

ATTI
DELL'ACCADEMIA
DELLE SCIENZE
DI FERRARA



Estratto

Volume 98
Anno Accademico 198
2020-2021

Volume 98
Anno Accademico 198
2020-2021

Proprietario e copyright

Accademia delle Scienze di Ferrara
Palazzo Tibertelli - via del Gregorio, 13 - 44121 Ferrara
tel. - fax (0532) 205209
e-mail: info@accademiascienze.ferrara.it
sito web: <http://www.accademiascienze.ferrara.it>

Direttore responsabile

Dott. Francesco Scutellari

Redattori

Prof. Paolo Zanardi Prosperi
Dott.ssa Giuliana Avanzi Magagna

Periodicità annuale

Autorizzazione n. 178 Reg. Stampa
in data 6 maggio 1972 del Tribunale di Ferrara

Composto per la stampa

Sara Storari
Studio editoriale Fuoriregistro
via Zucchini, 79 - 44122 Ferrara
e-mail: studiofuoriregistro@gmail.com

ISSN 0365-0464

INDICE GENERALE

Consiglio Direttivo	p.	9
Note storiche	»	13
I Presidenti dalla fondazione ad oggi	»	17
Elenco dei Soci	»	19
Programma attività culturale svolta nell'anno accademico 2020-2021	»	27
Ricordo di Giorgio Franceschini (1921-2012) nel centenario della nascita	»	33
<i>Comunicazioni scientifiche</i>	»	39
INAUGURAZIONE DEL CXCVIII ANNO ACCADEMICO	»	41
CARLO CONTINI, FRANCESCA CUOGHI Covid-19: l'attesa pandemia zoonotica del terzo millennio. Attualità e prospettive	»	47
ELEONORA POLO Sotto un'altra luce. Vedere i fiori con gli occhi di una farfalla	»	111

GIORGIO RISPOLI Intelligenza Naturale (IN) e Intelligenza Artificiale (IA)... o Idiozia Artificiale (sempre IA)?	» 133
ALESSANDRA FIOCCA Gli studi di filosofia e medicina di Federico Commandino (1509-1575) tra Padova e Ferrara	» 169
LORENZO CAPPELLARI ‘Les gueules cassées’ ovvero ‘Le facce rotte’ della Grande Guerra	» 193
STEFANO MANDRIOLI La Grande guerra e la nascita e sviluppo della chirurgia plastica e della chirurgia bucco-facciale	» 215
LUISA VALENTE Le origini della Chirurgia Maxillo-Facciale: sfida al fronte	» 217
VINCENZO BALZANI Custodire il Creato. Sostenibilità ecologica e sociale	» 223
LUIGI PEPE Napoleone. Le istituzioni culturali, i licei, le università	» 233
FRANCESCO SCAFURI Giardini estensi e ‘semplici’ tra estetica e scienza	» 253
DANIELE RAVENNA Domenico, Gualtiero, Leopoldo e Corrado. I fratelli Tumiati fra Ottocento e Novecento	» 277
PAOLO ZANARDI PROSPERI Gettysburg: la resa del Sud	» 311

*Carlo Contini**, *Francesca Cuoghi***

COVID-19: L'ATTESA PANDEMIA ZOOTICA DEL TERZO MILLENNIO. ATTUALITÀ E PROSPETTIVE

SOMMARIO

È passato più di un anno da quando il nuovo coronavirus SARS-CoV-2 responsabile della COVID-19 è entrato prepotentemente e con fulminea rapidità nelle nostre vite causando lutti e devastazioni economiche. Un virus venuto dalla Cina che l'effetto *Spillover* (meccanismo biologico legato alla promiscuità animale-uomo e alle attività antropiche), ha messo in grado di 'tracimare' da una specie animale a quella umana e che in poco tempo, in ondate sequenziali, ha causato un'epidemia incontrollata e planetaria che a tutt'oggi ha provocato 219 milioni di casi in tutto il mondo e 4.55 milioni di decessi e l'Italia è ai primi posti con 4.61 milioni di casi e 130.000 decessi in soli 18 mesi. Uno scenario apocalittico dunque, causato da una malattia assai contagiosa ma con letalità inferiore a quella della SARS, che vede governi ed esperti di tutte le discipline mediche impegnati a fronteggiare un nemico comune che continua a far migliaia di vittime in tutto il mondo.

COVID-19 è una malattia che causa nella maggior parte delle persone con età < 50 anni sintomi lievi o moderati che generalmente guariscono senza necessità di particolari cure. Ci sono però categorie di persone, tra cui gli *over 80*, i pazienti comorbidi e i fragili, in cui il virus riesce facilmente ad arginare le difese immunitarie, causando una malattia grave che spesso è mortale.

Oltre alla rievocazione storica delle principali tappe della pandemia sin dalla sua comparsa, sono stati presi in esame gli aspetti epidemiologici, etiopatogenetici, clinici, terapeutici e profilattici dell'infezione da SARS-CoV-2. Sebbene ancora non ci siano dei farmaci specifici ad eccezione degli anticorpi monoclonali, esiste un vaccino,

(*) Sezione di Malattie Infettive e Dermatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara, Via Aldo Moro, 8 - 44124 Ferrara. Tel: +39-0532-239114. Email: cnc@unife.it

(**) Tesista presso Sezione Malattie Infettive e Dermatologia.

anzi più vaccini che per la prima volta, nella storia delle malattie infettive altamente diffuse che hanno flagellato l'umanità, è stato 'fabbricato' in appena un anno.

Gli effetti positivi della campagna vaccinale si stanno registrando da più parti nel mondo, ma la scomparsa di questa nuova infezione è ancora lungi dall'essere una realtà, essendo anche minacciata dalla presenza delle numerose varianti virali che potrebbero inficiare l'efficacia del vaccino soprattutto quando SARS-CoV-2 incontra fasce della popolazione non ancora immunizzate.

INTRODUZIONE

Nel lontano 1969 William H. Stewart, un chirurgo degli Stati Uniti, asserì che: "era tempo di chiudere definitivamente il libro delle Malattie Infettive perché ormai sconfitte, e di devolvere i fondi di ricerca a malattie croniche quali cancro e patologie cardiovascolari". Questa tesi assai personale era sostenuta dal fatto che grazie alle vaccinazioni erano state debellate alcune infezioni che nel passato avevano flagellato l'umanità; prime tra tutte la difterite, con il conseguente crollo della mortalità in Europa e nel mondo e la poliomielite, malattia virale da poliovirus, vera piaga planetaria che costringeva le persone da essa affette e soprattutto i bambini a convivere col polmone d'acciaio per paralisi dei muscoli respiratori, con mortalità rilevante (figure 1-2).

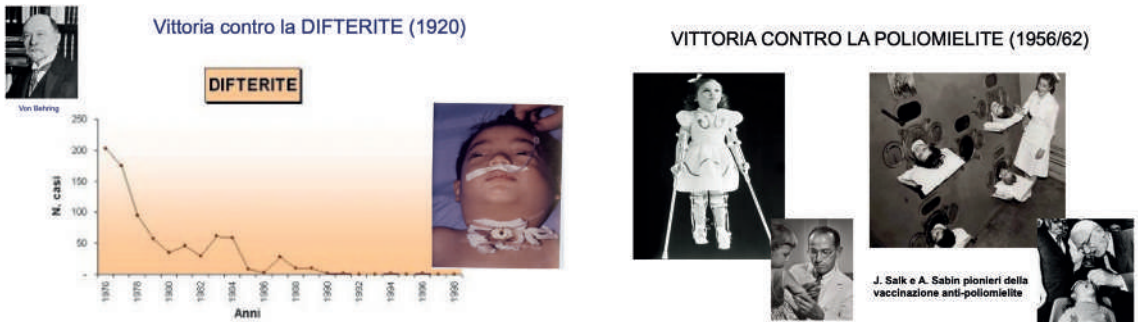


Figura 1-2. Crollo della mortalità per Difterite in seguito a vaccinazione a partire dal 1920 e polmone d'acciaio per pazienti con paralisi dei muscoli respiratori da poliovirus. J. Salk (1955) e A. Sabin (1957), scopritori del vaccino antipolio.

Venne poi la volta di altre tre importanti malattie dell'infanzia oggi estinte grazie alla vaccinazione: il morbillo, la parotite e la rosolia e a seguire la scoperta del

vaccino contro il virus dell'epatite B e di quello del papilloma responsabile del carcinoma della cervice uterina nella donna. Più avanti, Stewart venne smentito dai fatti e le sue asserzioni non poterono che rivelarsi quanto mai errate poiché dal 1970, nuovi agenti patogeni molti dei quali zoonotici e nuove malattie infettive ad essi legate si affacciarono nello scenario infettivologico mondiale. È la volta di *Dengue*, *Chikungunya*, *Zika*, *West Nile*, *Ebola*, *Hantavirus*, *Lassa*, *Nipah*, *Hendra*, *Marburg ed Ebola*, solo per citarne alcune. E questo nel contesto di patologie già ben note e ben radicate, quali l'infezione da HIV-AIDS, l'epatite da virus C (HCV), la legionellosi, ecc. Sicuramente, in un'epoca globalizzata, un mezzo di trasporto veloce come l'aereo ha avuto un ruolo preminente nella diffusione delle infezioni. Esso infatti consente di arrivare ovunque e rapidamente, in un periodo di tempo inferiore a quello di incubazione di numerose malattie infettive per cui una persona infettata da un virus zoonotico, viaggiando, può arrivare in un'altra parte del mondo in meno di 24 ore e trasmetterla a quelli con cui viene in contatto. Si parla di globalizzazione del virus/insetto vettore, per cui l'aereo diventa lo strumento che favorisce l'elevata accelerazione di una possibile diffusione di contagio che non solo riguarda l'uomo, ma anche le merci, gli animali, i virus o l'insetto vettore stesso.

In tempi recenti (2002), il mondo rimase attonito per la comparsa della Sindrome Respiratoria Acuta Severa (SARS), sostenuta da un coronavirus zoonotico, chiamato SARS-CoV-1, proveniente dalla provincia di Guangdong (Cina meridionale) e 10 anni dopo, nel 2012, per un'altra zoonosi, la Sindrome Respiratoria Severa del Medio Oriente (MERS) causata da un coronavirus simile al precedente, il MERS-CoV, che dall'Arabia Saudita si è poi diffusa ad altri stati. Entrambi i coronavirus, respiratori provenivano dal pipistrello e avevano quali ospiti intermedi lo zibetto (piccolo animale utilizzato per produrre profumi dalle sue ghiandole anali) e i camelidi e provocarono gravi polmoniti interstiziali causando la morte di 774 e 858 persone, rispettivamente.

Nel dicembre 2019, un nuovo coronavirus zoonotico (SARS-CoV-2) forse proveniente dal mercato del pesce di Wuhan nella provincia cinese dell'Hubei è entrato prepotentemente e con fulminea rapidità nelle nostre vite causando migliaia di decessi e devastazioni economiche. Un virus che il ben noto salto di specie (*Spillover*) legato alla promiscuità animale-uomo e alle attività antropiche quali deforestazione, *bushmeat*, ecc, ha fatto 'tracimare' da una specie animale, il pipistrello appunto, a quella umana e che in poco tempo, in ondate sequenziali, ha causato una pandemia incontrollata e planetaria che a tutt'oggi ha provocato 212 milioni di casi in tutto il mondo e 4.5 milioni di decessi e l'Italia è ai primi posti con 4.5 milioni di casi e circa 130.000 decessi in appena 18 mesi.

Il coronavirus SARS-CoV-2 responsabile della malattia respiratoria pandemica da Coronavirus (COVID-19) è un nuovo ceppo di betacoronavirus mai descritto precedentemente nella specie umana che sembra provenire dal pipistrello (*Rhinolophus hipposideros* e *Rhinolophus affinis*). Esso condivide l'89% del genoma con il SARS-CoV del pipistrello; l'82% con SARS-CoV-1 e il 64% con MERS-CoV.

Con il COVID-19 pandemico si apre un nuovo scenario. La malattia è contagiosa, meno letale della SARS ma non della MERS. Governi ed esperti di tutte le discipline mediche sono impegnati a fronteggiare un nemico comune che continua a far vittime.

PIPISTRELLI E CORONAVIRUS

I pipistrelli sono il gruppo di mammiferi più grande al mondo, secondo solo ai roditori. Ne esistono oltre 1.400 specie. Vivono ovunque, in rocce, grotte, caverne, cavità degli alberi, sottotetti, soffitte, cantine e grondaie. Lo stretto e ancestrale connubio tra pipistrello-uomo e pipistrello-coronavirus dimostra quanto sia importante questo mammifero ai fini della trasmissione di questi virus a RNA emersi negli ultimi 20 anni e insediatisi nella specie umana⁽¹⁾. Sono infatti considerati dei veri e propri serbatoi virali in quanto caratterizzati da un sistema immunitario unico tra i mammiferi, in grado di permettergli di 'trasportare' virus senza subirne gli effetti dannosi. La loro eccezionale longevità (alcune specie possono vivere oltre 40 anni) unita alla loro organizzazione sociale (i chiroterteri vivono in colonie, numerosissime, anche tra specie diverse), crea le condizioni evolutive ideali al virus ospite per mutare ed evolversi in altre. Come se ciò non bastasse, la capacità di volare favorisce ulteriormente la mobilità e dunque la diffusione di un potenziale virus da parte di questi animali.

Il pipistrello dunque si rivela essere il serbatoio naturale non solo di quei coronavirus (SARS-CoV-1 e MERS-CoV) che hanno fatto parlare di se negli ultimi 20

(1) Data la loro vicinanza filogenetica con l'uomo, è facile immaginare come, in alcuni casi, si possano creare condizioni favorevoli all'insorgenza di antropozoonosi, ovvero salti virali da un animale all'uomo. Nei paesi del sud-est asiatico, come in altre zone del mondo, i pipistrelli fanno parte della cucina tradizionale e ne sono molto apprezzate le carni, in particolare quelle delle cosiddette 'volpi volanti', pipistrelli frugivori di grandi dimensioni. In tale scenario, SARS-CoV-2 pare essersi prima sviluppato e successivamente evoluto in una forma più virulenta all'interno di un essere umano e abbia subito successive mutazioni uomo-specifiche trasformandosi poi nella forma che conosciamo oggi.

anni, ma anche di SARS-CoV-2. In ultima analisi il pipistrello diventa una 'fabbrica biologica' di coronavirus (figure 3-4).

Pipistrello = serbatoio naturale di SARS-CoV-1, MERS CoV e SARS-CoV-2 *Fabbrica biologica del coronavirus*



Review

Bats and Coronaviruses

Arinjay Banerjee ^{1,†}, Kirsten Kulcsar ^{2,†}, Vikram Misra ³, Matthew Frieman ² and Karen Mossman ^{1,*}

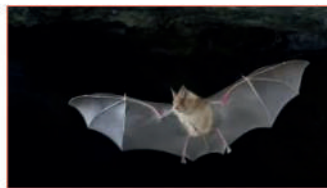
¹ Department of Pathology and Molecular Medicine, Michael DeGroote Institute for Infectious Disease Research, McMaster University, Hamilton, ON L8S 4L8, Canada; banera9@mcmaster.ca

² Department of Microbiology and Immunology, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD 21201, USA; KKulcsar@som.umaryland.edu (K.K.); MFrieman@som.umaryland.edu (M.F.)

³ Department of Veterinary Microbiology, Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon, SK S7N 5B4, Canada; vikram.misra@usask.ca

* Correspondence: mossk@mcmaster.ca; Tel.: +1-905-525-9140 (ext. 23542)

† A.B. and K.K. contributed equally.



Received: 20 December 2018; Accepted: 7 January 2019; Published: 9 January 2019



Commentary

Return of the Coronavirus: 2019-nCoV

Lisa E. Gralinski ¹ and Vineet D. Menachery ^{2,3,*}

¹ Department of Epidemiology, Gillings School of Global Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27514, USA; lgralins@email.unc.edu

² Department of Microbiology and Immunology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX 77555, USA

³ Institute for Human Infections and Immunity, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX 77555, USA

* Correspondence: Vimenach@utmb.edu

Received: 21 January 2020; Accepted: 24 January 2020; Published: 24 January 2020



Figura 3-4. Pubblicazioni inerenti i pipistrelli quali veicoli dei nuovi Coronavirus.

Nell'apparato gastrointestinale di questo mammifero sono infatti ospitati oltre 200 coronavirus differenti e grazie all'efficacia del suo sistema immune, esso non contrae l'infezione. Sembra infatti che le cellule del loro sistema immunitario riescano a ridurre l'attivazione dell'*inflammasoma* NLRP3, complesso multiproteico che

reagisce in risposta a segnali quali il danno cellulare e le infezioni da parte di numerosi agenti patogeni, innescando anche la liberazione di citochine pro-infiammatorie in misura significativamente maggiore di quanto facciano le corrispondenti cellule umane. Nella maggior parte dei casi i pipistrelli hanno dimostrato essere i vettori naturali principali della trasmissione del coronavirus all'uomo tramite il passaggio in ospiti intermedi tra cui il lama per il coronavirus HCoV-229E nel Centro Africa; lo zibetto per la SARS, il dromedario e i camelidi per la MERS e così via. Esistono però eccezioni in cui l'ospite naturale di alcuni coronavirus (HCoV-OC43) è il ratto e l'ospite intermedio, il bovino (figura 5).

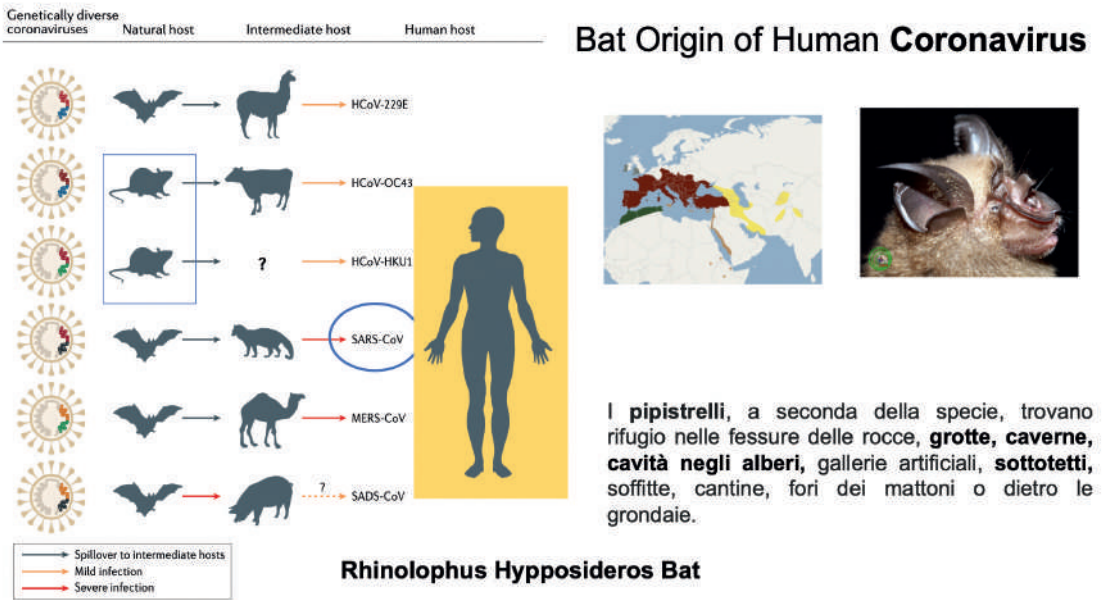


Figura 5. Ospiti definitivi e ospiti naturali dei coronavirus in grado di compiere salti di specie (*Spillover*) e arrivare all'uomo.

Il passaggio del coronavirus dall'ospite naturale definitivo (pipistrello) e poi all'uomo è un esempio efficace di *Spillover* sebbene altre zoonosi quali rabbia, febbre di Marburg e Lassa, Ebola, AIDS, SARS, influenza aviaria e suina, MERS possono essere acquisite da animali di diversa specie (figura 6-7).

SPILLOVER

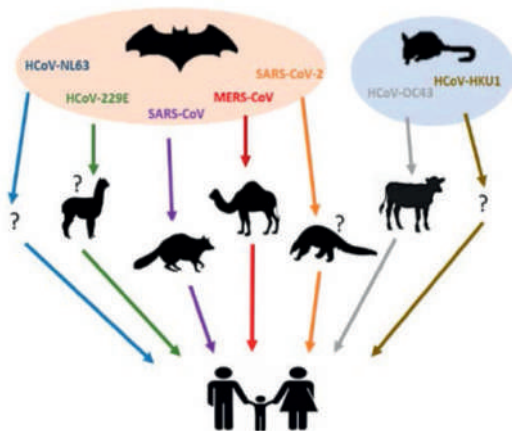
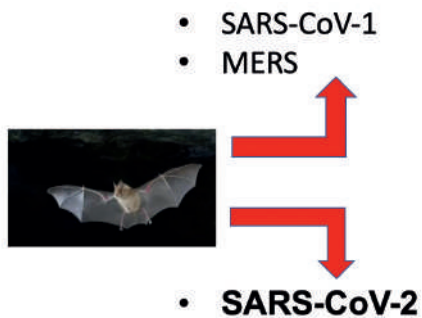
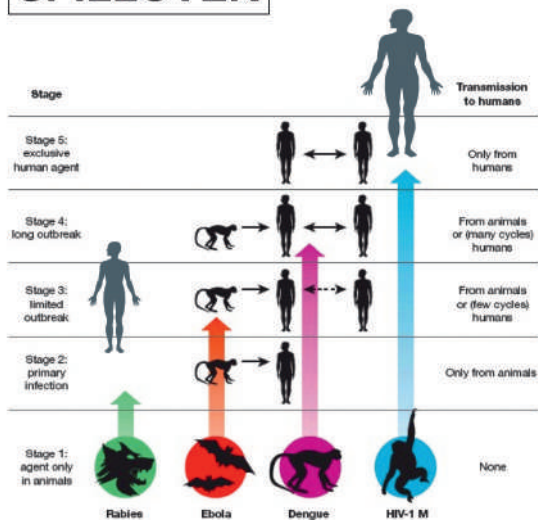


Figura 6-7. Alcune delle zoonosi più note, responsabili della trasmissione di virus all'uomo.

L'HIV in particolare, dal *Cercopiteco verde*, scimmia dell'Africa centro-occidentale e dal *Cercocebo dal collare* (*Cercocebus torquatus*) proveniente dall'Africa equatoriale, è divenuta poi una malattia esclusivamente interumana forse dopo che alcune persone si sono nutrite di carne infetta di 'scimpanzè'. Ma da dove provenisse il SIV,

la versione HIV degli scimpanzé, è ancora un mistero. D'altra parte, i grandi *Spillover* del passato, hanno dimostrato che tutte le varie influenze susseguitesi dalla fine del 1800 fino ai giorni nostri sono state esclusivamente avarie, con l'eccezione di alcune in cui c'è stata l'interposizione del maiale nella catena di trasmissione del virus. La prima vera malattia pandemica umanizzata del secolo scorso è stata l'influenza spagnola (*Spanish Flu*) che dalle anatre americane è passata al suino e poi all'uomo causando oltre 50 milioni di morti in soli 18 mesi (CONTINI *et al.*; 2021). La malattia ha avuto inizio nell'agosto del 1918, colpendo soprattutto le giovani reclute durante la prima guerra mondiale e si è estinta definitivamente nell'ottobre del 2019.

Pandemie da virus influenzali

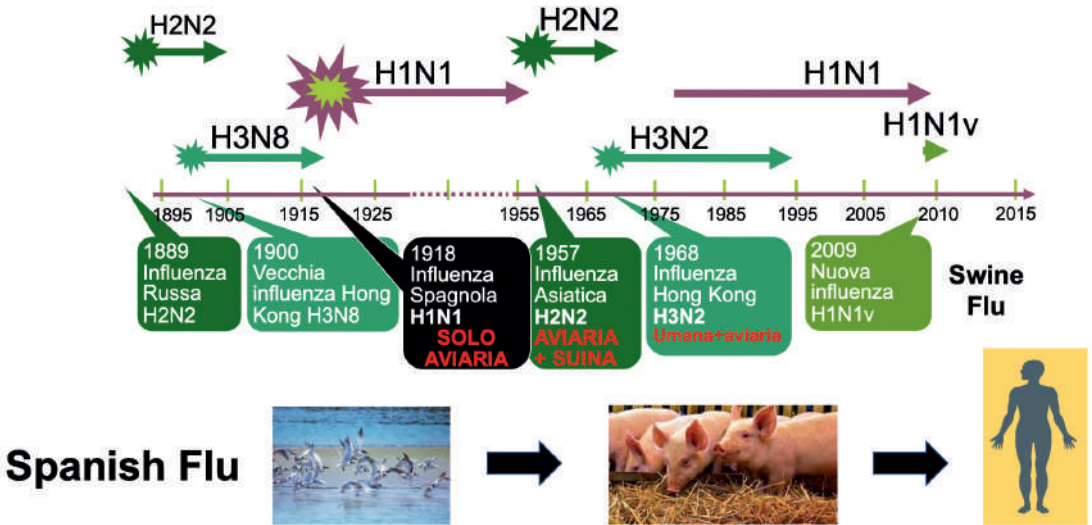
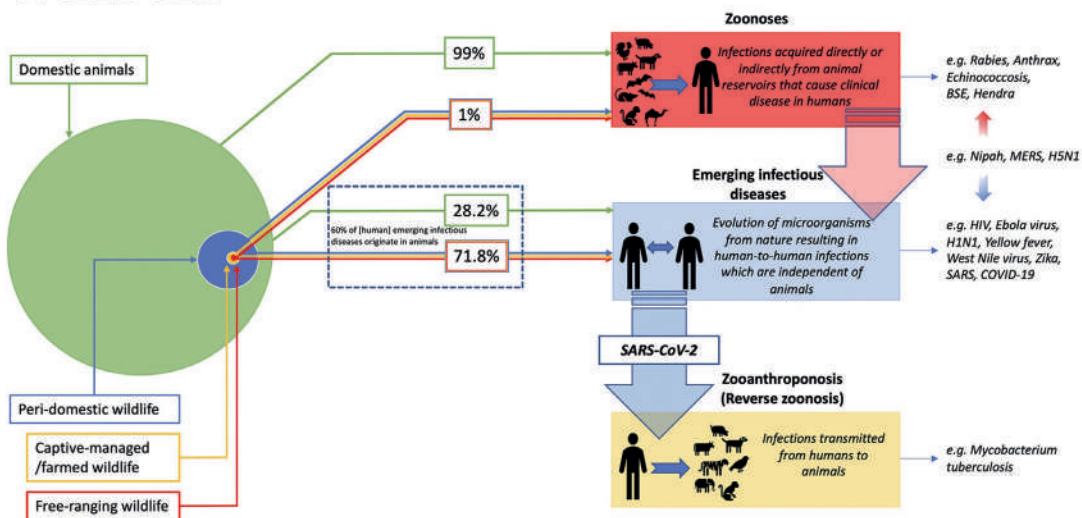


Figura 8. Le note pandemie influenzali negli anni a partire dalla fine '800 (1895) fino ai giorni nostri. La maggior parte di esse hanno avuto un'origine aviaria. Per l'influenza spagnola, c'è stato il doppio passaggio uccello-suino e suino-uomo.

Nella maggior parte dei casi quindi, all'origine di un'epidemia c'è un virus di origine zoonotica che, per mutazioni causali, acquisisce la capacità di infettare anche gli esseri umani.

Di recente, il concetto di *Spillover* ha subito un'evoluzione; se prima si parlava di zoonosi – infezioni che si acquisiscono direttamente o indirettamente da un serbatoio animale –, ora si parla di ‘malattie emergenti’, ovvero alcuni microrganismi di derivazione animale hanno subito una tale evoluzione filogenetica da riuscire a compiere definitivamente un salto di specie (uomo) umanizzandosi (esclusione di diffusione interumana), diventando così indipendenti dagli animali (figura 9).

SPILLOVER



P Rothman-Ostrow (2020)

Figura 9. Il diagramma del percorso per la diffusione dei patogeni agli esseri umani dagli animali descrive tre processi distinti: 1. *Zoonosi*: agenti patogeni che sono trasmessi da un serbatoio animale direttamente o indirettamente (ad esempio, di origine alimentare, trasmessi da vettori, ecc.) all'uomo causando la malattia; 2. *Malattie infettive emergenti*: agenti patogeni che causano una malattia infettiva emergente nell'uomo e persistono nelle popolazioni umane indipendentemente da un serbatoio animale. Le origini genetiche possono mostrare legami con animali non umani, ma queste malattie subiscono un processo più complesso di evoluzione non necessariamente dipendente da un serbatoio animale specifico, e di solito si evolvono per essere indipendenti dagli animali; 3. *Zoonotroponosi*: ‘zoonosi inversa’, per cui gli umani trasmettono l'infezione agli animali. Gli animali infettati possono o non possono poi continuare a far circolare l'agente patogeno o stabilire una malattia all'interno della popolazione conspecifica.

PIPISTRELLO E COVID-19

Nel dicembre 2019 a Wuhan si manifestano alcuni casi di severa pneumopatia interstiziale⁽²⁾. Wuhan è capoluogo della provincia dell'Hubei; ha quasi 11 milioni di abitanti, è popolosa quanto la Lombardia ed è perno di numerosi scambi commerciali.

All'inizio, però, non si sapeva che si trattava di un nuovo virus: ciò che inizia ad essere subito osservato è un certo numero di polmoniti anomale, da cause non ascrivibili ad altri patogeni.

Epicentro dell'epidemia di 2019-n-CoV (COVID-19)



Figura 10. Mappa della Cina con la città di Wuhan da cui si presume abbia avuto origine l'epidemia di SARS-CoV-2 nel dicembre 2019.

(2) Il primo ricovero all'ospedale di Wuhan di un malato di COVID-19 sembra risalga all'8 dicembre 2019, probabilmente anche prima, ma i funzionari cinesi riferiscono dell'esistenza di casi atipici di polmonite solo il 31 dicembre agli uffici OMS di Pechino, che a sua volta prende tempo. Un ritardo di quasi un mese che si è abbattuto come un flagello sul mondo intero. Il 22 gennaio del 2020, si riuniva il comitato di emergenza dell'OMS dopo che l'infezione da SARS-CoV2 dalla Cina si era diffusa anche in Corea e in Giappone. L'OMS, tuttavia, asseriva, che in base alle informazioni provenienti dalla Cina, "non vi fosse alcuna necessità di imporre restrizioni sui viaggiatori". Il traffico aereo non viene interrotto (lo farà molto presto l'Italia) e il virus continua a diffondersi ovunque, fino a quando il 30 gennaio, dopo più di un mese dallo scoppio dell'infezione a Wuhan (1 febbraio 2020), il direttore dell'OMS dichiarava lo stato di emergenza sanitaria internazionale. L'epidemia però si sta estendendo a dismisura in stati e regioni e muoiono migliaia di persone.

A Wuhan, come in tutte le città della Cina, è presente il mercato degli animali vivi ma anche morti (figura 11); essi vengono scuoiati davanti all'acquirente che poi li cucinerà a casa. Non viene rispettata né l'igiene né soprattutto la catena del freddo perché nella maggior parte dei casi non ci sono frigoriferi nei mercati. Nello specifico, i pipistrelli vengono cucinati con varie modalità e poi mangiati come da abitudini millenarie.

Wuhan-Huanan Seafood Market, China



Figura 11. Mercato ittico cinese con i numerosi animali di specie diversa in vendita tra cui il pipistrello.

Se lo scenario è questo, l'infezione, inizialmente denominata 2019-n CoV e successivamente SARS-CoV-2, si sarebbe trasmessa direttamente dall'ospite naturale, il pipistrello, all'essere umano in assenza di un ospite intermedio. Non ci sono tuttavia prove definitive che il nuovo coronavirus abbia avuto origine nel mercato ittico all'ingrosso di Wuhan, ma ipoteticamente, nel mercato vi sono tutte le condizioni per la diffusione del virus. L'ulteriore diffusione è avvenuta poi per sola trasmissione interumana. A differenza dei precedenti coronavirus, non si conosce ancora l'ospite intermedio, sebbene molti animali tra cui il pangolino avrebbero il potenziale per esserlo (ROTONDO JC, CONTINI C *et al.*; 2021).



Review

SARS-CoV-2 Infection: New Molecular, Phylogenetic, and Pathogenetic Insights. Efficacy of Current Vaccines and the Potential Risk of Variants

John Charles Rotondo ^{1,2,*}, Fernanda Martini ^{1,3}, Martina Maritati ¹, Chiara Mazziotta ^{1,2}, Giulia Di Mauro ^{1,2}, Carmen Lanzillotti ^{1,2}, Nicole Barp ¹, Altea Gallerani ¹, Mauro Tognon ¹ and Carlo Contini ^{1,*}



Figura 12. Le due differenti specie, pipistrelli e pangolini (nel riquadro) che possono essere trovate contemporaneamente nei mercati ittici, vivono in regioni geografiche differenti, ma mostrano un'ecologia/biologia diversa, rendendo un evento di ricombinazione fisicamente improbabile. L'analisi comparativa della sequenza completa della polimerasi RNA-dipendente (RdRp) ha rivelato che il *Sarbecovirus* dei pangolini è più vicino a un pipistrello *Rhinolophus* del Kenya, mentre SARS-CoV-2 sembra appartenere a un ramo diverso rispetto ai *Sarbecovirus* identificati nei pangolini.

L'OMS ha formulato 4 ipotesi relative all'origine della pandemia.

1. L'ipotesi più probabile deporrebbe che COVID-19 è comparso per passaggio da animale infetto a essere umano. SARS-CoV-2 sarebbe cioè passato da un pipistrello

a un animale intermedio (pangolino, serpente, visone?) prima di contagiare l'uomo. Per definizione un ospite intermedio è un animale vicino all'uomo, ma non sono stati trovati animali in prossimità dell'uomo in grado di ospitare questo virus. Il pangolino in particolare, mammifero dal muso lungo e mangiatore di formiche, è stato suggerito come possibile ospite intermedio perché il genoma dei coronavirus di questi animali ha l'85,5-92,4% circa di somiglianza con SARS-CoV-2. Tuttavia, anche se il pangolino non può essere l'ospite intermedio della SARS-CoV-2, la possibilità di ricombinazione virale della SARS-CoV-2 nel pangolino non può essere ancora esclusa.

2. Il virus è passato direttamente da un pipistrello all'uomo? Tale evento non sarebbe inverosimile, anche se il dibattito se sia stato il mercato di Wuhan il luogo in cui è avvenuta la prima trasmissione dall'animale all'uomo, è alquanto incerto perché è poi emerso che il primissimo caso ufficiale di COVID-19, forse non era collegato con quel mercato.

3. I cibi congelati confezionati e venduti nei mercati potrebbero aver avuto un ruolo nella trasmissione del SARS-CoV-2?. Alcuni autori hanno stabilito che il cosiddetto percorso della 'catena del freddo' sarebbe in teoria possibile, anche se studi caso-controllo di epidemie correlate a prodotti congelati non sono frequenti in letteratura. I dati relativi ad alcuni prodotti coinvolti nella catena del freddo e venduti nel mercato di Wuhan a partire da dicembre 2019 si sono rivelati incerti e frammentari.

4. A Wuhan esiste uno dei più grandi laboratori del mondo in cui da sempre si studiano i coronavirus. In esso però non sono state trovate evidenze sequenze virali strettamente correlate al SARS-CoV-2 risalenti a prima della manifestazione dei primi casi di COVID-19. Nei reports dell'OMS si sostiene che il rischio di introduzione accidentale del nuovo coronavirus in un ambiente di laboratorio mediante una persona infetta sia "estremamente basso". Nel report non si fa riferimento alla necessità di ulteriori indagini in merito alla possibilità di una fuoriuscita del virus da uno dei laboratori di Wuhan.

In un recente articolo, alcuni autori (ANDERSEN KG *et al.*; 2020), asserivano che in base allo studio delle caratteristiche strutturali biochimiche e genomiche, SARS-CoV-2 si sia ottimizzato e adattato per legarsi al recettore umano ACE2 (enzima che converte l'angiotensina) tramite la sua proteina di superficie *Spike*, perché presenta un sito di taglio polibasico funzionale (furina), nella giunzione delle subunità S1-S2 impossibile da produrre in laboratorio. La proteina *Spike*, come è noto, si rivelerà essenziale per la fabbricazione dei vaccini attualmente in uso.

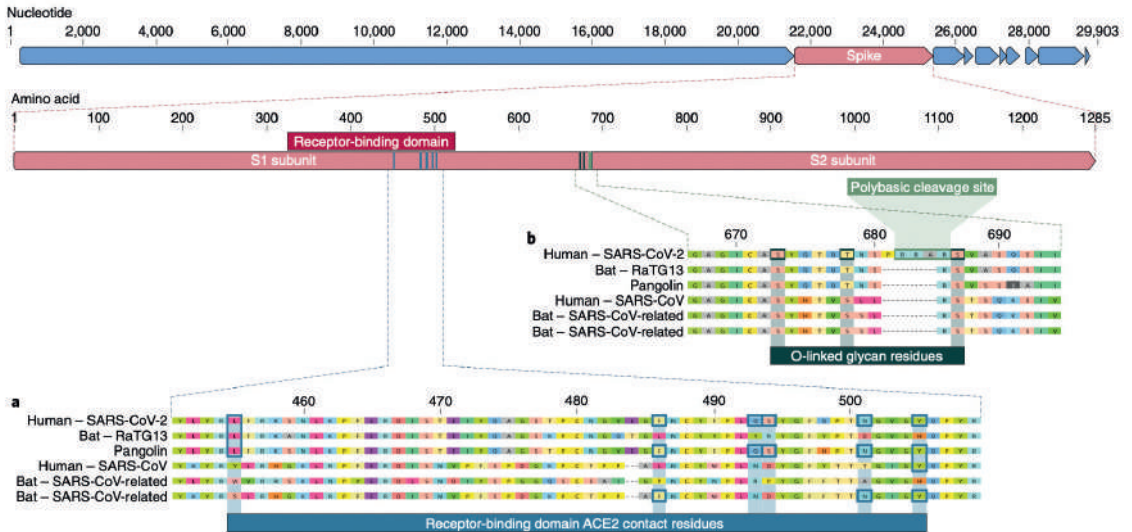


Figura 13. Figura tratta dall'articolo pubblicato su *Nature* in aprile 2020. Il legame ad alta affinità tra la proteina *Spike* di SARS-CoV-2 e ACE2 umano è molto probabilmente il risultato di una selezione naturale. Ciò prova che SARS-CoV-2 non è il prodotto di una manipolazione intenzionale.

Inoltre, il dominio legante il recettore (*receptor-binding domain*, RBD) della proteina *Spike* è la parte più variabile del genoma dei coronavirus (figura 13). SARS-CoV-2 sembra avere una RBD che si lega con alta affinità all'ACE2 di esseri umani, furetti, gatti e altre specie con un'elevata omologia del recettore. L'OMS esclude quindi, sulla base delle evidenze finora emerse, la teoria complottista riguardo l'origine del virus da un laboratorio cinese.

Il COVID-19 non è quindi nato in laboratorio, ma ha un'origine naturale zoonotica, proviene dalla Cina 'e pertanto va studiato per evitare un'altra' pandemia⁽³⁾.

(3) Il motivo principale per cui la Cina, con tutto il Sud-Est asiatico, è un luogo particolarmente favorevole a talune specie virali in grado di compiere *Spillover* e quindi a innescare l'insorgenza di epi/pandemie, va anche ricercato nello stretto contatto tra uomini e animali che vengono tenuti in casa e nelle fattorie per essere allevati o mangiati, per non parlare poi di tutti quei mercati in cui vengono venduti animali vivi. Con l'H5N1 aviaria, la Cina aveva preso provvedimenti molto draconiani, uccidendo tutti i polli viventi nelle case al fine di ridurre il contagio. Già con la SARS, erano stati sterminati milioni di zibetti in quanto ospiti intermedi di SARS-CoV-1. La Cina inoltre, è sulla rotta migratoria di vari uccelli selvatici come le anatre. Ci sono molti stagni e risaie dove

Non si può allora non pensare quanto asseriva Galileo Galilei alcuni secoli fa: “la natura è implacabile ed inalterabile e piuttosto indifferente al “se è comprensibile o non comprensibile per noi”.

LE TAPPE PANDEMICHE DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Nei primi di gennaio 2020 il *New England Journal of Medicine* e *Lancet* pubblicano i primi articoli inerenti l'infezione da SARS-CoV-2 in pazienti cinesi ospedalizzati nel dicembre 2019 e vengono delineate le caratteristiche genomiche del virus e quelle cliniche della malattia (ZHU *et al.*; HUANG *et al.*, 2020; WU *et al.*, 2020).



Figura 14. Prime pubblicazioni apparse sull'infezione da SARS-CoV-2 su alcune prestigiose riviste internazionali. Le segnalazioni che compariranno di lì a poco tempo dopo saranno centinaia.

essi planano e defecano; se poi essi sono portatori di H5N1 possono trasmetterlo tramite le feci. I numerosi allevamenti di maiali, di altri animali domestici e anche di uccelli contribuiscono poi ai virus di propagarsi. C'è dunque una commistione tra animali domestici e selvatici e tra questi e l'uomo. Ciò anche in presenza di fattori che aumentano il rischio di epidemie quali il disboscamento e l'inurbamento assieme ai cambiamenti climatici (il 20% dei virus è trasmesso da vettori come zanzare, zecche e flebotomi che stanno migrando a causa dei cambiamenti climatici: *West Nile virus* ed Ebola sono un esempio).

La malattia si presenta con quadri radiologici sovrapponibili a quelli generati da SARS-CoV-1 e MERS-CoV con sintomi respiratori ingravescenti al pari di altre pneumopatie interstiziali di tipo virale che hanno contrassegnato le ultime pandemie (SARS e MERS appunto) e caratterizzate da febbre, tosse, dispnea, mialgia, astenia, insufficienza renale, cefalea, espettorato, emottisi e diarrea, per citare i più comuni.

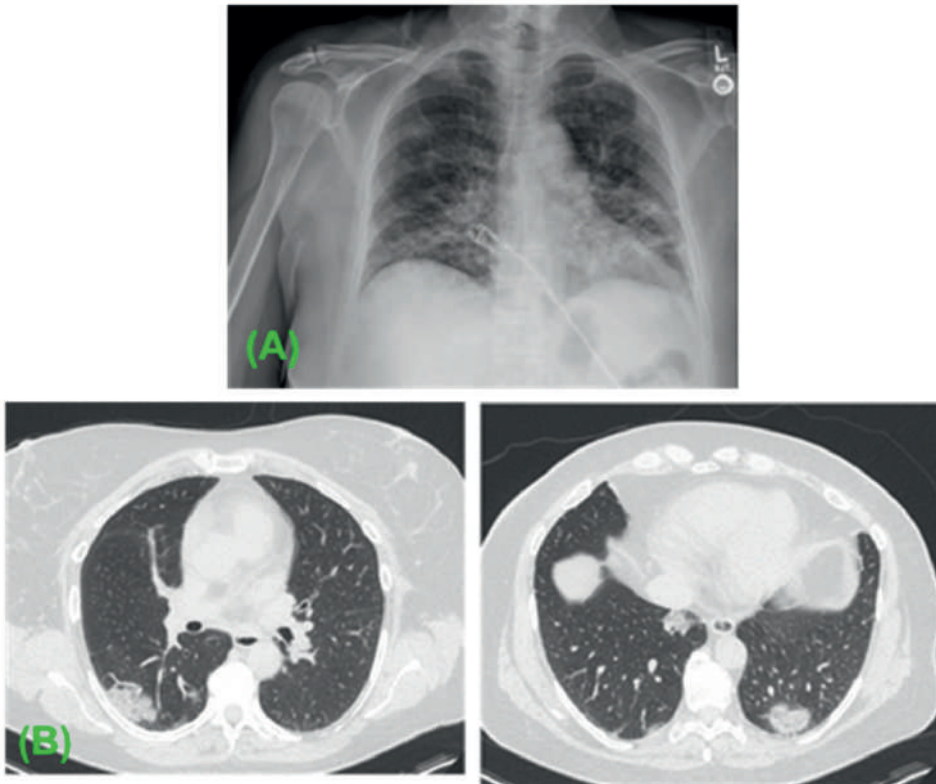


Figura 15. Quadri radiologici (RX e TAC) di pazienti con severa interstiziopatia polmonare in corso da COVID-19.

In generale, sulla base dei dati cinesi pubblicati fino a quel momento, l'80,9% dei pazienti infettati dal virus sviluppa un'infezione lieve; il 13,8% polmonite grave, il 4,7% insufficienza respiratoria fino al quadro di ARDS, shock settico o insufficienza multiorgano. Di questi ultimi, il 3% era fatale (CHEN *et al.*, 2020, HUANG *et al.*, 2020, WU *et al.*, 2020). L'età media dei pazienti ricoverati è di 57-79 anni; un terzo o la metà avevano una malattia concomitante. Il tempo tra l'ammissione in ospedale

e l'ARDS era di soli 2 giorni. Il rischio di morte risultava maggiore per gli uomini rispetto alle donne (2,8% vs 1,7%) (CHEN *et al.*, 2020).

Nel frattempo, diventa tristemente famoso il caso di un giovane oculista (Dr. Lin Wenliang), che lavorava all'Ospedale Centrale di Wuhan, che per primo lanciò l'allarme di questa nuova malattia da probabile coronavirus (nuova SARS?) a tutto il personale medico, ma venne censurato dal governo centrale e morì di COVID-19 il mese successivo.

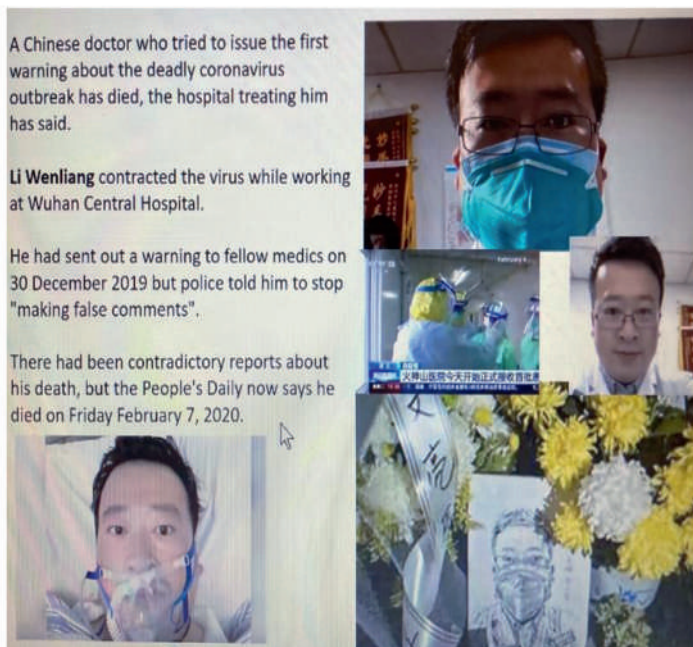


Figura 16. Il Dr. Li Wenliang, oftalmologo e l'editoriale a lui dedicato pubblicato nell'*American Journal of Ophthalmology* 2020.

SARS-CoV-2 quindi in base a quanto detto e agli spostamenti internazionali acquisiva un movimento intensivo sin da subito e molto probabilmente ancor prima dell'esplosione della stessa epidemia che presto diverrà pandemia come dimostrato dal riscontro di RNA virale in campioni di siero ottenuti in periodo antecedente all'esordio dell'epidemia. L'Italia comunque fu la prima nazione al mondo a chiudere sin dal 30 gennaio gli scali verso la Cina.

ARTICLE IN PRESS

EDITORIAL

Ophthalmologists Are More Than Eye Doctors—In Memoriam Li Wenliang

RICHARD K. PARISH II, MICHAEL W. STEWART, AND SARAH L. DUNCAN POWERS

OPHTHALMOLOGY: 2020; LI WENLIANG, A 34-YEAR-old ophthalmologist from the People's Republic of China, died in Wuhan Central Hospital. Much like that of the majority of practicing ophthalmologists, Dr. Li's work could not be identified on PubMed Central or Google Scholar, but he should not be judged by the number of peer-reviewed articles in high-impact scientific journals or the amount of competitive grant funding he received. Rather, Dr. Li's unique, on-the-ground observational skills led him to warn his fellow medical school alumni of a possible "SARS-like" epidemic via a post on the Chinese messaging app WeChat on December 30, 2019. Pivotal to the international acknowledgment of the current coronavirus crisis by more than 3 weeks, he correctly recognized the enormous significance of 2 patients from a local seafood market who were quarantined at his hospital with the SARS-like illness that would later be identified as coronavirus, also known as COVID-19. His warning did not depend on sophisticated laboratory testing or expensive imaging studies, but on his own understanding of biological plausibility—the kind of analysis that physicians of all specialties could make.

The *New York Times* reported that on January 10, 2020, Dr. Li developed a cough after having treated a woman for glaucoma who had unknowingly been infected with the coronavirus, probably by her daughter. His report suggests that he observed any ophthalmologic complications of the coronavirus infection in his patients.

Peer review demands that editors judge the strength of the evidence in determining what they will publish. Although clinical experience and case reports are at the bottom of the hierarchy of evidence, they have value, particularly when they describe new clinical entities.¹ How many respected journals would have published Dr. Li's warning based on these 7 patients? Probably none. Publication in a peer-reviewed journal usually requires solid evidence and more than just well-reasoned conjecture, so rapid dissemination of such information is usually limited to social media and non-peer-reviewed websites and publications. For that reason, attempts to limit the free marketing of this kind of communication would be by commercial entities and governments and would fall beyond the purview of editorial boards.

The *American Journal of Ophthalmology* opposes all attempts to limit specific language in scientific literature. In a recent editorial,² "What's in a word?" the authors state that "The suggestion that banning, or in any way discouraging the use of, the linguistic bedrock of evidentiary support for new ideas that spurs improvement of our diagnostic and therapeutic capabilities is antithetical to the mission of sound science and human progress."³ The *American Journal of Ophthalmology* wishes to posthumously recognize Dr. Li for his precision and heroic post and hopes that lessons from this ongoing crisis can be learned at all levels, from physicians on the ground to the highest levels of government.

FUNDING/SUPPORT: NO FUNDING OR GRANT IS REPORT.
Received December 15, 2020. The following authors have no financial disclosures: Richard K. Parish II, Michael W. Stewart, Sarah L. Duncan Powers. All authors attest that they meet the current ICMJE criteria for authorship.

REFERENCES

1. Buckley C. Chinese doctor, advised after warning of outbreak, dies from Coronavirus. *New York Times*. 2020. Available at: <https://www.nytimes.com/2020/01/07/health/chinese-doctor-coronavirus.html>. Accessed February 9, 2020.
2. Jentoft AL. Theories: how Chinese type coronavirus spread. *Available at: https://www.albionnews.com/news/2020/01/06/chinese-coronavirus-spread-23012020/19489.html*. Accessed February 10, 2020.
3. Buckley C, Myers SL. As new coronavirus spreads, China's old habits, adapted: *NY Times*.

ISSN 0161-6326
<https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.12.014> © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved. 1

FEBBRAIO 2020: L'INIZIO DELL'INCUBO

In Italia i casi erano ancora pochi e presumibilmente provenienti dalla Cina. Il 29 gennaio, due turisti cinesi provenienti da Wuhan, venivano ricoverati allo Spallanzani di Roma e saranno i primi protagonisti della vicenda del coronavirus. Il 21 febbraio si registra un caso di COVID-19 a Codogno, comune italiano lombardo in provincia di Lodi con oltre 15.000 abitanti (figura 17). Inizia l'incubo per l'Italia. L'8 marzo arriva il DPCM che prevede l'isolamento della Lombardia, in assoluto la più colpita e di altre 14 province che diventano 'zone rosse'. L'11 marzo l'OMS dichiara la pandemia. Intanto, nella regione lombarda, il numero di deceduti dopo 4 giorni è di 490 e al 3 marzo si arriva a 7.200 decessi (dati Fondazione GIMBE). La Lombardia viene chiusa.

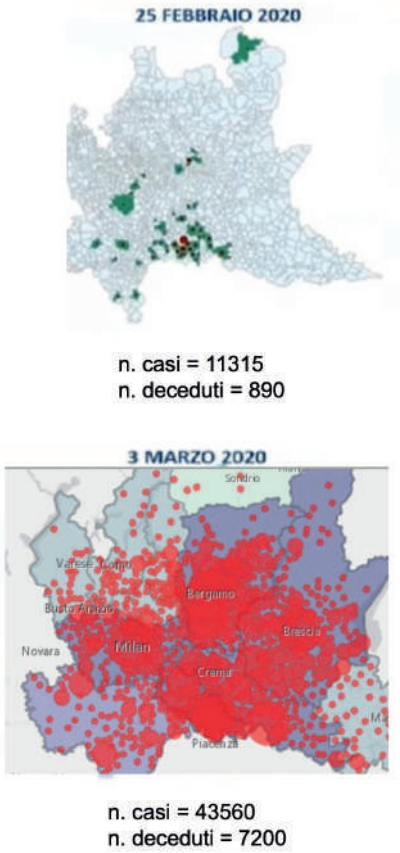


Figura 17. Contagi e decessi in Lombardia durante il diffondersi dell'infezione e giornale dell'epoca.

Al 26 marzo, in Lombardia c'erano quasi 35 mila casi (+7,86%) e oltre 4.800 morti con forte incremento a Milano.

L'Italia è dunque spezzata in due. Non si conosce ancora bene la malattia, come affrontarla e soprattutto come curarla. In quel periodo il dottor Stefano Paglia direttore del Dipartimento di Emergenza a Codogno contattava in *streaming* il professor Zhiyong Peng della terapia intensiva dell'ospedale di Wuhan al fine di condividere le conoscenze sul quadro clinico della malattia, l'utilizzo dell'ecografia polmonare, il *walking test* per la stratificazione del rischio. Tutto ciò al fine di identificare dei potenziali standard di trattamento e di pianificare le opportune strategie in vista del continuo afflusso di pazienti infetti. Vengono anche delineati 5 fenotipi denominati 'Fenotipi di Paglia'⁽⁴⁾.

(4) The Five Different COVID-19 Phenotypes, Which Correspond to a Possible Different Therapeutic Management.

Phenotype I: patient with fever who does not necessarily present respiratory symptoms, there is no hypoxia in arterial blood gas analysis and chest X-ray is negative or with minimal alterations. In this patient the swab is carried out only if a previous contact is considered at risk. This patient is safely discharged with quarantine indication if he/she does not show any significant alteration when performing a specific respiratory activity test (quick walking test with an oximeter on the finger, generally of 6 minutes). At the "follow-up" no return to ER was observed with a favorable outcome. In these patients, ultrasound of the chest is not recommended, because it will probably be positive and, in any case, will not indicate hospitalization. This category is believed to represent the majority of patients. Quarantine at home under a safety protocol, use of mask, alert to relatives to follow rules against risk of contagion, general practitioner/ family doctor control, monitoring saturation with an oximeter and telemedicine follow-up. In this setting, the supportive strategy* suggested by Contini and coll. (CONTINI C et al.; MED HYP 2020) could be effective.

Phenotype II: patient with fever plus pulmonary thickening on chest X-ray or in the presence of arterial blood gas hypoxia. The patient must be hospitalized in the medical area and must be observed, as in the following hours he/she can either undergo rapid deterioration or turn towards a significant improvement. The patient cannot be discharged. These patients are approximately 20 times more frequent than those who end up in resuscitation.

Phenotype III: hypoxia frank to arterial EGA, fever and multiple thickenings on chest X-ray. The patient responds to oxygen therapy set at 15 l/min (i.e. with SpO₂> 90 mmHg with O₂), and needs hospitalization in a sub-intensive area.

Phenotype IV: pre-respiratory distress syndrome picture that requires C-PAP (continuous ventilation at positive pressure) to obtain acceptable levels of pressure/ flow (ratio between oxygen pressure and oxygen flow with normal values above 350).

Phenotype V: full-blown respiratory distress syndrome, typical of males between 35 and 70 years of age (or older) arriving with oxygen pressure values of up to 35- 40 mmHg, apparently in less serious conditions than the data show. In this case, pulmonary ultrasound can make a difference,

IL COVID-19 IN LOMBARDIA

Ci si è posti 3 quesiti fondamentali: quando il virus è entrato in Lombardia e perché si è accanito su questa regione e sulle valli bergamasche? È arrivato direttamente dalla Cina o è passato da altre rotte? La Lombardia ha un importantissimo traffico aereo con la Cina, soprattutto le numerose aziende della Brianza e dell'entroterra lombardo. L'importanza che esse hanno rivestito nella trasmissione del virus la si può evincere dal fatto che ci sono oltre 460 imprese lodigiane che si occupano di trasporto e logistica e che con i loro oltre 3.000 lavoratori rappresentano la concentrazione percentuale più alta della Lombardia (7%). La loro attività si concentra soprattutto a Lodi, Casalpusterlengo, Sant'Angelo Lodigiano e Codogno. Accanto a Piacenza (la città di confine dove si è diffuso lo stesso focolaio di Codogno) ci sono i più grandi magazzini del commercio online del Nord Italia con la loro logistica: Ikea e Amazon con 1.000 e 1.600 addetti, rispettivamente, che sono stati due importanti amplificatori dell'infezione con conseguente trasmissione alle città limitrofe, non solo quelle lombarde, ma anche emiliane, quali Modena e Piacenza.

A Bergamo le aziende di trasporto e logistica sono oltre 2.000, di queste oltre 300 si occupano di attività di magazzino. Vanno poi presi anche in considerazione i rapporti di *import-export* con Cina e Germania. A Lodi (seconda solo a Milano) è concentrato il 16% dell'import con la Cina, mentre con la Germania è del 5% e in quello della provincia bergamasca ci sono oltre 60 grandi aziende manifatturiere legate a Cina e Germania.

Per stabilire come SARS-CoV-2 sia entrato in Lombardia, l'ospedale Niguarda ha analizzato le sacche di sangue dei donatori AVIS di Lodi a partire dal gennaio 2020. Nel periodo 12-17 febbraio 2020 sono stati trovati i primi cinque soggetti con gli anticorpi neutralizzanti anti-SARS-CoV-2. Ciò ha permesso di stimare che COVID-19 nella bassa lodigiana era presente almeno dalla seconda metà di gennaio (25 gennaio), prima quindi dell'esplosione del focolaio di Codogno (figura 18). Altra domanda: il nuovo coronavirus ha fatto breccia in Italia provenendo dalla Germania? Appena tre giorni prima, in Germania, il virus viene infatti isolato da un manager tedesco infettato da una collega cinese di Shanghai. Il ceppo tedesco si è subito rivelato essere

distinguishing patients with 'wet' interstitial syndrome, i.e. only B lines and a conserved sliding, from 'dry' patients with an interstitial syndrome composed of multiple pleural sub consolidation and reduced sliding. In the first case, an attempt with C-PAP continuous ventilation at positive pressure is desirable, while in the second, early intubation is mandatory.

molto simile a quello di Codogno. Da qui l'ipotesi che il virus stesse circolando in Germania. Qui ha contagiato una persona italiana proveniente dalla zona del basso lodigiano. La stessa che, una volta rientrata in Italia, ha fatto partire involontariamente l'epidemia. È questo il presunto identikit del paziente 0. L'epidemia italiana sarebbe dunque avvenuta in due momenti probabilmente successivi e in due ingressi diversi. Un ingresso epidemico probabilmente con ceppi derivati dalla Cina e un altro con ceppi derivanti dalla Germania.

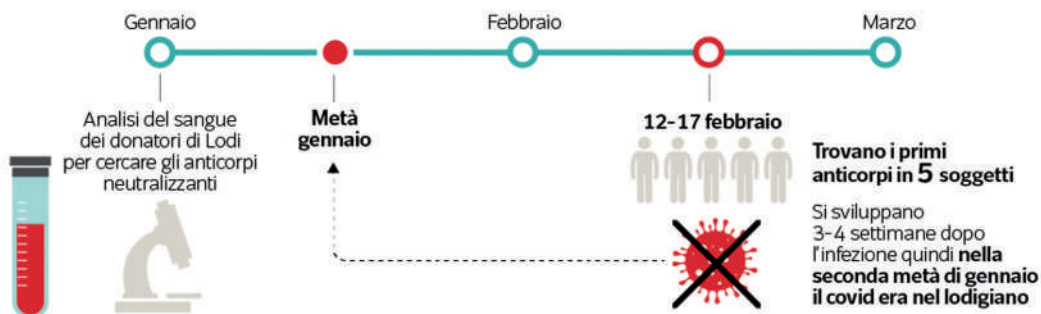


Figura 18. Tappe dell'ingresso di SARS-CoV-2 nel lodigiano.

Alcuni autori francesi (DESLANDES A *et al.*; 2020) hanno anche asserito che il virus stesse circolando nel loro paese fin dal dicembre 2019; evidenze simili pervengono anche da uno studio italiano del centro dei tumori di Milano e uno condotto alla Sapienza di Roma trovando tamponi positivi al COVID-19 nella popolazione che in quel periodo si è sottoposta al test molecolare. Non emergono però prove definitive.

Pochi giorni dopo la chiusura della Lombardia, il 12 marzo “viene chiusa” l'intera Italia (figura 19). I rotocalchi stranieri danno scarsa enfasi all'avvenimento eccezionale del nostro paese.

Ha inizio il *lockdown*⁽⁵⁾. A differenza della Lombardia e di altre regioni del Nord

(5) L'11 marzo in Italia è il giorno del *lockdown*: non si può uscire se non con una 'auto-certificazione' o per motivi di lavoro, di salute o per fare la spesa. Per la prima volta dopo la seconda guerra mondiale, si instaura il coprifuoco. Vengono chiuse le scuole (e parte la didattica a distanza), è impedito sposarsi, vengono chiusi bar, ristoranti, negozi, palestre, piscine, cinema, teatri, musei, discoteche e stazioni sciistiche. Vengono annullati i funerali, ogni manifestazione sportiva e si sospendono gli esami per la patente. Chi non ha l'obbligo di recarsi sul posto di lavoro inizia ad adottare lo *smartworking*. Il modo di vivere delle persone cambia drasticamente.

Italia tra cui il Veneto, l'Emilia-Romagna è colpita duramente a Piacenza e Modena in quanto assai vicine all'epicentro lombardo, ma meno a Ferrara almeno durante la prima ondata; questo per una serie di motivi tra cui la posizione geografica della città stessa, assai lontana dal focolaio lombardo in quanto collocata nella parte più orientale della via Emilia e inserita in una rete dei trasporti non certamente paragonabile a quelle di grandi città italiane soprattutto per quanto riguarda i treni veloci a lunga percorrenza; infine, la chiusura tempestiva dell'Ateneo estense frequentato anche da numerosi studenti veneti potenzialmente contagiosi.

12 Marzo 2020



Figura 19. Quotidiani italiani e stranieri apparsi all'indomani del lockdown italiano.

Nessuna influenza avrebbe avuto invece il *background* malarico o talassemico come ipotizzato da qualcuno. Ricordo che la malaria, all'inizio del secolo scorso interessava il 4% di tutto il territorio nazionale: le zone di Ferrara e Rovigo, al pari di tante altre regioni italiane erano 'ipoendemiche', mentre Sardegna e Sicilia pur essendo le

regioni più colpite ('iperendemiche') dal parassita malarico (il 70% dei decessi era appannaggio soprattutto di queste due regioni), sono state interessate ugualmente dal COVID-19. Non si può pertanto ipotizzare che la malaria abbia creato i presupposti per conferire un'immunità protettiva nei confronti di SARS-CoV-2 dato che sia le zone a bassa (Toscana, Abruzzo, Valle Delta del Po – quindi Emilia Romagna –, Piemonte e Lombardia), media (Puglia, Basilicata, Calabria, Campania e Lazio) ed elevata endemia (Sicilia e Sardegna), hanno subito gli effetti del COVID-19 in termini di contagio e mortalità, anche se con percentuali di incidenza diverse. D'altra parte però, neanche nella seconda ondata, Ferrara viene risparmiata, al pari di altri centri urbani. Alcune curiosità: come altre città del Nord Italia, la città estense nel '600 aveva messo in atto alcune importanti strategie profilattiche per contrastare la peste (figura 20).

Le Infezioni in Medicina, n. 4, 619-631, 2020

INFECTIONS IN THE HISTORY OF MEDICINE

619

Control measures of a 400-year-old plague epidemic: an example of past efficiency at controlling disease and similarities with current epidemics

Chiara Beatrice Vicentini¹, Carlo Contini²

¹Dipartimento di Scienze della Vita e Biotecnologie, Sezione del Farmaco e Prodotti della Salute, Università di Ferrara, Italy;

²Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Malattie Infettive e Dermatologia, Università di Ferrara, Italy

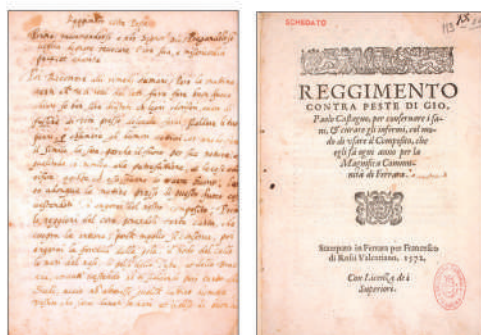


Figura 20. CASTAGNO PIETRO, *Reggimento contra la peste*, XVI sec., Classe I 402, Biblioteca Comunale Ariostea di Ferrara e CASTAGNO GIOVANNI PAOLO, *Reggimento contra peste di Gio. Paolo Castagno*. Ferrara, 1572, Biblioteca Comunale Ariostea di Ferrara, MF 113.16.

Si tratta di un esempio interessante ma non unico nella storia delle malattie infettive diffuse perché durante la pestilenza di quell'anno vennero introdotte (come si evince dal *Reggimento contra pestem*, XVI sec., classe I 402) delle norme assai innovative per quei tempi: “alle porte della città estense erano state poste delle guardie, si stabilì che i medici dovessero essere messi in condizioni di sicurezza e non andare direttamente a curare gli ammalati nelle loro case esponendosi al contagio; si impose l'utilizzo di mascherine di tela incerata e il trattamento di ogni caso sospetto come se fosse un vero caso di peste”.

Inoltre, vennero applicate “misure di sostegno per le classi più povere e norme veterinarie igieniche per la città”. Una vera rivoluzione per quei tempi! “Le chiese inoltre vennero chiuse per evitare assembramenti” assieme alla “limitazione di ogni tipo di relazione sociale ed economica all’interno e all’esterno della popolazione”.

D’altra parte, l’attuale concetto di ‘distanziamento sociale’ è molto più antico di quanto possiamo pensare e non è l’unica strategia ereditata dalle pandemie del passato. Per esempio, per contenere la peste nella città di Londra nel settembre 1666, re Carlo II si affidò a un consiglio di esperti, segnando l’inizio di un rinascimento scientifico: i medici sperimentarono la quarantena (già sperimentata durante la peste bubbonica del XIV secolo), la sterilizzazione e l’isolamento sociale appunto.

Riveste quindi interesse conoscere quanto si faceva in passato e quanto la storia delle Malattie Infettive ci abbia insegnato attraverso i secoli. In tema di prevenzione generale di alcune malattie respiratorie a carattere diffusivo, per certi aspetti col coronavirus non è stato scoperto niente in più di quanto non fosse già noto in passato.

Una remota possibilità di immunità anti-COVID da talassemia è stata postulata di recente da alcuni autori francesi, anche se non sono finora emerse sostanziali prove in tal senso.

LA RIPERCUSSIONE DEL COVID-19 SUL SERVIZIO SANITARIO NAZIONALE

Nei mesi di marzo-aprile 2020, nel momento in cui l’Italia è colpita duramente dal virus, si assiste a un esorbitante numero dei contagi e decessi nei reparti ospedalieri e nelle terapie intensive soprattutto nel Nord Italia sebbene il resto del paese non venga risparmiato; gli *over 80* sono i più colpiti e molti anziani muoiono nelle RSA e nelle Case di riposo oltre che in quelle di cura (figura 21).

Non esistono terapie specifiche e il vaccino è ancora lontano. Inoltre, la medicina territoriale è praticamente inesistente, non ci sono mascherine (il fabbisogno di queste ultime è di almeno 100 milioni/mese) e i DPI, dispositivi comuni di protezione, (guanti, camici monouso, visiere protettive, scarpe oltre a mascherine filtranti) sono insufficienti a coprire il fabbisogno giornaliero. L’Italia, nonostante sia un paese che possiede uno dei sistemi sanitari più avanzati del mondo, è in ginocchio.

Pio Albergo Trivulzio



LOMBARDIA: complessivamente, 14.703 gli ospiti delle RSA lombarde che, al 31 luglio 2020, sono risultati positivi al coronavirus Sars-CoV-2.

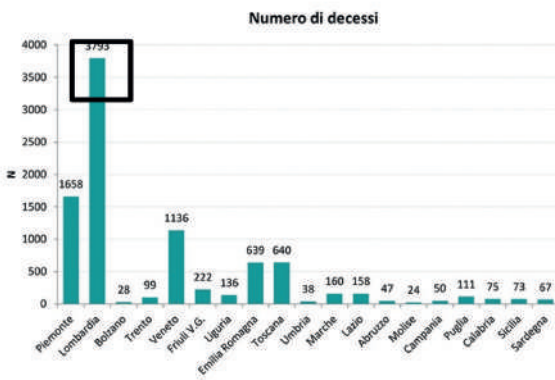
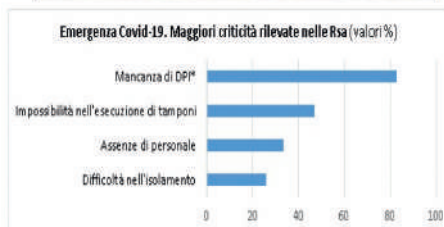


Figura 21. Il virus arriva nelle RSA e nelle Case di riposo. Solo in Lombardia, la regione più colpita, il numero degli anziani morti sale a oltre 3.000. La non disponibilità di DPI, la carenza di personale e le difficoltà di eseguire tamponi, risultano fatali.

Con lo scoppio dell'epidemia da SARS-CoV-2 si era deciso che i tamponi molecolari per SARS-CoV-2 non dovessero essere eseguiti sugli asintomatici in quanto ritenuti tali da non diffondere il virus al pari dei soggetti sintomatici. Questo si è rivelato essere un altro dei gravi errori commessi all'inizio della pandemia perché i cosiddetti soggetti *symptom-free* da sempre veicolano il virus e trasmettono maggiormente l'infezione. Il loro numero, in Italia, come del resto dei paesi colpiti dal virus, era impressionante, presumibilmente milioni di persone, soprattutto giovani. A testimonianza di quanto fosse importante tamponare gli asintomatici, a Vò Euganeo, comune veneto della provincia di Padova di 3.274 abitanti posto sul versante Ovest dei Colli Euganei, il virus infetta in poco tempo il 5% della popolazione prima di creare casi clinici sintomatici. Si decide quindi di tamponare l'intero paese permettendo l'identificazione dei positivi, il loro isolamento e interrompendo quindi la trasmissione del virus e dei contagi. Come mostra il grafico 1, la regione Veneto è stata la prima rispetto a tutte le altre che ha eseguito più tamponi nei primi mesi della pandemia.

La Risposta del VENETO

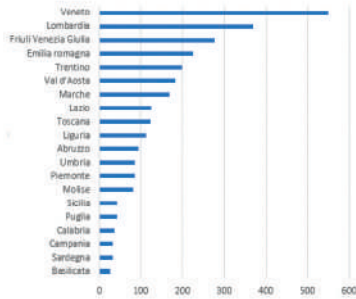
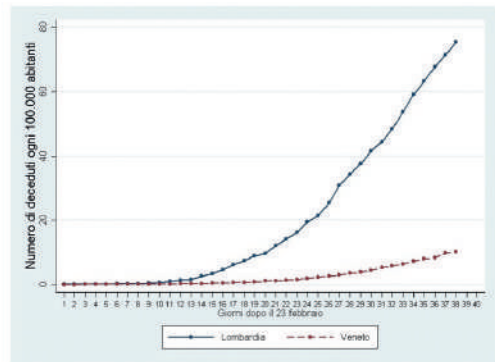
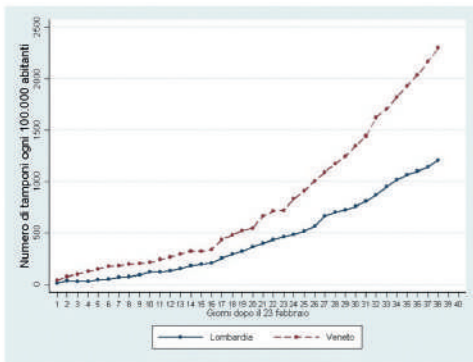


Figure 3. Number of oropharyngeal swab (OPS)/nasopharyngeal swab (NPS) per 1,000,000 inhabitants in Italian regions (period March–April 2020) Elaborazione GIMBE dati Protezione Civile—<https://coronavirus.gimbe.org> [88].

...a VO' Euganeo il virus aveva già infettato il 5% della popolazione prima di creare casi clinici sintomatici. E tutti così vennero tamponati e quelli positivi isolati. Ciò ha interrotto la trasmissione del virus e quindi i contagi.....

Differenze tra i Tamponi Molecolari effettuati in Lombardia e in Veneto all'inizio della Pandemia ed impatto sulla Mortalità



Contini C , Rizzo L; 2020

Grafici 1-2. Tamponi molecolari effettuati sugli asintomatici a Vò Euganeo, in Veneto e le ripercussioni positive in termini di ridotta mortalità rispetto alla Lombardia (CONTINI *et al.*, 2020).

Questa strategia ha poi permesso di osservare quanto il numero di tamponi potesse incidere sulla mortalità: in Veneto, dove a inizio pandemia sono stati eseguiti molti più tamponi molecolari che in Lombardia, la mortalità è stata assai inferiore rispetto a quella osservata in Lombardia (grafico 2).

L'allora presidente del CTS, Dr. Miozzo, rivela che: "limitare i tamponi è stata una scelta obbligata; si volevano preservare i dispositivi professionali per medici ed infermieri in quanto oltremodo carenti fino a quel momento".

Che gli asintomatici fossero così importanti nel trasmettere l'infezione si poteva già evincere ad aprile 2020 grazie a uno studio pubblicato su *Nature*, condotto con approcci metodologici avanzati, nel quale si asseriva che non c'era una differenza statisticamente significativa nella carica virale tra gli asintomatici e i sintomatici (figura 22).

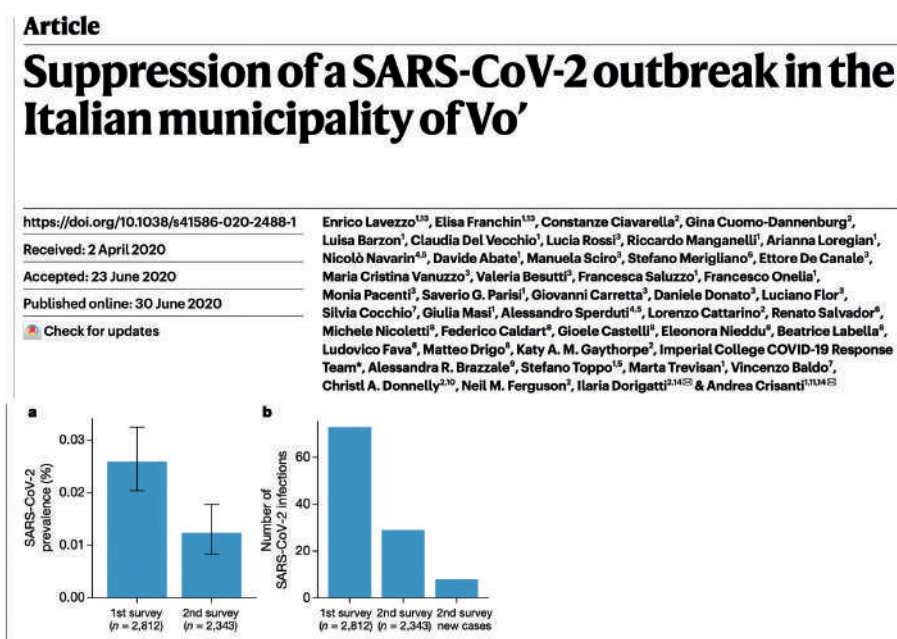


Figura 22. Non si riscontra alcuna differenza statisticamente significativa nella carica virale delle infezioni sintomatiche rispetto a quelle asintomatiche ($P = 0,62$ e $0,74$ per i geni E e RdRp, rispettivamente, (test esatto di *Wilcoxon-Mann-Whitney*). Questo studio è uno dei primi a far luce sulla frequenza delle infezioni asintomatiche da SARS-CoV-2, sulla loro infettività (misurata dalla carica virale) e fornisce informazioni sulle dinamiche di trasmissione e sull'efficacia delle misure di controllo attuate.

Secondo una stima di quei mesi, in Italia il numero degli asintomatici poteva ragionevolmente aggirarsi intorno ai 5-6 milioni. Si cominciano a ipotizzare diverse categorie di asintomatici di SARS-CoV-2⁽⁶⁾.

Al 7 febbraio 2020, il Ministero della Salute non ha ancora un piano anti-pandemico efficace. Quello attualmente in vigore non viene aggiornato da almeno 10 anni nonostante l'OMS già nel 2018 avesse chiesto all'Italia una revisione seguendo linee guida concordate, affermando che: “il mondo doveva aspettarsi un'epidemia di influenza killer ed essere preparato in modo da poter fronteggiare una eventuale pandemia che sicuramente si sarebbe verificata”.

In Italia si assiste alla morte di numerosi medici e infermieri in percentuale assai maggiore di quella riscontrata in altri paesi europei (figure 23-24). Il numero dei medici deceduti in Italia tra prima e seconda ondata già superava le 326 unità (359 al 31 maggio 2021) in tutto il territorio nazionale, soprattutto al Nord. Tra le cause, la carenza dei DPI *in primis*. I pazienti infetti si recavano infatti negli studi medici e infettavano il personale sanitario che a sua volta trasmetteva l'infezione portando a una vera e propria 'ondata di contagio mortale'. Per quanto concerne gli infermieri, 109 mila sono stati quelli contagiati e 87 i deceduti nelle varie ondate.

Nel contempo, esplose il caso 'Bergamo' (figura 25). Nei cimiteri non vi è più posto per seppellire i defunti; nella notte tra il 18-19 marzo 2020 decine di camion partono con i feretri distribuendoli in diverse località, tra cui anche Ferrara al fine di dare degna sepoltura alle vittime della pandemia.

(6) Asintomatici, ovvero portatori sani del virus, con bassa carica virale e altrettanto bassa probabilità di contagiare, che presumibilmente resteranno tali.

Asintomatici, che dopo qualche giorno (da 1 a 3 giorni) svilupperanno i sintomi, diventando pre-sintomatici, ovvero in fase di incubazione. Questi hanno una carica virale più elevata, con una conseguente maggiore probabilità di essere contagiosi.

Paucisintomatici, ovvero soggetti che presentano sintomi lievissimi che possono passare inosservati, con una carica virale probabilmente ancora più elevata.

Soggetti non più sintomatici che sono guariti e che dopo due tamponi negativi tornano ad essere positivi. Questi ultimi hanno probabilmente carica virale bassissima e non sono in grado di trasmettere l'infezione.

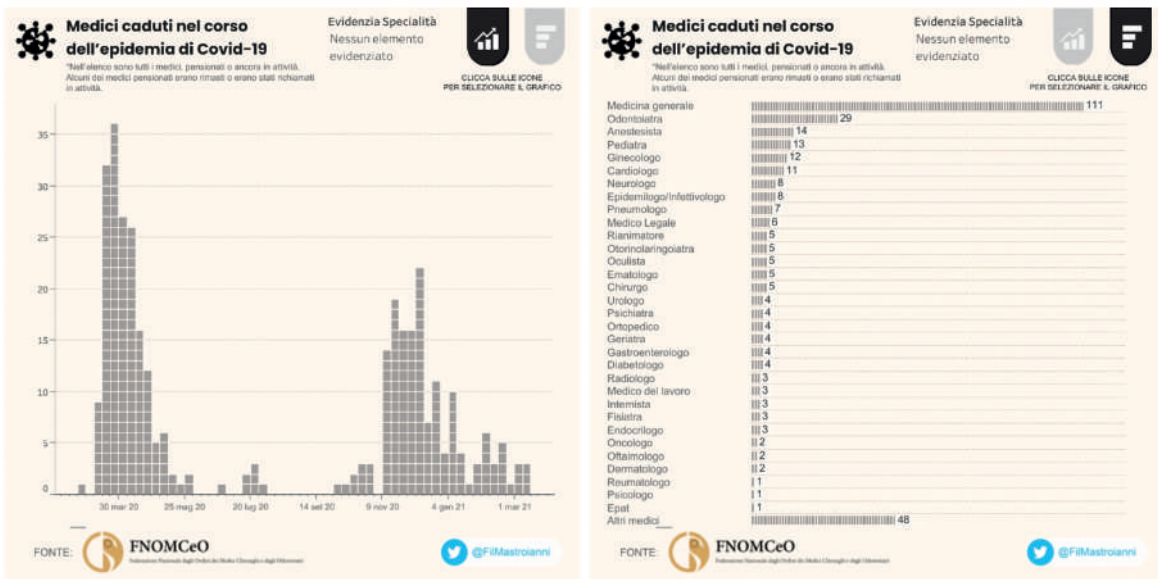
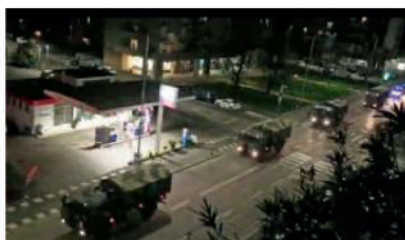


Figure 23-24. Dati di FNOMCeO (Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri) relativi alla mortalità dei medici in Italia. Tra questi, quelli ancora servizio, pensionati o richiamati in attività per contrastare l'emergenza coronavirus. Ai primi posti per mortalità i medici di medicina generale, seguiti dagli odontoiatri anche a causa della peculiarità degli interventi, che li espongono a elevato rischio infezione.



Il caso Bergamo

Corteo di mezzi militari in partenza dal cimitero di Bergamo nella notte tra il 18 e il 19 marzo 2020



Il COVID a Bergamo: contagiati = 33.673
Morti = 3.395

Figura 25. A Bergamo il COVID-19 assume da subito risvolti drammatici. Tra gli errori: 1. non chiudere i paesi limitrofi di Nembro, Alzano e Albino che stanno in zona rossa a inizio marzo; 2. abbandono dei medici del territorio in quanto non dotati di sufficienti DPI (ne muoiono in 29); 3. gestione delle RSA per anziani in cui mancava una vera e propria governance.

Il territorio comincia a organizzarsi; in Italia viene varato un decreto-legge che istituisce le USCA (Unità Speciali di Continuità Territoriale)⁽⁷⁾.

LE PROBLEMATICHE LEGATE ALLA TERAPIA ANTI-SARS-CoV-2

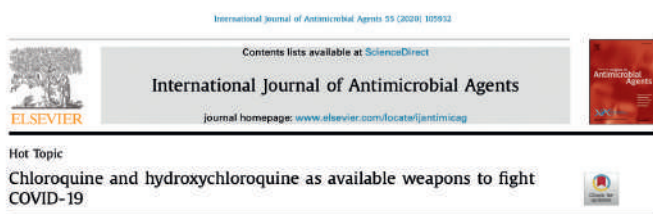
L'inizio della pandemia, come del resto la storia ci ha insegnato, è stata subito contrassegnata da un periodo di incertezza e confusione. Non si conosceva ancora a fondo la patogenesi, del virus si sapeva poco e ci si avvaleva di terapie empiriche non corroborate da studi clinici controllati (figura 26).



Figura 26. Immagini dei farmaci più noti impiegati contro il COVID-19 nei primi mesi della pandemia. Alcuni di essi vengono assunti dopo prescrizione medica, altri, spontaneamente.

(7) Le USCA sono composte da squadre di medici giovani, arruolati con lo specifico compito di valutare, su segnalazione del medico di famiglia o del pediatra, i pazienti COVID positivi o sospetti, che sono a domicilio, nelle strutture territoriali, dimessi dal pronto soccorso o dal reparto. È sempre il medico della *team* USCA che decide anche consultando i colleghi specialisti infettivologi e pneumologi, se il paziente deve effettuare un tampone; in questo caso sarà eseguito immediatamente, oppure, se vi è necessità di ricovero, attivando il 118. Le USCA, attive dalle 8.00 alle 20.00 compresi i festivi, sono costituite da un medico e un infermiere che prendono in carico il paziente COVID fino alla completa guarigione. Il paziente COVID-positivo viene giornalmente monitorato dall'*equipe* sanitaria con contatti telefonici attraverso i quali vengono comunicati alcuni parametri importanti per seguire l'andamento dell'infezione quali temperatura corporea e saturazione polmonare. La visita al paziente positivo viene effettuata dopo adeguata vestizione con dispositivi di protezione individuale (DPI) tutte le volte che il medico, dopo *triage* telefonico, ritiene opportuna una valutazione più accurata e precisa.

Tra queste, oltre agli antipiretici (Tachipirina) spesso assunti per giorni a domicilio per contrastare la febbre in attesa del tampone con conseguenze talvolta fatali per il paziente, ci sono molecole già presenti in commercio per curare patologie di vario tipo (*off-label*). Ne sono esempi l'idrossiclorochina e l'Ivermectina, antiparassitari dotati anche di una potenziale attività antivirale *in vitro* ed immunomodulante. Per l'idrossiclorochina, inizialmente utilizzata per contrastare l'infezione, non vi erano prove definitive di efficacia in termini di miglioramento dei sintomi e di riduzione della mortalità. A tal proposito, nell'aprile 2020, la Francia che inizialmente non aveva creduto che la pandemia dilagasse velocemente, contava circa 15.000 morti e gli Stati Uniti erano arrivati a mezzo milione di decessi; in Europa i morti erano già 940.000. Il professor Didier Raoult, direttore dell'Istituto di Malattie Infettive e Tropicali dell'Università di Marsiglia, testava, dopo alcuni studi preliminari *in vitro*, la cloroquina e l'idrossiclorochina *in vivo*, ottenendo risultati incoraggianti (figura 27).



Il Prof. D. Raoult, Marseille, France

... inizio aprile 2020...
Francia, 14.393 morti, 315 in 24 ore



Didier Raoult * Aix-Marseille Université, Institut de Recherche pour le Développement (IRD), Assistance Publique; Hôpitaux de Marseille (AP-HM), MEPHI, 27 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France IHU Méditerranée Infection, 19–21 boulevard Jean Moulin, 13005 Marseille, France

Figura 27. “Cloroquina e idrossiclorochina come armi disponibili per combattere il COVID-19”, articolo pubblicato da D. RAOULT *et al.* su *Antimicrob Agents* 2020 Apr;55(4):105932.[doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932).

Anche in Italia inizia la corsa sfrenata per l'acquisto dell'idrossiclorochina che spesso viene assunta a domicilio: "all'apparire dei primi sintomi, spesso della sola febbre, anche senza aver effettuato un tampone o in attesa di effettuarlo"! Nell'istituto da lui diretto accorrono giornalmente centinaia di persone per ricevere la terapia (figura 27). Per la prima volta nella storia della Repubblica Francese un presidente si reca da uno scienziato per capire se il farmaco possa essere utilizzato su ampia scala nella popolazione francese. Neppure con Pasteur era capitato che un capo di stato si recasse da lui dopo la sua scoperta del vaccino contro la rabbia! Nel frattempo, l'OMS blocca la somministrazione dell'antiparassitario a causa degli effetti collaterali gravi soprattutto a livello cardiaco e con incidenza statisticamente significativa (come rilevava la prestigiosa rivista inglese *Lancet*) e pertanto si interrompono gli studi sul farmaco. Solo successivamente gli studi saranno ripresi grazie a una lettera firmata da oltre 150 scienziati di tutto il mondo. In essa si sostiene che l'analisi statistica del lavoro pubblicato sulla prestigiosa rivista inglese è errata perchè errati sono i dati statistici forniti da *Surgisphere Corporation*, società di *healthcare*. Secondo tale fonte infatti, l'idrossiclorochina era associata a un elevato aumento del rischio di morte nei pazienti ospedalizzati con il COVID. Lo studio però non risultava essere 'studio controllato randomizzato' - il *gold standard* per determinare la sicurezza e l'efficacia di un farmaco - ma aveva presumibilmente attinto da un enorme registro di dati osservazionali che *Surgisphere* affermava di aver raccolto dalle cartelle cliniche elettroniche di quasi 100.000 pazienti COVID-19 in 671 ospedali di sei continenti. L'utilizzo del farmaco potrà ripartire subito dopo, anche se molte perplessità sull'utilizzo del farmaco restano in sospeso. Ma la bufera non coinvolge solamente la redazione di *The Lancet*. Anche il *New England Journal of Medicine* ritira la pubblicazione di uno studio che ha utilizzato i dati di *Surgisphere* e che ha come autore principale lo stesso dell'articolo sul *Lancet*. Il 3 giugno l'OMS annuncia la ripresa degli studi sull'idrossiclorochina e clorochina all'interno del programma *Solidarity*.

In quei mesi vengono somministrati antinfiammatori (anti-artrite reumatoide) di nuova generazione (Tocilizumab, Baricitinib - inibitore della *janus chinasi*, blocca i sottotipi JAK1 e JAK2 -, Camrelizumab) per esclusivo uso ospedaliero che sembrano aver un buon controllo sull'infiammazione nei casi molto gravi. Accanto a questi, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) autorizzava uno studio multicentrico italiano, randomizzato, di fase II, volto a valutare l'efficacia e la sicurezza della Colchicina, vecchio farmaco utilizzato nella gotta e nei disturbi su base auto-infiammatoria in pazienti affetti da COVID-19. Gli steroidi vengono

somministrati ma riguardo al loro utilizzo si instaura subito incertezza e confusione⁽⁸⁾.

Sono stati inizialmente somministrati anche se con scarso successo anche gli antivirali contro HIV-AIDS (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir e darunavir/cobicistat) e il Remdesivir, utilizzato anni addietro contro la malattia da virus Ebola e successivamente autorizzato da FDA per il trattamento di SARS-CoV-2. Dai lavori pubblicati fino a quel momento, Remdesivir sembrava avere secondo l'OMS, un effetto limitato sulla mortalità a 28 giorni o sul decorso ospedaliero del COVID-19 tra i pazienti ricoverati. Alcuni autori preconizzavano, un suo utilizzo in formulazione aerosolizzata sin dalle fasi precoci (CONTINI *et al.*; 2020), (*Solidarity Therapeutics Trial* <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>>).

Sempre in quei mesi frenetici, a Mantova e Brescia si effettuano i primi passi nella terapia con il plasma iperimmune di pazienti convalescenti contenente un'elevata concentrazione di anticorpi diretti contro il SARS-Cov-2, che sembrava sortire, almeno inizialmente, effetti benefici in termini di riduzione di sintomi e mortalità, sebbene fossero necessari studi e *trial* clinici per valutarne l'efficacia e la sicurezza

(8) Fin dall'inizio della pandemia, nel febbraio 2020, la terapia steroidea veniva impiegata ma non sembrava aggiungere benefici in termini di *outcome* clinico nel trattamento dell'infezione da COVID-19. Al contrario, si pensava potesse rallentare la *clearance* del virus. Tuttavia il desametasone, nei pazienti non-COVID con ARDS confermata, aveva sortito benefici a basso dosaggio e per un periodo di tempo limitato (10 giorni), nella riduzione significativa della mortalità. Alcune linee guida sul trattamento COVID-19, tra cui quelle dell'OMS, dei *National Institutes of Health* (NIH, USA), dell'*European Society of Intensive Care Medicine* e *Society of Critical Care Medicine* (ESICM / SCCM), inizialmente non ne raccomandavano dunque un loro utilizzo di routine ad esclusione dei casi in shock refrattario o già in terapia cronica con steroidi prima della diagnosi di COVID-19.

Nel settembre 2020 l'EMA, dopo avere verificato i risultati del braccio dello studio RECOVERY (che prevedeva l'uso del farmaco corticosteroideo desametasone nel trattamento di pazienti con COVID-19 ricoverati in ospedale), concludeva che il desametasone poteva essere considerata un'opzione di trattamento solo per pazienti che necessitavano di ossigenoterapia (ossigeno supplementare o ventilazione meccanica). Nel *setting* domiciliare inoltre l'ossigenoterapia domiciliare andrebbe pertanto considerata in caso di riduzione della SpO2 periferica oltre una soglia critica < 92% - 94%, come misura di contrasto ai meccanismi fisiopatologici innescati dall'ipossiemia progressiva causata dal virus. L'impiego del desametasone nei pazienti con COVID-19 avrebbe dunque dimostrato efficacia solo in quei soggetti che necessitavano di O2 con saturazione < 93%. A domicilio, i corticosteroidi andrebbero pertanto somministrati a quei pazienti il cui quadro clinico non migliora entro le 72 ore in presenza di un peggioramento dei parametri del pulsiossimetro che richieda l'ossigenoterapia.

su larga scala. Tuttavia, secondo studi recenti di AIFA e ISS in cui si è confrontato l'effetto del plasma convalescente ad alto titolo di anticorpi neutralizzanti (31:160) associato alla terapia standard, vs la sola terapia standard in pazienti con COVID-19 e polmonite con compromissione ventilatoria da lieve a moderata, non sono emerse differenze statisticamente significative nell'*end-point* primario tra il gruppo trattato con plasma e quello trattato con la sola terapia standard.

Nella figura 28 si può osservare che di tutti i farmaci utilizzati fino a quel momento, l'unica forte evidenza di raccomandazione riguardava i corticosteroidi, antiinfiammatori che devono essere somministrati subito "senza aspettare che l'infezione si espanda ed il soggetto peggiori clinicamente". Ciò quindi in antitesi con EMA. I corticosteroidi se utilizzati al giusto dosaggio non deprimono le difese immunitarie.

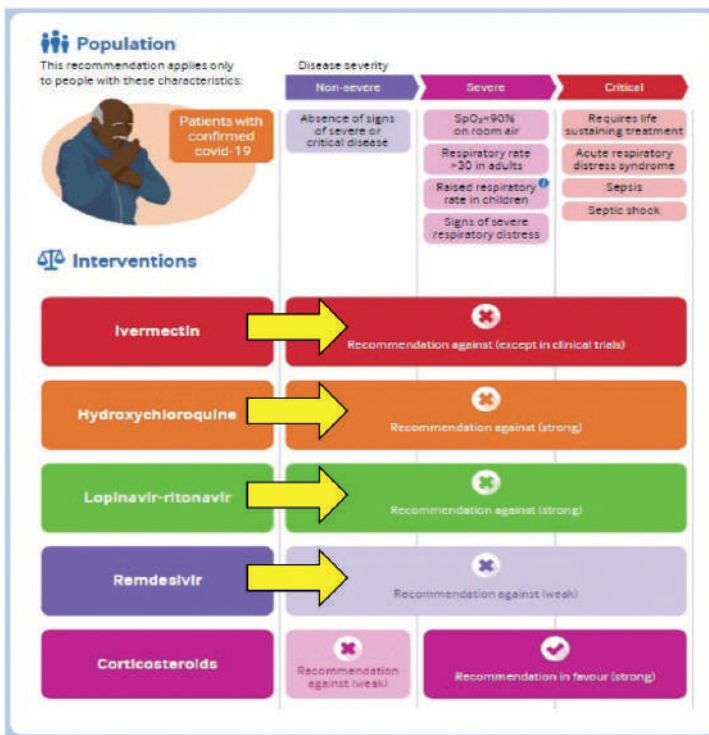


Figura 28. Un editoriale affermava: “quando c’è un incendio, non si può aspettare che le cose peggiorino per spegnere il fuoco. Il cortisone è da utilizzare subito, all’inizio dell’infezione e non a pazienti già compromessi, per consentire di spegnere subito l’incendio”. Le linee guida ministeriali però, almeno inizialmente, non forniscono informazioni sul dosaggio, suggeriscono di aspettare tre giorni e non precisano quale cortisone somministrare e per quanto tempo.

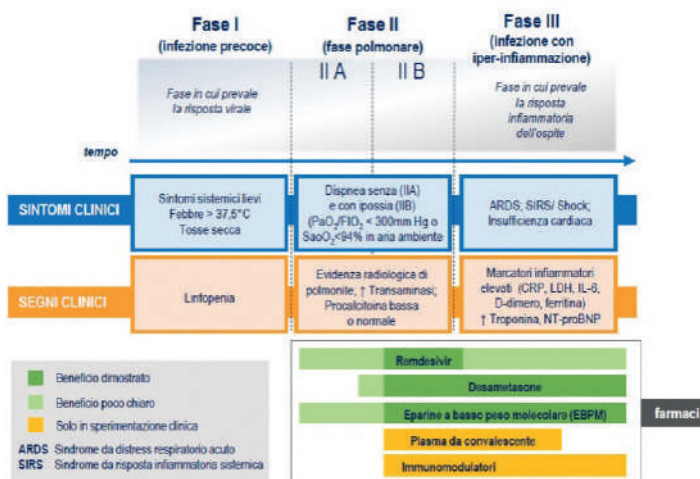


Figura 7. Terapie ritenute efficaci per stadio clinico della malattia COVID-19 - modificato da (66)

EDITORIALS

Dexamethasone in the management of covid -19

Preliminary trial results are mostly good news, but timing is everything

Raymond M Johnson, Joseph M Vinetz

Per i farmaci antitrombotici (eparine a basso peso molecolare), è stato osservato che in corso di COVID-19, il peggioramento del quadro infiammatorio può essere correlato a un processo di ‘ipercoagulabilità’ con una frequenza maggiore del normale. Tali eparine, in particolare l’enoxaparina, possono essere utili per prevenire o arrestare il processo trombotico, contribuendo così a evitare danni irreversibili agli organi. L’eparina deve essere somministrata solo nei soggetti allettati, non nelle persone sane paucisintomatiche. Gli asintomatici non devono essere sottoposti a trattamento.

Iniziarono intanto gli studi sugli anticorpi monoclonali (MAbs), anticorpi IgG1 che neutralizzano la proteina *spike* di SARS-CoV-2, impedendone il legame con il recettore ACE2, prevenendo così il successivo ingresso virale nelle cellule umane e di conseguenza la replicazione virale. In Italia, il prof. Gino Rappuoli già noto per l’ideazione e fabbricazione di numerosi vaccini incluso quello contro la meningite da *Neisseria meningitidis* di tipo B, si cimenta per lo sviluppo di MAbs-anti COVID-19 utilizzabili secondo le recenti normative AIFA su pazienti positivi anche se con

sintomi lievi o moderati, ma con condizioni di fragilità che ne facciano presupporre un peggioramento clinico (persone anziane, cardiopatici, diabetici, pneumopatici, immunodepressi). I MAb se utilizzati nelle prime fasi (preferibilmente nei primi 3-4 giorni, massimo 10 dall'inizio dei sintomi) sono in "grado di spengere" l'infezione.

DAL CONTAGIO ALLA PATOGENESI DELL'INFEZIONE DA SARS-CoV-2

Al pari di altri virus respiratori stagionali inclusi i coronavirus responsabili di infezioni respiratorie delle prime vie aeree (OC43, NL63, HKU1 e 229E) che causano di solito sintomi lievi, tra cui il comune raffreddore o l'influenza soprattutto in età pediatrica, la principale modalità di trasmissione di SARS-CoV-2 è rappresentata dalla via aerea, quella più importante. Il contagio avviene entro 5-7 giorni dall'esposizione (range 2-14 giorni, ma può arrivare a 3 settimane) da una persona all'altra per contatto ravvicinato attraverso *droplets* (goccioline di saliva o di *Pflugge*) o *aerosol* generati dalle vie aeree superiori da individui affetti da COVID-19 sintomatici, paucisintomatici e asintomatici in fase di incubazione della malattia (figura 29)⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

(9) Indici di trasmissibilità di SARS-CoV-2.

Inizialmente in Italia, all'inizio dell'epidemia, l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) ha calcolato per l'infezione da SARS-CoV-2 e nelle regioni dal virus, l' R_0 . Esso rappresenta la media di infezioni secondarie generate da un singolo individuo infetto in una popolazione che non è mai venuta a contatto con il nuovo patogeno, cioè il "numero di riproduzione di base" di una malattia infettiva, un indice che, quanto più è elevato, tanto più indica un maggiore rischio di diffusione dell'epidemia. R_0 , per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) era tra 1,4 e 2,5 % (range 2,2 - 3,58). Ciò significa che una persona era in grado inizialmente (nei primi mesi della pandemia), di contagiarne altre due o poco più del 2%. Per la SARS e la MERS, l' R_0 è stato rispettivamente 2,0 e < 1%. In confronto, l' R_0 per l'influenza comune è 1,3 % (IQR 1,19-1,37); nei casi di morbillo, pertosse e vaiolo, una persona sola è in grado di contagiare rispettivamente 18, 15, 6 persone. Tutto questo anche mediante un colpo di tosse a meno di un metro. Questi valori, come riportato dall'ISS, grazie al *lockdown* attuato per fronteggiare l'emergenza, sono scesi con il passare dei mesi, sotto il valore di 1 in tutte le regioni italiane con lievi oscillazioni rendendo così possibile l'avvio della fase 2 e la riapertura delle regioni. Durante la fase 2 dell'infezione, è emerso un altro indicatore che ha sostituito l' R_0 , l' $R_{t,RT}$. Esso è l'indice di riproduzione di un virus in riferimento a un determinato momento nel corso di un'epidemia: descrive il tasso di contagiosità dopo l'applicazione delle misure adottate per contenerne la diffusione. Se esso ha un valore inferiore a 1 (<1), le nuove infezioni tenderanno a decrescere e l'epidemia a esaurirsi fino a spegnersi; se supera 1 (>1), tanto più rapidamente aumenterà il numero dei contagi. Le *droplets* sono prodotte e diffuse nell'ambiente mentre parliamo, respiriamo, tossiamo o starnutiamo.

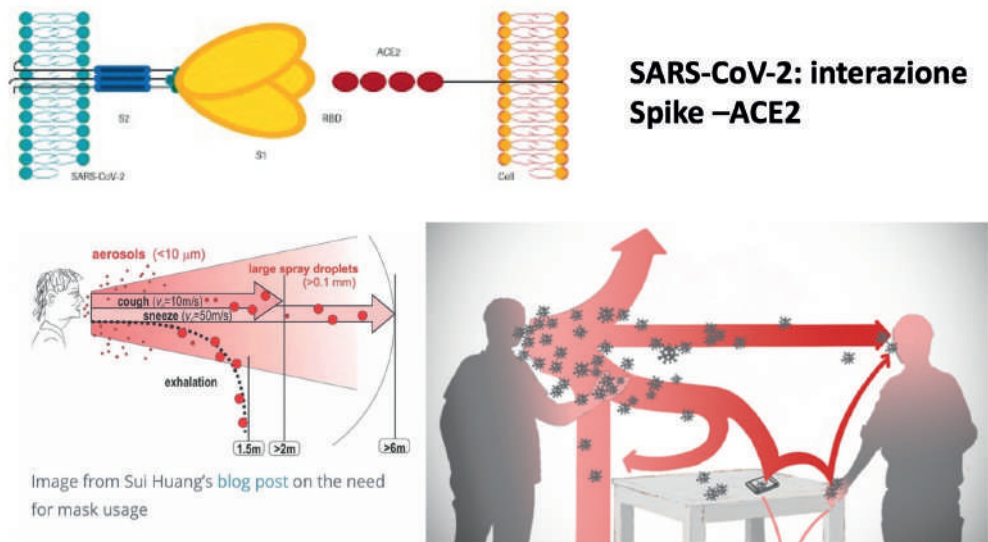


Figura 29. Principali modalità di contagio di SARS-CoV-2. La via aerea (freccia rossa grande) è quella principale; il virus può anche trasmettersi attraverso le mani infette per contatto con secrezioni nasali o congiuntivali infette oggetti, contaminati dalle stesse.

(10) *Droplets*. Da alcuni studi cinesi è emerso che l'aria espulsa con un colpo di tosse viaggia alla velocità di oltre 80 chilometri all'ora e trasporta fino a 3.000 *droplets*. Uno starnuto, invece, può arrivare a una velocità di oltre 150 chilometri all'ora e può espellere fino a 40.000 *droplets* infette. Non si sa ancora quante particelle virali siano necessarie per dare origine a un contagio. Nel caso della SARS, uno studio aveva stimato essere inferiore a 1.000, un numero forse maggiore rispetto a quelle rinvenute a Wuhan. Le *droplets* più grosse (>5 micron di diametro) rimangono sospese nell'aria per poco tempo e sono in grado di percorrere una distanza breve, massimo 1-2 metri, poi cadono per terra e non rimangono sospese nell'aria. Le particelle virali contenute nelle *droplets* più piccole (<5 micron) e costituenti gli aerosol generati da persone infette, possono fluttuare nell'aria come sospese in una nube, non cadono per terra, e possono essere ispirate da coloro che vi stanno vicini soprattutto quando l'ambiente è chiuso e non ventilato, andando così incontro a contagio. Per tale ragione, tutti i luoghi chiusi e soprattutto senza o scarso ricambio d'aria quali uffici, cinema, bar, pub, ristoranti, teatri, scuole, università, supermercati, negozi, mezzi pubblici, stazioni ferroviarie, aeroporti e bagni, possono essere considerati luoghi a rischio per la diffusione di SARS-CoV-2. Sulla base di recenti studi, stare a lungo in un luogo chiuso con una persona infetta che respira la stessa aria e che non indossa la mascherina o non mantiene il distanziamento, aumenta il rischio di infezione. Ciò dimostra che il tempo di esposizione al virus è un fattore chiave nella diffusione del SARS-CoV-2.

Le infezioni asintomatiche rappresentano quindi un'importante fonte di contagio anche se la frequenza effettiva non è nota. Alcuni studi basati su modelli previsionali hanno stimato che circa l'80% dei contagi possa essere ascrivibile a soggetti diffusori non identificati come positivi al virus al tampone nasofaringeo. In questa categoria rientrano, però, sia chi non aveva sintomi, sia persone con sintomi lievi non sottoposti a tampone. La trasmissione diretta dei principali patogeni respiratori e quindi anche di SARS-CoV-2 da persona a persona avviene mediante *droplets* quando la distanza è ravvicinata (1-2 metri). Se le *droplets* provenienti da una persona infetta vengono direttamente a contatto con le mucose (bocca, occhi, naso) di un soggetto recettivo o anche indirettamente dopo aver toccato le sue mani o oggetti contaminati, il virus può introdursi nell'organismo e causare infezione.

SARS-CoV-2 si può trasmettere direttamente anche per via oculare, visto che in tamponi effettuati in questo distretto sono state rilevate tracce di virus attivo sia in fase precoce che tardiva della malattia. Gli occhi perciò oltre ad essere una porta d'ingresso del nuovo coronavirus, rappresentano pure una fonte di trasmissione del contagio. La congiuntivite infatti, è uno dei sintomi del COVID-19 ed è spesso indistinguibile da altre congiuntiviti virali. Da non trascurare anche la categoria dei cosiddetti 'super-diffusori' di difficilissima identificazione e che hanno rappresentato e tuttora rappresentano uno dei maggiori problemi nell'espansione della pandemia COVID-19. Diversi studi hanno dimostrato che in casi estremi, una singola persona infetta può diffondere il virus a dozzine di persone. Si ritiene infatti che alcune persone infette possono avere una carica virale più elevata e quindi rilasciare più virus come si è visto in passato con la SARS e con la MERS. Ciò significa che è probabile che la saliva e gli aerosol contengano una maggiore concentrazione di particelle virali, rendendo quella persona più contagiosa.

ALTRE MODALITÀ DI TRASMISSIONE

Contatto indiretto

SARS-CoV-2 si può anche trasmettere toccando con le mani oggetti o superfici contaminate da secrezioni (saliva, secrezioni nasali, espettorato) di persone infette, che poi toccano bocca, naso o occhi senza esserle lavate. Il lavaggio deve avvenire con acqua e sapone o soluzioni antisettiche a base di alcool etilico denaturato (si vedano anche le indicazioni dell'OMS sul lavaggio delle mani). È stata anche sottolineata la facilità di inattivazione di SARS-CoV-2 nell'arco di pochi minuti con procedure di

disinfezione delle superfici (legno, metallo, ecc), con etanolo (62-71%), perossido di idrogeno (0,5%) o ipoclorito di sodio (0,1%). Risultano meno efficaci il cloruro di benzalconio (0,05-0,2%) e la clorexidina digluconato (0,02%).

Via oro-fecale e verticale

La via di trasmissione fecale-orale rimane da determinare, anche se l'RNA di SARS-CoV-2 è stato dimostrato nelle feci e nei campioni da tampone rettale da pazienti infetti che può persistere anche dopo la scomparsa dei sintomi respiratori e quando i tamponi oro-faringei molecolari sono negativi. La ricerca del virus potrebbe rivelarsi ancora più efficace nel segnalare la definitiva scomparsa del virus dall'organismo.

Anche se le donne incinte sono meno a rischio di infezione da SARS-CoV-2, come avvenuto per SARS e MERS, probabilmente per fattori genetici e dell'ospite, nella maggior parte di quelle che hanno contratto COVID-19 da lieve a moderata, non si è verificato un aumento del rischio di aborto spontaneo e di parto pretermine.

INGRESSO DI SARS-CoV-2, INFIAMMAZIONE E CLINICA

SARS-CoV-2 dopo essere penetrato attraverso la mucose congiuntivale, nasale e orale (figura 30) in cui sono presenti i recettori ACE2, raggiunge nel giro di poche ore il distretto polmonare ove si determina un'imponente infiammazione e il paziente inizia ad avere i sintomi tipici di una severa polmonite interstiziale che prelude talvolta all'insufficienza respiratoria e al ricovero in terapia intensiva.

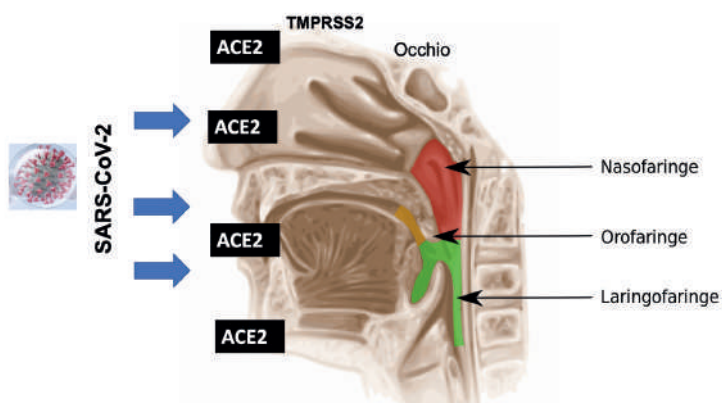


Figura 30. SARS-CoV-2 entra mediante interfaccia con ACE2 e TMPSSR2 nelle mucose congiuntivali, nasali e orofaringee dove replica, prima di raggiungere il polmone.

Come si può osservare nella figure successive (31-32), a livello polmonare si instaura una severa cascata citochinica – *The Cytokine Storm* (le citochine sono molecole infiammatorie che amplificano un’infiammazione già in essere e riducono le difese dell’ospite). Sono definite anche ‘parole molecolari’ perchè hanno la capacità di legarsi a specifici recettori posti sulla membrana cellulare e sono deputate a fornire istruzioni precise alle cellule. Di elevata importanza è l’IL-17 che recluta i neutrofili a livello polmonare e concorre ad amplificare ulteriormente l’infiammazione). La cascata citochinica è inoltre responsabile oltre che del danno polmonare e sistemico anche della trombo-endotelite che si ripercuote su tutti gli organi e apparati dell’organismo tra cui cervello, occhio, cuore, fegato e rene (figura 32).

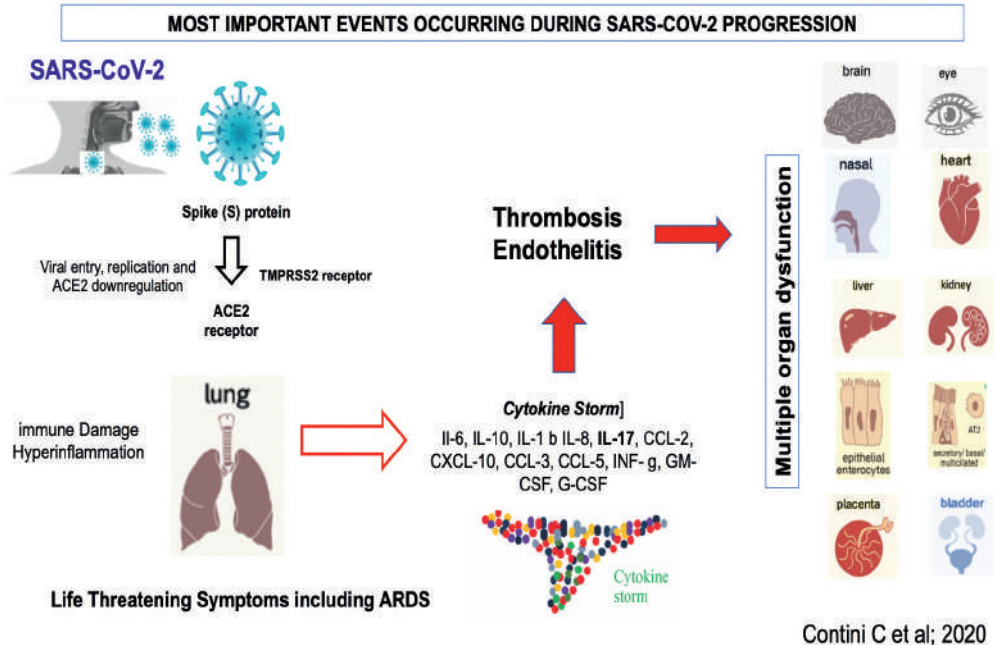
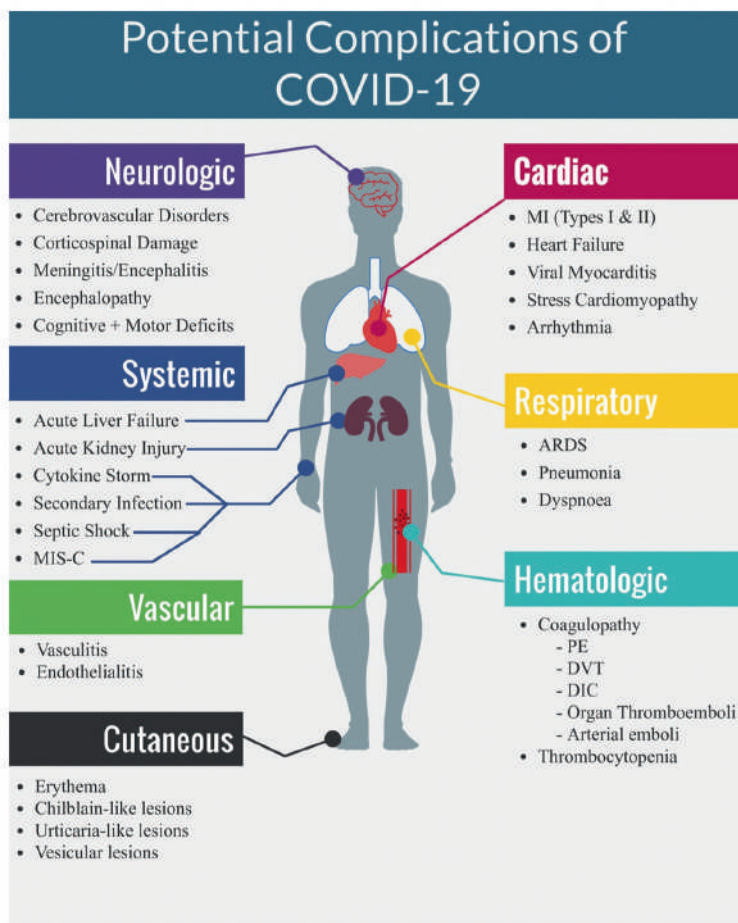


Figure 31-32. Tappe patogenetiche dell’infezione da SARS-CoV-2 e coinvolgimento dei diversi apparati.



ARDS = Acute Respiratory Distress Syndrome **DVT** = Deep Vein Thrombosis, **DIC** = Disseminated Intravascular Coagulopathy, **MI** = Myocardial Infarction, **PE** = Pulmonary Embolism, **MIS-C** = Multi-inflammatory Syndrome in Children

Figura 32. Apparatı coinvolti dalla malattia e possibili conseguenze.

La causa piú comune di morte tra i pazienti infetti è l'insufficienza respiratoria. I pazienti con una presentazione clinica grave, che in parte assomiglia a quella indotta da SARS-CoV-1 e/o MERS-CoV, possono sviluppare ARDS e richiedere il ricovero in terapia intensiva, anche se l'ossigenoterapia e l'intubazione assistita possono non essere utili a causa del tromboembolismo venoso polmonare e generalizzato che si instaura durante il COVID-19. Quest'ultimo aspetto, almeno inizialmente, non

venne percepito in quanto le autopsie non venivano effettuate perché non autorizzate. Successivamente però, oltre al danno diffuso alveolare, con infiammazione ed edema a livello della mucosa bronchiale nel *post-mortem*, si inizia a comprendere, che il tromboembolismo venoso rappresenta forse la vera causa di morte dei pazienti. Dalle prime autopsie si evince infatti che l'insulto non è limitato solo ai polmoni; si riscontrano microtrombi diffusi anche a livello epatico, renale e cardiaco. Oggi, numerosi farmaci tra cui Tocilizumab, Corticosteroidi, Cloroquina, Antagonisti umani del recettore dell'interleuchina-1 (Anakinra) hanno come bersaglio, le citochine (figura 33), ma il loro utilizzo è limitato solo ad alcuni.

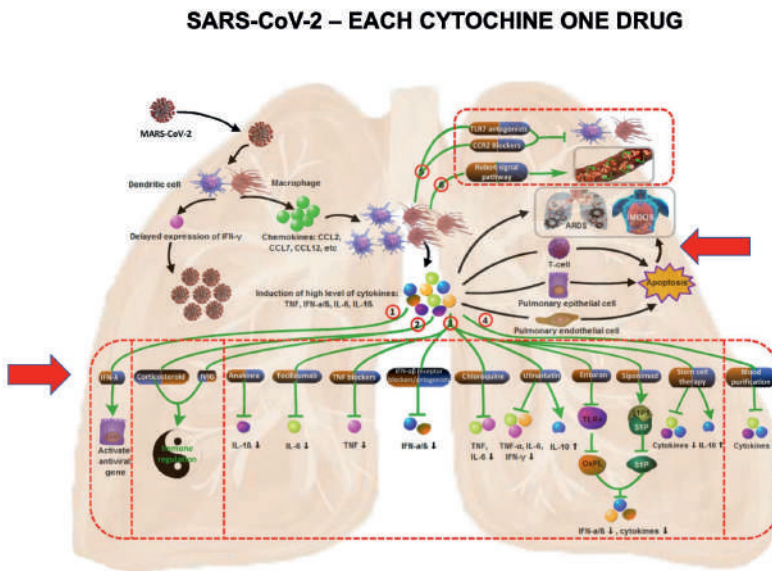


Figura 33. Principali citochine e interleuchine studiate e *targets* farmacologici.

LA CLINICA DEL COVID-19

Ho ritenuto opportuno definire il COVID-19 un ‘pianeta’ – *the COVID-Planet* (CONTINI C *et al.*; 2020) proprio per l’aspetto variegato dei sintomi che colpiscono i pazienti affetti dall’infezione da SARS-CoV-2. I dati disponibili suggeriscono che COVID-19 ha un periodo di incubazione di ~5-7 giorni (*range* 2-14 giorni). I sintomi possono comparire dopo 2 ma anche 14 giorni. I sintomi più comuni sono rappresentati

da febbre, tosse, faringite, dispnea, raramente insufficienza renale. Nella malattia prevalgono alcuni sintomi rispetto ad altri a seconda delle classi di età (figura 34-35).

The Most Common Signs and Symptoms of Patients with Confirmed SARS-CoV-2 infection

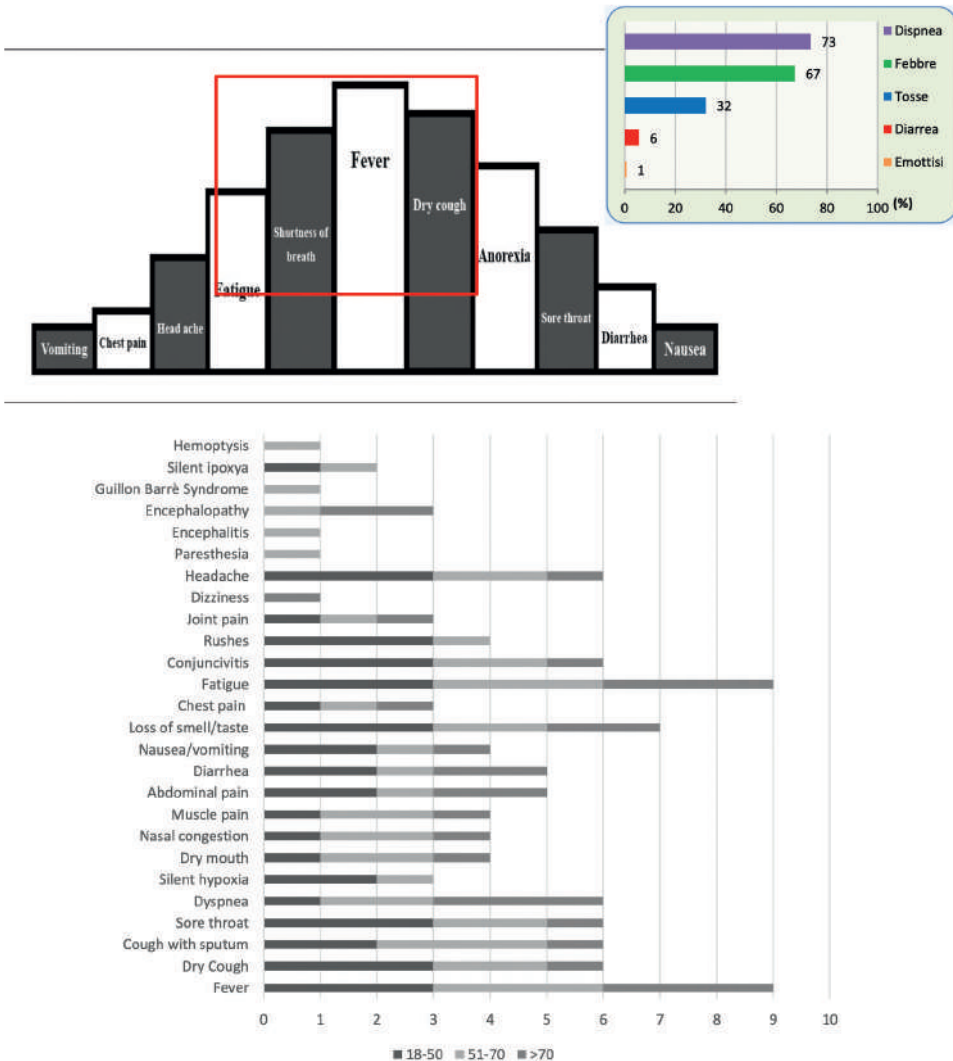


Figura 34. Principali sintomi di presentazione della malattia e loro rappresentazione a seconda delle classi di età.

Un ristretto numero di pazienti può presentare cefalea/emottisi/diarrea ed essere anche relativamente asintomatico. Nei pazienti con malattie croniche di base, tra cui ipertensione, malattie cardio-cerebrovascolari, diabete o altre condizioni che possono compromettere il loro sistema immunitario, il rischio di peggioramento aumenta notevolmente.

LA SINDROME POST-COVID-19

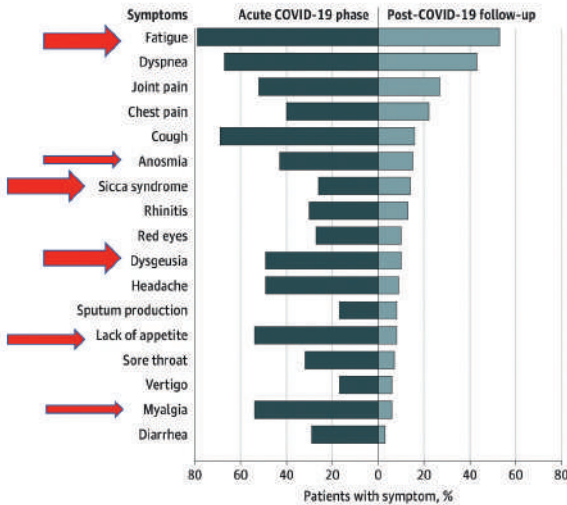
Uno dei maggiori problemi che si presenta in seguito alla risoluzione della fase acuta è la cosiddetta sindrome post-COVID-19 definita secondo l'OMS, l'insieme delle conseguenze a lungo termine sulla salute causate dall'infezione da Coronavirus (figura 35). Dopo aver contratto anche in forma leggera il virus e dopo la negativizzazione, il 35% dei pazienti ha riscontrato di non essere tornato al precedente stato di salute (dati dei *Centers for Disease Control and Prevention*, Usa). Nei pazienti *post-COVID*, e specialmente in quelli *long-COVID* (in cui sintomi e disfunzioni persistono a più di 2 mesi dall'infezione iniziale), le problematiche vanno individuate, trattate e monitorate, al fine di scongiurare l'insorgenza di patologie, cronicizzazioni o peggioramenti di comorbidità.

Si è così creata una nuova entità clinica ascrivibile alla *Cytokine Storm*, all'eccessiva infiammazione instauratasi che fa sì che il paziente, anche se guarito, possa nuovamente presentare una serie di sintomi che non erano evidenti all'atto della dimissione e che si sono presentati e amplificati successivamente persistendo per mesi o anche fino a un anno dall'infezione. Una particolare attenzione va riservata ai pazienti con malattia delle vie aeree preesistente al COVID-19, che sono a più alto rischio di andare incontro a esiti gravi dell'infezione da SARS-CoV-2 e che secondo i dati attualmente disponibili, sembrano più soggetti a sviluppare nuove affezioni delle vie aeree dopo la risoluzione del COVID.

Un adeguato programma di riabilitazione personalizzata (respiratoria e motoria), l'introduzione di supporti nutrizionali a base di vitamine e aminoacidi, associati a un corretto stile di vita, rappresentano un utile supporto per fronteggiare questa nuova entità clinica. È importante anche la gestione dei disturbi della sfera psichica di questi pazienti, molti dei quali (fino al 20%) presentano un vero e proprio disturbo post-traumatico da stress. Infine è bene ricordare come, quando si è convalescenti dal COVID-19, sia necessario non sottovalutare la persistenza di sintomi, anche se lievi, e consultare il proprio medico.

PERSISTENT SYMPTOMS IN PATIENTS AFTER ACUTE COVID-19

Figure. COVID-19-Related Symptoms



Carfi A et al; JAMA 2020

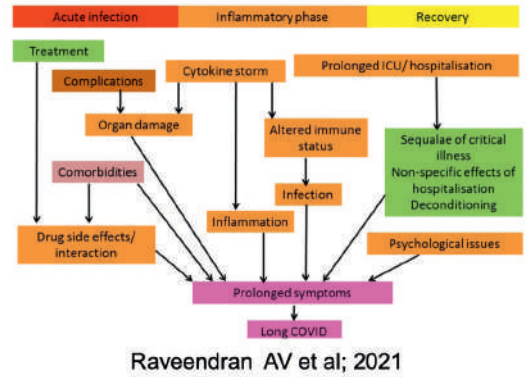


Figura 35. Sintomi del *post/long* COVID (fatica, anosmia, ageusia, anoressia, tosse, cefalea ecc) e patogenesi. Lo scenario è ascrivibile all’infiammazione che si instaura per diversi fattori legati anche alla *Cytokine Storm*.

A sostegno di ciò, l’articolo intitolato *COVID-19’ lasting misery* (figura 36) mostra attraverso le diverse immagini polmonari (TAC) quanto il danno infiammatorio sia persistente e che spesso non si risolve neppure dopo 12 settimane dalla dimissione.

COVID-19’S LASTING MISERY

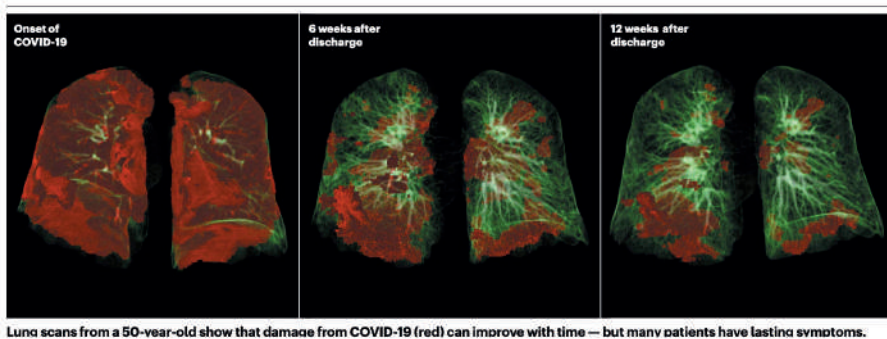


Figura 36. Da uno studio effettuato su 919 pazienti è risultato che le immagini CT dei lobi inferiori sono frequentemente danneggiati dall’infiammazione protratta che si verifica nei pazienti *long* COVID.

Nel maggio 2020 l'ISS delinea le patologie che aggravano la malattia. Tra quelle più significative: l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica, il diabete e l'insufficienza renale cronica.

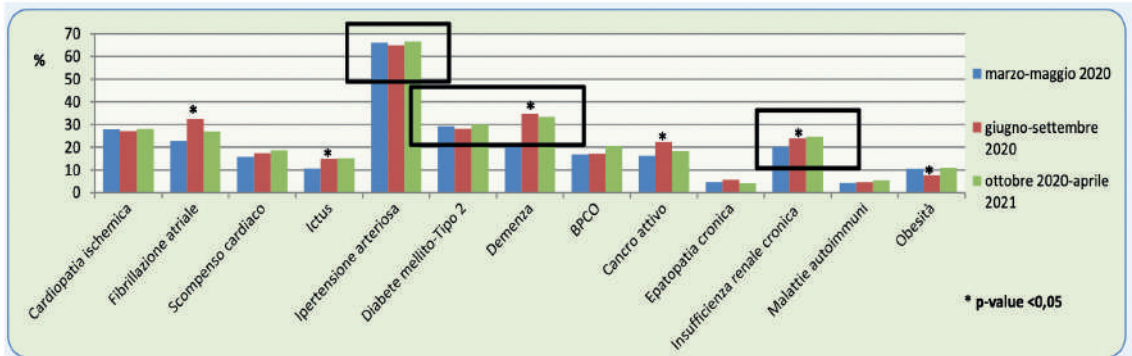
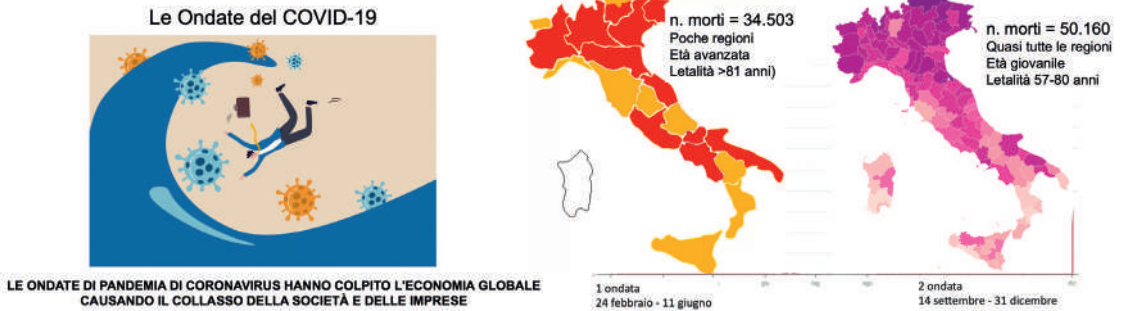


Figura 37. Patologie preesistenti (comorbidità) nei pazienti deceduti per COVID-19 in 3 periodi (prevalenze standardizzate) secondo l'Istituto Superiore di Sanità.

COVID-19 E LE ONDATE IN ITALIA E NEL MONDO



Il COVID-19 si è presentato fino ad ora in tre ondate, le quali hanno colpito l'economia globale causando in molti casi il collasso delle società e delle imprese.

Quello che è successo in Italia nella prima ondata (24 marzo - 11 giugno) è diverso da ciò che è accaduto nella seconda (14 settembre - 31 dicembre). Le differenze

che si notano sono che nella prima, oltre al numero di morti inferiore, circa 34.500, poche regioni sono state coinvolte e gli anziani sono stati i più colpiti; mentre nella seconda ondata i decessi hanno raggiunto quota 50.100 e quasi tutte le regioni sono state colpite con un coinvolgimento oltre che dell'età avanzata e con comorbidità, anche di quella giovanile.

La sospensione del *lockdown* iniziato a marzo del 2020 ha portato a un allentamento delle varie norme restrittive ottenute tramite i vari DPCM con l'insorgenza della seconda ondata.

Inoltre, tra la prima e la seconda ondata il tempo trascorso tra l'insorgenza dei sintomi e il decesso era quasi raddoppiato, passando da 12 a 23 giorni, mentre nella cosiddetta terza ondata che finora ha causato 21.000 morti comprendendo tutte le età e tutte le regioni, è tornato ai livelli iniziali, a 13 giorni.

Il COVID-19 risulta essere la seconda causa di morte nel periodo marzo-aprile 2020, con un numero di decessi di poco inferiore a quello dei tumori.

ECONOMIA E COVID-19

La Banca mondiale stima che la pandemia da COVID-19 ha dato vita a una delle peggiori recessioni economiche dal 1870, portando con sé un drammatico aumento dei livelli di povertà.

Per fare alcuni esempi, a oggi i trasporti hanno avuto ripercussioni enormi con circa l'85% in meno di attività. Si è registrato un enorme incremento di ore di cassa di integrazione e un incredibile riduzione delle prenotazioni nei ristoranti.

In ambito lavorativo in Italia, sono andati persi 1 milione e 200 mila posti di lavoro, con un tasso di disoccupazione di circa il 10% e di oltre 30 mila imprese solo nei primi 2 trimestri del 2020, come riferiscono le varie camere di commercio nazionali.

Nel complesso, la crisi economica determinata dalla pandemia mostra un'evidente connotazione dimensionale in tutti i macro-settori; ciò vale sia per la quota di imprese con fatturato in forte calo, sia per le imprese a rischio operativo che tende a scendere all'aumentare della dimensione aziendale (figura 38). In media più del 34% delle unità con meno di dieci addetti ha segnalato seri rischi operativi; tale quota è pari al 26,8% nel caso delle piccole imprese (10-49 addetti), del 10 e il 15% nel caso di quelle medie e grandi (50 addetti e oltre), fino a costituire meno dell'8% tra le grandi imprese industriali.

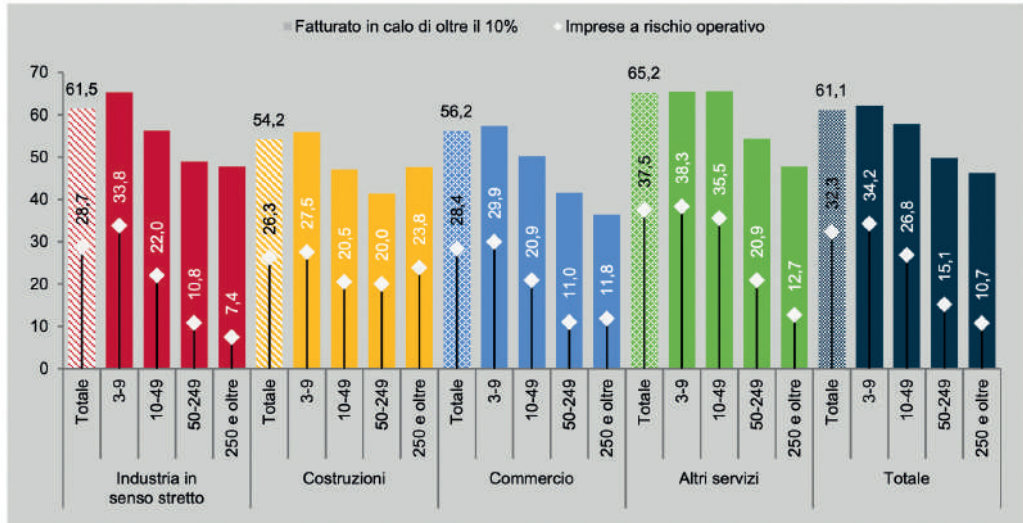


Figura 38. Imprese che hanno dichiarato riduzioni di fatturato superiori al 10% e imprese a rischio operativo per macrosettore e classe di addetti. Anno 2020 (valori percentuali).

VACCINI PREVENTIVI CONTRO IL COVID-19 E STATO DELL'ARTE

La figura 39 mostra quello che era successo con l'AIDS dalla sua insorgenza ai giorni nostri (2005) e dimostra quanti anni sono passati prima di ottenere molecole altamente efficaci che hanno rappresentato la svolta per la cura dell'infezione da HIV. Ci sono voluti ben 14 anni, dal 1982, momento in cui la malattia è comparsa, al 1996, per poter disporre della terapia antiretrovirale altamente efficace (HAART) messa a punto dal dottor Ho, che lavorava negli Stati Uniti. Ora l'AIDS è una malattia cronica con cui si può convivere e il paziente affetto ha la stessa aspettativa di vita di un soggetto sano.

Per il COVID-19 le cose sono andate molto più velocemente e l'uomo contro questo virus dispone di antinfiammatori di ultima generazione, antivirali, MAb e numerosi altri farmaci a uso sperimentale o compassionevole.

I MAb, gli unici farmaci specifici per la malattia, non hanno ancora ricevuto l'approvazione dell'EMA. In Italia sono stati autorizzati in via temporanea con decreto del Ministro della Salute 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32, e con decreto del 12 luglio 2021 (GU n 180 del 29/07/2021).

HIV after 38 Years

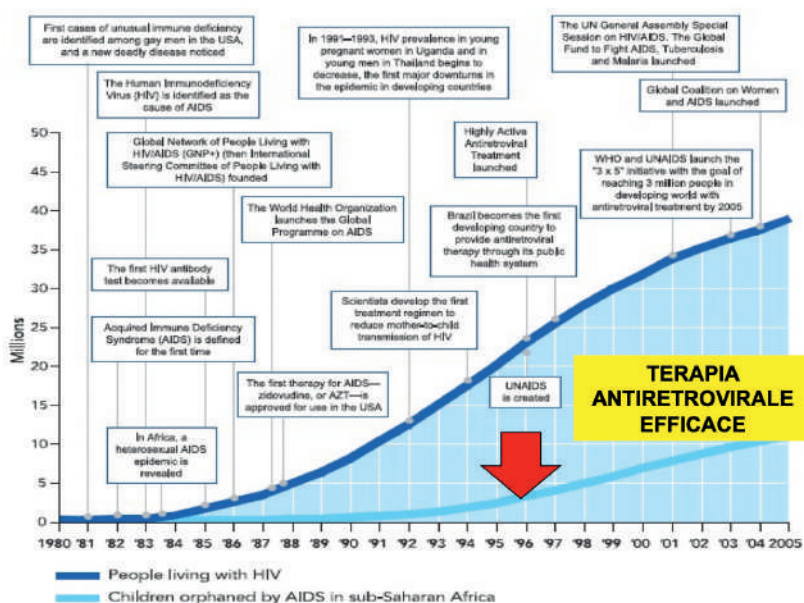


Figura 39. Prima dell'introduzione dell'HAART (1996) dopo quasi 14 anni dalla comparsa dell'infezione da HIV, la mortalità per HIV/AIDS era molto elevata. L'inizio della somministrazione della potente terapia antiretrovirale segna la fine della morte per infezione opportunistiche legate alla malattia e alla conduzione di una vita pressochè normale.

In particolare, sono stati oggetto di autorizzazione temporanea l'anticorpo monoclonale Bamlanivimab e l'associazione di MAbs Bamlanivimab-Etesevimab, prodotti dall'azienda farmaceutica *Eli Lilly*, nonché l'associazione di MAbs Casirivimab-Imdevimab dell'azienda farmaceutica *Regeneron/Roche*, e l'anticorpo Sotrovimab prodotto dalla ditta *GSK*.

Oltre ai MAbs, nuovi potenziali farmaci di interesse per la cura contro il COVID potrebbero trovare un impiego razionale soprattutto nel territorio per il basso costo, facilità di somministrazione e assenza di effetti avversi. Tra questi, l'alpha-1 anti-trypsin, potente antinfiammatorio impiegato con successo anche nella BPCO, agisce come efficiente inibitore del recettore della proteasi transmembrana serina 2 (TMPRSS2) dell'ospite ed è essenziale durante la fase iniziale dell'infezione da SARS-CoV-2 (MARTINI *et al.*; 2020).

Allo stato attuale tuttavia, il vaccino-anti-COVID-19 è l'arma strategica più importante che ha rappresentato una svolta per la prevenzione della malattia grave e della morte.

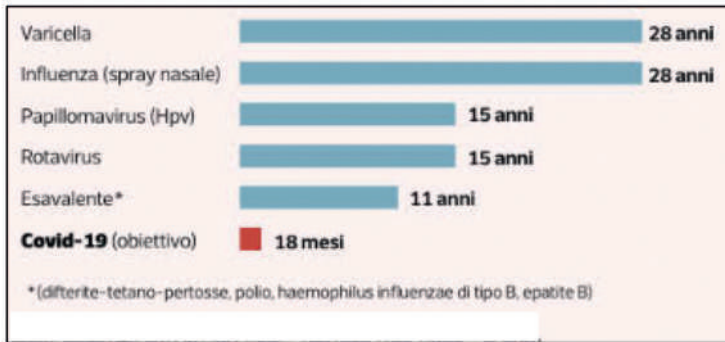























Figura 40. Tempi di realizzazione di alcuni dei vaccini più noti.

La figura 40 mostra i tempi di realizzazione di alcuni dei vaccini più recenti negli anni. Per creare il vaccino contro la varicella ci sono voluti 28 anni, per il Papillomavirus e per il Rotavirus 15 anni, per l'esavalente (difterite, tetano, pertosse, H. influenza ed epatite B), 11 anni, mentre per il SARS-CoV-2 18 mesi. In una manciata di mesi si è riusciti a fabbricare un vaccino contro il COVID-19, il primo vaccino denominato *Comirnaty* ideato e creato dai coniugi Uğur Şahin e Özlem Türeci di origini turche, fondatori dell'azienda tedesca *BioNTech*, che può contrastare una malattia verso la quale almeno inizialmente si pensava di non avere speranze in tempi così brevi⁽¹¹⁾.

(11) Il vaccino mRNA BNT162b2 (*Comirnaty*) ideato e creato dai coniugi turchi Uğur Şahin e Özlem Türeci e che hanno fondato in Germania l'azienda *BioNTech*, è basato sulla tecnologia a mRNA. Questa, invece di inoculare l'antigene verso il quale si vuole indurre una risposta immunitaria, inocula la sequenza genetica con le istruzioni per produrre l'antigene che viene quindi espresso nelle cellule dell'individuo vaccinato. Nel vaccino, le molecole di mRNA sono inserite all'interno di una microscopica struttura lipidica (nanoparticella), che ha la funzione di proteggerle e che permette loro di entrare nelle cellule. Quando viene somministrato il vaccino, l'mRNA contenuto nelle nanoparticelle entra nelle cellule, viene utilizzato dai ribosomi che leggono le istruzioni genetiche in esso contenute e avviano la sintesi della proteina *Spike* che viene quindi visualizzata sulla superficie della cellula e identificata dal sistema immunitario come estranea, stimolandolo a produrre anticorpi specifici e ad attivare le cellule T. Ciò prepara il sistema immunitario a rispondere a qualsiasi futura esposizione al SARS-CoV-2, impedendo così l'ingresso del virus nelle cellule. 'L'mRNA non entra nel nucleo delle cellule e quindi non interagisce né modifica il DNA dell'ospite'. Inoltre, l'mRNA si degrada naturalmente dopo pochi giorni una volta svolta la sua funzione; conoscenze sugli altri tipi di coronavirus umani indicano che dovrebbe essere di almeno 9-12 mesi. I vaccinati e i loro contatti devono continuare ad adottare le misure di prevenzione note (distanziamento, igiene delle mani, dispositivi di protezione individuale, ecc).

I vaccini attualmente in uso sono diversi (figura 41). Ad oggi, quattro di essi sono stati autorizzati dall’Agenzia Europea dei Medicinali (<https://www.ema.europa.eu/en-EMA>). Due sono vaccini a DNA, il vaccino *Vaxzevria* (ex AstraZeneca prodotto dall’Università britannica di Oxford e dalla società britannico-svedese AstraZeneca) che consiste in un vettore adenovirale di scimpanzé con deficit di replicazione e il vaccino *Janssen* (prodotto da *Janssen Pharmaceutical* e dal *Beth Israel Deaconess Medical Center*) composto da un vettore ricombinante basato su adenovirus umano tipo 26 incapace di replicarsi, opportunamente modificato per contenere il gene che codifica la sequenza completa della proteina SARS-CoV-2 S in una conformazione stabilizzata). Essi vengono somministrati in due dosi o in una dose, rispettivamente. Gli altri vaccini sono due vaccini a mRNA (il vaccino *Pfizer-BioNTech* noto anche come *Comirnaty* (BNT162b2) prodotto dalla società tedesca BioNTech e dalla società americana Pfizer e il vaccino *Moderna Spikevax* prodotto dalla società americana Moderna, dall’*USA National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, dalla *U.S. Biomedical Advanced Research and Development Authority* e dalla *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*). I vaccini mRNA vengono somministrati in due dosi separate l’una dall’altra da un intervallo di 3 settimane.

How some of the Covid-19 vaccines compare

Company	Type	Doses	Storage
 Oxford Uni-AstraZeneca	Viral vector (genetically modified virus)	x2 	 2 to 8°C (6 months)
 Moderna	RNA (part of virus genetic code)	x2 	 -25 to -15°C (7 months)
 Pfizer-BioNTech	RNA	x2 	 -80 to -60°C (6 months)
 Gamaleya (Sputnik V)	Viral vector	x2 	 -18.5°C (liquid form) 2 to 8°C (dry form)
 Sinovac (CoronaVac)	Inactivated virus (weakened virus)	x2 	 2 to 8°C
 Novavax	Protein-based	x2 	 2 to 8°C
 Janssen	Viral vector	x1 	 2 to 8°C (3 months)

Source: UK government, Reuters



Figura 41. I vari vaccini si differenziano per tipologia (RNA messaggero – *Pfizer Biontech* e *Moderna* – e a vettore virale – *Vaxzevria* e *Johnsson* –), meccanismo d’azione, modalità di somministrazione e T° di conservazione.

I vaccini *Pfizer-BioNTech* e *Moderna* a RNA, sono due vaccini rilasciati inizialmente per uso emergenziale il cui principio è stato impiegato anche in campo oncologico contro alcuni tipi di tumore tra cui il melanoma. I 4 vaccini disponibili hanno dimostrato fornire, con due dosi vaccinali, un'efficacia molto elevata nel prevenire

Table. SARS-CoV-2 Vaccines

Vaccine	Manufacturer	Vaccine type	Antigen	Dose	Dosage	Storage conditions
mRNA-1273	Moderna (US)	mRNA	Full-length spike (S) protein with proline substitutions	100 µg	2 Doses 28 d apart	-25° to -15 °C; 2-8 °C for 30 d; room temperature ≤12 h
BNT162b2	Pfizer-BioNTech (US)	mRNA	Full-length S protein with proline substitutions	30 µg	2 Doses 21 d apart	-80° to -60 °C; 2-8 °C for 5 d; room temperature ≤2 h
Ad26.CoV2.S	Janssen/Johnson & Johnson (US)	Viral vector	Recombinant, replication-incompetent human adenovirus serotype 26 vector encoding a full-length, stabilized SARS-CoV-2 S protein	5 × 10 ¹⁰ Viral particles	1 Dose	-20 °C; 2-8 °C for 3 mo
ChAdOx1 (AZS1222)	AstraZeneca/Oxford (UK)	Viral vector	Replication-deficient chimpanzee adenoviral vector with the SARS-CoV-2 S protein	5 × 10 ¹⁰ Viral particles (standard dose)	2 Doses 28 d apart (intervals >12 wk studied)	2-8 °C for 6 mo
NVX-CoV2373	Novavax, Inc (US)	Protein subunit	Recombinant full-length, prefusion S protein	5 µg of protein and 50 µg of Matrix-M adjuvant	2 Doses	2-8 °C for 6 mo
CVnCoV	CureVac/GlaxoSmithKline (Germany)	mRNA	Prefusion stabilized full-length S protein of the SARS-CoV-2 virus	12 µg	2 Doses 28 d apart	2-8 °C for 3 mo; room temperature for 24 h
Gam-COVID-Vac (Sputnik V)	Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology (Russia)	Viral vector	Full-length SARS-CoV-2 glycoprotein S carried by adenoviral vectors	10 ¹¹ Viral particles per dose for each recombinant adenovirus	2 Doses (first, rAd26; second, rAd5) 21 d apart	-18 °C (Liquid form); 2-8 °C (freeze dried) for up to 6 mo
CoronaVac	Sinovac Biotech (China)	Inactivated virus	Inactivated CN02 strain of SARS-CoV-2 created from Vero cells	3 µg With aluminum hydroxide adjuvant	2 Doses 14 d apart	2-8 °C; Lifespan unknown
BBIBP-CorV	Sinopharm 1/2 (China)	Inactivated virus	Inactivated HB02 strain of SARS-CoV-2 created from Vero cells	4 µg With aluminum hydroxide adjuvant	2 Doses 21 d apart	2-8 °C; Lifespan unknown

Abbreviations: EUA, Emergency Use Authorization; UAE, United Arab Emirates; WHO, World Health Organization.

^a Efficacy against severe disease, which includes COVID-19-related hospitalization, varies by age and by time after vaccination.

le forme gravi della malattia e il decesso, come si può osservare nella tabella pubblicata su JAMA (*Journal of the American Medical Association*), una delle riviste scientifiche più autorevoli al mondo.

Efficacy against severe COVID-19 ^a	Overall efficacy	Current approvals
100% 14 d After second dose (95% CI, not estimable to 1.00)	92.1% 14 d After 1 dose (95% CI, 68.8%-99.1%); 94.1% 14 d after second dose (95% CI, 89.3%-96.8%)	EUA: the US, EU, Canada, and UK
88.9% After 1 dose (95% CI, 20.1%-99.7%)	52% After 1 dose (95% CI, 29.5%-68.4%); 94.6% 7 d after second dose (95% CI, 89.9%-97.3%)	EUA: the US, EU, Canada, and UK
85% After 28 d; 100% after 49 d	72% in the US; 66% in Latin America; 57% in South Africa (at 28 d)	EUA: the US, EU, and Canada
100% 21 d After first dose	64.1% After 1 dose (95% CI, 50.5%-73.9%); 70.4% 14 d after second dose (95% CI, 54.8%-80.6%)	EUA: WHO/Covax, the UK, India, and Mexico
Unknown	89.3% in the UK after 2 doses (95% CI, 75.2%-95.4%); 60% in South Africa (95% CI, 19.9%-80.1%)	EUA application planned
Unknown	Phase 3 trial ongoing	
100% 21 d After first dose (95% CI, 94.4%-100%)	87.6% 14 d After first dose (95% CI, 81.1%-91.8%); 91.1% 7 d after second dose (95% CI, 83.8%-95.1%)	EUA: Russia, Belarus, Argentina, Serbia, UAE, Algeria, Palestine, and Egypt
Unknown	Phase 3 data not published; reported efficacy 14 d after dose 2: 50.38% (mild) and 78% (mild to severe) in Brazil, 65% in Indonesia, and 91.25% in Turkey	EUA: China, Brazil, Columbia, Bolivia, Brazil, Chile, Uruguay, Turkey, Indonesia, and Azerbaijan
Unknown	Phase 3 data not published; unpublished reports of 79% and 86% efficacy	EUA: China, UAE, Bahrain, Serbia, Peru, and Zimbabwe

Tabella 1. Efficacia vaccinale in termini comparativi secondo JAMA. In generale si è visto che:

- L'efficacia complessiva della vaccinazione è superiore al 70% nel prevenire l'infezione in vaccinati con ciclo incompleto e superiore all'88% per i vaccinati con ciclo completo.
- L'efficacia nel prevenire l'ospedalizzazione, sale all'80,8% con ciclo incompleto e al 94,6% con ciclo completo.
- L'efficacia nel prevenire i ricoveri in terapia intensiva è pari all'88,1% con ciclo incompleto e a 97,3% con ciclo completo.
- L'efficacia nel prevenire il decesso è pari a 79,0% con ciclo incompleto e a 95,8% con ciclo completo.

Essi sono stati ampiamente dimostrati sicuri ed efficaci da studi clinici, ricerche indipendenti e dall'esperienza di milioni di persone in tutto il mondo che li hanno ricevuti.

I recenti dati di sorveglianza provenienti dal *Vaccine Safety Datalink* statunitense, riconfermano la sicurezza dei vaccini a mRNA, almeno nei confronti di 23 eventi gravi (tra cui infarto del miocardio, paralisi di *Bell*, trombosi del seno venoso cerebrale, sindrome di *Guillain-Barré*, miocardite o pericardite, embolia polmonare, ictus e sindrome da trombosi con trombocitopenia). Il vaccino tutto italiano *ReiThera* ha subito un'interruzione governativa per quanto riguarda i finanziamenti. Anche questo è un vaccino che utilizza un adenovirus responsabile del raffreddore nei gorilla. Purtroppo è uscito a campagna vaccinale già iniziata e non si conoscono le vere ragioni per cui il governo ha deciso di interrompere lo studio.

L'IMPATTO DELLE VARIANTI DI SARS-CoV-2 E IL LORO RUOLO NELL'INFEZIONE

Con la diffusione globale dell'infezione da SARS-CoV-2, varianti virali sono emerse rapidamente nella popolazione, prevalendo sul ceppo originale presente all'inizio della pandemia. Diversi meccanismi possono essere coinvolti nell'emergere di nuove mutazioni/varianti, come la selezione naturale, le infezioni persistenti che coinvolgono pazienti immunocompromessi, eventi casuali, spostamenti dell'ospite e mutazioni che coinvolgono la funzione di correzione. Alcune delle mutazioni varianti emergenti sono state identificate in pazienti immunocompromessi con diffusione virale persistente, in *soggetti non responders*, o in pazienti precedentemente trattati con plasma convalescente o anticorpi monoclonali contro la proteina S, suggerendo una selezione *in vivo* di mutazioni capaci di sfuggire alla risposta anticorpale.

Le diverse varianti finora descritte (inglese, sudafricana, brasiliana, indiana, colombiana, ecc) consistono in mutazioni della proteina *Spike* che avvengono normalmente in tutti i virus e non solo con SARS-CoV-2. Allo stato attuale sembra che i vaccini siano attivi contro le varianti senza inficiarne l'effetto protettivo.

Per quanto riguarda la 'variante Delta' diffusa attualmente nel 99% del territorio nazionale, la protezione è maggiore con un ciclo vaccinale completo; coloro che hanno ricevuto solo la prima dose di una vaccinazione che prevede due somministrazioni sono infatti meno protetti contro l'infezione della 'variante Delta' che contro l'infezione di altre varianti, indipendentemente dal tipo di vaccino somministrato (<https://www.humanitas.it>; <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-monitoraggio-varianti>).

D'altra parte, il completamento del ciclo di vaccinazione offre una protezione contro la 'variante Delta' quasi equivalente a quella osservata contro la 'variante Alpha'.

Variants of Concern		
Lineage and Addition Mutation	Country First Detected	Spike Mutation of Interest
B.1.1.7	United Kingdom	N501Y, D614G, P681H
B.1.1.7 + E484K	United Kingdom	E484K, N501Y, D614G, P681H
B.1.351	South Africa	K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V
P.1	Brazil	K417I, E484K, N501Y, D614G, H655Y
B.1617.2	India	L452R, T478K, D614G, P681R

Table 3. Variants of Interest according to the latest classification by ECDC [165].

Variants of Interest		
Lineage and Addition Mutation	Country First Detected	Spike Mutation of Interest
B.1.525	Nigeria	E484K, D614G, Q677H
B.1.427/B.1.429	USA	L452R, D614G
P.3	The Philippines	E484K, N501Y, D614G, P681H
B.1.616	France	V483A, D614G, H655Y, G669S
B.1.617.1	India	L452R, E484Q, D614G, P681R
B.1.617.3	India	L452R, E484Q, D614G, P681R
B.1.620	Unclear (b)	S477N, E484K, D614G, P681H
B.1.621	Colombia	R346K, E484K, N501Y, D614G, P681H

Figura 42. ROTONDO JC, CONTINI C *et al.*, 2021. Varianti di Preoccupazione (*Concern*) e di Interesse (*Interest*) secondo l'ultima classificazione di ECDC (2021).

Recentemente, tuttavia, la 'variante Delta' di SARS-CoV-2 ha mostrato essere, secondo quanto emerge da uno studio condotto in India e Regno Unito e pubblicato su *Nature*, quasi 6 volte meno sensibile agli anticorpi sviluppati dalle persone guarite da COVID-19 e fino a 8 volte meno a quelli indotti dalla vaccinazione. Oltre ad avere una maggiore capacità di sfuggire agli anticorpi anti-COVID, 'Delta' sembra anche più efficace nel penetrare all'interno delle cellule respiratorie e nel replicarsi, una volta entrata.

A parte la 'Delta', che al momento è la variante dominante, altre varianti come la *Lambda* e la *Mu* stanno emergendo. Quest'ultima potrebbe essere potenzialmente più preoccupante a causa della sua capacità di 'sfuggire' al sistema immunitario. Identificata per la prima volta in Colombia nel gennaio 2021, presente in 39 paesi e classificata fra le Varianti di Interesse (VOI) dall'OMS il 30 agosto scorso, la *Mu* (B.1.621) e la sua versione avanzata (B.1.621.1) sono risultate "altamente resistenti"

sia agli anticorpi generati dall'infezione naturale con il virus originario, quello di Wuhan, sia a quella indotti dai vaccini, secondo ricerche coordinate dall'Università di Kyoto e *online*, sul sito *bioRxiv*, che ospita gli articoli in attesa dell'esame da parte della comunità scientifica. La variante *Mu* è altamente resistente sia ai sieri dei convalescenti, sia a quelli degli individui vaccinati con il vaccino *Cominarty* della *Pfizer*. In particolare si è osservato che essa è 12,4 volte più resistente rispetto ai sieri dei convalescenti e 7,5 volte rispetto a quelli degli individui vaccinati.

In generale comunque e allo stato attuale, tutti i vaccini proteggono dalle forme gravi della malattia, dalla morte ed evitano il ricovero nelle terapie intensive (figura 43). Non prevengono tuttavia un nuovo contagio che comunque non sarà letale, nè di essere contagiosi.

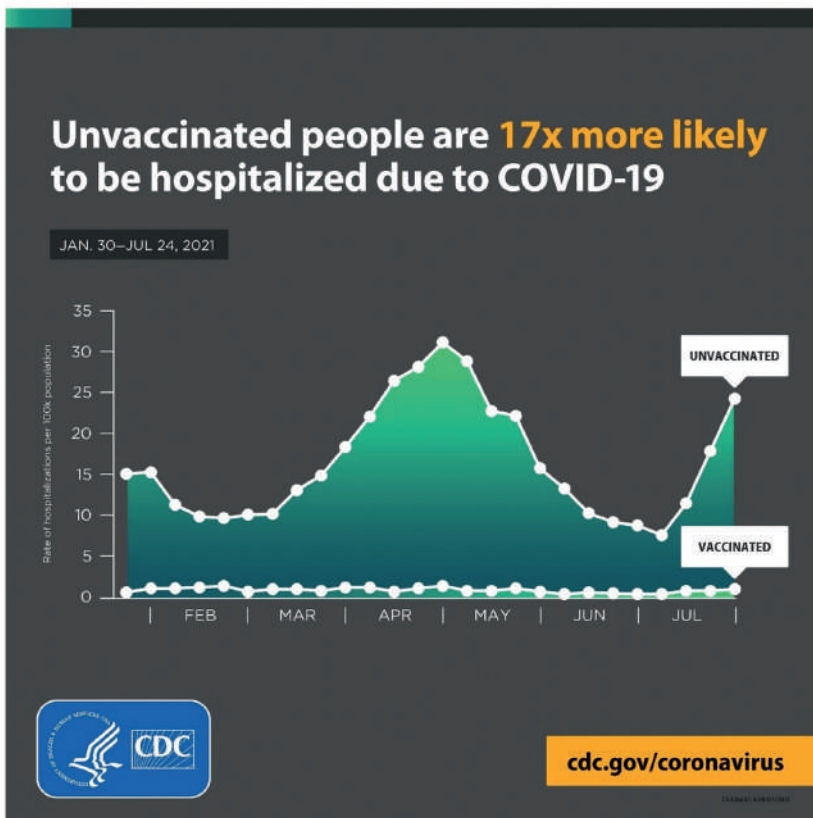


Figura 43. Rischio di ospedalizzazione (inclusi i ricoveri nelle terapie intensive) per i soggetti non andati incontro a vaccinazione (Dati CDC).

I vaccini contro il COVID-19 non sono attualmente obbligatori (finora sono solo 4 nel mondo i governi che hanno imposto l'immunizzazione a tutta la popolazione: Indonesia, Turkmenistan, Micronesia e Tajikistan), ma fortemente raccomandati oltre che per uscire dalla pandemia, anche per evitare l'insorgenza di nuove varianti che potrebbero impattare negativamente sulla campagna vaccinale finora avviata⁽¹²⁾.

(12) L'obbligatorietà dei vaccini di cui tanto si discute in questi giorni non è una novità e stupisce il clamore che accompagna il dibattito pubblico se si considera che il primo obbligo vaccinale fu introdotto nel nostro paese all'indomani dell'Unità d'Italia, nel 1888 per arginare la diffusione del vaiolo. L'obbligo fu poi abolito nel 1981, dopo che nel 1979 l'OMS aveva dichiarato la completa eradicazione della malattia in tutto il mondo. Successivamente, divennero obbligatorie le vaccinazioni contro la difterite (1939), la poliomielite (1966), il tetano (1968) e l'epatite B (1991) grazie al prof. Marcello Piazza dell'Università di Napoli che introdusse l'obbligo vaccinale fin dall'età neonatale. Egli fu infatti l'unico a sostenere che solo "la vaccinazione universale dei nuovi nati" e non solo dei gruppi a rischio, come alcuni sostenevano, avrebbe ridotto i casi di epatite anche considerando che nei neonati la cronicizzazione si verifica in oltre il 90%. Piazza dimostrò inoltre che il vaccino contro l'epatite B non interferiva con gli altri vaccini ed era altamente immunogeno.

L'Italia è stato poi uno dei primi paesi a introdurre nel 2006 la vaccinazione universale facoltativa per le infezioni da *Papilloma Virus*, importante misura preventiva contro il cancro della cervice uterina. Il provvedimento necessitò dell'inserimento di uno specifico emendamento alla legge finanziaria del 2008 per sostenere la campagna vaccinale dato l'elevato costo del vaccino (allora circa 500 euro per la schedula di tre dosi).

A seguito della legge n. 119 del 31 luglio 2017, sono state rese obbligatorie altre 6 vaccinazioni oltre alle quattro già in vigore (difterite, tetano, poliomielite ed epatite, quelle per morbillo, parotite e rosolia, pertosse, *Haemophilus tipo B* e varicella). La stessa legge prevede inoltre quattro vaccinazioni fortemente raccomandate, ma non obbligatorie, a offerta attiva e gratuita da parte di Regioni e Province autonome: l'anti-meningococcica B, l'anti-meningococcica C, l'anti-pneumococcica e l'anti-rotavirus. Tralasciando le polemiche politiche e venendo ai dati scientifici, l'obbligo vaccinale non è quindi certo una novità, né nel mondo né nel nostro paese, ma rappresenta l'unica possibilità per debellare alcune malattie infettive: la storia, a partire dall'esempio del vaiolo, ne è testimone. D'altra parte, tra obbligo e semplici misure di convincimento non ci sono dubbi sulla maggiore efficacia del primo e anche qui la storia può esserci di aiuto. Nel 2007 la Regione Veneto ricorse contro l'obbligo vaccinale per i minori fino ai 16 anni di età, sostenendo tra i vari argomenti che una campagna di sensibilizzazione e comunicazione ai cittadini avrebbe ottenuto risultati migliori che la coercizione, ma non fu così: nei 10 anni durante i quali fu in vigore la libera scelta, le coperture vaccinali della popolazione veneta furono inferiori al resto del paese. Nel 2017 la Corte Costituzionale respinse infine definitivamente il ricorso con la motivazione che: "le misure in questione rappresentano una scelta spettante al legislatore nazionale. Questa scelta non è irragionevole, poiché volta a tutelare la salute individuale e collettiva e fondata sul dovere di solidarietà nel prevenire e limitare la diffusione di alcune malattie".

EFFETTI AVVERSI DEI VACCINI

In generale, la maggior parte degli effetti collaterali riportati da entrambi i vaccini COVID-19 a DNA o a mRNA sono lievi o moderati e di breve durata. Essi consistono in febbre, affaticamento, cefalea, dolori muscolari, brividi, vomito o diarrea, sintomi simil-influenzali, rossore nel sito di inoculazione (il braccio), e ingrossamento dei linfonodi ascellari omolaterali. Di solito scompaiono entro 2 o 3 giorni con l'unica eccezione dell'ingrossamento dei linfonodi, che può persistere per qualche giorno. La probabilità di comparsa di ciascuno di questi effetti collaterali varia a seconda del vaccino (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>). Con il vaccino *Comirnaty* (Pfizer BionTech), si possono verificare rari effetti gravi (un caso ogni 1.000 persone) quali paresi temporanea di un lato del viso, orticaria

Forse le stesse ragioni di solidarietà e tutela della salute collettiva si potrebbero addurre per l'introduzione dell'obbligo vaccinale anche per il SARS-CoV-2. Lasciando una parte, seppur limitata e minore, della popolazione scoperta dalla copertura vaccinale, oltre al rischio al quale andrebbero incontro i soggetti non immunizzati, lasceremmo terreno fertile al virus per proseguire nella sua sopravvivenza, mutare, continuare a circolare e prima o poi dare luogo a quelle varianti di cui oggi tanto si discute ma che potrebbero divenire ancor più pericolose. L'esempio che stiamo vivendo in questi mesi con la rapidissima diffusione della 'Delta' e le prime preoccupanti segnalazioni di altre, come 'Lambda' o 'Mu', ne sono la controprova. Per questo l'obbligatorietà, una volta ottenute le approvazioni finali degli enti regolatori FDA e EMA, è una strada non solo ragionevole ma molto probabilmente l'unica che possa garantire una duratura via d'uscita dalla pandemia e che possa mettere al riparo il paese dal pericolo di nuove ondate che avrebbero drammatiche ripercussioni di salute e economiche. I vaccini anti-SARS-CoV-2 hanno avuto una prova sul campo come mai in passato nessun vaccino ha avuto nella storia della medicina. Ad oggi oltre 5 miliardi e mezzo di persone sono state immunizzate e si conoscono bene i rari e circoscritti effetti collaterali. La storia dei vaccini ci insegna che i possibili effetti collaterali si manifestano, quando avvengono, nell'arco di qualche settimana dalla inoculazione e non di anni; con i coronavirus avviene la stessa cosa. L'ipotesi di una terza dose di richiamo non è certo una novità, anche le vaccinazioni per il tetano e l'epatite B, che come già ricordato sono obbligatorie da anni, prevedono un ciclo di tre somministrazioni. Una volta adottato l'obbligo vaccinale resterebbero aperti altri importanti problemi per sconfiggere la pandemia: la diffusione della vaccinazione nelle aree più povere del mondo, l'adozione di misure uniformi di sorveglianza, prevenzione e controllo a livello europeo e non solo (l'OMS in questo senso dopo i tanti errori commessi potrebbe riacquisire un ruolo importante), la necessità di dover eventualmente implementare campagne con successivi richiami (come si fa ad esempio con l'influenza stagionale), mentre restano ancora scarse le armi terapeutiche contro la malattia una volta che si è manifestata in forma conclamata soprattutto negli *over 60* con comorbidità.

o edema del volto. In circostanze molto più rare e soprattutto nei giovani maschi, possono verificarsi casi di miocardite e pericardite nelle 2 settimane successive alla vaccinazione. Il verificarsi di questi eventi rari è continuamente monitorato da tutte le agenzie mediche. Rari eventi di trombosi, trombocitopenia ed emorragie sono stati descritti anche con la somministrazione dei vaccini ad adenovirus quali *Vaxzevria* e *Janssen*, così come pure con i vaccini a mRNA. Da segnalare gli eventi trombotici da *Vaxzevria*, di solito in sedi inusuali, soprattutto a livello venoso cerebrale o addominale, accompagnata da trombocitopenia e dalla comparsa di un particolare tipo di autoanticorpi (anticorpi anti-PF4), che sono in parte responsabili dell'attivazione piastrinica e della piastrinopenia. A questo proposito, è stata descritta la trombocitopenia immunitaria indotta da vaccino (VITT), un grave effetto avverso osservato dopo la somministrazione del vaccino *Vaxzevria* e di quello *Janssen*, associato a trombosi insolite. La VITT è causata da anticorpi anti-PF4 che attivano le piastrine attraverso i loro recettori FcγRIIIa.

Il vaccino *Janssen* viene somministrato a persone di 18 anni o più, in una sola dose e come il vaccino *Vaxzevria*, è fortemente raccomandato alle persone di età superiore ai 60 anni. In seguito alla vaccinazione con il vaccino *Janssen*, oltre ai ben noti effetti avversi a breve termine che possono verificarsi come con altri vaccini, sono stati riportati casi molto rari di Sindrome da Perdita Capillare (CLS), condizione clinica molto grave che causa la fuoriuscita di liquidi dai capillari con conseguente rapido gonfiore delle braccia e delle gambe, improvviso aumento di peso e ipotensione, che può portare alla morte (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>; <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse-AIFA>).

CONCLUSIONI

Le epidemie hanno avuto un ruolo rilevante nella storia dell'umanità sul piano sanitario, demografico, sociale ed economico. Non si deve disperdere il patrimonio di conoscenze e di valori acquisito attraverso secoli di lotta alle grandi epi/pandemie del passato. “Chi non conosce il proprio passato rimane un bambino”, scriveva nel V secolo a.C. *Ippocrate di Kos*, il padre della medicina. Imparare dunque dall'esperienza, per gestire con successo il presente.

Ferrara come abbiamo visto, al pari di altre città del Nord Italia, ci ha insegnato tanto in termini di misure di contenimento non soltanto con la peste del '600, ma anche con l'influenza spagnola.

Dalla SARS prima e poi con il COVID-19, abbiamo imparato che nell'età della globalizzazione nessun paese può permettersi di trascurare o tacere un'epidemia emergente come ha fatto la Cina per ben due volte, con la SARS prima e poi con l'attuale pandemia. La SARS si diffuse dalla Cina, senza che nessuno ne fosse a conoscenza in altri paesi e solo a quel punto l'epidemia venne riconosciuta come tale. L'esperienza SARS ha però consentito la rapida identificazione e segnalazione dei primi casi di influenza aviaria H5N1 (2003 e 2004) e suina H1N1 (2009).

Con la pandemia da COVID-19 abbiamo imparato che la medicina generale non è stata formata per affrontare eventi epidemici o catastrofici di grande portata, ma come sempre, ha la capacità di adattarli alle situazioni emergenziali e rispondere per prima alle necessità della popolazione spesso pagando prezzi umani elevatissimi.

Si può quindi affermare che le epi/pandemie non avvengono casualmente, ma sono espressione di azioni antropiche derivanti da numerosi fattori che impattano negativamente:

a. abbattendo le foreste per fornire spazio agli allevamenti e alle nostre città sovraffollate, creando i presupposti per cui quell'animale e con sé il virus che esso trasporta se ne va da un'altra parte e quindi può trasmettere la malattia in quel luogo;

b. alterando gli ecosistemi naturali che offrono riparo alla fauna selvatica senza rispettare le prerogative degli animali;

c. offrendo un "passaggio ai virus sui voli *low cost*";

d. praticando il *bushmeat* (letteralmente consumo di carne di foresta), facilitando così l'emergere e la diffusione di nuovi agenti infettivi. Il *bushmeat* è in drammatica crescita in molte aree del mondo e mette a rischio anche la salute umana.

In generale, secondo l'UNDC (Ufficio delle Nazioni Unite per Droghe e Crimini), sono 7.000 le specie minacciate dal bracconaggio e dal commercio illegale, causato anche dal commercio a scopo alimentare di carne di primati (gorilla, scimpanzé) ma anche di pangolino e di piccole antilopi. Come sappiamo, infatti, è comprovato che il contatto con specie selvatiche come pipistrelli, civette delle palme, scimmie e altri animali (prevalentemente uccelli e mammiferi) possa portare all'insorgere e contribuire alla diffusione di gravi zoonosi. Non a caso le ricorrenti esplosioni di epidemie di Ebola sono spesso collegate al consumo di carne di scimmia contaminata.

I sistemi di sorveglianza della salute sugli animali giocano quindi un ruolo chiave nell'epidemia.

Dare la colpa ai pipistrelli serve a ben poco, se non a perdere di vista le vere ragioni per cui rischiamo di subire la prossima emergenza sanitaria globale conseguente a un'attività umana incontrollata in grado di scatenarla.

REFERENZE ESSENZIALI

REPERANT LA, OSTERHAUS ADME. *AIDS, Avian flu, SARS, MERS, Ebola, Zika...what next?* Vaccine 3:4470- 4474. doi:10.1016/j.vaccine.2017.04.082.

ANDERSEN KG, RAMBAUT A, LIPKIN WL, HOLMES WC, GARRY RF, *The proximal origin of SARS-CoV-2*. Nat Med 2020; 26(4):450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.

CONTINI C, DI NUZZO M, BARP N, BONAZZA A, DE GIORGIO R, TOGNON *et al*. *The novel zoonotic COVID-19 pandemic: An expected global health concern*. J Infect Dev Ctries 2020 Mar 31;14(3):254-264. doi: 10.3855/jidc.12671.

POSID JM, BRUCE SM, GUARNIZO JT, TAYLOR ML, GARZA BW. *SARS: mobilizing and maintaining a public health emergency response*. J Public Health Manag Pract 2005; 1: 208-215.

SUK JE, VAN CANGH T, BEAUTÉ J, BARTELS C, TSOLOVA S, PHARRIS, A, *et al*. *The interconnected and cross-border nature of risks posed by infectious diseases*. Global Health Action 2014; 10;7:25287. doi: 10.3402/gha.v7.25287.

HIJAWI B, ABDALLAT M, SAYAYDEH A, ALQASRAWI S, HADDADIN A, JAAROUR N, *et al*. *Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation*. East Mediterr Heal 2013; J19 Suppl 1: 12–18.

MCINTOSH K. *Coronaviruses: a comparative review*. Curr Top Microbiol Immunol 1974; 63: 85–129.

WEISS SR, NAVAS-MARTIN S. *Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus*. Microbiol Mol Biol Rev 2005; 69: 635-664.

AZHAR EI, EL-KAFRAWY SA, FARRAJ SA, HASSAN AM, AL-SAEED MS, HASHEM AM, *et al*. *Evidence for camel-to- human transmission of MERS Coronavirus*. N Engl J Med 2014; 370: 2499–505.

MEMISH Z, COTTEN M, WATSON S, KELLAM P, ZUMLA A, ALHAKEEM R, *et al*. *Community case clusters of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Hafr Al-Batin, Kingdom of Saudi Arabia: A descriptive genomic study*. Int J Infec Dis 2014; 23: 63-68.

WANG LF, ANDERSON DE. *Viruses in bats and potential spillover to animals and humans*. Curr Opin Virol 2019 Feb;34:79-89. doi: 10.1016/j.coviro.2018.12.007. Epub 2019 Jan 18.

BANERJEE A, KULCSAR K, MISRA V, FRIEMAN M, MOSSMAN K. *Bats and Coronaviruses*. Viruses 2019 Jan 9;11(1):41. doi: 10.3390/v11010041.

GRALINSKI LE, MENACHERY VD. *Return of the Coronavirus: 2019-nCoV*. Viruses 2020 24;12(2):135. doi: 10.3390/v12020135.

CONTINI C, VICENTINI CB. *Epidemiological and clinical features of Spanish flu in the city of Ferrara and in Italy. Containment rules and health measures adopted in the past to fight the pandemic*. Infez Med 2021, 3: 475-487, doi: 10.53854/liim-2903-20.

ROTONDO JC, MARTINI F, MARITATI M, MAZZIOTTA C, DI MAURO G, LANZILLOTTI, CONTINI C.

SARS-CoV-2 Infection: New Molecular, Phylogenetic, and Pathogenetic Insights. Efficacy of Current Vaccines and the Potential Risk of Variants. Viruses 2021, 13(9), 1687; <https://doi.org/10.3390/v13091687>.

CHEN J. *Pathogenicity and transmissibility of 2019- nCoV-A quick overview and comparison with other emerging viruses.* Microbes Infect 2020;22:69-71. doi: 10.1016/j.micinf.2020.01.004.

MEMISH Z, COTTEN M, WATSON S, KELLAM P, ZUMLA A, ALHAKEEM R, *et al.* *Community case clusters of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Hafr Al-Batin, Kingdom of Saudi Arabia: A descriptive genomic study.* Int J Infect Dis 2014; 23: 63-68.

WU Z, McGOOGAN JM. *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.* JAMA 2020; 323:1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

MEMISH Z, COTTEN M, WATSON S, KELLAM P, ZUMLA A, ALHAKEEM R, *et al.* *Community case clusters of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus in Hafr Al-Batin, Kingdom of Saudi Arabia: A descriptive genomic study.* Int J Infect Dis 2014; 23: 63-68.

ISLAM A, EPSTEIN JH, ROSTAL MK, ISLAM S, RAHMAN MZ, HOSSAIN ME, UZZAMAN MS, MUNSTER VJ, PEIRIS M, FLORA MS, RAHMAN M, DASZAK P. *Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation.* Lancet Infect Dis 2014; 14: 140–145.

SONG Z, XU Y, BAO L, ZHANG L, YU P, QU Y, *et al.* *From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight.* Viruses 2019; 14;11:59. doi: 10.3390/v11010059.

ANDERSEN KG, RAMBAUT A, LIPKIN WI, HOLMES EC, GARRY RF. *The proximal origin of SARS-CoV-2.* Nat Med 2020; 26:450-452. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.

ZHU N, ZHANG D, WANG W, LI X, YANG B, SONG J, *et al.* *Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.* China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. N Engl J Med 2020; 382: 727-733.

HUANG C, WANG Y, LI X, REN L, ZHAO J, HU Y, *et al.* (2020). *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Lancet 395: 497-506.

WU Z, McGOOGAN JM. *Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention.* JAMA 2020 323:1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648.

Dati Fondazione GIMBE Italia 2020; <https://www.gimbe.org>

<<https://portale.fnomceo.it/elenco-dei-medici-caduti-nel-corso-dellepidemia-di-covid-19/>>

GALLENZA CE, CONTINI C, TANA M, D'ELISEO D, GIULIANI AL, DI VIRGILIO F, PAGLIA S. *How to classify the covid-19 phenotype: a response from “the first soldier in the first trench” in Lombardy, north-western Italy.* J Biol Regul Homeost Agents 2021Jan-Feb;35(1):379-383. doi: 10.23812/20-572-L.

DESLANDES A, BERTI V, TANDJAOUI-LAMBOTTE Y, ALLOUI C, CARBONNELLE E, ZAHAR JR, *et al.*

SARS-CoV-2 was already spreading in France in late December 2019. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55:106006. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106006.

VICENTINI CB, CONTINI C. *Control measures of a 400-year-old plague epidemic: an example of past efficiency at controlling disease and similarities with current epidemics.* *Infez Med* 2020 Dec 1;28(4):621-633.

LAVEZZO E, FRANCHIN E, CIAVARELLA C, CUOMO-DANNENBURG G, BARZON L, CRISANTI A. *Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'.* *Nature* 2021; 590(7844): E11. doi: 10.1038/s41586-020-2956-7.

CONTINI C, MIGALI G, RIZZO L, SECOMANDI R. *A cosa servono i Tamponi.* 2020. Available online: <<https://www.lavoce.info/archives/65587/a-cosa-servono-i-tamponi/>> (accessed on 15 April 2020).

COLSON P, ROLAIN JM, LAGIER JC, BROUQUI P, RAOULT D. *Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19.* *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(4):105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. Epub 2020 Mar 4.

MEHRA MR, RUSCHITZKA F, PATEL AN. *Retracted-Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis.* *Lancet.* 2020; 2020 May 22;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.

CONTINI C, GALLENGA CE, NERI G, MARITATI M, CONTI P. *A new pharmacological approach based on remdesivir aerosolized administration on SARS-CoV-2 pulmonary inflammation: A possible and rational therapeutic application.* *Med Hypotheses* 2020; 144:109876. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109876.

Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. Solidarity Therapeutics Trial <<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.15.20209817v1>>

CONTINI, C, CASELLI E, MARTINI F, MARITATI M, TORREGGIANI E, SERACENI S, *et al.* *Covid-19 is a multifaceted challenging pandemic which needs urgent public health interventions.* *Microorganisms* 2020; 8:1228. doi: 10.3390/microorganisms8081228.

Sorveglianza integrata COVID-19: i principali dati nazionali <<https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-sorveglianza-dati>>.

MARTINI F, DE MATTEI M, CONTINI C, TOGNON M. Potential Use of Alpha-1 Anti-trypsin in the COVID-19 Treatment. *Front Cell Dev Biol* 2020; 23;8:577528. doi: 10.3389/fcell.2020.577528. eCollection 2020.

KREUZBERGER N, HIRSCH C, CHAI KL, TOMLINSON E, KHOSRAVI Z, POPP M, *et al.* *SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19.* *Cochrane Database Syst Rev* 2021 Sep 2; 9:CD013825. doi: 10.1002/14651858.CD013825.pub2.

AIFA-effetti avversi dei vaccini. <<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse-AIFA>>

<<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/vsafe.html>>; <<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse-AIFA>>.

EMA - Agenzia Europea dei Medicinali <<https://www.ema.europa.eu/en-EMA>>

SILVEIRA M, MOREIRA G, MENDONÇA M. *DNA vaccines against COVID-19: Perspectives and challenges*. Life Sci. 2021, 267.

Prevalenza e distribuzione delle varianti del virus SARS-CoV2 di interesse per la sanità pubblica in Italia. Ist Super di Sanità 2021, 3, 1–26.

AWADASSEID A, WU Y, TANAKA Y, ZHANG W. *Current advances in the development of SARS-CoV-2 vaccines*. Int J Biol Sci 2021, 17, 8.

GÓMEZ CE, PERDIGUERO, B, ESTEBAN M. *Emerging sars-cov-2 variants and impact in global vaccination programs against sars-cov-2/covid-19*. Vaccines 2021, 9, 243.

PIAZZA M, PICCIOTTO L, VILLARI R, GUADAGNINO V, ORLANDO R, MACCHIA V. *Two-dose hepatitis B immunisation regimen for infants*. Lancet 1985 Nov 16;2 (8464):1120-1. doi: 10.1016/s0140-6736(85)90704-4.