

Parole chiave:

malaria,
plasmodium,
chinino

 Giuseppe Luzi ¹

NON DIMENTICHIAMO ANGELO CELLI: SCIENZIATO CONTRO LA MALARIA E UOMO CONTRO LA POVERTÀ

Malaria deriva da un termine medioevale della lingua italiana in riferimento all'aria cattiva (*mal aria*) che veniva ritenuta la causa della malattia conseguente a miasmi liberati da zone paludose. Malaria è stata anche definita, per questo motivo, paludismo. Si tratta di una parassitosi provocata da protozoi del genere *Plasmodium*.

Fra le varie specie di parassita *Plasmodium*, quattro sono le più diffuse.

I vettori sono zanzare del genere *Anopheles*.

Il quadro clinico è quello di una malattia febbrile acuta che si manifesta con segni di gravità diversa a seconda della specie infettante. E' una malattia antichissima.

Documenti assiri, cinesi, indiani descrivono forme morbose coerenti con la clinica della malaria.

Nella tradizione medica Ayurveda sono riportati quadri patologici correlati a punture di insetti.

Nel periodo neolitico si diffuse verosimilmente per le mutazioni climatiche e le conseguenti migrazioni che furono all'origine di insediamenti in zone temperate fertili. Esiste una copiosa letteratura sulla diffusione della malaria e le implicazioni che ne derivarono per la qualità della vita.

Per esempio Erodoto descrive una sorta di zanzariera (reti dei pescatori?) con la quale gli abitanti si difendevano dalle punture (Egitto).

Una descrizione abbastanza accurata della "possibile" malaria viene anche da Ippocrate, nel V secolo a.C. In Europa e in Italia in particolare la lotta alla malattia e alla sua diffusione è stato un capitolo importante nella nostra storia della medicina, sia per le strette implicazioni sanitarie sia per le significative implicazioni socio-economiche.

Le forme cliniche della malaria vengono associate a vari plasmodi:

P. vivax, *P. ovale* → febbre terzana benigna

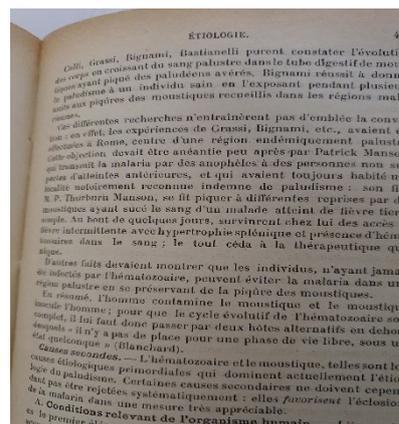
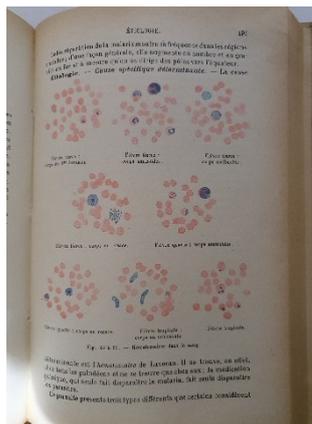
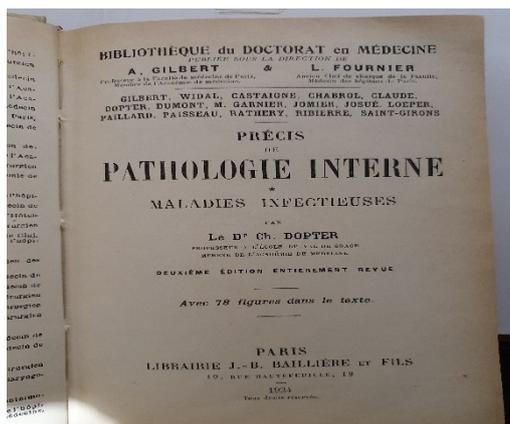
P. malariae → febbre quartana

P. falciparum → febbre terzana maligna, potenzialmente mortale.

I plasmodi hanno una fase asessuata nell'uomo (ospite intermedio) e una fase sessuata (nella zanzara *Anopheles*), che è l'ospite definitivo.

Esistono oltre 400 specie di *Anopheles* (circa 60 vettori di *Plasmodium* spp). Come in tutti gli insetti il ciclo biologico è temperatura dipendente (per esempio, a 25°C può concludersi in una settimana). Soltanto le femmine pungono per garantirsi l'apporto proteico necessario.

Oltre ai quattro plasmodi conosciuti, si è aggiunta successivamente una quinta specie, il *P. knowlesi*, morfologicamente simile a *P. malariae*, presente in varie aree del Sud-est asiatico e responsabile della malaria di alcune scimmie arboricole di foresta e presente in numerosi focolai umani.



◀ In questo testo di malattie infettive pubblicato in Francia nel 1924 è possibile leggere come 4 ricercatori italiani siano citati "insieme" per il loro lavoro sulla malaria

L'identificazione dei plasmodi quali causa della malaria, la comprensione del loro ciclo biologico e l'introduzione di una possibile terapia sono uno dei capitoli più entusiasmanti nella storia della medicina ⁽¹⁾, sia per le implicazioni sulla salute dell'uomo sia per l'impegno delle varie istituzioni che sono state attivate al fine di contenere una patologia ampiamente diffusa nell'ambiente e difficile da gestire per la natura stessa della contagiosità.

In questo percorso di conoscenza si collocano le ricerche di alcuni scienziati che contribuirono a costruire le fondamenta necessarie al contenimento di una parassitosi che ancora ai nostri giorni miete numerose vittime in diverse parti del pianeta.

Un ufficiale medico francese, Alphonse Laveran (1845–1922), nel novembre del 1880 identificò alcuni corpuscoli dotati di filamenti mobili che vennero successivamente analizzati con ulteriori ricerche, fino alla descrizione della *Oscillaria malariae*, in un secondo tempo rinominata *Plasmodium*. Questa scoperta fu la dimostrazione che i protozoi potevano essere causa di malattia, confermando la teoria germinale.

Il lavoro di Laveran si estese poi alla malattia del sonno, dei tripanosomi e altre patologie. Nel 1907 gli venne attribuito il premio Nobel per la Fisiologia o Medicina.

Ma già cinque anni prima, nel 1902, un altro medico, il britannico Ronald Ross (1857–1932) era stato insignito del premio Nobel per la scoperta del parassita della malaria aviaria nella zanzara *Culex* e altri meriti.

Un contributo altrettanto valido venne, nelle ricerche sul ruolo del parassita, del ciclo biologico e della via di trasmissione, dalla scuola italiana, grazie ad alcuni nomi che sono ben noti nella storia della medicina: Ettore Marchiafava (1847-1935), Amico Bignami (1862-1929), Giovanni Battista Grassi (1854-1925), Guido Baccelli (1832-1916), Giuseppe Bastianelli (1862-1959), Camillo Golgi (1843-1926), Angelo Celli (1857-1914).

Le ricerche e gli specifici contributi allo studio della malaria si intrecciarono grazie a feconde collaborazioni, ma anche nell'ambito di accessi contrasti, come sempre accade quando si scontrano forti personalità su argomenti critici, la cui evoluzione può essere determinante per la difesa della salute.

Tra le numerose scoperte possiamo citare, quale possibile esempio, come Marchiafava, insieme a Angelo Celli, riuscisse ad osservare il protozoo scoperto da Alphonse Laveran su diversi malarici italiani, riconoscendo i vari stadi del ciclo di sviluppo, e attribuendo al parassita il nome generico di *Plasmodium*.

Un'altrettanto valida collaborazione portò Celli e lo stesso Marchiafava a identificare il meningococco quale causa della meningite batterica.

Nel 1898 insieme a Giovanni Battista Grassi, Giuseppe Bastianelli, sperimentò su uomini sani le punture di zanzare infette, e osservò lo sviluppo dei parassiti di malaria umana nella zanzara di tipo *Anopheles*.

Nell'ottobre del 1898 Grassi identificò l'*Anopheles claviger* come vettore malarico e conseguentemente fu il primo a fornire una prova sperimentale che solo le specie del genere *Anopheles* sono vettrici di malaria.

Il celebre Ronald Ross ebbe un duro scontro con il nostro Giovanni Battista Grassi per la priorità sulla scoperta delle cause della malaria e la rivalità raggiunse livelli alquanto elevati quando il premio Nobel fu conferito a Ross ⁽²⁾.

Scriva Gilberto Corbellini [prof. ordinario di Storia della Medicina presso la "Sapienza", Università di Roma] nel suo articolo *La lotta alla malaria in Italia: conflitti scientifici e politica istituzionale*, pubblicato su "Medicina nei secoli arte e scienza" [Journal of History of Medicine [2006; 18/1: 75-96]:

"Un'attenzione generale e particolare per i progressi compiuti dagli studiosi italiani nella ricerca delle cause della malattia si manifestò a partire dagli studi che consentirono a Ettore Marchiafava e Angelo Celli, lavorando negli anni 1884-85 nell'ambito della scuola anatomopatologica romana guidata da Corrado Tommasi Crudeli, di confermare le osservazioni di Alphonse Laveran circa le caratteristiche morfologiche dell'agente eziologico della malaria.

Gli studiosi stabilirono che si trattava di un protozoo parassita cui diedero il nome di Plasmodium.

Tra la fine del 1885 e i primi mesi del 1886, Camillo Golgi, lavorando ad Abbiategrosso, scopriva che gli accessi febbrili malarici erano dovuti alla liberazione del parassita nel sangue al termine della fase di "segmentazione". e che le diverse periodicità delle febbri intermittenti dipendevano dall'esistenza di specie differenti di parassiti, con cicli di sviluppo diversi.

*Golgi caratterizzò il parassita della malaria quartana (*Plasmodium malariae*) e quello della terzana primaverile (*Plasmodium vivax*), mentre l'agente della malaria grave ovvero delle febbri estivo-autunnali, che causavano migliaia di vittime nel Lazio e nell'Italia meridionale e insulare, fu descritto alla fine del 1889 da Pietro Canalis, Marchiafava e Celli.*

La descrizione morfologica delle diverse specie di parassiti malarici consentì quindi di correlare,

sperimentalmente, la clinica e la patologia della malaria allo sviluppo del parassita nel sangue e alla sua dislocazione negli organi interni: anche questi problemi furono affrontati e in larga parte chiariti attraverso gli studi condotti dalla scuola clinica romana di Guido Baccelli e dal classico studio di Marchiafava e Amico Bignami del 1892 sulle febbri estivo-autunnali."



Fotografia della immagine nel testo di Dobson MJ *The malariology centenary* *Parassitologia* 1999; 41: 22-32

ANGELO CELLI

Una personalità di particolare interesse, non solo per i contributi scientifici forniti ma anche per l'impegno sociale profuso nella lotta alla malaria è stata quella di Angelo Celli, figura di scienziato e intellettuale (forse) meno conosciuta ai "non addetti ai lavori" rispetto ad altri studiosi e ricercatori che si impegnarono in questo settore tra la fine del XIX secolo e i primi anni del XX.

Nato a Cagli, nelle Marche, era di modeste condizioni economiche e rimase ben presto orfano.

Fu l'Istituto dei Piceni ad aiutarlo nei suoi studi, con una borsa di studio.

Dopo essersi laureato a Roma trascorse una breve periodo a Monaco. Ritornò poi di nuovo a Roma nel 1883, lavorando presso l'Istituto di Igiene.

Gli studi di microbiologia lo portarono ad interessarsi di vari argomenti, ma la chiave di volta del suo impegno furono le ricerche sulla malaria. Nominato professore straordinario all'Università di Palermo nel 1886, successivamente trasferito nella capitale, divenne poi professore ordinario di Igiene. Instancabile ricercatore e direttamente interessato alle implicazioni sociali delle patologie infettive fu di stimolo per diverse iniziative culturali e di intervento nel territorio (nel 1890 fondò la Società di igiene e medicina tropicale, e nel 1898 - con G. Fortunato e L. Franchetti - la Società per gli studi sulla malaria).

Di grande valore il personale impegno per la profilassi della malaria, allora estesamente diffusa nell'Agro Romano.

Il suo fu in realtà un vero approccio di tipo "sperimentale", che in qualche modo anticipò metodi di prevenzione analoghi, utili per il futuro e non solo in Italia.

Oggi sembra quasi banale, in tempo di mascherine anti SARS-CoV-2, ma Celli dimostrò che si poteva limitare la diffusione del contagio con opportune e semplici difese dalle zanzare e, in particolare, educando i residenti in aree a rischio a non uscire dalle proprie abitazioni in certe ore della giornata (di solito tra il tramonto e l'alba, fase di maggiore attività dell'anofele).

Ovviamente la difesa dalle zanzare non eliminava il rischio di contagiarsi, anche se furono dimostrati buoni successi. Il passo successivo sarebbe stato l'approccio terapeutico. Di particolare interesse gli studi sull'impiego del chinino (*La lotta contro la malaria in Italia, in Ann. di medicina navale, XIII [1907], pp. 585-605*).

Il chinino, è un ben noto alcaloide naturale ricavato dalla corteccia della pianta andina Cinchona.

Il nome deriva dalla parola inca usata per la corteccia dell'albero cinchona. E' un farmaco efficace contro le quattro specie del plasmodium (schizonticida del sangue), ma non agisce sulla fase eso-eritrocita.

E' attivo su tutte le specie di plasmodio, ma ai nostri giorni si usa praticamente solo per la terapia dei ceppi di *P.falciparum* resistenti alla cloroquina.

Eletto alla Camera dei deputati del Regno d'Italia nel 1892, Celli fu presente in sei legislature,

impegnandosi a tutto campo per favorire la lotta alla malaria con opportune leggi da concretizzare nell'azione sul campo. In quegli anni venne istituito presso il Ministero delle Finanze l'Azienda del chinino di Stato, che aveva la finalità di diffondere il farmaco cercando di limitare i possibili abusi e/o le speculazioni che sempre sono prevedibili in queste circostanze. Una legge del 1901 consentiva di fornire gratuitamente il chinino nelle zone malariche, in particolare dove vivevano i contadini in disagiate condizioni economiche.



In una recente pubblicazione⁽³⁾ il paleopatologo F.M. Galassi scrive: *"curare" significa restituire a uno stato di salute, se non identico almeno in parte comparabile a quello precedente la malattia che l'ha intaccato, un paziente che è stato colpito da una condizione patologica e che ha ormai sviluppato un quadro clinico meritevole dell'attenzione dei sanitari.*

In questo caso bisogna agire per porre rimedio a un danno che si è già instaurato e manifestato.

Al contrario in medicina "prevenire" significa anticipare la malattia e la sua manifestazione clinica, mettendo le persone in condizione di non contrarla; sia tenendole lontano da essa (distanziamento sociale e quarantena), sia mettendole in grado di sviluppare quelle difese immunitarie capaci di sconfiggere il nemico al primo contatto diretto (vaccinazioni).

Galassi si riferisce nel suo pregevole libro allo studio delle malattie virali in particolare, ma non solo, ricordandoci come si dimentichi spesso il lavoro e la fatica e il sacrificio (anche della vita) degli scienziati che hanno fornito le basi della nostra conoscenza attuale. Ma proprio questa citazione offre uno spunto ulteriore per tornare al lavoro di Celli.

Consapevole dello stato di indigenza economica e sociale degli abitanti dell'Agro pontino era necessario,

affinchè la legge contro la malaria vedesse il proprio dispiegarsi concreto, che si imponesse una finalità informativa ed educativa al fine di pre-venire e/o limitare la diffusione dei plasmodi.

Era necessario organizzare una scuola per diffondere i principi di un'adeguata educazione all'igiene.

Celli aveva ben chiaro come la lotta sul campo non si potesse limitare agli aspetti scientifici, ma doveva essere collocata nel contesto del duro problema economico, sociale e politico di quegli anni.

Ad inquadrare molto bene la figura di Angelo Celli da questo punto di vista è una breve nota di Luigi Minardi: *“Il nome di Angelo Celli, politicamente repubblicano, economicamente socialista, alieno da ogni dogmatismo intransigente, può ben figurare nella galleria di intellettuali che nella seconda metà dell'Ottocento fecero grande - di una grandezza non sempre riconosciuta - la scienza italiana. Di questo medico marchigiano, definito “il più insigne degli igienisti” del XIX secolo si è andata a poco a poco affievolendo la memoria. Eppure Angelo Celli è una figura singolare, un personaggio che seppe unire in maniera esemplare il rigore scientifico con l'impegno civile e democratico. L'altro aspetto peculiare della personalità di quest'uomo è la sua dimensione politica e, per certi versi, la sua visione ampia ed anticipatrice dei problemi sociali ed economici in un'Italia che stava vivendo la fase più difficile e tumultuosa del secolo che volgeva alla fine”* ⁽⁴⁾.

Il problema malarico era un punto critico della questione sociale, essendo strettamente correlato alla natura del latifondo e alle condizioni lavorative e delle abitazioni dove i contadini conducevano una vita ai limiti della sopravvivenza.

Ma il latifondo non era soltanto un problema sociale, era per sua natura, l'ostacolo principale presente per ogni intervento mirato alla bonifica agraria e al miglioramento delle condizioni igieniche.

Nell' Agro romano le scuole comunali erano in numero limitato, e i locali presi in affitto risultavano inadatti con arredamenti antiquati e in cattivo stato. In generale l'obbligo scolastico non era rispettato dagli agricoltori (non dobbiamo dimenticare la stanchezza fisica dei lunghi orari di lavoro, le distanze da percorrere e, appunto, la malaria) e il

ruolo dei proprietari terrieri era sostanzialmente indifferente.

Quando vogliamo evidenziare l'impegno di Celli nell'azione antimalarica, dobbiamo affiancargli una figura di donna eccezionale, moglie e collaboratrice: Anna Fraenzel.

Anna era nata in Germania da una famiglia della borghesia ebraica nella quali troviamo il nonno materno Ludwig Traube e il padre Oscar, entrambi noti medici. Non potendo studiare per diventare medico a causa di sopraggiunti problemi economici, si impegnò come infermiera ed ebbe modo di conoscere Angelo Celli quando risiedeva per studio in Germania. Divenuta successivamente sua moglie, nonostante circa 20 anni di differenza tra i due, fu operativa e personalmente impegnata nel controllo della malaria nell'Agro romano [sembra che il regalo di matrimonio di Angelo per la sua sposa consistesse in una bicicletta per le loro passeggiate (anche di lavoro)].

La battaglia di Angelo Celli con Anna Fraenzel inizia all'inizio del XX secolo proprio nel territorio dell'Agro romano ⁽⁵⁾. Allo scienziato si affiancarono figure note tra gli intellettuali del tempo e tra questi la celebre Sibilla Aleramo.

Viene messo in atto un programma “sul campo” con interventi quotidiani nei territori disagiati, per implementare un percorso educativo e assistenziale. Nel 1904 Anna ha l'idea di istituire scuole festive per i contadini (i così detti “guitti”). La prima scuola fu aperta nel 1907 nella località di Lunghezza.

Dobbiamo arrivare al biennio 1912-1914 perchè venisse costruita la prima scuola in muratura. Nel 1913 è assegnata ad Anna Celli la medaglia d'oro dal Ministro della Pubblica Istruzione.

Dopo la morte del marito, nel 1914, Anna continuò il suo impegno nella lotta contro la malaria, collaborando con varie istituzioni, tra le quali la Croce Rossa. Si occupò anche di pubblicare i lavori e la documentazione storica relativa all'impegnativa attività condivisa con Angelo. Morì a Roma nel 1958.

Alcune iniziative nel corso degli anni hanno dato il giusto riconoscimento alla figura di Angelo Celli

[la *Fondazione* Angelo Celli per una Cultura della Salute, con sede in Perugia, è stata istituita il 10 luglio 1987. Su proposta del Ministro della Sanità ne è stata riconosciuta la personalità giuridica e approvato lo *Statuto* con decreto del Presidente della Repubblica del 18 aprile 1989 (pubblicato nella “Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana” del 9 giugno 1989, serie generale, n. 133, p. 23].

Sembra doveroso ricordare anche l'encomiabile impegno del *Centro Studi Marche* [Ce-S.Ma.] “Giuseppe Giunchi” [la cui sede attuale è in Roma, presso il Pio Sodalizio dei Piceni], fondato dall'infettivologo prof. Giuseppe Giunchi [del quale ha assunto il nome], dapprima professore ordinario di Malattie infettive e poi direttore della Cattedra di Medicina Interna nell'Università di Roma “La Sapienza”, istituzione che ha organizzato in più occasioni incontri e convegni dedicati ai grandi marchigiani e tra i primi in ricordo della figura di Angelo Celli.

Angelo Celli non era certo persona avveza all'encomio agiografico, ma le poche righe scritte da Giovanni Spadolini alla presentazione del libro di Stefano Orazi ⁽⁵⁾ sono un degno compendio: “In una società che è troppo spesso caratterizzata dalle vene di un egoismo illimitato e non attende più il richiamo del dovere, l' esempio di Angelo Celli, ispirato ai valori dell' *humanitas mazziniana*, ci è di stimolo e di rinnovata fiducia per richiamare le giovani generazioni ai dati vincolanti dell'interesse comune, nella direzione che il grande medico marchigiano ci ha indicato:”consacrare l'attività individuale alla redenzione di tanti infelici”.

BIBLIOGRAFIA

1. Francis EG Cox: *History of the discovery of the malaria parasites and their vectors*. *Parasites & Vectors* 2010; (3:5): 1-9.
2. *Papes from The Malariology centenary conference - Accademia nazionale dei lincei roma 16-19 nov. 1998* [Parassitologia vol 41, No 1-3; sept. 1999] Lombardo editore, Roma.
3. F.M. Galassi - *Uomini e microbi: l'eterna battaglia*. *Espress-Edizioni*, 2021 Torino.
4. *Quaderni del Consiglio Regionale delle Marche - Introduzione di Luigi Minardi al testo di Gianpaolo Feligioni Angelo Celli medico e deputato: dalla malaria all'agitazione pro Marche, Umbria e Lazio in Quaderni del consiglio regionale delle marche Anno VI - N.35 - luglio 2001*.
5. *Stefano Orazi - Angelo Celli (1857-1914)* Bulzoni Editore, 1993 - Roma.