirus nelle zone temperate si sono risolti finora senza che i virus si stabilissero in modo permanente in queste regioni. In Italia ogni anno registriamo centinaia di casi importati a seguito di viaggi in zone dove la circolazione di questi virus è endemica. Ma tranne i casi di Chikungunya sopra ricordati, finora non si sono verificate epidemie.

La situazione potrebbe cambiare se il numero di esseri umani infetti crescesse in misura significativa. In tal caso si potrebbe stabilire un ciclo urbano stabile, indipendente da quello silvano, come già accade nelle aree endemiche per il virus dengue.

In altre parole non bisogna sottovalutare il rischio che in futuro la situazione possa cambiare, vista la presenza ormai stabile del vettore zanzara

tigre nell'area temperata e la sua capacità di sopravvivere indenne all'inverno.

Nel nostro Paese è attiva una rete di sorveglianza epidemiologica delle *arbovirosi* coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità che, attraverso centri di riferimento regionali come gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e gli Istituti Zooprofilattici, è in grado di monitorare l'introduzione di casi importati o di rilevare la comparsa di catene di trasmissione da parte di questi virus.