

# Rino Rappuoli Lisa Vozza

## I vaccini dell'era globale

Come si progettano, da che cosa ci difendono,  
perché sono sicuri

Chiavi di lettura a cura di  
Federico Tibone e Lisa Vozza

CHIAVI DI LETTURA **ZANICHELLI**

---

*indice*

|  |     |
|--|-----|
| 1. Epidemie antiche e moderne                  | 5   |
| 2. La lunga storia dei vaccini                 | 17  |
| 3. Vaccini nel guado                           | 39  |
| 4. A caccia di bersagli mobili                 | 59  |
| 5. Vaccini cercansi per tre grandi killer      | 87  |
| 6. Virus imprevedibili: il caso dell'influenza | 111 |
| 7. Vaccini per chi?                            | 129 |
| <br>   |     |
| Come funzionano le nostre difese               | 145 |
| <br>   |     |
| Le vaccinazioni in Italia                      | 175 |
| <br>   |     |
| 6 miti da sfatare                              | 180 |
| <br>   |     |
| Forse non sapevi che...                        | 182 |
| <br>   |     |
| <i>Per approfondire</i>                        | 187 |
| <br>   |     |
| <i>Indice analitico</i>                        | 193 |

# Epidemie antiche e moderne

Siamo a Siena nel 1348. Un immenso cantiere è all'opera: si sta costruendo la cattedrale gotica più grande del mondo. A fine aprile l'aria è ancora fresca, ma centinaia di operai si arrampicano incuranti delle brezze mattutine su altissime impalcature e lavorano senza tregua come formiche industriose. Gli artisti più famosi, accorsi da tutta Europa, fanno a gara per lasciare tracce di sé nelle forme che prenderanno guglie e capitelli, e nelle pitture favolose che adoreranno volte e pareti.

Il nuovo Duomo sta crescendo come un innesto sul vecchio edificio, ormai troppo piccolo per accogliere una popolazione cresciuta a dismisura, complice un'economia che va a gonfie vele. Ma la questione non riguarda soltanto le dimensioni troppo esigue del Duomo attuale. La futura cattedrale dovrà essere il segno eloquente e visibile della potenza raggiunta da questa New York medievale. E dovrà inoltre dimostrarsi all'altezza dei palazzi sontuosi che banchieri e commercianti hanno eretto a simbolo duraturo delle grandi fortune accumulate in pochi anni.

Ora saltiamo avanti al luglio 1348. Dopo soli tre mesi la città è irriconoscibile. Le strade immerse nella calura estiva sono deserte e silenziose, le botteghe

hanno gli antoni chiusi da settimane ed è difficile trovare qualcosa da mangiare. In piazza del Duomo poi non vola una mosca e sul cantiere nessuno lavora. A fare di Siena un posto tanto quieto non è un violento terremoto, né un esercito di barbari, ma qualcosa di molto più impercettibile. Un piccolo batterio proveniente dall'Oriente, *Yersinia pestis*, raggiunge le città toscane a metà primavera e per alcuni mesi semina morte e disperazione.

Al contagio è difficile scampare e la malattia agisce in modo precipitoso: dal primo sintomo alla morte passano al massimo tre giorni. Le fosse comuni sono strapiene, non c'è più posto per seppellire i cadaveri. I pochi che sfuggono all'infezione abbandonano in fretta e furia la città, che resta preda di topi e ratti. Dopo meno di 100 giorni sopravvive soltanto un senese su due, o uno su tre a seconda delle stime.

A ottobre l'epidemia finalmente si esaurisce, ma la città, esausta e spopolata, non è più in grado di controllare alcunché. Non ci sono più i consiglieri per prendere decisioni di governo, sono morti medici, soldati, commercianti, barbieri, falegnami e contadini. Non c'è famiglia, mestiere o categoria sociale che non sia stato toccato dagli effetti della malattia. Il dissesto economico, sociale e culturale è enorme: Siena non tornerà mai più allo splendore conosciuto fino a pochi mesi prima e sarà schiacciata dalla concorrenza di altre città che le strapperanno affari, talenti, ricchezze.

Per le navate e le guglie della cattedrale più grande d'Europa non ci sono più soldi, né artisti. Che farsene poi di spazi tanto grandi per una popolazio-

ne dimezzata o addirittura ridotta a un terzo? I lavori sono interrotti e non riprenderanno mai più. Del sogno di quella superba chiesa, che avrebbe dovuto sfidare la forza di gravità, rimangono oggi una parete nuda e qualche abbozzo di finestra a cielo aperto (figura 1). È certo poca cosa rispetto alle cattedrali del Nord Europa che i senesi avevano preso come pietra di paragone. Ma quella parete e quelle finestre non finite sono forse il più grande monumento esistente alla forza distruttiva delle malattie infettive, capaci di azzerare in pochi giorni un sistema economico florido e una cultura esuberante.

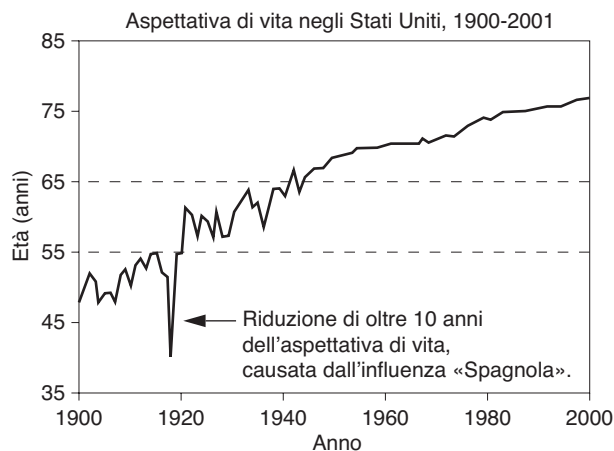
La storia della peste senese è solo un esempio della capacità di devastazione dei microbi, piccoli organismi invisibili a occhio nudo, fra cui batteri, virus e parassiti.



**Figura 1.** L'abbozzo non finito del Duomo di Siena (foto di Giorgio Corsi).

Malattie come il morbillo e il vaiolo, probabilmente introdotte nel continente americano dalla spedizione spagnola guidata da Hernan Cortés, nel 1519, contribuiscono alla scomparsa della civiltà azteca.

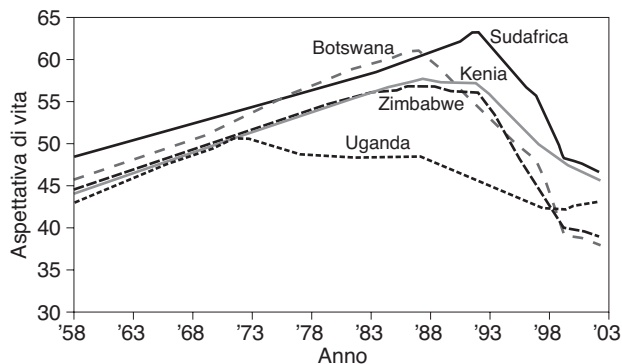
Nel 1918 un'influenza conosciuta come «la Spagnola» si propaga con rapidità da un continente all'altro, uccidendo più di 40 milioni di persone in meno di un anno. La *pandemia*, così chiamata per la sua diffusione planetaria, fa più morti del conflitto mondiale appena concluso. Ma le conseguenze della Spagnola vanno ben oltre il numero dei morti, determinando un brusco calo, di circa 10 anni, dell'aspettativa di vita della popolazione (figura 2).



**Figura 2.** L'aspettativa di vita negli Stati Uniti dal 1900 al 2001. L'indentatura profonda appena prima del 1920 è stata causata dall'influenza Spagnola del 1918-19 (fonte: *Nature Medicine*).

Infezioni come la peste del 1348 o l'influenza Spagnola hanno l'irruenza di uno tsunami: piombano veloci su un paese, una città, una nazione, quindi si diffondono senza indugio per più continenti e con altrettanta sveltezza scompaiono, lasciando dietro di sé cumuli di macerie umane. Altri *agenti patogeni* (un'espressione tecnica che significa *portatori di malattie*) si diffondono con più lentezza fra la gente, ma non per questo sono meno letali. Un esempio drammatico e attuale è l'epidemia di AIDS che imperversa da oltre 25 anni in tutto il mondo, in Africa più che altrove. L'infezione, causata dal virus dell'immunodeficienza umana (HIV), si insinua in maniera subdola negli individui, provocando un contagio senza sintomi che perdura anche più di dieci anni prima di manifestarsi in malattia conclamata. Ciò può avvenire perché l'HIV è capace di applicare a se stesso una sorta di «silenziatore», che consente al virus di moltiplicarsi nell'organismo infetto senza palesarsi in alcun modo all'ospite e di propagarsi nella popolazione in maniera altrettanto taciturna.

Il risultato è catastrofico: le stime, in continuo aumento, parlano di circa 25 milioni di morti e 60 milioni di persone infette in tutto il mondo dall'inizio dell'epidemia. In Botswana, uno dei Paesi più colpiti, il 35% della popolazione è contagiata. La curva dell'aspettativa di vita nei Paesi dell'Africa sub-sahariana declina in maniera drammatica da circa vent'anni (figura 3), soprattutto a causa dell'AIDS, mentre sale senza incertezze nel resto del mondo.



**Figura 3.** L'aspettativa di vita nei Paesi dell'Africa sub-sahariana, in forte calo a causa soprattutto dell'AIDS (fonte: Banca Mondiale, *World Development Indicators 2004*).

I numeri ci dicono parecchio, ma non tutto. In Africa sono milioni gli orfani che crescono senza che siano trasmesse loro tradizioni, conoscenze e insegnamenti da parte della generazione precedente, pressoché cancellata dalla malattia. Una civiltà intera, con la sua vita sociale, culturale, economica, rischia di scomparire, almeno nella forma in cui la conosciamo.

Senza dubbio il quadro è fosco e la minaccia delle malattie infettive è importante. Ricordiamo però che la specie umana si misura con i microbi da millenni. Se sul pianeta Terra siamo oggi quasi 7 miliardi, e continuiamo a crescere, è perché la storia è costellata, oltre che di tremende epidemie, anche di numerose ragioni di ottimismo sulle nostre capacità di di-

fesa. I vaccini sono una straordinaria ragione di ottimismo, come cercheremo di spiegare in questo libro.

Molti di noi portano nel proprio corpo la memoria delle vaccinazioni ricevute da bambini. Quelle iniezioni, somministrate a diversi miliardi di persone dalla seconda metà del secolo scorso a oggi, hanno debellato malattie diffuse e mortali come il vaiolo e la poliomielite, che soltanto alcune persone anziane forse ricordano.

Fra gli strumenti al servizio della scienza medica i vaccini sono di gran lunga più efficaci delle migliori medicine esistenti. E negli ultimi cento anni hanno evitato malattie e conseguenze di malattie a parecchie generazioni di abitanti dei Paesi occidentali.

Alcuni studiosi, dopo aver analizzato quest'ampia casistica, hanno stimato che i vaccini sono responsabili di una parte significativa dell'aumento dell'aspettativa di vita. Il «segreto» dell'efficacia dei vaccini contro le malattie risiede nella loro capacità di sfruttare il meccanismo che sta al cuore del funzionamento del sistema immunitario, e che il filosofo della scienza americano Daniel Dennett ha descritto con un'efficace metafora nel suo libro *Coscienza\**:

«Io contro il mondo» – questa distinzione fra ogni cosa che si trova all'interno di un confine chiuso e tutto ciò che sta nel mondo esterno – è al cuore di tutti i processi biologici, e non solo dell'ingestione e dell'escrezione, della respirazione e della traspirazione. Considerate, per

\* Daniel Dennett, *Coscienza*, traduzione di Lauro Colasanti, Rizzoli, Milano 1993.

esempio, il sistema immunitario, con i suoi milioni di anticorpi differenti, schierati in difesa del nostro corpo contro milioni di invasori. Questo esercito deve risolvere il problema fondamentale del riconoscimento, che consiste nel distinguere se stesso (e i suoi amici) da tutto il resto. Il problema è stato risolto in modo molto simile alla maniera in cui le nazioni umane e i loro eserciti hanno affrontato il loro, attraverso procedure standardizzate e automatizzate di identificazione: a livello macroscopico i passaporti e i doganieri, a livello microscopico le forme molecolari e rivelatori di forma. È importante notare che questo esercito di anticorpi non ha comandanti, né quartier generale con un piano di battaglia, e neppure una descrizione del nemico: gli anticorpi vedono i propri nemici soltanto come un milione di serrature vedono le chiavi che le sanno aprire.

Alla luce di questa descrizione fantasiosa ma verosimile, immaginiamo di prendere una dose di vaccino contro l'*Herpes zoster*, il virus della varicella e di iniettarla in un bambino che non ha ancora avuto la malattia. Il vaccino, che è una porzione ridotta e innocua del virus, è subito intercettato dalle cellule del sistema immunitario, i linfociti, che possiamo immaginare come pattuglie della polizia, intente a identificare tutto ciò che penetra nel nostro organismo dall'esterno.

La pattuglia non sa che il vaccino è innocuo e quindi lo esamina con attenzione, come fa con ogni sostanza sconosciuta e sospetta. Poi prende una specie di fotografia digitale in tre dimensioni, a futura memoria dell'indiziato. Su quell'immagine saranno plasmati gli anticorpi in grado d'ora in poi di riconoscere e neutralizzare altre copie del vaccino stesso

o oggetti molto simili. Quegli anticorpi entreranno in azione per esempio in caso di attacco da parte del vero virus della varicella, quello da cui è stato prodotto il vaccino.

Cosa accade se invece l'*Herpes zoster* infetta un individuo che non è vaccinato? L'incontro fra il virus e i linfociti avviene all'incirca nello stesso modo descritto per il vaccino, fino allo scatto della foto. Il virus però a differenza del vaccino possiede una macchina riproduttiva che in poche ore è capace di produrre milioni di particelle virali identiche che si diffondono nell'organismo.

Il sistema immunitario reagisce a questa invasione con l'*infiammazione*, la risposta protettiva che serve a eliminare definitivamente l'intruso e a dare inizio al processo di guarigione. Senza infiammazione non c'è guarigione, ma lo stato infiammatorio, se incontrollato, può anche provocare malattie ulteriori. Inoltre l'infezione può causare danni temporanei o permanenti agli organi, oltre che aprire la strada ad altri agenti patogeni che, approfittando di un sistema immunitario già impegnato in una dura battaglia, trovano un terreno favorevole a nuove infezioni.

Dunque la vaccinazione insegna al sistema immunitario a riconoscere un agente patogeno che esso non ha mai visto, senza subirne i danni. Quando il virus, il batterio o il parassita contro il quale l'individuo è vaccinato penetra nell'organismo, le cellule deputate alla difesa si ricordano dell'esperienza che hanno fatto, lo riconoscono, lo neutralizzano ed evi-

tano del tutto l'infezione e la malattia. Il vaccino permette così di acquisire l'esperienza positiva della malattia, quella memoria che servirà in incontri successivi con l'agente patogeno, senza la necessità per l'organismo di patire effetti sgradevoli, debilitanti o addirittura letali.

Per comprendere meglio come il sistema immunitario apprende da un vaccino, possiamo pensare a un pilota che prende confidenza con un aereo di linea alla *console* di un simulatore di volo. Come il pilota inesperto evita di mettere a rischio i passeggeri, così il vaccino consente al sistema immunitario di sperimentare tutto quello che può succedere durante una malattia, senza che l'organismo debba subire le conseguenze negative. Il vaccino racchiude infatti in sé le istruzioni per identificare l'agente patogeno e i modi in cui è possibile combatterlo. Così come il computer del simulatore di volo contiene un buon campionario delle evenienze in cui un pilota si può imbattere nel corso dei suoi voli.

In questo capitolo abbiamo osservato i danni devastanti che le malattie infettive possono infliggere a una popolazione, una civiltà, un'economia florida. Abbiamo visto che gli agenti patogeni a volte producono blitz fulminei e a volte agiscono con maggiore lentezza, ma con effetti non per questo meno letali.

A queste minacce si contrappone il potente arsenale di difesa che l'uomo possiede contro batteri, virus e parassiti. In questo arsenale i vaccini sono un'arma particolarmente ingegnosa, capace da un

lato di sfruttare la naturale abilità del sistema immunitario di riconoscere e memorizzare tutto ciò che è altro da sé e dall'altro lato di evitare gli effetti spiacevoli delle malattie.

Durante una malattia infettiva, o quando un vaccino incontra le cellule del sistema immunitario, si riproducono in un breve lasso di tempo le fasi salienti di una lunghissima storia evolutiva: quella che da millenni vede fronteggiarsi i microrganismi patogeni, con le loro fantasiose strategie di camuffamento, e i sofisticati meccanismi di riconoscimento e di difesa dell'ospite.

Prima di proseguire, una piccola nota da dizionario: l'aggettivo *immunitario* indica il fatto che il sistema di difesa, riconoscendo e uccidendo gli aggressori, ci può esonerare dai malanni.

# La lunga storia dei vaccini

Ogni volta che un germe fa a guardie e ladri con il nostro organismo, la partita comporta complicazioni, diversivi e colpi di scena degni di un romanzo di Agatha Christie. Il sistema di difesa che ci protegge dalle malattie si è evoluto nel corso di qualche millennio, in parallelo agli astuti stratagemmi sviluppati dai microrganismi che sono così spesso sfuggiti ai sofisticati sistemi di sorveglianza dell'organismo umano.

Barriere fisiche e sentinelle molecolari; protezioni innate e difese che si aggiornano in base agli incontri; sistemi di comunicazione e servizi postali; difese a richiesta e investigatori di virus; sistemi di sicurezza e memorizzatori di incontri; queste sono solo alcune delle tante caratteristiche del sistema immunitario che ci permettono di sopravvivere nell'oceano di germi in cui siamo immersi.

In questo capitolo vedremo le soluzioni che gli esseri umani hanno via via trovato per prevenire le principali malattie infettive. Sono soluzioni nate nel tempo, in base a innumerevoli ipotesi formulate da scienziati antichi e moderni. Per ogni ipotesi si sono fatti esperimenti, che sono stati ripetuti più volte. Per ogni esperimento un responso: sì, quest'ipotesi è confermata; no, quest'ipotesi è sbagliata; quest'i-



potessi forse è buona, ma per esserne certi bisogna fare almeno un'altra prova.

Questo procedimento, chiamato *metodo scientifico*, permette di esplorare la natura della vita in maniera rigorosa. Ma il metodo scientifico non è un patrimonio esclusivo degli scienziati, è una maniera di risolvere i problemi che ognuno di noi usa ogni giorno. Se per esempio il telefonino oggi non funziona, cominciamo a formulare una serie di ipotesi (la batteria è scarica; non ci sono più soldi nella scheda; il gestore ha un problema tecnico) che mettiamo alla prova separatamente finché non troviamo una buona spiegazione.

Il metodo scientifico funziona proprio così: da un problema complesso si isola una variabile alla volta e la si verifica. Ogni nuovo elemento di prova, sommato e integrato agli altri, fa pian piano apparire la visione complessiva, che definisce la questione in un quadro d'insieme, come la visione di un mosaico che emerge dalla somma delle sue tessere. A differenza del mosaico, però, la visione di ogni grande quesito scientifico è un po' come la «fabbrica del Duomo di Milano»: non possiamo mai considerarla conclusa, perché ogni nuovo esperimento può determinare aggiornamenti, modifiche e correzioni che cambiano, migliorano, precisano le idee che già ci siamo fatti su un certo argomento.

Per prevenire le infezioni gli scienziati sono partiti da un metodo scientifico primordiale, ma non per questo inefficace, fatto soprattutto di osservazioni, di deduzioni e di prove empiriche, che si è via via

raffinato. Dei tentativi più arcaici ci restano tracce collocate in epoche remote: tempi in cui gli esseri umani attribuivano la causa delle malattie all'aria cattiva, alle streghe, all'allineamento dei pianeti o ad altri fenomeni bizzarri.

La scoperta dei germi quale causa delle infezioni da parte di Louis Pasteur avviene soltanto alla fine dell'Ottocento. Ma nei diecimila anni precedenti la medicina non è stata a guardare. Innumerevoli rimedi, antidoti, terapie sono entrati nella pratica medica, ben prima che si capisse come e perché funzionavano. La storia dei vaccini non fa eccezione: i metodi per la prevenzione delle malattie si sono sviluppati per tentativi, prove ed errori, ben prima che si sapesse come e perché funzionano.

### **A mali antichi, antichi rimedi: la variolazione**

«Il male non colpisce mai due volte: o, almeno, l'eventuale ricaduta non è letale». Con queste parole Tucidide osserva che chi si ammala e sopravvive all'epidemia che si diffonde ad Atene nel 430 a.C. ne diventa immune. Non sappiamo se si sia trattato di peste, vaiolo o febbre tifoide, ma fra le osservazioni di Tucidide vi è anche il fatto che i sopravvissuti possono assistere gli ammalati, dato che non si ammalano una seconda volta.

Gli antichi greci avevano dunque osservato il fenomeno dell'*immunità acquisita*, pur non potendone conoscere le cause: quelle cellule della memoria che, rimaste in vita dopo il primo incontro con un

invasore, sono pronte a riattivarsi e a proliferare non appena lo stesso microrganismo si ripresenta.

Questo fatto era risaputo in molte altre parti del mondo oltre alla Grecia, soprattutto in relazione a una malattia molto speciale: il vaiolo. Ai più giovani la parola dirà poco, perché dal 1979 questa malattia non esiste più sul pianeta Terra (parola dell'Organizzazione mondiale della sanità, che in quell'anno ne ha dichiarato la scomparsa).

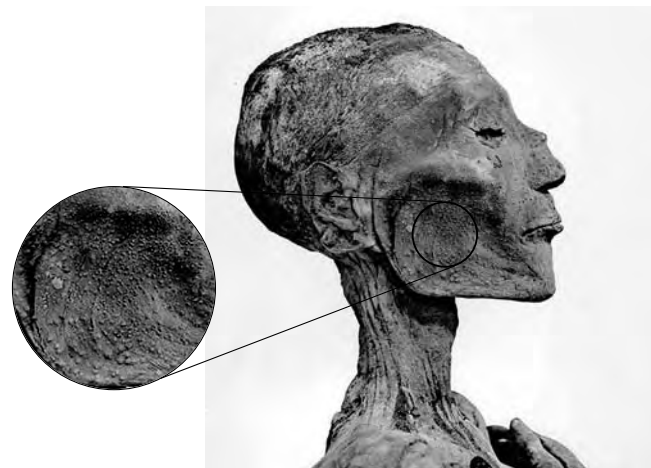
Se avete fra i trenta e i quarantacinque anni è probabile che portiate sulla spalla un piccolo segno rotondo, il «bollo» lasciato dalla vaccinazione anti-vaiolosa, obbligatoria in quasi tutti i Paesi fra la fine degli anni Sessanta e i primi anni Ottanta.

Se invece siete sulla sessantina o oltre, è probabile che la parola vaiolo evochi in voi ricordi poco rassicuranti: quasi certamente avete conosciuto persone che si sono ammalate di questa malattia, se non avete avuto voi stessi la sfortuna di passarci e la fortuna di guarirne.

Il virus del vaiolo con le sue due varianti, *Variola major* e *Variola minor*, è probabilmente apparso per la prima volta in Africa attorno al 10 000 a.C. Nel solo Settecento si stima che abbia causato la morte di circa 75 milioni di persone, attorno al 10% della popolazione mondiale dell'epoca. Su 100 persone che si ammalavano ne morivano circa 30, ma fra i bambini sotto i cinque anni il tasso di mortalità era ben più elevato. Per fare un paragone con i giorni nostri, il vaiolo era diffuso come lo sono oggi il cancro e le malattie cardiovascolari. A differenza di queste malattie, però, il vaiolo uccideva molti più bambini.

Il virus si trasmetteva per via aerea da persona a persona, oppure per contatto con i fluidi corporei o con oggetti contaminati. Chi sopravviveva portava a vita i segni visibili del passaggio della malattia nel corpo: la caratteristica pelle «butterata» in viso per quasi tutti, la cecità e gli arti deformati nelle persone colpite dalle forme più gravi.

Il vaiolo non faceva distinzioni di classe: fra le vittime si contano più di un faraone (la mummia di Ramses V ne porta in viso i segni, figura 4) e molti monarchi. Ne sono passati indenni Mozart e Beethoven, George Washington e Abraham Lincoln; Josip Stalin, con la chirurgia plastica ancora di là da venire, nascondeva le cicatrici tramite assidui ritocchi fotografici.



**Figura 4.** La mummia del faraone Ramses V, conservata al Museo egizio del Cairo (NOVA).

Il flagello del vaiolo (il nome deriva dal latino *varius*, «macchiato» o *varus*, «segno sulla pelle») ha accompagnato l'intera storia umana: epidemie si sono susseguite con regolarità e costanza e la minaccia di infezione è stata una presenza persistente nella mente degli uomini. Questo lungo periodo di coabitazione, se da un lato ha terrorizzato famiglie, città, nazioni a ogni contagio, dall'altro ha consentito di osservare alcune caratteristiche della malattia che si sono dimostrate importanti per la prevenzione: prima di tutto il fatto che chi guariva dall'infezione diventava immune, ossia non si riammalava una seconda volta.

È stata forse questa consapevolezza a permettere agli antichi abitanti della Cina e dell'India di sviluppare una pratica di prevenzione del vaiolo chiamata *variolazione*: infettare in maniera intenzionale le persone, con la speranza che l'infezione provocata potesse causare una malattia più lieve, rispetto a quella contratta in maniera naturale, e conferire immunità. I medici al servizio della dinastia Sung, dominante in Cina attorno al 590 a.C., proteggevano con questa pratica i membri della famiglia imperiale, prelevando croste secche da una persona infetta e soffiandole con una cannuccia di bambù nel naso delle persone che non si erano ancora ammalate.

### Lady Montagu e il vaiolo nel Vecchio continente

Attorno al 1700 la variolazione era ormai comune in Africa, in India e nell'Impero Ottomano, ma non aveva ancora raggiunto l'Europa.

Lady Mary Wortley Montagu è la giovane moglie dell'ambasciatore britannico a Costantinopoli quando, nel 1717, descrive in una lettera a un'amica inglese il metodo della variolazione usato presso la corte ottomana.

La procedura che la moglie dell'ambasciatore descrive è un'evoluzione della pratica cinese: alcune anziane donne che operano a corte effettuano quattro o cinque graffi sul braccio della persona da immunizzare e vi introducono il materiale prelevato dalle pustole di persone affette da una forma lieve di vaiolo.

Lady Mary era lei stessa sopravvissuta al vaiolo, contratto in Inghilterra pochi anni prima di partire per l'Oriente, e della malattia portava tracce indelebili sul viso, oltre al rimpianto per il fratello ventenne, morto per lo stesso contagio.

Forse perché era stata segnata di persona dall'esperienza del morbo, Lady Montagu era fortemente motivata a evitare che i suoi figli si ammalassero di vaiolo e a diffondere la pratica della variolazione nel suo Paese natale.

Così di ritorno a Londra, nel 1721, Lady Montagu riesce a convincere il dottor Charles Maitland, medico dell'Ambasciata, a inoculare\* la sua bambina di quattro anni con materiale infetto di vaiolo, come si faceva in Turchia.

Dopo questa dimostrazione il dottor Maitland ottiene l'autorizzazione reale a inoculare il vaiolo in al-

\**Inoculare* significa introdurre una sostanza nell'organismo mediante un'iniezione o un'incisione della cute.

cuni detenuti che faranno da «cavie umane». In cambio è promesso loro il perdono e l'uscita di prigione. L'esperimento riesce: i galeotti sopravvivono all'inoculazione, non si ammalano quando sono esposti al vaiolo e sono rilasciati.

Insieme ai medici di corte osservano il test anche alcuni membri della Royal Society e del College of Physicians, fra le più autorevoli società scientifiche dell'epoca.

Ma un esperimento non basta, occorre vedere se la procedura è ripetibile e sicura anche nei più giovani. La variolazione, effettuata su alcuni bambini orfani, riesce di nuovo.

Dopo questo secondo successo Maitland viene chiamato a effettuare la stessa pratica sulle figlie del Principe di Galles.

Con il senno di poi possiamo dire che la variolazione, primo passo dell'immunizzazione artificiale, non era una pratica sicura.

Secondo alcune stime una percentuale fino al 4% delle persone inoculate si ammalava di vaiolo a causa della procedura, un rischio che non corrisponde ai moderni requisiti di sicurezza.

Non solo, ma le persone che si ammalavano in seguito alla variolazione potevano diffondere la malattia, causando un'epidemia.

Per queste ragioni la variolazione, la cui conoscenza raggiunge entro la fine del Settecento buona parte dei Paesi europei e il Nordamerica, rimane una pratica utilizzata in maniera limitata.

### **Mucche e mungitrici**

Attorno al 1762 in un paese di campagna vicino a Bristol un giovane dottore inglese, Edward Jenner, svolge il suo periodo di praticantato.

Un giorno Jenner sente dire da una ragazza che lavora alla mungitura: «Io non mi ritroverò mai con un'orribile faccia butterata, dato che ho già avuto il vaiolo vaccino».

Il vaiolo vaccino era per gli esseri umani una malattia benigna, che le persone potevano contrarre in seguito al contatto con le pustole presenti sulle mammelle delle mucche infette. L'infezione, che nell'uomo si risolveva con la comparsa di qualche vescica rossa sul corpo, lasciava però una preziosa eredità: la protezione contro il vaiolo umano.

All'epoca di Jenner questa consapevolezza è soltanto una credenza popolare cui i medici non attribuiscono alcun valore, sebbene sia diffusa oltre che nelle campagne inglesi, anche in Italia, Germania, Francia, Inghilterra, Olanda e Messico.

Jenner però ne è incuriosito e decide di fare un esperimento. Con il fluido prelevato dalle pustole di vaiolo vaccino inocula un bambino di 8 anni, James Phipps, tramite due incisioni sul braccio. Nelle settimane successive all'inoculazione Jenner espone più volte al vaiolo umano il bambino, che non si ammala.

Esporre intenzionalmente un bambino al rischio di una malattia mortale è un atto che oggi porterebbe un medico dritto in prigione, ma l'etica e le leggi ai tempi di Jenner non erano severe come quelle dei giorni nostri.

La credenza assume così valore scientifico: l'infezione con la forma vaccina protegge dal vaiolo umano. La variolazione a partire da virus umano, poco sicura, cede il passo a questa nuova procedura con la forma vaccina, meno rischiosa.

### La causa delle malattie infettive

Il metodo di Jenner, che funziona contro il vaiolo, non può però nulla contro le altre malattie infettive che ancora imperversano a fine Ottocento. Non solo, ma per tutte quelle malattie mancano ancora i colpevoli e le prove che li inchiodano.

Che esistessero esseri piccoli e invisibili a occhio nudo, i microrganismi, lo aveva già scoperto nel 1683 l'olandese Anton van Leeuwenhoek, quando aveva esaminato un po' di placca dentaria con un primitivo microscopio di sua invenzione. Vedere però non basta: come si fa a sapere che i germi che osserviamo al microscopio possono essere agenti infettivi?

Louis Pasteur è già un chimico piuttosto celebre in Francia quando nel 1859 fa un esperimento ingegnoso. Vuole capire una volta per tutte da dove si originano le contaminazioni dei liquidi usati nell'alimentazione. L'ipotesi in voga all'epoca è che la contaminazione si crei dal nulla, secondo la «teoria della generazione spontanea» risalente ad Aristotele.

Pasteur riempie una bottiglia di vetro con brodo di carne bollito, poi riscalda il collo sottile del contenitore così da piegarlo a forma di collo di cigno. In questa maniera il brodo è ancora esposto all'aria, ma

il canale d'accesso, oltre a essere molto stretto, è tortuoso. Il brodo dopo tre giorni è incontaminato: nessun germe è riuscito a risalire lungo il collo torto fino all'allettante brodino.

Pasteur dimostra così che le infestazioni non si generano dal nulla, ma crescono soltanto là dove i microbi riescono ad arrivare. La teoria plurimillennaria della generazione spontanea termina dunque con l'esperimento di Pasteur, che fa seguito ai tentativi importanti ma non del tutto conclusivi di Redi e Spallanzani.

Che cosa c'entra tutto questo con le malattie infettive? Proprio come i contaminanti del brodo – ragiona Pasteur – anche i germi che provocano le infezioni non possono nascere dal nulla nel corpo dell'ospite, ma vi devono penetrare dall'esterno.

L'eco degli studi di Pasteur si diffonde in tutta Europa. In Inghilterra un chirurgo inglese, Joseph Lister, è preoccupato per l'alto tasso di decessi che registra fra i pazienti del suo reparto. Lister ipotizza che le morti siano dovute a infezioni trasmesse da microrganismi trasportati da un paziente all'altro sulle mani dei medici e sugli strumenti operatori. Dopo che nel reparto si adotta la pratica di lavare con un disinfettante le mani e gli strumenti prima degli interventi, i decessi scendono dal 50% al 15%.

Robert Koch è un medico tedesco che negli stessi anni completa l'opera di Pasteur identificando il bacillo responsabile dell'antrace e della tubercolosi (per questa scoperta meriterà il premio Nobel per la medicina nel 1905). Cosa ancora più importante,

Koch mette a punto una lista di quattro criteri che devono essere soddisfatti per stabilire se una certa malattia è causata o meno da un determinato agente infettivo. I criteri, aggiornati e usati ancora oggi, sono i seguenti:

1. Il microrganismo deve essere trovato in abbondanza in tutti gli individui che soffrono della malattia.
2. Il microrganismo dev'essere isolato da un individuo ammalato e cresciuto in cultura.
3. Il microrganismo cresciuto in cultura dovrebbe causare la malattia quando è introdotto in un individuo sano.
4. Il microrganismo dev'essere isolato di nuovo dall'ospite sperimentale in cui è stato inoculato e dev'essere quindi identificato come identico allo specifico agente causale originale.

Grazie all'applicazione di questi criteri ogni malattia infettiva ha una causa certa: un microrganismo patogeno, che sappiamo come isolare e identificare.

### Germi ingentiliti

Il contributo di Pasteur all'eliminazione delle infezioni non si esaurisce qui. Dopo aver isolato numerosi bacilli responsabili di malattie degli animali e dell'uomo, nel 1879 il microbiologo francese è alle prese con il colera dei polli, un malanno causato da batteri di cui Pasteur cresce numerose colonie in laboratorio.

I batteri del colera, ogni volta che sono inoculati in laboratorio nei volatili, causano in maniera inesorabile la malattia e la morte degli animali. Sempre, tranne una volta, in cui una particolare cultura bat-

terica, inocolata negli animali, li lascia vivi e vegeti. E per di più gli stessi polli, infettati una seconda volta con batteri freschi, si ostinano a non ammalarsi di colera.

Che cos'è successo? I batteri di quella colonia, trascurati durante la pausa estiva, prima si sono riprodotti a dismisura e poi, rimasti senza nutrimento, si sono molto indeboliti, ossia *attenuati*. Inoculati nei polli, non sono stati in grado di provocare la malattia, ma il sistema immunitario li ha «identificati» comunque: i volatili si sono così immunizzati contro ogni successiva infezione.

L'idea che una malattia lieve possa determinare immunità a una forma più virulenta non è nuova, l'abbiamo già visto con la variolazione e con l'immunizzazione di Jenner tramite la forma vaccina del vaiolo. La novità in questo caso è che la forma lieve della malattia non si trova in natura: l'hanno provocata batteri la cui virulenza è stata limitata in maniera artificiale, per intervento dell'uomo. La possibilità di creare *in vitro* e non solo *in vivo*\*\* varietà batteriche con virulenza ridotta, ma comunque capaci di conferire immunità alle forme più aggressive delle malattie, fa compiere un decisivo balzo in avanti verso le immunizzazioni che si utilizzeranno in tutto il Novecento.

\*\* Un esperimento *in vivo* usa un intero organismo, in condizioni simili a quelle naturali, mentre un esperimento *in vitro* utilizza solo una parte di un organismo (per esempio alcune cellule o il materiale genetico) in condizioni ambientali controllate.

Ai batteri attenuati artificialmente Pasteur dà il nome di *vaccini* in onore della scoperta di Jenner (il termine deriva dal latino *vacca*: Jenner usava l'aggettivo derivato, *vaccina*, per indicare la forma del vaiolo che colpiva le mucche e l'origine del liquido protettivo contro la forma umana della malattia, che estraeva dalle pustole dell'animale ammalato).

Coniato il nome, Pasteur dà il via alla produzione di quell'ampia batteria di vaccini di cui faremo largo uso nel Novecento. Primo della serie sarà il vaccino contro l'antrace.

### Morsi rabbiosi

Joseph Meister è un bambino di nove anni quando nel 1885 arriva, accompagnato dalla madre, nel laboratorio di Pasteur dopo essere stato morso da un cane rabbioso. La rabbia è una malattia virale, in genere trasmessa all'uomo dal morso di un animale infetto. All'epoca è piuttosto rara, ma sempre letale.

Emile Roux, medico e collega di Pasteur, ha in ghiacciaia un vaccino contro la rabbia che ha sviluppato infettando alcuni conigli ed estraendo del tessuto infetto dal virus dalla spina dorsale essiccata degli animali. L'essiccazione è un altro metodo impiegato nel laboratorio di Pasteur per rendere meno virulenti gli organismi patogeni destinati a diventare vaccini. In questo caso i virus sono addirittura uccisi dall'essiccazione, ma la capacità di generare immunità è intatta, come Roux aveva dimostrato poco tempo prima provando il vaccino sui cani.

Quando Joseph Meister si presenta in laboratorio, del vaccino contro la rabbia manca ancora il test sull'uomo. Che fare? Il ragazzo, lasciato senza trattamento, morirebbe di certo. Pasteur si consulta con i colleghi e decide di somministrare comunque il vaccino. Per Pasteur, che non era medico, il tentativo è un grosso azzardo: in caso di insuccesso avrebbe potuto essere perseguito. Ma per fortuna il vaccino funziona, e l'immensa risonanza del caso apre la strada all'uso dei vaccini nell'uomo.

### Tossine e patogeni inoffensivi

La difterite è un'altra di quelle malattie di cui oggi si sente parlare di rado. In Italia nell'ultimo decennio se ne sono registrati meno di 10 casi, mentre fino alla metà del Novecento si ammalavano decine di migliaia di persone ogni anno e la difterite era una delle prime cause di morte dei bambini sotto i 14 anni di età.

Il bacillo che causa la difterite, il *Corinebacterium diphtheriæ*, di per sé è innocuo, ma non lo è altrettanto il veleno potente che esso libera nel corpo dell'ospite. La tossina difterica, questo il nome del veleno, colpisce soprattutto il cuore e il sistema nervoso, provocando danni gravissimi e in molti casi la morte. Anche minime quantità della tossina sono letali (la dose per uccidere un uomo è di 0,1 microgrammi per kg di massa corporea).

La prima terapia contro la tossina difterica è il *siero terapeutico* o *antisiero* che Emil von Behring, medico e batteriologo tedesco, sviluppa a fine Ottocento.

Il siero è la componente liquida del sangue e, fra le altre cose, contiene gli anticorpi. Behring ottiene l'antisiero somministrando ad animali di laboratorio forme attenuate del batterio difterico. Nel siero degli animali si accumulano così anticorpi capaci di inattivare la tossina difterica, anche quando il siero prelevato da questi animali è iniettato in altri animali infetti con il batterio non attenuato.

La scoperta di Behring, che gli varrà il premio Nobel per la medicina nel 1901, è la prima di una lunga serie di terapie a base di antisieri. L'immunità che forniscono gli antisieri è tuttavia *passiva*: a funzionare sono gli anticorpi già presenti nel siero che viene iniettato, e non quelli sviluppati dalla persona colpita dalla difterite. Detto in altre parole, all'epoca di Behring per prevenire la difterite manca ancora un vaccino che, inoculato in un essere umano, gli faccia produrre un'immunità *attiva*, costituita da anticorpi contro la tossina difterica.

Per arrivare a quel vaccino c'è un grande ostacolo da superare: occorre trovare la maniera di disattivare la tossina batterica, di trasformarla in un derivato inoffensivo, che sia però ancora capace di stimolare il sistema immunitario a produrre anticorpi adeguati contro successive infezioni.

Gaston Léon Ramon è il veterinario francese che nel 1924 trova la soluzione a questo problema: la tossina difterica, sottoposta a un trattamento a 37°C con una particolare sostanza chimica, la formaldeide, diventa innocua, pur mantenendo intatto il proprio potere vaccinale.

Con lo stesso procedimento Ramon ottiene un secondo vaccino, contro la tossina prodotta dal *Clostridium tetani*, il batterio che causa il tetano.

Il tetano è una malattia non contagiosa, con cui ci si può infettare attraverso la contaminazione di una ferita. La tossina tetanica causa la contrazione prolungata delle fibre muscolari scheletriche e – se non curata – può portare alla morte tra terribili spasmi e sofferenze.

Dopo queste due prove il metodo di Ramon, affidabile e riproducibile, viene adottato per inattivare gran parte dei patogeni candidati a diventare vaccini. È un altro passo verso le vaccinazioni su larga scala che caratterizzeranno il Novecento.

I due preparati di Ramon hanno dimostrato anche un altro principio importante per lo sviluppo futuro dei vaccini: sono stati il primo esempio di preparati che funzionano inoculando soltanto una parte del microorganismo, una sua *subunità*, e non il patogeno intero.

### La polio e le vaccinazioni di massa

La poliomielite, abbreviata spesso in polio, è una malattia contagiosa e virale, causata dal poliovirus, che si diffonde da persona a persona, per contatto con le feci o con la bocca.

I sintomi sono la paralisi motoria, localizzata soprattutto nelle gambe, ma anche in altre parti del corpo a seconda di dove è diffusa l'infezione nel sistema nervoso centrale.





**Figura 5.** Rappresentazione di una vittima della poliomielite in una stele egizia della 18<sup>a</sup> dinastia (Deutsches Grünes Kreuz).

Le steli egizie che ritraggono persone con gambe avvizzite dalla paralisi e bambini che camminano con l'aiuto di un bastone (figura 5) ci dicono che gli effetti della polio sono conosciuti fin dall'antichità. Il male però per migliaia di anni non è stato considerato una minaccia grave quanto il vaiolo, la peste o altre infezioni comuni perché le incursioni del virus si sono limitate a episodi sporadici.

Ai primi del Novecento la situazione muta all'improvviso: importanti epidemie scoppiano dapprima in Europa e poi negli Stati Uniti, ripetendosi con intensità sempre maggiore fino a oltre la metà del secolo. Non solo, ma nel mezzo secolo in cui le epidemie si intensificano cambia anche l'età delle persone più colpite: all'inizio si ammalano soprattutto i più

piccoli, mentre attorno al 1950 si infettano di più i bambini di 5-9 anni, un'età in cui fra l'altro il rischio di paralisi è maggiore. Ma neppure gli adulti sono risparmiati: circa un terzo dei casi riguarda persone sopra i 15 anni.

L'epidemia peggiore è quella del 1952, negli Stati Uniti, con circa 58 000 casi, di cui oltre 3000 mortali; in Italia nel 1958 si registrano oltre 8000 infezioni. E migliaia sono le persone che in tutto il mondo restano paralizzate a vita.

L'emergenza epidemica e soprattutto le emozioni che la gente prova di fronte a tanta sofferenza diffusa da nuovi mezzi di comunicazione potenti, come la radio e la televisione, forniscono l'impeto per lo sviluppo di un vaccino da somministrare a tutta la popolazione.

Il primo vaccino esce dal laboratorio di Jonas Salk nel 1952. Contiene poliovirus cresciuto in cellule *in vitro* di rene di scimmia e inattivato con il metodo messo a punto da Ramon.

«Chi detiene il brevetto su questo vaccino?» è la domanda di un giornalista televisivo a Jonas Salk subito dopo la messa a punto del vaccino. «Il vaccino appartiene alla gente, non c'è nessun brevetto. D'altronde si potrebbe brevettare il Sole?». Salk aveva scelto di non trarre profitto personale dalla sua scoperta.

Il secondo vaccino, del 1957, lo sviluppa Albert Sabin, con un poliovirus che attenua facendolo riprodurre più volte in cellule non umane, a temperature inferiori a quella preferita dal patogeno.

Dopo i test negli animali Sabin sperimenterà il vaccino su se stesso, sul collega Alvarez e su un tecnico di nome Haydy. «Tre emarginati: un ebreo, un messicano e un negro» commenterà Sabin stesso, a proposito di quelle prime tre cavie umane, in un'intervista rilasciata anni dopo.

### Verso le eradicazioni

L'onda emotiva che negli anni Cinquanta accompagna le epidemie porta l'opinione pubblica a chiedere e sostenere vaccinazioni di massa contro le malattie infettive. Il principio di Pasteur e il metodo di Ramon, che si possono riassumere con il motto «isola il germe, uccidilo, iniettalolo», permettono di produrre su larga scala altri vaccini oltre a quelli di cui abbiamo parlato finora.

In un secolo, grazie ai vaccini, il vaiolo è stato eradicato dalla faccia della Terra e l'incidenza globale della poliomielite si è ridotta del 99,9%, da 350 000 casi per anno a 1643 nel 2008. I casi di difterite, morbillo, rosolia, parotite, pertosse, malattie causate da *Hæmophilus influenzae* e tetano si sono ridotti di oltre il 98%. Per fare un paragone, le medicine che arrivano a curare più casi (quelle contro la febbre reumatica e la malattia reumatica cardiaca) si fermano a un'efficacia del 75%.

A questi numeri impressionanti si arriva dopo qualche migliaio d'anni di prove, esperimenti, tentativi, con una forte accelerazione a partire dalla fine dell'Ottocento.

Eroi di questa storia sono certo la mente brillante degli scienziati e il forte potere di convinzione di Lady Montagu. Ma dobbiamo essere altrettanto grati ai detenuti, ai bambini degli orfanotrofi inglesi e ai figli di Lady Montagu stessa, a James Phipps, a Joseph Meister e a tutte le persone che per queste terapie hanno fatto da cavie umane, inconsapevoli dei rischi che correvano.

Oggi sarebbe difficile, se non impossibile, eseguire esperimenti simili su esseri umani, in particolare sui minori, con il livello di rischio che quei test comportavano. La sensibilità comune sul valore della vita umana nell'ultimo secolo è cresciuta e si è tradotta in leggi che regolano con estrema serietà la sperimentazione di farmaci, vaccini e terapie sull'uomo. Senza quei contributi alcuni di noi potrebbero non essere qui a scrivere o a leggere questo libro e lo stesso valore della vita potrebbe essere diverso.