

Parole chiave:

Monkeypox, vaiolo delle scimmie, epidemie, vaiolo umano

EDITORIALE

Info Autore:

¹ Sapienza – Università di RomaLeonardo Borgese ¹

MONKEYPOX VIRUS: MORTO UN PAPA, SE NE PUÒ FARE UN ALTRO?

Dal maggio 2022, mentre ancora ci leccavamo le ferite che ci ha lasciato la pandemia di Covid-19, una nuova pandemia si è diffusa nel mondo con esiti molto meno drammatici: la malattia da Monkeypox, altrimenti detta vaiolo delle scimmie.

In questo articolo, si racconta epidemiologicamente la storia delle passate interazioni fra questo virus e la nostra specie, andando poi a descrivere la sua struttura molecolare, le sue caratteristiche fisiologiche e funzionali, la prevenzione, la sintomatologia e la clinica della malattia da esso procurata, l'epidemia in corso con le sue caratteristiche innovative rispetto a quanto si sapeva in precedenza.

Ci si soffermerà infine su un argomento strettamente attinente ma di più ampio respiro, andando a vedere come molte malattie che in tempi passati sono state di esclusivo interesse veterinario o lo sono ancora oggi, potendo colpire solo animali, gradualmente possono diventare sempre più adattati alla nostra specie divenendo prima zoonosi e poi malattie infettive umane emergenti.

“Monkeypox, chi era costui?": questo, al pari del buon Don Abbondio, ci si sarebbe potuti chiedere nel maggio del 2022 quando, alla pandemia da Covid-19 ancora pienamente in atto, si è aggiunta anche quella, per l'appunto, da virus *Monkeypox*. In realtà il cosiddetto vaiolo delle scimmie, se non alle grandi masse e ai giornalisti, era già molto noto fra gli infettivologi in quanto isolato ormai da diverso tempo e identificato come potenziale “erede evolutivo” nonché sostituto, del virus *Variola major* (quello del vaiolo umano) quando quest'ultimo è stato dichiarato dalla WHO – *World Health Organization* eradicato dal pianeta.

Già nel dicembre del 1979, infatti, nel documento ufficiale attestante la totale scomparsa del virus *Variola* sulla Terra ⁽¹⁾, era stato inserito un breve ma significativo paragrafo intitolato “Human Monkeypox” nel quale si dichiarava testualmente: “*Il Monkeypox umano è una rara zoonosi che non era stata identificata finché il vaiolo non è stato eliminato dall'area geografica nella quale esso si manifesta. Clinicamente esso somiglia al vaiolo. Ci si può aspettare che compaiano casi umani laddove le condizioni ecologiche siano appropriate e probabilmente si osserverà un certo aumento di essi, man mano che il numero di vaccinazioni contro il vaiolo e l'immunità diminuiranno. Poiché tale malattia è causata da un poxvirus distinto dal Variola major e ha una limitata capacità di diffondersi fra gli esseri umani, il virus Monkeypox non costituisce una minaccia per la persistenza dell'eradicazione del vaiolo. Tuttavia, è importante che una stretta sorveglianza dei casi umani continui e che ulteriori studi siano effettuati riguardo la storia naturale della malattia*”.

Nonostante come citazione sia un poco troppo lunga, sebbene brevissimo come paragrafo del documento di provenienza, ho deciso di inserirla integralmente in quanto in essa già all'epoca erano stati delineati ed enunciati tutti i punti salienti, necessari per comprendere cosa sia accaduto nel 2022 e cosa ci si può e deve aspettare per il futuro, sebbene non possa esser fatta alcuna previsione sui tempi e l'effettiva ineluttabilità di tali previsioni. Si afferma infatti che si tratta di una rara zoonosi, che può manifestarsi ovunque si presentino le giuste condizioni ecologico-ambientali e che, allora come ancora oggi, non rappresentava una seria minaccia sebbene il numero di casi nel mondo potesse aumentare, man mano che fosse diminuita la presenza percentuale di persone vaccinate contro l'altro poxvirus *Variola major*; sempre nel citato paragrafo, si auspicava infine che

fossero effettuati nuovi accurati studi e che il virus fosse osservato molto attentamente nella propria storia naturale, esigenza ancora viva oggi, in quanto a forte rischio di prendere il posto dell'altro ormai ufficialmente eradicato dal pianeta.

MONKEYPOX: DESCRIZIONE GENERALE, GENOMA E RIPRODUZIONE

Iniziamo con il descrivere, per prima cosa, chi sia il protagonista del nostro discorso. Il cosiddetto vaiolo delle scimmie (o malattia da MPXV – *Monkeypox virus*) è già stato definito una zoonosi, ossia una malattia degli animali che soltanto occasionalmente colpisce gli esseri umani: quello da animali a uomo, come vedremo nel dettaglio nel prosieguo dell'articolo, è un percorso evolutivo consueto per moltissimi agenti patogeni i quali, dall'essere inizialmente di esclusivo interesse veterinario, progressivamente possono divenire di sempre maggiore rilevanza in ambito clinico umano attraverso meccanismi evolutivi. Trattandosi di una zoonosi, in assenza di casi umani il virus è mantenuto nell'ambiente da animali ma, a dispetto del nome "vaiolo delle scimmie", sembra che invece dei primati abbiano un ruolo molto rilevante sia come serbatoio (*reservoir*¹) che come fonte di contagio, varie classi di roditori. Fra i candidati più probabili vari mammiferi presenti nelle foreste equatoriali dell'Africa Centrale e Occidentale: tra essi vengono osservati con particolare attenzione gli scoiattoli arboricoli (*Heliosciurus gambianus* (Ogilby, 1835) e altri) e i ratti giganti del Gambia (altrimenti detti ratti giganti africani. *Cricetomys gambianus*)⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾.

Oltre ai *reservoirs* principali, alcuni animali come le scimmie africane possono essere infettate e fungere da ospiti intermedi⁽⁴⁾. Alcuni animali, infine, come i conigli e i cani della prateria, oltre ad altre specie di roditori e a varie scimmie comuni e antropomorfe, sono suscettibili a essere infettati in cattività (inclusi

gli stabulari dei laboratori)⁽⁶⁾⁽⁷⁾. Una volta avvenuto il passaggio dall'animale *reservoir* a un membro della nostra specie, può avvenire trasmissione da essere umano a essere umano, sebbene ciò accada in modo assolutamente non efficiente e infrequente. Modalità di trasmissione sono tramite il contatto con materiale infetto proveniente dalle lesioni cutanee o con superfici contaminate (oggetti personali, vestiti, lenzuola, ecc.), nonché tramite contatto prolungato e ravvicinato fra individui attraverso piccole goccioline di saliva, chiamate *droplets*, emesse durante la respirazione.

Il nome "vaiolo delle scimmie", sebbene in parte fuorviante, è rimasto inalterato da quando il virus è stato isolato per la prima volta, nel 1958, in due focolai formati all'interno di colonie di scimmie *Macaca fascicularis*, mantenute in cattività per la ricerca scientifica in un laboratorio di Copenaghen. Diversi altri casi, sempre in primati, sono stati registrati fra il 1960 e il 1968 sia negli Stati Uniti che in Olanda e sempre senza alcun caso di infezione umana, tanto da ritenere in quei tempi che la nostra specie non fosse suscettibile all'infezione: tale asserzione, se inquadrata nel contesto, non necessariamente va considerata come erronea in quanto se esiste la possibilità che esistessero già diversi casi isolati o addirittura focolai epidemici non registrati, in Africa dove la malattia era già endemica, è ugualmente valida l'ipotesi che effettivamente l'adattamento del virus non fosse all'epoca ancora ottimale per poter colpire sporadicamente l'essere umano e, tanto meno, per potersi trasmettere da un essere umano a un altro. Il primo isolamento in un essere umano, arriva nel 1970 ed è stato registrato in Repubblica Democratica del Congo, nel corso di un programma nazionale di sorveglianza ed eradicazione del vaiolo⁽⁸⁾.

Si è trattato di un bambino di nove anni, il quale è stato ricoverato il primo settembre in un ospedale di Basankusu con rash cutaneo, soprattutto su braccia

⁽¹⁾ È definito serbatoio o *reservoir* di un agente infettivo, l'habitat nel quale l'agente normalmente vive, cresce e si moltiplica. Possono fungere da serbatoi sia gli stessi esseri umani che gli animali o l'ambiente. Il *reservoir* può essere o meno la fonte dalla quale un determinato agente viene trasferito a un ospite. Malauguratamente, anche gli esseri umani sono soggetti a malattie che hanno serbatoi animali: un gran numero di esse, come si vedrà in dettaglio nella seconda parte del presente articolo, sono generalmente trasmesse da animale ad animale e, solo occasionalmente, vengono colpiti membri della nostra specie. Molto correlato al concetto di *reservoir* è il termine *zoonosi*, il quale si riferisce a malattie infettive trasmissibili in natura dagli animali vertebrati all'uomo; si vedrà in seguito come, in tale contesto, possano esistere agenti infettivi che colpiscano l'essere umano come *dead-end host*, ossia individuo non in grado di trasmettere ulteriormente l'agente infettivo a membri della propria specie, oppure come la trasmissione possa poi anche avvenire, con efficienza più o meno alta, da essere umano a essere umano.

e gambe, otite, mastoidite e linfonodi cervicali dolenti; poiché nelle lesioni cutanee è stato subito isolato il virus *Monkeypox*, il piccolo paziente è stato ricoverato per vaiolo delle scimmie ma dopo la dimissione dall'ospedale si sono presto evidenziati sintomi di morbillo, tradendo una probabilissima comorbilità, che lo ha portato rapidamente alla morte ⁽⁹⁾. Tra il settembre del 1970 e il marzo del 1971, in Africa Occidentale si sono osservati altri sei casi dei quali la maggior parte in bambini non vaccinati contro il vaiolo umano ⁽¹⁰⁾.

Dal punto di vista della sistematica biologica, il virus *Monkeypox* appartiene alla famiglia *Poxviridae*, sottofamiglia *Chordopoxvirinae*, genere *Orthopoxvirus* (FIGURA 1). A questo genere appartengono molte specie, isolate negli animali più disparati come i cammelli (*Camelpox virus*), gli elefanti (*Elephantpox virus*), i bufali (*Buffalopox virus*), i cavalli (*Horsepox virus*), i conigli (*Rabbitpox virus*), ecc. In mezzo a tutte queste specie, le uniche in grado di infettare gli esseri umani sono *Cowpox virus*, il virus responsabile del vaiolo bovino, *Vaccinia virus*, *Variola virus* e, per l'appunto, *Monkeypox virus*.

Fra essi, il secondo è quello utilizzato nel 1796 da Edward Jenner per il primo vaccino della storia (da cui il nome ormai generico di quest'ultimo), mentre il penultimo, che a propria volta si distingueva in *Variola major* e *Variola minor*, causava il vaiolo umano rispettivamente nella forma più grave oppure nel cosiddetto Alastrim, il quale era clinicamente molto meno grave e presentava una prognosi ampiamente migliore; tutto ciò, ovviamente, fino a quando nel 1979 entrambi sono scomparsi e i rispettivi agenti causali sono stati dichiarati eradicati totalmente dal pianeta. Come per il virus *Variola*, anche per *Monkeypox* sono stati definiti due diversi cladi, ossia due diverse discendenze virali, che differiscono fra loro per meno dell'1% della sequenza del DNA genomico: uno è caratteristico dell'Africa Centrale, mentre l'altro è endemico nell'Africa Occidentale ^{(11) (12)}.

Di essi, il primo clade è stato inizialmente denominato Congo Basin ed è associato a patologie di entità medio-alta e mortalità pari o spesso superiore al 10% dei casi mentre il secondo, originariamente definito *West African*, porta sempre a malattie meno gravi rispetto alle precedenti, con decorso generalmente benigno e mortalità di gran lunga inferiore.

FIGURA 1

Orthopoxvirus

- [Abatino macacapo virus](#)
 - [Orthopoxvirus Abatino](#)
- [Akhmeta virus](#)
- [Camelpox virus](#)
 - [Camelpox virus 903](#)
 - [Camelpox virus CMG](#)
 - [Camelpox virus CMS](#)
 - [Camelpox virus CP1](#)
 - [Camelpox virus CP5](#)
 - [Camelpox virus M-96](#)
- [Cowpox virus](#)
 - [Cowpox virus \(Brighton Red\)](#)
 - [Cowpox virus \(strain GRI-90\)](#)
 - [Cowpox virus \(strain Hamburg-1\)](#)
 - [Cowpox virus \(strain Turkmenia-1\)](#)
 - [Elephantpox virus](#)
- [Ectromelia virus](#)
 - [Belo Horizonte virus](#)
 - [Ectromelia virus ERPV](#)
 - [Ectromelia virus Moscow](#)
 - [Ectromelia virus Naval](#)
 - [Ectromelia virus WH](#)
- [Monkeypox virus](#)
 - [Callithrix jacchus orthopoxvirus](#)
 - [Monkeypox virus Zaire-96-I-16](#)
- [Raccoonpox virus](#)
- [Skunkpox virus](#)
- [Taterapox virus](#)
- [Vaccinia virus](#)
 - [Aracatuba virus](#)
 - [Buffalopox virus](#)
 - [Cantagalo virus](#)
 - [Guarani P1 virus](#)
 - [Guarani P2 virus](#)
 - [Horsepox virus](#)
 - [Modified Vaccinia Ankara virus](#)
 - [Rabbitpox virus](#)
 - [Rabbitpox virus Utrech](#)
 - [SPAN 232 virus](#)
 - [Vaccinia Virus Acambis 3000](#)
 - [Vaccinia virus Ankara](#)
 - [Vaccinia virus Copenhagen](#)
 - [Vaccinia virus Dairen I](#)
 - [Vaccinia virus GLV-1h68](#)
 - [Vaccinia virus IHD-J](#)
 - [Vaccinia virus L-IPV](#)
 - [Vaccinia virus LC16M8](#)
 - [Vaccinia virus LC16MO](#)
 - [Vaccinia virus Lister](#)
 - [Vaccinia virus LIVP](#)
 - [Vaccinia virus Mariana](#)
 - [Vaccinia virus Tashkent](#)
 - [Vaccinia virus Tian Tan](#)
 - [Vaccinia virus WAU86/88-1](#)
 - [Vaccinia virus Western Reserve](#)
 - [Vaccinia virus WR](#)
 - [Vaccinia virus WR 65-16](#)
 - [Vaccinia virus Wyeth](#)
- [Variola virus](#)
 - [Variola major virus](#)
 - [Variola minor virus](#)
 - [Variola virus human/India/Ind3/1967](#)
- [Volepox virus](#)
- [unclassified Orthopoxvirus](#)
 - [Alaskapox virus](#)
 - [Cetacean poxvirus 2](#)
 - [Cowpox-Vaccinia virus](#)
 - [Feline poxvirus ITA1_PG](#)
 - [Feline poxvirus ITA2_BC](#)
 - [Orthopoxvirus GCP2010](#)
 - [Orthopoxvirus GCP2013](#)
 - [Orthopoxvirus NY99014/1999](#)
 - [Orthopoxvirus OH08/2008](#)
 - [Orthopoxvirus Tena Dona](#)
 - [Orthopoxvirus VPXV_CA85](#)
 - [Orthopoxvirus WA01960/2001](#)
 - [Steller sea lion poxvirus](#)
 - [Orthopoxvirus sp.](#)

Figura 1: Sistematica completa del genere *Orthopoxvirus* aggiornata al gennaio 2023

Da NCBI *Taxonomy Browser*

Percorso (completo): Viruses; Varidnaviria; Bamfordvirae; Nucleocytoviricota; Pokkesviricetes; Chitovirales; Poxviridae; Chordopoxvirinae (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=10242>)

La maggior patogenicità e letalità del clade *Congo Basin* rispetto al *West African* che, sebbene mutato rispetto al ceppo originario, è anche l'agente alla base della pandemia attuale, emerge chiaramente dal complesso di tutte le osservazioni effettuate nelle epidemie verificatesi dal 1980 fino ai giorni nostri, in Africa ma anche in molte altre parti del mondo, soprattutto per quel che concerne la pandemia del 2022-2023. Nel dettaglio, ad esempio, il tasso di fatalità è stato del 6% in Nigeria (clade *West African*), mentre è risultato pari al 10-15% in Repubblica Democratica del Congo e in Repubblica Centrafricana (clade *Congo Basin*), a seconda degli studi considerati ^{(13) (14) (15) (16)}.

Entrambi i cladi sono endemici in determinate aree geografiche e, fino al 2022, hanno dato luogo a casi sporadici o tutt'al più a piccole epidemie.

Con l'avvento della pandemia iniziata nel 2022, soprattutto per evitare stigmatizzazioni e discriminazioni², si è proposto di variare la nomenclatura sostituendo i nomi originali dei cladi con i numeri romani I (Congo Basin) e II (West Africa), immaginando inizialmente addirittura di aggiungere un terzo clade per designare la malattia da MPXV pandemica, che dal maggio 2022 ha colpito l'Europa, il Nord America, il Sud America e le regioni del Pacifico.

Tale drastica decisione, era motivata dal fatto che, dalle prime osservazioni epidemiologiche, il nuovo ceppo virale sembrava presentare delle caratteristiche tanto peculiari da portare alla necessità di separare tale linea evolutiva dalle altre ⁽¹⁸⁾.

Come vedremo più avanti nell'articolo, tale iniziale proposta è stata in seguito pienamente recepita per quel che concerne l'adozione di una nomenclatura che evitasse stigmatizzazioni e discriminazioni, mentre è stata largamente ridimensionata per quanto riguarda le effettive differenze genetiche dei ceppi virali caratterizzanti gli ultimi focolai epidemici,

rispetto a quelli precedenti, e quindi la conseguente opportunità di creare un clade virale a sé stante per il MPXV del 2022 (MPXV-2022).

Osservato al microscopio elettronico, *Monkeypox* è un virus di forma vagamente rettangolare (FIGURA 2) il quale, potendo raggiungere i 250 nm di larghezza

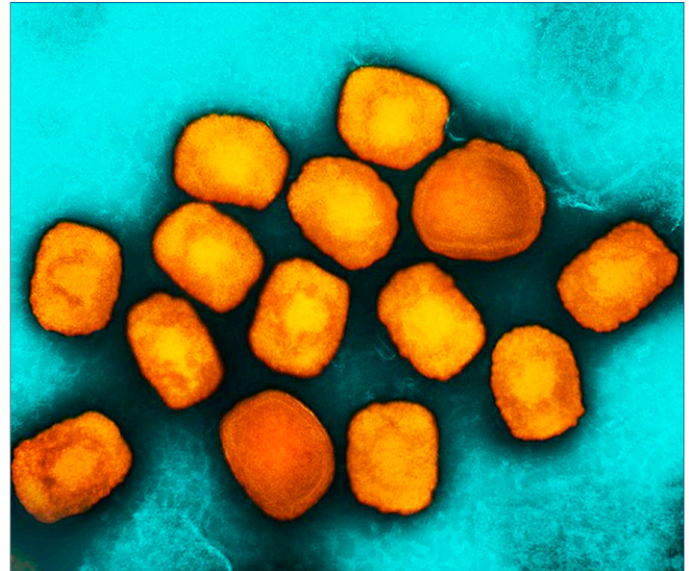


FIGURA 2

Microfotografia elettronica a trasmissione di particelle di virus *Monkeypox* coltivate e purificate da colture cellulari. Foto scattata presso la NIAID Integrated Research Facility (IRF) a Fort Detrick, nel Maryland; l'immagine è distribuita liberamente con licenza generica Creative Commons Attribution 2.0.

e i 220 nm di diametro (1 nanometro = 10⁻⁹ metri, ossia un milionesimo della medesima unità SI), è da considerare fra i più grandi esistenti in natura; ciò, in quanto generalmente le dimensioni virali spaziano da un minimo di 20 nm fino a un massimo di circa 300 nm, mentre il diametro di un piccolo batterio come il micoplasma si aggira intorno ai 200-300 nm. Il genoma è costituito da un DNA a doppio filamento lungo circa 200 kb, codificante ben 200 proteine: pertanto il virus, oltre che di dimensioni notevoli, è anche dotato di una quantità di informazione genetica assolutamente non trascurabile.

⁽²⁾ Nel 2015 il WHO ha pubblicato le proprie "raccomandazioni di buona pratica" per l'attribuzione dei nomi alle malattie di nuova scoperta o classificazione ⁽¹⁷⁾, scoraggiando fortemente l'impiego da parte di ricercatori e pubblici ufficiali, di nomi che facciano riferimento a popoli specifici, luoghi, animali, occupazioni, stili di vita o qualsiasi altro termine che inciti a "paura ingiustificata" nei confronti di qualcosa o qualcuno. Prima di quella data erano numerosissimi gli esempi di tale abitudine: tra molti altri, si possono citare l'"influenza messicana dei suini", la "immunodeficienza gay-correlata" (vecchio nome della AIDS - sindrome da immunodeficienza acquisita), nonché altre malattie quali la febbre emorragica da Marburgvirus o da Ebolavirus (Ebola, noto anche con il nome indigeno Legbala, è un fiume che scorre nella parte settentrionale della Repubblica Democratica del Congo) e le varie influenze quali la "Hong Kong", la "cinese", la "suina", l'"aviaria" e, soprattutto, la notissima "spagnola" la cui origine è stata attribuita scientificamente a vari Paesi, a seconda degli autori, fra i quali però non è assolutamente mai presente la Spagna.

Per renderci conto di tale quantità, si tenga presente che un virus altamente letale e in grado di asservire alle proprie esigenze persino l'efficientissimo sistema immunitario dell'ospite umano, quale ad esempio un *Ebolavirus*, a fronte di una maggiore complessità legata alla sovrapposizione parziale dei geni e alla presenza di più siti di inizio e termine della trascrizione all'interno dei medesimi geni, ha un genoma costituito da un unico filamento di RNA a polarità negativa, non segmentato e con dimensioni di 19Kb (meno di un decimo di quello di *Monkeypox*) in grado di codificare solamente nove proteine delle quali ben tre, pur essendo perfettamente efficienti e svolgendo funzioni completamente diverse, non sono altro che trascrizioni più o meno lunghe e complete del medesimo gene ⁽¹⁹⁾.

Le estremità della sequenza lineare di tale DNA sono costituite da forcine formate da ripetizioni terminali invertite e palindromiche (ITR) da 10 kb, stabilizzate in modo covalente in modo da non presentare estremità 3' o 5' libere. I geni sono molto compatti, non sovrapposti fra loro e le regioni intergeniche molto brevi, essendo rare sequenze di lunghezza superiore alle 100 bp.

All'esterno del doppio filamento di DNA, si trova un *envelope* formato da strati multipli di membrane modificate; la presenza di tali strati multipli, fa sì che all'interno delle cellule dell'ospite infettato si possano trovare forme virali, immature ma già infettive, con *envelopes* diversi rispetto a quello del virus adulto. I Poxvirus in generale, comparati con i virus a singolo filamento di RNA, presentano un tasso di mutazione molto più basso ma in compenso sono più soggetti ad altre forme di variazione genetica, quali ad esempio la ricombinazione e la perdita o l'acquisizione di un gene.

Una volta penetrato all'interno dell'ospite, per replicarsi, il *Poxvirus* attraversa diversi stadi. La molecola bersaglio alla quale si lega il virus per penetrare all'interno delle cellule, molto probabilmente è costituita da glicosaminoglicani (GAGs); legatosi al recettore, il virus penetra nella cellula dove per prima cosa si libera del capsido, perdendo inizialmente la membrana virale esterna e poi aprendosi per rilasciare il *core*, contenente il genoma, all'interno del citoplasma cellulare.

Anche l'espressione genica si suddivide in due fasi, in quanto i geni si dividono in precoci e tardivi, a seconda dei tempi della loro trascrizione.

I geni cosiddetti precoci codificano per le proteine non strutturali, fra le quali sono compresi gli enzimi necessari alla replicazione del doppio filamento del DNA genomico, mentre i geni tardivi vengono espressi dopo la replicazione del patrimonio genetico e codificano le proteine strutturali del capsido.

Alla sintesi dei prodotti genici precoci, alla replicazione del DNA genomico e infine alla trascrizione dei geni tardivi, segue ovviamente l'assemblaggio delle particelle virali complete, il quale avviene nel citoscheletro cellulare, attraverso un processo ancora non ben noto ma molto rapido, nonostante le grosse dimensioni del virus, richiedendo per il proprio svolgimento soltanto 12 ore totali. Rispetto agli altri virus a DNA a doppio filamento *Monkeypox*, come del resto anche gli altri *Orthopoxvirus*, si differenzia molto nelle proprie modalità di replicazione, in quanto il processo avviene nel citoplasma cellulare a solo carico delle DNA-polimerasi virale e non nel nucleo, dove invece sarebbero invece presenti le DNA - polimerasi dell'ospite.

SEGNI CLINICI DEL VAIOLO DELLE SCIMMIE E SUA EVOLUZIONE

La descrizione dei segni clinici della quale si può disporre attualmente è basata, in primo luogo, sulle pubblicazioni riguardanti i casi osservati durante l'epidemia del 1980 in Repubblica Democratica del Congo ^{(14) (20)}, l'epidemia del 2017- 2018 in Nigeria ^{(21) (13)}, nonché nelle epidemie nella Repubblica del Congo ^{(22) (23) (24)} e nella Repubblica Centrafricana ^{(25) (25) (15)} successive al 2000.

Particolare sintomatologia si è osservata durante l'attuale pandemia iniziata nel 2022, in gran parte a causa dei peculiari stili di vita della maggioranza dei soggetti che in questo particolare caso ne sono stati colpiti, soprattutto nelle fasi iniziali, ma verosimilmente anche grazie a un vero e proprio differenziamento genetico di questo ceppo virale rispetto ai precedenti: quel che è certo è che, se tali cambiamenti ci sono stati, essi non sono affatto sufficienti a definire la malattia da MPXV una malattia a prevalente trasmissione sessuale né, tanto meno, per legare la malattia a particolari fasce di popolazioni quali quelle definite globalmente LGBTQ³ o, ancor più strettamente, agli uomini che hanno rapporti sessuali con uomini.

Fino allo scorso anno, le epidemie da MPXV avvenivano frequentemente in villaggi di piccole dimensioni e molto isolati, immersi nelle aree rurali e nelle foreste.

L'infezione colpisce sia bambini che adulti, con una preferenza nei confronti dei primi e degli individui giovani; l'andamento è generalmente più severo nei bambini e nelle donne in gravidanza, rispetto alle altre fasce della popolazione. Tipicamente, la progressione della malattia presenta tre stadi: l'incubazione, la fase prodromica e lo stadio eruttivo (14) (20) (16) (27) (28) (29).

Il periodo di incubazione è mediamente di 13 giorni, con un intervallo che va dai 3 ai 34, a partire dal momento dell'infezione primaria al quale però è sempre difficile dare una datazione certa, soprattutto in caso di origine zoonotica ossia di trasmissione non a partire da un altro essere umano bensì da un animale.

La fase prodromica dura da un giorno a quattro ed è caratterizzata da alta temperatura, affaticamento, mal di testa e spesso da linfadenopatia, soprattutto nella regione cervicale e mascellare; è proprio la linfadenopatia a permettere la diagnosi differenziale fra vaiolo delle scimmie e varicella, in quanto è del tutto assente in quest'ultima. La fase eruttiva, infine, segue generalmente un iter autolimitante che può durare dai 14 ai 28 giorni ed è caratterizzata da lesioni della pelle soprattutto a livello della faccia, del tronco, delle braccia e delle gambe, che progrediscono nel tempo attraverso diversi stadi: macule, papule, vescicole e infine pustole⁴.

Tali lesioni sono ben delineate, presentano ombelicazione e sviluppano in fase terminale delle croste superficiali, le quali poi desquamano, lasciando sulla pelle aree di ipopigmentazione seguita poi da iperpigmentazione.

Un'altra caratteristica in grado di consentire una diagnosi differenziale rispetto alla varicella, oltre alla già detta presenza frequente di linfadenopatia, è che nei soggetti colpiti dal virus *Monkeypox* le lesioni si sviluppano spesso anche sulle palme delle mani e sotto le piante dei piedi, cosa che invece non accade durante la varicella; terza e ultima caratteristica che rende possibile la diagnosi differenziale, è che nella malattia da MPXV le lesioni in un determinato istante si trovano tutte nel medesimo stadio di evoluzione al contrario di quanto accade durante la varicella, nella quale ogni lesione compare ed evolve autonomamente rispetto alle altre.

Oltre che nelle regioni corporee già elencate, di rado le lesioni si possono osservare anche in altre aree quali a esempio i genitali e la mucosa orale. In pratica le caratteristiche riscontrabili nel vaiolo delle scimmie, gravità del decorso clinico a parte, sono in tutto e per tutto analoghe a quelle che caratterizzavano il vaiolo umano e l'alastrim.

Sebbene l'iter della malattia sia generalmente autolimitante, la prognosi è legata strettamente all'intensità delle lesioni cutanee, in quanto più alta è quest'ultima maggiori sono l'entità dei sintomi e la durata della malattia.

Si possono inoltre verificare delle complicazioni, fra le quali più frequenti sono le sovrainfezioni batteriche cutanee. Altre complicazioni possono essere rappresentate da cicatrici e perforazioni facciali, nonché ulcerazioni della cornea che possono essere seguite da cicatrizzazione e opacità, in grado di condurre a propria volta verso una ingente perdita della vista. Possono essere presenti anche broncopneumonia e difficoltà respiratorie, soprattutto nelle fasi terminali del decorso della malattia (29).

Come prevedibile, la malattia da MPXV appare essere più severa nei pazienti immunocompromessi e, in particolare, in quelli affetti da sindrome da

(3) L'acronimo LGBTQ+ racchiude al proprio interno tutta la diversità delle culture basate su sessualità e identità di genere ed è impiegato spesso per identificare chiunque sia non-eterosessuale e/o non-cisgender, invece di riferirsi singolarmente a lesbiche, gay, bisessuali, pansessuali, transgender o queer, intendendo con quest'ultimo termine chi stia cercando ancora la propria identità. La sigla LGBTQ+ è stata utilizzata e registrata nel 1996.

(4) Si definiscono clinicamente macule, lesioni della pelle costituite semplicemente da piccole aree di colore diverso rispetto all'area circostante. Esse evolvono poi in papule, quando iniziano a caratterizzarsi come piccoli rilievi solidi, di forma, colore e consistenza variabili, le quali successivamente divengono vescicole nel momento in cui iniziano a riempirsi di liquido organico, aumentando il proprio rilievo, per poi trasformarsi infine in pustole quando il liquido organico all'interno diviene purulento.

immunodeficienza acquisita (AIDS), rispetto a quelli immunocompetenti; tale osservazione è stata effettuata in particolare durante l'epidemia in Nigeria del 2017- 2018, durante la quale ben quattro dei sette soggetti deceduti avevano una coinfezione da HIV e non erano stati sottoposti a terapia antiretrovirale ⁽¹³⁾. Molto interessante, inoltre, è l'osservazione effettuata durante l'epidemia del 1980 in Repubblica Democratica del Congo, secondo la quale le complicazioni elencate erano meno comuni nei pazienti che erano stati vaccinati contro il vaiolo umano rispetto ai pazienti non vaccinati ^{(14) (20)}.

Stessa conclusione, in molti casi assieme alla completa protezione del vaccino a base di *Vaccinia* virus contro l'infezione da MPXV e la conseguente malattia, sia pure in forma lieve, si possono inoltre trarre da altri studi effettuati in tempi più recenti: in due lavori di Jezek e collaboratori pubblicati nel 1988 ^{(30) (31)}, si è infatti dimostrato come la vaccinazione contro il vaiolo avvenuta durante l'infanzia, sia stata in grado di difendere dal contagio da parte del ceppo virale *Congo Basin* (clade I) numerosi soggetti adulti entrati in contatto con individui malati, con un'efficienza prossima all'85%, evitando negli altri non completamente immunizzati che la malattia potesse raggiungere livelli di gravità elevati e complicazioni.

Sempre riguardo le infezioni dal ceppo Congo Basin, è stato pubblicato nel 2001 lo studio di Hutin e colleghi nel quale si è dimostrato, per contro, l'aumento dell'incidenza delle infezioni da *Monkeypox* virus coincidente con la diminuzione dell'immunità derivante dalla vaccinazione contro il vaiolo, dovuta all'aumento del tempo intercorso dal momento nel quale era stata effettuata quest'ultima ⁽³²⁾. Sul ceppo *West African*, infine, è stato pubblicato uno studio ⁽³³⁾ nel quale, durante un'infezione zoonotica avvenuta nel 2003 in Nord America e dovuta all'importazione di mammiferi africani dal Ghana, soltanto il 24% dei soggetti entrati in contatto con individui affetti (6 su 29 totali), risultava esser stato vaccinato contro il vaiolo durante l'infanzia; in tali soggetti, si è osservato che la precedente somministrazione di vaccino antivaioloso non aveva potuto in alcun caso evitare il contagio nei soggetti esposti, ma si era sempre e soltanto limitata a mitigare notevolmente i sintomi della malattia.

L'assenza di protezione derivata dalla precedente somministrazione del vaccino rilevata in quest'ultimo studio, sembrerebbe essere vistosamente in contrasto con quanto rilevato per il ceppo virale *Congo Basin* da Jezek Z e collaboratori nei lavori precedentemente citati, ma al contrario appare in perfetto accordo con quanto rilevato da Hutin YJ e colleghi nel lavoro pubblicato nel 2001.

Infatti, tale evidente discordanza, molto verosimilmente è legata all'entità molto differente dell'intervallo temporale trascorso fra il focolaio epidemico di malattia da MPXV e la precedente vaccinazione antivaiolosa: l'epidemia avvenuta in Nord America si è verificata approssimativamente 33 anni dopo l'interruzione negli Stati Uniti delle vaccinazioni contro il vaiolo, mentre gli studi effettuati durante l'epidemia del 1980 sulle popolazioni africane erano stati effettuati dai 3 ai 5 anni dopo l'interruzione delle vaccinazioni nel continente (a livello dei singoli individui affetti, coinvolti nelle rispettive epidemie, le vaccinazioni erano state effettuate dai 32 ai 41 anni prima del focolaio epidemico negli Stati Uniti mentre, il medesimo vaccino, era stato somministrato solo dai 3 ai 19 anni prima nello studio effettuato sul clade *Congo Basin*). Sempre nelle epidemie osservate storicamente in Repubblica Democratica del Congo, infine, si è osservato come possano esser frequenti le coinfezioni fra i virus responsabili della varicella e del vaiolo delle scimmie: lo *Herpesvirus* VZV (Varicella Zoster Virus) e l'*Orthopoxvirus Monkeypox* ^{(32) (34) (35)}. In particolare, in uno di tali studi effettuato dal 2009 al 2014, è stata riscontrata la presenza contemporanea di VZV e di MPXV in ben 134 dei 1107 casi sospetti poi confermati di *Monkeypox* registrati ⁽³⁵⁾.

L'EPIDEMIA DEL 2022-'23

Nonostante si sia scritto in precedenza che le lesioni al livello degli organi genitali e della mucosa orale siano molto rare e che la trasmissione da uomo a uomo sia difficile e inefficiente, entrambi i concetti sono stati contraddetti durante la pandemia originatasi nel maggio del 2022, soprattutto durante le fasi iniziali dell'esplosione epidemica.

Tale espansione iniziale dell'epidemia è stata infatti molto rapida in quanto, dal 13 maggio al 2 giugno del 2022, sono stati registrati ben 780 casi

confermati da numerosissimi laboratori sparsi nel mondo, dei quali ben 688 identificati e confermati in Paesi appartenenti alla Comunità Europea: nel breve periodo citato, la maggior parte dei casi è stata osservata in Spagna (156 casi) e in Portogallo (138 casi), seguiti a distanza da Germania (57 casi), Francia (33 casi) e Olanda (31 casi) ^{(36) (37)}.

Tali apparenti anomalie, potrebbero esser dovute in parte anche a un cambiamento delle caratteristiche proprie dell'agente patogeno ma, sicuramente per quel che riguarda la sintomatologia a livello delle aree genitali nonché almeno parzialmente per la velocità dell'espansione epidemica iniziale, non va affatto sottovalutato l'effetto legato alla peculiare via di trasmissione verificatasi nei soggetti coinvolti, soprattutto l'inizio dell'epidemia, nonché al contesto sociale nel quale tutto è avvenuto; i soggetti coinvolti inizialmente nel dilagare dell'epidemia, infatti, erano in larghissima parte uomini che hanno rapporti sessuali con uomini e il contesto è stato caratterizzato da un enorme assembramento di soggetti potenzialmente suscettibili in uno spazio limitatissimo, per un tempo del tutto sufficiente a permettere la trasmissione dell'infezione anche grazie a una certa promiscuità, favorita indubbiamente dal tema dell'incontro.

Il cosiddetto "caso zero" ossia il primo caso che ha dato origine alla pandemia di malattia da MPXV che stiamo vivendo, è stato un partecipante al "Gay pride" organizzato a metà maggio del 2022 a Maspalomas, nel sud dell'isola spagnola di Gran Canaria, che è comunemente considerata la meta europea più importante per il turismo LGBTQ. Sebbene in questo specifico caso la trasmissione sia avvenuta prevalentemente per via sessuale, è bene puntualizzare che il vaiolo delle scimmie non è assolutamente da considerare una malattia a trasmissione soprattutto sessuale, né tantomeno va definita come una malattia caratteristica degli

omosessuali o comunque di determinate fasce di popolazione, come è stato invece inizialmente affermato da diverse fonti più o meno accreditate. Errore simile è stato commesso quando si è iniziato a parlare di AIDS, dal 1981 in poi, stigmatizzando come avvenuto lo scorso anno anche per *Monkeypox*, gli omosessuali (e in quel caso anche i tossicodipendenti) con il risultato di far crescere enormemente la malattia fra i soggetti eterosessuali, convinti che il rischio non li riguardasse.

L'AIDS come la malattia da MPXV, sono malattie legate a comportamenti (non a categorie di persone!) a rischio e il coinvolgimento iniziale della comunità gay, o in generale LGBTQ, è da considerarsi esclusivamente fortuito: di fatto, da un punto di vista epidemiologico e prescindendo dagli orientamenti sessuali dei partecipanti, si è trattato semplicemente di un enorme assembramento di persone provenienti da moltissime parti del mondo le quali, dopo essersi contagiate, hanno portato il virus nei propri luoghi d'origine diffondendo l'epidemia a livello planetario (FIGURA 3).

Si è trattato quindi di un classico esempio di "evento di amplificazione"⁵, per il quale si sarebbero osservati uguali esiti nel caso in cui, invece di un "Gay pride", si fosse trattato di un evento di tutt'altra natura ma con pari numero di partecipanti, come ad esempio un motoraduno o un congresso di appartenenti a qualunque categoria professionale.

(5) In statistica ed epidemiologia, si definisce come "evento di amplificazione" qualunque evento in grado di portare a un veloce innalzamento dell'incidenza di un determinato fenomeno, nonché alla rapida diffusione di una determinata caratteristica nella popolazione. Nel caso specifico, la grande concentrazione di individui in un'area geografica molto ristretta, nonché la diffusa promiscuità sessuale verificatasi, hanno favorito la trasmissione di un agente patogeno infettivo, il virus *Monkeypox*, che generalmente si trasmette difficilmente da individuo a individuo. Ulteriore motivo di amplificazione e diffusione sul territorio, nel caso descritto, è stata la provenienza degli individui da pressoché tutto il mondo e il successivo rientro in patria che, unito al tempo di incubazione che ha reso l'infezione temporaneamente non evidente, ha condotto a un allargamento dell'epidemia a tutto il pianeta con conseguente trasformazione della stessa in pandemia.

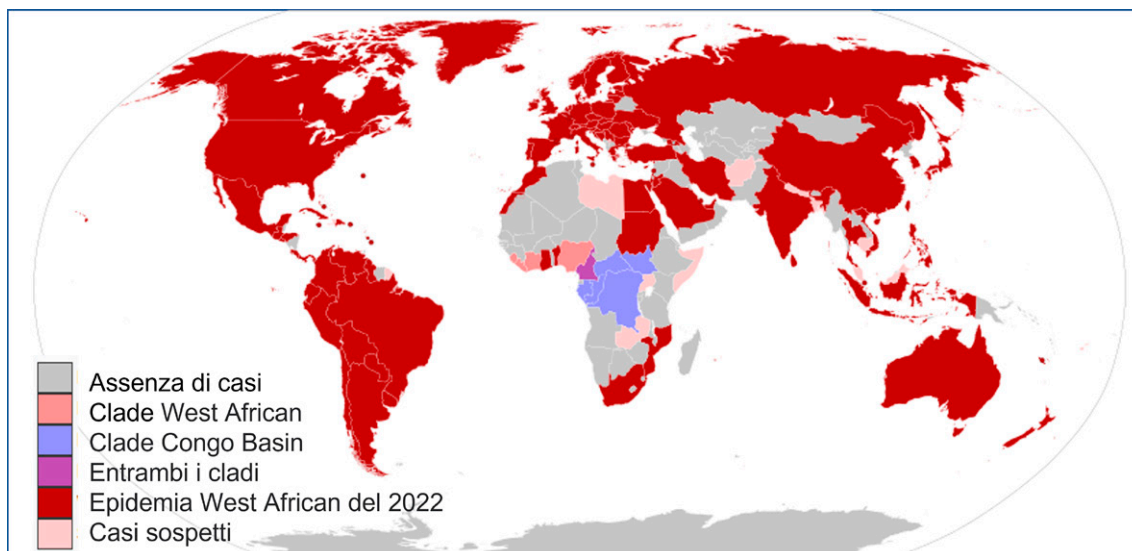


FIGURA 3

Diffusione mondiale del vaiolo delle scimmie per clade virale;
l'immagine è distribuita liberamente con licenza generica Creative Commons Attribution 2.0.

Detto ciò, riguardo gli eventi circostanziali che hanno sicuramente favorito sia la velocità iniziale di diffusione dell'epidemia che la peculiare sintomatologia osservata, diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che il ceppo virale causante l'evento del 2022-'23 è diverso geneticamente rispetto a tutti quelli precedentemente isolati e studiati. Sebbene la proposta, già menzionata nel presente articolo, di creare un terzo clade per il virus *Monkeypox* il quale si sarebbe andato ad aggiungere al I (*Congo Basin*) e al II (*West African*)⁽¹⁸⁾, sia stata successivamente molto ridimensionata, bisogna riconoscere che esiste una sostanziale variazione di sequenza fra i ceppi identificati negli anni '80 e '90 dello scorso secolo e quelli che, invece, sono stati isolati nei focolai epidemici più recenti, soprattutto nelle incursioni che il virus ha fatto al di fuori del continente africano. Poiché tale sostanziale differenza genetica non è sorta improvvisamente dal nulla ma (come sempre accade in natura) è stato un processo di diversificazione graduale, si sono potuti trovare fra i ceppi virali isolati più recentemente numerosi stadi intermedi; già nell'iniziale proposta di variazione della nomenclatura di Happi e colleghi, infatti, il clade II era stato suddiviso in due sottocladi, chiamati IIa e IIb, dei quali il secondo racchiudeva i genomi associati alle più recenti epidemie umane inclusa l'attuale che, come già visto, manifesta una sintomatologia abbastanza diversa rispetto a quella osservata durante le precedenti epidemie⁽¹⁸⁾.

Studi genetici successivi, hanno ulteriormente chiarito la situazione, evidenziando come le diverse epidemie che si sono verificate negli ultimi anni abbiano rimodellato il panorama genomico del sottoclade IIb, portando a una grande divergenza delle linee evolutive (A, A.1, A.1.1, A.1.2, B.1) sulla base di una scia di eventi evolutivi molecolari. È interessante notare che i ceppi circolanti dell'attuale epidemia rientrano nella linea B.1, una linea genetica a sé stante, con diverse differenze nelle regioni codificanti collegate a determinanti antigenici immunomodulatori e di riconoscimento dell'ospite i quali, molto probabilmente, potrebbero essere collegati a una maggiore affinità per l'ospite umano e una conseguente maggior capacità di trasmissione rispetto ai virus isolati in precedenza: tralasciando i dati tecnici infatti, l'attuale epidemia iniziata nel maggio del 2022, già nel dicembre del medesimo anno aveva causato ben 73284 casi nel solo Nord America (Stati Uniti e Canada)⁽³⁸⁾, denotando effettivamente una maggiore affinità per i recettori presenti nelle cellule dei nostri tessuti e una conseguente maggiore trasmissibilità.

Le manifestazioni cliniche, come già accennato, per alcuni aspetti sono nuove rispetto a quelle riscontrate nelle epidemie precedenti, in quanto la malattia si comporta attualmente come un'infezione a trasmissione principalmente sessuale che provoca mialgie, massiccia linfadenite, eruzioni cutanee pustolose monomorfe e spesso localizzate nelle aree

genitali e anali, nonché in generale un andamento abbastanza benigno della patologia, sebbene persista il rischio di complicazioni in popolazioni ad alto rischio quali gli immunocompromessi, i bambini piccoli, le donne in gravidanza e gli anziani.

La trasmissione della malattia da MPXV, tuttavia, oltre che per via sessuale, continua a verificarsi come già per i ceppi precedenti mediante contatto diretto con liquidi fisiologici di soggetti infetti, nonché mediante droplets o fomite, o ancora per via materno-fetale attraverso la placenta.

DA ZONOSI A MALATTIA INFETTIVA UMANA EMERGENTE

Particolarmente interessante è poter osservare questa pandemia da un punto di vista biologico-evolutivo, in quanto in essa si esemplifica il difficile cammino che, per fortuna, devono percorrere gli agenti patogeni degli animali prima di poter colpire in modo efficace la nostra specie, così come qualunque altra specie animale diversa da quella d'origine (*spillover*⁶).

Ho iniziato l'articolo scrivendo che quella da MPXV non è una malattia nuova per la nostra specie, essendo già ben nota persino per le proprie potenzialità evolutive nel 1979, quando il WHO ha decretato l'eradicazione planetaria del virus del vaiolo umano; d'altra parte, ciò non vuol dire che non sia ancora in pieno svolgimento il suo percorso evolutivo verso la nostra specie e che, storicamente, non ci sia stato un momento nel quale tale virus ancora non era in grado di colpire l'uomo. Sebbene il Papa *Variola major* sia ormai morto da tempo, infatti, non è detto che non se ne possa fare un altro e che non siano proprio gli stessi meccanismi evolutivi che hanno creato anche la nostra specie, a eleggerlo ⁽³⁹⁾.

Tutto parte dal concetto di nicchia evolutiva, ossia di quello spazio virtuale "occupato da una specie o da una popolazione all'interno del proprio habitat, inteso non come spazio fisico, ma come ruolo e funzioni che gli individui svolgono in un ecosistema, o anche come

il modo in cui una specie utilizza le risorse dell'habitat nel quale vive".

Da tale definizione, tratta testualmente dalla prestigiosissima enciclopedia Treccani, deriva la consapevolezza che il medesimo ambiente, per quanto piccolo e circoscritto lo si intenda, può racchiudere al proprio interno anche numerose nicchie evolutive diverse.

Si prenda ad esempio una piccola porzione di un qualsiasi giardino, la quale sicuramente potrà essere ben descritta dalla temperatura e dall'umidità medie, dal grado di radiazione solare giornaliera, dalla fauna e flora presenti, nonché da molti altri parametri facilmente identificabili.

Per quanto ridotto in estensione lo si possa intendere, questo ambiente si differenzierà in più nicchie evolutive a seconda che venga osservato di giorno oppure di notte, per quel che concerne le proprie risorse alimentari, o ancora sulla base di altri parametri di diversificazione che portino alla presenza alternativa e non competitiva di specie biologiche totalmente diverse, quali ad esempio uccellini che si nutrano di insetti piuttosto che di semi, o predatori che agiscano preferenzialmente con la luce diurna o durante la notte; in entrambi gli esempi citati, pur condividendo il medesimo ambiente, le specie animali prese in considerazione non sono affatto in competizione fra loro, sfruttando per la propria esistenza risorse completamente diverse e indipendenti fra loro.

Detto ciò, poiché anche una determinata specie animale o vegetale può a propria volta costituire l'ambiente vitale per altre specie (parassite, commensali o altro), considerando che l'obiettivo dell'evoluzione biologica attraverso la selezione naturale, è quello di portare ogni specie alla massima estensione possibile nel tempo (permanenza negli anni) e nello spazio, è evidente che qualora per un motivo qualsiasi una determinata nicchia evolutiva dovesse svuotarsi (la sparizione del virus *Variola major*), saranno gli stessi meccanismi biologico-evolutivi a portare gradualmente alla rioccupazione

⁽⁶⁾ Con il termine inglese *spillover*, si intende in ambito infettivologico il cosiddetto salto di specie, ossia l'acquisizione progressiva della capacità da parte di un determinato patogeno, di colpire oltre all'ospite originale anche un'altra specie totalmente diversa. Esempi molto evidenti di tale processo graduale, possono essere i Coronavirus (compreso SARS-CoV-2, agente del Covid-19), i quali generalmente sono ospiti dai pipistrelli, che diventano in grado di aggredire prima l'uomo e poi gli ermellini, oppure gli Influenzavirus A o B che, dall'essere comunemente presenti negli uccelli, diventano gli agenti patogeni alla base delle epidemie umane di influenza.

di tale spazio virtuale da parte della specie biologica più adatta e, verosimilmente, più simile a quella precedente (il virus più affine a quello ormai non più presente, come era ben evidente già nel 1979, era ed è per l'appunto *Monkeypox*).

Stabilito tale concetto basilare, vedremo ora finalmente come una malattia inizialmente riguardante soltanto gli animali e pertanto la veterinaria, possa gradualmente diventare prima una zoonosi⁷ e successivamente una malattia infettiva emergente umana⁸.

Tutto è basato sull'avvento di diverse mutazioni genetiche, del tutto casuali e in serie, le quali grazie al meccanismo della selezione naturale permettono a un organismo patogeno, originariamente adattato a un determinato ospite animale, di trasformarsi e adattarsi a un altro ospite il quale deve necessariamente trovarsi spesso a diretto contatto con il primo, o con suoi liquidi fisiologici o deiezioni; quest'ultima condizione deve essere soddisfatta in quanto, se non ci fosse frequente contiguità fra i due ospiti, non potrebbe funzionare correttamente il già menzionato meccanismo della selezione naturale.

In maggior dettaglio, gli stati di transizione da superare sono almeno tre: la zoonosi con l'uomo che costituisce il cosiddetto dead-end host in quanto non esiste la possibilità di trasmissione ad altri esseri umani (FIGURA 4, RIGHE 2, 3 E 5), la zoonosi caratterizzata da una non estesa e inefficiente capacità di trasmissione infettiva da individuo umano a individuo umano (FIGURA 4, RIGA 1) e, infine, l'acquisizione di una sempre più efficiente capacità di trasmissione da uomo a uomo che porta alla completa transizione da zoonosi a malattia infettiva emergente umana (FIGURA 4, RIGA 4).

Per vedere nella pratica come tutto ciò avvenga, torniamo con la fantasia al periodo fra il 1960 e il 1968, quando epidemiologicamente si sono registrati casi di vaiolo delle scimmie solo all'interno di colonie di primati non umani. Supponendo che effettivamente fosse impossibile il passaggio del virus *Monkeypox* dalle scimmie all'uomo come all'epoca si ipotizzava è evidente che, prima del 1970 quando è stato registrato in Repubblica Democratica del Congo il primo caso di vaiolo delle scimmie umano in un bambino di 9 anni, deve essere accaduto qualcosa che improvvisamente abbia permesso al virus *Monkeypox* di legarsi ai recettori molecolari presenti nelle cellule umane.

Cos'altro può essere avvenuto, se non una o più mutazioni genetiche che abbiano modificato la proteina virale che si legava al recettore cellulare delle scimmie, rendendolo capace di legare (sia pur con bassissima efficienza) anche i recettori umani? Poiché le mutazioni abbiamo già detto che sono casuali, prima che si verificasse quella giusta devono esserci state verosimilmente molte altre mutazioni che non avevano fornito alcun vantaggio selettivo, ma anche quando finalmente l'evento mutazionale o l'insieme di mutazioni potenzialmente vantaggiose si è verificato, se non ci fosse stato un essere umano vicino all'ospite animale portatore del virus mutato, la selezione naturale non avrebbe potuto conferire effettivamente a quest'ultimo alcun vantaggio.

Ciò perché, in assenza del recettore umano necessario per "provare" la funzionalità della nuova proteina virale mutata che vi si doveva legare, di fatto quest'ultima non avrebbe potuto mostrare la propria vantaggiosità permettendo la colonizzazione di una

(7) Le zoonosi, secondo la definizione che ne dà il WHO, sulla base della precedente definizione data nel 2001 dalla PAHO - Pan American Health Organization, sono costituite da "ogni malattia o infezione che sia naturalmente trasmissibile dagli animali vertebrati all'uomo". Esse possono essere causate indifferentemente da qualunque tipo di agente patogeno quali batteri, virus, funghi o parassiti; tuttavia, deve necessariamente esser presente l'elemento comune costituito dagli animali, i quali devono giocare un ruolo rilevante, o addirittura indispensabile, per il mantenimento di tali agenti patogeni nell'ambiente.

(8) La locuzione "emerging infectious diseases" è stata definita in un rapporto della National Academy of Medicine (NAM), la quale è una delle tre accademie che compongono le National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (in breve, le National Academies) negli Stati Uniti (40), racchiudendovi tutte le patologie infettive le cui incidenze sono andate aumentando in determinate aree del mondo o globalmente nell'ultimo ventennio del 20° secolo. Tra esse, possiamo trovare le malattie "nuove", cioè quelle causate da un agente patogeno precedentemente sconosciuto, nonché le malattie dovute alla diffusione in nuove aree di patogeni già noti o, ancora, le malattie nate dallo spillover verso la specie umana di agenti patogeni precedentemente isolabili solamente in specie animali, come starebbe accadendo per *Monkeypox*.

Da Borgese L. Epidemie e pandemie. La nascita delle nuove malattie infettive come frutto dei meccanismi evolutivi. Amazon Editrice (Roma, 2021).

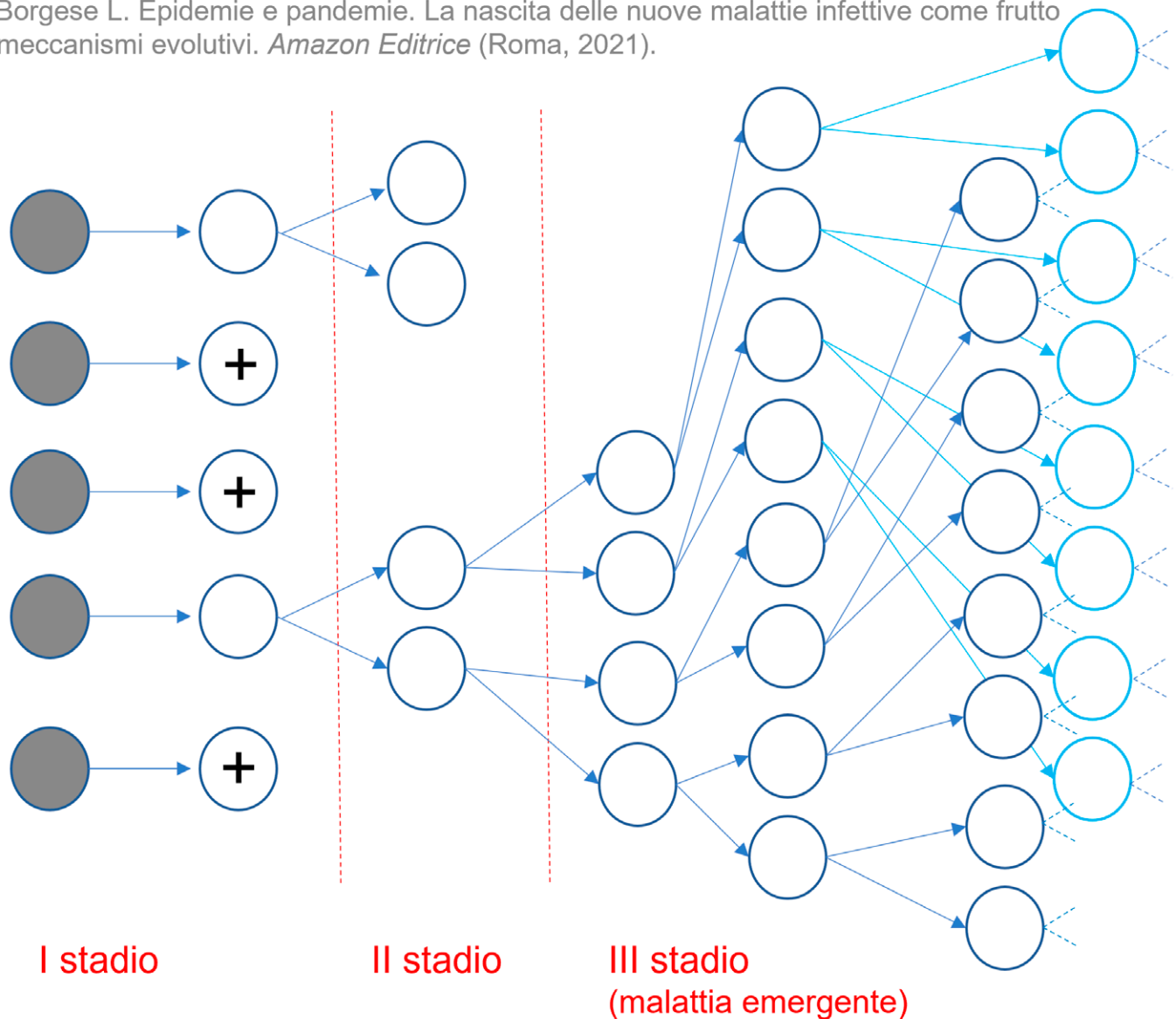


FIGURA 4

Stadi di transizione da zoonosi a malattia infettiva emergente umana.

nuova nicchia evolutiva e, anzi, sarebbe risultata svantaggiata rispetto alle proteine non mutate, in quanto meno adatta a legare i recettori dell'ospite di origine.

Quando si è verificata la difficile combinazione di corretto evento mutazionale, fra i tanti possibili dovuti al caso, e concomitanza del nuovo bersaglio molecolare in grado di permettere la colonizzazione del nuovo ambiente, il virus *Monkeypox* mutato è risultato in grado di infettare anche l'essere umano, ma certamente con un'efficienza estremamente bassa. La proteina mutata non era più in grado di legarsi perfettamente al recettore dell'animale d'origine, ma certamente non poteva aver già acquisito la perfetta

conformazione necessaria per legare nel modo più funzionale il recettore umano; quello descritto rappresenta il primo stato di transizione, per il quale il vaiolo delle scimmie è diventato una zoonosi, pur essendogli ancora impossibile la trasmissione da essere umano ad essere umano.

Per potersi trasmettere all'interno della nuova specie, a questo punto, il virus mutato non soltanto dovrà rendere il primo passaggio animale-uomo più frequente ed efficiente, ma dovrà anche assicurarsi una via di uscita dall'organismo umano e di diffusione nell'ambiente, indispensabile per poter colpire altri individui. Solo tale ambizioso obiettivo consentirà, alla proteina legante i recettori cellulari dell'ospite

umano, di svincolarsi completamente dalla necessità di potersi legare anche a quelli animali (sebbene con efficienza minore rispetto alla proteina non mutata), per poter permanere nell'ambiente e diffondersi in assenza di trasmissione interumana: in parole povere un vero e proprio salto nel buio, per il quale il virus deve rinunciare per sempre alla possibilità di diffondersi e permanere nell'ambiente esterno grazie al proprio ospite d'origine, scimmia o roditore che sia, per adattarsi sempre meglio al nuovo ospite – l'essere umano – che però al momento non gli dà alcuna garanzia di sopravvivenza e diffusione!

È qui che i due stadi (secondo e terzo) schematizzati in figura 2, corrispondenti all'acquisizione di una capacità inizialmente molto limitata di trasmissione da individuo umano a individuo umano, seguita poi dall'adattamento ottimale al nuovo ospite umano e quindi dall'effettiva transizione da zoonosi a malattia infettiva umana emergente, diventano in realtà un solo artificio didattico limitato ma necessario, atto a rappresentare una realtà che in natura è molto più complessa.

Il processo di progressiva emancipazione del virus dall'animale che ne permetteva la permanenza nell'ambiente verso la piena colonizzazione dell'organismo umano, portato avanti grazie a infinite mutazioni genetiche del tutto casuali, proseguirà in natura gradualmente e molto lentamente in quanto, la grandissima maggioranza delle variazioni genomiche, porterà a proteine non in grado di migliorare la fitness⁹ virale che saranno scartate inesorabilmente dai meccanismi della selezione naturale finché finalmente, sempre per caso, si troverà un nuovo equilibrio fra allontanamento dal primo ospite e avvicinamento al nuovo che permetterà una progressione adattativa, che si fisserà nella popolazione generale e costituirà il nuovo punto di partenza del processo, verso un ennesimo avvicendamento di mutazioni stocastiche e selezione naturale.

Tutto ciò lo abbiamo vissuto con il virus SARS-CoV-2, quando apprendevamo dai media di nuove varianti sempre più trasmissibili sebbene (fortunatamente!)

meno patogene, e lo stiamo storicamente vivendo con *Monkeypox*, sebbene quest'ultimo si trovi ancora molto più indietro rispetto al virus del COVID-19 nel proprio processo di adattamento alla nostra specie.

Arriverà mai a costituire una vera minaccia per la nostra specie come ha fatto molto recentemente l'appena citato coronavirus? Sebbene le attuali conoscenze ci rassicurino molto riguardo l'effettiva pericolosità del patogeno, in linea di principio non possiamo saperlo: il virus della rabbia, ad esempio, è fermo al primo stadio da decine di millenni, mentre spesso ci capita di sentire di virus influenzali del tutto nuovi in grado non soltanto di colpirci, ma anche di trasmettersi da individuo a individuo.

Quello che sappiamo e che, allo stato attuale, si tratta comunque di un virus con una prognosi nella maggioranza dei casi del tutto benigna, assolutamente non comparabile con quella che caratterizzava il suo parente stretto *Variola major*, il quale con la variante che ha causato la pandemia iniziata lo scorso anno, ha compiuto un ulteriore piccolo passo verso la nostra specie.

(9) Quello di fitness è un concetto che si trova alla base dei meccanismi evolutivi attraverso la selezione naturale: essa è definibile in genetica, come la misura della capacità e del successo riproduttivo di un individuo ben adattato al proprio ambiente.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO (1979). *The achievement of global eradication of smallpox. Final report of the global commission for the certification of smallpox eradication.* Geneva, Dec. 1979.
2. Doty JB, Malekani JM, Kalemba LN, et al. (2017). Assessing monkeypox virus prevalence in small mammals at the human animal interface in the Democratic Republic of the Congo. *Viruses* 9: 283.
3. Khodakevich L, Jezek Z, Kinzanzka K (1986). Isolation of monkeypox virus from wild squirrel infected in nature. *Lancet* 1: 98-99.
4. Radonić A, Metzger S, Dabrowski PW, et al. (2014). Fatal monkeypox in wild-living sooty mangabey, Côte d'Ivoire 2012. *Emerg Infect Dis* 20: 1009-1011.
5. Tiew MS, Harrigan RJ, Thomassen HA, Smith TB (2018). Ghosts of infections past: using archival samples to understand a century of monkeypox virus prevalence among host communities across space and time. *R Soc Open Sci* 5: 171089.
6. Reynolds MG, Doty JB, McCollum AM, Olson VA, Nakazawa Y (2019). Monkeypox re-emergence in Africa: a call to expand the concept and practice of One Health. *Expert Rev Anti Infect Ther* 17: 129-139.
7. Tesh RB, Watts DM, Sbrana E, Siirin M, Popov VL, Xiao SY (2004). Experimental infection of ground squirrels (*Spermophilus tridecemlineatus*) with monkeypox virus. *Emerg Infect Dis* 10: 1563-1567.
8. von Magnus P, Andersen EK, Petersen KB, Birch-Andersen A (1959). A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Pathol Microbiol Scand* 46: 156-176.
9. Ladnyj ID, Ziegler P, Kima E (1972). A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ* 46: 593-597.
10. Lourie B, Bingham PG, Evans HH, Foster SO, Nakano JH, Herrmann KL (1972). Human infection with monkeypox virus: laboratory investigation of six cases in West Africa. *Bull World Health Organ* 46: 633-639.
11. Chen N, Li G, Liszewski MK, et al. (2005). Virulence differences between monkeypox virus isolates from West Africa and the Congo Basin. *Virology* 340: 46-63.
12. Likos AM, Sammons SA, Olson VA, et al. (2005). A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol* 86: 2661-2672.
13. Yinka-Ogunleye A, Aruna O, Dalhat M, et al. (2019). Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis* 19: 872-879.
14. Jezek Z, Szczeniowski M, Paluku KM, Mutombo M (1987). Human monkeypox: clinical features of 282 patients. *J Infect Dis* 156: 293-298.
15. Nakoune E, Lampaert E, Ndjapou SG, et al. (2017). A nosocomial outbreak of human monkeypox in the Central African Republic. *Open Forum Infect Dis* 4: ofx168.
16. Di Giulio DB, Eckburg PB (2004). Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis* 4: 15-25.
17. WHO (2015). *World Health Organization Best Practices for the Naming of New Human Infectious Diseases.* May 2015.
18. Happi C, Adetifa I, Mbala P, et al. (2022). Urgent need for a non-discriminatory and nonstigmatizing nomenclature for monkeypox virus. *PLoS Biol* 20: e3001769. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PBIO.3001769>.
19. Borgese L, Marangi M, Meledandri G. *Ebola e gli altri Filoviridae. Storia naturale, descrizione, epidemiologia e clinica.* Alpes Italia Editrice (Roma, 2017).
20. McCollum AM, Damon IK (2014). Human monkeypox. *Clin Infect Dis* 58: 260-267.
21. Ogoina D, Izebewule JH, Ogunleye A, et al. (2019). The 2017 human monkeypox outbreak in Nigeria — report of outbreak experience and response in the Niger Delta University Teaching Hospital, Bayelsa State, Nigeria. *PLoS One* 14(4): e0214229.
22. Learned LA, Reynolds MG, Wasswa DW, et al. (2005). Extended interhuman transmission of monkeypox in a hospital community in the Republic of the Congo, 2003. *Am J Trop Med Hyg* 73: 428-434.
23. Rimoin AW, Kisalu N, Kebela-Ilunga B, Mukaba T, Wright LL, Formenty P, Wolfe ND, Loshima Shongo R, Tshioko F, Okitolonda E, Muyembe J-J, Ryder RW and Meyer H (2007). Endemic Human Monkeypox, Democratic Republic of Congo, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 13(6): 934-937.
24. Doshi RH, Guagliardo SAJ, Doty JB, et al. (2019). Epidemiologic and ecologic investigations of monkeypox, Likouala department, Republic of the Congo, 2017. *Emerg Infect Dis* 25: 281-289.
25. Berthet N, Nakoune E, Whist E, et al. (2011). Maculopapular lesions in the Central African Republic. *Lancet* 378: 1354.
26. Besombes C, Gonofio E, Konamna X, et al. (2019). Intrafamily transmission of monkeypox virus, Central African Republic, 2018. *Emerg Infect Dis* 25: 1602-1604.
27. Huhn GD, Bauer AM, Yorita K, et al. (2005). Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis* 41: 1742-1751.
28. Petersen E, Kantele A, Koopmans M, et al. (2019). Human monkeypox: epidemiologic and clinical characteristics, diagnosis, and prevention. *Infect Dis Clin North Am* 33: 1027-1043.
29. Gessain A, Nakoune E, Yazdanpanah Y (2022). Monkeypox. *N. Engl. J Med* 387(19): 1783-1793.
30. Jezek Z, and F. Fenner (1988). *Human monkeypox. Monogr. Virol.* 17: 1-140.
31. Jezek Z., B. Grab, K. M. Paluku, and M. V. Szczeniowski (1988). Human monkeypox: disease pattern, incidence and attack rates in a rural area of northern Zaire. *Trop. Geogr. Med.* 40: 73-83.
32. Hutin YJ, Williams RJ, Malfait P, et al. (2001). Outbreak of human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 1996 to 1997. *Emerg Infect Dis* 7: 434-438.
33. Karem KL, Reynolds M, Hughes C, Braden Z, Nigam P, Crotty S, Glidewell J, Ahmed R, Amara R, and Damon IK (2007). Monkeypox-Induced Immunity and Failure of Childhood Smallpox Vaccination To Provide Complete Protection. *Clin. Vaccine Immunol* 14(10): 1318-1327.
34. Rimoin AW, Kisalu N, Kebela-Ilunga B, et al. (2007). Endemic human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 2001-2004. *Emerg Infect Dis* 13: 934-937.
35. Hughes CM, Liu L, Davidson WB, et al. (2020). A tale of two viruses: coinfections of monkeypox and varicella zoster virus in the Democratic Republic of Congo. *Am J Trop Med Hyg* 104: 604-611.
36. Wallau GL, Maciel-de-Freitas R, Schmidt-Chanasit J (2022). An unfolding monkeypox outbreak in Europe and beyond. *Military Medical Research* 9: 31-32. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00394-z>.
37. Kluge H, Ammon A (2022). Monkeypox in Europe and beyond – tackling a neglected disease together. *Euro Surveill.* 27(24): pii=2200482. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200482>.
38. Luna N, Muñoz M, Bonilla-Aldana DK, Patiño LH, Kasminskaya Y, Paniz-Mondolfi A, Ramírez JD. Monkeypox virus (MPXV) genomics: A mutational and phylogenomic analyses of B.1 lineages. *Travel Med Infect Dis.* 52: 102551. doi: 10.1016/j.tmaid.2023.102551.
39. Borgese L. *Epidemie e pandemie. La nascita delle nuove malattie infettive come frutto dei meccanismi evolutivi.* Amazon Editrice (Roma, 2021).
40. Institute of Medicine (US) Committee on Emerging Microbial Threats to Health in the 21st Century; Editors: Mark S. Smolinski, Margaret A. Hamburg, and Joshua Lederberg (2003). *Microbial Threats to Health. Emergence, Detection, and Response.* Washington (DC): National Academies Press (US). ISBN-10: 0-309-08864-X ISBN-10: 0-309-50730-8.