



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e  
Sanità Pubblica

Direttore: Prof. Federico Rea

## CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA:

### *EVOLUZIONE DELLA VIRULENZA: UNA LEZIONE DAL PASSATO*

**Relatore:** Prof. Fabio Zampieri

**Controrelatore:** Prof. Alberto Zanatta

**Laureanda:** Gonzato Genny

ANNO ACCADEMICO 2022/2023



# INDICE

<b>Abstract</b>	p. 5
<b>Introduzione</b>	p. 7
<b>1. I protagonisti della storia</b>	p. 11
La microbiologia	p. 11
Le origini della microbiologia	p. 11
La scoperta del mondo microbico	p. 13
La disputa sulla generazione spontanea	p. 14
Jenner e la vaccinazione	p. 15
Ignaz Semmelweis	p. 16
Pasteur e la nascita della microbiologia	p. 18
Lister e l'antisepsi	p. 19
Gli esperimenti di Tyndall	p. 20
La coltura pura di Kock 1881	p. 21
Causa della tubercolosi	p. 23
<b>2. Virus</b>	p. 24
Infezioni virali	p. 24
Diffusione delle infezioni	p. 25
Generalità sui virus	p. 27
Virus nell'uomo	p. 27
<b>3. Parassiti</b>	p. 32
<b>4. Funghi</b>	p. 33
<b>5. Batteri</b>	p. 34
<b>6. Definizione di virulenza</b>	p. 35
<b>7. Evoluzione della virulenza</b>	p. 37
<b>8. Discussione. L'evoluzione della virulenza nelle epidemie della storia</b>	p. 41
Le malattie infettive	p. 42
Evoluzione delle malattie infettive	p. 44
Transizioni epidemiologiche	p. 45
Alcune delle maggiori malattie infettive nella storia	p. 48
Tubercolosi	p. 51
Lebbra	p. 52

Peste	p. 54
Vaiolo	p. 56
Varicella	p. 59
Malaria	p. 60
Influenza Spagnola	p. 61
HIV – AIDS	p. 63
<b>Conclusioni. Evoluzione della virulenza: implicazioni per il futuro</b>	<b>p. 67</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>p. 71</b>





## **ABSTRACT (ENGLISH)**

Over the last few years, marked by the dramatic Covid-19 pandemic, it has often been heard, both in popular and scientific media, that the infection was destined to evolve into a less virulent form, so that the virus could stabilize in the human population, becoming a seasonally recurrent form on the model of influenza.

The rationale implicit in this kind of discourse is as follows. It is essentially in the interest of the virus to evolve towards a less virulent form, in order to be able to coexist with the human population. The evolution of a more aggressive form, otherwise, would have represented the risk, for the virus, of taking a dead end. In fact, if the virus has a high virulence it runs the risk of depleting the population to be infected due to the high mortality rate, thereby depleting the very means of its own survival.

This reasoning implies a simplistic evolutionary model which is supported neither by current theories on evolution of virulence, nor by history. Curiously, however, the history of infectious diseases is used precisely as an example and demonstration of the fact that germs always tend to evolve towards minor forms of virulence, establishing a coexistence with the human species that allows them to survive in the long term.

## ABSTRACT (ITALIANO)

Negli ultimi anni, segnati dalla drammatica pandemia di Covid-19, si è sentito spesso, sia sui media divulgativi che scientifici, che l'infezione era destinata ad evolvere in una forma meno virulenta, in modo che il virus potesse stabilizzarsi nell'uomo popolazione, diventando una forma stagionale ricorrente sul modello dell'influenza. La logica implicita in questo tipo di discorso è la seguente. È essenzialmente nell'interesse del virus evolvere verso una forma meno virulenta, per poter coesistere con la popolazione umana. L'evoluzione di una forma più aggressiva, altrimenti, avrebbe rappresentato il rischio, per il virus, di imboccare un vicolo cieco. Infatti, se il virus ha un'elevata virulenza, corre il rischio di depauperare la popolazione da infettare a causa dell'alto tasso di mortalità, esaurendo così i mezzi stessi della propria sopravvivenza. Questo ragionamento implica un modello evolutivo semplicistico che non è supportato né dalle attuali teorie sull'evoluzione della virulenza, né dalla storia. Curiosamente, però, la storia delle malattie infettive viene utilizzata proprio come esempio e dimostrazione del fatto che i germi tendono sempre ad evolvere verso forme minori di virulenza, stabilendo una convivenza con la specie umana che consente loro di sopravvivere nel lungo periodo.



## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, segnati dalla drammatica pandemia di Covid-19, si è sentito spesso, sia sui media divulgativi che scientifici, che l'infezione era destinata ad evolvere in una forma meno virulenta, in modo che il virus potesse stabilizzarsi come ospite umano, diventando, per esempio, una forma stagionale ricorrente sul modello dell'influenza. La logica implicita in questo tipo di discorso è la seguente. È essenzialmente nell'interesse del virus evolvere verso una forma meno virulenta, per poter coesistere con la specie umana. L'evoluzione di una forma più aggressiva, altrimenti, avrebbe rappresentato il rischio, per il virus, di imboccare un vicolo cieco. Infatti, se il virus ha un'elevata virulenza, corre il rischio di depauperare la popolazione da infettare a causa dell'alto tasso di mortalità, esaurendo così i mezzi stessi della propria sopravvivenza.

Questo ragionamento implica un modello evolutivo semplicistico che non è supportato né dalle attuali teorie sull'evoluzione della virulenza, né dalla storia. Curiosamente, però, la storia delle malattie infettive viene utilizzata proprio come esempio e dimostrazione del fatto che i germi tendono sempre ad evolvere verso forme minori di virulenza, stabilendo una convivenza con la specie umana che consente loro di sopravvivere nel lungo periodo.

Innanzitutto, i modelli evuzionistici dell'evoluzione della virulenza delle malattie infettive, supportati da solidi dati genetici ed ecologici e da modelli matematici ampiamente verificati, dimostrano che la virulenza può mantenersi stabile lungo i secoli, può evolvere verso una forma sempre più acuta e mortale per l'ospite, oppure può gradualmente evolvere verso una forma neutra che permette a parassita e ospite di coesistere senza particolari danni per quest'ultimo. In altri termini, che la virulenza evolva verso una forma meno aggressiva rappresenta solo uno dei possibili scenari (Ewald 1993). All'evoluzione della virulenza delle malattie infettive, infatti, contribuiscono diversi fattori, come la densità della popolazione degli ospiti, la possibilità del germe di vivere al di fuori dell'ospite, la tipologia di vettore – per esempio, se il vettore è l'ospite finale del germe e

l'essere umano diventa potenziale ospite solo in stretta promiscuità col vettore. In diversi scenari, dunque, la selezione naturale può persino favorire forme sempre più virulente di microorganismi. Di conseguenza, la comunità medica, di fronte a una qualsiasi nuova malattia epidemica, deve aver ben presente queste possibilità e monitorare attentamente tutte le variabili ecologiche in gioco per mettere in atto misure tempestive in caso di rischio di una nuova malattia i cui microorganismi responsabili possano evolvere verso forme sempre più virulente senza possibile controllo.

Tutto ciò è esplicitamente sostenuto da una parte significativa della comunità scientifica. Marco Ferrari, nel suo "Il mito del virus che diventa buono" pubblicato su Le Scienze il 20 dicembre 2021, scrive:

"Non contiamoci. O almeno, non contiamo troppo sul fatto che SARS-CoV-2 stia diventando buono. All'apparire della nuova variante, ora chiamata Omicron, sono ricomparse numerose affermazioni, ottimistiche e tranquillizzanti, sullo stato della pandemia e sulle modifiche a cui il virus SARS-CoV-2 va incontro. Si dice che a ogni nuova variante si stabilirà una tregua tra noi ed esse, perché è così che vanno le cose tra virus e umani, e così sono sempre andate. Ma il percorso evolutivo verso l'innocuità e la convivenza con la nostra specie è tutt'altro che certo; affermare che i virus divengano obbligatoriamente "buoni" è, in breve, sbagliato. [...] Anche da frasi come "il virus si sta adattando a noi" traspare la visione dell'adattamento evolutivo "come un processo il cui risultato finale è sempre la pacifica convivenza con l'ospite", afferma Marco Gerdol, genetista, ricercatore all'Università di Trieste, molto attivo anche sui social per seguire e spiegare la pandemia. In questo modo sarebbe assicurata la sopravvivenza del virus e di conseguenza della specie colpita, la nostra. Una sorta di situazione win-win. Può accadere? Certo, e forse è già accaduto in passato. Deve, per forza, accadere? No. Visto con gli occhi dell'evoluzione, infatti, le dinamiche in gioco tra ospite e parassita sono molto più complesse e implicano l'intervento di variabili spesso dimenticate, con risultati niente affatto scontati.

In breve, l'interesse del virus, come di ogni altro essere vivente (o meno), non è affatto la convivenza con l'ospite: è la riproduzione, cioè la capacità di trasmettere i propri geni alle generazioni successive. Nel linguaggio degli evoluzionisti, la massimizzazione della fitness. Nelle parole di Edward Holmes, evoluzionista all'università di Sidney (autore del volume *The Evolution and Emergence of RNA Viruses*, Oxford University Press): "La selezione naturale favorisce sempre la variante che produce la prole più numerosa. È un semplice gioco di numeri. Per i virus ciò equivale alla quantità di progenie virale in grado di infettare un nuovo ospite".

Per quanto riguarda la storia della medicina, qualora applicata allo studio storico delle malattie infettive, ci presenta diversi esempi di malattie epidemiche, sia batteriche che virali, che si sono mantenute nella popolazione umana per secoli, se non millenni, mantenendo una virulenza particolarmente alta senza dimostrare alcun tipo di regresso verso forme di coesistenza meno nocive per l'ospite, ovverosia per la razza umana. Basti pensare al vaiolo, che anzi ha avuto un periodo di recrudescenza particolarmente virulento nel corso del 18° secolo. O basti citare la peste che, nel corso delle successive ondate che hanno falciato l'Europa fra metà del 1300 e metà del 1600, è stata caratterizzata da un'altissima mortalità, fino a colpire a morte un terzo delle popolazioni infettate.

Per concludere questa prima parte introduttoria, possiamo sostenere quanto segue. I termini , "pandemia", "contagio" "isolamento", "quarantena" sono concetti che, pur dal lungo passato, sono stati ben espressi negli ultimi tempi per via della recente pandemia, causata dal coronavirus denominato SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus) e associata alla patologia respiratoria denominata COVID-19, che ha rappresentato una delle sfide sanitarie più complesse dai tempi delle tre ultime tragiche pandemie influenzali causate, rispettivamente, dai virus H1N1 (la cosiddetta "Spagnola", nel 1918-19), H2N2 ("Asiatica", nel 1957-58) e H3N2 ("Hong Kong", nel 1968) (Istituto Superiore di Sanità: <https://www.epicentro.iss.it/passi/storiePandemia>). Il genere umano li ha utilizzati spesso nel susseguirsi della storia e ha affrontato una vasta serie di epidemie, come dimostrano numerosi reperti storici. Che lezione dal

passato possiamo imparare e che cosa ci dicono i modelli evolutivisti in merito alle malattie infettive e alla virulenza dei microorganismi (Grignolio: <https://www.univr.it/news/2020/5/origine-evoluzione-epidemie-lezioni-dalla-storia>)

# 1. I PROTAGONISTI DELLA STORIA

## La microbiologia

La microbiologia è un ramo della scienza biologica medica molto ampia che ha per oggetto lo studio delle strutture e funzioni delle forme di vita microscopiche, cioè non visibili a occhio nudo ma al microscopio ottico.

Comprende lo studio di organismi molto diversi tra loro e per questo racchiude a sua volta quattro branche:

- Batteriologia: studia i procarioti, cioè i batteri
- Protozoologia: si occupa dei protisti (protozoi ad esempio), cioè organismi eucarioti microscopici
- Micologia: riguarda i funghi (miceti), anche in questo caso si tratta di eucarioti
- Virologia: i virus.

## Le origini della microbiologia

L'intuizione dell'esistenza di organismi microscopici, che potevano avere un effetti sul essere umano, risale a molto tempo fa.

Il primo di cui si ha notizia è Marco Terenzio Varrone (116 a.C.-27 a.C.), il quale ipotizzò che animali piccolissimi non osservabili ad occhio nudo (“animalia quaedam minuta quae non possunt oculis consequi”), potessero causare le febbri palustri (la malaria), che ad oggi sappiamo essere causate dal protozoo *Plasmodium malariae*.

Poi anche Lucrezio nel *De Rerum Natura* (I secolo a.C.) parlava del fatto che nell'aria potessero esserci dei “semi” pericolosi per l'essere umano.

Giungendo al Cinquecento, si vide che il contatto con un soggetto malato causava malattia.

Il primo a ipotizzare la presenza di germi che potessero causare malattie moltiplicandosi nell'organismo e trasmettersi tramite il contatto fu Fracastoro Da Verona (1478-1553), lettore di logica a Padova. Egli scrisse due trattati: *Syphilis sive de morbo gallico* (la Sifilide veniva chiamata "mal francese") e *De contagione et contagiosis morbis*, nei quali suggeriva che la sifilide (morbo gallico) fosse una malattia contagiosa; ora, infatti, è noto che essa è dovuta a un batterio, chiamato *Treponema pallidum* (Fracastoro 1530; 1546). Questa intuizione non poteva essere verificata data la mancanza di strumenti tecnici, il vero problema del tempo, ma era avvalorata dall'osservazione del contagio dovuto al contatto quindi dalla clinica solamente .

In questo periodo storico erano presenti molte dispute filosofiche, ma non esisteva ancora il metodo scientifico basato sulla necessità di provare sperimentalmente le ipotesi. Si dovrà aspettare il 1600 per questo un ruolo importante per la sua nascita fu svolto dall'Accademia del Cimento, accademia fiorentina che riuniva degli uomini che mettevano alla prova la realtà

Francesco Redi, uno dei fondatori di questa accademia, mise in atto un esperimento volto a dimostrare che la generazione spontanea non era possibile, il cosiddetto esperimento di Redi (1668) (Ioli et al. 1997).

Redi mise della carne in decomposizione all'interno di un contenitore ermetico e notò come in questo modo la carne andasse a male ma senza la nascita delle larve di mosca, che invece, in un contenitore aperto, nascevano.

Fu però criticato dai sostenitori della generazione spontanea, i quali sostenevano che l'assenza di aria nel contenitore impedisse alla vita di generarsi. Per questa ragione ripeté l'esperimento chiudendo il recipiente con delle garze in modo che l'aria (ma non le mosche) potesse passare, e ottenne lo stesso risultato: le larve non si formavano. Smentì così la teoria della generazione spontanea.

"A mezzo il mese di luglio in quattro fiaschi di bocca larga misi una serpe, alcuni pesci di fiume, quattro anguillette d'Arno ed un taglio di vitella di latte; e poscia, serrate benissimo le bocche con carta e spago e benissimo

sigillate, in altrettanti fiaschi posi altrettante delle suddette cose, e lasciai le bocche aperte: né molto passò di tempo, che i pesci e le carni di questi secondo vasi diventarono verminose, ed in essi vasi vedevansi entrare ed uscir le mosche a lor voglia. Ma ne' fiaschi serrati non ho mai veduto nascere un baco” (citato in Ioli et al. 1997).

### **La scoperta del mondo microbico**

Tra il 1600 e il 1700 un mercante olandese, Anton Van Leeuwenhoek (1632-1723), durante una valutazione del pregio delle stoffe per lavoro inventò il microscopio e per primo dimostrò l'esistenza di microorganismi (De Kruif 1934).

Il microscopio di Leeuwenhoek è un microscopio rudimentale, molto diverso da quello a cui siamo abituati.

L'osservatore si posiziona contro luce, per cui la luce passa attraverso il campione ed è poi amplificata dalla lente.

È caratterizzato da:

- Lente, tra 2 piastre metalliche;
- Messa a fuoco mediante un sistema di viti;
- Osservazione con strumento vicino all'occhio;
- 50-300 ingrandimenti, anche se l'immagine non era di ottima qualità data la bassa risoluzione.

Esso permise di scoprire gli spermatozoi, i globuli rossi e i batteri, chiamati “*Animalcules*” e osservabili ovunque. Questa fu la prima evidenza della presenza di microrganismi.

Di seguito una testimonianza di Van Leeuwenhoek:

“Molte gentildonne che frequentano la mia casa erano molto interessate all'osservazione delle piccole anguille dell'aceto, ma alcune di loro furono

talmente disgustate dallo spettacolo, che giurarono di non usare mai più l'aceto; ma cosa accadrebbe se qualcuno dicesse loro che esistono più animali viventi nel tartaro dei denti di un uomo che non uomini in un regno intero?" (citato in: De Kruif 1934)

### **La disputa sulla generazione spontanea**

Il contesto storico in cui si affermavano queste idee era caratterizzato dalla disputa sulla generazione spontanea.

Nel 1600, infatti, esistevano due teorie opposte:

- I. Teoria della generazione spontanea, secondo cui la vita può nascere spontaneamente da elementi naturali inanimati, tramite i cosiddetti "influssi vitali", in contrapposizione alla teoria della biogenesi. Ad esempio, vermi e insetti nascevano dal fango o dal materiale in decadimento; questa teoria era stata formulata perché, nell'esperienza quotidiana, si osservava che dove c'era fango c'erano insetti.
- II. Teoria della biogenesi, per la quale la materia vivente nasce solo da materia vivente.

In risposta al ritorno della teoria della generazione spontanea, nel 1776 Lazzaro Spallanzani (1729-1799), un altro italiano, cercò di adattare l'esperimento di Redi agli *animalcules* per dimostrare che non si generano in modo spontaneo. Con i suoi esperimenti si accorse che riscaldando un infuso in un recipiente sigillabile si preveniva la comparsa degli *animalcules*. Essi riuscivano a penetrare solo quando entrava l'aria, gli *animalcules* si potevano sviluppare.

La conclusione di Spallanzani fu che gli *Animalcules* penetravano negli infusi tramite l'aria. Da questi esperimenti nacque il concetto di sterilità e si introdusse il metodo della bollitura per eliminare i microrganismi (Mancini et al. 2007).



I difensori della generazione spontanea, tuttavia, lo criticarono sostenendo che nella bottiglia che veniva bollita e poi tappata non c'era l'aria e che quindi in quel caso la vita non si creasse perché mancava l'ossigeno. Soltanto Pasteur riuscirà a risolvere definitivamente la questione.

### **Jenner e la vaccinazione**

In questo stesso periodo, tra fine settecento e inizio ottocento, Jenner introdusse l'idea dei vaccini, in particolare il vaccino contro il vaiolo.

Jenner conosceva l'esistenza della variolizzazione, tecnica che avveniva in Asia, soprattutto in Cina, sin dall'antichità per prevenire la diffusione del vaiolo. Essa prevedeva l'inoculazione sottocutanea di croste provenienti da pustole di pazienti affetti da una forma di vaiolo umano leggero.

Infatti esistono due tipi di virus del vaiolo: il *Variola major* e il *Variola minor*, il primo era quello più diffuso e più grave, mentre il *V.minor* era una variante meno aggressiva .

Le croste che venivano inoculate erano quelle che si manifestavano in persone che avevano contratto una forma di vaiolo meno grave, il *V.minor*. In questo modo si trasmetteva la malattia e le persone soggette a variolizzazione dopo essersi ammalate di *V.minor* risultavano protette dalla forma di vaiolo più grave. Tuttavia questa tecnica in Europa non venne mai effettuata in quanto presentava un'alta mortalità al 2%, per errori o per situazioni d'immunodeficienza.

Nel 1801 Jenner in *The Origin of the Vaccine Inoculation*, osservava come i contadini, a contatto con le mucche affette dal vaiolo vaccino, dopo aver contratto il vaiolo vaccino in maniera lieve non si ammalavano di vaiolo umano, garantendosi così la protezione dalla malattia grave (Jenner 1801). Il vaiolo vaccino era simile al vaiolo umano ma era molto meno virulento nell'uomo rispetto al *V. minor*. Per questo decise di cambiare il protocollo di procedura di variolizzazione iniettando non più le croste di soggetti affetti da *V. minor*, bensì quelle provenienti dai casi di vaiolo vaccino. Da qui il nome vaccino, dalla sua prima utilizzazione dalle pustole delle vacche.

Lo studio e l'opera di Jenner rappresentano il primo approccio ai vaccini. *All'epoca c'erano i novax che pensavano che il vaccino potesse far assumere loro tratti animaleschi, poiché si utilizzavano le pustole delle mucche.*

### **Ignatz Semmelweis**

Ignatz Semmelweis (1818-1865) era un giovane medico ungherese che nel 1842 decise di spostarsi a Vienna per compiere la specializzazione in ostetricia (Edgar 1939; Céline 1975). Il reparto di ostetricia dell'ospedale di Vienna era diviso in due padiglioni: un padiglione universitario Klin, dal nome del primario, dove prestavano servizio gli studenti di medicina, e un padiglione ospedaliero Bartch, dove invece lavoravano le ostetriche.

Semmelweis si recò inizialmente da Klin e, osservando le dinamiche dell'ospedale, notò che l'incidenza della febbre puerperale era estremamente alta. La febbre puerperale, la cui causa era all'epoca sconosciuta, era una febbre che colpiva e portava alla morte le giovani madri che avevano appena partorito e che normalmente aveva un'incidenza del 4/5%. Nel 1842 invece la febbre puerperale, nel padiglione di Klin, arrivò ad avere un'incidenza del 27% ad agosto, del 20% ad ottobre e del 30% a dicembre, quindi, una donna su tre moriva di febbre puerperale dopo aver partorito. Le stesse pazienti se ne erano accorte e, poiché i due padiglioni accettavano a giorni alterni, si dice che le donne in doglie aspettassero pur di non essere ricoverate nel padiglione di Klin. Questo problema, nonostante fosse riconosciuto dai pazienti, non venne preso in considerazione dal reparto di Klin per evitare cattive voci sul reparto e per la scarsa considerazione e attenzione nei confronti delle donne provenienti da determinati ceti sociali. Infatti, nella Vienna dell'epoca le persone che di solito partorivano in ospedale erano: persone povere, ragazze-madri, prostitute o disagiate sociali o di infimo rango, mentre le persone benestanti partorivano in casa.

Semmelweis invece cominciò a sottolineare questa problematica. Si cercò allora di attuare delle migliorie al reparto di Klin, imbiancando le pareti,

rinnovando il padiglione, arieggiando i locali, ma la situazione non cambiava. Allora a Semmelweis venne l'intuizione di scambiare le levatrici con gli studenti, poiché era l'unica differenza tra i due padiglioni. Scambiando il personale, infatti, l'elevata mortalità causata da febbre puerperale seguiva gli studenti nel padiglione di Bartch. Gli studenti vennero allora rispediti da Klin.

Si iniziò a pensare che il problema fossero gli studenti stranieri che portavano le malattie o che l'elevata mortalità fosse legata al fatto che gli studenti erano uomini e quindi durante le visite ginecologiche alle puerpere attuavano una procedura più irruenta delle levatrici, provocando così un'infezione. Tuttavia, la morte di un collega a causa di una febbre molto alta dopo una ferita durante un'autopsia a queste puerpere, fece insospettare Semmelweis che durante l'autopsia del collega riconobbe i segni della febbre puerperale. Ipotezzò che ci fosse del materiale cadaverico non ben identificato che trasmetteva le infezioni della febbre puerperale da un cadavere ad una persona in vita. Interrogandosi sulla vita degli studenti e del reparto, Semmelweis osservò che gli studenti eseguivano le autopsie di prima mattina e successivamente andavano direttamente in reparto a fare le visite ginecologiche alle puerpere senza alcun tipo di antisepsi dopo aver fatto autopsia. Nel 50' pubblicò le sue scoperte e promosse un protocollo per il lavaggio delle mani utilizzando delle particolari soluzioni. Tuttavia le sue proposte non vennero accettate dai suoi contemporanei perché l'alta mortalità riguardava gli strati più poveri della popolazione. Inoltre la sua procedura di lavaggio delle mani veniva considerata troppo laboriosa a livello di tempo e il fenolo e la calce, contenuti nelle soluzioni proposte da Semmelweis, rovinavano le mani. Bisogna tenere presente che comunque Semmelweis non sapeva che cosa aveva di fronte e non sapeva quindi come combatterlo.

Tuttavia le teorie di Semmelweis fecero fatica a prendere piede anche per il suo carattere irruento, restio alla spiegazione delle sue teorie ai colleghi. Infatti lo stesso Semmelweis aspetta moltissimo per mettere per iscritto le sue teorie. Per pochi mesi Semmelweis riuscì ad imporre il lavaggio delle mani e la mortalità da febbre puerperale scese drasticamente ritornando entro i valori normali anche se solo per poco tempo. Ben presto però il

lavaggio delle mani venne abbandonato e Semmelweis impazzì e morì poco dopo il ricovero in una clinica neurologica.

Semmelweis rimane comunque una pietra miliare della medicina e le sue scoperte furono in seguito riprese.

### **Pasteur e la nascita della microbiologia**

Nel 1864 Pasteur chiuse definitivamente la diatriba sulla generazione spontanea seguendo l'idea degli infusi di Spallanzani. Nasce così la vera microbiologia (Cavaillon et al. 2022). Egli, infatti, aveva inventato una particolare beuta al cui interno metteva il liquido non sterile e all'apice presentava un ripiegamento a becco d'anatra all'imboccatura del quale veniva inserito del cotone idrofilo. Rimaneva comunque un accesso all'aria, ma gli organismi e le particelle presenti nell'aria non riuscivano a risalire nel tubo per cui nella beuta, dopo aver riscaldato la fiasca, non cresceva nulla. Al contrario se si posizionava la beuta in modo che il liquido arrivasse nel punto esposto all'aria, in quel caso si formavano i batteri. Egli dimostrò così che gli organismi non crescevano non perché mancasse l'ossigeno come nell'esperimento di Spallanzani, ma perché non esiste la generazione spontanea.

Fece altre scoperte, come la fermentazione del vino, e la anaerobiosi, cioè la capacità di alcuni batteri di vivere senza aria. Fu il primo a comprendere l'importanza dell'attenuazione a scopo vaccinale. È possibile, infatti, prendere un organismo virulento e trasformarlo in non virulento per avere un vaccino, come nel caso del vaccino per antrace, rabbia e il colera. Questa attenuazione delle caratteristiche di virulenza avviene tramite la lunga coltivazione del patogeno in supporti artificiali che ne causa la perdita delle proprietà virulente. Infatti, attraverso delle mutazioni che vanno a incidere su fattori di virulenza il batterio tenderà a perdere le caratteristiche di virulenza che non servono più nell'ambiente sintetico, come nel caso del vaccino contro la poliomielite e la tubercolosi.

Egli inventò anche il processo di pasteurizzazione che permette di eliminare la maggior parte dei microrganismi da un liquido senza cambiare le caratteristiche organolettiche. Venne utilizzata inizialmente per gli alimenti riscaldandoli tra 60-63°C senza bollire per 30 minuti in modo da conservare le proprietà del liquido (latte, vino, succo di frutta). Oggi la pasteurizzazione viene utilizzata in modo industriale facendo passare il liquido in sottilissime serpentine riscaldandolo a 71,6°C per 15 secondi con uno sbalzo di temperatura che mantiene le proprietà organolettiche, pur cambiando in parte il gusto, e che elimina i microrganismi.

### **Lister e l'antisepsi (1827-1912)**

Tra fine ottocento e inizio novecento, non c'era ancora la certezza che i microrganismi dessero malattia e le operazioni chirurgiche continuavano ad avvenire senza alcun tipo di antisepsi e controllo delle infezioni.

Joseph Lister fu un medico tedesco che intuì che la malattia nel corso post-operatorio, come la gangrena post-operatoria, potesse essere dovuta

alla presenza di microrganismi e per questo trasmessa da un paziente ad un altro o da medico a paziente. Lister si rese conto dell'importanza della disinfezione, perciò iniziò a pulire gli strumenti operatori con il fenolo, forte denaturante, nebulizzandolo sulla ferita e sul campo operatorio con degli appositi nebulizzatori (Cameron 2008) (fig. 1).

Fondò quella che oggi viene chiamata antisepsi e ciò permise una riduzione significativa delle infezioni post-operatorie. Al giorno d'oggi il fenolo non viene più utilizzato come disinfettante in quanto potente cancerogeno.



**Figura 1:nebulizzatore usato per l'antisepsi.**

### **Gli esperimenti di Tyndall**

Ritornò nuovamente il dubbio della generazione spontanea quando nel 1877 Tyndall tentò di ripetere gli stessi esperimenti di Pasteur, non ottenendo però gli stessi risultati. Al posto degli infusi di carne impiegati da Pasteur, Tyndall utilizzò degli infusi di fieno secco, osservando che la bollitura non era sufficiente per eliminare i microrganismi. Tyndall scoprì che il fieno secco doveva contenere forme di vita molto resistenti al calore: aveva scoperto l'esistenza delle spore batteriche.

Alcuni batteri quando sono in crisi metabolica si trasformano in spore, cellule inerti molto resistenti a stress ambientali come l'alta temperatura. La semplice bollitura non è abbastanza per sterilizzare e non elimina le spore che invece vengono attivate e tornano ad essere dei batteri germinando. Tyndall allora inventò il processo di tindalizzazione, un riscaldamento frazionato, ovvero una serie di cicli di riscaldamento. Infatti se dopo un primo ciclo di bollitura, in seguito al raffreddamento, ritornava a riscaldare le spore non germinavano più. Con la prima bollitura si attivavano le spore che diventavano batteri mentre la seconda bollitura uccideva i batteri. Ora al posto del processo di tindalizzazione per uccidere le spore si utilizza l'autoclave.

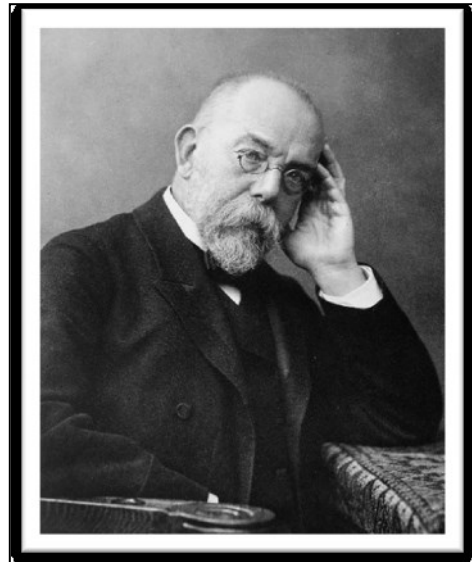
Esempi di alcuni batteri importanti in medicina che generano le spore sono:

- il *Bacillus anthracis*, protagonista di un fatto avvenuto dopo l'attentato alle torri gemelle. Erano state mandate alcune lettere negli Stati Uniti contenenti le spore del *Bacillus anthracis*, le quali se nebulizzate davano la polmonite fulminante. Vennero perciò utilizzate come un'arma biologica;
- il *Clostridium botulinum*, presente nelle conserve andate a male. È tossico perché colpisce i centri nervosi del respiro;
- il tetano, le cui spore si trovano nel terreno, perché il batterio sta nell'intestino di molti animali, come il cavallo. Nel senso comune si dice che la causa di infezione da tetano sia la ruggine perché serve una ferita profonda, ad esempio di un chiodo con la ruggine che è stato a terra e quindi contiene le spore. Si tratta di anaerobi

strettissimi che quindi devono essere inoculati in profondità in ambiente anossico per proliferare.

### **La coltura pura di Koch - 1881**

Nel 1881, poco dopo gli esperimenti di Tyndall, uno dei più grandi microbiologi della storia, Robert Koch (fig. 2), riuscì per la prima volta a coltivare dei microrganismi ottenendo una coltura pura. Questa fu una grande rivoluzione poiché fino ad allora i microrganismi venivano coltivati in infusi, ovvero carne o vegetali bolliti fino ad ottenere una specie di brodo in cui poi crescevano varie specie di microrganismi. Tuttavia, in questo modo cresceva una comunità



**Figura 2: Robert Koch**

microbica, cioè migliaia di specie di microrganismi diversi a seconda del terreno di partenza. Per cui crescevano tanti organismi, anche con forme diverse, che risultavano difficili da studiare: si andava a studiare la media di tanti microrganismi diversi. Per studiare un singolo microrganismo bisogna invece isolarlo in una coltura pura, ossia fare in modo di avere una coltura in cui è presente solo la specie di interesse senza contaminazioni. A partire da una singola cellula si può poi farla espandere creando una coltura con un solo microrganismo che sarà possibile studiare. Il punto cardine della diagnostica microbica e batteriologica è quindi l'isolamento in coltura pura dei possibili microrganismi di interesse rispetto a tutti quelli presenti nel campione. In un tampone rapido o un tampone vaginale ci sono migliaia di batteri diversi. Per analizzare e combattere il patogeno specifico, in quanto l'analisi microbica ci dà molte informazioni, tra cui la malattia e l'antibiotico da usare, è fondamentale la coltura pura: essa è alla base della microbiologia e della diagnostica

batteriologica. Dal momento che isolare degli specifici microrganismi sparsi in un brodo liquido risulta molto difficile si creò la necessità di passare a dei terreni solidi. Il primo terreno di coltura usato da Koch fu la superficie di una patata, la quale risultava funzionale alla crescita di poche specifiche specie. Koch quindi pensò ad una soluzione diversa ovvero inizialmente dei terreni a base di gelatina, per giungere infine ad una soluzione ancora migliore ovvero terreni a base di agar, uno zucchero che a temperatura ambiente si solidifica formando una gelatina molto compatta su cui si possono depositare sospensioni batteriche. In questo terreno solido i batteri crescono come colonie, visibili ad occhio nudo come puntini. La coltura è quindi un liquido ricco di batteri (terreno liquido), la colonia invece è un ammasso di batteri che proviene da un singolo microrganismo (terreno solido). Quello che si fa è diluire il tampone liquido, o in generale la coltura, su un terreno solido. A forza di diluire, si raggiunge una concentrazione tale che, messo il campione sulla piastra, i batteri siano talmente rari da essere molto distanti l'uno dall'altro. Mettendo ad incubare alla temperatura di 37° essi si moltiplicano fino a creare colonie visibili ad occhio nudo e ben distanti da quelle di microrganismi differenti. Si vengono a formare in questo modo delle piccole colonie che derivano da un singolo organismo. Questo è il metodo classico di diluizione che viene utilizzato su solido in diagnostica batteriologica. Per esempio, avendo un tampone faringeo si può strofinarlo su una piastra dalla quale otterremo varie colonie di microrganismi con forme e colori diversi. A questo punto si può prendere un'ansa sterile, un bastoncino alle cui estremità opposte sono presenti rispettivamente un'impugnatura e un anellino, toccare una specifica colonia e trasferirla su un'altra piastra dove otterremo una coltura pura, ovvero formata dalla progenie di un singolo microrganismo. Questo è il procedimento generale, che è stato effettuato per la prima volta da Koch nel 1881, data fondamentale per l'inizio degli studio dei singoli microrganismi, utili alla comprensione di fenomeni più complessi.

### **Causa della tubercolosi**



Nel 1882 Robert Koch, utilizzando questo metodo di isolamento dei microrganismi, riuscì a dimostrare che la tubercolosi è causata da uno specifico batterio. Quindi per primo riuscì a mettere in correlazione un microrganismo con lo sviluppo di una malattia. Da questa scoperta nel 1884 elabora quattro postulati usati per definire se un microrganismo è l'agente eziologico di una malattia oppure no (Hosainzadegan et al. 2020).

I quattro postulati sono:

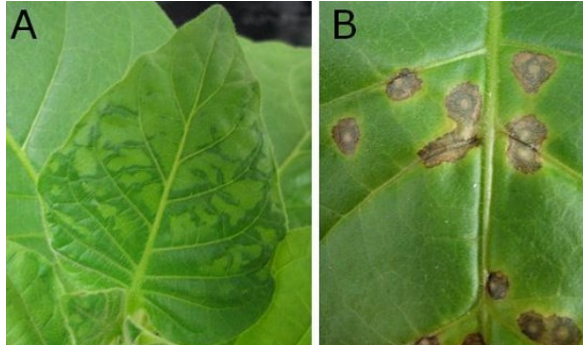
- 1) L'organismo sospetto patogeno deve ritrovarsi in tutti i casi di malattia ed essere assente in animali sani.
- 2) L'organismo sospetto deve poter crescere come coltura pura.
- 3) Cellule prelevate da una coltura pura dell'organismo sospetto devono indurre la malattia in animali sani.
- 4) L'organismo deve poter essere nuovamente isolato dall'animale e si deve poter dimostrare l'identità con l'originale, ovvero comparando le due colture pure, quella derivante dal primo animale malato e quella dal secondo, si deve poter dimostrare che contengono lo stesso microrganismo.

Questi postulati furono fondamentali perché al tempo non si sapeva che i microrganismi fossero agenti eziologici delle malattie. Oggi inoltre sappiamo che non tutti i patogeni seguono queste regole, ci sono molti batteri che sono sicuramente causa di determinate malattie e che non seguono i postulati di Koch, ad esempio la lebbra.

Riassumendo quindi, ciò che Koch fece fu: prendere il batterio, isolarlo in una coltura pura, inocularlo nel topo in modo che si ammalasse e infine dal topo risolarlo e generare di nuovo la stessa malattia.

## 2. VIRUS

Qualche anno dopo, alla fine dell'Ottocento, gli studiosi Iwanowski e Beijerinck formalizzarono in maniera migliore i principi di Pasteur studiando il virus del mosaicismo del tabacco. Esso



causa le macchie che si possono notare nella figura B e successivamente la morte della pianta. Nel tentativo di isolare il patogeno rilevarono l'esistenza di particelle infettive talmente piccole da passare attraverso i più potenti filtri dell'epoca, in grado di purificare le soluzioni da batteri e protozoi. Filtrata la soluzione, infatti, il liquido rimaneva contagioso, tanto che lo nominarono "contagium vivum fluidum" (fluido vivente contagioso). Successivamente si scoprì che il responsabile di questa malattia era un virus, quindi questa rappresenta la prima prova indiretta dell'esistenza dei virus (Dimmock et al. 2007).

Negli anni '40, infine, con l'avvento del microscopio elettronico fu effettivamente possibile visualizzare i virus (la cui struttura è evidenziata da particolari colorazioni). Da questo momento in avanti vennero e vengono tuttora scoperti moltissimi virus.

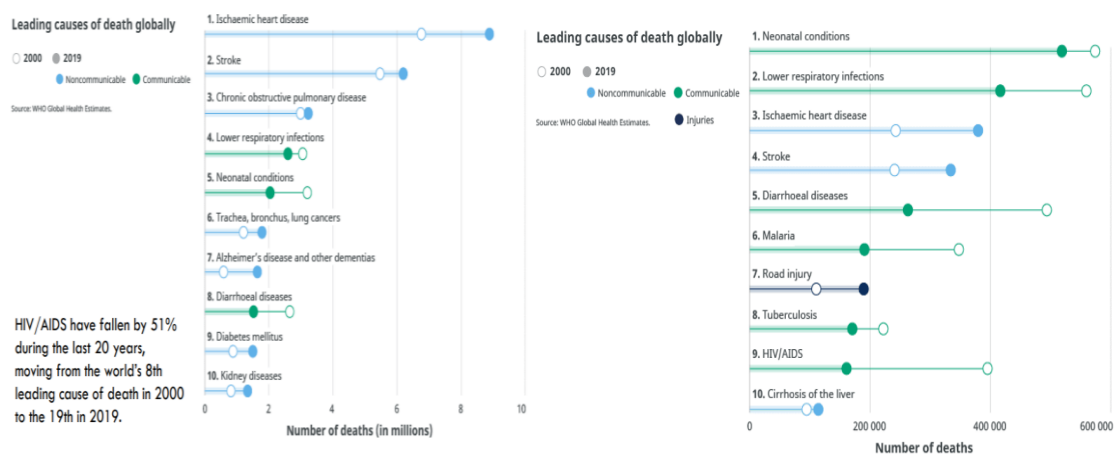
### Infezioni virali

I virus provocano patologie nell'uomo (ne sono noti centinaia) e in qualsiasi altro essere vivente, fino ai batteri che vengono attaccati dai batteriofagi. La peculiarità dei virus è che riescono a infettare qualsiasi tessuto nel corpo: non tutti i virus infettano qualsiasi tessuto, ma virus diversi prediligono tessuti diversi. I virus possono causare una grande varietà di sintomi a seconda del tessuto che colpiscono. Tuttavia virus

diversi possono causare sintomi simili e questo comporta una difficoltà nella diagnosi del virus responsabile della patologia in ambito clinico. La sintomatologia quindi dev'essere correlata a una serie di altre informazioni, in primis dalla epidemiologia, dalla storia del paziente e dagli esami di laboratorio.

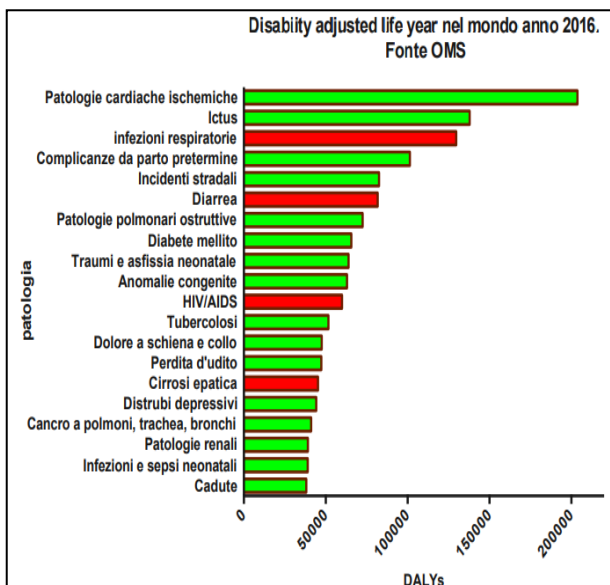
## Diffusione delle infezioni

Nel 2016 l'OMS ha stimato circa 2'000'000 di morti all'anno per effetto diretto di un'infezione virale in epoca pre-covid e si stima che alla fine della pandemia il numero reale sia circa 5-7 volte più grande. Ciò è dovuto al fatto che molte infezioni non sono diagnosticate a causa delle sopracitate difficoltà. Inoltre, in particolare nel caso di infezioni croniche, possono portare a morte del paziente per cause diverse dalla sintomatologia virale vera e propria. In altri casi, è difficile mettere in relazione l'infezione con il decesso perché tra i due può intercorrere un lungo periodo di tempo, anche di decine di anni. Un esempio è il cancro della cervice uterina causato da diversi tipi di papilloma virus, alcuni più cancerogeni di altri. Il virus di HPV può portare allo sviluppo di cancro alla cervice anche 10 o 20 anni dopo l'infezione primaria (questo rende difficile il mantenere un nesso di causalità tra infezione del virus e decesso del paziente).



I grafici in alto riassumono le principali cause di morte nel mondo. Anche in questo caso i dati sono da prendere con le pinze, però i pallini vuoti (relativi al 2000) e quelli pieni (relativi al 2019) suggeriscono le proporzioni tra le varie cause e i relativi trend. Nel grafico relativo all'intero mondo le prime posizioni sono occupate da problemi al sistema cardiovascolare. Le malattie infettive, che comprendono anche quelle non causate da virus, sono rappresentate in verde. Alla voce "neonatal conditions" in verde non si fa riferimento solamente alle infezioni, ma è colorata di verde poiché queste sono le più frequenti nella categoria. È importante notare come il trend delle malattie circolatorie sia opposto rispetto a quelle infettive, il cui impatto nei decessi diminuisce. Ne è un esempio l'HIV, che prima degli anni 2000 era tra le prime 10 cause di morte mentre ora non lo è più grazie ai nuovi farmaci.

La situazione cambia nei paesi a basso reddito, in cui le linee verdi sono preponderanti ed occupano le prime posizioni. Ciò lo si deve all'impossibilità di accedere ai farmaci e ai vaccini.



Quando si stima l'impatto di un'infezione in una qualsiasi popolazione, occorre considerare non solo i decessi, ma anche coloro i quali sono invalidati da virus, batteri o parassiti in diversa misura. A tal proposito è stato creato il parametro Disability Adjusted Life Year, che considera il numero di anni

che sono trascorsi in condizioni di disabilità di un individuo a causa di una qualsiasi patologia. Come si evince dal grafico a destra, anche in questo caso le malattie infettive (in rosso) sono piuttosto rappresentate.

## Generalità sui virus

Un virus (dal latino *vīrus*, “veleno”) è una un’entità biologica con caratteristiche di simbiote o parassita obbligato, in quanto si replica esclusivamente all'interno delle cellule degli organismi.

I virus possono infettare tutte le forme di vita, dagli animali, alle piante, ai microrganismi (compresi altri agenti infettanti come i batteri) e anche altri virus. Molte specie di virus convivono all'interno di sistemi viventi ospiti in modo simbiotico e gli individui di ogni specie animale, compreso l'uomo, ospitano normalmente un elevato numero di specie virali simbiotici, che formano una popolazione detta *viroma* (Dimmock et al. 2007).

I virus sono le particelle infettive più piccole, con un diametro compreso fra 18 e 600 nm. Il genoma dei virus consiste o di acido desossiribonucleico (DNA) o di acido ribonucleico (RNA) (Murray et al. 2021). Gli acidi nucleici virali necessari per la replicazione sono racchiusi in un guscio proteico con o senza una envelope lipidica. I virus una tipologia di parassiti, che necessitano di un ospite per riprodursi. la manifestazione clinica è dovuta al tipo di cellula infettata e alla risposta dell'ospite. sono in grado di infettare esseri umani e animali. L'infezione può portare alla rapida replicazione virale e distruzione della cellula oppure a una relazione cronica a lungo termine, con possibile integrazione delle informazioni genetiche virali nel genoma ospite (Shors 2008).

I virus non sono considerati esseri viventi a tutti gli effetti ma “esseri inerti”, che tuttavia si sono co-evoluti con le altre specie. I virus sono in grado di infettare tutti gli organismi (uomo, animali, piante, batteri e anche altri virus) e sono preponderanti in tutti gli ambienti. Esistono circa 100 milioni di tipi di virus nel nostro pianeta.

## Virus nell'uomo

Il nostro corpo è un complesso ecosistema composto da cellule, batteri, archea, parassiti e virus. Il numero dei virus all'interno del corpo umano (1 milione di miliardi circa) è superiore al numero di batteri (100.000 miliardi circa) che a sua volta supera il numero di cellule. Virus e batteri sono essenziali per la sopravvivenza. Le differenze tra individui non si limitano solamente a quelle genetiche, ma anche alle differenze tra i vari microbiomi e i viromi. Il 90% del viroma è costituito dal batteriofago CrAss-Phage e non è correlato a patologie (per ora). Nel nostro corpo l'infezione è costante, molteplice e nella maggior parte dei casi non è patologica. Si stima che ogni giorno 10-12 infezioni colpiscano il nostro organismo.

I virus necessitano di un ospite per moltiplicarsi, ma anche di passare da un ospite all'altro. Il processo può avvenire in molti modi: tramite un *vettore*, cioè un organismo intermedio mobile. La maggioranza dei virus ha però capacità di trasmettersi senza vettori. I virus influenzali ad esempio si diffondono direttamente da un ospite all'altro attraverso le dropets o la via aerea altri causano gastroenterite virale, sono trasmessi per via oro-fecale, vengono trasportati in luoghi esterni (come oggetti, alimenti o fonti d'acqua) tramite contatto diretto, e possono penetrare nel organismo tramite alimenti e bevande contaminate. L'HIV è uno dei numerosi virus trasmessi attraverso il contatto sessuale o dallo scambio di fluidi corporei. Alcuni virus sono in grado di infettare solo pochi ospiti, altri invece sono in grado di infettarne molti.

Negli animali, le infezioni da virus dannosi provocano una risposta immunitaria che solitamente elimina o comunque neutralizza il virus infettante.. Tuttavia, alcuni virus, come quelli che causano l'AIDS e l'epatite virale, sono in grado di eludere queste risposte immunitarie e provocano infezioni croniche.

Alla fine del 19° secolo, i virus vennero classificati secondo la loro infettività. Inizialmente i virus vennero coltivati solo nelle piante e negli animali. Nel 1906, Ross Granville Harrison introdusse un metodo per la coltivazione nella linfa, e, nel 1913, E. Steinhardt, C. Israeli, and R. A. Lambert utilizzarono questo metodo per allevare i virus destinati a diventare vaccini in frammenti di tessuto corneale di una cavia. Nel 1928,

HB Maitland e MC Maitland fecero moltiplicare i virus-vaccino in sospensioni di reni di galline. Il loro metodo incominciò a essere ampiamente adottato a partire dal 1950, quando il poliovirus venne coltivato su larga scala per la produzione del vaccino antipoliomielite.

Un'altra svolta arrivò nel 1931, quando il patologo statunitense Ernest William Goodpasture fece crescere il virus dell'influenza e molti altri virus nelle uova di galline fecondate. Nel 1949, John Franklin Enders, Thomas Weller e Frederick Robbins fecero crescere il virus della poliomielite in cellule in coltura su embrioni umani, il primo virus a essere coltivato senza l'uso di tessuti animali solidi o uova. Questo lavoro permise a Jonas Salk di realizzare un efficace vaccino antipolio che ebbe una risonanza mondiale.

Le prime immagini di virus sono state ottenute in seguito all'invenzione del microscopio elettronico nel 1931, grazie al lavoro degli ingegneri tedeschi Ernst Ruska e Max Knoll. Nel 1935, il biochimico e virologo americano Wendell Meredith Stanley analizzò il virus del mosaico del tabacco e dimostrò che era per la maggior parte costituito da proteine. Poco tempo dopo, fu possibile separare in questo virus le proteine dall'RNA. Il virus del mosaico del tabacco è stato il primo a essere cristallizzato e la sua struttura è stata conseguentemente analizzata nel dettaglio. Le prime immagini a raggi X di diffrazione del virus cristallizzato, furono ottenute da Bernal e Fankuchen nel 1941. Sulla base delle loro foto, Rosalind Franklin scoprì, nel 1955, la struttura completa del virus. Nello stesso anno, Heinz Fraenkel-Conrat e Robley Williams dimostrarono che il virus del mosaico del tabacco purificato e il suo rivestimento proteico sono in grado di assemblare da soli dei virus funzionali, suggerendo che questo semplice meccanismo è probabilmente stato il mezzo attraverso cui i virus vengono creati all'interno delle loro cellule ospiti.

La seconda metà del XX secolo è stato un periodo d'oro per lo studio dei virus, e buona parte delle circa 5 000 specie è stata scoperta nel corso di questi anni. Nel 1957 fu scoperto l'arteriviridae equino, la causa della diarrea virale bovina (una *pestivirus*). Nel 1963 Baruch Blumberg scoprì il virus dell'epatite B, e nel 1965, Howard Temin descrisse il primo retrovirus. La trascrittasi inversa, l'enzima che i

retrovirus utilizzano per fare copie di DNA del loro RNA, è stata descritta per la prima volta nel 1970, indipendentemente da Howard Martin Temin e da David Baltimore. Nel 1983, il gruppo guidato da Luc Montagnier, presso l'Istituto Pasteur in Francia, isolò per primo il retrovirus oggi chiamato HIV.

Esempi di infezioni virali: il raffreddore comune, l'influenza, la varicella e l'herpes labiale. Vi sono anche gravi condizioni, come AIDS, la malattia da virus Ebola, l'influenza aviaria, SARS, MERS, e il COVID-19 che sono causate da virus. La capacità relativa di un virus di causare una malattia è descritta nei termini della sua virulenza.

L'epidemiologia virale studia la trasmissione e le infezioni da virus negli esseri umani. La trasmissione di virus può essere verticale, cioè da madre a figlio, come per esempio il virus dell'epatite B e l'HIV, o orizzontale, cioè da persona a persona: durante un rapporto sessuale, come nel caso dell'HIV; trasfusione o con lo scambio di aghi, come nel caso dell'epatite C; secrezioni, che per esempio possono causare la trasmissione del virus di Epstein-Barr; il *norovirus* può trasmettersi con l'ingestione di cibo o acqua contaminati; il virus dell'influenza per via aerea; mentre insetti vettori, come le zanzare, trasmettono all'organismo ospite alcuni virus come quelli della febbre dengue e della malaria.

Il tasso o la velocità di trasmissione delle infezioni virali dipende da vari fattori che includono la densità della popolazione, il numero dei soggetti suscettibili (cioè quelli che non sono immuni), la qualità dell'assistenza sanitaria e il tempo (Garnett 2005). Quando un focolaio d'infezione provoca una percentuale alta di casi in una popolazione o in una regione si parla di epidemia. Se i focolai sono diffusamente distribuiti nel pianeta si parla di pandemia.

Tramite le conoscenze epidemiologiche si tenta di interrompere la catena delle infezioni durante le epidemie e le pandemie di malattie virali. Le misure di controllo utilizzate si basano sulla conoscenza delle modalità di trasmissione del virus. È fondamentale trovare la fonte o le fonti del focolaio in modo da identificare il virus, la cui catena di trasmissione può talvolta essere interrotta grazie a vaccini. Quando questi non sono disponibili, misure di igiene e di disinfezione possono essere rimedi



efficaci. Le persone infette possono essere isolate dal resto della comunità e quelle che sono state esposte al virus poste in quarantena. Le infezioni virali degli esseri umani e degli altri animali hanno periodi di incubazione che variano da pochi giorni a settimane e sono noti per la maggior parte delle infezioni. Con una piccola sovrapposizione, al termine del periodo di incubazione vi è il periodo di contagiosità, in cui un individuo infetto può trasmettere la malattia. Anche questo periodo è noto per molte infezioni virali e la conoscenza della durata di entrambi i periodi è importante nel controllo dei focolai.

### 3. PARASSITI

I parassiti sono i microbi più complessi. classificati come eucarioti, alcuni sono unicellulari e altri multicellulari. Essi possono avere dimensioni con un diametro di 1-2  $\mu\text{m}$  (comune ad alcuni batteri), raggiungere i 10  $\mu\text{m}$  in lunghezza, fino a quelle degli artropodi (insetti). Se si considerano le dimensioni di alcuni di questi parassiti, riesce difficile capire come tali siano stati classificati come microbi. Anche il loro ciclo vitale è complesso, con alcuni parassiti che stabiliscono una relazione permanente con gli esseri umani e altri che passano attraverso una serie di stadi di sviluppo in ospiti animali diversi. La diagnosi di una malattia parassitaria si basa sulla clinica anamnesi e sulla rilevazione del microorganismo. si oindaga con anamnesi spostamenti e alimentazione dato anche la loro caratteristica geografica le terapie per alcuni parassiti sono preseti, ma non per tutti, e lo sviluppo di resistenza agli agenti antiparassitari complica la prevenzione e il trattamento

## 4. FUNGHI

La struttura cellulare dei funghi è più complessa di quella dei batteri. Si tratta di organismi eucarioti contenenti un nucleo ben definito, mitocondri, complesso di Golgi e reticolo endoplasmatico. esistono sotto forma di organismi unicellulari (lieviti), caratterizzati da moltiplicazione asessuata, o filamentosi (muffe), caratterizzati da moltiplicazione asessuata e sessuata. Alcuni funghi si presentano sotto forma di muffa nell'ambiente e assumono una forma sferica nell'organismo a una temperatura di 37 °C. Si chiamano funghi dimorfi e comprendono organismi quali *Histoplasma*, *Blastomyces* e *Coccidioides*. Le infezioni di origine micotica comprendono infezioni benigne come alcune cutanee polmoniti con gravità variabile fino alla sepsi. La maggior parte dei funghi è controllata in maniera efficace dal sistema immunitario dell'ospite e può albergare all'interno dell'organismo umano per una vita, ma nell'ospite immunodepresso questi stessi funghi possono dare luogo allo sviluppo di patologie. La terapia antimicrobica mira a vie metaboliche e strutture uniche dei funghi, ma può essere tossica e richiede trattamenti a lungo termine.

## 5. BATTERI

I batteri hanno una struttura semplice. Sono organismi procarioti, ovvero semplici organismi unicellulari privi di membrana nucleare, mitocondri, apparato del Golgi o reticolo endoplasmatico, che si riproducono attraverso una divisione asexuata. La maggior parte dei batteri possiede o una parete cellulare Gram-positiva con uno strato spesso di peptidoglicani o una parete cellulare Gram-negativa con uno strato sottile di peptidoglicani e una membrana esterna di rivestimento. I batteri come il *Mycobacterium tuberculosis* possiedono pareti cellulari più complesse, mentre altri sono privi di questa struttura parietale cellulare e compensano la carenza sopravvivendo esclusivamente all'interno di cellule ospite oppure in ambienti ipertonici. La classificazione primaria dei batteri si basa sulle dimensioni (da 1 a 20  $\mu\text{m}$  o più grandi), sulla forma (sfere, bastoncelli e spirali) e sull'organizzazione spaziale (unicellulari, a catene e a cluster) delle cellule, mentre la classificazione definitiva dipende dall'analisi delle loro proprietà fenotipiche e genotipiche. L'uomo vive in un mondo microbico, fatto di microbi.

## 6. DEFINIZIONE DI VIRULENZA

La virulenza è un concetto fondamentale in medicina e biologia e si definisce come il grado di patogenicità di un patogeno,

ossia la capacità di un agente patogeno, di causare malattie nell'organismo ospite. La virulenza è una caratteristica intrinseca dei patogeni e può variare da ceppo a ceppo e da specie a specie.

Quando parliamo di virulenza vanno considerati i seguenti concetti.

Quali sono i Meccanismi di virulenza? I patogeni sviluppano una serie di meccanismi di virulenza per infettare l'ospite ( capacità di aderire alle cellule ospiti, la produzione di tossine, la capacità di evitare il sistema immunitario inoltre

1. La virulenza è variabile: all'interno di una specie, esistono spesso ceppi con diversi livelli di virulenza. Alcuni possono essere altamente virulenti, causando malattie evidenti e /o gravi, mentre altri possono essere meno virulenti o avirulenti e non causare malattie o attenuati e causare malattie più lievi o addirittura patologie con soggetti infetti ma solo asintomatici.
2. La virulenza è influenzata dai fattori dell'ospite: Gli individui immunodepressi o con morbidità croniche o preesistenti possono essere più suscettibili alle infezioni, altri sono l'età, le condizioni generali, la precedente immunità al patogeno, i, patrimonio genetico
3. La virulenza è una proprietà relativa che dipende non solo dai fattori dell'ospite ma anche dalla dose infettante, dalla modalità di infezione.
4. La virulenza evolve: nel corso del tempo, gli agenti patogeni possono evolversi per diventare più o meno virulenti. Questa evoluzione può essere influenzata da una serie di fattori, tra cui quelli ambientali, immunitari dell'ospite, le mutazioni genetiche e i meccanismi di trasmissione.

5. La virulenza è fondamentale per la clinica medica: tenerla in considerazione serve per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento delle malattie infettive. Gli agenti patogeni altamente virulenti in associazione ad altri fattori possono determinare esiti clinici più gravi.

Quindi la virulenza è un aspetto cruciale nell'ecologia delle malattie infettive e nella pratica medica. La sua comprensione permette a identificare e gestire meglio le infezioni, a sviluppare strategie di prevenzione e a monitorare l'evoluzione degli agenti patogeni nel corso del tempo.

## 7. EVOLUZIONE DELLA VIRULENZA

L'evoluzione della virulenza è un fenomeno biologico di grande importanza nel mondo della microbiologia e della medicina (Ewald 2003). Essa si riferisce alla misura della capacità dei patogeni, come batteri, virus, funghi e parassiti, di infliggere lesioni all'ospite e provocare malattia. È stato argomento di studio per molti decenni anche se la comunità medica sembra riprendere interesse in caso di una nuova epidemia o pandemia, poiché influisce direttamente sulla salute umana. L'evoluzione della virulenza contiene in sé il concetto di selezione naturale, un principio cardine della teoria dell'evoluzione di Darwin che spiega che i patogeni che sono in grado di infettare e causare malattie gravi hanno maggiori probabilità di sopravvivere e trasmettersi rispetto a quelli meno virulenti. Questo perché la capacità di un patogeno di riprodursi all'interno dell'ospite e di diffondersi ad altri ospiti è una chiave per la sua sopravvivenza e la sua propagazione.

Un aspetto fondamentale dell'evoluzione è il fatto che tutti i processi evolutivi avvengono secondo delle leggi consolidate. Secondo Darwin la diversità tra gli esseri viventi è data dalla teoria della selezione naturale. Il principio alla base di questa teoria postula che i processi evolutivi siano legati al verificarsi di mutazioni, alcune delle quali possono conferire vantaggi. Solo le mutazioni che conferiscono un vantaggio adattativo rimarranno e consentiranno il passo evolutivo permettendo alla specie di adattarsi meglio all'ambiente.

Un ulteriore esempio della selezione darwiniana è il coronavirus, il quale possiede diverse varianti. In particolare, una delle varianti più recenti (Omicron) si è adattata diventando meno letale ma molto più infettiva e questo permette al virus di diffondersi con maggiore facilità (Moxon 2011). La teoria di Darwin si basa sul concetto di fitness, ovvero la capacità di adattamento, e di selezione (Stamencovic 2022). Questi due fenomeni controllano il principio della diversificazione degli organismi. Le mutazioni che determinano questa variabilità sono casuali anche se talvolta possono riguardare alcune regioni con probabilità maggiore, ad esempio le proteine

spike del coronavirus. Le mutazioni che non favoriscono l'adattamento dell'organismo all'ambiente verranno eliminate, perché l'organismo avrà meno probabilità di trasmetterle alle generazioni successive. Soltanto le mutazioni in grado di garantire una migliore fitness si fisseranno permettendo il passaggio evolutivo (Visher et al. 2021).

L'evoluzione della virulenza è un processo dinamico che coinvolge i microrganismi e gli ospiti in una continua interazione nel corso del tempo. Questo processo è influenzato da una serie di fattori biologici, ambientali e genetici, immunitari ed è fondamentale per la comprensione e il controllo delle malattie infettive.

Alcuni punti chiave dell'evoluzione della virulenza:

- Selezione naturale. La virulenza è soggetta alla selezione naturale, basata sulla teoria dell'evoluzione di Charles Darwin. I patogeni possono evolversi per diventare più o meno virulenti in risposta alle pressioni selettive (Diard et al. 2017).
- Coevoluzione ospite-patogeno. L'evoluzione della virulenza va di pari passo con l'evoluzione delle risposte del sistema immunitario. Si tratta di una dinamica in cui da una parte il patogeno sviluppa capacità per eludere il sistema immunitario e dall'altra il sistema immunitario e le terapie o le strategie mediche vengono potenziate contro di esso.
- Ruolo dell' ambiente: L'evoluzione della virulenza è influenzata anche da fattori ambientali. Cambiamenti come variazioni climatiche o modifiche negli ecosistemi, possono influenzare la diffusione e la virulenza dei patogeni. Ad esempio, i climi più caldi possono estendere l'habitat di alcune specie vettoriali, come zanzare o zecche, con conseguente diffusione di malattie trasmesse da vettori.
- Ruolo delle mutazioni genetiche: Le mutazioni genetiche nei patogeni sono una componente fondamentale dell'evoluzione della virulenza. Queste mutazioni possono verificarsi spontaneamente nel corso del ciclo di vita di un patogeno o in risposta all'ambiente o a trattamenti e terapie mediche. Le mutazioni possono influenzare



direttamente la virulenza, ad esempio, aumentando la capacità del patogeno di aderire alle cellule ospiti o di eludere il sistema immunitario

- **Resistenza agli antimicrobici:** Uno dei fenomeni più preoccupanti correlati all'evoluzione della virulenza è la resistenza antimicrobici, l'epidemia dell'era moderna. L'uso smodato e inappropriato di antibiotici e altri farmaci antimicrobici ha creato pressioni selettive sui patogeni, dando luogo alla problematica della resistenza. Questo è un grave problema e una grande sfida per la medicina e la sanità pubblica, poiché rende più difficile il trattamento delle infezioni e può aumentare la gravità delle malattie e gli esiti (Davies et al. 2010).
- **Strategie di controllo e prevenzione:** L'evoluzione della virulenza svolge un ruolo cardine nello sviluppo di strategie di controllo gestione e prevenzione delle malattie infettive come la Vaccinazione. Sviluppare vaccini mirati contro patogeni virulenti è uno dei modi più efficaci per la prevenzione. La vaccinazione stimola una risposta immunitaria protettiva.

Il microbiologo statunitense Joshua Lederberg, premio Nobel per la Medicina nel 1958, pubblicava nel lontano 1988 un articolo illuminante dal titolo "La pandemia come fenomeno evolutivo naturale" in cui sottolineava che i meccanismi evolutivi dell'evoluzione della virulenza dimostrano ciò che la storia stessa dimostra, ovvero che la virulenza di una qualsiasi malattia infettiva, esistente o futura, non evolve necessariamente verso una forma meno aggressiva, perché ciò dipende, come già accennato, da una molteplicità di variabili che possono determinare anche un'evoluzione verso forme molto più aggressive. Scrive Lederberg:

"Siamo compiacenti nel credere che la natura sia benigna; siamo arroganti nell'affermare che abbiamo i mezzi per escluderci dalla concorrenza. Ma i nostri principali concorrenti per il dominio, al di fuori della nostra stessa specie, sono i microbi: virus, batteri e parassiti. Rimangono una minaccia interminabile per la nostra sopravvivenza" (Lederberg 1988).

Infine, il biologo evoluzionista Paul Ewald, nel suo seminale *Evolution of Infectious Diseases* del 1993, ha chiarito definitivamente la molteplicità di meccanismi per cui la virulenza è un fattore che può percorrere strade diverse e non necessariamente quello di una sua diminuzione fino a una convivenza pacifica con la nostra specie.

## **8. DISCUSSIONE. L'EVOLUZIONE DELLA VIRULENZA NELLE EPIDEMIE DELLA STORIA**

L'evoluzione della virulenza dei microorganismi rappresenta un capitolo estremamente affascinante e istruttivo della storia della medicina e della biologia e non può essere compreso appieno senza un'adeguata concettualizzazione evolucionistica. Una storia così concepita non potrà che essere fondamentale anche per affrontare le future minacce epidemiche che inevitabilmente incombono sulla popolazione umana.

Nel corso dei secoli, l'umanità ha lottato contro una serie di epidemie mettendo in atto diverse misure efficaci, come l'isolamento e la quarantena, ben prima della comprensione della natura delle malattie infettive e dell'evoluzione della virulenza. La storia, come vedremo, ci dimostra esattamente ciò che prevede il modello evolutivo. Alcune malattie infettive tendono a mantenere stabile un livello di virulenza particolarmente alto, cioè che può implicare un alto tasso di mortalità per l'ospite, e possono essere sconfitte solo da un intervento umano particolarmente efficace. Altre, invece, si sono evolutive verso una forma sempre meno virulenta, stabilendo un equilibrio quasi del tutto pacifico con l'ospite. In quest'ultimo caso, ciò è dovuto principalmente alle caratteristiche biologiche ed ecologiche della malattia infettiva, ma può anche essere favorito dall'intervento umano.

Di per certo, fra uomo e microorganismi esiste una "ininterrotta corsa agli armamenti" secondo la quale ospiti (esseri umani) e parassiti (microorganismi) elaborano continuamente strategie di difesa, di attacco e contromisure gli uni nei confronti dell'altro (Randolph Nesse, George Williams. Perché ci ammaliamo. Come la medicina evolucionistica può cambiare la nostra vita. Einaudi 1999). La lotta umana contro i microorganismi, inoltre, non è destinata a terminare vittoriosamente, perlomeno in tempi brevi, perché, da un punto di vista evolucionistico, i microorganismi hanno il vantaggio di riprodursi molto più velocemente e di avere a disposizione, perciò, una variabilità genetica pressoché

immediata per evolvere e modellare contromosse inedite di fronte a ogni nostra nuova difesa, sia a livello biologico-immunitario che tecnologico in senso ampio (igiene, farmaci, vaccini).

Nel testo che segue tenteremo di andare indietro nel tempo, esaminando dati e documenti a disposizione, per osservare il modo in cui la virulenza dei patogeni si è evoluta e quali lezioni possiamo trarre dal passato con l'aiuto della biologia evoluzionistica.

### **Le malattie infettive**

Le malattie infettive sono un gruppo di patologie causate da microrganismi come batteri, virus, funghi o parassiti che entrano nel corpo umano e provocano una reazione del sistema immunitario. Queste malattie si diffondono principalmente attraverso il contatto diretto o indiretto tra individui, ma possono anche essere trasmesse attraverso alimenti contaminati, acqua o vettori come insetti (Taylor et al. 2001; Bennet et al. 2019).

Per definire l'andamento delle malattie infettive disponiamo di tre termini, due dei quali di origine classica, elaborati presso la scuola ippocratica del 5° secolo a.C.: endemico, epidemico e pandemico. Le malattie endemiche sono quelle costantemente presenti in una popolazione, che Ippocrate riteneva dipendessero dal suo specifico stile di vita, o dalle caratteristiche fisiche del luogo di appartenenza. Un tipico esempio di questo tipo di malattie infettive, storicamente, è stato quello della malaria, che, in quanto trasmessa dalle zanzare, risultava endemica nelle zone paludose o caratterizzate dalla presenza di acque stagnanti, dove appunto si riproduceva il genere delle anofele che costituiscono il vettore della malattia. Le malattie epidemiche, invece, sono quelle che si diffondono improvvisamente e velocemente in tutta una popolazione, senza particolari distinzioni fra gli individui secondo età, sesso e condizione sociale. Per questa caratteristica Ippocrate – e la medicina occidentale fino all'introduzione della teoria dei germi, come citato sopra – riteneva che le malattie epidemiche fossero trasmesse dall'aria, perché è ciò che

tutti indistintamente respirano. Infine, il termine pandemico è di origine più recente, probabilmente coniato nel 20° secolo, e si riferisce alle malattie infettive che si diffondono velocemente fra popolazioni e stati diversi, fino a raggiungere un'estensione vastissima, potenzialmente a livello mondiale.

Una caratteristica distintiva delle malattie infettive è la loro capacità di diffondersi da una persona infetta a una sana, spesso creando epidemie che possono tramutarsi in pandemie se non gestite adeguatamente. La diffusione di malattie infettive è influenzata da vari fattori, tra cui il tasso di contagio del patogeno, la densità di popolazione, i vettori, le condizioni igieniche e la disponibilità di vaccini o trattamenti efficaci.

I sintomi delle malattie infettive possono variare ampiamente. Alcune malattie infettive possono portare gravi conseguenze o persino alla morte, mentre altre possono essere lievi o asintomatiche.

La prevenzione delle malattie infettive è di fondamentale importanza e può essere raggiunta attraverso diverse strategie, tra cui la vaccinazione, il miglioramento delle condizioni igieniche – inclusa la gestione della diffusione dei vettori (come i ratti per la peste e le zanzare anofele per la malaria) – la quarantena dei casi infetti, il trattamento tempestivo e l'educazione sulla salute pubblica. La ricerca scientifica ha svolto un ruolo cruciale nello sviluppo di farmaci antivirali e antibiotici, nonché nella creazione di vaccini efficaci contro molte malattie infettive.

Esse sono una categoria di patologie causate da microrganismi che possono diffondersi rapidamente e avere un impatto significativo sulla salute pubblica. La comprensione dei meccanismi di trasmissione, la prevenzione e il trattamento di queste malattie sono fondamentali per preservare la salute e il benessere delle popolazioni in tutto il mondo.

Le origini delle malattie infettive sono intrinsecamente legate all'evoluzione stessa della vita sulla Terra.

## **Evoluzione delle malattie infettive**

L'evoluzione delle malattie infettive è una storia lunga e complessa che abbraccia l'intera storia dell'umanità. Queste malattie hanno afflitto le popolazioni umane sin dall'alba della civiltà, e il loro impatto sulla salute e sulla storia della società è stato profondo (Cunha Ujvari 2012).

La storia delle malattie infettive può essere suddivisa secondo le principali periodizzazioni della storia umana.

1. Preistoria e Antichità. Nelle epoche preistoriche e antiche, le cause delle malattie infettive erano in gran parte sconosciute. Le persone spesso attribuivano queste malattie a forze divine o malefiche. Epidemie mortali come la peste, la lebbra e la tubercolosi hanno segnato le prime civiltà, causando devastazione tra le popolazioni. Le misure preventive e i trattamenti erano basati su credenze culturali e rimedi naturali.
2. Medioevo. Durante il Medioevo, l'ignoranza delle cause delle malattie infettive portò a timori diffusi e superstizioni. La peste nera, che fu causata dal batterio *Yersinia pestis*, decimò la popolazione europea nel 14° secolo, ma continuò a imperversare ciclicamente fino almeno al 17° secolo. Durante questo periodo, la medicina era limitata e spesso inefficace nel trattare queste malattie.
3. Rinascimento. Con l'avanzare della conoscenza scientifica nel Rinascimento, emersero le prime teorie scientifiche sulle malattie infettive. Tuttavia, la vera comprensione delle cause infettive non si sviluppò appieno fino al XIX secolo. I progressi nell'anatomia, nella microbiologia e nella scienza medica cominciarono a gettare luce sulle radici delle malattie.
4. 19° e 20° secolo. Il 19° secolo fu un periodo di rivoluzione nella comprensione delle malattie infettive. I microbiologi come Louis Pasteur e Robert Koch identificarono batteri specifici come agenti causali di molte malattie. Lo sviluppo di vaccini e antibiotici, come il vaccino antivaiole e la penicillina, ha segnato una svolta cruciale nella prevenzione e nel trattamento delle malattie infettive.
5. Era Moderna. Nel 20° secolo, la vaccinazione di massa e il miglioramento delle condizioni igieniche hanno contribuito a ridurre notevolmente la prevalenza delle malattie infettive in molte parti del

mondo. Tuttavia, l'evoluzione continua dei patogeni e l'interazione tra l'umanità, l'ambiente e la globalizzazione hanno portato a nuove sfide. Emergenze come l'HIV/AIDS, l'influenza aviaria e le epidemie di malattie zoonotiche sottolineano l'importanza della sorveglianza e della ricerca continua. Il 20° secolo ha visto progressi straordinari nella prevenzione e nel controllo delle malattie infettive. L'introduzione del vaccino ha contribuito a debellare malattie come la poliomielite e il vaiolo. Gli antibiotici, come la penicillina, hanno rivoluzionato il trattamento infezioni delle batteriche.

6. 21° secolo: Nonostante i progressi, le malattie infettive rimangono una sfida significativa. Emergenze come l'HIV/AIDS, l'Ebola e la pandemia di COVID-19 hanno dimostrato quanto sia importante il monitoraggio costante, la ricerca scientifica e la cooperazione internazionale nel controllo delle epidemie (Ochani et al. 2021).

### **Transizioni epidemiologiche**

Allo stesso modo, la storia umana può essere suddivisa secondo le cosiddette “transizioni epidemiologiche”. Diverse epoche sono state caratterizzate dalla minore o maggiore frequenza di determinate malattie. L'insieme delle malattie presenti in una popolazione in un determinato periodo, in cui la frequenza di ogni malattia dipende dalle altre malattie o da fattori ambientali, viene definito col termine di “patocenosi” (Grmek 1995). Nel corso della storia umana si sono verificati alcuni drammatici cambiamenti di patocenosi che vengono definiti come “transizioni epidemiologiche”.

Ogni grande epoca della storia umana è stata caratterizzata dalla presenza di malattie specifiche, in stretta relazione con l'ambiente in cui l'uomo ha vissuto e che egli stesso ha modellato. La storia umana, dal punto di vista delle transizioni epidemiologiche, cioè dai cambiamenti delle malattie dominanti nel corso del tempo, può essere divisa in quattro grandi periodi.

1) **Preistoria.** In questa epoca le malattie infettive acute erano, probabilmente, piuttosto rare, per via del fatto che le popolazioni erano costituite da piccoli gruppi di individui in cui l'eventuale presenza di un virus o batterio eccessivamente aggressivo avrebbe determinato, in breve tempo, la scomparsa della popolazione stessa e, con ciò, la propria stessa autoestinzione. Allo stesso modo, anche i tumori erano probabilmente piuttosto rari. Ciò era dovuto sia all'assenza di fattori ambientali tossici come l'inquinamento, sia perché l'aspettativa di vita era piuttosto bassa (20-30 anni) e non permetteva lo sviluppo della patologia. Le malattie che erano più frequenti a causa dell'ambiente e dello stile di vita dell'uomo preistorico erano le malattie parassitarie (come il verme solitario), caratterizzate da una relazione cronica tra parassita e ospite.

2) **Antichità-epoca moderna.** Tale lungo periodo è stato caratterizzato dall'invenzione dell'agricoltura, dell'allevamento e dalla nascita delle città. L'allevamento ha determinato la trasmissione all'uomo di alcune malattie infettive tipiche degli animali (dette zoonosi), questo è avvenuto a causa di uno stretto contatto uomo-animale che ha portato all'adattamento di patogeni animali anche alla specie umana. Il salto di una malattia infettiva da una specie ad un'altra è tecnicamente definito col termine anglosassone spillover. Le malattie infettive più gravi e maggiormente diffuse in questo lungo periodo sono state la peste, il tifo, la sifilide, la tubercolosi, il vaiolo, il colera e la poliomielite. L'aggregazione di gruppi umani densamente popolati nelle città e nelle metropoli, inoltre, ha favorito la diffusione di malattie infettive trasmissibili da un individuo all'altro.

3) **Epoca industriale.** In tale periodo si assiste a un progressivo declino delle malattie infettive acute grazie alle vaccinazioni, fondamentali per il miglioramento della salute e dell'aspettativa di vita dell'uomo, e a miglioramenti dell'igiene delle popolazioni, come, per esempio, l'uso di fognature e di acque potabili non contaminate con agenti infettivi come quello, tipico, del colera. L'aumento dell'aspettativa di vita ha provocato di conseguenza un incremento delle malattie correlate alla vecchiaia, con una maggior incidenza di cancro, di demenze senili e di Alzheimer. In quest'epoca si sono imposti anche diversi tipi di malattie metaboliche, come diabete e obesità. Ciò in parte perché l'organismo umano è ancora



adattato alle condizioni “igieniche” e “dietetiche” della preistoria, visto che si tratta del periodo più lungo nel quale la nostra specie ha vissuto, mentre la nascita della civiltà – con tutti i cambiamenti ecologico-ambientali che ha comportato – è un evento ancora troppo recente, da un punto di vista evolutivistico, per aver permesso la modellazione di adattamenti umani specifici a questo nuovo ambiente. Il nostro metabolismo, infatti, non è ancora adattato allo stile di vita odierno e ai cibi industriali contenenti una grande quantità di zuccheri, ma rimane ancora in gran parte lo stesso dell’età della pietra, un’età caratterizzata, dal punto di vista dietetico, da scarse risorse alimentari e quasi totale assenza di zuccheri. Il nostro metabolismo, inoltre, si è adattato a brevi periodi di abbondanza – dovuti, per esempio, alla cattura di un qualche grosso animale che permetteva un’assunzione breve, ma massiccia, di proteine – alternati a lunghi periodi di digiuno o di scarsità di risorse alimentari. Il metabolismo umano, quindi, quando viene introdotto cibo in grandi quantità, tende a immagazzinare riserve di grasso in vista dei periodi di carestia. Per questo motivo, è stato definito come un metabolismo determinato da un “thrifty genotype”, cioè da un “genotipo parsimonioso”. Tale caratteristica, a causa del cambiamento di stile di vita delle società industriali, ha causato un forte aumento della frequenza di malattie metaboliche come obesità e diabete. Questo fenomeno si osserva in particolare nei paesi occidentali, dove questo stile di vita è stato introdotto da circa una generazione e ha comportato la nascita di un’epidemia di obesità.

Nell’epoca industriale anche le malattie autoimmuni hanno aumentato la loro frequenza rispetto al passato. Ciò è in parte dovuto al fatto che il nostro sistema immunitario è il medesimo che aveva l’uomo preistorico, abituato allo “sporco”, dove con sporco si intende lo sporco non industriale, ma naturale, della terra. Per svilupparsi completamente, esso ha bisogno di entrare a contatto con germi, batteri e virus, ed essendo l’epoca industriale caratterizzata da ambienti eccessivamente asettici da questo punto di vista, ciò causa l’insorgenza e la grande frequenza di malattie autoimmuni, come le allergie.

4) **Epoca post-industriale.** L’epoca contemporanea, che si può definire, appunto, come post-industriale, continua ad essere caratterizzata da

un'altra frequenza delle malattie della vecchiaia, di malattie metaboliche e autoimmuni, ma anche dal ritorno delle malattie infettive, in questo caso antibiotico-resistenti, come la tubercolosi. Queste malattie possono essere definite, almeno in parte, "iatrogene", cioè causate dalla medicina stessa, infatti sono correlate all'uso massiccio degli antibiotici tipico della medicina contemporanea. Inoltre, l'erosione dei terrore selvaggi e il conseguente contatto con specie selvatiche favorisce nuovi spillover, come dimostrato drammaticamente dalla recente pandemia di COVID-19. Infine, si può citare anche il declino nelle vaccinazioni a causa di movimenti culturali contrari a questa procedura medica che hanno l'effetto di determinare una ricomparsa di malattie infettive un tempo sotto controllo. Un caso esemplare è quello del morbillo (Siani 2019).

### **Alcune delle maggiori malattie infettive nella storia**

Le malattie infettive attraverso la storia umana riflette non solo la comprensione scientifica crescente, ma anche l'impatto delle malattie sulla società e la salute pubblica. Nonostante i notevoli progressi nella prevenzione e nel trattamento, il controllo delle malattie infettive rimane una sfida costante e un obiettivo cruciale per la medicina e la scienza moderna (Kenny 2021).

Le prime malattie infettive nella storia dell'umanità risalgono a tempi antichi e hanno avuto un impatto significativo sulle società primitive. Sebbene la comprensione scientifica delle malattie infettive fosse limitata in quei tempi, le prove storiche e archeologiche ci permettono di ricostruire alcune delle prime malattie documentate.

1. **Tubercolosi (circa 9.000 anni fa):** La tubercolosi è una delle malattie infettive più antiche conosciute dall'umanità. Le prove archeologiche suggeriscono che i resti scheletrici di individui appartenenti a culture preistoriche mostrano segni di infezione da tubercolosi. Questa malattia, causata dal batterio *Mycobacterium*

tuberculosis, è stata una compagna costante delle popolazioni umane per millenni.

2. **Lebbra (circa 4.000 anni fa):** La lebbra è un'altra malattia antica che ha afflitto le società antiche. La lebbra è causata dal batterio *Mycobacterium leprae*. Documenti storici, come il Codice di Hammurabi, contengono disposizioni che riguardano la quarantena e l'isolamento degli individui affetti da lebbra, dimostrando la conoscenza e la preoccupazione di questa malattia nel passato.
3. **Peste (periodo antico):** L'antica peste è menzionata in molte antiche fonti storiche, inclusi testi cuneiformi babilonesi e papiri egizi. Queste epidemie di peste potrebbero essere state causate dal batterio *Yersinia pestis*, lo stesso patogeno responsabile della Peste Nera nel XIV secolo. La peste antica ha avuto un impatto devastante su molte civiltà antiche (Benedictow 1994).
4. **Varicella (Antica Cina):** La varicella, comunemente nota come la varicella, è una malattia virale che ha una lunga storia. I primi riferimenti scritti della varicella risalgono all'antica Cina, dove è stato descritto nel IV secolo aC. La varicella è causata dal virus varicella-zoster ed è stata una malattia comune nei bambini.
5. **Malaria (antichità):** La malaria è un'altra malattia che ha afflitto l'umanità fin dai tempi antichi. Le prove archeologiche mostrano segni di malaria in antichi resti umani e moschei costruiti nell'antichità, come la Moschea di Ibn Tulun al Cairo, avevano cisterne d'acqua progettate per impedire la proliferazione delle zanzare vettori della malaria.

Queste prime malattie infettive nella storia dell'umanità hanno avuto un impatto significativo sulla vita e sulla salute delle popolazioni antiche. Sebbene la comprensione delle cause e dei meccanismi di queste malattie fosse limitata nel passato, esse hanno influenzato la cultura, la

società e la storia delle civiltà antiche. Con il passare del tempo, l'umanità ha compreso meglio queste malattie e ha sviluppato strategie per prevenirle e trattarle, rappresentando un importante capitolo nell'evoluzione della medicina e della scienza medica.

È difficile determinare con certezza quale sia stata la prima malattia infettiva a comparire nella storia dell'umanità, poiché non ci sono scritte o prove archeologiche dirette che risalgano a così tanto tempo fa. Tuttavia, gli studi suggeriscono che le malattie infettive abbiano afflitto gli esseri umani sin dai primi tempi della loro esistenza. Le prime malattie infettive probabilmente includono patologie come infezioni batteriche, virali e parassitarie.

Alcuni ricercatori ritengono che le infezioni parassitarie, come i vermi intestinali, siano tra le prime malattie infettive a comparire nella storia umana. Questi parassiti si diffonderebbero attraverso l'acqua contaminata o il consumo di carne cruda o poco cotta. Inoltre, infezioni batteriche come la tubercolosi potrebbero essere state presenti fin dai primi insediamenti umani, come dimostrato da prove archeologiche.

La malaria è un'altra malattia infettiva che ha una lunga storia e potrebbe essere stata presente in molte parti del mondo antico a causa delle zanzare vettori. Tuttavia, anche questa è solo una teoria, poiché non esistono prove dirette che dimostrino l'origine esatta o la cronologia delle prime malattie infettive nell'umanità.

In sintesi, la comparsa delle prime malattie infettive nell'umanità è avvolta nel mistero a causa della mancanza di documentazione scritta o prove archeologiche dirette. Tuttavia, è probabile che le malattie infettive abbiano afflitto gli esseri umani fin dai loro primi giorni sulla Terra, e la loro storia è stata intricata con quella della nostra specie fin dall'inizio.

## **TUBERCOLOSI**

I primi reperti di tubercolosi nella storia umana risalgono a migliaia di anni fa e sono documentati attraverso prove archeologiche e riferimenti storici. La tubercolosi è una malattia infettiva causata dal batterio *Mycobacterium*

tuberculosis ed è stata una compagna costante delle popolazioni umane per gran parte della storia. Ecco un testo storico medico che esplora i primi reperti di tubercolosi nella storia:

#### La Tubercolosi nei Tempi Antichi:

La tubercolosi, spesso chiamata "consunzione" o "malattia dei polmoni", è una delle malattie infettive più antiche conosciute dall'umanità. Le prime prove di tubercolosi risalgono a millenni fa e sono state trovate in resti scheletrici di individui vissuti in diverse parti del mondo. Queste prove archeologiche indicano che la tubercolosi è stata presente tra le popolazioni umane fin dai tempi antichi.

#### Evidenze Archeologiche:

Tra i reperti archeologici più noti, ci sono i resti di individui dell'antico Egitto che mostrano segni di tubercolosi. L'infezione da tubercolosi può essere riconosciuta da lesioni ossee caratteristiche, noti come "tubercolosi vertebrali" o "gibbosità di Pott", che sono state osservate in mummie egizie. Queste scoperte suggeriscono che la malattia era presente in questa regione almeno nel 2.400 Ac

#### Riferimenti Storici:

Le prime descrizioni scritte della tubercolosi risalgono all'antichità. I testi medici dell'antica Grecia, come l'Ippocratico "Sulla Malattia Sacra," fanno riferimento a una malattia che potrebbe essere stata la tubercolosi. Questa malattia era spesso associata a sintomi come tosse, febbre, debolezza e perdita di peso, tutti sintomi tipici della tubercolosi. Nonostante l'antica consapevolezza della tubercolosi, la comprensione della malattia, delle sue cause e dei modi per prevenirla è progredita lentamente nel corso dei secoli. Solo nel XIX secolo, con l'avanzamento della microbiologia, è stato possibile identificare il batterio *Mycobacterium tuberculosis* come l'agente causale della malattia.

#### Implicazioni Storiche e Contemporanee:

La tubercolosi ha avuto un impatto significativo sulla storia delle società umane. È stata spesso associata a sofferenze, stigmatizzazione e morte, influenzando la cultura, l'arte e la letteratura. Anche oggi, la tubercolosi rimane un importante problema di salute pubblico in molte parti del mondo, e la sua storia ci ricorda l'importanza della ricerca scientifica e dell'accesso a una cura efficace per combattere le malattie infettive.

In conclusione, la tubercolosi è una delle malattie infettive più antiche conosciute dalla storia umana, documentata attraverso prove archeologiche e riferimenti storici. La sua evoluzione nella comprensione e nella gestione riflette l'evoluzione della medicina nel corso dei secoli.

## **LEBBRA**

La lebbra, nota anche come malattia di Hansen, è una delle malattie infettive più antiche conosciute nell'umanità. Le prime manifestazioni di lebbra nella storia risalgono a migliaia di anni fa e sono state documentate attraverso testimonianze archeologiche e testi storici. Ecco un testo storico medico che esplora le prime manifestazioni della lebbra nella storia

La Lebbra nei Tempi Antichi:

La lebbra è una malattia infettiva cronica causata dal batterio *Mycobacterium leprae* (o *Mycobacterium lepromatosis*). La sua storia è intricata con quella delle civiltà umane antiche. Le prime prove di lebbra risalgono a millenni fa, e la malattia è stata documentata in diverse culture in tutto il mondo.

Evidenze Archeologiche: Le prove archeologiche mostrano che la lebbra era presente in molte civiltà antiche. I resti scheletrici di individui con segni caratteristici di lebbra, come deformità craniche, erosioni ossee e danni alle articolazioni, sono stati scoperti in siti archeologici in India, Egitto, Grecia, Cina e altre regioni del mondo.

**Riferimenti Storici:** La lebbra è stata menzionata in vari testi storici antichi. Ad esempio, la Bibbia contiene riferimenti alla lebbra nel Vecchio Testamento, e antichi testi indiani, come il Manu Smriti, contengono descrizioni della malattia. Nell'antico Egitto, sono stati ritrovati documenti che regolamentavano la quarantena e l'isolamento degli individui affetti da lebbra.

**Stigmatizzazione e Isolamento:** La lebbra è stata spesso associata a stigma sociale e isolamento. Le persone affette da lebbra venivano spesso allontanate dalle comunità e costrette a vivere in lebbrosari o colonie isolate. Questa pratica di isolamento è stata utilizzata in molte società nel corso della storia per cercare di contenere la diffusione della malattia.

**Progressi nella comprensione e nel trattamento:**

La comprensione della lebbra e il suo trattamento progredito lentamente nel corso dei secoli. Solo nel XIX secolo, con l'avanzamento della microbiologia, è stato possibile identificare il batterio *Mycobacterium leprae* come l'agente causale della malattia. Gli sviluppi nel trattamento, tra cui l'uso di farmaci come la dapsona e la rifampicina, hanno reso possibile il controllo della malattia.

**Implicazioni Storiche e Contemporanee:**

La storia della lebbra ci ricorda l'importanza di affrontare la stigmatizzazione associata alle malattie infettive e di promuovere una migliore comprensione scientifica per prevenire e trattare tali patologie. Oggi, la lebbra è relativamente rara grazie agli sforzi di controllo e al trattamento disponibile. Tuttavia, esistono ancora comunità in alcune parti del mondo in cui la lebbra è endemica, e il lavoro continua per sradicare definitivamente questa malattia.

In conclusione, la lebbra è una malattia infettiva antica che ha influenzato la storia umana e ha portato a pratiche di isolamento e stigmatizzazione. La sua storia riflette l'evoluzione della comprensione medica e della gestione delle malattie infettive attraverso i secoli.

## PESTE

La peste è una delle malattie più mortali e spaventose della storia dell'umanità, con una presenza documentata fin dall'antichità. La peste, causata dal batterio *Yersinia pestis*, è stata una protagonista inquietante di molti eventi storici. Ecco un testo storico medico che esplora la peste nell'antichità:

### La Peste nell'Antichità:

La peste è stata una minaccia per le civiltà antiche fin dai tempi più remoti. Le prime manifestazioni di questa malattia risalgono a migliaia di anni fa, con prove archeologiche che suggeriscono che la peste fosse presente in alcune parti dell'antico Egitto.

### Evidenze Archeologiche:

Reperti archeologici, come mummie e scritture dell'antico Egitto, contengono segni di infezioni che potrebbero essere stati causa dalla peste. Tuttavia, è difficile stabilire con certezza se si trattasse della stessa forma di peste che abbiamo imparato a conoscere attraverso gli eventi storici successivi.

### Riferimenti Storici:

Uno dei riferimenti storici più noti alla peste nell'antichità proviene dalla Grecia antica. L'opera di Tucidide "La Guerra del Peloponneso" contiene descrizioni di una terribile pestilenza che colpì la città di Atene nel 430 aC. I sintomi descritti sono coerenti con quelli della peste bubbonica, che è una delle tre forme principali di peste causate da *Yersinia pestis*.

**Evoluzione della Comprensione:** Nell'antichità, la comprensione delle cause della peste era limitata. Le società dell'epoca spesso attribuivano la malattia a causa divina o a maledizioni. La vera natura del batterio *Yersinia*



pestis ei modi di trasmissione rimasero sconosciuti fino a tempi molto successivi.

Implicazioni Storiche e Demografiche:

La peste ebbe un impatto devastante sulla demografia e sulla storia delle civiltà antiche. Epidemie di peste, come la peste di Atene, hanno decimato le popolazioni e influenzato l'esito delle guerre e degli eventi storici. Un altro noto evento di peste fu la Peste Antonina, che si diffuse nell'Impero Romano nel II secolo dC, causando una vasta devastazione.

Eredità storica: La peste continuò a comparire nella storia umana attraverso le epoche medievali e moderne, culminando nella devastante peste nera del XIV secolo che decimò gran parte della popolazione europea. La sua eredità storica è un ricordo crudo delle sfide che le malattie infettive possono rappresentare per le società umane.

In conclusione, la peste è stata una presenza sinistra nella storia dell'umanità sin dall'antichità. La sua evoluzione nella comprensione scientifica e nel controllo ha segnato importanti progressi nella medicina e nella salute pubblica, ma la sua eredità storica ci ricorda l'importanza della preparazione e della vigilanza continua contro le malattie infettive.

La Peste Nera, conosciuta anche come la Morte Nera, è uno dei capitoli più oscuri e devastanti nella storia delle malattie infettive. Questa pandemia di peste bubbonica, causata dal batterio *Yersinia pestis*, si abbatté sull'Europa nel XIV secolo, portando morte e sofferenza su vasta scala. Ecco un testo storico descrittivo sulla Peste Nera: **\*\*L'Arrivo della Peste:\*\*** La Peste Nera fece la sua prima comparsa in Europa nel 1347, quando navi mercantili provenienti dal Mar Nero approdarono a Messina, in Sicilia. A bordo delle navi c'erano membri dell'equipaggio moribondi o già deceduti, con segni evidenti di una malattia terribile. La peste si diffonde rapidamente attraverso l'Europa grazie ai commerci, alle rotte di viaggio e agli spostamenti delle persone. **\*\*Sintomi e Diffusione:\*\*** La peste bubbonica è caratterizzata da sintomi come febbre alta, brividi, affaticamento, dolori articolari e muscolari. Tuttavia, il segno distintivo della malattia sono i bubboni, gonfiori dolorosi delle ghiandole linfatiche che si formano nelle ascelle, nell'inguine e in altre parti del corpo. La peste

bubbonica può avere una forma polmonare altamente contagiosa, che si diffonde attraverso le goccioline di tosse e starnuti. **\*\*Devastazione e Morte:\*\*** La Peste Nera si diffonde a un ritmo allarmante, uccidendo milioni di persone in Europa nei successivi anni. Le tempistiche sul numero totale di morti variano, ma si crede che sia stata responsabile della morte di circa un terzo della popolazione europea dell'epoca. Città, villaggi e comunità intere furono spazzate via dalla malattia. Le vite delle persone furono sconvolte dalla perdita di familiari e dalla paura costante della morte. **\*\*Paura e Reazioni:\*\*** La Peste Nera portò alla paura diffusa e alla paranoia. La gente cercò colpevoli e capri espiatori, spesso accusando le comunità ebreo o viandanti di diffondere la malattia. Queste accuse portarono a violenze e persecuzioni contro gli ebrei in molte parti d'Europa. Inoltre, le persone cercano rimedi disperati contro la peste, spesso con ricorso a pratiche mediche inefficaci o superstizioni. **\*\*Eredità Storica:\*\*** La Peste Nera lasciò un'impronta indelebile sulla storia europea e mondiale. La sua devastazione ebbe profonde conseguenze demografiche, economiche e sociali, influenzando la struttura delle società europee per generazioni. La pandemia ebbe un impatto significativo sulla cultura dell'epoca, riflessa nell'arte, nella letteratura e nelle rappresentazioni religiose.

## **VAIOLO**

Il vaiolo è una malattia umana dall'origine molto antica, come vedremo. Tuttavia, può essere un argomento pertinente al periodo che stiamo trattando, cioè fine 1700 e primi del 1800, perché coincise con l'introduzione della prima vaccinazione efficace della storia, scoperta appunto in relazione al vaiolo umano.

Il vaiolo umano è una malattia virale causata da un Pox virus o Poxviridae, un agente infettivo appartenente a una famiglia di virus estremamente diffusa in molte specie viventi. I Chordopoxviridae infettano i vertebrati e, fra questi, l'Orthopoxviridae è specifico dell'uomo. Infine, gli Entomopoxviridae colpiscono gli invertebrati.

Nei resti mummificati di Ramses V, faraone egiziano morto nel 1144 a.C., è stato possibile identificare, a posteriori, le lesioni tipiche che la malattia a livello cutaneo. Come vedremo, infatti, si tratta di una malattia esantematica la cui caratteristica clinica principale è data dalla comparsa di pustole su tutto il corpo. La mummia del faraone rappresenta la diagnosi a posteriore più antica a oggi disponibile su di resti umani, tuttavia è certo che la malattia fosse presente, nella nostra specie, già da millenni. Con ogni probabilità il virus si trasmise dall'animale all'uomo a partire dall'introduzione, al termine della preistoria, dell'allevamento. Il contatto prolungato e ravvicinato fra uomo e animali come cavalli, ovini e caprini può aver determinato il "salto" di specie di un pox virus che si è poi gradualmente adattato a infettare l'uomo in modo specifico.

Il vaiolo è una malattia a contagio diretto (a differenza della peste, esclusa quella polmonare) attraverso la saliva, con starnuti e colpi di tosse. Ha un tasso di mortalità di circa il 30%: non particolarmente alto rispetto ad altre malattie come la peste, ma comunque molto significativo. Inoltre, in quanto, come già accennato, caratterizzato da pustole (quindi definito malattia esantematica: dermatite maculo-papulare), le persone che guarivano potevano restare sfigurate a causa delle cicatrici sul volto. Per questo, era particolarmente temuto dalla popolazione femminile.

La malattia è esistita fino agli anni '70 del secolo scorso. Non sappiamo esattamente perché, ma tra il '700 e l'800 in Europa era particolarmente diffusa. La storia della vaccinazione contro il vaiolo può essere suddivisa in tre periodi principali:

- "variolazione" o "inoculazione" (1713-1797);
- vaccinazione (1798-1958);
- eradicazione (1958-1979).

Partendo da quest'ultimo punto, è significativo notare che il vaiolo, al momento, è l'unica malattia umana che è stata completamente "eradicata", cioè la malattia non esiste più nella popolazione umana. Ciò è stato possibile grazie a una campagna mondiale di vaccinazione antivaiolosa lanciata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1958 e conclusasi trionfalmente nel 1979, quando la malattia fu dichiarata, appunto, eradicata. A oggi, si sta tentando di ottenere lo stesso risultato

con la poliomielite e sembra che l'annuncio della sua scomparsa possa giungere nei prossimi anni.

Tornando ai periodi precedenti, un primo tentativo di immunizzazione contro il vaiolo fu importato in Europa nel 1713 da Lady Mary Montagu, moglie dell'ambasciatore inglese in Turchia che aveva osservato l'uso di tale metodo presso le popolazioni locali. La variolazione era la pratica attraverso la quale l'immunizzazione contro il vaiolo era indotta nei pazienti o attraverso il contatto diretto con gli ammalati (detta anche "comprare il vaiolo") o introducendo in essi la linfa delle pustole ("inoculazione") o la polvere delle escare delle lesioni cutanee dei malati ("insufflazione" intra-nasale). Derivava probabilmente dall'osservazione empirica secondo la quale le persone che guarivano dalla malattia divenivano successivamente immuni a nuove infezioni. Tuttavia, il metodo era spesso inefficace e, trattandosi pur sempre di vaiolo umano, poteva causare la malattia vera e propria o addirittura dar vita a epidemie iatrogene (ovvero causate dall'azione medica). Lo si continuò a utilizzare fino alla scoperta di un metodo alternativo, inventato da Edward Jenner, che consisteva nell'inoculazione del vaiolo vaccino: infatti il termine "vaccinazione" deriva proprio dal termine "vacca".

Edward Jenner fu un medico inglese vissuto nel 1800 riconosciuto tuttora come il padre della vaccinazione. Quest'ultima costituì un metodo alternativo e di gran lunga più efficace rispetto a quello dell'inoculazione del vaiolo umano, sebbene non fu fin da subito riconosciuta come tale. Il termine vaccinazione deriva dal latino "vaccinus", da vacca poiché si utilizzava il vaiolo che colpiva le vacche. Jenner fu spesso definito un medico non colto poiché praticava la sua professione in zone di campagna e per questo motivo la sua scoperta fu a lungo dibattuta. Al contrario egli fu un medico molto istruito e ciò può essere ampiamente dimostrato dallo studio delle sue preparazioni anatomiche. La sua esperienza nell'ambiente della campagna inglese gli permise anzi di osservare a lungo i mungitori e di trarre conclusioni alquanto decisive per i suoi studi. Egli, infatti, si rese conto che i mungitori non si ammalavano di vaiolo umano, o perlomeno riscontrò tra loro un tasso di incidenza molto più basso rispetto al resto della popolazione; questo era dovuto al fatto che il

vaiolo vaccino colpiva principalmente le mammelle delle vacche, quindi il contatto con le pustole poteva talvolta causare la trasmissione della malattia ai mungitori. Il vaiolo vaccino presentava un “pox virus” simile a quello umano perciò aveva l’effetto di stimolare il sistema immunitario rendendolo inattaccabile da parte del vaiolo umano. A partire da queste osservazioni Jenner iniziò a fare una serie di esperimenti tramite il prelievo del pus del vaiolo vaccino. Il primo esperimento fu compiuto sul figlio del giardiniere di Jenner, il quale fu prima infettato con il pus di vaiolo vaccino e in seguito con quello di vaiolo umano. L’immunizzazione da parte del vaiolo vaccino gli permise di sopravvivere a quello umano dimostrando la veridicità delle osservazioni compiute da Jenner.

## **VARICELLA**

La varicella, conosciuta anche come varicella zoster, è una malattia infettiva altamente contagiosa causata dal virus varicella-zoster (VZV). Questa malattia ha una lunga storia che affonda le radici nei tempi antichi, ma è solo nei secoli più recenti che abbiamo fatto progressi significativi nella comprensione e nel controllo della varicella.

Storia antica: La varicella è stata menzionata per la prima volta in documenti storici tra il 9° e il 10° secolo in Europa e in Asia. Tuttavia, i sintomi della malattia erano probabilmente noti anche prima. La varicella è stata spesso scambiata per il vaiolo, un'altra malattia cutanea molto grave, a causa delle eruzioni cutanee simili. La distinzione tra le due malattie è stata fatta solo più tardi.

Storia moderna: Nel 1767, il medico inglese William Heberden fu il primo a descrivere la varicella come una malattia distinta dal vaiolo. Durante il 19° secolo, la varicella divenne una malattia comune dell'infanzia in Europa e negli Stati Uniti, ma il virus rimase poco compreso.

Nel 1875, il medico tedesco Friedrich von Bärensprung scoprì che la varicella era causata da un agente infettivo, ma fu solo nel 1952 che lo scienziato Thomas Weller riuscì a coltivare il virus in vitro. Questo importante passo ha permesso ulteriori ricerche sul virus varicella-zoster.

Nel 1974, il dottor Michiaki Takahashi sviluppò un vaccino contro la varicella, ma è stato solo nel 1995 che la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ha approvato il vaccino per l'uso. Questo vaccino ha contribuito a ridurre in modo significativo l'incidenza della varicella nei paesi in cui è stato ampiamente utilizzato.

Oggi, la varicella è considerata una malattia prevenibile grazie al vaccino e alla vaccinazione di routine nei bambini. Tuttavia, la varicella può causare gravi complicazioni, in particolare negli adulti e nei pazienti immunocompromessi. Pertanto, è importante continuare a studiare il virus varicella-zoster e sviluppare nuove terapie e vaccini per prevenire la malattia.

## **MALARIA**

Certamente, ecco una panoramica più specifica sulla storia della malaria:

**Storia antica:** La malaria ha una storia millenaria che risale a civiltà antiche come l'antico Egitto, la Grecia e la Cina. I primi resoconti della malattia si trovano in testi medici e storici. Ad esempio, in Egitto, sono state rinvenute mummie con segni di infezione da malaria. Gli antichi Greci chiamavano la malattia "miasma", credendo che fosse causata dall'aria malsana.

**Era coloniale:** Durante l'era coloniale, la malaria è stata un fattore significativo nella storia dell'esplorazione e della colonizzazione. I coloni europei che si spostavano in regioni tropicali e subtropicali spesso contraevano la malattia, e molti morivano a causa di infezioni da Plasmodium, il parassita responsabile della malaria. La malaria ha avuto un impatto devastante anche sugli schiavi africani portati in America, dove la malattia era endemica.

**Scoperte scientifiche:** Il 19° secolo è stato un periodo importante per la comprensione della malaria. Nel 1880, il medico Alphonse Laveran identificò il parassita Plasmodium come agente causale della malattia. Successivamente, Ronald Ross dimostrò che le zanzare anofele erano i

vettori della malattia, portando alla scoperta del ciclo di trasmissione. Queste scoperte hanno rivoluzionato la comprensione della malaria.

**Malaria e le guerre:** La malaria ha avuto un impatto significativo sulle guerre e sui conflitti del 20° secolo. Durante la Seconda Guerra Mondiale, la malattia è stata un problema critico per le forze alleate impegnate in campagne militari nelle regioni tropicali. L'uso di insetticidi come il DDT per proteggere i soldati e il trattamento dei pazienti con farmaci antimalarici ha avuto un ruolo importante nella gestione della malattia durante i conflitti (Brabin et al. 2014).

**Programmi di eradicazione:** Negli anni '50, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha lanciato il programma di eradicazione della malaria con l'obiettivo di eliminare la malattia in tutto il mondo. Tuttavia, nonostante alcuni successi, il programma ha incontrato difficoltà significative e l'obiettivo dell'eradicazione globale non è stato raggiunto

## **L'INFLUENZA SPAGNOLA**

Tra il 1918 e 1919 si sviluppa la più grave epidemia della storia dell'umanità: l'influenza spagnola, ben più grave sia della peste che della sifilide.

Il termine influenza è un termine rinascimentale che deriva dalla teoria astrologica-astronomica, che prevedeva che "l'influenza" fosse determinata da una sorta di influenza, appunto, degli astri sull'uomo. Si tratta di una malattia virale causata da un virus a RNA che fa parte di una famiglia di virus (Orthomyxoviridae) in grado di infettare tutti gli organismi viventi. Proprio questa sua larga diffusione permette lo sviluppo di nuovi sottotipi di virus dell'influenza dovuti alla ricombinazione di ceppi umani e animali, come nel caso della spagnola.

Fra 1918 e 1919 è stato infettato dall'influenza spagnola circa un miliardo di persone, causando tra i 25 ed i 50 milioni di morti (i dati sono incerti) in tutto il mondo. Ci sono state tre ondate:

- tarda primavera del 1918, più lieve;
- autunno 1918;

- inverno 1918-1919.

Fu chiamata “influenza spagnola” perché la prima nazione a diffondere la notizia di questa epidemia è stata la Spagna nel 1918 (attraverso l’agenzia di stampa FABRA). Anche il re spagnolo Alfonso XIII ne fu colpito ma sopravvisse. Al tempo veniva chiamata la “strana febbre dei tre giorni” perché, durante l’ondata più lieve, l’influenza si manifestava con febbre alta per tre giorni dalla quale poi l’ammalato guariva spontaneamente.

L’epidemia si era diffusa anche in altri paesi, che però erano in guerra. La censura militare ha quindi impedito il diffondersi di una notizia che poteva essere controproducente.

In Italia l’influenza fece circa 600.000 morti, il numero più alto tra i paesi europei. Non si sa ancora esattamente perché causasse la morte dei pazienti, che in genere sopraggiungeva per complicanze a livello polmonare (i referti autoptici evidenziano in particolare danni ai polmoni che “apparivano gonfi e bluastri, con superficie fradicia e schiumosa e con consistenza molle”). Non si sa nemmeno da dove provenne l’epidemia, alcuni ipotizzano l’Asia, altri la Francia, altri ancora l’America, perché i primi referti autoptici provengono da lì.

La malattia colpì e fu mortale soprattutto per i giovani (fra 25 e 28 anni) che di solito, nelle altre epidemie, sopravvivevano di più in quanto più sani (mentre i soggetti più a rischio sono sempre stati e continuano ad essere, in genere, gli anziani e i bambini). Il perché di questo fenomeno è incerto ma ci sono delle ipotesi di spiegazione:

1. Per natura immunologica: i virus dell’influenza si distinguono per le caratteristiche di due proteine principali (H e N) e mutano in queste proteine. Ogni anno si hanno quindi virus leggermente diversi a causa di questi cambiamenti. Il nostro sistema immunitario, essendo comunque stato esposto precedentemente a virus simili, è preparato a reagire contro un virus poco diverso dai precedenti. Quello dell’influenza spagnola (H1N1) era particolarmente nuovo o comunque un virus al quale non erano mai stati esposti i giovani dell’epoca (che da piccoli, intorno al 1889, erano stati probabilmente esposti ad virus di tipo H3N8, piuttosto diverso da quello della spagnola). Il loro sistema immunitario si trovò, quindi, particolarmente impreparato ad affrontare quel ceppo virale, mentre le



persone più anziane erano già state esposte a virus simili nel corso della loro vita ed i bambini erano stati esposti, dopo il 1900, ad un virus del tipo H1N8 (simile dunque a quello della spagnola).

2. Giovani colpiti perché erano soldati. In guerra i soldati erano infatti malnutriti e sottoposti a stress psicofisici importanti, il loro sistema immunitario era quindi indebolito e non resse alla nuova influenza. In aggiunta, in guerra vivevano in zone sovraffollate caratterizzate da scarsa igiene, fattori che possono aver contribuito alla grande diffusione dell'epidemia.

3. I giovani colpiti avevano un sistema immunitario troppo reattivo che aveva reagito in modo eccessivo al virus determinando una sorta di infiammazione generalizzata che può portare a morte (in termini tecnici "tempesta di citochine").

In generale il virus dell'influenza, come si è detto, muta leggermente ogni anno, ma è da tenere presente che grosse mutazioni della proteina H e della proteina N possono avvenire ogni 10-30 anni. Non è dunque casuale il fatto che, storicamente, ogni 10, 20 o 30 anni si siano verificate importanti epidemie (1918-1919 influenza spagnola, 1957 influenza asiatica, 1968 pandemia di Hong Kong, 2009 suina).

## **HIV-AIDS**

L'HIV (Virus dell'Immunodeficienza Umana), agisce attaccando i linfociti, responsabili della risposta immunitaria, e si manifesta attraverso molteplici effetti sul sistema immunitario: pertanto, dal punto di vista clinico si dice che manca di una propria manifestazione sintomatologica specifica. L'HIV si trasmette in qualsiasi stadio della malattia attraverso liquidi corporei infetti (sangue, liquido seminale, secrezioni vaginali, latte materno); la saliva, invece, non è un liquido infettante, ed è dunque da smentire la falsa credenza per cui il virus dell'HIV possa trasmettersi anche attraverso il bacio. La presenza di anticorpi anti-HIV nel sangue viene definita sieropositività; con infezione da HIV è possibile vivere anche per anni

senza sintomi e senza accorgersi del contagio: l'unico modo per scoprirlo è dunque quello di sottoporsi al test HIV (Sharp et al. 2011).

L'AIDS (Sindrome da Deficienza Immunitaria Acquisita) identifica invece lo stadio clinico avanzato dell'infezione da HIV. Oggi è possibile combatterla, con una terapia antiretrovirale che è in grado di dare ai malati una buona qualità di vita; questa, se assunta per almeno 6 mesi, rende nulla anche la possibilità di contagio di altre persone. Quindi chi si sottopone a terapia torna praticamente ad una vita normale, pur essendo positivo. A livello pratico, la trasmissione di HIV/AIDS, avviene per rapporti sessuali non protetti, uso di strumenti medici non sterili, gravidanza e allattamento, trasfusioni e trapianti. Non sono invece veicolo di trasmissione (oltre ai baci, come detto sopra) bicchieri, piatti e posate, biancheria e asciugamani, toilettes e insetti. I sintomi dell'AIDS in fase avanzata sono: dolori, febbre, calo di peso, candidosi, rash cutanei, disturbi digestivi, diarrea e infezioni frequenti (a causa dell'indebolimento riposta immunitaria).

Purtroppo, ad oggi, non esiste alcun vaccino contro l'infezione da HIV; gli unici modi per proteggersi sono:

evitare l'uso di droghe, assicurarsi che medici, tatuatori, ecc. utilizzino strumenti sterili, avere rapporti sessuali protetti e sottoporsi a test frequenti (Robb et al. 2016).

### Storia e origine

L'HIV deriva dal virus di immunodeficienza delle scimmie, il SIV, che infetta i primati in Africa. Per spiegare l'insorgere dell'epidemia di HIV negli esseri umani sono state elaborate diverse teorie sugli eventi scatenanti:

- cambiamenti sociali dopo il colonialismo;
- campagne di vaccinazione contro il vaiolo (in cui si sarebbero usati aghi non adeguatamente sterilizzati);
- l'aumento della prostituzione senza controllo.

L'AIDS (e dunque l'HIV) è stata riconosciuta per la prima volta il 5 Giugno 1981 nei CDC (Center for Disease Control) di Atlanta, che registrarono casi sospetti di polmonite da *Pneumocystis carinii* in cinque uomini

omosessuali a Los Angeles. Questo portò la stampa a coniare il termine GRID (Gay-related immune deficiency), violando esplicitamente le direttive dell'OMS che vietano di dare alle malattie nomi riferiti a persone, categorie sociali o luoghi geografici, e dando perciò luogo alla discriminazione (verso gli omosessuali) che queste norme si propongono di evitare. Inoltre, il CDC, in cerca di un nome, osservò e ipotizzò inizialmente che le comunità infette fossero limitate a quelle degli haitiani, degli omosessuali, degli emofiliaci (a causa delle trasfusioni per la cura delle emorragie) e degli eroinomani; e così, dato che tutte queste quattro parole in inglese cominciano per "H", conìò il termine «malattia 4H». Tuttavia, dopo aver stabilito che la malattia non colpiva solo queste categorie di persone, il termine AIDS viene introdotto nel luglio 1982.

Fino a poco tempo fa, l'HIV era considerato come un'epidemia spaventosa e tuttora dovremmo farlo. Il tutto cominciò 40 anni fa in California, dove in un certo periodo di tempo si notò un numero insolito di infezioni di *Pneumocystis Carinii* in maschi giovani e attivi sessualmente, soprattutto omosessuali. Si trattava di un'infezione nota, ma molto poco diffusa all'epoca. La sua prevalenza aumentò con l'avvento della terapia immunosoppressiva in soggetti trapiantati. Ci si accorse, inoltre, che i pazienti di questo cluster di pneumocistosi presentavano anche candidosi e infezione da citomegalovirus (CMV), un virus molto noto, ma poco frequente e che colpiva soprattutto donne in gravidanza e neonati. A questi pazienti ne seguirono altri e Luc Montagnier, infine, scoprì l'agente patogeno, scoperta grazie alla quale successivamente vinse il Nobel. Nei vent'anni successivi, i casi di HIV sorpassarono rapidamente per diffusione e mortalità quelli legati ad altre malattie infettive.

Perché poi la diffusione della malattia fu così grande? La risposta più ragionevole risiede nel fatto che all'epoca la gente viveva in un periodo di forte fiducia nei confronti della medicina, e nessuno prevedeva la possibilità di una nuova epidemia. Si credevano debellate tutte le malattie infettive, grazie alle vaccinazioni antivaiose e contro la poliomielite, il colera e la difterite, e grazie agli antibiotici, che permettevano di curare malattie come le polmoniti, gli ascessi, le sepsi e persino la peste e il colera. Inoltre, contribuì alla diffusione anche il fatto che l'AIDS venne

percepito come una malattia che colpiva solo determinati gruppi di persone (e quindi non tutti pensavano a proteggersene).

L'AIDS fu a lungo mortale in percentuali vicine al 100% dei casi diagnosticati. Dal 1996 una combinazione di farmaci riesce a «immobilizzare» il virus negli individui, bloccando lo sviluppo della sindrome immunodepressiva, ma non a eradicarlo, cronicizzando quindi l'infezione. Tutt'altro che debellata, la sindrome da HIV è diventata endemica nei paesi sviluppati, dove è crollato il numero di decessi, ma non quello dei contagi.

Nei paesi in via di sviluppo è ancora uno dei più gravi fattori di mortalità.

Le origini del virus umano sono state comprese grazie a uno studio del 2014, che ne ha ricostruito la filogenesi: si è scoperto che la vera origine del virus fu in Africa, nel tratto camerunense del fiume Sangha (affluente del Congo), dove qualcuno si infettò con il SIV (dai primati, dunque) e poi si spostò fino a Kinshasa, attorno al 1920.

Dopo, il virus percorse il Sangha verso Sud e arrivò nel 1937 a Lubumbashi e due anni dopo a Mbuji-Mayi, dove si è verificata una differenziazione dei ceppi:

- il sottotipo C del gruppo M, all'origine della metà delle infezioni nell'Africa sub-sahariana.
- il sottotipo B, responsabile delle infezioni in Europa e Stati Uniti.

In quegli anni, effettivamente, contribuirono alla diffusione alcuni grandi cambiamenti sociali di queste zone africane:

- marcato sviluppo della prostituzione a Kinshasa.
- iniziative di salute pubblica intraprese per contrastare altre malattie

## **CONCLUSIONI. EVOLUZIONE DELLA VIRULENZA: IMPLICAZIONI PER IL FUTURO**

Mentre esploriamo l'evoluzione storica della virulenza, è essenziale considerare le implicazioni per il futuro (Greenblatt et al. 2003). Il mondo di oggi è più interconnesso che mai, con un'ampia mobilità umana e scambi commerciali globali. Questo ambiente offre agli agenti patogeni nuove opportunità per diffondersi e adattarsi.

Come abbiamo visto, la virulenza delle malattie infettive non è necessariamente destinata a evolvere verso forme sempre meno aggressive. Anzi, nulla toglie che una malattia infettiva attualmente pressochè innocua possa improvvisamente mutare, o inserirsi in un nuovo contesto ecologico in cui può usufruire efficacemente di un vettore, e aumentare, di conseguenza, la propria virulenza.

Nuove malattie infettive sono sempre in agguato nelle specie selvatiche che costituiscono serbatoi di agenti infettivi potenzialmente in grado di spillover, cioè appunto salto di specie, verso l'uomo.

Tutte queste considerazioni devono essere utilizzate a livello scientifico, ma soprattutto politico-sociale, sia per la prevenzione di nuove minacce sia per la gestione ottimale delle malattie infettive già esistenti.

Ecco alcune considerazioni chiave:

1. Monitoraggio globale : la sorveglianza globale dei patogeni e delle loro varianti è fondamentale per rilevare tempestivamente nuove minacce. La *Division of Programmes for Disease Control* dell'OMS, in quanto istituzione globale, dovrebbe essere fornita di tutti gli strumenti necessari, garantendo una coordinazione a livello internazionale per garantire una risposta efficace sia alle malattie già esistenti (e alle loro possibili evoluzioni) sia alle epidemie e pandemie future. Per esempio, devono essere attentamente monitorate le zone geografiche di contatto fra uomo e specie selvatiche. In caso di infezioni sospette, l'intervento dev'essere tempestivo. Per quanto riguarda le malattie infettive già esistenti, è

necessario mantenere sempre alta la guardia, monitorando livelli di diffusione, modalità di trasmissione, mutazioni dell'agente patogeno.

2. Preparazione e risposta rapida. Gli eventi passati, come l'influenza spagnola e la pandemia di SARS COVID-19, dimostrano quanto sia importante essere preparati per rispondere rapidamente a nuove minacce. Questo richiede piani di emergenza ben strutturati, risorse adeguate e la capacità di mobilitare rapidamente risposte sanitarie. Richiede, inoltre, una stretta collaborazione fra comunità scientifica e politica e un maggiore potere esecutivo da parte della prima.
3. Sviluppo di nuovi trattamenti. La ricerca scientifica continua è fondamentale per sviluppare nuovi trattamenti e vaccini contro patogeni emergenti o patogeni che aumentano la loro virulenza. Il finanziamento della ricerca e lo sviluppo di infrastrutture di sviluppo farmaceutico sono cruciali in questo contesto. Sarebbe auspicabile, infine, che queste strutture siano sostenute a livello internazionale, evitando possibili interessi e particolarismi nazionali e continentali.
4. Comunicazione, sensibilizzazione ed educazione. La comunicazione efficace con il pubblico è essenziale per promuovere le pratiche sanitarie sicure e per combattere la disinformazione. L'educazione sulle malattie infettive e sulle misure preventive gioca un ruolo chiave nella prevenzione della diffusione dei patogeni. Per non parlare del contrasto ai movimenti avversi alle campagne di vaccinazione (Terraciano et al. 2016).
5. Sostenibilità e sicurezza alimentare. Nel settore agricolo, è importante sviluppare pratiche sostenibili per evitare l'evoluzione della virulenza nei patogeni agricoli che possono avere una ricaduta sulla salute umana. Garantire la sicurezza alimentare è fondamentale per la salute umana e la stabilità delle società.
6. Uso responsabile degli antibiotici. La lotta contro le malattie antibiotico resistenti richiede un uso responsabile di antibiotici e altri farmaci antimicrobici, soprattutto in ambito nosocomiale. Si tratta di una sfida globale che richiede l'azione coordinata di governi, industrie farmaceutiche e professionisti sanitari.

È fondamentale studiare l'evoluzione della virulenza nelle malattie infettive nella storia passata per diversi motivi significativi (Greenblatt et al. 2003):

1. Comprendere la storia dell'epidemiologia. Osservare come la virulenza delle malattie infettive è cambiata nel corso della storia aiuta gli scienziati a comprendere meglio i modelli epidemiologici. Questo può rivelare come e perché alcune malattie siano diventate più o meno letali nel tempo, influenzando le strategie di controllo e prevenzione.
2. Guida all'attuale pratica medica. La conoscenza dell'evoluzione della virulenza delle malattie infettive può modificare la pratica medica attuale. Gli operatori sanitari possono adattare le loro strategie di trattamento e prevenzione in base alle tendenze storiche della virulenza delle malattie, migliorando così la gestione delle attuali epidemie, in particolare modulando l'utilizzo di vaccini e antibiotici.
3. Sviluppare vaccini e terapie. Comprendere come la virulenza di un patogeno può cambiare nel tempo è essenziale per lo sviluppo di vaccini e terapie efficaci. Gli scienziati possono identificare le varianti più pericolose di un patogeno e anticipare possibili trattamenti per contrastarle.
4. Prepararsi per il futuro. Esaminare l'evoluzione della virulenza ci aiuta a prepararci per il futuro. Le malattie infettive possono evolvere e diventare più pericolose, e monitorarle nel corso del tempo può guidare la ricerca e la preparazione per affrontare future epidemie. Come già detto, è essenziale monitorare, in questo caso, le zone di contatto fra specie selvatiche e popolazioni umane.
5. Imparare dagli errori del passato. L'analisi della storia della virulenza può aiutare a identificare errori e insuccessi nel controllo delle malattie infettive. Questo può contribuire a evitare errori simili in futuro, ottimizzando le risposte alle epidemie.
6. Informare le politiche pubbliche. Le informazioni sull'evoluzione della virulenza possono influenzare le politiche pubbliche e le

decisioni dei governi. Queste conoscenze possono essere utilizzate per informare le strategie di controllo delle malattie e le misure di prevenzione, contribuendo a proteggere la salute pubblica. Come già detto, gli istituti di controllo delle malattie infettive, nazionali e soprattutto internazionali, dovrebbero disporre di un potere esecutivo maggiore che, in quanto tale, possa bypassare eventuali interessi politici ed economici non in linea con le strategie di prevenzione e controllo ottimali.

In conclusione, guardare all'evoluzione della virulenza nelle malattie infettive nel corso della storia e studiare i modelli evolutivisti di evoluzione della virulenza rappresentano un aspetto cruciale per migliorare la nostra comprensione delle malattie e per sviluppare strategie più efficaci di prevenzione, controllo e trattamento. Ciò è particolarmente importante quando affrontiamo le sfide delle epidemie e pandemie e ci prepariamo per il futuro.



## BIBLIOGRAFIA

Benedictow, GU. La transizione epidemiologica e la sconfitta della peste. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994;114:3587-3593.

Bennett, John E. Dolin, Raphael. Blaser, Martin J. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Londra 2019.

Brabin, Bernard J. Malaria's contribution to World War One - the unexpected adversary. *Malar J* 2014;16:497.

Cameron, Ian A. Lister's antiseptic technique. *Can Fam Physician* 2008;54:1579.

Cavaillon J.M., Legout, S. Louis Pasteur: Between Myth and Reality. *Biomolecules* 2022;12:596.

Céline, Louis-Ferdinand. *Il dottor Semmelweis*. Milano 1975.

Cunha Ujvari, Stefan. *Storia delle epidemie*. Milano, 2012.

Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010;74:417-433.

De Kruif, Paul. Leeuwenhoek, il primo cacciatore di microbi. In *I cacciatori di microbi*. Milano, 1934.

Diard, M. Hardt, W-D. Evolution of bacterial virulence. *FEMS Microbiology Reviews* 2017;41:679-697.

Dimmock, Nigel J. Easton, Andrew J. Leppard, Keith N. *Introduction to Modern Virology*. Blackwell Publishing, 2007.

Edgar, Irving I. Ignatz Philip Semmelweis: Outline for a Biography. *Annals of Medical History* 1939;1:74-96.

Ewald, Paul W. *Evolution of Infectious Disease*. Oxford University Press, 1993.

Ewald, Paul W. Evolution and ancient diseases: the roles of genes, germs, and transmission modes. In Greenblatt, C. Spigelman, M. eds. *The Archaeology, Ecology, and Evolution of Infectious Disease*. London 2003, pp. 117-124.

Ferrari, Marco. *Il mito del virus che diventa buono*. Le Scienze 20 dicembre 2021.

Fracastoro. *Syphilis sive de morbo gallico*. 1530.

Fracastoro. *De contagione et contagiosis morbis*. 1546.

Garnett, Geoffrey P. Role of herd immunity in determining the effect of vaccines against sexually transmitted disease. *Journal of Infectious Diseases* 2005;Suppl 1:S97-106.

Greenblatt, C. Spigelman, M. eds. *The Archaeology, Ecology, and Evolution of Infectious Disease*. London 2003.

Grignolio, Andrea. *Origine ed evoluzione delle epidemie: lezioni dalla Storia*: <https://www.univr.it/news/2020/5/origine-evoluzione-epidemie-lezioni-dalla-storia>.

Grmek, Mirko. *Histoire du SIDA*. Paris, 1995.

Hosainzadegan, H. Khalilov, R. Gholizadeh, P. The necessity to revise Koch's postulates and its application to infectious and non-infectious diseases: a mini-review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020;39:215-218.

Ioli, A. Petithory J.C. Théodoridès, J. Francesco Redi and the birth of experimental parasitology. *Histoire des sciences médicales* 1997; 31:61-66.

Istituto Superiore di Sanità. *Le Pandemie Influenzali del Ventesimo Secolo*: <https://www.epicentro.iss.it/passi/storiePandemia>.

Jenner, Edward. *On the Origin of the Vaccine Inoculation*. London 1801.

Lederberg, Joshua. Pandemic as a Natural Evolutionary Phenomenon. *Social Research* 1988;55:343-359.

Lucrezio. *De Rerum Natura* (I secolo a.C.).

Mancini, Renata. Nigro, Mario. Ippolito, Giuseppe. Lazzaro Spallanzani and his refutation of the theory of spontaneous generation. *Le Infezioni in Medicina* 2007;15:199-206.

Moxon ER. Darwin, microbes and evolution by natural selection. *Adv Exp Med Biol*. 2011.

Murray, Patrick R. Rosenthal, Ken S. Pfallera. Michael A. *Microbiologia medica*. Editore Edra, 2021.

Ochani, RohanKumar et al. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med*. 2021;29:20-36.

Robb, Merlin L. Ananworanich, Jintanat. Lessons from acute HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2016;11:555-560.

Terracciano, Elisa et al. Vaccines: history and stories between reality and imagination. *Ig Sanita Pubbl* 2016;72:385-396.

Sharp, Paul M. Hahn, Beatrice H. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:a006841.

Shors, Teri. *Understanding Viruses*. Jones and Bartlett Publishers, 2008,

Siani, Alessandro. Measles outbreaks in Italy: A paradigm of the re-emergence of vaccine-preventable diseases in developed countries. *Preventive Medicine* 2019;121:99-104.

Stamenković, Bogdana. Humboldt, Darwin, and theory of evolution. *Hist Philos Life Sci* 2022;44:57.

Taylor, L.H. Latham, S.M. Woolhouse, M.E. Risk factors for human disease emergence. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B* 2001;356:983-989.

Terenzio Varrone, Marco. *De re rustica libri III* (37 a.C.).

Visher, Elisa et al. The three Ts of virulence evolution during zoonotic emergence. *Proc Biol Sci* 2021;288:20210900.