

Ebola: un'epidemia di origine naturale?*

Abstract – *Ebola: epidemic of natural origin?*

The purpose of this study is to provide an overview on Zaire Ebolavirus, considering both the more strictly morphological aspects and those related to the prevention and its ability of spreading. Collected data were used in the initial part to outline a profile of the pathogen and subsequently to provide a direct comparison of isolated outbreaks in previous years, and the epidemic of 2014, the most serious ever reported. Particular attention was paid to the possible cure. Non there being vaccines with proven efficacy, this study did not want to overlook any of the protocols used in health during infection. The end of the work was instead dedicated to the discussion of epidemiological aspects. As result of the lack of official positions on the causes of the infection, the research offers all assumptions in science, not excluding the possibility of a controlled diffusion, corroborated by the classification of virus as a possible biological weapon. In addition, as a result of the considerable documentation collected, are proposed further investigations and personal considerations. It was considered into account all available material present in print and in digital format.

* A parte minime modifiche, questo saggio è stato presentato dall'autore nell'anno accademico 2015-2016 come tesi di laurea triennale in Scienze Biologiche, con relatrice la Dott.ssa Valeria Di Onofrio, presso l'Università degli Studi "Parthenope". (NdC)

Indice

INTRODUZIONE.....	4
1CARATTERISTICHE GENERALI.....	5
1.1Cenni Storici.....	5
1.2Criteri di inclusione nel genere.....	5
1.3Morfologia.....	5
1.4Genoma.....	6
1.5Ciclo vitale.....	6
1.6Origine del virus e riserve virali.....	7
1.7Le possibili mutazioni.....	8
2EZIOLOGIA.....	9
2.1Modalità di trasmissione.....	9
2.2I soggetti a rischio.....	9
2.3Il problema della trasmissione sessuale.....	10
2.4Fisiopatologia della EVD.....	10
2.5Sintomi.....	10
2.6Diagnosi.....	13
2.7Il test rapido.....	15
3POSSIBILI CURE.....	16
3.1I trattamenti sperimentali.....	16
3.2Primi farmaci testati sul campo.....	16
3.3Il TKM della Tekmira Pharmaceuticals.....	16
3.4Il BCX4430.....	17
3.5Un vaccino italiano.....	17
3.6L'utilizzo dello Zmapp.....	17
3.7Il meccanismo di funzionamento dell'anticorpo.....	18
3.8Un antiaritmico per l'Ebola: L'Amiodarone.....	19
3.9IL VSV-Ebov.....	19
4PREVENZIONE.....	20
4.1 Ebola: un virus poco resistente.....	20
4.2Norme igieniche.....	20
4.3Procedure di controllo dell'infezione.....	20
5EPIDEMIOLOGIA.....	22
5.1La diffusione.....	22

5.2Il paziente zero.....	23
5.3Fattori di rischio e misure speciali di contenimento.....	23
5.4Trattamento speciale dei defunti.....	24
5.5L'Ebov in Africa occidentale.....	24
5.6Epidemia o pandemia.....	25
5.7La fine di un'emergenza.....	25
5.8I possibili effetti a lungo termine.....	25
6VIRUS ED AMBIENTE: LE POSSIBILI CAUSE DEL CONTAGIO.....	27
6.1Ebola: un'epidemia di origine naturale?.....	27
6.2Una testimonianza indiretta: Nigeria e Congo.....	29
6.3Nessuna mutazione e nessun incrocio.....	29
6.4I dettagli del confronto del NIAID.....	30
6.5Dallo Zaire alla Guinea.....	30
6.6Gli esperimenti sulla sifilide in Guatemala.....	32
6.7La ricerca mondiale.....	33
6.8Un documento testimonia la ricerca.....	33
6.9Brevettare un virus: la richiesta degli Usa.....	34
6.10Il protocollo "First in Human".....	34
6.11Dopo la morte.....	35
6.12Un'economia sempre più in crisi.....	36
6.13I costi dell'Ebola	36
7CONCLUSIONI.....	37
7.1Ulteriori approfondimenti e considerazioni personali sulle cause del contagio.....	37
8BIBLIOGRAFIA.....	43

INTRODUZIONE

Lo scopo di questo saggio è di fornire una visione di insieme sullo Zaire Ebolavirus, considerando sia gli aspetti più strettamente morfologici sia quelli legati alla prevenzione e alla sua capacità di diffusione. Lo studio traccia inoltre un percorso che ci permette di valutare le caratteristiche del virus dal 1976, anno della sua scoperta, al 2014, anno della più grande epidemia mai registrata. I dati ufficiali raccolti in questo arco temporale, quaranta anni circa, sono stati trattati anche da un punto di vista statistico, in modo da fornire un confronto diretto tra i focolai isolati registrati negli anni precedenti e l'epidemia del 2014. Particolare attenzione è stata inoltre rivolta a tutte le forme di trattamento disponibili, da quelle preventive a quelle in fase clinica conclamata, sia attraverso protocolli riconosciuti sia attraverso procedure di tipo sperimentale. Ricordiamo infatti che ad oggi mancano vaccini la cui efficacia sia stata comprovata per un impiego su larga scala. Per questa ragione, lo studio non ha voluto trascurare nessuno dei protocolli utilizzati a livello sanitario durante il contagio. La parte finale dello studio è stata invece dedicata alla trattazione degli aspetti epidemiologici. Non essendoci posizioni ufficiali sulle cause del contagio, il lavoro di ricerca propone tutte le ipotesi formulate in ambito scientifico, non escludendo la possibilità di una diffusione controllata, corroborata dalla classificazione del virus come possibile arma biologica. In aggiunta, come conseguenza della considerevole documentazione raccolta, vengono proposti ulteriori approfondimenti e valutazioni a carattere personale. È stato preso in considerazione tutto il materiale disponibile presente in forma cartacea e in formato digitale. L'utilizzo di documentari e più in generale di materiale video è stato fondamentale per valutare il virus "sul campo", valutazione ostacolata da procedure preventive come l'isolamento e la quarantena che, soprattutto nei primi mesi dell'epidemia, hanno impedito la valutazione strettamente visiva dello stato dei soggetti contagiati.

1 CARATTERISTICHE GENERALI

1.1 Cenni Storici

Il virus Ebola è in realtà il nome con cui comunemente chiamiamo lo Zaire ebolavirus, la specie di riferimento del genere “Ebolavirus”, un raggruppamento di organismi appartenenti alla famiglia delle Filoviridae, a sua volta parte dell’ordine dei Mononegavirales^[2]. Si conoscono cinque specie appartenenti a questo genere e quattro di queste sono responsabili della malattia da virus Ebola, una patologia che trova nella febbre emorragica e nell’elevato tasso di mortalità i suoi marchi di fabbrica. Proprio quest’ultima caratteristica è valsa al patogeno la fama di super virus e virus letale. Le cinque specie prendono il nome dalle regioni nelle quali sono state individuate la prima volta: Bundibugyo ebola virus, Reston ebola virus, Sudan ebolavirus, Tai Forest ebolavirus (originariamente Cote D’Ivoire) e il già citato Zaire ebolavirus, il quale è caratterizzato dal più alto tasso di letalità ed è responsabile del maggior numero di epidemie, compresa l’epidemia di febbre emorragica di Ebola in Zaire nel 1976, la prima documentata, e l’epidemia di febbre emorragica in Africa Occidentale del 2014, quella che ha causato fino ad oggi il maggior numero di vittime. Il virus Ebola viene descritto la prima volta proprio dopo l’epidemia di febbre emorragica scoppiata a Yakumbu, nello Zaire nel 1976 e a Nzara, in Sudan nello stesso anno, ma diventa di dominio pubblico solo con l’epidemia scoppiata nell’aprile del 1995 a Kikwit, sempre nello Zaire. La parola Ebola deriva dal fiume Ebola, un tributario del fiume Congo, mentre la parola virus indica il genere virale. Inizialmente i virus responsabili di febbre emorragica venivano descritti come “somiglianti al virus Ebola”, solo nel 2002 il nome del genere viene cambiato in Ebolavirus. Gli Ebolavirus sono correlati strettamente ai Marburgvirus^[7] appartenenti sempre alla famiglia delle filoviridae e responsabili anche essi di una febbre emorragica ad elevato tasso di mortalità, chiamata febbre emorragica di Marburg. Completa la famiglia il genere dei Cuevavirus.

1.2 Criteri di inclusione nel genere

Un virus della famiglia [Filoviridae](#) è un membro del genere Ebolavirus se:

- il suo genoma ha svariate sovrapposizioni di geni
- il suo quarto gene (GP) codifica quattro proteine (sGP, ssGP, Δ -peptide e GP_{1, 2}) utilizzando un taglio co-trascrizionale per ottenere ssGP e GP_{1, 2} e [clivaggio proteolitico](#) per ottenere sGP e Δ -peptide
- il picco di infettività dei suoi [virioni](#) è associato con particelle di 805 nm di lunghezza
- il suo genoma differisce da quello del [Marburg virus](#) per una quantità superiore al 50% e da quello del [virus Ebola](#) di una quantità inferiore al 50% a livello nucleotidico
- i suoi virioni non mostrano quasi resistenza incrociata antigenica con i virioni Marburg.

1.3 Morfologia

Gli Ebolavirus mostrano la caratteristica struttura filamentosa dei retrovirus, con una lunghezza variabile in base alla specie (l’Ebola EBOV VP30, ad esempio, è costituita da una catena di 288 amminoacidi). I virioni possono assumere varie forme: a bastone pastorale, a occhiello, a u, a 6, arrotondata, circolare o ramificata, con un diametro di circa 80 nm, la lunghezza invece è compresa tra i 1000 e i 1400 nm. Nel centro del virione è presente il nucleocapside, una struttura elicoidale costituita dalla proteina del nucleocapside virale 30 (VP30), il quale contiene la proteina virale 35 (VP35), una molecola di RNA genomico virale legato alla nucleoproteina (NP) e infine la RNA polimerasi-RNA dipendente virale. Il virione ha un diametro di 40-50 nm e un canale centrale di 20–30 nm di diametro. Una glicoproteina (GP) virale è presente sulla membrana virale, derivata dalla membrana cellulare ospite, ed è responsabile del riconoscimento della cellula bersaglio. Tra la membrana e il nucleocapside a questa ancorata, all’interno della cosiddetta matrice, sono allocate le proteine virali VP40 e VP24.

1.4 Genoma

Ciascun virione contiene una molecola lineare anti-senso di RNA, di circa 18.959 nucleotidi di lunghezza fino anche a 18.961, dal peso molecolare di $4,5 \times 10^6$ Da. L'estremità 3' non è poliadenilata, mentre l'estremità 5' è priva di cappuccio. È stato accertato che 472 nucleotidi a partire dal 3' UTR, e 731 nucleotidi dal 5' UTR sono sufficienti per la replicazione. Il genoma del virus consiste di sette geni che codificano per la nucleoproteina, la glicoproteina, le proteine virali VP 24, VP30, VP35, VP40 ed la Rna polimerasi Rna-dipendente. Ad eccezione del gene della glicoproteina, tutti i geni suddetti sono monocistronici, il che significa che codificano soltanto per una proteina strutturale.

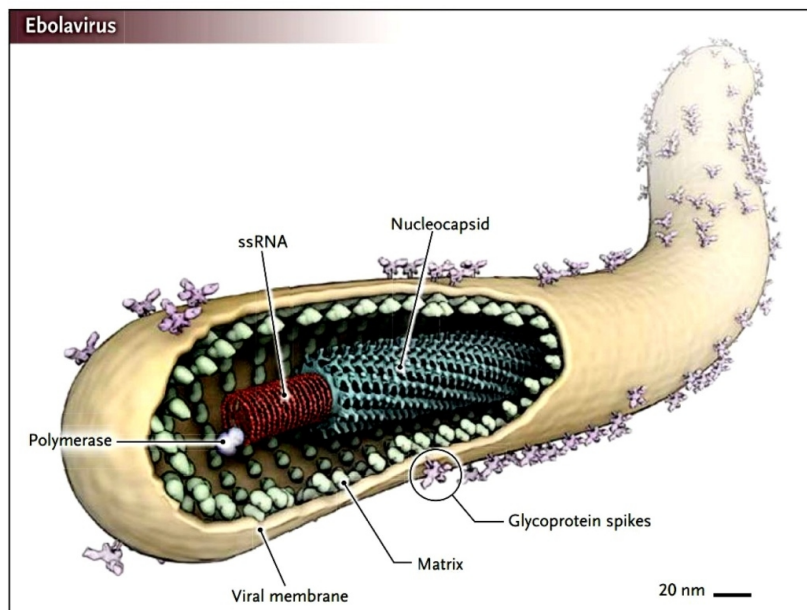
1.5 Ciclo vitale

I virus attaccano i recettori dell'ospite mediante il peplomero glicoproteico veicolandosi in vescicole per endocitosi nella cellula ospite. Successivamente si ha la fusione della membrana virale con la membrana vescicolare; il nucleocapside è rilasciato nel citoplasma. L'ssRNA anti-senso incapsidato è usato come stampo per la sintesi (3'-5') di mRNA poliadenilato, monocistronico. In seguito si ha la traduzione dell'mRNA nelle proteine virali utilizzando le strutture della cellula ospite e il processamento post-traduzionale delle proteine virali. Dal clivaggio di GP0 (precursore glicoproteico) derivano GP1 e GP2, che vengono abbondantemente glicosilate. L'assemblaggio di queste due molecole, prima in eterodimeri, e poi in trimeri costituisce la superficie del peplomero. Un precursore glicoproteico di secrezione subisce un clivaggio in SGP e delta peptide, entrambi i quali rilasciati dalla cellula. Con l'aumento del livello proteico virale, dalla traduzione si passa alla replicazione. Usando l'RNA anti-senso come stampo, è sintetizzato un ssRNA complementare, usato come stampo ulteriore per la sintesi del nuovo ssRNA genomico, rapidamente incapsidato. Il nucleocapside neoformato e le proteine envelope si associano alla membrana plasmatica della cellula ospite; il rilascio dei virioni avviene per gemmazione.

Ebola is a Filovirus (*filo*: latin, "thread")

First photo of Ebola virus





1.6 Origine del virus e riserve virali

Nonostante i numerosi studi, la riserva naturale del virus non è stata ancora identificata con certezza. Tra il 1976 e il 1998, nessun Ebolavirus è stato riscontrato nelle trentamila specie fra mammiferi, uccelli, rettili, anfibi ed artropodi^[23] prelevate nelle regioni colpite, fatta eccezione per del materiale genetico trovato in alcuni roditori. Sono state esaminate anche le piante come possibili riserve naturali del virus, ma ad oggi sono i pipistrelli della frutta a essere considerati i candidati migliori. Tra le quarantacinque specie in cui è stato inoculato sperimentalmente il virus Ebola, solo nei primati e nei pipistrelli della frutta si è verificata l'infezione^[18]. Nei primi si sviluppa una febbre emorragica identica a quella che colpisce l'uomo, nei secondi invece si sviluppa un'infezione senza segni clinici, assenza quest'ultima caratteristica della specie riserva. I pipistrelli della frutta^[19-21], meglio conosciuti come volpi volanti, sono grossi chiroteri che abitano le foreste fluviali. Sono note almeno tre specie di pipistrelli portatrici sane del virus: il pipistrello dalla testa a martello (*Hypsignathus monstrosus*), il pipistrello della frutta dalle spalline di Franquet (*Epomops franqueti*) e il pipistrello paglierino (*Eidolon helvum*). Questi mammiferi sono noti per essere la riserva naturale anche di altri virus, come i Nipahvirus, gli Hendravirus e Lyssavirus. Le modalità di trasmissione attualmente considerate sono due: il contatto diretto tra l'uomo e i pipistrelli o il passaggio indiretto attraverso specie tramite come i primati non umani. Ciononostante, la scienza ufficiale considera i pipistrelli della frutta solo come probabili veicoli di infezione. Il carattere di incertezza è confermato anche dalla dinamica dell'epidemia del 2014 in Africa occidentale. La dottoressa Pardis Sabeti, biologa e genetista evolutiva operante in Sierra Leone durante l'epidemia, ha utilizzato con il suo gruppo una tecnica avanzata di sequenziamento del genoma per identificare i punti di passaggio da animale riserva a essere umano. In tutti i campioni di soggetti infetti analizzati nel laboratorio Statunitense di Kenema, si nota infatti una trasmissione di tipo interumano e solo nel paziente zero, Emile Ouamouno, un bambino di due anni, è confermato il passaggio del virus dall'animale all'uomo. Tuttavia, non è stato possibile stabilire l'esatta dinamica del contagio perché le informazioni sul paziente zero sono il frutto di uno studio a ritroso e non diretto.



Il Rousettus aegyptiacus, probabile specie riserva del virus Ebola

1.7 Le possibili mutazioni

Come tutti i virus a base di Rna, anche Ebola è soggetto a modificazioni genetiche, ma per diventare trasmissibile per via aerea dovrebbe iniziare a replicarsi nelle cellule delle vie respiratorie dell'ospite. Tuttavia, il virus presenta un tropismo per vasi sanguigni e fegato e non sembra essere "interessato" a modificare le proprie modalità di contagio. L'unica specie Ebola che mostra una trasmissibilità per via aerea è la specie Reston, che di fatto però non è patogena per l'essere umano.

L'ipotesi che lo Zaire Ebolavirus possa acquisire la capacità di diffondersi per via aerea si è dimostrata finora priva di fondamento. Come spiega Giovanni Rezza, Direttore del Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità, in epoca contemporanea non sono stati descritti patogeni che riescono a modificare la propria capacità di trasmissione. Inoltre, l'Ebola è diverso da altri virus, come quelli influenzali ad esempio. Questi ultimi sono virus segmentati, hanno cioè un Rna fatto a segmenti che possono riarrangiarsi dando origine a varietà ibride dello stesso gene. Questo con Ebola non accade.

2 EZIOLOGIA

2.1 Modalità di trasmissione

Le prime informazioni sulla modalità di trasmissione vengono raccolte a seguito del focolaio RNA scoppiato nel 1995 a Kikwit^[66], una cittadina situata nella parte sud-occidentale dello Zaire^[17-22]. Un paziente di trentasei anni ricoverato al Kikwit General Hospital viene sottoposto a laparotomia per una sospetta perforazione dell'intestino, a seguito della quale il personale medico che era entrato in contatto col soggetto mostra febbre alta, astenia, mialgia e manifestazioni emorragiche (diarrea sanguinolenta). Quando i sintomi si estendono anche ad altri elementi del personale sanitario viene sospettata la trasmissione inter-umana. Pochi giorni dopo la morte del paziente, vengono inviati dei campioni di sangue di soggetti infetti al CDC di Atlanta che conferma la diagnosi di Ebola. I virus di questo genere si trasmettono attraverso il contatto con i fluidi biologici di un infettato, umano o primate, solo nella fase in cui il soggetto infettante mostra i sintomi della patologia. Finché i sintomi non risultano evidenti, il soggetto non è contagioso. Oltre ai primati (scimmie, scimpanzé, gorilla) sono vettori dell'Ebola antilopi forestali, istrici e i già citati pipistrelli della frutta (conosciuti anche come rossetti egiziani o volpi volanti).

L'infezione avviene per contatto diretto (attraverso ferite della pelle o mucose) con il sangue o altri fluidi corporei o secrezioni (feci, urine, saliva, sperma) di persone infette. Bisogna precisare, però, che i fluidi corporei non hanno tutti la stessa capacità di contagio. Il sangue, le feci e il vomito risultano essere i fluidi più contaminati secondo l'Oms. Il virus è stato individuato anche nel latte materno, nell'urina e nello sperma dei malati, ma non è mai stato isolato nel sudore, rileva l'organizzazione. Da citare infine la saliva, anche se la presenza del virus al suo interno comporta un rischio estremamente limitato. L'infezione può verificarsi anche in caso di ferite della pelle o delle mucose di una persona sana che entra in contatto con oggetti contaminati da fluidi infetti di un paziente con Ebola, quali vestiti e biancheria da letto sporchi dei fluidi infetti o aghi usati.

Anche senza opportune protezioni, dare la mano a una persona che ha Ebola o starle a lungo a pochi metri di distanza non è particolarmente pericoloso, ma sconsigliabile. Occorre sempre lavarsi le mani dopo aver toccato un malato. Gli operatori sanitari sono spesso stati infettati durante il trattamento di pazienti con sospetta o confermata EVD. Ciò è avvenuto attraverso lo stretto contatto con i pazienti quando non sono state adoperate precauzioni per il controllo delle infezioni. Una cerimonia funebre in cui persone in lutto hanno un contatto diretto con il corpo del defunto può anche svolgere un ruolo nella trasmissione del patogeno. Le persone rimangono contagiose, finché il loro sangue e le loro secrezioni contengono il virus. Per questo motivo, per evitare di infettare chiunque altro nella comunità, i pazienti infetti devono essere attentamente monitorati dai medici e sottoposti a test di laboratorio, per garantire che il virus non sia più in circolo, prima del loro ritorno a casa. Inoltre, come già accennato, l'ipotesi di una trasmissibilità per via aerea, confermata solo per il Reston Ebolavirus, non viene considerata.

2.2 I soggetti a rischio

Durante un'epidemia le persone a più alto rischio di infezione sono:

- operatori sanitari
- familiari o altre persone a stretto contatto con persone infette
- persone che hanno contatto diretto con i corpi dei defunti, nelle cerimonie funebri
- cacciatori nella foresta pluviale che entrano in contatto con animali trovati morti nella foresta.

Sono necessarie altre ricerche per capire se alcuni gruppi, come le persone immunocompromesse o persone con altre patologie di base, siano più suscettibili di altre a contrarre l'infezione. Al contrario di ciò che si può pensare, per chi abita o ha viaggiato nelle zone colpite il rischio di infezione da virus Ebola è estremamente basso, a meno che non vi sia stata esposizione diretta ai liquidi corporei

di una persona o di un animale contagiato, vivo o morto. La stessa Oms non ha previsto alcuna restrizione per quel che concerne i viaggi e movimenti internazionali verso le aree infette. Un contatto casuale in luoghi pubblici con persone che non mostrano segni di malattia non trasmette Ebola. Inoltre non si può contrarre la malattia maneggiando denaro o prodotti alimentari. Segnaliamo inoltre che le zanzare non trasmettono il virus.

2.3 Il problema della trasmissione sessuale

Altri dati di sorveglianza e la ricerca sono necessari per valutare i rischi di una trasmissione per via sessuale, a causa della possibile persistenza del virus nello sperma. Nel frattempo, e sulla base di prove attuali, l'OMS raccomanda che tutti i sopravvissuti Ebola di sesso maschile dovrebbero astenersi da qualsiasi tipo di attività sessuale o in alternativa praticare sesso solo attraverso l'uso corretto e costante del condom fino a quando il loro seme non risulti negativo al test per almeno due volte. Ai maschi sopravvissuti ad Ebola dovrebbe essere offerto inoltre il test dello sperma fino a tre mesi dopo l'insorgenza della malattia, e quindi, per coloro che risultano positivi, ogni mese successivo fino a quando le analisi mediante tecnica RT-PCR, risultano negative per almeno due volte con un intervallo di una settimana tra i due test. In caso di esito negativo, i sopravvissuti possono riprendere tranquillamente pratiche sessuali normali senza timore di trasmissione del virus. Se lo sperma di un superstite ebola non è stato testato, dovrebbe continuare a praticare sesso sicuro per almeno sei mesi dopo l'inizio dei sintomi; questo intervallo può essere regolato in base alla risposta del soggetto, ai test effettuati e agli aggiornamenti sulle ricerche in tal senso. Fino al momento in cui il loro seme risulta per due volte negativo al test per Ebola, i sopravvissuti dovrebbero praticare anche una buona igiene delle mani ed effettuare accuratamente il lavaggio con acqua e sapone dopo ogni contatto fisico con lo sperma, anche dopo la masturbazione. Durante questo periodo i preservativi usati devono essere maneggiati e smaltiti in modo sicuro, in modo da evitare qualsiasi contatto, anche di tipo accidentale, con i fluidi infetti.

2.4 Fisiopatologia della EVD

L'elemento che più di ogni altro caratterizza il soggetto infetto da Ebola è la febbre emorragica potenzialmente letale. L'emorragia interna è causata da una reazione tra il virus e le piastrine che dà luogo a varie rotture nelle pareti dei vasi capillari. Il virus viene riconosciuto da due tipi di cellule: i neutrofili e le cellule endoteliali, sopprimendo inizialmente il sistema immunitario dell'ospite e distruggendo il sistema di vasi capillari, impedendo così al sangue di scorrere fino ai reni (provocando di fatto insufficienze renali) e fino al fegato, il quale non riesce più a produrre i fattori della coagulazione: a questo punto cominciano ad avvenire gravi emorragie^[36-37]. Occasionalmente si presentano sanguinamenti interni o emorragie esterne orali e nasali prima che il fegato smetta di produrre fattori della coagulazione. La replicazione dei filovirus è favorita da un'ampia tipologia di organi e strutture cellulari quali gli epatociti, le cellule epiteliali, i fibroblasti, le cellule reticolari e le cellule adrenocorticali. In particolare la sensibilità delle cellule endoteliali è verosimilmente la causa di sintomi tardivi dell'infezione come l'emorragia e lo shock ipovolemico. Nelle prime fasi l'ebola sembra non essere estremamente contagioso. Il contatto in fase precoce con individui colpiti sembra non causare la malattia. Come la malattia progredisce, i fluidi corporei presenti nella diarrea, nel vomito e nel sangue rappresentano un rischio biologico estremo. A causa della carenza di strumentario appropriato e di protocolli igienico-sanitari, le epidemie su vasta scala scoppiano con più facilità nelle aree più povere ed isolate, prive di ospedali moderni e di personale addestrato. Molte delle aree dove persistono le riserve virali hanno queste caratteristiche.

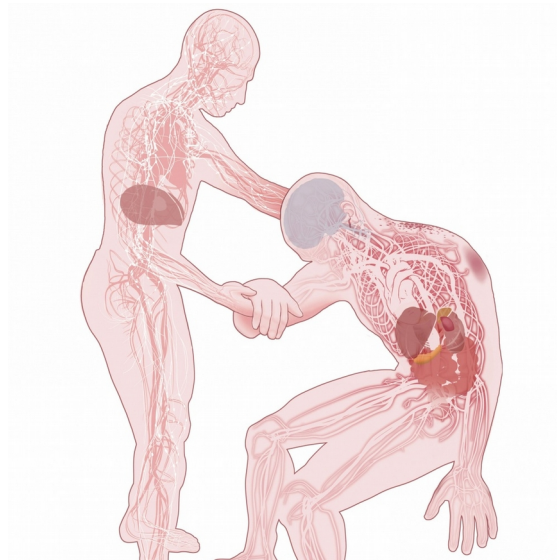
2.5 Sintomi

L'infezione da virus Ebola porta a sviluppare una condizione in cui la febbre emorragica e l'alto tasso di letalità, segni distintivi di questa patologia, rappresentano solo la punta dell'iceberg di un quadro clinico ben più ampio, frutto di una compromissione generale delle funzioni vitali

dell'organismo. I sintomi di questa condizione, nella fase iniziale, sono molto simili a quelli della malaria, del colera o di altre febbri emorragiche virali e solo test specifici ci permettono di confermare la diagnosi. Nel decorso della malattia possiamo distinguere varie fasi, un periodo di incubazione, una fase successiva caratterizzata dalla comparsa di primi sintomi non specifici e una fase di attacco che evolve nella sintomatologia specifica del virus.

Incubazione. Dura tra i 2 e i 21 giorni, ma di solito sono necessari tra i 4 e i 10 giorni prima che i sintomi compaiano improvvisamente.

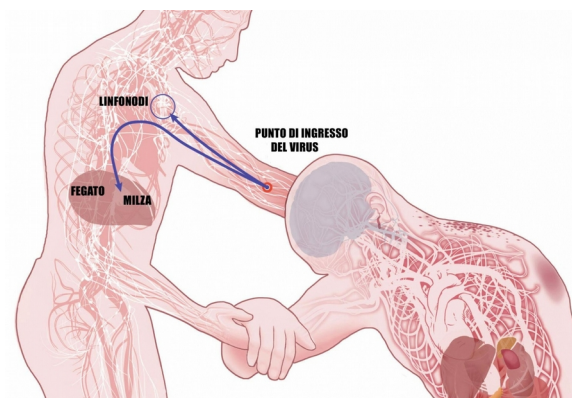
Nel suo bagaglio genetico ci sono 7 geni che codificano le informazioni necessarie per moltiplicarsi e per difendersi dal sistema immunitario dell'organismo ospite.



L'attacco. Il virus si attacca alla superficie esterna di una cellula e viene inglobato dalla membrana cellulare, la prima protezione della cellula.

La replicazione e diffusione. Le proteine che rivestono il virus ingannano la membrana e il virus si moltiplica. Il virus esce dalla cellula e infetta altre cellule. Il meccanismo di uscita non è ancora chiaro. Sembra che i virus creino una protuberanza nella superficie della cellula, dalla quale poi si staccano mantenendo probabilmente uno strato protettivo intorno.

Primi sintomi. Di solito, a una settimana dall'esposizione a Ebola, le persone iniziano ad avere i primi sintomi: febbre, tremori, dolori muscolari, mal di gola, debolezza e sensazione di disagio generalizzata. Durante i primi stadi, l'infezione porta a sintomi simili a quelli della malaria e delle infezioni virali all'apparato respiratorio. Il virus attacca le cellule del sistema immunitario nella circolazione sanguigna, che una volta contagiate portano l'infezione al fegato, alla milza e ai linfonodi. Ebola blocca il rilascio di interferone, una proteina prodotta dal sistema immunitario per contrastare i virus.



I primi danni al sistema circolatorio. Le proteine rilasciate dal sistema immunitario portano a un'ampia infiammazione che può danneggiare il rivestimento dei vasi sanguigni, causando delle emorragie.

Problemi di coagulazione. Quando i macrofagi (le cellule del sistema immunitario chiamate a distruggere i virus) vengono attaccate da Ebola, rilasciano proteine che causano la coagulazione del sangue, ostacolando il flusso sanguigno verso organi quali il fegato, il cervello e i reni.

Il sistema circolatorio collassa. I globuli rossi si sgretolano quando attraversano i vasi sanguigni più piccoli pieni di grumi di sangue coagulato. La milza, che è fatto da un reticolo di vasi sanguigni, subisce grandi danni.

Emorragie. Man mano che le cellule nel fegato muoiono, il sangue perde la sua normale capacità di coagularsi, rendendo molto più rischiosa qualsiasi emorragia interna o esterna.

Nei casi di Ebola le forti emorragie non sono frequentissime, ma quando si verificano di solito avvengono nell'intestino.

Sintomi avanzati. Dopo 5 o più giorni, i pazienti sviluppano sintomi identificabili chiaramente con una infezione da Ebola:

- sfoghi cutanei sul viso, sul collo, sul torso e sulle braccia, la pelle spesso inizia a sfaldarsi;
- diarrea, nausea e vomito;
- dolori al petto, fiato corto, mal di testa, stato confusionale, occhi arrossati;
- ematomi, emorragie cutanee;
- sanguinamento dagli occhi, dalle orecchie, dal naso, dalla bocca, dalle mucose e dal retto;
- aborti spontanei.

Collasso di vari organi. Ebola danneggia molti tessuti nell'organismo, sia a causa delle infezioni causate dal virus stesso, sia per la risposta antinfiammatoria molto violenta che induce.

- Il collasso delle ghiandole surrenali causa una riduzione della pressione sanguigna e una minore capacità di produrre ormoni steroidei;
- i tessuti connettivi dell'organismo subiscono gravi danni;
- spesso si verificano insufficienza epatica e renale;
- l'infezione al pancreas può causare forti dolori all'addome;
- i danni all'intestino portano diarrea e forte disidratazione.

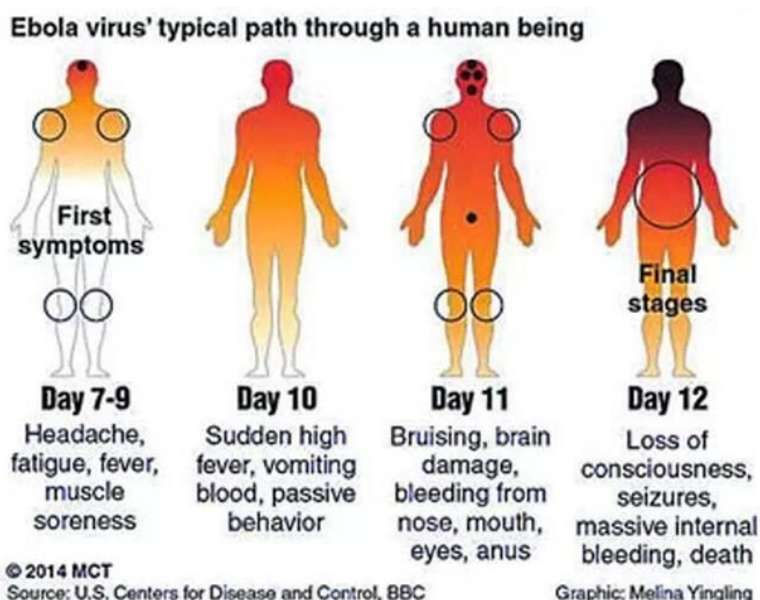
Cervello. Nel cervello si accumulano fluidi che portano a nuove infiammazioni del sistema nervoso, con crisi e convulsioni che possono contribuire alla diffusione del virus nell'ambiente circostante.

Morte. Chi muore di Ebola di solito sviluppa sintomi molto gravi e mortali in 6-16 giorni. Le cause finali della morte sono pressione sanguigna estremamente bassa, insufficienze di più organi e l'incapacità dell'organismo di superare l'infiammazione. Il tasso di mortalità può arrivare al 90%.

Nel caso di pazienti che sopravvivono, la febbre dura alcuni giorni; i sintomi gravi proseguono e i miglioramenti arrivano dal 6° all'11° giorno.

Il completo recupero avviene dopo mesi nei quali si verificano infiammazioni ai nervi, al fegato, occhi rossi e psicosi

Il periodo di incubazione, che è l'intervallo di tempo compreso tra il contatto con il virus e l'insorgenza dei sintomi va da 2 a 21 giorni. Gli esseri umani non sono infettivi fino a quando si sviluppano sintomi. I primi sintomi, che si manifestano circa 7 giorni dopo il periodo di incubazione, sono piuttosto generici e includono stanchezza, dolori muscolari, mal di testa, mal di gola e febbre. Il decimo giorno il paziente mostra febbre alta improvvisa, vomito con sangue e comportamento passivo. Il giorno seguente abbiamo eruzioni cutanee, diarrea, ecchimosi, danno cerebrale e sanguinamento dagli occhi, dal naso, dalla bocca e dall'ano, oltre a sintomi di funzionalità epatica e renale compromessa. Il dodicesimo giorno, che rappresenta lo step finale il paziente mostra convulsioni, perdita di coscienza, emorragie interne ed esterne e va spesso incontro alla morte. Gli esami di laboratorio mostrano livelli bassi di globuli bianchi e piastrine e un innalzamento degli enzimi epatici. La tabella mostrata di seguito riassume schematicamente i sintomi che il soggetto manifesta dopo il periodo di incubazione



2.6 Diagnosi

Gli esami disponibili per diagnosticare l'Ebola comprendono:

- visita medica
- test di laboratorio^[29]

La diagnosi clinica di Ebola nelle primissime fasi della malattia è difficile per l'aspecificità dei sintomi (febbre, mal di testa, dolore ai muscoli e alle articolazioni)^[33] Un aiuto alla diagnosi arriva dal carattere epidemico della malattia, dal contesto e dalla storia del paziente^[32]. La tendenza a effettuare viaggi ed attività di lavoro che comportano una esposizione ad animali selvatici, sono molto importanti per sospettare la diagnosi di febbre emorragica da Ebola. In caso di sospetto di malattia, il paziente deve essere subito messo in isolamento e deve essere inviata la notifica alle autorità sanitarie. La conferma dell'infezione di Ebola avviene tramite esami di laboratorio che attestano la presenza del virus (RNA virale, antigeni virali, anticorpi verso il virus).

I test utilizzati per accertare o escludere la presenza del virus Ebola comprendono:

- identificazione degli anticorpi con saggio Immuno-assorbente legato ad un enzima (Elisa enzyme-linked immunosorbent)^[65]

- rilevazione dell'antigene virale
- test di siero-neutralizzazione
- reazione a catena della polimerasi trascrittasi inversa (RT-PCR - Reverse Transcription-Polymerase Chain reaction)
- isolamento del virus da cultura cellulare

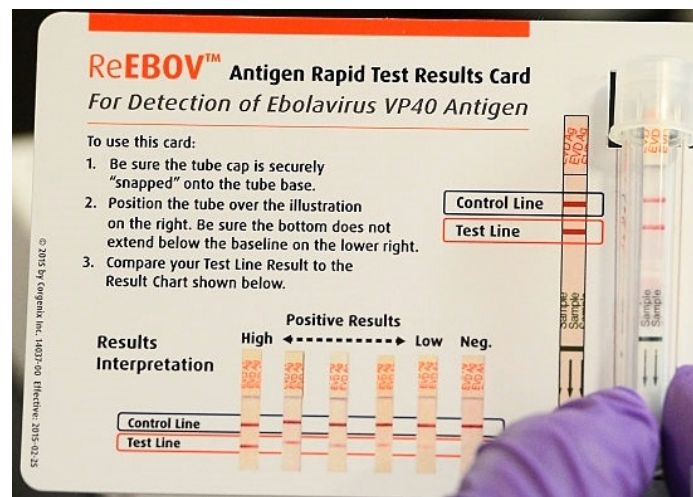
Gli esami più generici prevedono invece una valutazione del livello di globuli bianchi, piastrine ed enzimi epatici. Ad un semplice esame del sangue, viene riscontrata precocemente una leucopenia (diminuzione dei globuli bianchi), mentre tardivamente si riscontra una neutrofilia. La conta piastrinica scende al di sotto delle 50.000 piastrine/microlitro a causa delle emorragie, i livelli sierici degli enzimi epatici AST e ALT (soprattutto ALT) aumentano progressivamente e a volte può comparire ittero (colorazione gialla della cute). Le analisi del sangue hanno rilevato nei pazienti anche l'abbassamento del livello degli elettroliti. Sono stati registrate ipopotassiemia, ipocalciemia e iponatremia, abbinate in alcuni casi a un innalzamento dei livelli di creatinina. È comune, inoltre, un aumento dell'amilasi pancreatica che, associata a dolore addominale, può suggerire lo sviluppo di una pancreatite. Comune è anche la proteinuria (perdita di proteine con le urine) e l'interessamento renale, con possibile comparsa di insufficienza renale e conseguente peggioramento delle condizioni cliniche. I test immunoenzimatici (Elisa) consentono di rilevare l'eventuale presenza di anticorpi e di antigeni virali. A seconda del tipo di molecola da ricercare i test immunoenzimatici presentano differenze procedurali. Gli antigeni virali che possono essere ricercati sono dalle proteine NP, GP e VP40. La prima, NP o nucleoproteina, è una delle tre proteine strutturali codificate dal genoma virale; le altre due sono due proteine di membrana. Gli anticorpi verso il virus Ebola appartengono alle classi IgM e IgG. Le immunoglobuline IgM compaiono entro pochi giorni dall'infezione, raggiungono la concentrazione massima dopo circa 20-25 giorni e poi diminuiscono progressivamente dopo circa 3-4 mesi. Le immunoglobuline IgG compaiono in ritardo rispetto alle IgM ma perdurano in circolo per anni.

La retro-trascrizione mediante la reazione a catena della polimerasi o test RT-PCR è una variante della PCR^[63] (reazione a catena della polimerasi o polymerase chain reaction): consente di amplificare una sequenza di DNA partendo da una sequenza di RNA virale come stampo. Il test RT-PCR permette di identificare la presenza dell'RNA del virus Ebola nei 3-10 giorni successivi alla comparsa dei sintomi. È necessario infatti che il virus raggiunga una concentrazione nel sangue sufficientemente alta per essere diagnosticata tramite RT-PCR. Il test non può essere quindi utilizzato durante il periodo di incubazione del virus Ebola per l'elevato rischio di falsi-negativi. Inoltre per ottenere l'esito dell'esame sono necessari alcuni giorni. Il test RT-PCR è utilizzato anche per autorizzare la dimissione ospedaliera nei pazienti che superano l'evento acuto infettivo. In accordo con l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, o secondo l'acronimo inglese WHO, World Health Organization), un paziente che ha contratto l'Ebola può essere dimesso dall'ospedale se il test RT-PCR eseguito due volte, a distanza di 48 ore, dà in entrambi i casi esito negativo (World Health Organization - WHO, 2014). L'isolamento del virus è una metodica complessa che richiede laboratori altamente specializzati ed è pertanto difficilmente compatibile con la situazione d'emergenza tipica di un'epidemia altamente virulenta come quella presente in questi mesi in Africa Occidentale. I test più utilizzati sono quindi la determinazione dell'RNA virale con RT-PCR e l'identificazione di proteine virali tramite i test immunoenzimatici ELISA. Queste procedure richiedono, però, alcuni giorni di tempo, per questo motivo diversi gruppi di ricercatori, durante il contagio, hanno lavorato per mettere a punto un kit diagnostico facilmente trasportabile, veloce, affidabile e dal costo contenuto. In Italia, un gruppo di ricerca dell'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", guidato dal Professor Giuseppe Ippolito, è riuscito a realizzare durante l'epidemia un kit diagnostico, in grado di rilevare il virus ebola in 75 minuti, anche nel periodo di incubazione della malattia attualmente "scoperto" con i test standard. Lo stesso gruppo di ricerca aveva collaborato alla preparazione del kit diagnostico per l'antrace nel 2001 e per la Sars (Severe Acute Respiratory Syndrome) nel 2004. Si tratta di un dispositivo portatile che rileva la presenza del virus Ebola in pochi microlitri di sangue, diluito fino ad un milione di volte. Anche in Nuova

Zelanda, ricercatori dell'Università di Otago hanno messo a punto un kit diagnostico portatile, il Freedom 4, per la rilevazione di sequenze geniche di diverse malattie virali il cui risultato può essere ottenuto in meno di 2 ore. Il dispositivo si basa sul test qPCR per identificare sequenze di DNA bersaglio in tempo reale.

2.7 Il test rapido

Il 23 febbraio del 2015 l'Oms approva l'utilizzo di un nuovo test per la ricerca di ebola. Il ReEBOV Antigen test è un test rapido, che può fornire risultati entro 15 minuti e si basa sulla rilevazione delle proteine del virus anzichè dell'acido nucleico. Questo test è stato proposto come alternativa ai test degli acidi nucleici (NAT) che sono più accurati, ma sono complessi da usare e richiedono laboratori affermati e una formazione completa del personale. Inoltre, il turn-around può variare da 12 a 24 ore. Quando è confrontato con i NAT, il ReEBOV Antigen test risulta molto più rapido ed è in grado di identificare correttamente circa il 92% dei soggetti infetti e l'85% di quelli non infettati con il virus. Questo tipo di test non è stato proposto come alternativa ai NAT, comunque più accurati, ma come un metodo in grado di identificare rapidamente la presenza di virus, in attesa di una diagnosi più completa. Resta comunque un sistema valido anche se meno accurato, perchè oltre a fornire una risposta veloce, è facile da eseguire e non richiede energia elettrica, quindi può essere usato anche in strutture sanitarie e unità mobili. Ove possibile, i risultati di ReEBOV antigene Rapid Test Kit devono essere confermati testando un nuovo campione di sangue utilizzando un riconosciuto Ebola NAT.



La ReEBOV card per la ricerca rapida dell'Antigene VP40

3 POSSIBILI CURE

3.1 I trattamenti sperimentali

La mancanza di trattamenti specifici, in attesa di un vaccino efficace, ha sicuramente contribuito alla diffusione dell'epidemia. I trattamenti iniziali erano fondamentalmente di supporto e prevedevano il controllo dei sintomi mediante reidratazione, antipiretici, ossigenazione, trasfusioni ed antibiotici ad ampio spettro per contenere le eventuali infezioni opportunistiche. Vanno comunque segnalate delle terapie sperimentali che hanno dato esito positivo in alcuni pazienti.

Tra queste la terapia che ha portato alla guarigione di Fabrizio Pulvirenti, il medico di Emergency che per primo nel nostro paese è stato contagiato dal virus, durante il lavoro in Sierra Leone con la ONG di Gino Strada. La terapia messa in atto nei 39 giorni di ricovero del primo paziente italiano affetto dal virus è stata svelata dal team dell'I. N. M. I Spallanzani e pubblicata sulla rivista *Bmc Infectious Disease*. Gli specialisti che si "nascondono" dietro la guarigione di Pulvirenti spiegano che il soggetto ha avuto ventilazione meccanica, che ha permesso la ripresa delle funzioni respiratorie ed è stato trattato con terapia antimalarica, anche se non c'era rilevanza della presenza. Secondo loro tutti i malati di ebola dovrebbero poter aver accesso alla ventilazione meccanica e alla terapia antimalarica, da usare anche in via precauzionale. Sono stati poi utilizzati plasma di convalescente, anticorpi monoclonali ZMab, melanocotina e favipiravir. Anche il secondo malato italiano di Ebola, l'infermiere di Emergency Stefano Mariongiu, è stato curato allo Spallanzani con lo stesso trattamento.

Nancy Writebol e Kent Brantly, i due missionari americani contagiati durante l'epidemia, sono stati invece trattati con una terapia di supporto e un cocktail di anticorpi monoclonali chiamato Zmapp. È preferibile considerare questa terapia come non sperimentale, perchè alla lunga ha dato esiti soddisfacenti e ad oggi è considerato il trattamento di riferimento.

3.2 Primi farmaci testati sul campo

Il Favipiravir utilizzato allo Spallanzani per il trattamento dei due malati italiani di Ebola, è stato uno dei primi farmaci a essere testati sul campo, rivelandosi utile soprattutto se utilizzato in combinazione con altri tipi di trattamenti. Il composto, noto anche come T-705 o Avigan, è un farmaco antivirale sperimentale sviluppato in Giappone da Toyama Chemical e approvato nel 2014 per lo stoccaggio delle pandemie influenzali. È attivo contro i virus influenzali, virus della febbre gialla, Flavivirus, Arenavirus e Alphavirus. Il meccanismo di azione sembra essere collegato ad una capacità di inibizione dell'RNA polimerasi, che interessa solo le cellule virali e non quelle di mammifero, per cui il farmaco non si rivela tossico. Le ricerche compiute sia in vitro che in vivo, mostrano che il farmaco riesce ad esercitare un effetto nei confronti del virus, sebbene non in tutti i pazienti. Il Favipiravir infatti, dimezza la mortalità nei pazienti, ma solo quando questi hanno bassi o moderati livelli di virus di ebola in circolo. Non ci sono effetti benefici, invece, per i pazienti in cui la carica virale risulta elevata e proprio questa considerazione ha suggerito il possibile utilizzo del farmaco solo in alcune fasi (teoricamente quelle iniziali) e l'utilizzo combinato con altri tipi di trattamenti, come la somministrazione di plasma proveniente da sopravvissuti, in modo da rafforzare anche le difese immunitarie del paziente. Questo tipo di utilizzo si è rivelato efficace, anche se in un numero ridotto di pazienti.

3.3 Il TKM della Tekmira Pharmaceuticals

Il TKM-Ebola, precentemente noto come Ebola-SNALP, era una farmaco sperimentale sviluppato dalla Arbutus Biopharma (precedentemente nota come Tekmira Pharmaceuticals) a Vancouver, Canada. Si tratta di una combinazione di piccoli frammenti di Rna in grado di interferire con la

sintesi della Rna polimerasi del virus e con due proteine, la proteina di membrana VP24 e la proteina del nucleocapside VP35. Con la sottoregolazione delle proteine citate, TKM-Ebola^[56-59] inibisce la replicazione del virus ed elimina l'infezione. Questo vaccino era considerato dagli Stati Uniti l'arma di punta nei confronti del virus, non a caso il governo USA aveva finanziato la Tekmira con un investimento di 140 milioni dollari. Il vero problema è stato rappresentato dalla FDA (food and drug administration) che ne limitava l'utilizzo in soggetti sani alla dose di 0, 24 mg/kg per 7 giorni di trattamento. Dopo un primo via libera alla sperimentazione umana su soggetti infetti^[58], la FDA ordina la sospensione dei test per la comparsa di effetti collaterali non meglio precisati. A causa delle continue limitazioni e del cambio di rotta del governo USA che decide di puntare con decisione sullo Zmapp, La Tekmira cambia il suo nome in Arbutus, sospende lo sviluppo del virus e concentra la sua attenzione sullo sviluppo di farmaci per l'epatite B.

3.4 Il BCX4430

Il BCX4430^[48], conosciuto anche come Immucillina-A, è un farmaco antivirale sviluppato dalla ByoCryst Pharmaceuticals con il finanziamento del NIAID. Si tratta di un analogo dell'adenosina originariamente inteso come un trattamento per l'epatite C e in seguito sviluppato come potenziale trattamento per le infezioni da Filovirus mortali, come le malattie da virus Ebola e Marburg. Il farmaco mostra inoltre efficacia nei confronti di molti virus a base di Rna, come Arenavirus, Paramixovirus, Flavivirus e Coronavirus. Si è dimostrato efficace sia nei roditori che nelle scimmie, fino a 48 ore dopo l'infezione. Mancano invece dati riguardanti la sperimentazione umana.

3.5 Un vaccino italiano

Anche l'Italia ha dato il suo contributo nella lotta contro l'Ebola. Il farmaco proposto è stato prodotto dalla Okairos di Pomezia, gestita dal suo fondatore Riccardo Cortese. Il vaccino sfrutta un virus del raffreddore dello scimpanzé denominato chimpanzee adenovirus type 3 (ChAd3) come vettore di materiale genetico non infettivo proveniente dal ceppo Zaire del virus Ebola. Le cellule Killer del vaccino non si limitano a creare anticorpi come i vaccini che conosciamo ma sono capaci di individuare il virus appena si introduce nell'organismo e bloccarlo subito. Testato nei macachi ha dato un esito positivo nel 100% dei casi lasciando i soggetti immuni per circa dieci mesi. L'efficacia del vaccino è dimostrata anche dal finanziamento effettuato dalla Glaxo Smith Kline per acquistare non solo il farmaco ma l'intera società. Duecentocinquanta milioni di euro per una azienda farmaceutica che aveva richiesto due milioni di euro di investimento solo qualche anno prima. A ulteriore prova della validità del vaccino il via libera alla sperimentazione umana da parte della FDA e la richiesta dell'OMS alla Gsk di 10000 dosi in piena epidemia (mesi finali del 2014).

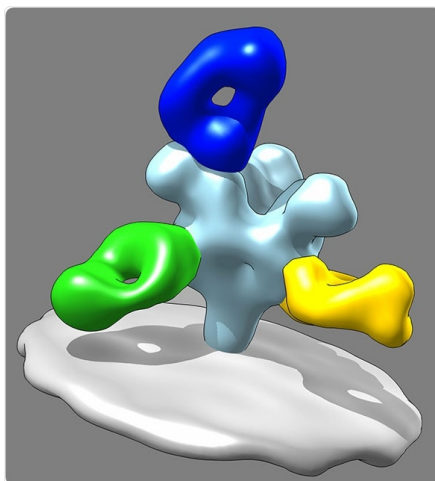
3.6 L'utilizzo dello Zmapp

Lo ZMapp^[44], prodotto negli Stati Uniti dalla azienda di biotecnologie Mapp Biopharmaceutical di San Diego, è un cocktail di anticorpi, nato come farmaco di riserva del TKM della Tekmira e rivelatosi successivamente più efficace di quest'ultimo nel trattamento dell'Ebola. Si tratta di un siero costituito da tre [anticorpi](#) monoclonali che si legano in modo specifico alle proteine presenti sulla superficie del virus. In pratica, si fornisce al paziente una risposta immunitaria preconfezionata: lo ZMapp impedisce al virus di superare le membrane delle cellule, quindi lo blocca prima che possa moltiplicarsi. Il farmaco viene ottenuto da piante di tabacco OGM, in cui i geni per le proteine del composto vengono trasferite mediante un virus che tipicamente infetta la pianta, come il virus del mosaico del tabacco. Una volta infettata, la pianta si riveste di foglioline "intrise" del principio attivo del farmaco, purificate successivamente attraverso una procedura rapida e poco costosa. Il farmaco, nei momenti iniziali dell'epidemia, è stato testato su scimmie infette che hanno mostrato un tasso di guarigione dell'82% se curate entro le prime 48 ore dal contagio. Non era

disponibile in commercio ed è stato usato sui due missionari americani sulla base del cosiddetto “atto compassionevole”.

3.7 Il meccanismo di funzionamento dell’anticorpo

I ricercatori dello “Scripps Research Institute” hanno individuato due punti deboli nelle difese del virus. Lo studio, condotto da Andrew Ward ed Erica Ollmann Saphire, è pubblicato online sui “Proceedings of National Academy of Sciences” e mostra esattamente, attraverso una nuova immagine 3d, dove gli anticorpi dovrebbero andare a colpire, dice Saphire. Il nuovo studio spiega perché lo ZMapp possa essere efficace. Utilizzando una tecnica di imaging chiamata microscopia elettronica, i ricercatori hanno scoperto che due degli anticorpi del farmaco si legano vicino alla base del virus, e questo sembra impedire al virus stesso di entrare nelle cellule. Un terzo anticorpo, inoltre, si lega vicino alla parte superiore del virus, funzionando quasi come un campanello per il sistema immunitario. Ora che sappiamo come lo Zmapp colpisce l’Ebola, siamo in grado di confrontare anche tutti gli anticorpi-Ebola appena scoperti, per cercare di mettere a punto un cocktail ancora più potente. La nuova ricerca è frutto del Consorzio finanziato dal National Institutes of Health che sta testando gli anticorpi da 25 laboratori di tutto il mondo con l’obiettivo di sviluppare il miglior cocktail per neutralizzare virus Ebola, ma anche altri patogeni strettamente correlati di febbre emorragica. Il prossimo passo per il consorzio è quello di studiare i nuovi anticorpi dei sopravvissuti all’attuale epidemia. Lo ZMapp dovrebbe entrare negli studi clinici nei primi mesi del 2015.



La struttura dello ZMapp, un cocktail anti-Ebola dell'anticorpo, legante ad una parte del Virus di Ebola (in grigio)

3.8 Un antiaritmico per l'Ebola: L'Amiodarone

Tra gli altri farmaci sperimentali dobbiamo citare l'Amiodarone^[47]. Si tratta di un farmaco antiaritmico (ben conosciuto) che ha mostrato la capacità di inibire l'ingresso del virus in molti tipi di cellule. Presenta una serie di effetti collaterali nell'uso a lungo termine, ma si è pensato di arginare questo problema attraverso una terapia rapida di soli dieci giorni. Non avendo comunque certezza di risultati è stato riservato all'uso compassionevole, con la speranza però di confrontare i dati raccolti a riguardo con quelli di altre terapie. Si è deciso di dare priorità a questo tipo di trattamento perché ha già mostrato segni di efficacia e perché ha il vantaggio di funzionare dopo l'infezione (mentre il vaccino è teoricamente una manovra profilattica), nonché di poter essere testato "sul campo" proprio in questa fase molto delicata permettendo una risposta rapida alla epidemia in corso. Finora, il farmaco è stato somministrato solo in casi particolari, considerato che la sua efficacia è ancora da dimostrare.

3.9 IL VSV-Ebov

Il candidato vaccino, quello su cui si sono concentrate le speranze di operatori sanitari e istituzioni di tutto il mondo si chiama VSV-Ebov^[53], tecnicamente Vesicular Stomatitis Virus^[54] per Ebola Virus. IL VSV-Ebov è un vaccino ricombinante, costituito da un virus della stomatite vescicolare indiana, modificato geneticamente per esprimere glicoproteine Ebola, in modo da provocare una risposta immunitaria contro il virus completa.

È stato messo a punto dal National Institute of Health canadese, grazie anche al supporto finanziario del governo Americano, ed è stato poi ceduto alla Merck e New Link Genetics per continuarne lo sviluppo in esclusiva.

È stato testato con successo su un campione di oltre 4mila persone con una procedura inusualmente accelerata. A seguito di un focolaio di Ebola in Guinea, i ricercatori hanno vaccinato tutti i contatti delle persone colpite dal virus. Nelle duemila persone immediatamente vaccinate, il vaccino è risultato efficace al 100%: non è stato registrato nessun caso di Ebola. Nella parte restante del campione, vaccinato invece con tre settimane di ritardo da quando è stata accertata la presenza del virus, solo 16 persone hanno contratto il virus. Come spiega il professor Alberto Mantovani, per questo vaccino è stata usata una particolare forma di sperimentazione, chiamata vaccinazione "ad anello", andando a inoculare il virus nelle persone che erano entrate in contatto con i soggetti già colpiti dal virus. Una procedura che ha già funzionato in passato per il vaccino contro il vaiolo, come spiega John-Arne Rottingen, Direttore della Divisione di Controllo delle Malattie Infettive presso l'Istituto Norvegese di sanità pubblica. L'Oms fa sapere che parallelamente a queste procedure si è somministrato il vaccino anche ai lavoratori che si sono mossi in prima linea contro l'epidemia. È un bene che questo vaccino sia stato sperimentato anche sugli operatori sanitari che hanno pagato un alto prezzo nella lotta contro l'Ebola e che rappresentano la prima popolazione da proteggere per fermare l'epidemia, conclude il professore. La validità del vaccino viene confermata da un secondo utilizzo con procedura ad anello. Nel marzo del 2016 scoppia infatti un nuovo focolaio in Guinea, dopo che il paese era stato dichiarato Ebola-free tre mesi prima, e la stessa Merck chiede all'Organizzazione Mondiale della Sanità di poter usare il vaccino anche nella nuova epidemia. Nell'occasione vengono vaccinate circa 800 persone.

4 PREVENZIONE

4.1 Ebola: un virus poco resistente

Nonostante la sua alta capacità infettiva, il [virus](#) Ebola è relativamente facile da uccidere. Il patogeno, infatti, è sensibile all'azione di sapone, candeggina e prodotti a base di alcool (come, ad esempio, la maggior parte dei disinfettanti per le mani). Anche il lavaggio in lavatrice degli indumenti contaminati da liquidi biologici è sufficiente a distruggere il virus Ebola, anche se il prodotto più efficace è l'ipoclorito di sodio, capace di uccidere il virus in pochi secondi. Secondo l'European Center for Disease Prevention and Control, inoltre, il patogeno va incontro alla disidratazione e muore entro breve tempo quando si trova su una superficie esposta alla luce diretta del sole. Sulle superfici asciutte, come le maniglie delle porte, invece, il virus Ebola può sopravvivere per alcune ore. Per questo motivo, gli operatori sanitari sono invitati a curare l'igiene delle mani con frizione alcolica o lavaggio con acqua e sapone, oltre ad utilizzare correttamente i dispositivi di protezione individuale (guanti, camice impermeabile, mascherina chirurgica idrorepellente e visiera facciale o occhiali a maschera). Eppure, persino un virus così debole può scatenare focolai di infezione, soprattutto quando una pratica di uso comune come lavarsi le mani diventa difficile in paesi dove la metà della popolazione non ha accesso all'acqua potabile.

4.2 Norme igieniche

Il virus ebola è classificato come agente di rischio biologico di livello 4 richiede pertanto il massimo livello di sicurezza. L'infezione è altamente trasmissibile:

- 1) per contatto diretto con sangue o altri fluidi corporei di persone o animali infetti, deceduti o viventi
- 2) per contatto con oggetti contaminati da fluidi corporei infetti.

Le norme igieniche da adottare prevedono^[9]:

- l'utilizzo di barriere fisiche, come scafandri, camici, guanti di gomma, stivali, occhiali, maschere e respiratori equipaggiati con filtri HEPA ad alta efficienza
- disinfezione di tutto il materiale a contatto diretto con sangue e fluidi infetti attraverso l'uso di ipoclorito di sodio, detergenti fenolici e composti d'ammonio quaternari
- Sterilizzazione di microscopi, vetrini, siringhe e tubi per ematocrito

Per minimizzare il rischio di infezione bisogna evitare:

- il contatto con i pazienti sintomatici e/o i loro fluidi corporei
- il contatto con cadaveri e/o fluidi corporei di persone o animali deceduti
- il contatto con animali selvatici, vivi o morti, e il consumo di carne selvatica
- lavare spesso le mani con sapone antisettico
- lavare e sbucciare frutta e verdura

Qualora non sia da escludere l'ipotesi di un contatto col virus attraverso le forme descritte, il soggetto deve monitorare il suo stato di salute per 21 giorni e prestare attenzione alla eventuale comparsa di uno o più sintomi tra quelli elencati.

4.3 Procedure di controllo dell'infezione

Gli operatori che si prendono cura dei malati di Ebola devono utilizzare adeguati dispositivi di protezione personale (PPE). Nei confronti invece del personale sanitario (medici, infermieri, personale in generale e pazienti non infetti) sono comunque richieste precauzioni standard (maschere, camici, guanti, e occhiali di protezione). Il centro Statunitense per il controllo delle malattie (CDC) raccomanda che l'equipaggiamento protettivo in caso di interazione con soggetti contagiati non lasci mai la pelle esposta. Nel 2014, il CDC di Atlanta ha inoltre raccomandato che

il personale medico debba ricevere una formazione sul corretto modo di indossare e rimuovere i dispositivi di protezione personale. In aggiunta, un addetto adeguatamente formato in materia di biosicurezza dovrebbe essere disponibile ad osservare che ogni passo di queste procedure sia eseguito correttamente. In Sierra Leone, il periodo tipico di formazione per l'uso di tali attrezzature di sicurezza è stato di circa 12 giorni.

Queste stesse misure sono consigliate anche per coloro che si trovano a dover maneggiare oggetti contaminati da fluidi corporei di una persona infetta. I campioni di fluidi corporei e tessuti provenienti da persone affette dalla malattia devono essere trattati con particolare cautela ed è inoltre necessaria una gestione sicura dei rifiuti ospedalieri.

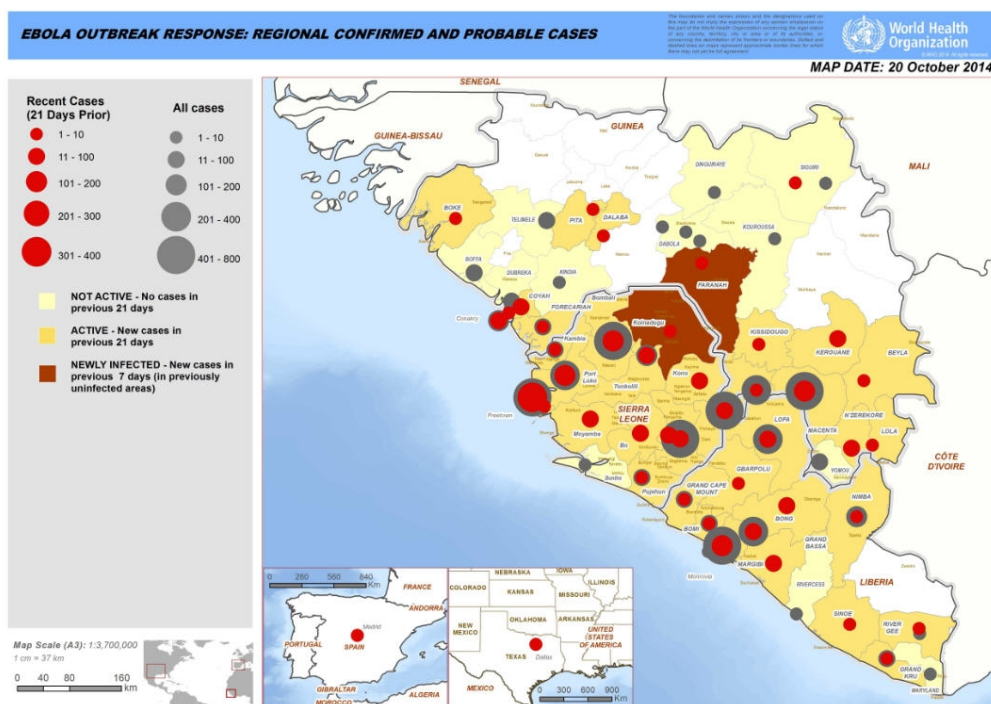
Per quel che concerne il trattamento dei soggetti infetti deceduti nelle aree colpite, invece, è fondamentale assicurare una rimozione prudente dei cadaveri e una adeguata sepoltura delle salme (con dispositivi di plastica isolanti). In considerazione dei diversi atteggiamenti culturali inerenti alla malattia e alla morte, l'istruzione dei leader delle comunità locali su Ebola, sulle modalità di trasmissione e sulle misure da adottare per proteggersi dall'infezione è fondamentale. È anche opportuno che i leader comunichino a loro volta queste informazioni ai membri della comunità.

Esistono anche altre forme di prevenzione che sono per lo più a discrezione dei diversi operatori, come l'utilizzo di adeguati dispositivi di protezione individuali (ad esempio quando si maneggia la carne), la disinfezione e tutta una serie di tecniche volte ad evitare che gli operatori possano entrare in contatto con sangue infetto o secrezioni, anche di animali morti. La corretta cottura della carne, l'utilizzo di detergenti e il lavarsi frequentemente le mani quando si accudisce una persona malata sono ulteriori misure che si sono rivelate di grande utilità. La messa in atto di queste misure comporta un elevato indice di sospetto e la possibilità di diagnosticare la malattia precocemente. Come già ricordato il lavaggio delle mani è importante, ma può risultare problematico in zone dove non c'è neppure abbastanza acqua potabile. Nelle fasi iniziali dell'epidemia di Ebola del 2014, in Africa occidentale, anche prodotti che garantiscono un minimo di igiene come il sapone sono risultati di difficile reperimento, per questo motivo l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha promosso l'utilizzo di materiali sostitutivi come il frassino pulito o la sabbia. Il virus Ebola può essere eliminato con il calore (tramite riscaldamento a 60 °C per un periodo di 30-60 minuti, oppure tramite ebollizione per circa 5 minuti). Sulle superfici che si teme possano essere infette, possono essere utilizzati come disinfettanti alcuni solventi lipidici, ad esempio alcuni prodotti a base di alcool, detergenti, ipoclorito di sodio (candeggina) o ipoclorito di calcio (polvere decolorante), e altri idonei disinfettanti alle concentrazioni appropriate. Per quel che concerne il consumo di alimenti, l'attenzione deve essere rivolta soprattutto al consumo di alcuni alimenti. La presenza del virus infatti non è stata riscontrata nelle piante e nella frutta, l'unico vero pericolo di una trasmissione attraverso il cibo riguarda l'eventuale consumo di carne cruda di pipistrelli o di scimmie potenzialmente infette, se ne consiglia pertanto sempre la cottura. In combinazione con le procedure descritte, è fondamentale provvedere all'isolamento tempestivo dei soggetti contagiati, l'unica procedura efficace in assenza di trattamenti e vaccini.

5 EPIDEMIOLOGIA

5.1 La diffusione

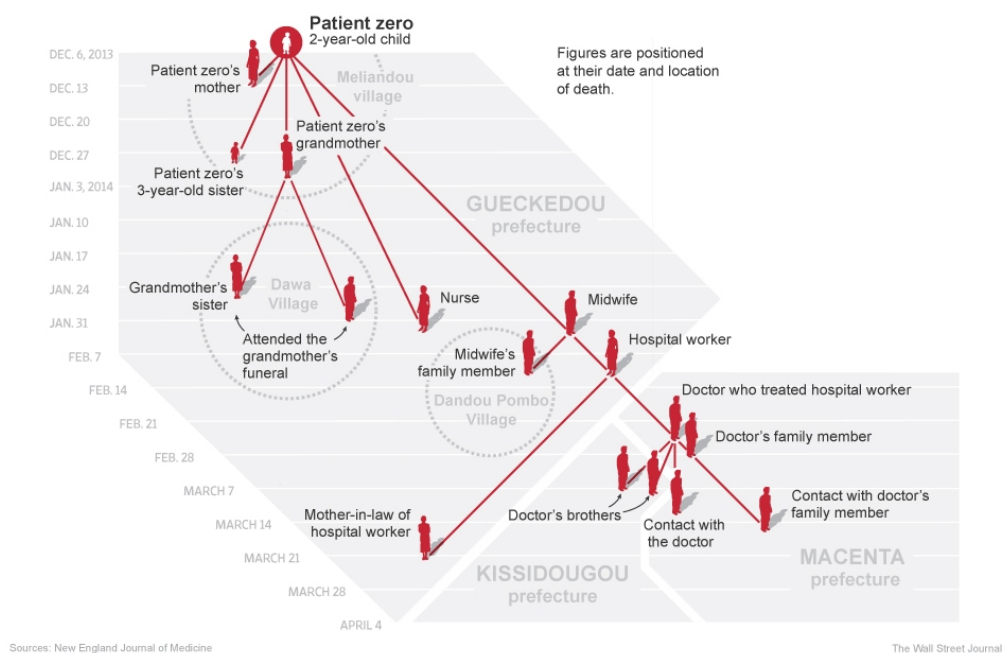
L'epidemia di Ebola in Africa occidentale^[4-5](primi casi notificati nel dicembre 2013), rappresenta la più grande epidemia da quando il virus è stato scoperto nel 1976. Ci sono stati più casi e decessi in questa epidemia di tutti gli altri messi insieme. Partendo dalla Guinea ha cominciato a diffondersi attraverso le frontiere terrestri per la Sierra Leone e la Liberia, per via aerea (1 passeggero) in Nigeria e Stati Uniti (1 passeggero), e per terra in Senegal (1 passeggero) e Mali (2 viaggiatori). Da piccoli villaggi situati a ridosso delle foreste il virus arriva a raggiungere, nel giro di pochi mesi, le grandi città, approfittando probabilmente di alcune peculiarità del territorio. I paesi più gravemente colpiti, infatti, Guinea, Liberia e Sierra Leone, hanno sistemi sanitari molto deboli, mancanza di risorse umane e infrastrutturali, e solo negli ultimi anni sono emersi da un lungo periodo di conflitti e di instabilità. Alla fine dell'epidemia i numeri parlano chiaro: 11315 (comprendenti casi confermati, probabili e sospetti) a fronte di 28637 casi segnalati. Non è un caso del resto che il direttore generale dell'Oms, l'8 agosto del 2014, sulla base del parere fornito dal Comitato di Emergenza del Regolamento Sanitario Internazionale appositamente convocato, arriverà a dichiarare che "l'epidemia di malattia da virus Ebola (EVD) in corso in Africa Occidentale costituisce una emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale" (Public Health Emergency of International Concern). La seguente tabella mostra una diffusione dei casi nella fase centrale dell'epidemia.



I casi probabili e confermati nei tre stati dall'inizio dell'epidemia ad ottobre 2014

5.2 Il paziente zero

Il contagio in Africa occidentale è probabilmente iniziato con un bambino di due anni, che avrebbe contratto il virus all'inizio di dicembre del 2013 ed è morto poco dopo, come spiega una squadra di ricercatori. Il team sarebbe riuscito a ripercorrere l'epidemia sino al paziente zero, identificato con Emile Ouamouno, un bambino di anni proveniente dal villaggio di Guéckédou nella Guinea sudorientale, secondo quanto riportato dal New York Times. Una settimana dopo la sua morte il 6 dicembre, sua madre si è ammalata ed è a sua volta deceduta. Stesso destino per la sorella di tre anni e per la nonna. Secondo il Times tutte e quattro le vittime avevano febbre, vomito e diarrea, ma nessuno sapeva che avevano contratto il virus ebola. L'epidemia non è comunque rimasta confinata a Guéckédou a lungo: due persone che hanno partecipato al funerale della nonna hanno portato l'ebola a casa, nei propri villaggi, dove sono stati infettati un operatore sanitario ed un dottore. Questi hanno infettato i propri conoscenti anche in altre città. Quando gli operatori sanitari finalmente riconobbero che si trattava di Ebola, nel mese di marzo, dozzine di persone erano già morte in otto comunità della Guinea, mentre stavano emergendo casi sospetti nei paesi vicini di Liberia e Sierra Leone. Da allora l'epidemia è degenerata in ciò che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha definito un evento straordinario ed una emergenza per la salute pubblica internazionale. Una scheda informativa dell'Oms pubblicata sul sito ufficiale nel marzo del 2014 svela, però, quello che potrebbe essere un "secondo" paziente zero. Nella sezione segni e sintomi viene infatti riferito che il virus Ebola è stato isolato dallo sperma di un uomo 61 giorni dopo l'insorgenza della malattia. Viene fatto presente, inoltre, che il soggetto ha contratto il patogeno in un laboratorio. Purtroppo, non essendoci altre fonti al di fuori dell'Oms che confermano l'esistenza di questo paziente, non è stato possibile effettuare approfondimenti.



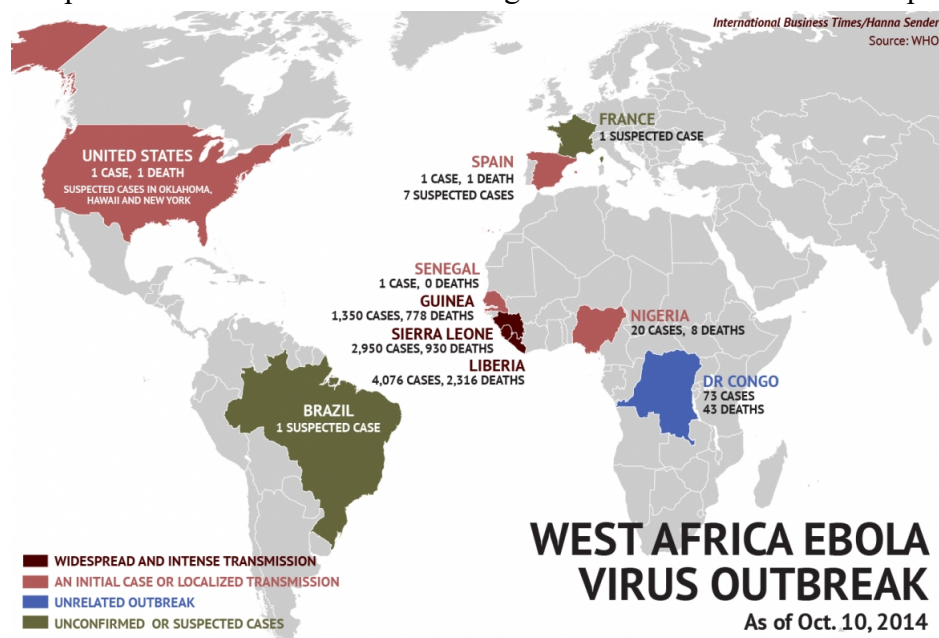
5.3 Fattori di rischio e misure speciali di contenimento

Nella valutazione della diffusione del contagio risulta difficile stabilire quanto hanno inciso le misure di contenimento adottate dai governi, in risposta ai fattori di rischio legati alle usanze e alle condizioni di povertà delle popolazioni nelle zone colpite. L'utilizzo di carri funebri come ambulanze, motociclette usate per lunghi spostamenti (che hanno sicuramente esposto i conducenti a infezione), mancanza di acqua potabile in molti distretti e lavaggio del corpo dei defunti come tradizione secolare hanno sicuramente facilitato la diffusione dell'epidemia. È altrettanto vero, però, che i tre paesi hanno adottato una serie di misure preventive che avrebbero dovuto arginare una

propagazione così ampia del virus. Eccezion fatta per lo Stato della Guinea, che è potuto intervenire solo a epidemia accertata ufficialmente, Sierra Leone e Liberia sono state avvisate per tempo di casi sospetti di Ebola e del fatto che i pipistrelli della frutta potessero essere i vettori del contagio. In particolar modo le autorità della Sierra Leone dichiaravano di aver stanziato un budget e un piano di intervento, nel caso in cui Ebola avrebbe fatto la sua comparsa nel paese. Il colonnello Renè Lamah, il ministro alla sanità, Miata Kargbo, l'alto funzionario medico del Ministero alla sanità, Birma Kargbo, ed il responsabile dell'Oms in Sierra Leone, Jacob Mufunda, avevano dato disposizioni precise di monitorare l'eventuale comparsa della malattia già nel marzo del 2014. Pochi mesi dopo, in Liberia, le autorità governative dispongono la chiusura delle frontiere e la messa in quarantena dei villaggi più colpiti dalle epidemie. Vengono inoltre previste restrizioni per manifestazioni, cortei e luoghi molto affollati come bar e ristoranti, oltre la messa al bando della vendita e del consumo di Bushmeat, procedura quest'ultima condivisa anche dai governi di Guinea e Sierra Leone. In Nigeria, nonostante la segnalazione di alcuni casi a Lagos, in cui il rischio biologico era notevole (16 milioni di abitanti), le misure di isolamento si dimostrano efficaci nel contenimento dell'infezione. Si riveleranno invece inefficienti per gli altri paesi. Questo è vero soprattutto per la Sierra Leone, che arriverà a registrare un numero di casi pari a quello di Guinea e Liberia messe insieme.

5.4 Trattamento speciale dei defunti

Un'altra procedura utilizzata nel tentativo di arginare l'infezione è rappresentata dall'istituzione di vere e proprie squadre di volontari addette alla sepoltura dei cadaveri. I soggetti deceduti a seguito di infezione da Ebola sono infatti estremamente contagiosi, a causa dell'usanza da parte dei parenti della vittima di lavare il corpo del defunto prima della sepoltura, una pratica che espone i soggetti al possibile contagio. Proprio per questo i giovani volontari, chiamati "burial boys", sono stati dotati di dispositivi di protezione identici a quelli usati nei centri di trattamento. Gli stessi hanno inoltre utilizzato ipoclorito di sodio per la disinfezione dei terreni di sepoltura e dei mezzi di trasporto, che a causa della povertà sono stati spesso usati sia come ambulanze che come carri funebri. Nella figura successiva possiamo invece mostrare i casi registrati anche al di fuori dei tre paesi più colpiti.



5.5 L'Ebov in Africa occidentale

Il virus Ebola che ha scatenato l'epidemia, seminando panico e confusione in tutta l'Africa occidentale non è, come inizialmente si credeva, un ceppo endemico di quella regione. Lo studio Phylogenetic Analysis of Guinea 2014 EBOV Ebolavirus Outbreak dell'università di Edimburgo,

pubblicato su PloseOne e confermato dal governo Americano, ha evidenziato che il ceppo è lo stesso dell'Ebola Zaire scoperto nella Repubblica democratica del Congo (Rdc) e, sempre su PlosOne, il Robert Koch Institute tedesco ha confermato che quella in Africa occidentale è la prima epidemia di Zaire Ebolavirus fuori dal bacino del Congo.

5.6 Epidemia o pandemia

Prima dell'epidemia in Africa occidentale^[34], l'Ebola non è mai stato considerato un pericolo per la salute mondiale e questo a causa del suo alto tasso di letalità che ne ha sempre limitato la diffusione, circoscrivendola ai pochi focolai isolati di una regione considerata endemica. La mancanza di una documentazione ampia è dovuta proprio al fatto che, non rappresentando una reale minaccia, non ha mai suscitato un interesse concreto da parte dell'Europa. È stato l'andamento anomalo dell'epidemia in Africa a spingere la comunità scientifica internazionale a ridefinire i possibili rischi di una pandemia, un'ipotesi che, sulla base dei dati raccolti sul virus negli anni precedenti, non è mai stata considerata e che alla fine si è rivelata infondata. Come sostiene Didier Pittet, responsabile della prevenzione e del controllo delle malattie infettive presso l'ospedale universitario di Ginevra, non ci sono rischi per l'Europa. Le condizioni igienico-sanitarie dei paesi industrializzati non sono compatibili con una pandemia. La stessa Organizzazione Mondiale della Sanità, nonostante l'allarmismo generale, non ha mai imposto misure di sicurezza rilevanti, non è un caso infatti che non ha imposto restrizioni di nessun tipo e non ha mai impedito viaggi verso l'Africa occidentale in piena epidemia.

5.7 La fine di un'emergenza

Il giorno 29 marzo 2016, al termine di una riunione del Comitato per l'Emergenza, è stato stabilito che l'Ebola non rappresenta più un'emergenza per la salute pubblica internazionale. In tutti e tre i paesi dell'Africa Occidentale più colpiti, ovvero Guinea, Liberia e Sierra Leone, si è spento il focolaio originario dell'epidemia e la catena di trasmissione del virus si è interrotta. La decisione dell'Oms è arrivata due giorni dopo il 27 marzo, data in cui la Guinea ha completato il periodo di sorveglianza rafforzata di 90 giorni a seguito dei nuovi casi di Ebola. Sappiamo che nei mesi precedenti l'agenzia delle Nazioni Unite aveva dichiarato i tre paesi "Ebola free", ovvero liberi dal virus, che però era tornato a colpire. Ricordiamo infatti il nuovo caso registrato in Sierra Leone il 14 gennaio, a cui ne aveva fatto seguito un altro a metà marzo, ma la situazione era comunque sotto controllo e i cluster secondari non erano più considerati un pericolo. Per il comitato dell'Oms dunque, Ebola non rappresenta più un evento straordinario e il rischio di contagio su base internazionale ad oggi è basso. I paesi colpiti, come dimostrano gli ultimi mesi a fronte dei contagi residui, hanno ora tutte le carte in regola per rispondere in maniera tempestiva al virus e contrastarne la diffusione. L'Oms precisa però che è necessario mantenere alta l'attenzione. Nei prossimi mesi infatti, non è detto che l'Africa non debba tornare a fare i conti con il virus, che comunque resta presente nell'ecosistema del Continente. Tutti i paesi devono continuare a impegnarsi a prevenire i contagi, a rilevare eventuali nuovi casi e a intervenire prontamente, anche con l'aiuto della comunità internazionale. Si è ormai nella fase tre della reazione all'epidemia, caratterizzata da nuovi traguardi raggiunti nel controllo dei contagi, dai vaccini, all'impiego di squadre di pronto intervento all'assistenza per i sopravvissuti.

5.8 I possibili effetti a lungo termine

Il virus Ebola sembra avere effetti a lungo termine devastanti nei sopravvissuti, con conseguenze neurologiche che durano almeno sei mesi dopo la guarigione. Lo afferma uno studio del National Institute of Health statunitense. La ricerca ha esaminato lo stato di salute di 82 sopravvissuti in Liberia, di età media di 35 anni. La maggior parte dei pazienti ha mostrato almeno 6 mesi dopo la guarigione qualche problema neurologico. Gli effetti più comuni riscontrati sono risultati debolezza, emicrania, perdita di memoria, depressione e dolori muscolari. Due dei soggetti studiati si sono

suicidati e 21 soggetti hanno dichiarato di soffrire di allucinazioni in seguito alla malattia. Inoltre, circa due terzi dei soggetti hanno mostrato anomalie nel modo in cui gli occhi seguono un oggetto in movimento, un sintomo che spesso indica la presenza di danni a livello cerebrale. Un terzo dei pazienti ha presentato invece tremori, riflessi anormali o altre anomalie sensoriali, il 17% segni dei danni ai lobi frontali. I soggetti sopravvissuti rappresenterebbero comunque un potenziale pericolo. Alcune analisi infatti mostrano che il virus può restare nel liquido seminale almeno un anno e nei casi peggiori anche 18 mesi. Il virus può inoltre continuare a colpire il cervello a lungo termine. Fra le vittime di questi problemi è lampante il caso dell'infermiera Pauline Cafferkey, un'infermiera scozzese contagiata, ricoverata in ospedale per la terza volta a causa delle conseguenze del virus. In Africa si stima che circa 17mila persone siano sopravvissute al virus. Da non sottovalutare anche le conseguenze del virus da un punto di vista strettamente psicologico. Le persone sopravvissute infatti vivono nella paura di non poter riprendere più una vita normale, molti hanno disturbi del sonno, senza considerare il forte shock derivante dalla gravità della patologia e dal fatto che alcuni di questi pazienti sono gli unici sopravvissuti di intere famiglie uccise dal virus. I più fortunati hanno comunque dovuto fare i conti con la morte di parenti, persone care o vicini, un dramma vissuto da questi soggetti in prima persona. Ricordiamo infatti che l'Ebola si è diffuso soprattutto nei villaggi, in cui le persone vivono a stretto contatto, e solo successivamente ha colpito le grandi città.

6 VIRUS ED AMBIENTE: LE POSSIBILI CAUSE DEL CONTAGIO

6.1 Ebola: un'epidemia di origine naturale?

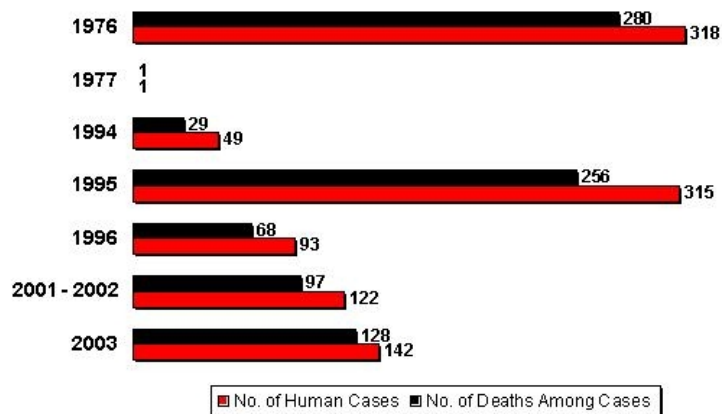
Il vero problema dell'epidemia di Ebola in Africa Occidentale è rappresentato dalla sua enorme diffusione, un caso talmente ampio rispetto ai focolai isolati dei quaranta anni precedenti da farne un vero e proprio unicum, una situazione che risulta incomprensibile se confrontata con tutto ciò che la scienza moderna conosce del virus e che a distanza di un anno dalla fine del contagio non trova ancora spiegazioni convincenti. Come sostiene Laurent Kaiser, caposervizio delle malattie infettive presso l'ospedale universitario di Ginevra, nessuno avrebbe mai pensato che il virus sarebbe stato in grado di diffondersi a questo livello, a meno che non sia profondamente cambiato qualcosa nel patogeno o nell'ambiente in cui ha colpito. Senza cambiamenti rilevanti nella struttura o nella sua capacità di diffusione l'epidemia appare inconciliabile con le caratteristiche del patogeno, aprendo di fatto la strada all'ipotesi di una diffusione controllata del contagio, un'ipotesi forte che allo stato attuale non può essere confermata, ma neanche smentita, visto che le spiegazioni che studiosi e ricercatori hanno provato a fornire, dalle possibili mutazioni, alle modalità di trasmissione fino alle peculiarità del territorio in cui il virus ha colpito, presentano tutte un notevole grado di incertezza. Il primo e più evidente dato è quello che riguarda il numero di casi e la relativa percentuale di decessi. Il virus, durante l'epidemia, ha contagiato circa 28000 persone uccidendone più di 11000, ma fino a quel momento si registravano “solo” 2500 decessi. Per avere un quadro più semplice della proporzione il virus ha causato in due anni più del quadruplo dei decessi provocati nei quaranta anni precedenti, il che equivale a dire che ha moltiplicato la sua capacità di contagio di quasi il 9000%.

Il dato risulta persino sottostimato, visto che è fortemente condizionato da una serie di aspetti:

- 1) Impiego su larga scala di centri di isolamento
- 2) Quarantena di interi quartieri per limitare la diffusione del contagio
- 3) La chiusura delle frontiere dei tre paesi maggiormente colpiti
- 4) L'utilizzo di trattamenti sperimentali e vaccini che non erano disponibili nelle precedenti epidemie (ma solo nella fase finale)

Va ricordato infine che il numero di casi e di decessi è solo il numero dei casi confermati ufficialmente, non essendoci stata la possibilità di estendere i test di laboratorio a tutti i soggetti potenzialmente infetti per questioni logistiche. Le tabelle seguenti mostrano il rapporto tra infezioni e vittime dei vari focolai registrati nel corso degli anni e permettono di effettuare un confronto tra i dati ufficiali dell'epidemia più recente e quelle precedenti. La tabella sottostante mostra un tasso di letalità del virus molto elevato, con picchi superiori al 90%, ma circoscritto ai pochi soggetti contagiati.

Cases And Deaths From the Ebola-Zaire Virus, 1976-2003



I focolai che si sono registrati nel corso degli anni, infatti, hanno sempre mostrato un tasso di letalità altissimo, ma un numero di casi che non è mai sfociato in una epidemia vera e propria, senza trascurare il fatto che in alcuni dei focolai più recenti si è registrata persino una diminuzione del numero di soggetti infetti (rispetto alla prima epidemia del 1976). Questi dati sono corroborati dalla tabella seguente, che ci permette di valutare non solo la capacità di diffusione dello Zaire Ebolavirus, ma anche quella di altre specie di Ebola, come l'Ebo-Bun o la specie Sudan.

Outbreaks		
Some major occurrences of Ebola hemorrhagic fever		
LOCATION	DATE	DEATHS/INFECTIONS
Democratic Republic of the Congo*	1976	280 deaths 318 infections
Sudan	1976	151 284
Democratic Republic of the Congo*	1995	250 315
Uganda	2000-2001	224 425
Republic of Congo	December 2002-April 2003	128 143
Democratic Republic of the Congo	2007	187 264
Uganda	December 2007-January 2008	42 131

Note: Country was named Zaire when outbreak occurred; Source: Centers for Disease Control and Prevention

Il dato che fa più riflettere è che pur toccando punte di 400 casi con una letalità di circa il 50%, in zone tra l'altro anche diverse da quelle considerate endemiche, questi focolai si sono manifestati sempre come episodi isolati e mai come epidemie (e va aggiunta a questo dato, come accennato in precedenza, la mancanza di contromisure adeguate nella maggior parte dei casi). Persino negli ultimi casi registrati in Uganda, in cui il virus responsabile è il Bundibugyo (o EboBun), una variante meno letale e quindi teoricamente con maggiore diffusione rispetto allo Zaire Ebolavirus, non si superano i confini del semplice focolaio isolato. Tutti questi avvenimenti registrati sono coerenti tra loro e in linea con le capacità di diffusione del virus stesso. Almeno sul piano teorico infatti, è molto improbabile che questi virus riescano a causare epidemie su larga scala, per via della loro impossibilità a diffondere per via aerea e a causa del lasso di tempo in cui questi virus assumono caratteristiche contagiose atte alla loro diffusione (in confronto ad altre malattie

infettive). Inoltre, l'instaurarsi di sintomi precoci dal momento in cui la malattia diviene contagiosa, rende remota l'eventualità che un individuo colpito sia in grado di effettuare viaggi permettendo lo spostamento del contagio, tanto più se parliamo di alcune delle zone più povere del mondo dove gli spostamenti, soprattutto nei villaggi a ridosso delle foreste, sono più limitati. Il virus, in parole più semplici, è talmente letale che nell'uccidere i soggetti infetti autolimita la sua capacità di diffusione su larga scala. Non è un caso che la stessa Oms, nonostante la dichiarazione dello stato di emergenza, non pone di fatto nessuna restrizione agli spostamenti ritenendo che, anche per chi abita o ha viaggiato nelle zone colpite, il rischio di infezione sia comunque basso. Come sostiene il dottor Stephan Monroe, vice direttore del Centro nazionale delle malattie infettive urgenti presso il CDC, è molto improbabile che si trasmetta fra i passeggeri di un aereo o di un treno poiché è necessario un contatto diretto con le secrezioni corporee (in particolar modo sangue, vomito e diarrea), sudore escluso.

6.2 Una testimonianza indiretta: Nigeria e Congo

Il focolaio isolato scoppiato in Nigeria, proviene dallo stesso ceppo di Zaire Ebolavirus responsabile del contagio in Africa occidentale, eppure ha una diffusione molto più in linea con i casi precedenti che non con l'ultima epidemia. Venti casi e otto decessi registrati a Lagos che avevano spaventato i responsabili della salute pubblica di tutto il mondo. Lagos sembrava infatti riunire tutte le caratteristiche di una vera "polveriera" per il virus: 21 milioni di persone, pari alle popolazioni sommate di Guinea, Liberia e Sierra Leone, con una densità di circa 16000 abitanti per chilometro quadrato, che ne fanno una delle città più popolate al mondo. Nell'ex capitale Nigeriana, inoltre, la maggior parte delle persone vive in baraccopoli a ridosso dei grattacieli, senza acqua né elettricità e utilizza la laguna in sostituzione del sistema fognario assente. Nonostante "le migliori condizioni possibili per un contagio esteso", misure preventive come l'isolamento dei soggetti infetti e le protezioni da parte del personale sanitario sono bastate a spegnere il focolaio di infezione. Analoga considerazione può essere fatta sul focolaio scoppiato nella Repubblica democratica del Congo nell'agosto del 2014. In un paese che condivide con la Repubblica centrafricana il titolo di paese più povero al mondo, lì dove i pipistrelli rappresentano una fonte importante di sostentamento e dove lo Zaire Ebolavirus è endemico, viene registrato un focolaio di appena 66 casi e 49 decessi.

6.3 Nessuna mutazione e nessun incrocio

Nonostante le mutazioni subite, il virus Ebola non è diventato più aggressivo di quanto lo fosse 40 anni fa. A dimostrarlo è un modello informatico innovativo elaborato dai ricercatori guidati da Simon Lovell, dell'università britannica di Manchester, per misurare l'aggressività del virus dell'Aids. Pubblicato sulla rivista *Virology*, lo studio dimostra che l'alto numero di morti provocate da Ebola nell'attuale epidemia, arrivate a oltre 10.000, non è quindi dovuto alle mutazioni e all'evoluzione del virus che lo hanno reso più letale o virulento. «Analizzando i dati di ogni epidemia di Ebola dal 1976», spiega Lovell, «siamo stati in grado di rilevare i cambiamenti nell'RNA del virus, e tramite un modello appositamente sviluppato abbiamo potuto prevedere le conseguenze di questi cambiamenti. Abbiamo così scoperto che nonostante il virus sia mutato, non è evoluto al punto di adattarsi per diventare più o meno virulento». Per arrivare a questa conclusione i ricercatori hanno usato un modello informatico sviluppato in passato per analizzare i cambiamenti del virus Hiv-1. «Abbiamo fatto questa ricerca velocemente, con l'epidemia ancora in corso». «I dati», aggiunge David Robertson, un altro dei ricercatori, «sono a disposizione di tutti gratuitamente e la nostra tecnica di analisi è un modo sicuro per studiare il virus senza il rischio di essere contagiati. Questo tipo di studi può essere usato per le future epidemie per analizzare cosa accade in tempo reale». Anche il direttore del Dipartimento Malattie Infettive dell'Istituto Superiore di Sanità Giovanni Rezza spiega che il ceppo di Zaire Ebolavirus è simile a quello di passate epidemie. I risultati forniti dal modello bioinformatico sono confermati anche da David Safronetz, ricercatore presso il National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). La tecnica di sequenziamento del genoma del virus ha stabilito che il virus non è diventato più letale o più

virulento, sta facendo quello che ha sempre fatto. L'analisi ha confermato che il virus non muta più velocemente e che i suoi cambiamenti genetici, inevitabili col trascorrere del tempo, non lo rendono più mortale o maggiormente contagioso. Il virus, inoltre, come sostiene Laurent Kaiser, caposervizio delle malattie infettive presso l'HUG, non si ricombina né si fonde con altri virus, per cui la possibilità di diventare più letale e contagioso attraverso un incrocio, da un punto di visto biologico è praticamente nulla.

6.4 I dettagli del confronto del NIAID

Come spiega Heinz Feldmann, capo del Laboratory of virology del NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Disease), la ricerca si è inizialmente concentrata su un piccolo focolaio della malattia che, in Mali, sul finire del 2014 aveva coinvolto sei persone, tra cui una bambina di 2 anni. e quelli ricavati da pazienti infetti nei mesi precedenti, per la precisione nel mese di marzo in Guinea e in quello di giugno in Sierra Leone. I dati sulle due ricerche relative alla Guinea e alla Sierra Leone avevano già cercato di predire in che modo stesse mutando il virus, fornendo risultati inizialmente contrastanti. In particolare, quella condotta sui campioni provenienti dalla Sierra Leone (la più grande in termini numerici: 99 genomi ricavati da 78 pazienti) sosteneva che il virus avesse un tasso di mutazione doppio rispetto allo scoppio dell'epidemia. Nessun intento allarmistico, tuttavia si segnalava che le numerose mutazioni che alterano le sequenze proteiche e altri target biologicamente significativi avrebbero potuto avere un impatto critico su diagnostica, vaccini e terapie. Feldmann e Safronetz hanno incrociato queste informazioni con quelle del virus Maliano e applicando un nuovo tipo di algoritmo hanno invece rilevato l'assenza sul ceppo virale della Sierra Leone di un tasso di evoluzione fuori dalla norma, ridimensionando le conclusioni dello studio antecedente. La stessa dottoressa Pardis Sabeti, che ha analizzato direttamente i 99 genomi dei 78 pazienti, parla di mutazioni deleterie, che non giustificano cambiamenti rilevanti nell'attività del patogeno. Nonostante le analisi frutto di modelli informatici e di sequenziamento genomico resta comunque un dato inspiegabile. La letalità del virus responsabile dell'epidemia, riconosciuto su più fronti come un ceppo dello Zaire Ebolavirus, non è in linea con i dati delle epidemie registrate negli anni precedenti. Rapportando il numero di soggetti infettati e deceduti, infatti, abbiamo un tasso di letalità di circa il 45%, mentre lo Zaire Ebolavirus uccide un numero variabile tra il 65% e il 90% dei soggetti contagiati. Non a caso, per giustificare questa discrepanza, inizialmente venne detto che il ceppo responsabile poteva essere l'EboBun, una variante meno aggressiva e con maggiore diffusione, come dimostrano i dati sull'epidemia in Uganda del 2007, ipotesi però smentita dalla conferma ufficiale del ceppo Zaire, individuato come unico responsabile del contagio.

6.5 Dallo Zaire alla Guinea

Una volta accertata la natura del ceppo, è stato necessario formulare delle ipotesi sullo spostamento del patogeno dalla sua zona di origine all'Africa occidentale. L'elenco dei casi ci mostra infatti un virus che nel corso degli anni ha scatenato focolai in un territorio specifico. La Repubblica democratica del Congo (Ex Zaire), il Sudan e l'Uganda sono Stati che si collocano in una fascia centrale sub-Sahariana del continente e sono tra l'altro confinanti. È difficile pensare che un virus con una sintomatologia e un tasso di letalità molto alto possa muoversi in maniera così netta all'interno di un continente senza lasciare tracce, riaffiorando tra l'altro a 3500 chilometri di distanza con tre focolai in tre diversi Stati quasi contemporaneamente. Daniel Bausch, ricercatore presso la Tulane University (sui cui torneremo più avanti), ha provato a spiegare questo fenomeno con la migrazione delle volpi volanti. Secondo lo studioso il virus che ha causato l'epidemia sarebbe passato dallo Zaire, dove è presente uno dei ceppi con le caratteristiche più letali, a Meliandou, il villaggio della Guinea dove si sono verificati i primi decessi della nuova epidemia, attraverso i pipistrelli^[25]. Le due zone, infatti, sono entrambe lontane dalle vie di comunicazione e sono pochi i viaggiatori che si spostano da una all'altra. L'ipotesi più probabile è che il virus,

presente in forma latente nei pipistrelli dello Zaire abbia raggiunto la Guinea attraverso le migrazioni. Secondo il ricercatore la Guinea è infatti l'unico paese dove periodicamente si spostano i pipistrelli dello Zaire^[16].



Il contagio con l'uomo sarebbe dovuto al fatto che in alcune zone dell'Africa, e tra queste la Guinea, i pipistrelli sono consumati come cibo, un'usanza incrementata dall'estrema povertà del paese. È risaputo, infatti, che Liberia, Guinea e Sierra Leone sono tra i paesi più poveri al mondo. Le popolazioni sono solite cercare nella fauna delle foreste un sostentamento alimentare e sarebbe questo tipo di abitudine a creare contatti con animali infetti che favoriscono la diffusione del virus, ulteriormente accentuata dai processi di deforestazione che avrebbero portato i pipistrelli a ridosso delle grandi città. Se accettiamo questa premessa, però, vuol dire che parliamo di animali che effettuano questo tipo di spostamento in modo annuale, e quindi non riusciamo a spiegarci il perché di un'epidemia dopo quaranta anni dalla sua prima comparsa. Resta poi un problema ancora più grande, e cioè l'eventuale spostamento del virus dal suo serbatoio naturale all'uomo. Lo studioso giustifica questo passaggio attraverso il bush-meat, eppure sia l'Oms che l'EFSA (European Food Safety Authority) escludono questa ipotesi, verificata proprio perché la diffusione del virus attraverso il cibo avrebbe potuto rappresentare un pericolo per l'Europa, a causa delle importazioni. Questo tipo di cibo, infatti, è importato in alcuni stati, come Francia e Svizzera, soprattutto illegalmente e quindi senza nessun controllo certificato sulla provenienza e sullo stato di conservazione. Secondo gli esperti EFSA non c'è nessun rischio di contrarre il virus da alimenti crudi come piante, frutta e verdura, per quanto riguarda invece il consumo di selvaggina il rischio viene comunque considerato basso, e nullo se la carne viene cotta.

Le ipotesi proposte dal dottor Bausch risultano in contrasto con quelle del dottor Daniel Thomas, un ecologista specializzato in ecofisiologia dei pipistrelli. Gli studi del dottor Thomas rivelano una serie di conoscenze sulle abitudini dei chiroteri già negli anni 80'. Nel suo studio il dottor Thomas spiega che alcuni pipistrelli, come i pipistrelli della frutta, candidati come principali responsabili dell'epidemia, vivono già normalmente a ridosso dei villaggi e delle grandi città (il renderebbe irrilevante l'ipotesi della forestazione), ma soprattutto non migrano in Africa occidentale per l'impossibilità di coprire certe distanze. Usando una tracciatura satellitare per seguirne gli spostamenti ha evidenziato che queste specie si muovono non dall'Africa centrale, ma verso l'Africa centrale, approfittando della grande quantità di frutta che si rende disponibile nel mese di novembre nelle foreste, e comunque anche durante eventuali migrazioni verso regioni non potrebbero tratti così lunghi. I pipistrelli che compiono gli spostamenti maggiori, infatti, riescono a compiere 1900 chilometri in sei mesi, e va aggiunto a questi lo spostamento in senso inverso. In pratica, secondo il ricercatore, è impossibile che i pipistrelli della frutta riescano a coprire in entrambi i viaggi una distanza di più di 7000 chilometri. Va aggiunto, infine, che il consumo di carne di pipistrello, fonte indispensabile per soddisfare il fabbisogno proteico delle popolazioni più

povere, è una pratica tanto diffusa in Africa occidentale quanto nello stesso Congo, dove il virus non hai mai scatenato contagi diffusi.



*Volpi volanti in vendita in un mercato di Brazzaville,
capitale della Repubblica del Congo*

6.6 Gli esperimenti sulla sifilide in Guatemala

Il pensiero di un'epidemia non naturale, e quindi provocata dall'uomo, da un punto di vista probabilistico non può essere esclusa, e questo vale non solo per l'Ebola ma per qualsiasi forma di contagio. Come spiega Lev Fiodorov, una delle massime autorità mondiali in campo biologico e chimico, la possibilità che alcuni patogeni vengano rielaborati con tecniche di bioingegneria e poi reinseriti in natura in una forma più aggressiva è concreta. In Russia e in America, rispettivamente nei laboratori di Koltzovo e Fort Detrick, patogeni come l'Ebola ma anche il virus Marburg, sono studiati da anni. Questa ipotesi viene confermata anche da un articolo pubblicato l'8 maggio del 2002 sul JAMA, il *Journal of the American Medical Association*, in cui si evidenzia il possibile uso dei virus delle febbri emorragiche contro una generica popolazione civile. Un'epidemia indotta non avrebbe necessariamente il compito di colpire la popolazione, ma più realisticamente permetterebbe di creare condizioni idonee alla ricerca di cure e vaccini. Situazioni del genere si sono già verificate negli anni passati e sono state riconosciute ufficialmente, ne sono una dimostrazione gli esperimenti in Guatemala del '46 e lo studio di Tuskegee.

Gli esperimenti sulla sifilide in Guatemala^[67] sono stati esperimenti promossi dagli Stati Uniti d'America in Guatemala, tra il 1946 e il 1948 con la cooperazione di alcuni funzionari della sanità Guatemalteca e di alcuni funzionari dell'esercito. Personale medico infettò soldati, carcerati e pazienti psichiatrici con la sifilide e altre malattie sessualmente trasmissibili, come la gonorrea e l'ulcera venerea, senza il consenso informato delle vittime, per poi curarle con antibiotici. Vennero utilizzate anche prostitute affette da sifilide per copulare con i prigionieri in modo da inoculare il patogeno in maniera diretta. La conferma ufficiale dei test arriva proprio dal governo degli Stati Uniti, che nell'ottobre del 2010 presenta al governo del Guatemala delle scuse ufficiali per gli esperimenti effettuati. John Charles Cutler, il medico della sanità pubblica Statunitense a capo dell'esperimento guiderà anche un secondo studio sulla sifilide, chiamato studio sulla sifilide di Tuskegee, questa volta sul suolo americano (Alabama).

Lo studio, condotto da 1932 al 1972, consisteva nel valutare gli effetti della sifilide a lungo termine, utilizzando soggetti afroamericani già malati e soggetti a cui il patogeno fu inoculato inconsapevolmente, senza l'utilizzo della penicillina. La penicillina nel 1947 era ampiamente utilizzata come cura universale per la sifilide, ma dal momento che l'accettazione di essa come rimedio efficace avrebbe causato la chiusura dello studio di Tuskegee, gli studiosi continuarono per la propria strada impedendo anche agli altri neri della città di sottoporsi al trattamento di penicillina.

Seguito da numerose autorità di vigilanza lo studio fu chiuso nel 1972, data della cessazione ufficiale degli esperimenti a causa di una fuga di notizie, che portò il progetto, allora nascosto, alla ribalta nazionale. Quello che il programma lasciò in eredità fu rappresentato dalla morte di numerosi uomini e la trasmissione della malattia attraverso i rapporti sessuali alle proprie donne, che, una volta incinte, trasmisero una sifilide congenita ai propri figli. Gli scandali dello studio portarono anche alla nascita di nuove regolamentazioni sui soggetti umani. Tra questi la Commissione Nazionale per la Protezione dei Soggetti Umani nelle ricerche Biomediche e Comportamentali e il National Research Act.

6.7 La ricerca mondiale

L'esplosione di epidemia di Ebola in Africa coincide con una serie di ricerche in atto negli Stati Uniti, in Canada e in Russia. La prova che gli Stati Uniti hanno da tempo in corso studi, coordinati dal Dipartimento della Difesa, diretti a esplorare tutte le possibilità evolutive della malattia, e in qualche modo ad anticiparle attraverso la coltura di un super-virus, si trova in un documento del [Us Nation Institutes of health](#), redatto e diffuso dalla divisione di Public health emergency, l'ufficio incaricato di affrontare le emergenze sanitarie.

6.8 Un documento testimonia la ricerca

Il documento si intitola “United States government policy for institutional oversight of life sciences dual use research of concern”. Si tratta di un protocollo di sicurezza dall'applicazione obbligatoria per tutte quelle istituzioni sanitarie (pubbliche e private) impegnate nella cosiddetta “dual research”, ovvero la ricerca definita a doppio taglio, perché, spiega il Dipartimento della Salute Usa, può generare risultati benefici o estremamente dannosi, secondo l'utilizzo che se ne fa e la maniera di maneggiare le fonti di un possibile contagio. La ragione di queste prassi, e di tutte le misure di sicurezza che le accompagnano, risiederebbe nel timore degli Stati Uniti, nato dopo l'11 settembre 2001, di subire attacchi batteriologici. Dunque, per anticipare eventuali epidemie, gli Usa hanno l'abitudine da anni di potenziare le capacità di contagio e la resistenza dei virus più pericolosi, in modo da essere pronti a fronteggiare anche le peggiori emergenze. Al capitolo 6. 2. 1 del documento del Dipartimento della Salute statunitense si trova l'elenco degli «agenti e delle tossine» sulle quali la ricerca in corso è considerata «a doppio taglio» a causa dei rischi enormi che essa comporta.

Tra le malattie indicate, al punto F si trova l'Ebola, affiancato da altri virus estremamente pericolosi quali l'antrace, il botulino, la peste, influenza aviaria e l'afta epizootica, un morbo che colpisce gli animali e che, negli anni passati, ha devastato migliaia di allevamenti in Europa, provocando ingenti danni all'economia di numerosi Paesi, con in testa la Gran Bretagna. La lista di esperimenti ad altissimo rischio a cui vanno applicati i protocolli di massima sicurezza comprendono l'accrescimento degli effetti dannosi dell'agente (patogeno o tossina), la distruzione dell'immunità o dell'efficacia dell'immunizzazione contro un agente o una tossina senza una giustificazione clinica e/o agricola, il conferimento all'agente o alla tossina di una resistenza alle efficaci profilassi cliniche e/o agricole, il potenziamento della stabilità, della trasmissibilità o dello spargimento dell'agente patogeno o della tossina, il potenziamento della sensibilità di una popolazione all'agente o alla tossina (in sostanza, l'abbattimento delle difese umane naturali contro la malattia, *ndr*). Da segnalare infine l'ultimo punto del protocollo, dove leggiamo testualmente “Generazione o ricostituzione di un agente patogeno o di una tossina ormai eradicata tra quelle della lista al punto precedente», ovvero l'elenco di malattie considerate ad altissimo rischio”. Come non pensare in questo senso, al virus Zika, isolato nel 1947 in Uganda in una foresta dell'Uganda e riapparso a distanza dopo quasi 70 anni, tra l'altro a migliaia di chilometri di distanza?

6.9 Brevettare un virus: la richiesta degli Usa

L'eccessivo interesse nei confronti del virus Ebola da parte degli Stati Uniti è testimoniato anche da una richiesta di brevetto nei confronti di una delle specie del virus. La variante Bundibugyo responsabile del focolaio scoppiato in Uganda nel 2007 è stata infatti isolata in Uganda dal governo Americano, spingendo il paese a fare richiesta di brevetto per aver "inventato" la specie. La vera particolarità di questa richiesta è data dal fatto che se un patogeno qualsiasi mostra una somiglianza variabile da un minimo del 70 % a un massimo del 99% con un patogeno brevettato, allora anche questo viene considerato brevettato. Tradotto in parole più semplici il governo Americano diventerebbe proprietario anche della variante Zaire Ebolavirus. Bisogna precisare che stiamo parlando non di un brevetto approvato, ma di una patent application, cioè di una richiesta di brevetto. Nella sua formulazione pubblica, accessibile tra l'altro attraverso google, la patent application non risponde al "Trattato di Budapest", pertanto ha valenza solo sul suolo degli Stati Uniti e non ha valore invece in ambito internazionale, almeno in teoria. Nella pratica è innegabile che il governo Americano abbia avuto con i suoi partners commerciali il monopolio sulla gestione dell'epidemia, monopolio certificato da una presenza esclusiva di università e centri di ricerca Americani. Il 20 marzo 2014 Il National Institutes of Health (NIH) ha assegnato una borsa di studio di cinque anni fino da 28 milioni di dollari allo Scripps Research Institute per creare un nuovo centro di eccellenza e trovare un anticorpo "cocktail" per combattere il virus mortale Ebola. Il progetto è stato guidato da Erica Ollmann Saphire, professoressa presso lo Scripps Research Institute (TSRI). Lo Scripps Research Institute (TSRI) è una delle maggiori organizzazioni non-profit indipendenti al mondo concentrandosi sulla ricerca nel campo delle scienze biomediche. Il TSRI è riconosciuto a livello internazionale per i suoi contributi alla scienza e la salute, tra cui il suo ruolo nel porre le basi per nuovi trattamenti per il cancro, l'artrite reumatoide, l'emofilia e altre malattie. L'istituto oggi impiega più di 2.500 persone sulle sue sedi a La Jolla (California) e Jupiter (Florida) e annovera nel suo staff anche due premi Nobel e 20 membri della National Academy of Science. Possiamo leggere nell'elenco seguente il personale coinvolto nella ricerca sul virus Ebola:

- Gary Kobinger del Public Health Agency-Montreal, Canada
- John Dye dell' US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases-Maryland, Stati Uniti
- Kartik Chandran e Jonathan Lai dell'Albert Einstein college of Medicine, New York, Stati Uniti
- Leslie Lobel della Ben Gurion University-Bèer Sheva, Israele
- Robert Garry e James Robinson della Tulane University-Louisiana, Stati Uniti
- Thomas Geisbert dell'Università del Texas Medical Branch-Galveston, Stati Uniti
- Yoshihiro Kawaoka dell'università del Wisconsin-Madison, Stati Uniti
- Gene Olinger del NIAD Integrated Research Facility-Base Militare Fort Detrick, Maryland(il centro delle armi biologiche Usa)

Tra le compagnie farmaceutiche annoveriamo invece:

- Mapp biopharmaceutical-San Diego, Stati Uniti
- Zolgen Labs-Germantown, Stati Uniti
- Cangene Corporation-Manitoba, Canada
- Arbutus Biopharma (ex Tekmira)-Vancouver, Canada
- Glaxo Smith Kline-Inghilterra e Stati Uniti (più sedi).

Da non dimenticare infine la partnership che il governo Americano ha con il laboratorio di Kenema, per il monitoraggio delle febbri emorragiche in Africa occidentale.

6.10 Il protocollo "First in Human"

Per comprendere questo passaggio occorre fare qualche passo indietro e tornare alle fasi iniziali dell'epidemia. La storia del paziente zero, il bambino di due anni contagiato nel distretto di Gueckedou, col relativo contagio dei parenti più stretti, è stata costruita a ritroso da alcuni esperti

che hanno lavorato sul campo. Dal dicembre 2013 al marzo 2014 vengono riportati complessivamente 49 casi di cui 29 fatali (con tasso di letalità pari al 59%). I casi vengono registrati nei distretti di Gueckedou, Macenta, Nzerekore e Kissidougou, ma si parla solo di casi sospetti. Saranno i test effettuati negli istituti Pasteur di Dakar e Parigi a confermare che si tratta di Ebola. Il sequenziamento genetico dei 13 campioni risultati positivi alla tecnica PCR, mostrerà infatti una analogia del 98% con la specie Zaire Ebolavirus. Prima di quel momento non abbiamo nessuna diagnosi ufficiale e dal 6 dicembre agli inizi di gennaio abbiamo il solo coinvolgimento di 4 persone appartenenti allo stesso nucleo familiare e residenti in un villaggio isolato della Guinea. Sembra francamente impossibile che qualcuno potesse essere a conoscenza di questi casi e classificarli come Ebola senza test specifici in laboratorio, eppure il 9 gennaio del 2014 l'Istituto nazionale della salute Americano dà il via libera al Dipartimento della Difesa degli Stati Uniti e alla Arbutus Biopharma (un ramo della Tekmira) per la sperimentazione del vaccino TKM sull'uomo. Come denunciato anche dal dottor Cyril Broderick su un articolo del *Daily Observer*, esiste un protocollo denominato "Sicurezza, tollerabilità e farmacocinetica del TKM-100802 per via endovenosa nell'uomo" sul sito Clinic Trials. Il Clinic Trials è un servizio fornito dal NIH Americano, una sorta di database mondiale che raccoglie test effettuati in tutto il mondo, per la cui registrazione bisogna essere accreditati. Viene fatta questa precisazione per dare un valore di assoluta autenticità alle informazioni riportate al suo interno. Appare evidente quindi che ancor prima che in Africa si parlasse di epidemia di Ebola e di potenziali rischi per la salute umana, il governo Americano era già pronto a usare farmaci sperimentali sull'uomo.

Safety, Tolerability and Pharmacokinetic First in Human (FIH) Study for Intravenous (IV) TKM-100802

This study has been terminated. Sponsor: Arbutus Biopharma Corporation Collaborator: United States Department of Defense Information provided by (Responsible Party): Arbutus Biopharma Corporation	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02041715 First received: January 9, 2014 Last updated: August 4, 2015 Last verified: August 2015 History of Changes
---	--

[Full Text View](#)
[Tabular View](#)
[No Study Results Posted](#)
[Disclaimer](#)
[? How to Read a Study Record](#)

► Purpose

Phase 1, single-center, placebo-controlled, single-blind, first-in-human, single ascending dose (SAD) study followed by a multiple-dose co

Condition	Intervention
Ebola Virus Infection	Drug: TKM-100802 for Injection Drug: Placebo

*La richiesta di sperimentazione umana del Tkm da parte della Tekmira
9 gennaio 2014*

6.11 Dopo la morte

Gli unici elementi di cui possiamo parlare con certezza quando si tratta di Ebola sono gli effetti, conseguenze che colpiscono popolazioni sul piano umano, oltre che su quello economico e che vanno oltre il cumulo di cadaveri. Il virus infatti ha scatenato una sorta di paura collettiva che ha portato la popolazione non colpita dal virus a isolare tutti quelli che hanno avuto contatti con lo stesso, dai volontari arrivando fino al personale sanitario e ai sopravvissuti, il cosiddetto stigma. Così persone che hanno visto morire fratelli, sorelle, genitori e in generale parenti o amici stretti, sia direttamente che nel tentativo di prestare cure, hanno dovuto fare i conti con uno stato di emarginazione e di solitudine difficile da sopportare. Osservando i dati raccolti dal nostro team, afferma Tom Dannatt, direttore dell'organizzazione inglese "Street child", emerge che ventimila bambini sono rimasti orfani di genitori e senza nessuno disposto a prendersi cura di loro. Il

comportamento discriminatorio nei confronti dei familiari guariti è uguale a quello diretto verso il personale medico, locale e straniero, che ha curato i pazienti affetti dal virus.

6.12 Un'economia sempre più in crisi

Da non trascurare poi le conseguenze sul piano strettamente economico e sanitario. Soprattutto nei periodi in cui si è verificato un aumento del numero di casi, si è registrato un abbandono in massa dei campi, compresi quei pochi settori in grado di avere una competitività sul mercato. Il ritardo nei raccolti ha messo letteralmente in ginocchio un paese la cui produttività non basta neanche a soddisfare la richiesta interna. La prima vittima è stata senza dubbio, il turismo, letteralmente azzerato. Basti pensare che alcune compagnie aeree internazionali del calibro di British Airways, Air France e Kenya Airways in alcuni periodi hanno sospesi i voli in Liberia e Sierra Leone. Anche il settore minerario, strategico soprattutto per la Guinea, si è ritrovato in grandi difficoltà, con una delle sue più grandi rappresentanti, la China Union, costretta a fermare le sue operazioni. La notizia è ancora più grave se consideriamo che le stesse compagnie minerarie di cui parliamo hanno causato una grave crisi nel settore dell'agricoltura, soprattutto a causa dei disboscamenti, e poi sono entrate in crisi a loro volta. Anche il settore sanitario ha subito un colpo durissimo. Prima dell'epidemia la media era di due medici ogni 100000 persone, un numero che è ridotto ulteriormente a causa dei molteplici decessi che si sono registrati negli ospedali a carico del personale sanitario.



6.13 I costi dell'Ebola

L'Oms ha definito l'epidemia di Ebola una crisi umana, sociale ed economica. Purtroppo il continente africano dovrà fare i conti non solo con le enormi perdite umane, ma anche con le ripercussioni negative sull'economia, sulla stabilità sociale e sulla sicurezza alimentare. Secondo le stime della Banca Mondiale, l'Ebola costerà alla Sierra Leone 163 milioni di dollari (il 3, 3% del PIL) e alla Liberia 66 milioni (il 12%); le economie dei tre Paesi maggiormente colpiti sono state paralizzate. La chiusura delle frontiere ha provocato l'interruzione del commercio transnazionale, così come del commercio marittimo – con le navi straniere che rifiutavano di avvicinarsi alle coste per paura del contagio. Il settore trainante dell'economia, l'agricoltura, è stato duramente colpito sia dalla grande perdita di risorse umane occupate, sia dall'alto tasso di campi abbandonati proprio nel periodo della semina. Le attività minerarie sono state sospese: le compagnie straniere hanno abbandonato gli impianti di estrazione. Le scuole sono state chiuse per mesi e l'accesso all'assistenza sanitaria è stato difficile, soprattutto per la distribuzione di medicinali e vaccini per il trattamento e la prevenzione di malattie infettive croniche.

La FAO e il World Food Programme appaiono molto preoccupati: il calo della produzione agricola potrebbe portare a una scarsità di cibo, con il conseguente aumento dei prezzi dei beni essenziali e lo scoppio di una crisi alimentare. Inoltre, la paura di un'eventuale diminuzione degli investimenti e degli aiuti stranieri potrebbe causare una contrazione dello sviluppo sociale ed economico che il continente africano ha già vissuto per anni. Le uniche società che hanno visto le loro quotazioni in rialzo, sono le aziende farmaceutiche che hanno proposto terapie e vaccini.

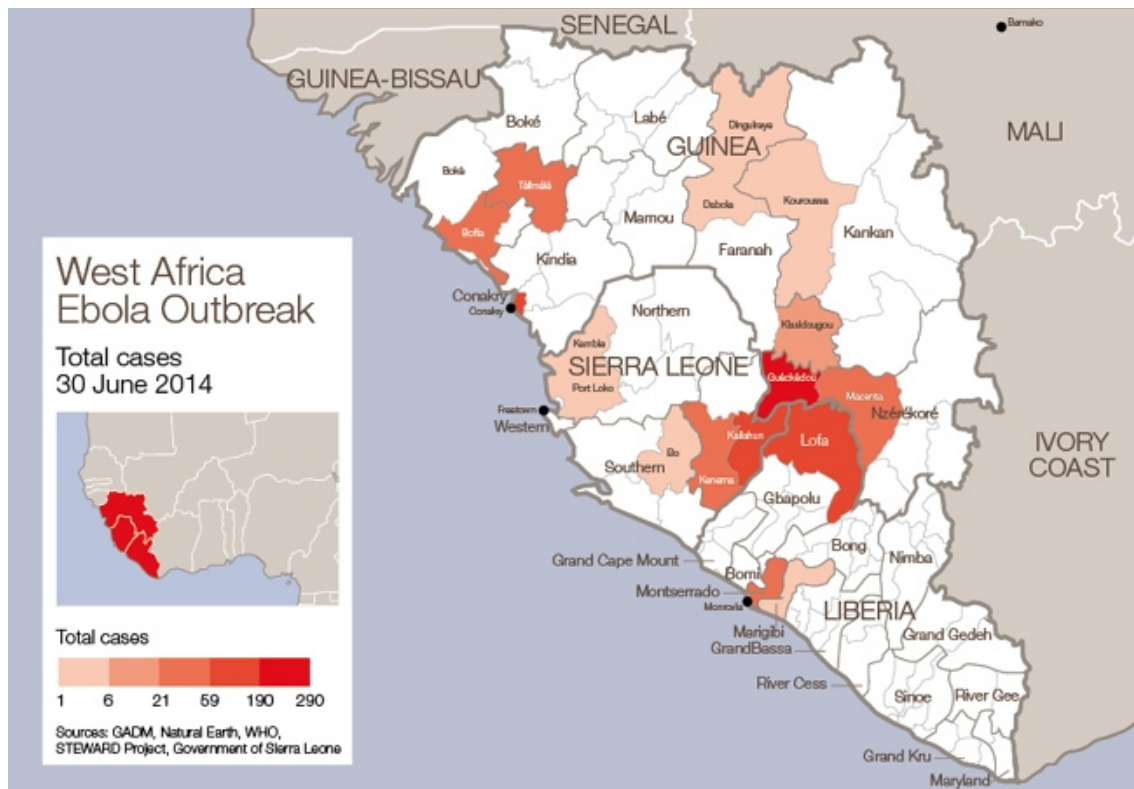
7 CONCLUSIONI

7.1 Ulteriori approfondimenti e considerazioni personali sulle cause del contagio

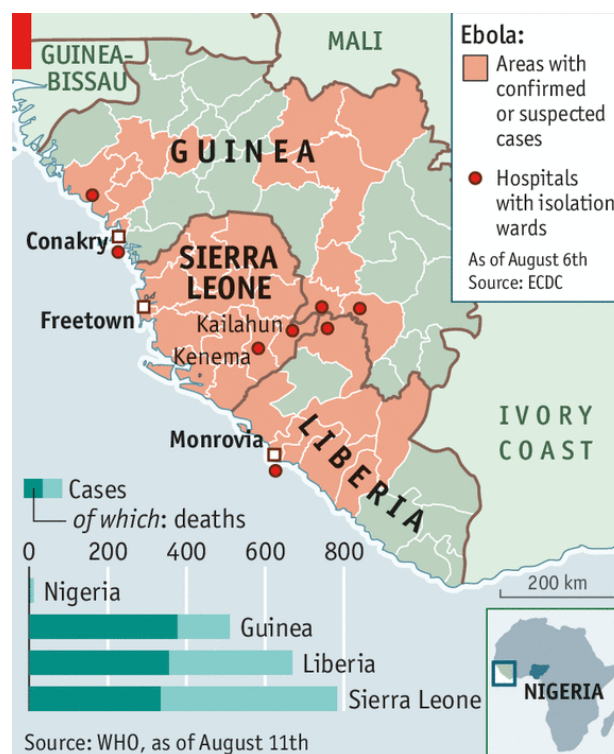
Quando questo studio è nato, la sincera curiosità verso qualcosa di nuovo ha rappresentato una spinta fondamentale per la trattazione di questo argomento. Come la maggior parte delle persone, infatti, anche io ho avuto modo di scoprire l'Ebola solo durante l'epidemia del 2014, ed è stato soprattutto il modo in cui il virus è stato presentato da media e organizzazioni internazionali ad attirare la mia attenzione. Le poche informazioni certe e le tante spiegazioni probabili, abbinate all'assenza di una ampia documentazione cartacea, hanno costituito allo stesso tempo base e stimolo di tutta l'attività di ricerca. Lo studio aveva inizialmente l'obiettivo di raccogliere tutte le informazioni possibili sul virus, in modo da dare un'idea più chiara, nei limiti delle prove disponibili, delle sue caratteristiche e della sua capacità di diffusione, e quindi anche dei rischi che poteva rappresentare per la popolazione mondiale. Successivamente, però, il costante grado di incertezza delle ipotesi, a mio avviso non convincenti, riguardanti l'origine e la propagazione dell'epidemia mi ha indotto a superare il confine della trattazione generale dell'argomento, per puntare con decisione sulle possibili cause del contagio. Come sostiene Laurent Kaiser, capo infettivologo dell'HUG, quando c'è una eccessiva discrepanza tra il comportamento previsto di un patogeno e il comportamento reale, ci sono solo due spiegazioni possibili: o è cambiata la struttura del virus o è cambiato l'ambiente in cui il virus ha colpito. Come ho avuto modo di dimostrare precedentemente, le tecniche di sequenziamento genomico e i modelli informatici e statistici, hanno escluso la presenza di mutazioni adattative, anche se resta un grande punto interrogativo sulla diminuzione del suo tasso di letalità, dal 70-90% fino al 45% (una difformità sui cui torneremo più avanti). Anche per ciò che concerne l'ambiente (vedere il paragrafo dedicato) le ipotesi proposte non sono tali da giustificare un'epidemia di proporzioni così ampie.

Ho cominciato così a considerare aspetti diversi rispetto a quelli comunemente proposti dalla scienza e dai media. A seguito di una ricerca sugli elementi che i tre paesi maggiormente colpiti potevano avere in comune, sono sorte delle riflessioni che hanno richiesto ulteriori approfondimenti e che mi hanno permesso di formulare alcune ipotesi. Ho scoperto in questo modo che Guinea, Liberia e Sierra Leone, i tre paesi più colpiti dall'epidemia, rappresentano i "paesi dell'Unione del fiume Mano" (MRU), un fronte comune nei confronti di un patogeno estremamente diffuso nella zona di confine dei 3 Stati. Esiste infatti un virus che è endemico dell'Africa occidentale e mostra delle zone di incidenza che sono sovrapponibili perfettamente all'epidemia di Ebola, il virus di Lassa [72-73]. Questo patogeno non solo è estremamente diffuso nella zona di confine dei tre paesi contagiati dall'Ebola, ma è iperendemico proprio in Sierra Leone, che ha registrato durante l'epidemia di ebola il doppio del numero di soggetti infetti rispetto a Guinea e Liberia. Quella che può apparire come una semplice casualità, risulta invece non fortuita se confrontiamo le zone di sovrapposizione: l'area della Sierra Leone in cui si registra il numero più alto di casi di Lassa coincide perfettamente con il distretto di Kenema, l'epicentro dell'epidemia di Ebola. Questi dati trovano una correlazione ancora più significativa se estendiamo il raggio d'azione ai distretti vicini.

Come possiamo leggere sul sito ufficiale del governo inglese^[64], per quanto comune in tutta l'Africa occidentale, il virus di Lassa è particolarmente diffuso nei distretti di Nzerekore (Guinea), Kenema e Kailhaun (Sierra Leone), Lofa, Bong e Nimba (Liberia). Cosa hanno in comune questi distretti? Individuano proprio quella zona di confine tra i tre stati dove si è registrato non solo il numero più alto di casi di Ebola ma anche il primo focolaio che ha dato origine all'epidemia. La prefettura di Gueckedou, dove è stato individuato il paziente zero, è situata infatti nella regione di Nzerekore.



A ulteriore conferma di ciò, come si può vedere nella mappa sottostante, la maggior parte dei centri di trattamento per Ebola è concentrata proprio in quella zona.



In evidenza gli ospedali con aree di isolamento specializzate per il trattamento di ebola

Ho cercato così elementi in comune tra i due patogeni che potessero giustificare una sovrapposizione così precisa tra le due zone di incidenza. L'elemento di correlazione potrebbe essere proprio nella natura del virus di Lassa, che più comunemente viene chiamato "virus della

febbre emorragica di Lassa". Questo tipo di patogeno, eccezion fatta per il tasso di letalità decisamente ridotto, si manifesta in modo estremamente simile al virus Ebola. Come l'Ebola è una zoonosi (in cui i roditori costituiscono una riserva naturale certificata), ha lo stesso periodo di incubazione dell'Ebola, la stessa capacità di trasmissione inter-umana attraverso liquidi organici infetti, la stessa comparsa di sintomi aspecifici in fase iniziale e analoga sintomatologia nella fase conclamata^[71]. Senza una tecnica di sequenziamento genomico, che può essere effettuata solo in laboratorio, da un punto di vista diagnostico sono praticamente indistinguibili. Sulla base di questi due elementi è possibile ricavarne altri, che ho utilizzato per approfondire certi aspetti dell'epidemia, la doppia anomalia sulla presenza dei due patogeni e la funzione del Kenema General Hospital, epicentro dell'epidemia. Si è parlato più volte di una propagazione anomala del virus Ebola in Africa occidentale, ma c'è da dire che la presenza eccessiva di questo virus è anomala tanto quanto l'assenza dell'altro. Tradotto in parole più semplici, come è possibile che un virus che non è endemico di una regione si manifesti con una presenza massiccia e inspiegabile, mentre un virus che viene considerato ufficialmente iperendemico nella stessa regione (cioè ad altissima densità) sparisca nel nulla?

I dati ufficiali lo dimostrano chiaramente: 28.000 casi segnalati di un virus che ha sempre colpito poche centinaia di unità, in una zona tra l'altro non endemica, a fronte di zero casi registrati di un virus, quello di Lassa, che colpisce mediamente in un anno dai 300.000 ai 500.000 soggetti con un tasso di letalità dell'1%. Questo dato, indirettamente, ci offre anche una conferma di quello che la scienza ufficiale ha sempre sostenuto su questo tipo di patogeni: se uccidono troppo in fretta autolimitano la loro capacità di diffusione, mentre quando il tasso di letalità è basso, aumenta la capacità di infettare a scapito della pericolosità. La media dei 500.000 soggetti colpiti, sulla base di questo principio, è coerente con il tasso di letalità dell'1%. Come spiega Sheik Humarr Kahn, uno dei massimi esperti nella ricerca sulla febbre di Lassa e di Ebola, a differenza delle altre febbri emorragiche, la febbre emorragica di Lassa non è una malattia rara che emerge solo in casi sporadici, ma è una presenza costante sul territorio, una presenza che ha spinto nel 2004 i tre paesi a istituire un programma di sorveglianza, prevenzione e ricerca chiamato MRU Lassa Fever Network, in una partnership che comprende Il Kenema General Hospital, la Tulane University e il centro di ricerca militare per le malattie infettive situato a Fort Detrick, negli Stati Uniti, come evidenziato dal VHFC (Viral Hemorrhagic Fever Consortium).

Anche sull'ospedale di Kenema, situato nel distretto considerato l'epicentro dell'epidemia, possono essere fatte una serie di considerazioni che rafforzano ulteriormente i punti precedenti. Il Kenema General Hospital:

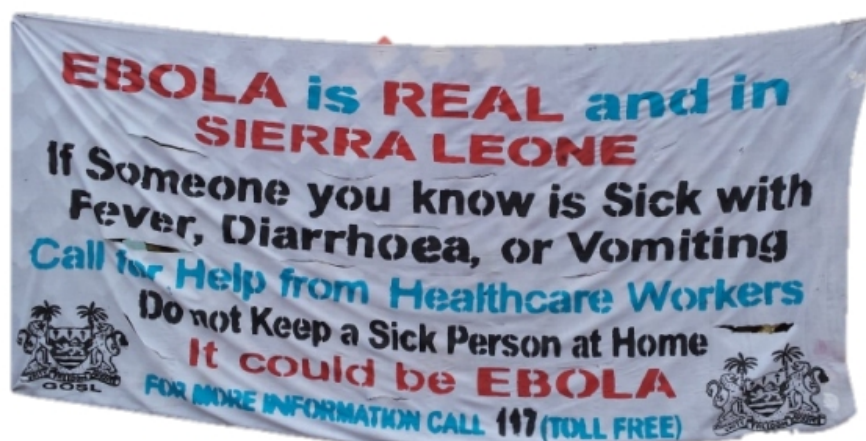
- nasce negli anni '90 come centro specializzato nella febbre di Lassa
- è l'unico ospedale dell'Africa occidentale ad avere un laboratorio Bsl4
- è l'unico ospedale a poter usare la tecnica PCR per l'identificazione di Ebolavirus
- è pertanto l'unico ospedale di tutta la Sierra Leone che può distinguere la febbre emorragica di Lassa dalla febbre emorragica di Ebola.

È proprio uno dei ricercatori del Kenema General Hospital a darci conferma di questo punto, di cui si deduce l'importanza notevole all'interno del contesto che stiamo descrivendo. Daniel Bausch, professore associato presso la Tulane University (sezione malattie infettive) è coautore di un libro intitolato *Il messaggio di Ebola: salute pubblica e medicina nel ventunesimo secolo* in cui spiega chiaramente che, ad eccezione del centro ricerca di Kenema, non esistono in Africa occidentale laboratori diagnostici di routine per le febbri emorragiche. Sono proprio i dati provenienti dal laboratorio specializzato di questo ospedale, tra l'altro, a darci conferma che è il ceppo Zaire Ebolavirus il responsabile dell'epidemia e che si è registrato solo un unico caso di trasmissione da animale a uomo (nel paziente zero), dopodiché tutti i contatti successivi sono avvenuti per trasmissione inter-umana (come certifica la dott.ssa Pardis Sabeti). Daniel Bausch è inoltre lo stesso ricercatore che elabora la teoria della migrazione delle volpi volanti dallo Zaire alla Guinea, un'ipotesi che non trova conferma in altre fonti visto che le poche che parlano di migrazione dei

pipistrelli lo fanno citando lo stesso Bausch. Alla mancanza di centri specializzati in grado di diagnosticare l'Ebola, fa seguito inoltre la chiusura del Kenema General Hospital. A causa dei numerosi decessi registrati all'interno della struttura (compreso l'intero team specializzato in febbre emorragica di lassa guidato dal dottor Sheik Humarr Khan) e delle numerose proteste della popolazione, infatti, il governo della Sierra Leone ordina la chiusura del centro ricerche. Pertanto, dalla sua chiusura fino al via libera all'utilizzo del antigen rapid test, tutte le diagnosi di Ebola vengono effettuate solo sulla base dei sintomi aspecifici. Questo elemento, fondamentale per la tesi sostenuta, trova conferma nell'ordine del 31 luglio 2014 da parte del presidente Obama di imporre la quarantena per tutti i soggetti affetti da febbre senza distinzioni e nei dati pubblicati ufficialmente dall'Oms.



Due esempi di propaganda informativa a Monrovia, Liberia



In conseguenza di ciò che abbiamo affermato, risulta evidente che soggetti affetti da febbre di Lassa, sicuramente presenti sul territorio, siano stati trattati come malati di Ebola e sottoposti a quarantena (con tutti i rischi del caso derivanti dal contatto stretto con soggetti realmente infetti). Questo potrebbe spiegare sia l'altissimo numero di soggetti posti in isolamento, sia il basso numero di decessi in relazione ai casi registrati. Uno dei dati più controversi dell'epidemia è rappresentato infatti dal basso tasso di letalità che ha mostrato lo Zaire Ebolavirus in Africa occidentale, una media del 45% a fronte di una media di quasi il 90% nei precedenti focolai registrati. Da un punto di vista strettamente numerico, è possibile che la contemporanea presenza dei due patogeni (di cui uno estremamente diffuso sul territorio) abbia falsato i dati complessivi. Del resto, se leggiamo i

dati ufficiali forniti dall'OMS troviamo una conferma innegabile di questa ipotesi. Al contrario di ciò che si pensa comunemente, infatti, i 28.000 casi riportati non sono casi certificati, rappresentano l'insieme di casi riconosciuti, sospetti e probabili. La campagna informativa nei tre paesi sulla presenza dell'Ebola (vedere immagine) fornisce ulteriore sostegno a questa ipotesi. In Guinea, Liberia e Sierra Leone la popolazione non credeva alla presenza del virus, sia per una generale diffidenza nei confronti dei governi (compreso quello americano), sia perché i sintomi da febbre emorragica non erano mai stati associati a decessi diffusi e incontrollabili (essendo l'unica febbre emorragica presente sul territorio a bassissima letalità). Proprio per questo viene lanciato lo slogan "Ebola is real". Da non trascurare inoltre un elemento di cui ci viene fornita testimonianza diretta da parte dei volontari di MSF. In molti dei casi segnalati le emorragie non erano un fenomeno così comune, può sembrare un dettaglio trascurabile, ma l'unica differenza (in termini sintomatologici) tra la febbre emorragica di Lassa e l'Ebola, risiede proprio nel fatto che le emorragie del paziente affetto da Lassa non sono così frequenti come nei soggetti colpiti invece da Ebola^[60]. Non dimentichiamo inoltre che alcuni decessi potrebbero essere una conseguenza indiretta dell'epidemia. Ebola ha infatti ucciso molti medici e infermieri, provocando la chiusura di tanti ospedali (anche per il rischio concreto di contagiare i pazienti) e mettendo di fatto in ginocchio un sistema sanitario già di per sé carente, rendendo quindi impossibile la cura di altre malattie.

In una valutazione complessiva di quelle che comunque restano ipotesi, dovremmo comunque chiederci perché si sarebbe dovuto ingigantire un contagio sfruttando la somiglianza di sintomi con un altro patogeno, ma questa è una domanda che può avere una risposta piuttosto semplice, se non si esclude la possibilità di una diffusione intenzionale. Le epidemie, infatti, hanno un aspetto incredibilmente positivo, almeno parlando da un punto di vista strettamente sanitario. Rappresentano infatti delle condizioni di emergenza in cui le convenzioni sui divieti alla sperimentazione umana di farmaci mai testati possono essere bypassate. Farmaci potenzialmente tossici, il cui utilizzo su gente sana comporterebbe un problema etico non di poco conto, vengono sdoganati facilmente quando invece possono salvare vite. In questa ottica l'idea di usare i soggetti affetti da febbre di Lassa per aumentare il numero di casi di Ebola, avrebbe giustificato il trattamento sanitario coercitivo e il conseguente uso di farmaci sperimentali altrimenti proibiti, senza considerare l'ampia disponibilità di soggetti su cui testare farmaci.

Il VSV-Ebov, il vaccino anti-Ebola usato nelle fasi finali dell'epidemia su 4000 soggetti, è l'esempio più lampante di questo crudo scenario. Nel paragrafo dedicato possiamo leggere in cosa consiste il suo meccanismo di funzionamento. Il virus della stomatite vescicolare, o Vsv^[54-74] viene mescolato a frammenti di virus Ebola in modo da esprimere una glicoproteina che offre al soggetto una immunità completa nei confronti del patogeno. Uno studio sul Vsv, però rivela anche altri aspetti. Il virus della stomatite vescicolare è un virus innocuo, che si è rivelato straordinario nella distruzione di cellule tumorali quando viene inserito in un organismo ospite. Purtroppo nell'uomo mostra una altissima affinità per le cellule del sistema nervoso, che distrugge provocando la morte del soggetto, a causa di una delle glicoproteine espresse. La grande scommessa consisteva, secondo questo studio (antecedente alla comparsa del VSV-Ebov) nel mescolare il Vsv con alcuni virus della febbre emorragica, in modo da causare la sostituzione della glicoproteina con un'altra innocua, sfruttando il fatto che tutti i virus della febbre emorragica non esercitano effetti di rilievo sul sistema nervoso centrale. Questo farmaco dalle potenzialità incredibili, ma che risulta estremamente pericoloso (visto che sfrutta frammenti di patogeni potenzialmente mortali nel suo meccanismo di azione) coincide proprio con le caratteristiche del VSV-Ebov, sintetizzato con lo stesso principio (leggere paragrafo dedicato).

Oltre queste considerazioni, che non possono essere confermate, ma neanche smentite, resta un fatto indiscutibile. Non possiamo mai conoscere la reale efficacia di un farmaco o di un vaccino finché non viene testato sull'uomo, tantomeno la sua pericolosità. Gli esperimenti in Guatemala^[67] ammessi pubblicamente dal governo degli Stati Uniti, così come lo studio di Tuskegee (ma sarebbero tanti i casi che si potrebbero citare), dimostrano chiaramente che per provare l'efficacia di

antibiotici e vaccini, che noi oggi consideriamo di uso comune e innocui, si è dovuto ricorrere a stratagemmi moralmente discutibili che hanno messo in serio pericolo la salute, e in alcuni casi provocato anche la morte, di gente inerme. Era vero 60 anni fa e lo è ancora oggi.

Inserito: 27 giugno 2017; ultima revisione: 30 giugno 2017

Scienza e Democrazia/Science and Democracy

www.dipmat.unipg.it/~mamone/sci-dem

8 BIBLIOGRAFIA

1. Ebola Viral Disease Outbreak — West Africa, 2014, su *CDC*, 27 giugno 2014.
2. Outbreak of Ebola in Guinea, Liberia, and Sierra Leone, su *CDC*, 4 agosto 2014.
3. Sheik Humarr Kahn, May Chu, Augustine Goba, New opportunities for field research on the pathogenesis and treatment of Lassa Fever, *Pubmed. org* April 2008
4. Hans-Dieter Klenk, Feldmann, Heinz, Ebola and Marburg Viruses, Molecular and Cellular Biology, Wymondham, Norfolk, Horizon Bioscience, 2004
5. Kuhn JH, Becker S, Ebihara H, Geisbert TW, Johnson KM, Kawaoka Y, Lipkin WI, Negredo AI, Netesov SV, Nichol ST, Palacios G, Peters CJ, Tenorio A, Volchkov VE, Jahrling PB, Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: Classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations, in *Archives of Virology*, vol. 155, n° 12, 2010
6. Ebola Hemorrhagic Fever Prevention, su *CDC*, 31 luglio 2014.
7. Jaax N, Jahrling P, Geisbert T, Geisbert J, Steele K, McKee K, Nagley D, Johnson E, Jaax G, Peters C, Transmission of Ebola virus (Zaire strain) to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory, in *Lancet*, vol. 346, 8991–8992, 23 Dicembre 1995
8. Felissa Lashley, Jerry Durham, Emerging infectious diseases trends and issues, 2nd, New York, Springer, p. 141, 2007
9. Alan J. Magill, G. Thomas Strickland, James H. Maguire, Edward T Ryan, Tom Solomon, Hunter's tropical medicine and emerging infectious disease, 9th, London, New York, Elsevier, 2013, pp. 170–172.
10. Johnson E, Jaax N, White J, Jahrling P, Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus, in *International journal of experimental pathology*, vol. 76, n° 4, pp. 227–236 4 Agosto 1995
11. Weingartl HM, Embury-Hyatt C, Nfon C, Leung A, Smith G, Kobinger G, Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates, in *Sci Rep*, vol. 2, pp. 811, 2012
12. Gonzalez JP, Pourrut X, Leroy E, Ebolavirus and other filoviruses, in *Current topics in microbiology and immunology*, *Current Topics in Microbiology and Immunology*, vol. 315, pp. 363–387, 2007
13. Fruit bats may carry Ebola virus, *BBC News*, 1° dicembre 2005.
14. Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A, Yaba P, Nkoghe D, Gonzalez JP, Leroy EM, The natural history of Ebola virus in Africa, in *Microbes Infect.*, vol. 7, 7-8, giugno 2005
15. Swanepoel R, Leman PA, Burt FJ, Zachariades NA, Braack LE, Ksiazek TG, Rollin PE, Zaki SR, Peters CJ, Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus, in *Emerging Infect. Dis.*, vol. 2, n° 4, pp. 321–5, 1996
16. Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X, Rouquet P, Hassanin A, Yaba P, Délicat A, Paweska JT, Gonzalez JP, Swanepoel R, Fruit bats as reservoirs of Ebola virus, in *Nature*, vol. 438, n° 7068, dicembre 2005
17. Pourrut X, Délicat A, Rollin PE, Ksiazek TG, Gonzalez JP, Leroy EM, Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species, in *J. Infect. Dis.*, 196 Suppl 2, Novembre 2007
18. Starkey Jerome, 90 killed as fruit bats spread Ebola virus across West Africa, *The Times*, 5 aprile 2014.
19. Pourrut X, Kumulungui B, Wittmann T, Moussavou G, Délicat A, Yaba P, Nkoghe D, Gonzalez JP, Leroy EM, The natural history of Ebola virus in Africa, in *Microbes Infect.*, vol. 7, 7-8, giugno 2005
20. Morvan JM, Deubel V, Gounon P, Nakouné E, Barrière P, Murri S, Perpète O, Selekon B, Coudrier D, Gautier-Hion A, Colyn M, Volechkov V, Identification of Ebola virus sequences present

as RNA or DNA in organs of terrestrial small mammals of the Central African Republic, *Infect in Microbes.*, vol. 1, n° 14, dicembre 1999

21. Peterson AT, Bauer JT, Mills JN, Ecologic and geographic distribution of filovirus disease, in *Emerging Infect. Dis.*, vol. 10, n° 1, gennaio 2004, pp. 40–7
22. Guinea Ebola outbreak: Bat-eating banned to curb virus, *BBC News*, Marc 25 2014
23. Ebola Hemorrhagic Fever Diagnosis, su *CDC*, 28 gennaio 2014.
24. Grolla A, Lucht A, Dick D, Forte JE, Feldmann H, Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever, in *Bull Soc Pathol Exot*, vol. 98, n° 3, 2005, pp. 205-9, PMID 16267962
25. Geisbert TW, Jahrling PB, Differentiation of filoviruses by electron microscopy, in *Virus Res.*, vol. 39, 3 dicembre 1995
26. Grolla A, Lucht A, Dick D, Strong JE, Feldmann H, Laboratory diagnosis of Ebola and Marburg hemorrhagic fever, in *Bulletin de la Societe de pathologie exotique* September 3 1998
27. Carly Helfand for FierceVaccine, NewLink, Merck sign Ebola vaccine licensing pact November 21 2014
28. Gear JH, Ryan J, Rossouw E, A consideration of the diagnosis of dangerous infectious fevers in South Africa, in *South African medical journal (Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde)*, vol. 53, n° 7, 1978
29. Bogomolov BP, Differential diagnosis of infectious diseases with hemorrhagic syndrome, in *Terapevticheskii arkhiv*, vol. 70, n° 4, 1998, pp. 63–68 1998
30. Ebola Hemorrhagic Fever: Signs and Symptoms, United States Centers for Disease Control and Prevention. November 2 2014
31. Gatherer D, The 2014 Ebola virus disease outbreak in West Africa, in *J. Gen. Virol.*, vol. 95 May 2 2014
32. Hoenen T, Groseth A, Falzarano D, Feldmann H, Ebola virus: unravelling pathogenesis to combat a deadly disease, in *Trends in Molecular Medicine*, vol. 12, n° 5, maggio 2006
33. Fisher-Hoch SP, Platt GS, Neild GH, Southee T, Baskerville A, Raymond RT, Lloyd G, Simpson DI, Pathophysiology of shock and hemorrhage in a fulminating viral infection (Ebola), in *J. Infect. Dis.*, vol. 152, n° 5, 1985, pp. 887–894
34. Bray M, Geisbert TW, Ebola virus: the role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever, in *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 37, n° 8, 2005
35. Van der Groen G, Johnson KM, Webb PA, Wulff H, Lange J, Results of Ebola antibody surveys in various population groups - In: Pattyn SR, editor. *Ebola virus haemorrhagic fever*, Amsterdam, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1978
36. Choi JH, Croyle MA, Emerging targets and novel approaches to Ebola virus prophylaxis and treatment, in *BioDrugs*, vol. 27, n° 6, dicembre 2013
37. Bausch DG, Feldmann H, Geisbert TW, Bray M, Sprecher AG, Boumandouki P, Rollin PE, Roth C, Outbreaks of filovirus hemorrhagic fever: time to refocus on the patient, in *J. Infect. Dis.*, 196 Suppl 2, novembre 2007
38. Jeffs B, A clinical guide to viral haemorrhagic fevers: Ebola, Marburg and Lassa, in *Trop Doct*, vol. 36, n° 1, gennaio 2006
39. Nkoghé D, Formenty P, Nnégué S, Mvé MT, Hypolite I, Léonard P, Leroy E, Practical guidelines for the management of Ebola infected patients in the field, in *Med Trop*, vol. 64
40. Makiko Kitamura, Sierra Leone Is Epicenter of Ebola as Guinea Clinic Shut, *businessweek.com*, 8 giugno 2014.
41. Redazione, Zmapp, ecco come funziona il siero contro l'Ebola - *Repubblica.it*. 21 Agosto 2014
42. Andrew Pollack, Second Drug Is Allowed for Treatment of Ebola, *NYTimes.com*.
43. Geisbert TW, Treatment of Ebola virus infection with a recombinant inhibitor of factor *VIIa*/tissue factor: a study in rhesus monkeys, in *Lancet*, vol. 362, n° 9400, dicembre 2003

44. G. Gehring, K. Rohrmann; N. Atenchong; E. Mittler; S. Becker; F. Dahlmann; S. Pöhlmann; FW. Vondran; S. David; MP. Manns; S. Ciesek, The clinically approved drugs amiodarone, dronedarone and verapamil inhibit filovirus cell entry. , in J Antimicrob Chemother, April 2014
45. TK. Warren, J. Wells; RG. Panchal; KS. Stuthman; NL. Garza; SA. Van Tongeren; L. Dong; CJ. Retterer; BP. Eaton; G. Pegoraro; S. Honnold, Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. , in Nature, vol. 508, n° 7496, Apr il2014.
46. Goodman JL, Studying "Secret Serums" - Toward Safe, Effective Ebola Treatments, in N. Engl. J. Med. , agosto 2014
47. Uebelhoer LS, Albariño CG, McMullan LK, Chakrabarti AK, Vincent JP, Nichol ST, Towner JS, High-throughput, luciferase-based reverse genetics systems for identifying inhibitors of Marburg and Ebola viruses, in Antiviral Res. , vol. 106, giugno 2014, pp.
48. Centers for Disease Control and Prevention and World Health Organization, Infection Control for Viral Haemorrhagic Fevers in the African Health Care Setting, Atlanta, Georgia, USA, Centers for Disease Control and Prevention, 1998. CBC News. Aug 12, 2014.
49. Patricia Van Arnum for DCAT, Pharmaceutical companies join the effort to develop and produce vaccines and treatments for the Ebola virus October 21 2014
50. A Phase 1 Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety and Immunogenicity of Prime-Boost VSV Ebola Vaccine in Healthy Adults. US NIAID. October 9 2014
51. Regules JA; et al. "A Recombinant Vesicular Stomatitis Virus Ebola Vaccine - Preliminary Report". April 2015
52. Steven M. Jones with thirteen others. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruse. Nature Medicine. 2005
53. "TKM-Ebola". BioCentury. BioCentury Publications Inc. Retrieved 1 August 2015.
54. Thi, Emily P. ; Mire, Chad E. ; Lee, Amy C. H. ; Geisbert, Joan B. ; Zhou, Joy Z. ; Agans, Krystle N. ; Snead, Nicholas M. ; Deer, Daniel J. ; Barnard, Trisha R. ; Fenton, Karla A. ; MacLachlan, Ian; Geisbert, Thomas W. "Lipid nanoparticle siRNA treatment of Ebola-virus-Makona-infected nonhuman primates" 22 April 2015
55. Cynthia Koons, Caroline Chen and Robert Langreth for Bloomberg News. Ebola Drug by Tekmira May Be Used on Infected Patients 8 August 2014
56. "FDA modifies partial clinical hold on Tekmira Ebola study". Reuters. Retrieved 1 August 2015
57. Kupferschmidt, Kai. "New Ebola drug trial starts in Sierra Leone". Science Magazine. AAAS. Retrieved 1 August 2015.
58. M. Panning, T. Laue, S. Olschlager, M. Eickmann, S. Becker, S. Raith, M. C. Courbot, M. Nilsson, R. Gopal, A. Lundkvist, Diagnostic reverse-transcription polymerase chain reaction kit for filoviruses based on the strain collections of all European biosafety level 4 laboratories. J. Infect.
59. J. Kuhn, C. H. Calisher, Eds. , Filoviruses: A Compendium of 40 Years of Epidemiological, Clinical, and Laboratory Studies Springer, New York, 2008.
60. Ebola, la malattia è diversa da come viene immaginata, Focus. it 3 Novembre 2014
61. Public Health England: Lassa fever: origins, reservoirs, transmission and guidelines First published: 5 September 2014. Last updated: 1 April 2016
62. Ksiazek TG, West CP, Rollin PE, Jahrling PB, Peters CJ, ELISA for the detection of antibodies to Ebola viruses. J Infect December 1999.
63. Ksiazek TG, Rollin PE, Williams AJ, Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995.
64. Chris McGreal, US says sorry for "outrageous and abhorrent" Guatemalan syphilis tests, in The Guardian, 1° ottobre 2010.
65. Cornelia I. Toelgyes, Forse il contagio da Ebola viene dai pipistrelli, Africa Express 26 marzo 2014

66. mond, R. T. ; Bannister, B. ; Lloyd, G. ; Southee, T. J. ; Bowen, E. T. "A case of Lassa fever: Clinical and virological findings". British medical journal Clinical research ed. 1982
 67. Centers for Disease Control and Prevention, "Lassa Fever, Signs and Symptoms"
 68. Yun, N. E. ; Walker, D. H. Pathogenesis of Lassa Fever, 30 December 2012
 69. Richmond, J. K. ; Baglole, D. J. Lassa fever: Epidemiology, clinical features, and social consequences, BMJ, 29 November 2003
 70. Frame JD, Baldwin JM, Gocke DJ, Troup JM, Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa. I. Clinical description and pathological findings, Am. J. Trop. Med. Hyg. 1 July 1970
 71. Guido Wollmann, Connie Cepko, Eugene Drokhlyansky Lassa-Vsv chimeric virus safely destroys brain tumors 15 April 2015
-