

## EDITORIALE

## Info Autore:

<sup>1</sup> Prof. Associato di Medicina Interna [f.r.] - Specialista in Malattie Infettive e Allergologia-Immunologia Clinica

Giuseppe Luzi <sup>1</sup>

## AIDS, COVID-19, ALTRI VIRUS E NON SOLO ... QUALCHE RIFLESSIONE DALLA PANDEMIA

*“Prendere decisioni sull’onda dell’incertezza è già abbastanza dannoso, ma farlo in base a delle convinzioni è catastrofico.”*

KENNETH BOULDING

*“Il vero cambiamento, la vera rivoluzione avviene abbandonando il noto per l’ignoto dove non esiste alcuna autorità e dove potreste andare incontro al fallimento completo; sostituire al noto qualcos’altro che conosciamo non è un cambiamento.”*

UPPALURI GOPALA KRISHNAMURTI

Riusciamo sempre a imparare qualcosa dall’esperienza? Osservare un fenomeno, la sua evoluzione, la necessità di interpretarlo lasciano segni utili per gestire esperienze future?

Cosa intende Luciano Canfora, come storico, quando pone la domanda *“...come si fa a stabilire che un avvenimento contiene dentro di sé tutte le cause che lo hanno generato?”*. Partiamo da questa domanda e inseriamola nel mondo dell’agire medico, individuale e di popolazione: può essere un buon punto di partenza.

L’approccio allo studio dei fenomeni osservati ha una sua intrinseca complessità: nella meccanica quantistica, per esempio, sulla base del principio di indeterminazione di Heisenberg, riferendoci ad un elettrone si può dire che è impossibile conoscere nel medesimo istante e con la massima precisione la posizione e la quantità di moto di un elettrone. Riportando il pensiero dell’economista Keynes (autore della *Teoria Generale*, nel 1936), Massimo Amato (La Repubblica del 6 gennaio 2024) scrive... *“che gran parte delle dinamiche macroeconomiche dipende da aspettative, ma che le aspettative si formano in un contesto psicologico segnato da un’incertezza fondamentale. L’incertezza è fondamentale, cioè insormontabile, perché il futuro è per sua natura incerto: sfida le nostre migliori capacità di previsione”*.

Nella storia della nostra specie sono segnalate gravi epidemie a insorgenza improvvisa, in circostanze le più varie, per esempio durante eventi bellici o quando si verificano spostamenti di popolazioni, anche percorrendo grandi distanze.

Abbiamo imparato che l’andamento delle malattie infettive si può distinguere in una fase endemica (malattia costantemente presente nella popolazione generale con piccole variazioni nel numero dei casi diagnosticati nel corso del tempo) e in una forma epidemica (aumento significativo del numero dei casi, che si manifesta in un territorio relativamente definito, geograficamente limitato anche se ampio, in un certo intervallo temporale; rispetto all’endemia in sostanza è il verificarsi di una malattia infettiva con un numero di casi superiori a quello atteso).

Se un’epidemia si estende contemporaneamente in una vasta area geografica, coinvolgendo più nazioni o tutto il mondo, siamo nel contesto della pandemia. Fortunatamente gli eventi pandemici non sono frequenti, ma prevenire la loro comparsa e poter disporre di strumenti medici e comportamentali per limitarne i danni sono parametri necessari per contrastare le diverse conseguenze negative che derivano da una pandemia, conseguenze che riguardano sia la vita dei singoli individui, sia l’economia delle nazioni.

Se prendiamo in considerazioni il XX secolo e i primi venti anni del XXI, abbiamo almeno tre fenomeni pandemici (nel Novecento la “spagnola” e la malattia da HIV; nel primo ventennio del XXI secolo COVID-19).

La storia umana è costellata di ricorsi epidemici, e ogni epoca ha affrontato la comparsa delle malattie infettive cercando di contenere l'andamento con i mezzi a disposizione, sebbene ancora in un passato non molto lontano i successi siano stati assai limitati e le implicazioni geo-politiche comunque importanti. L'esperienza mostra che epidemie e pandemie sono un fenomeno stabile nella storia umana, ovviamente con origine, forme cliniche e andamenti diversi.

E' fondamentale aver preso coscienza che fenomeni epidemici/pandemici sono strettamente correlati alle condizioni degli ecosistemi e come le malattie infettive abbiano sempre (anche ai nostri giorni), con varie modalità, influenzato l'andamento della storia e della politica. L'organizzazione sociale e l'interazione con l'ambiente dipendono da scelte dell'uomo, che deve interagire inevitabilmente con altre forme di vita.

Numerosi patogeni (virus, batteri, funghi, parassiti) vivono con noi e in relazione alle loro capacità di adattamento evolvono nel contesto dell'ambiente circostante: nell'interazione con l'uomo cambiano talora le loro caratteristiche nel tempo, mutano e costruiscono le premesse di nuove patologie.

“La frequenza e la gravità delle carestie e delle epidemie furono l'elemento regolatore di maggior rilievo nella dinamica demografica di lungo periodo dell'Europa pre-industriale.

Esse rallentarono l'aumento demografico del periodo 1000-1300” scrive Carlo Cipolla, nella *Storia economica dell'Europa pre-industriale* (Bologna, Il Mulino, 1974).

Lo stesso Cipolla in un breve ma intenso libro (*Il pestifero e contagioso morbo. Combattere la peste nell'Italia del Seicento – Bologna, Il Mulino, 2012*) riporta i tentativi di medici e ufficiali di sanità per mettere in atto sistemi efficaci di prevenzione nel corso dell'epidemia di peste nel 1630 in Italia. Si riporta quanto scritto nella prefazione dell'autore che inquadra in modo chiaro ed efficace i problemi connessi al comportamento individuale, alle realtà territoriali e all'impegno delle “autorità” sanitarie.

### Introduzione

cusare innocenti. Alcune delle misure adottate erano persino controproducenti, altre erano inutilmente severe. D'altro canto, l'osservazione ripetuta suggerì diverse idee valide, che diedero origine a ordinanze ispirate a una saggezza che oggi nessuno penserebbe mai di mettere in dubbio. Tornerò su questo punto nel primo capitolo. Quel che qui conta è sottolineare che le ordinanze sanitarie comportavano nel migliore dei casi grande fastidio e gravi privazioni, e incontravano per questo forte opposizione. L'isolamento di intere famiglie, la separazione dei congiunti nell'orrore dei lazzaretti, la chiusura di mercati e commerci, l'aumento della disoccupazione che ne conseguiva, i roghi di mobili e beni, il divieto di riunioni religiose, le requisizioni dei monasteri da usare come ospedali: queste e altre misure analoghe erano tutte destinate a provocare reazioni che spesso assumevano toni violenti. Per gli ufficiali della sanità del tempo la vita non era facile. Essi combattevano una battaglia disperata contro un nemico spaventoso eppure invisibile. E il paradosso era che la loro azione li rendeva assai impopolari presso la gente che stavano cercando di proteggere. Concentrando l'attenzione su casi specifici, i capitoli di questo libro sono intesi a mostrare i molti fronti sui quali gli ufficiali della sanità dovevano combattere la loro battaglia e le molte circostanze che giocavano a loro sfavore.

### PUNTI ESSENZIALI

Le malattie infettive costituiscono una minaccia significativa per le specie animali e per un approccio razionale alla sicurezza globale: nel corso degli ultimi anni questa minaccia, in forme variabili, ha causato un sostanziale impatto sulla vita, per il convergere di una crescita elevata delle popolazioni, di un cambiamento climatico veloce e per la distruzione di ecosistemi.

Ai nostri giorni la prevalente minaccia è costituita dalle varianti zoonotiche, con il coinvolgimento degli animali e della specie umana. Siamo nell'era degli spillover, che si associano a un rischio combinato “esponenziale” costituito da diverse cause già definite nel presente o in divenire.

E' sufficiente ricordare la comparsa (outbreaks) di MERS-CoV, virus Zika, SARS-CoV-2 e altre malattie emergenti/riemergenti. Soffermiamoci sulle date: nel 2003 la sindrome respiratoria acuta, seguita nel 2009 dall'influenza suina, quindi nel 2012 la Middle East Respiratory Syndrome (da coronavirus), e poi nel 2015 Zika virus. Uno scenario che ha preceduto la configurazione globale del SARS-CoV-2 dal 2019.

## CONFIGURARE LA GIUSTA DIMENSIONE

Le manifestazioni zoonotiche sono in rapida espansione essenzialmente per i consistenti cambiamenti ambientali e per cause antropogeniche. Ai nostri giorni siamo tra noi connessi utilizzando varie modalità, e con netta riduzione della velocità degli spostamenti.

Il tutto in un sistema che “funziona” nel degrado ambientale, con nuove configurazioni delle attività agricole, nella contaminazione delle acque e con il cambiamento climatico e relativa crescita delle temperature. Nel convergere di fattori ambientali e comportamentali, in grado di favorire la comparsa di nuovi patogeni, è necessario identificare un’adeguata impostazione di intervento che abbia carattere di contenimento, ma soprattutto di prevenzione del rischio. Approcci deterministici e che non tengano in considerazione una dinamica non lineare degli eventi possono essere insufficienti per il risultato che si vuole raggiungere: identificazione e contenimento dei rischi correlati a spillover.

## SPILOVER

Il termine spillover può, se usato impropriamente, non esprimere appieno il significato intrinseco che lo caratterizza. Diversi fattori devono essere presi in esame per definire un evento spillover in senso specifico, che consenta di interpretare il passaggio da una specie ad un’altra. Mentre è importante definire le caratteristiche microbiologiche, immunitarie e le implicazioni cliniche che ne derivano, è altrettanto importante considerare nel contempo gli aspetti ecologici e ambientali che ne hanno consentito il manifestarsi.

Spillover è il risultato di vari elementi o processi di insieme. *Following the complex interactions between reservoir hosts, vectors, pathogens, the environment and recipient hosts, a crucial juncture in any potential spillover event is the point when a recipient host is challenged with a given dose of pathogen (through a particular route and sometimes over a particular duration) and a successful infection does or does not ensue [Plowright RK, et al. Pathways to zoonotic spillover. Nat. Rev. Microbiol. 2017; 15, 502 – 510. Citato in Dynamic and integrative approaches to understanding pathogen spillover di Daniel J. Becker et al.; Phil. Trans. R. Soc. 2019; 374:1-7].*

## APPROCCIO GLOBALE

Una delle più importanti istituzioni mondiali [World Economic Forum-The global risk reports del 2024 / Ottobre 2023] pubblica periodicamente una revisione del rischio globale, inteso nella specifica di “Global risk” <<defined as the possibility of the occurrence of an event or condition which, if it occurs, would negatively impact a significant proportion of global GDP, population or natural resources>>.

Per il 2024 sono stati presi in esame vari aspetti coinvolgenti l’ambiente e le particolari condizioni geopolitiche emerse dai vari conflitti in corso (Ucraina e Israele, ma non solo) e le conseguenze che ne derivano. Nella sintesi grafica tratta dal testo facilmente raggiungibile on line emerge un quadro ad ampio spettro, nel quale sono collocati i vari punti critici e le interazioni d’insieme da non trascurare.

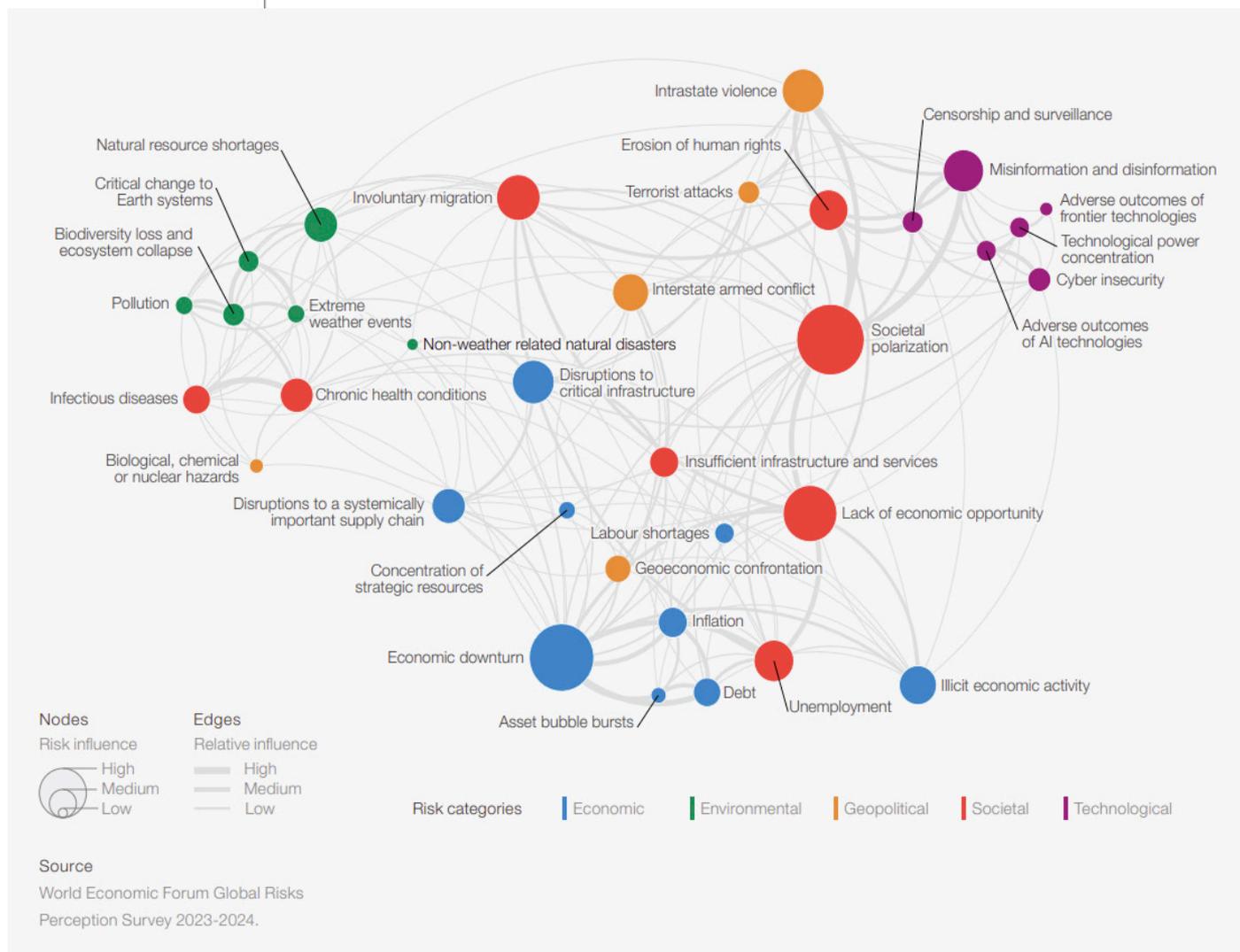
## FIVE W’S AND ONE H

La regola delle 5 W (iniziali di Who, What, When, Where, Why) è una procedura classica del giornalismo che serve a dare “concretezza” a quanto esposto in un articolo. Oltre alle cinque W è però corretto aggiungere una H (How, come).

E in tal modo possiamo, in parte, semplificarci la vita. Però, con una premessa: JH Humphrey, tra i pionieri dell’Immunologia del XX secolo, in Ann. Rev. Immunology [1984; 2: 1-21], scrive <<Although it may be possible for great minds in mathematics or physics to arrive at verifiably valid generalizations by purely mental processes-thereby showing that the processes of mental logic conform in some fascinating way with causality as it operates in the physical world-in biology we can only proceed by observation and experiment>>. Ritorno al futuro? In parte. Guardiamo invece all’evento endemia/epidemia/pandemia come una piattaforma di opportunità, alla luce degli strumenti dei quali oggi disponiamo e grazie alla rete di comunicazioni possibile in tempo reale. In una dimensione del tempo reale quindi, e nella finalità di gestire il rischio nella condizione inevitabile dell’incertezza.

**W-when?** Un punto critico nella gestione di una pandemia è il tempo di identificazione all’inizio dell’evento. Su MMWR del 5 giugno 1981 (Morbidity and Mortality Weekly Report vol. 30-No 21) sono pubblicati 5 casi di pazienti con infezione di *Pneumocystis carinii*, *Cytomegalovirus* e candidosi.

FIGURE D | Global risks landscape: an interconnections map



Il quadro era riferito alla segnalazione in 3 ospedali di Los Angeles, California. Una prima valutazione viene riportata come segue:

*<<All the above observations suggest the possibility of a cellular-immune dysfunction related to a common exposure that predisposes individuals to opportunistic infections such as pneumocystosis and candidiasis. Although the role of CMV infection in the pathogenesis of pneumocystosis remains unknown, the possibility of P. carinii infection must be carefully considered in a differential diagnosis for previously healthy homosexual males with dyspnea and pneumonia.>>*

Nel maggio del 1983 all'Istituto Pasteur di Parigi il virologo francese Luc Montagnier riporta l'isolamento di un nuovo virus che potrebbe essere l'agente responsabile della trasmissione della malattia. Ma il percorso non è stato facile e ha richiesto uno sforzo imponente sia nella ricerca di base sia in ambito clinico-epidemiologico: nel giugno

1982 viene segnalato un gruppo di casi fra maschi omosessuali nel sud della California, e si consolida l'ipotesi che la malattia sia causata da un virus, la definizione di "Sindrome da Immunodeficienza Acquisita" viene proposta nell'agosto del 1982.

E' evidente che il quadro è complesso, essendo una forma morbosa che si presenta con varie manifestazioni cliniche e di laboratorio.

Dopo l'isolamento del virus "francese", circa un anno dopo, il 22 aprile 1984, i CdC confermano l'identificazione del virus quale agente patogeno dell' AIDS: il virus verrà poi definito HIV (Human Immunodeficiency Virus). Da giugno 1981 a maggio 1983 sono trascorsi due anni.

Alla fine di dicembre 2019 le autorità sanitarie cinesi comunicano un focolaio di casi di polmonite nella città di Wuhan. Questa polmonite è provocata da un agente patogeno ancora sconosciuto.

Il 9 gennaio 2020 il Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie in Cina comunica

l'eziologia delle polmoniti: si tratta di un coronavirus nuovo che si può trasmettere da uomo a uomo.

Il giorno 11 febbraio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce COVID-19 (Corona Virus Disease – 2019). Il virus si identifica come *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). L'AIDS è stata individuata dal Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nel 1981 e la sua causa, l'HIV, è stata identificata nel 1983. Si distinguono HIV-1 e HIV-2. COVID-19 è stata "individuata" nell'autunno del 2019, la comunicazione ufficiale di OMS è del 31 dicembre 2019. Il ceppo responsabile della pandemia è stato identificato nei primi giorni di gennaio 2020.

Ben si comprende la differenza di contesto e come l'agire rapidamente per acquisire i dati essenziali in tempo reale abbia rappresentato una forma operativa di vera epidemiologia "funzionale", che può consentire alle aree di competenza (almeno in prima approssimazione) un approccio coerente con la natura stessa del fenomeno.

D'altro canto HIV non si trasmette per via aerea e il virus HIV-1, strettamente correlato a un virus di scimpanzé, ha infettato la nostra specie attorno alla metà del XX secolo (Africa Centrale), per poi diffondersi in forma epidemica verosimilmente verso la fine degli anni Settanta del Novecento. AIDS è stato però descritto per la prima volta nel 1981. Per i coronavirus il contesto è diverso: si tratta di virus a RNA [trasmissibili per via aerea] che causano malattie respiratorie di gravità variabile, dal raffreddore alla polmonite. Coronavirus sono stati scoperti nel pollame già negli anni Trenta del XX Secolo, quindi non sono per noi sconosciuti, ma se alcuni causano il comune raffreddore, tre sono all'origine di gravi infezioni. Se ci limitiamo al XXI Secolo ricordiamo SARS-CoV (2002-2003) causa della grave sindrome respiratoria acuta in Cina, il MERS-CoV (identificato nel 2012), SARS-CoV-2 (2019, ai nostri giorni).

**W-who** In ambito infettivologico/immunologico, quando si manifesta una "variante" di patogeno ad alto rischio dobbiamo ricordare alcuni punti: le epidemie e, di concerto, le pandemie non sono eventi casuali. Si manifestano in forma strettamente connessa ai vari aspetti della vita individuale e nei contesti sociali. La nostra specie deve essere pronta

al manifestarsi di fenomeni epidemici/pandemici con coinvolgimento di milioni di persone.

Uno degli aspetti "critici" riporta quindi l'attenzione al rapporto tra società, organizzazione, modificazioni ambientali e comportamenti.

Un patogeno, potenziale e/o attuale, fino al rischio di causare nuove malattie infettive, va letto nell'ambito di un approccio darwiniano, nel quale processi selettivi sono costantemente in evoluzione. In generale le pandemie hanno origine animale (zoonosi). In alcune condizioni dipendono da una stretta convivenza tra animali e persone: si deve cercare il patogeno nei grandi agglomerati urbani, nei quali una forte densità abitativa è una potente concausa. Dal punto di vista biologico un patogeno che ha capacità infettante per la nostra specie deve utilizzare una certa compatibilità tra componenti di superficie (per esempio proteine virali) e determinati recettori.

Prendiamo per esempio HIV: dopo essere penetrato nell'organismo si lega alla cellula bersaglio (linfocita T CD4+) e poi penetra al suo interno. HIV, dentro la cellula, libera il suo RNA. Nel caso di HIV (retrovirus) l'informazione genetica segue il percorso RNA->DNA grazie alla trascrittasi inversa. Un altro enzima, integrasi, consente l'integrazione nel genoma della cellula. HIV quindi ha due strade: o comincia a replicarsi secondo lo schema DNA-RNA-proteine o resta latente (mesi o anni).

Le cellule con infezione latente sono un importante serbatoio che assicura alle particelle virali un tempo "indeterminato" di sopravvivenza, fino al decesso dell'ospite.

La cellula linfatica bersaglio (non l'unica) ha una struttura sulla superficie (CD4) sulla quale una proteina (gp120) di HIV si aggancia. I linfociti T CD4+ sono le cellule helper/inducer.

Vengono uccisi nelle fasi di replicazione virale, il loro decremento determina il grave deficit della risposta immunitaria.

Anche SARS-CoV-2 ha il suo recettore, collocato strategicamente in vari punti dell'organismo. Il recettore per SARS-CoV-2 è l'enzima 2 di conversione dell'angiotensina (ACE2), struttura filogeneticamente conservata da oltre 500 milioni di anni. E' questo un punto molto importante: infatti i virus umani tendono ad utilizzare recettori cellulari altamente conservati.

ACE2 è espresso nel cuore, negli endoteli, in cellule del polmone, a livello renale e nell'intestino. Ha anche un ruolo significativo nella risposta infiammatoria ed è uno dei principali componenti di RAS (sistema renina angiotensina). I coronavirus sono virus a RNA a singolo filamento (i più grandi noti) e, come abbiamo visto, possono infettare diversi organismi di vertebrati (oltre l'uomo, cani, maiali, gatti, specie aviarie).

Per interpretare la funzione di un patogeno dobbiamo considerare il fattore alla base delle rapide mutazioni che caratterizzano i virus in genere. Dal momento che i virus mutano rapidamente è possibile, pertanto, che possano emergere ceppi che, non essendo conosciuti dal sistema immunitario, siano trasmessi con efficacia da animali a uomo e dare origine a epidemie/pandemie. Nel corso degli ultimi venti anni, dall'inizio del XXI Secolo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità si è impegnata in modo particolare su virus a RNA. Tra questi, oltre ai coronavirus, ricordiamo per esempio il virus Ebola, i virus influenzali, la febbre del Nilo occidentale e non solo.

**W-What** Che cosa sta accadendo? Questa è una domanda critica. Sappiamo che un fenomeno si è verificato (per esempio una diffusione di tipo epidemico, ma non è chiaro...), sappiamo che probabilmente l'evento è contagioso (ma non è immediatamente definita la sua estensione...), cosa fare? Questa domanda è critica perché evidenzia il rapporto spazio/tempo/decisione che alla base della gestione del rischio. Decisioni a livello planetario (si veda propriamente la recente esperienza di COVID-19) devono equilibrare nel contempo parametri di singoli eventi con implicazioni estese a grandi numeri (mortalità, conseguenze su economia e trasporti, aspetti di psicologia e interpretazione "culturale"). Sanità pubblica, ruolo istituzionali dei centri decisionali, capacità di risposta industriale (farmaci, vaccini).

Da World Disasters Report 2022 - Trust, equity and local action. Lessons from the COVID-19 pandemic to avert the next global crisis [ISBN: 978-2-9701289-8-4 URL: <https://www.ifrc.org/document/world-disasters-report-2022> /International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies, Geneva,

2023] si riporta quanto segue [da Jagan Chapagain IFRC Secretary General]:

At the time of writing this World Disasters Report 2022, the COVID-19 pandemic has taken a staggering toll on lives, health, and social and economic wellbeing in every nation in the world. This crisis – including the disease itself, its knock-on effects and the measures taken to combat it – has caused increased unemployment and poverty; increased food insecurity; a higher vulnerability to violence; a loss of education and reduced opportunities for children; and added stress to public services. It has also exacerbated mental health issues and cost the global economy trillions of US dollars.

We can now say with confidence that much of this could have been avoided. While COVID-19 was a new virus that presented new challenges, there are countless common measures and approaches that could have mitigated the pandemic's impacts. Notably, governments could have made far greater investment in emergency, preparedness at the community level.

We know this from over a century of helping governments and communities prevent, prepare for, respond to, and recover from disasters and disease outbreaks, including HIV/AIDS, Zika, Ebola, SARS, measles and cholera. Alongside the Global Preparedness Monitoring Board and other renowned health experts, we warned as early as 2018 that the likelihood of a major pandemic was high and that we were not prepared for it. It took the COVID-19 pandemic, however, to make the world understand the consequences of past mistakes, and to see that solidarity, not competition, was a far sounder public health response.

Since the beginning of the pandemic, the IFRC with its 192 member National Societies and 16.5 million volunteers have been helping people around the world to survive and cope during and beyond this pandemic, while continuing to respond to many other concurrent disasters and crises.

To date we have reached over 1.1 billion people with health services, information, food and cash to prevent transmission and curb the pandemic while ensuring that our volunteers and staff have been provided with the tools and support they needed to assist their communities while maintaining their safety and physical and mental health.

To ensure that we do not repeat the same mistakes, the critical lessons from this pandemic must be embedded into national laws, policies, budgets and actions. The World Disasters Report 2022 is a contribution to this effort and calls for greater investment in domestic and local preparedness: preparedness to prevent, detect early and respond quickly to future outbreaks and other shocks and stresses. The report underscores the importance of preparedness based on the principles of trust, equity, and local action.

**Trust**, because pandemic countermeasures, including vaccines, public health information and isolation measures, will not be accepted unless there is trust.

**Equity**, because pandemics thrive on and aggravate inequity and cannot be controlled until access to services and critical products, including vaccines, is guaranteed in law and available in practice.

**Local action**, because pandemics begin and end in communities, and because governments need to leverage and support local action to build resilience, trust and agile health systems.

Most importantly, the report recommends several practical approaches and programmes that show how these principles can be addressed through community prevention and preparedness, stronger community health systems, protection and support of frontline responders, legal preparedness, and better use of local data. We have a historic opportunity to strengthen disease outbreak preparedness in the coming years by putting local communities at the centre. All of us – governments, the international community, and partners – have a critical role to ensure that opportunities are not squandered.

The IFRC network commits, in line with our mandate, to stand by governments and communities to support this process in law and in action.

La gestione del rischio biologico assume così un doppio significato, essendo funzione della natura stessa del problema che si indaga (causa e diffusione) e contemporaneamente delle conseguenze che derivano dalle modalità messe in atto per gestire le prime fasi dell'evento, in una prospettiva a breve, medio e lungo termine.

Nel mondo della produzione e delle attività di impresa risk management è il processo con il quale

si misura il rischio con l'analisi delle successive fasi da attuare per governarlo. Il termine in generale si riferisce alle grandi imprese che devono sviluppare determinati piani di espansione o altro, ma in sostanza è un metodo di analisi con finalità operative applicabile a vari livelli.

Il risk management è spesso strutturato, nelle aziende, verso controlli particolari e/o specifici talora con riferimento limitato al solo punto di vista gestionale. In buona sostanza l'approccio alla gestione del rischio dovrebbe essere commisurato alla durabilità dell'impresa stessa e al suo progredire nel tempo.

Ma è possibile trasferire questo approccio al problema dei grandi rischi pandemici? Può essere utile riflettere su quanto riporta Bill Gates [How to prevent the next pandemic- Allen Lane/Penguin Books 2022; pag. 11]: <<When it comes to pandemics, the world is one big building fitted with smoke detectors that are not especially sensitive and have trouble communicating with one another. If there is the fire in the kitchen it might spread to the dining room before enough people hear about it to go put it out. Plus, the alarm only goes off about every 100 years, so it is easy to forget the risk is there>>.

Un gruppo di lavoro formato da 12 scienziati ha prodotto nel 2021 [riferimento a Claudia Labisch Leibniz-Association Europe Office, Brussels labisch@leibniz-gemeinschaft.de December 2021] un documento di utilità pratica che riassume alcune dei punti essenziali:



#### COVID-19 and lessons learned – Preparing for future pandemics

This paper has been drafted by a group of 12 mandated scientists from six large multidisciplinary Research Performing Organisations located in Europe, the Consiglio Nazionale delle Ricerche, the Centre National de la Recherche Scientifique, the Consejo Superior de Investigaciones Científicas, the Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren, the Leibniz-Gemeinschaft and the Max Planck-Gesellschaft. Written under the impression of the current SARS-CoV-2 pandemic, it focuses on future pandemics similar in magnitude, the risk of spreading, and impact from a scientific perspective.

A very general classification of epidemics, based on generally accepted risks assessment criteria (REF)<sup>1</sup> could be as follows:

Scenario	Pathogenic potential	Risk	Countermeasures	Comments
Level 1	Low infectivity and low morbidity	Very low	Monitoring. Diagnostic tools in place. Epidemiological surveillance.	Healthcare system not under pressure. No special measures needed
Level 2	Moderate or high infectivity and moderate morbidity and low lethality	Moderate (mainly on healthcare systems)	Mitigation. Diagnostic tools to trace cases. Local isolation measures to contain outbreaks.	Healthcare system might experience some pressure. Reorganization to be considered.
Level 3	High infectivity and high morbidity and medium-low lethality	High (affecting healthcare, economy, society)	Containment and mitigation. Trace cases to identify and contain outbreaks. Mobilize resources to increase healthcare system capacity. Isolation, social distancing, face masks, school closures, interruption of social and economic activities.	Limitation of mobility, education, social life, work, might be needed on regional, national or international level. Critical pressure on healthcare systems (as with COVID-19) must be avoided.
Level 4	High infectivity and high mortality	Very high/Critical (depopulation, disruption of social and economic structures, collapse of society, famine)	High-level containment. All measures including strict curfew and extreme social distancing are justified.	In this scenario, it might be necessary to take extreme measures.

Gli sviluppi delle tecnologie hanno già consentito un approccio “ibrido” alla gestione del rischio nel corso della pandemia da coronavirus, utilizzando vari parametri direttamente sul campo o utilizzandone le proprietà. COVID-19 è stato un grave problema, ma ha indotto a “costruire opportunità”.

Uno dei problemi fondamentali è consistito nel prevedere e possibilmente gestire la diffusione del virus. Vari modelli si sono affiancati integrando in modo attivo tecnologie nuove.

Tra queste nella Review Emerging Technology-Driven Hybrid Models for Preventing and Monitoring Infectious Diseases: A Comprehensive Review and Conceptual Framework, di Bader M. Albahlal [Diagnostics 2023, 13, 3047] assumono ruoli interessanti e innovativi: blockchain, Internet of Things (IoT), big data, e artificial intelligence (AI). Si tratta di linguaggi e termini ancora in parte limitati a determinati settori, ma le proprietà operative sono di grande interesse e già in corso.

Per esempio blockchain [catena di blocchi] utilizza la proprietà di una rete informatica, fornendo la possibilità di aggiornare un registro di dati, condividere informazioni senza un controllo centralizzato, internet delle cose (IoT) è ancora in evoluzione e rappresenta un intelligente progresso nell’acquisizione dati.

IoT descrive la rete di oggetti fisici, che hanno sensori o connessioni, software e altre tecnologie connesse alla finalità di scambiare dati con altri dispositivi e sistemi su Internet.

Questi dispositivi vanno dai normali oggetti domestici ai sofisticati strumenti industriali [IoT digitizes the real world, and its application is wide-ranging, including smart environments (homes, offices, and factories) and personal and social domains. The three main characteristics of IoT development are connectivity, perception, and intelligence.]. Confluendo su AI il percorso diventa completo nel contest dei big data. Quindi oggi abbiamo segni e segnali, informazione e relazioni: il punto di convergenza resta però ancora critica (il fattore umano).

**W-Where** Dove nasce un’epidemia? Le epidemie esistono da quando esistono i primi ampi assembramenti umani, soprattutto negli agglomerati urbani. Varie testimonianze lo dimostrano (per esempio una celebre stele egiziana, i segni del vaiolo del faraone Ramsete, altri documenti di vario genere), celebre la peste antonina a Roma e così via. Tra il 500 e il 700 ricordiamo la peste bubbonica (“peste di Giustiniano”), poi la peste nera narrata da Boccaccio e numerose altre epidemie meno conosciute.

In generale la maggior parte delle epidemie/pandemie ha origine animale (zoonosi).

Punto critico: stretta convivenza tra persone e animali, elevata densità abitativa.

I fenomeni di urbanizzazione nel corso degli ultimi anni stanno manifestando una crescita eccezionale e urbanizzazione significa in buona sostanza rimaneggiamento dell’ambiente, con deforestazione e cambiamento di habitat.

Gli animali debbono sopravvivere e quindi devono spostarsi verso le aree urbanizzate. Ben conosciamo come i pipistrelli, per esempio, siano ospiti utilizzati da vari tipi di virus e come possano rappresentare le condizioni per passaggio critico animale -> specie umana.

Un altro importante problema riguarda l’agricoltura (soprattutto in Africa e Asia), perchè i metodi utilizzati non si giovano di adeguati controlli sanitari e/o di profilassi. Quindi non esiste un territorio di origine “privilegiato” ma le condizioni che convergono in un certo territorio, in relazione ad eventi di varia natura.

**Why, how:** l'evento finale.

- Mirko Grmek (storico della scienza):  
”...Lo studio della distribuzione delle malattie per frequenza pone un problema che corrisponde a quello della distribuzione delle specie animali e vegetali in funzione del numero degli individui che vivono in una biocenosi... dal concetto di patocenosi deriva che la frequenza di ogni malattia dipende, oltre che da diversi fattori endogeni ed ecologici, dalla frequenza delle altre malattie nella stessa popolazione”.
- Tedros A. Ghebreyesus (direttore OMS):  
“The COVID-19 pandemic has shown the importance of data and science to build back more resilient health systems and equitably accelerate towards our global goals”.

Abbiamo compreso come una pandemia “nuova” sia sempre possibile (non sappiamo quando), conosciamo gli approcci di identificazione, ma anche se non disponiamo di un sistema di sorveglianza che consenta sempre di giocare “d’anticipo” sono in atto strumenti operativi che possono agire “quasi” in tempo reale. Un’interessante sfida, per esempio, è già sotto i nostri occhi e possiamo prenderla in esame: il rischio di una doppia “pandemia” legata ai virus Dengue e Zika. In generale le malattie infettive causate da vettori (vector-borne virus) causano circa 700-800 mila morti/anno. Sono un quinto di tutte le malattie infettive e colpiscono in gran parte territori economicamente svantaggiati. Il sito OMS [Vector-Borne Diseases - online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/vector-borne-diseases>] aggiorna su questi temi.

Di seguito si riporta l’inquadramento on line del problema

#### Key facts - WHO

- **Vector-borne diseases** account for more than 17% of all infectious diseases, causing more than 700 000 deaths annually. They can be caused by either parasites, bacteria or viruses.
- **Malaria** is a parasitic infection transmitted by Anopheline mosquitoes. It causes an estimated 219 million cases globally, and results in more than 400,000 deaths every year. Most of the deaths occur in children under the age of 5 years
- **Dengue is the most prevalent viral infection transmitted by Aedes mosquitoes.** More than 3.9 billion people in over 129 countries are at

risk of contracting dengue, with an estimated 96 million symptomatic cases and an estimated 40,000 deaths every year.

- Other viral diseases transmitted by vectors include **chikungunya fever**, **Zika virus fever**, **yellow fever**, **West Nile fever**, **Japanese encephalitis** (all transmitted by mosquitoes), **tick-borne encephalitis** (transmitted by ticks).
- Many of vector-borne diseases are **preventable**, through protective measures, and community mobilisation.

Epidemie di Dengue e Zika, come altre malattie infettive, si presentano in aree tropicale e subtropicali, ma la loro diffusione riguarda ai nostri giorni anche altri territori.

Si tratta di virus che determinano conseguenze significative non solo per la salute dei malati, sull’economia e l’assetto sociale, anche per i tempi lunghi di recupero dello stato fisico delle persone colpite. *Aedes albopictus* e *Aedes aegypti*, i principali vettori di dengue e Zika sono in fase di espansione in tutto il mondo e questo è di per sè un fattore di allarme, per il rischio di epidemie/pandemie doppie.

Dengue nei paesi dell’emisfero nord, in particolare in Europa, costituisce un pericolo in un’ottica di salute globale, essendo una malattia di importazione, il cui incremento è soprattutto dovuto all’aumentata frequenza di spostamenti di merci e di persone.

Il virus Zika è stato identificato per la prima volta nel 1947, in scimmie nella foresta ugandese di Zika.

È rimasto relativamente sconosciuto fino al 2007, quando nelle isole del Pacifico meridionale si sono verificate le prime epidemie su larga scala.

A maggio 2017 sono stati segnalati in Florida e Texas. Attualmente è sorvegliato “speciale” e già nel 2023 erano stati segnalati 1035 casi, il dato più alto dal 2019.

I sintomi di Dengue sono di tipo influenzale, con cefalea, febbre, astenia, rash cutanei, artralgie e mialgia. Nei casi in evoluzione grave si hanno sanguinamenti, gravi danni d’organo, perdita di fluidi fino all’exitus. Il Dengue virus è un *virus a RNA* appartenente alla famiglia delle Flaviviridae che si trasmette tramite *vettori ematofagi*.

Nelle zone rurali la trasmissione avviene solitamente durante il giorno, tramite una puntura da parte di *Aedes aegypti* e altre zanzare del genere *Aedes* come *Aedes albopictus*.

Per Zika il quadro è simile, con più caratteristici aspetti di mialgia, dolori articolari, congiuntivite. Le più note complicazioni sono la sindrome di Guillain-Barré (nell'adulto) e danni neurologici con microcefalia nei neonati. Il virus Zika (ZIKV) contiene RNA e appartiene alla famiglia di *Flaviviridae*, è trasmesso da numerose zanzare del genere *Aedes* (negli ambienti equatoriali da *A. Aegypti*). Ma anche la celebre zanzara tigre (*Aedes albopictus*) può essere un vettore. Questo aspetto è importante perché *A. Albopictus* è presente anche nei climi temperati e anche in Italia. In questo esempio noi conosciamo sia il "chi" e il "come", quindi l'elemento chiave consiste nell'agire.

Si riporta direttamente dal sito OMS:

### WHO response

The "Global Vector Control Response (GVCR) 2017–2030" was approved by the World Health Assembly in 2017. It provides strategic guidance to countries and development partners for urgent strengthening of vector control as a fundamental approach to preventing disease and responding to outbreaks.

To achieve this a re-alignment of vector control programmes is required, supported by increased technical capacity, improved infrastructure, strengthened monitoring and surveillance systems, and greater community mobilization. Ultimately, this will support implementation of a comprehensive approach to vector control that will enable the achievement of disease-specific national and global goals and contribute to achievement of the Sustainable Development Goals and Universal Health Coverage.

WHO Secretariat provides strategic, normative and technical guidance to countries and development partners for strengthening vector control as a fundamental approach based on GVCR to preventing disease and responding to outbreaks.

Specifically WHO responds to vector-borne diseases by:

- providing evidence-based guidance for controlling vectors and protecting people against infection;

- providing technical support to countries so that they can effectively manage cases and outbreaks;
- supporting countries to improve their reporting systems and capture the true burden of the disease;
- providing training (capacity building) on clinical management, diagnosis and vector control with support from some of its collaborating centres; and
- supporting the development and evaluation of new tools, technologies and approaches for vector-borne diseases, including vector control and disease management technologies.

A crucial element in reducing the burden of vector-borne diseases is behavioural change. WHO works with partners to provide education and improve public awareness, so that people know how to protect themselves and their communities from mosquitoes, ticks, bugs, flies and other vectors.

Access to water and sanitation is a very important factor in disease control and elimination.

WHO works together with many different government sectors to improve water storage, sanitation, thereby helping to control these diseases at the community level.

### E IL SISTEMA IMMUNITARIO?

Quando può un organismo definirsi sano dal punto di vista immunitario? La risposta alle infezioni è condizione primaria per la sopravvivenza di specie, e le conoscenze sui vari aspetti dell'interazione fra cellule immunocompetenti e patogeni hanno permesso di "leggere" eventi che in passato non consentivano un'interpretazione definitiva.

Lo stesso concetto di vaccinazione può essere considerato uno dei primi esempi derivati dalle osservazioni sul campo, senza le conoscenze che ne giustificavano l'adozione se non il parametro grossolano, ma solido, di vita/morte.

Quando un'epidemia si manifesta nella sua pienezza biologica ed epidemiologica ne diamo un'interpretazione basata, necessariamente, sui grandi numeri. Se non abbiamo strumenti di reazione farmacologica ci chiudiamo in casa (quando si tratta di agenti che vengono trasmessi per via aerea), ma in altri casi (vedi la malattia da HIV) l'unica alternativa è un'azione preventiva comportamentale.

Tuttavia una pandemia non esprime una sola anima. Si evolve nella stessa interazione fra mutanti e ospite. La domanda allora è: cosa fa l'ospite "singolo" verso la pandemia, come si colloca al suo interno?

I soggetti con immunodeficienza, per esempio, sono a rischio di forme gravi di COVID-19 (anche se non in tutti i casi) e in questo gruppo di malati esistono segnalazioni importanti che mostrano come diverse varianti del virus possano prodursi nel corso della patologia già in atto. Molte persone vivono con difetti/alterazioni della risposta immunitaria (sia nelle forme primarie sia nelle forme acquisite): è quindi possibile che varianti virali anche ad alta patogenicità si possano generare quando il controllo della risposta immunitaria non è adeguato, sostanzialmente in grado di assumere una propria forza patogenetica e/o di trasmissibilità.

Dati ancora in progress riguardano l'evoluzione della capacità infettante di SARS-CoV-2 e il potenziale di mutazione nel corso di infezioni prolungate, in soggetti con immunodepressione, in particolare in età pediatrica.

Se la risposta immunitaria è parzialmente efficiente si possono creare condizioni del tutto particolari, che potrebbero incidere sulla genesi di forme virali più aggressive (anche se non necessariamente).

In un lavoro di Ko et al. su *Microbiology-Spectrum* del giugno 2022, [vol.3 – Emergence of SARS-CoV-2 spike mutations during prolonged infection in immunocompromised hosts] gli autori mettono in evidenza come nei soggetti immunocompromessi con forme persistenti di COVID-19 sia necessaria una forma di monitoraggio immediatamente operativa con un approccio genetico, per identificare in tempo reale mutazioni e varianti in grado di diffondersi a livello generale. Le conoscenze sulle funzioni della risposta immunitaria hanno cambiato in gran parte, a partire dagli anni Settanta del XX Secolo, la comprensione sulla patogenesi delle malattie infettive e non infettive.

Questa "lettura" delle nuove conoscenze è alla base della stessa evoluzione dei vaccini e del modo di "pensare" il vaccino. Ne è testimonianza il premio Nobel 2023 a Katalin Karikò e Drew Weissman "*for their discoveries concerning nucleoside base modifications that enabled the development of effective mRNA vaccines against COVID-19*".

Prima di questa applicazione il concetto di vaccinazione si basava su patogeni uccisi o attenuati in grado di preparare la risposta immunitaria per possibili/probabili futuri incontri con vari agenti patogeni. Con gli strumenti della biologia molecolare i progressi hanno riguardato l'utilizzo di frazioni di virus per preparare i composti vaccinali e l'impiego di vaccini "vettori" in grado di stimolare la risposta.

Come rilevato nell'attribuzione del premio Nobel, per preparare un vaccino (virus completo, frazioni proteiche, vector-based) è necessario ricorrere a colture cellulari su vasta scala, inoltre, in un passato non lontano, la costruzione di un vaccino richiedeva comunque anni.

La collaborazione fra Karikò e Weissman, risultato di esperienze precedenti a partire dai primi anni Duemila, ha consentito un approccio "non convenzionale" per l'elaborazione di un prodotto utilizzabile per vaccinare. I vaccini a RNA messaggero (mRNA) vengono bioingegnerizzati per codificare una specifica proteina. mRNA predisposto viene somministrato, entra nelle cellule e innesca le istruzioni per produrre di "quella" proteina che appartiene all'agente patogeno.

Questa proteina è il bersaglio utile, che consente al sistema immunitario di mobilitarsi.

In questa sequenza è essenziale che l'antigene venga individuato dalle cellule della risposta immunitaria: deve pertanto essere "esposto" sulla superficie cellulare. E' questa senza dubbio una rivoluzione [Il vero cambiamento, la vera rivoluzione avviene abbandonando il noto per l'ignoto...].

Ben si comprende, in buona sostanza, come questo modo di produrre un vaccino abbia in sé un assetto culturale importante, che costituisce la premessa per approcci terapeutici anche per il controllo della crescita neoplastica e di patologie disimmuni.

## IL PRESENTE È GIÀ PASSATO

*Marshall McLuhan* "The Medium is the message", ovvero il mezzo stesso di comunicazione è in sé la comunicazione.

*Michele Gismondo* [in *Domino*, 2022; vol 7: 22] "Nella vita individuale e collettiva, a contare è soprattutto la percezione, l'attribuzione di significato. Non tanto gli eventi, ma il nostro modo di affrontarli.

Paure radicate e mai superate, pregiudizi

riconducibili a esperienze pregresse, schemi di comportamento ormai automatici finiscono per modellare una realtà, apparentemente indipendente dal nostro controllo”.

Con la pandemia di SARS-CoV-2 uno dei problemi fondamentali ha riguardato la comunicazione del rischio. Molto è stato scritto e dibattuto, con una massa di elementi informativi (infodemia) non di facile gestione, essendo necessario sin dal primo momento svolgere (da parte delle autorità sanitarie e politiche) un lavoro complesso di diffusione dei dati che impattava direttamente sul comportamento delle persone.

Di particolare difficoltà è stato gestire i dati nelle prime fasi della pandemia in un contesto di incertezza comunicativa. Sull'argomento è stato già detto quasi tutto il necessario, come si riporta di seguito:

Bull World Health Organ 2009;87:247

### Why health communication is important in public health

Rajiv N Rimal<sup>a</sup> & Maria K Lapinski<sup>b</sup>

**First** is the realization that communication interventions do not fall into a **social vacuum**. Rather, information is received and processed through individual and social prisms that not only determine what people encounter (through processes of selective exposure), but also the meaning that they derive from the communication (known as **selective perception**).

**Second**, it is reasonable to expect **discrepancies between messages disseminated and received**. They arise not only due to differential exposure to the intervention but also because of the differences in interpretation in decoding information.

**Third**, communication is a **dynamic process** in which sources and receivers of information continuously **interchange** their roles.

## CONCLUSIONI

Al termine della Seconda Guerra Mondiale le aree di dominio continentale e gli accordi geo-politici, anche durante la Guerra Fredda, hanno evitato conflitti in Europa (in senso esteso).

Guerre ci sono comunque state, ed è ben noto. Le pandemie passano, lasciano il segno, e come accade per le guerre si dimenticano. In parte è prevedibile, si deve pur vivere. Ma si tende a ridurre il livello di attenzione.

Oggi abbiamo un problema non indifferente: è in corso una guerra in Europa e i Medio Oriente.

Probabilmente le generazioni attuali, in Europa Occidentale (per quello che significa questo termine)

e in USA, non hanno piena contezza della potenziale espansione dei conflitti ormai (come sempre) gestiti “a livello professionale”.

Passata una pandemia è fatto naturale inserirla nei ricordi della vita quotidiana.

Esistono però istituzioni e strumenti tecnici che sono in grado di prevenire e acquisire conoscenza in tempo reale: malgrado il livello di incertezza le istituzioni debbono essere in grado di comunicare in modo utile (come i militari, da sempre, lavorano configurando modelli di guerra e calcolo di perdite umane e materiali, così nella gestione dei problemi sanitari il significato di “pace” sta nel controllo; c'è più guerra per difendere la salute che nelle configurazioni politiche e militari vere e proprie).

Resta il dubbio sul rapporto tra azione tecnica e scelte di indirizzo politico: piaccia o no nelle democrazie esiste una certa forma di controllo, nelle strutture socio/politiche di tipo dittatoriale resta più alto il livello di incertezza comunicativa.

### ● Pietro Trabucchi:

*“Quando abbassiamo il livello di comunicazione in termini di quantità e di qualità, i «non detti» acquisiscono forza e vigore in maniera esponenziale. Si tratta di un pericolo insito in particolare in tutte le nuove tecnologie comunicative.”*