GIUSEPPE VICARI *

Il controllo delle malattie infettive **

Un giudizio obiettivo sull'attività di controllo delle malattie infettive svolta dall'Istituto Superiore di Sanità nel periodo compreso tra il 1934 e il 1961 sotto la direzione del Prof. Domenico Marotta non può prescindere dal contesto scientifico, politico e legislativo dell'epoca. Ad una analisi storica, i primi due aspetti mostrano profondi cambiamenti nel tempo, mentre l'aspetto legislativo, pur evolvendo, denota una certa continuità di approccio derivato dalla prima legge per la tutela dell'Igiene e della Sanità Pubblica, approvata dal Parlamento nel 1888, e basato su una Medicina sociale al servizio di una fascia sempre più larga, in un primo tempo della popolazione lavorativa e, successivamente, di tutta la popolazione. Il Testo Unico delle Leggi sanitarie, entrato in vigore nel 1934, risente di questa filosofia legislativa e rappresenta tuttora un esempio di buona legislazione sanitaria.

Il periodo storico della direzione del prof. Domenico Marotta, a cavallo della seconda guerra mondiale è certamente stato uno dei più difficili della storia del nostro Paese, passato dalla dittatura fascista, attraverso la guerra, l'occupazione nazista e la guerra civile, l'occupazione alleata e la ricostruzione, ad una democrazia di tipo occidentale. La direzione del Prof. Marotta si caratterizza per la creazione e la stabilizzazione dell'Istituto Superiore di Sanità (I.S.S.) nel periodo ante guerra, per una attività ridotta nel periodo della guerra e per l'espressione del massimo delle sue potenzialità nel periodo successivo alla guerra.

La Medicina, ed in particolare lo studio delle malattie infettive, sono ancora nel periodo ante guerra sotto l'influenza della svolta iniziata nell'ultimo ventennio dell'Ottocento con l'età delle grandi scoperte batteriologiche. Le grandi epidemie di colera, di tifo e di altre malattie batteriche a trasmissione oro-fecale sono un

* Già Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità. Indirizzo privato: Via Principessa Clotilde 5, 00196 Roma.

** Relazione presentata al Convegno in onore di «Domenico Marotta, nel 25° anniversario della morte» (Roma, 9 luglio 1999).

ricordo del passato e, anche se alcune di esse, quali il tifo, non sono del tutto scomparse, sono state limitate dallo sviluppo delle misure igieniche e dalle grandi opere di ingegneria idraulica e sanitarie messe in atto dal governo fascista. Altre malattie, quali la tubercolosi, sono ancora un flagello nazionale; la lotta contro tale malattia veniva all'epoca organizzata sotto la giurisdizione dell'Istituto Nazionale della Previdenza Sociale, con la sua rete di consorzi antitubercolari e di moderni sanatori, di cui l'Istituto Forlanini di Roma rappresentava un modello di istituzione scientifica e clinica di livello internazionale. La difterite era endemica con sporadici episodi epidemici, ma era praticamente dominata, quanto meno per la sua mortalità, a seguito dell'impiego del siero antidifterico già dall'inizio degli anni trenta e della successiva introduzione della vaccinazione obbligatoria nel 1938. Il controllo di queste malattie era basato fondamentalmente sul riconoscimento diagnostico degli agenti microbici ed era caratterizzato, tranne che per poche eccezioni, quali ad es. la sifilide, la difterite e alcune infezioni sensibili ai sulfamidici, dalla mancanza di trattamenti terapeutici. Tra le scoperte relative agli agenti eziologici delle malattie infettive e l'instaurazione di una terapia farmacologica specifica passeranno più di 50 anni, interrotti dalla messa a punto di un numero limitato di farmaci, quali il chinino, attivo contro la malaria, gli arsenobenzoli, attivi contro la sifilide, e i sulfamidici, attivi contro alcune infezioni batteriche ed introdotti alla fine degli anni trenta. È solo con l'avvento della penicillina, scoperta nel 1929, ma messa a punto negli anni di guerra e resa disponibile commercialmente solo nel dopoguerra, che inizia la rivoluzione terapeutica, che renderà possibile la guarigione di malattie infettive di origine batterica, quali l'endocardite, la polmonite, la meningite, la setticemia, la blenorragia, la sifilide. Subito dopo, nel 1943, la scoperta della streptomicina renderà possibile la guarigione della tubercolosi. La scoperta degli antibiotici, oltre ad avere ovvii riflessi sulla terapia, darà un profondo impulso alla tecnologia delle fermentazioni batteriche e alla genetica batterica, nonché alla chimica microbiologica, antesignane delle attuali biotecnologie. L'Istituto sarà attore rilevante in questo campo con la costituzione del Centro Internazionale di Chimica Microbiologia e dell'impianto pilota per la produzione di antibiotici.

Nel campo delle malattie virali la situazione è ancora meno progredita. Il riconoscimento diagnostico delle malattie ad eziologia virale avviene prevalentemente solo a livello clinico. L'isolamento e la propagazione dei virus vengono effettuati in modelli animali suscettibili all'infezione sperimentale, come nel caso del vaiolo e della rabbia, e il loro riconoscimento viene effettuato con tecniche istologiche. Non esistono tecniche di isolamento e di propagazione dei virus su colture cellulari, che verranno messe a punto solo nella seconda metà degli anni quaranta e che renderanno possibile la seconda generazione di vaccini virali, dopo la prima generazione del vaccino antivaioloso e del vaccino antirabbico, rappresentata dal vaccino antipoliomielitico e dal vaccino antinfluenzale e, in un tempo successivo, dai vaccini antimorbilloso, antirosolia e antiparotite.

Le grandi epidemie virali del XX secolo sono state rappresentate nei primi 60 anni dalla poliomielite e dall'influenza, nella seconda metà del secolo dalle epatiti e dall'AIDS. Si tratta di malattie gravi, caratterizzate da un elevato tasso di mortalità e, spesso da sequele invalidanti, come le lesioni motorie prodotte dalla poliomielite, o comunque gravi, quali la cirrosi epatica ed il cancro epatico, nel caso dell'epatite. Il periodo della direzione del Prof. Marotta è stato l'epoca della poliomielite e dell'influenza. Nel biennio 1957-58 esplose una epidemia influenzale, l'«asiatica», causata da un sottotipo (H2) del virus A, fortunatamente meno maligna della precedente grande epidemia del 1919-19, la «spagnola». La poliomielite è una malattia nota sin dal 1840, quando il clinico ortopedico tedesco Jakob Heine la identificò per primo e, successivamente, nel 1881, il pediatra svedese Oskar Medin la descrisse. Il medico austriaco Karl Landsteiner ne dimostrò la trasmissibilità nel modello sperimentale della scimmia e quindi la natura infettiva. Nel 1946 John Franklin Enders, con i suoi collaboratori Thomas Uckle Weller e Frederick Chapman all'Università di Harvard riuscì a coltivare il virus in colture cellulari umane. Per la loro scoperta questi tre ricercatori Americani ottennero il premio Nobel nel 1954. La loro scoperta rappresentò la base per la messa a punto dei vaccini antipoliomielitici, quello inattivato ad opera di Jonas Edward Salk nel 1953 e quello attenuato ad opera di Albert Bruce Sabin nel 1955. Il primo verrà approvato negli U.S.A. nel 1955, a seguito di una sperimentazione clinica su larga scala effettuata negli U.S.A., in Canada e Finlandia, mentre il secondo verrà approvato inizialmente nella Unione Sovietica, nel 1959, a seguito di una larga sperimentazione sulla popolazione dello stesso Paese, e, successivamente, nel 1960 negli U.S.A.

In ambedue i casi l'Istituto non è stato spettatore e grande merito del Direttore Marotta è stato quello di dare grande impulso allo sviluppo della Virologia, che ha reso possibile la vaccinazione di massa contro la poliomielite e la vaccinazione antiinfluenzale dei soggetti a rischio. Il reparto di Virologia operante nell'ambito del Laboratorio di Microbiologia trae origine da due ricercatori. Brenno Babudieri e Italo Archetti, già operanti negli anni di guerra nel campo del dermotifo, causato da *Rickettsia prowazeki*, con la messa a punto di un vaccino. Ad opera di questi due ricercatori, nel 1949 veniva isolato il virus influenzale della concomitante epidemia. Nel 1955, Italo Archetti parteciperà a Salisbury, in Inghilterra, al primo esperimento di vaccinazione antinfluenzale.

Per quanto riguarda la poliomielite, già nel 1954 il reparto è attrezzato ed operante nel campo dei virus della poliomielite e di altri virus coltivabili in colture cellulari e l'Istituto viene dotato di uno stabulario per le scimmie. Viene inoltre sviluppato il reparto di Istologia patologica e diviene sempre più stretta la collaborazione con il Laboratorio di Fisica nei settori della Microscopia elettronica e della Ultracentrifugazione. Inoltre, intensi erano i rapporti con i D.ri Salk e Sabin, rappresentati dalle loro frequenti visite in Istituto e dalla permanenza di giovani ricercatori nel laboratorio del Dr. Sabin e del Dr. Salk. Tali ricerche renderanno possi-

bile l'introduzione in Italia dei due vaccini antipoliomielitici, quello inattivato approvato nel 1956, e, quello attenuato approvato nel 1962.

L'impulso dato alle ricerche del Laboratorio di Microbiologia nel dopoguerra dal Prof. Marotta e dal Direttore del Laboratorio, Giuseppe Penso determinò anche l'evolversi in parallelo con l'evoluzione a livello mondiale guidata e coordinata dalla Organizzazione Mondiale della Sanità della disciplina dei controlli e dei vaccini e degli altri prodotti biologici, nota sotto il nome di Standardizzazione biologica. I prodotti biologici, i vaccini in particolare, rappresentano una classe peculiare di farmaci. Questa peculiarità è stata presente sin dall'introduzione dei primi prodotti biologici, sieri vaccini e insulina, negli anni venti e derivava dalla impossibilità di definire adeguatamente tali prodotti mediante le sole analisi chimiche e fisiche. Questa «imperfezione» sollevò immediatamente la preoccupazione della Autorità regolatrici nazionali ed una legislazione nazionale venne stabilita in diversi Paesi, basata su un approccio empirico atto ad assicurare la consistenza della qualità, della sicurezza e della efficacia del prodotto e fornire alla classe medica un farmaco il cui effetto fosse prevedibile. Nello stesso periodo uno speciale ufficio venne stabilito a Ginevra presso la Società delle Nazioni con lo scopo principale di curare gli aspetti della standardizzazione biologica e di stabilire degli standard internazionali da mettere a disposizione degli Istituti Nazionali di controllo per effettuare i dosaggi biologici dei vari prodotti. Questo Ufficio è tuttora esistente ed oggi opera nell'ambito della Organizzazione Mondiale della Sanità sotto la denominazione di Unità per i Prodotti biologici.

In Italia la prima legge sul controllo di stato dei prodotti biologici risale al 1923 e riguarda i sieri antidifterico e antitetanico. Numerosi altri controlli di stato vennero stabiliti in epoche successive su vari vaccini, umani e veterinari, a mano a mano che ne veniva autorizzata la produzione e la commercializzazione (Tab. 1). Inoltre, speciali requisiti vennero stabiliti per gli stabilimenti di produzione che venivano sottoposti ad ispezioni periodiche. Tali compiti venivano attribuiti all'Istituto Superiore di Sanità e venivano svolti dal Laboratorio di Microbiologia. Nel periodo della Direzione del Prof. Marotta si passò dal controllo dei vaccini batterici e del vaccino antivaioloso al controllo dei vaccini virali, ed in particolare dei vaccini antinfluenzale e antipoliomielitico. Le preoccupazioni per questo ultimo furono particolarmente gravi in relazione ad ambedue i vaccini, quello inattivato e quello attenuato, anche a seguito del famoso incidente Cutter, verificatosi negli Stati Uniti nella primavera del 1955, nel quale a seguito della somministrazione di alcuni lotti di vaccino inattivato della ditta Cutter si identificarono 260 casi di poliomielite, di cui 94 in soggetti vaccinati, 126 in contatti familiari e 40 in contatti comunitari. Di questi 260 casi, 120 furono paralitici, mentre non ci fu alcun decesso. L'incidente venne dimostrato come dovuto ad una incompleta inattivazione del virus. In Italia, fortunatamente, non ci furono incidenti del genere e l'opera dei ricercatori incaricati di tali controlli si svolse con grande attenzione e grande rigore ed in continuo contatto con le ditte produttrici, con i pediatri e gli

Tabella 1 - *Controlli di stato di sieri e vaccini (1923-1962).*

SIERI	Anno
s. antidifterico	1923
s. antitetanico	1923
s. anticarbonchioso	1932
s. anti-mal rossino	1932
s. antiaftoso	1932
s. antigangrenoso	1941
s. antiperitonitico	1941
VACCINI	
v. antitifico	1923
v. antipertossico	1923
v. anticolerico	1923
v. antivaioloso	1923
v. antidifterico	1932
v. anticarbonchioso	1932
v. anti-mal rossino	1932
v. antivaioloso (ovino)	1932
v. antitetanico	1941
v. antistafilococcico	1941
v. antipoliomielitico (inattivato)	1956
v. antileptospirosi	1957
v. antinfluenzale	1957
v. antipoliomielico (attenuato)	1962

igienisti, con l'Organizzazione Mondiale della Sanità e con la International Association for Biological Standardization. Speciale attenzione venne rivolta al controllo della neurovirulenza del vaccino attenuato, controllo lungo e complicato e con una componente soggettiva.

L'attività di ricerca e di controllo sopra indicata non fu l'unica attività del Laboratorio di Microbiologia durante la direzione del Prof. Marotta. Il tempo a disposizione della presente relazione non permette di discutere in dettaglio le varie attività di ricerca e di controllo che si svolsero in quegli anni nel laboratorio. Vanno qui ricordate le già citate ricerche sulle Rickettsie del periodo anteguerra ad opera di B. Babudieri e I. Archetti, le ricerche di B. Babudieri sulla leptospirosi, la messa a punto di micrometodi biochimici nella diagnostica batteriologica ad opera di V. Ortali, le ricerche di Microbiologia degli alimenti ad opera di R. Negri, le ricerche di Immunologia e di Sierologia ad opera di G. Vicari e L. Ravaioli, le ricerche sull'afte epizootica ad opera di Z. Orfei, la messa a punto di metodi di standardizzazione biologica ad opera di L. Vella, nonché il contributo di questo ultimo ricercatore alla sicurezza degli emoderivati e delle trasfusioni sanguigne in un periodo in cui le conoscenze sui virus trasmissibili con il sangue erano ancora ad uno stato primordiale.

È chiaro oggi ed era chiaro allora, soprattutto ai giovani ricercatori consci di stare assistendo ad una rivoluzione scientifica e tecnologica della Medicina, che la loro attività di ricerca e la loro capacità di controllo non si sarebbero potute svolgere senza le larghe vedute del Prof. Marotta e senza la sua fondamentale dote di Direttore, quale educatore dei suoi collaboratori alla ricerca scientifica, unica ed essenziale qualità per potere effettuare dei controlli di sanità pubblica. Il controllo della malattie infettive non fa eccezione a questa regola giustamente adottata dal Prof. Marotta al quale tutti dobbiamo essere grati per il suo contributo alla lotta contro le malattie infettive, che certamente ha influito sulla mortalità per tali malattie in Italia, pari a 1,7 per mille abitanti nella prima metà degli anni trenta e ridotta venti anni dopo a 0,42 per mille, cioè ad un quarto.

BIBLIOGRAFIA

Cosmacini G., *Storia della Medicina e della Sanità nell'Italia contemporanea*, Editori Laterza, 1994.

Papaldo N., *Codice delle leggi sanitarie*, Giuffrè editore, 1970.

Plotkin S.A., Orenstein W.A., *Vaccines*, W.B. Saunders Co., 1999.