

Sagittari Laterza

«Aids è veramente una malattia nuova? E se non lo è, perché l'esplosione attuale? Una accurata ricostruzione, Mirko D. Grmek racconta per la prima volta la storia di un evento epidemico senza precedenti e insieme quella delle nostre esperienze su di esso. Percorre gli esordi, analizza i progressi compiuti nella comprensione della malattia e dei suoi agenti eziologici, scopre che il virus esiste già da molto, e giunge alla conclusione che l'odierna pandemia è il prezzo amaro e il rovescio del progresso tecnologico.

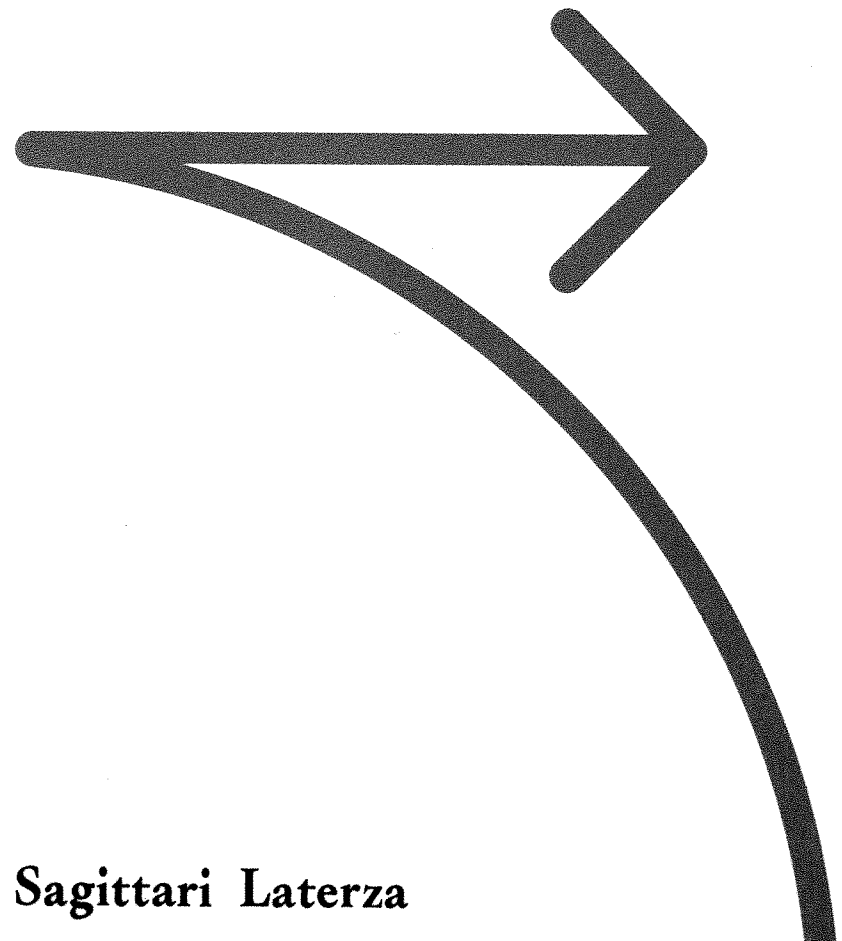
Mirko D. Grmek insegna Storia della medicina e scienze mediche all'École pratique des Hautes Etudes. È autore del volume *Le malattie all'alba della civiltà occidentale* (Bologna 1985).

CL 20-3419-0

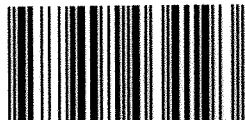
Grmek
Aids. Storia di una epidemia attuale

Grmek

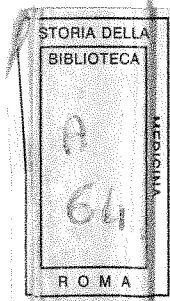
Aids Storia di una epidemia attuale



ISBN 88-420-3419-3



9 788842 034193



Sagittari Laterza

© per l'edizione italiana aggiornata, 1989, Gius. Laterza & Figli

Titolo dell'edizione originale
Histoire du sida

©1989, Éditions Payot, Paris

Traduzione di Claudio Milanesi rivista e approvata dall'Autore

Prima edizione 1989

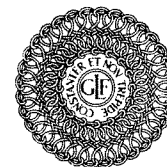
BID: CFI 0200745

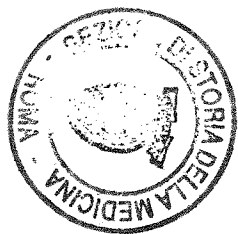
Mirko D. Grmek

Aids

Storia di una epidemia attuale

Editori Laterza





Proprietà letteraria riservata
Gius. Laterza & Figli Spa, Roma-Bari

Finito di stampare nel maggio 1989
nello stabilimento d'arti grafiche Gius. Laterza & Figli, Bari
CL 20-3419-0
ISBN 88-420-3419-3

INTRODUZIONE

Un mal qui répand la terreur,
un mal que le Ciel en sa fureur
invente pour punir les crimes de la terre...
Les tourterelles se fuyoient:
plus d'amour, partant plus de joie.

JEAN DE LA FONTAINE, favolista

Non sono tanto ingenuo da sostenere che, nel momento in cui una pandemia è ancora in piena espansione, sia già possibile affrontare la sua storia con la serenità e con le conoscenze che soltanto la distanza dai fatti ormai compiuti può offrirci; tuttavia, ho l'audacia di credere che, già da ora, lo sguardo retrospettivo di un medico avvezzo agli studi storici possa dare qualche risultato. È vero che mancano ancora la distanza cronologica e il distacco emotivo, ma è altrettanto vero che l'esperienza diretta e la passione non sono soltanto degli ostacoli epistemologici.

Mi sembra quindi arrivato il momento di fare il punto della situazione. Non per prevedere il seguito, ma per capire meglio quello che sta succedendo. Raccontando gli esordi di questa pandemia, cercando di andare al di là di ciò che l'ufficialità lascia vedere, spiegando la strategia della ricerca scientifica attuale e le peripezie della lotta contro questo inatteso flagello, riflettendo infine sulle sue cause biologiche e sociali, credo di poter appor-tare delle informazioni utili al lettore contemporaneo e, al tempo stesso, una testimonianza proficua per lo storico del futuro.

Pur non potendo ancora offrire una «biografia accreditata» dell'AIDS, presento qui due storie che si intrecciano: quella della realtà di un evento epidemico senza precedenti e quella del progresso delle nostre idee su di esso. Il racconto storico, in un certo senso oggettivo e positivista, si accompagna ad un tentativo di spiegazione causale che, necessariamente soggettivo e ipotetico,

non è per questo arbitrario. In effetti, ho applicato allo studio di una malattia attuale il metodo di cui mi ero già servito in un'opera sulle malattie all'alba della civiltà occidentale. Passato e presente si illuminano a vicenda.

Certo, l'inchiesta storica aiuta a capire meglio il presente, ma non bisogna servirsene per fare predizioni sul futuro. Gli storici sono cattivi profeti. È il caso di William Beveridge, eccellente storico delle malattie, che nel 1977, anno in cui l'AIDS covava già sulle coste americane, ha pubblicato un'opera intitolata *Influenza, the last great plague* («L'influenza, l'ultima grande pestilenza»). Si è sbagliato, pur avendo — almeno in parte — ragione: l'influenza è effettivamente l'ultima pestilenza di tipo classico; l'AIDS, un'epidemia imprevedibile all'interno del vecchio quadro nosologico, è la prima pestilenza post-moderna.

L'AIDS sarebbe allora una malattia nuova? Se la si pone così, senza sfumature, questa domanda dà luogo a risposte equivoche e contraddittorie. Sì, l'AIDS è una malattia nuova nella misura in cui fino agli anni settanta essa non era nemmeno concepibile. Una malattia si definiva attraverso i sintomi, oppure per mezzo delle lesioni delle strutture anatomiche. E né gli uni né le altre caratterizzano l'AIDS, malattia senza sintomi clinici propri, caratterizzata da lesioni cellulari invisibili e provocata da un germe non individuabile almeno fino alla messa a punto dei metodi di analisi più recenti. Sì, l'AIDS è una malattia nuova anche rispetto alla sua dimensione pandemica attuale. Ma allo stesso tempo no, non è una malattia veramente nuova, nella misura in cui il suo germe esiste da molto e, dietro lo schermo di altre malattie infettive, provoca stati patologici sporadici, o anche collettivi, ma sempre molto limitati nel tempo e nello spazio.

Questo libro è strutturato in quattro parti, ognuna delle quali è formata a sua volta da quattro capitoli. La prima parte presenta gli esordi epidemici di una malattia vissuta come fosse una malattia completamente nuova. Gli eventi sono descritti così come si sono presentati ai contemporanei. La seconda parte analizza i progressi compiuti nella comprensione della malattia e nell'identificazione del suo agente eziologico; segue fedelmente le varie fasi della ricerca scientifica in questo campo e mostra quali sono stati gli sforzi dei biologi e dei medici in una corsa implacabile nella quale l'unico giudice è il successo. La terza parte, invece,

risale indietro nel tempo, quando l'AIDS era occultato dietro altre malattie, e utilizza le acquisizioni recenti dell'investigazione scientifica per cogliere meglio gli esordi dell'epidemia attuale. Il succedersi degli avvenimenti è rivisitato alla luce delle conoscenze acquisite in un secondo momento. Nella quarta parte, infine, siamo andati alla ricerca delle cause biologiche e sociali dell'AIDS. L'emergere di questo flagello era inatteso, ma non per questo è inesplicabile.

Se la si osserva con attenzione, ci si rende subito conto che la struttura di questo libro segue uno schema classico. Le quattro parti di cui si compone contribuiscono successivamente alla determinazione dei concetti-chiave di un'inchiesta storica: *prophasis, crisis, arché e aitia*. L'ho constatato a cose fatte, non senza sorpresa e con una certa soddisfazione intellettuale: il fine della storia non è forse, come insegna Tuciddide, quello di progredire dalla descrizione di ciò che appare fino allo svelamento della sua causa?

Studiando l'apparizione dell'epidemia, la sua *prophasis*, si può restare sconcertati, o quantomeno stupiti, da tutta una serie di coincidenze cronologiche. Nel 1978, l'uomo si trova per la prima volta in possesso dei mezzi concettuali e tecnici che gli permettono di identificare e di isolare un retrovirus umano patogeno. Proprio in questo momento ha inizio la diffusione dell'AIDS. Supporre che il virus dell'AIDS sia nato, grazie ad una brusca mutazione, in questo preciso momento, non significherebbe accordare un ruolo eccessivo al caso, attribuendogli cioè una coincidenza così improbabile? In ogni caso, la scoperta di un secondo virus dell'AIDS è venuta a dare il colpo di grazia ad ogni residua esitazione: non è possibile sostenere l'ipotesi di due mutazioni aleatorie, parallele e indipendenti, che si sarebbero realizzate, in tutta la storia dell'umanità, proprio nel momento in cui, per la prima volta, si è stati in grado di registrarle. Aggiungiamo un'ulteriore coincidenza: il vaiolo, la malattia virale che fu, in passato, responsabile del maggior numero di morti tra gli uomini, si è ufficialmente spenta nel 1977. E l'ultimo malato fu un africano, più precisamente un somalo. E proprio dall'Africa sarebbe allora partito il germe che ne prende la successione.

Queste coincidenze mi hanno intrigato. Da una parte, non potevo ammettere che questi eventi fossero completamente indipendenti e che il loro concorso fosse un puro frutto del caso, sprovvisto di qualsiasi significato. Ma d'altra parte era difficile concatenarli l'uno all'altro mediante un legame causale diretto.

La soluzione mi apparve in seguito a un dibattito scientifico organizzato nel 1987 da Charles Mérieux sul lago di Annecy. Non è che tutti gli eventi che abbiamo citato si condizionino a vicenda; piuttosto, essi derivano tutti da una fonte comune: i progressi della medicina, o meglio, gli sconvolgimenti tecnologici che caratterizzano il mondo moderno. È grazie a questi progressi delle scienze e delle tecniche che gli uomini hanno sconfitto il vaiolo, hanno messo a punto i metodi per lo studio del retrovirus e hanno infine spianato la strada alle devastazioni provocate da un germe con il quale fino a poco tempo prima vivevano in equilibrio silenzioso. La medicina vi ha contribuito sia attraverso la rottura della patocenosi, cioè sopprimendo delle malattie che sbarravano la strada all'AIDS, sia facilitando la trasmissione del virus, più in particolare grazie alle nuove modalità di contatto diretto con il sangue. Inoltre, la tecnologia moderna è all'origine dell'incrocio delle popolazioni e della liberalizzazione dei costumi, ulteriori fattori dell'emergere e del diffondersi dell'AIDS. L'epidemia attuale è l'altra faccia della medaglia, il prezzo inatteso che dobbiamo pagare per aver perturbato così radicalmente equilibri ecologici millenari.

Il germe dell'AIDS è un retrovirus estremamente variabile. Era mantenuto in letargo dalla pressione della selezione naturale, che favoriva i ceppi poco virulenti. Alcuni fattori sociali hanno permesso al virus di oltrepassare quella sorta di soglia critica delle vie di trasmissione che limitava la sua espansione. Esiste una profonda analogia tra il processo che ha fatto nascere l'epidemia di AIDS e quello che, causa il superamento della massa critica, fa esplodere una bomba atomica, o quello che, al livello dell'individuo, fa nascere un cancro a causa dello squilibrio tra i meccanismi di controllo immunitario e gli inevitabili e incessanti disordini cellulari.

Un'altra analogia collega l'AIDS al cosiddetto «virus dei computer»: si tratta di una subdola disfunzione dei computer che si «propaga» di macchina in macchina e da un circuito elettronico all'altro, in seguito all'introduzione di una sequenza di istruzioni che, quando viene eseguita, disorganizza l'intero sistema di elaborazione dei dati. È solo nel corso di questi ultimi cinque anni che gli specialisti dell'informatica hanno riconosciuto l'esistenza di queste sequenze pirata. Non è significativo che diano loro questo nome e che, per capire cosa succede nel mondo artificiale dell'informatica, essi si servano dei modelli elaborati dai biologi per spiegare gli eventi naturali?

Questo germe diabolico, scaltro e maligno, prima mette fuori uso le difese immunitarie dell'organismo, disorganizzandone in questo modo la polizia interna, poi, di riflesso, perturba le relazioni sessuali, e infine avvelena i rapporti sociali in maniera inedita, in modo più sottile e più insidioso di quanto abbiano fatto la lebbra medievale, la sifilide rinascimentale o la tubercolosi degli inizi della civiltà delle macchine. In un libro intitolato *Illness as metaphor (Malattia come metafora)*, anch'esso pubblicato nel 1977, la scrittrice americana Susan Sontag mostra come la sensibilità di ogni epoca storica tenda a privilegiare una determinata malattia. Non necessariamente la più diffusa, né la più funesta. Nel momento in cui scriveva il suo libro, il cancro aveva rimpiazzato la tubercolosi. In pieno ventesimo secolo, esso colpiva l'immaginazione e stava trasformandosi in un tabù orribile. Ma perché diventasse la metafora ideale di quella società che, dalla seconda metà degli anni sessanta, nasceva contrassegnata da gravi convulsioni sociali, gli mancavano ancora certi ingredienti.

Adesso invece l'abbiamo, questa malattia metafora che, per i suoi legami con il sesso, il sangue, la droga, l'informatica, e per l'estrema sofisticazione della sua evoluzione e della sua strategia esprime la nostra epoca.

Parte prima

UN FLAGELLO DEL NOSTRO TEMPO

1.

UNA STRANA MALATTIA VIENE DENUNZIATA

This is a very, very dramatic illness.
I think we can say quite
assuredly that it is new.

JAMES CURRAN, epidemiologo

Verso il 1980 i medici si accorgono bruscamente, e con grande stupore, dell'esistenza di una malattia che sembra loro «nuova». Nuova perché pensano di non averla mai incontrata prima e perché, per capirla, devono ricorrere a dei modelli sconosciuti alla patologia e all'epidemiologia classiche.

Ad un primo moto di sorpresa, dovuto alla scoperta di un genere di malattia non previsto dalle teorie mediche, fecero seguito altre constatazioni inattese, sempre più inquietanti: una nuova «peste» aveva colpito l'umanità, un'infezione che non si sapeva come domare stava diffondendosi inesorabilmente, e chi ne era colpito moriva, a dispetto delle cure più perfezionate. Episodi di isteria collettiva ebbero luogo quando si venne a sapere che la trasmissione di questa malattia era legata alla sessualità, al sangue e alla droga.

La malattia fu sentita non soltanto come una malattia «strana», a causa delle sue singolari caratteristiche epidemiologiche e cliniche, ma anche come essenzialmente «estranea», una malattia che faceva irruzione in un mondo ordinato provenendo dai paesi sottosviluppati per il tramite di sotto-gruppi marginali e moralmente riprovevoli. Come è espresso alla perfezione dal titolo di uno dei primi libri sull'AIDS, la sua causa non poteva che essere «uno strano virus venuto d'altrove»¹.

Los Angeles (1980 - giugno 1981): il primo avvertimento

Già dalla fine del 1979, il dottor Joel Weisman, un medico di Los Angeles noto per il suo atteggiamento comprensivo nei confronti degli omosessuali, aveva osservato tra i suoi pazienti l'aumento di casi di sintomatologie simili alla mononucleosi, con febbre, dimagrimento e rigonfiamenti delle ghiandole. Questi malati erano tutti giovani. Appartenevano al movimento gay, allora in piena espansione nelle città della California. Difficilmente il loro stato migliorava, e mai si registrava una vera e propria guarigione. Di primo acchito, la diagnosi di malattia da inclusioni citomegaliche corrispondeva abbastanza correttamente al quadro clinico. Fin dal 1956 si sapeva che questa malattia era provocata dal citomegalovirus (CMV). Questo virus del gruppo degli *Herpesvirus*, molto diffuso, può causare lesioni cellulari mortali nei neonati senza difese immunitarie, ma non presenta alcun pericolo per gli adulti. I test sierologici mostravano che la maggior parte degli omosessuali americani ne erano infettati. Si attribuivano a questo virus certe rare apparizioni di una sintomatologia simile alla mononucleosi, accompagnata da febbre. Non vi erano cure efficaci, ma di solito i malati guarivano spontaneamente.

Questi pazienti del dottor Weisman soffrivano anche di diarrea e di candidosi orale e anale. Evidentemente, all'origine di un quadro clinico di questo genere doveva trovarsi una caduta del sistema immunitario. Due di questi malati, in cura dall'autunno del 1980, andavano di male in peggio. Uno dei due perse di peso e cominciò a soffrire di difficoltà respiratorie. Fu ricoverato nel febbraio del 1981 nel reparto di immunologia clinica dell'*UCLA (University of California Los Angeles) School of Medicine*. Qui, il dottor Michael Gottlieb collegò il suo caso a un'osservazione compiuta nel suo reparto nel dicembre del 1980: in un malato che presentava dei sintomi simili, l'esame del sangue aveva mostrato la diminuzione del numero dei linfociti, dovuta in particolare alla scomparsa quasi totale dei linfociti *T helper*. Si riscontrò lo stesso fenomeno sul paziente di Weisman. L'esame microscopico dei tessuti ottenuti con il prelievo bronchiale permise, nei due casi, la diagnosi di polmonite interstiziale plasmocitaria (polmonite da *Pneumocystis carinii*). I due malati avevano in comune anche la loro militanza nel movimento gay.

Weisman vi voleva vedere un attacco al sistema immunitario

provocato da un'azione combinata del citomegalovirus e del virus di Epstein-Barr. Secondo Gottlieb, però, la difficoltà stava nello spiegare come mai dei virus così diffusi (l'infezione da citomegalovirus era presente nel 94% degli omosessuali americani) non producessero più spesso effetti immunodepressivi disastrosi. Meglio allora capovolgere la catena causale. A meno che, come suggeriva Weisman, un ceppo di citomegalovirus non fosse divenuto virulento per mutazione o per sinergia con un virus sconosciuto.

Gottlieb parlò con Wayne Shandera, medico in servizio presso il *Los Angeles County Department of Public Health*, il quale trovò, nel suo schedario, un caso simile. Nel maggio del 1981, il numero di malati di questo genere ricoverati a Los Angeles, e studiati con un'impeccabile precisione scientifica, salì a cinque. Venne allora dato un segnale di allarme, con la massima discrezione e sobrietà.

Il primo annuncio ufficiale fu pubblicato il 5 giugno 1981 dai *Centers for Disease Control (CDC)*, il centro epidemiologico federale di Atlanta, in Georgia. Il bollettino settimanale di questo centro, «*Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*», pubblicò la descrizione di cinque casi gravi di polmonite osservati tra l'ottobre del 1980 e il maggio del 1981 in tre ospedali di Los Angeles². Due fatti insoliti giustificavano questa messa in guardia: tutti i malati erano maschi, giovani (29-36 anni), dediti alle pratiche omosessuali, e la loro polmonite veniva attribuita a *Pneumocystis carinii*. Questo protozoo è praticamente ubiquitario. Vive come parassita in numerosi animali. Lo si trova con una certa frequenza nel corpo umano, ma provoca disturbi seri solo quando è favorito da una deficienza immunitaria, o nei lattanti, o in adulti sottoposti a trattamento con farmaci immunosoppressori. La diagnosi di polmonite da *Pneumocystis carinii* era stata confermata dalla biopsia polmonare (prelievi ottenuti o per via transbronchiale o grazie ad un intervento chirurgico sui polmoni).

I cinque malati soffrivano altresì di candidosi, un'affezione benigna delle mucose dovuta ad un fungo. I test sierologici avevano confermato l'infezione da citomegalovirus. Tutti e cinque inalavano i «poppers» (nitrito di amile o di butile confezionato in fiale che fanno un rumore caratteristico quando vengono spezzate); solo uno utilizzava droghe per via intravenosa. In tre di questi malati, il numero dei linfociti *T* era diminuito in modo considerevole; negli altri due, lo studio dello stato dei linfociti non venne eseguito. La gravità della malattia era impressionante: nonostan-

te una chemioterapia intensiva diretta principalmente contro *Pneumocystis carinii* e certi agenti virali, due malati soccombettero rapidamente, mentre nessuno degli altri tre dava alcun segno di essere sulla via della guarigione³.

Il primo morì nel marzo del 1981. Nel 1978, a questo malato era stato diagnosticato il morbo di Hodgkin, curato con successo mediante la sola radioterapia. Ma dato che nessuna traccia di questa malattia fu trovata *post mortem*, al momento dell'autopsia, la questione della fondatezza di questa diagnosi *intra vitam* si pone retrospettivamente. Non possiamo ipotizzare che questo malato abbia sofferto di sindrome da immunodeficienza acquisita fin dal 1978?

Secondo il rapporto dei CDC di Atlanta, «l'apparizione della polmonite da *P. carinii* in questi cinque soggetti, precedentemente sani e senza alcun segno clinico di immunodepressione, è inabituale». L'infezione da citomegalovirus è indicata come un fattore eziologico possibile, o meglio probabile. Ma la si considera piuttosto come un cofattore, il cui «ruolo nella patogenesi della polmonite interstiziale plasmocitaria resta enigmatico». L'omosessualità di tutti i malati è segnalata, anzi sottolineata. Della malattia non viene fornita alcuna spiegazione causale.

La conclusione degli esperti americani è ad un tempo prudente e profetica. «Tutte queste osservazioni suggeriscono la possibilità di una disfunzione dell'immunità cellulare legata ad un'esposizione comune che predispone i soggetti alle infezioni opportunistiche, quali la polmonite interstiziale plasmocitaria e la candidosi»⁴.

Se questo documento non è ancora un estratto di nascita, è però sicuramente «il primo atto anagrafico dell'AIDS»⁵.

L'allarme sulla costa orientale

Un anno prima, nella città di New York, era stato constatato qualche caso di una curiosa immunodepressione acquisita. La loro comunanza nosologica non fu riconosciuta immediatamente e, all'inizio, nessuno aveva pensato di collegarli con la miniepidemia californiana.

Paradossalmente, come spiega Weisman, Los Angeles presentava il vantaggio di possedere soltanto due grandi scuole di medicina, mentre New York ne aveva molte di più. Per i medici di

questa città, era dunque più difficile notare il carattere comune, il «pattern» particolare, dei diversi casi clinici dovuti alla brusca immunodepressione in adulti giovani senza precedente patologico.

Nel marzo del 1980, un giovane omosessuale di New York City, soprannominato Nick, cominciò a soffrire di un male molto fastidioso che lasciava perplessi i suoi medici. Affaticamento, dimagrimento, accessi febbrili, insomma lenta consunzione di tutto l'organismo, ma senza segni specifici. Il malato e il suo compagno si recarono allora in diverse città americane alla ricerca di un rimedio, distribuendo al loro passaggio, senza rendersene conto, il loro sperma patogeno, il seme dell'orrore. Si cominciò a sospettare un fattore infettivo quando un amico newyorchese della coppia si ammalò presentando sintomi simili. Dopo una crisi con perdita di conoscenza, lo scanner mise in evidenza, in Nick, delle lesioni cerebrali. L'esplorazione chirurgica permise infine una diagnosi precisa: toxoplasmosi (infezione da *Toxoplasma gondii*). Simile infezione è piuttosto frequente ma quasi sempre benigna, soprattutto negli adulti. Il più delle volte passa inosservata. Ma per Nick, deceduto il 15 gennaio 1981, la toxoplasmosi cerebrale rappresentò una complicazione mortale. La gravità del suo caso faceva dunque pensare che un enigmatico crollo del sistema immunitario avesse preceduto gli altri eventi patologici⁶.

A New York, a partire dal 1980, cominciarono a manifestarsi gravi casi di polmonite da *P. carinii*. I servizi federali di Atlanta li notarono a causa dell'accresciuta domanda di un farmaco particolare, la pentamidina. Questo farmaco veniva allora usato per il trattamento dei casi di polmonite da *P. carinii* resistenti ai comuni antibiotici. A causa dell'eccezionalità del suo impiego, veniva distribuito dallo Stato al di fuori degli abituali circuiti commerciali. In dodici anni, dal 1967 al 1979, era stato distribuito solo due volte per curare degli adulti infettati da *Pneumocystis*, non affetti da cancro né sottoposti a trattamento immunosoppressore. Nel 1981, Sandra Ford, tecnico responsabile delle ricette per i farmaci non comuni, informò il direttore del reparto di malattie infettive che, a partire da febbraio, erano state segnalate nove domande provenienti da New York, e che circolavano delle voci circa l'insolita apparizione, in questa stessa città, di certi rari sarcomi⁷.

New York e San Francisco (1979 - agosto 1981): il «gay cancer»

Effettivamente, circolavano informazioni officiose secondo le quali una rarissima forma di cancro sarebbe apparsa fra la comunità gay di New York. Al dipartimento di malattie del sangue del *New York University Medical Center*, la dottoressa Linda Laubenstein aveva esaminato, nell'autunno del 1979, un uomo sofferente di sarcoma di Kaposi. Poco tempo dopo, un collega l'aveva avvertita della presenza di un caso analogo al *Brooklyn Veterans Administration Medical Center*. Tutti e due i pazienti erano giovani, omosessuali e, circostanza non trascurabile, avevano amici in comune. Nel marzo del 1981, si conoscevano già almeno otto casi di questo sarcoma, particolarmente aggressivi, tra i pazienti di tre ospedali newyorchesi⁸.

Il sarcoma di Kaposi è una grave malattia della pelle, una sorta di proliferazione tumorale multipla. È piuttosto rara, ma non al punto da giustificare un'attenzione particolare da parte degli epidemiologi nel caso dell'apparizione simultanea di qualche caso in una grande città a popolazione mista. Ma non era tutto qui. Il profilo generale di questi otto malati non corrispondeva a quello delle sue vittime abituali. Nei manuali di medicina, il sarcoma di Kaposi era descritto come un'affezione cronica, relativamente benigna e limitata alle persone anziane, di sesso maschile (nove malati su dieci) e appartenenti ad etnie molto specifiche: ebrei, o almeno vecchi abitanti dell'Europa centrale; uomini dalla pelle scura delle sponde settentrionali del Mediterraneo; certe tribù nere africane, più in particolare i bantu.

I malati di New York non possedevano queste caratteristiche «razziali» e, inoltre, erano relativamente giovani. La loro affezione presentava una malignità spaventosa, non conforme alla prognosi tradizionale. Dei primi otto omosessuali newyorchesi colpiti da questo sarcoma, quattro erano già morti nel marzo del 1981.

I manuali non menzionavano nemmeno una particolarità comportamentale che era invece comune a tutte le vittime newyorchesi del sarcoma di Kaposi: l'omosessualità. Fu così che, all'incirca agli inizi del 1981, alcuni medici di New York, per esempio Donna Mildwan e Daniel William, cominciarono ad esprimere il sospetto che una nuova malattia avesse cominciato

ad uccidere degli omosessuali distruggendo le loro difese immunitarie⁹.

A San Francisco, il primo sarcoma di Kaposi fu diagnosticato nell'aprile del 1981, su un malato che presentava sintomi cutanei dal dicembre del 1980, ma sul quale certi segni di immunodepressione risalivano al 1978. Aveva anche una polmonite da *P. carinii*. Il 24 aprile 1981, John Gullett segnalò questo caso ai CDC, ma tale informazione non fu subito presa in considerazione¹⁰.

È ad Alvin Friedman-Kien, professore al *New York University Medical Center* e specialista delle infezioni erpetiche, che va il merito di aver compiuto una ricerca sistematica sulla situazione a New York e a San Francisco, preparandone poi una sintesi per i CDC.

Al centro epidemiologico di Atlanta, le malattie legate alla sessualità erano di competenza del dottor James Curran, allora primario del *Venereal Disease Research Department*. A una sola settimana di distanza dalla pubblicazione del comunicato del 5 giugno 1981, egli si recò a New York per controllare se vi fosse un legame tra le osservazioni fatte sulle due coste dell'America. Si formò un'équipe, «Kaposi Sarcoma and Opportunistic Infections (KSOI) Task Force», sotto la sua direzione, al fine di chiarire questa storia dell'enigmatico male che uccideva i gay.

Si misero allora in relazione i rapporti del dottor Gottlieb e del dottor Friedman-Kien. Le diverse forme maligne del sarcoma di Kaposi, della polmonite da *P. carinii*, della candidosi e della toxoplasmosi erano sicuramente le espressioni cliniche di una stessa affezione, di un crollo del sistema immunitario che colpiva esclusivamente gli omosessuali.

Il secondo comunicato riguardante questa strana epidemia venne pubblicato sul «MMWR» del 4 luglio 1981, con questo titolo: *Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men — New York City and California*. In uno stile volutamente asciutto, si informava la comunità medica che, negli ultimi 30 mesi (vale a dire dall'inizio del 1979), il sarcoma di Kaposi era stato diagnosticato su 26 uomini, di cui 20 a New York e 6 in California. Otto di questi malati erano morti, tutti in un tempo inferiore ai due anni. Uno solo tra i 26 malati era un uomo di colore. Nessuno aveva più di 51 anni (età media 39 anni). Tutti erano omosessuali. Sei soffrivano anche di polmonite (di cui almeno quattro di polmonite da *P. carinii*), uno di toxoplasmosi del sistema nervoso centrale, uno di meningite da *Cryptococcus*. I test sierologici testimoniavano l'infezione da citomegalovirus in

dodici malati. E questi test non erano mai risultati negativi (non erano infatti stati effettuati sui restanti 14 malati)¹¹.

Il comunicato precisava inoltre che, un mese dopo il rapporto sulla polmonite da *P. carinii* in California, dieci nuovi casi di questa malattia (quattro a Los Angeles e sei a San Francisco) erano andati ad aggiungersi ai cinque casi inizialmente osservati. Quattro omosessuali di New York soffrivano di un herpes perianale eccessivamente grave¹².

Commentando queste informazioni, gli epidemiologi dei CDC ricordavano l'estrema rarità, in particolare a New York nel periodo 1960-1979, del sarcoma di Kaposi in persone sotto i cinquant'anni. Normalmente, questa malattia si riscontrava soltanto su persone di una certa età. La sopravvivenza media andava dagli 8 ai 13 anni. Tuttavia, si conoscevano due eccezioni a questa regola: gli abitanti di certe zone dell'Africa equatoriale, e i pazienti che ricevevano degli immunosoppressori. Il numero relativamente elevato di questo sarcoma registrato su degli omosessuali giovani aveva dunque veramente l'aspetto di un evento che poteva venir qualificato come «altamente insolito».

Il commento terminava con questo consiglio: «Benché non sia sicuro che l'aumento del sarcoma di Kaposi e della polmonite da *P. carinii* sia limitato agli omosessuali maschi, la grande maggioranza dei casi recenti è stata segnalata su soggetti appartenenti a questo gruppo. I medici devono fare attenzione al sarcoma di Kaposi, alla polmonite da *P. carinii* e alle altre infezioni opportunistiche associate alla immunosoppressione negli omosessuali»¹³.

Il 3 luglio 1981, con un giorno di anticipo sulla pubblicazione del comunicato dei CDC, Lawrence Altman, cronista medico del «New York Times», pubblicò, col titolo *Cancro raro riscontrato su 41 omosessuali*, il contenuto essenziale del rapporto epidemiologico ufficiale e le dichiarazioni dei dottori Friedman-Kien e Curran. Fu così che il pubblico dei non-professionisti fu informato per la prima volta dalla grande stampa dell'apparizione di un fenomeno patologico insolito, che richiamava l'attenzione degli specialisti e spaventava i gay di New York. La notizia occupava una colonna, a pagina 20 del «New York Times», schiacciata dalla pubblicità di una banca. Nessuno avrebbe potuto immaginare che con questo «cancro raro» stava debuttando la malattia della fine del secolo, e che questo soggetto apparentemente esoterico avrebbe fra poco riempito migliaia di pagine su tutti i giornali del mondo.

Se il rapporto ufficiale dei CDC teneva conto soltanto della

registrazione di 26 casi di sarcoma di Kaposi, il giornalista citava Friedman-Kien, il quale parlava invece di 41 malati. La grande maggioranza di questi pazienti erano abitanti di New York. I malati californiani avevano visitato New York prima che i loro sintomi si manifestassero. Secondo la dichiarazione di Friedman-Kien, i medici studiavano con particolare interesse due casi diagnosticati a Copenaghen; una di queste vittime danesi sarebbe passata da New York.

«La causa di questo male è sconosciuta; manca ancora la prova del contagio.» Friedman-Kien aveva constatato su nove malati dei disturbi nel funzionamento dei linfociti *T* e *B*. Queste disfunzioni del sistema immunitario erano primarie o indotte dall'infezione o dalle droghe? Si riteneva che le malattie cancerose non fossero trasmissibili, ma si pensava piuttosto che fossero facilitate da certi virus o dalla tossicodipendenza. Questo poteva spiegare l'apparizione di una particolare forma di cancro all'interno di un dato gruppo sociale. In particolare, poteva esistere un legame eziologico tra le infezioni da citomegalovirus e il sarcoma di Kaposi. Friedman-Kien propendeva già per l'ipotesi virale, sulla quale era invece scettico James Curran. Secondo lui, «la prova migliore contro il contagio è il fatto che fino ad oggi non sia stato segnalato nessun caso fuori dalla comunità omosessuale o tra le donne». Ecco qualcosa di veramente rassicurante. Se un pericolo sussisteva, questo sembrava ristretto ad un gruppo dai costumi dubbiosi. L'articolo in questione sottolineava che l'interesse maggiore di questo fenomeno epidemiologico non risiedeva nel pericolo che esso rappresentava su una scala più vasta, ma, al contrario, nell'impulso che esso comunicava alla ricerca, «molto importante per la scienza e per la salute pubblica, poiché se ne (poteva) trarre un insegnamento sulle cause dei tumori di tipo più comune»¹⁴.

Nel corso di questa estate del 1981, la stampa *gay* e *liberal* di New York, di San Francisco e di Los Angeles si cullò nelle illusioni: il «gay cancer» era un'invenzione dei medici «omofobi» o, al limite, l'effetto di un fattore ambientale non contagioso e senza alcun legame con il coito anale. Si sperava di poter dimostrare che questi poveri ragazzi morivano perché avevano respirato, mangiato o bevuto qualcosa di speciale («poppers» prodotti da una determinata composizione chimica, o «natural food» dai componenti avariati?), o perché avevano adottato delle pratiche insolite (il «fist fucking?»), o perché avevano frequentato dei posti sporchi o malsani per qualche altro motivo.

Friedman-Kien fece un confronto con l'endemia di sarcoma di Kaposi in Africa. Certi omosessuali americani avrebbero in qualche modo riprodotto nelle loro *backrooms*, e a causa della loro insufficiente igiene, le condizioni sanitarie dell'Africa equatoriale. Nel cuore delle grandi città americane esisterebbe un «terzo mondo sessuale». Il ritorno a un modo di vita più civilizzato e un po' più di pulizia sarebbero stati sufficienti per porre fine a questo inizio di epidemia terzomondista¹⁵.

Sfortunatamente, i fatti sono ostinati. Avrebbero infatti smentito non solo queste ottimistiche elucubrazioni, ma anche le peggiori previsioni. Il 28 agosto 1981, i CDC di Atlanta annunciavano che il numero dei casi segnalati oltrepassava il centinaio. Erano stati registrati 108 malati. Si trattava di uomini giovani, in grandissima maggioranza omosessuali o bisessuali (94%). Pochi neri e una sola donna. La letalità era terribile: il 40% di questi malati era già morto nel momento in cui fu pubblicato questo terzo comunicato, e gli altri si avviavano inesorabilmente verso lo stesso destino¹⁶.

Sulla stampa medica, apparvero allora i primi articoli scientifici. Per primi, G. J. Gottlieb (da non confondersi con l'M. S. Gottlieb citato in precedenza) e i suoi colleghi pubblicarono sull'«*American Journal of Dermatopathology*» un «comunicato preliminare» sulle particolarità istologiche del sarcoma di Kaposi diffuso degli omosessuali americani¹⁷. Pubblicato in una rivista specializzata, l'articolo passò praticamente inosservato, tanto più che insisteva prevalentemente su dettagli tecnici. Un'altra pubblicazione, apparsa il 19 settembre 1981 sulla rivista medica inglese «*Lancet*», fece più scalpore. I suoi autori, Kenneth Hymes, Linda Laubenstein e altri sei medici di New York, non volevano suscitare scandalo, e non osarono quindi evocare apertamente la possibilità di un male «nuovo». Non fecero che «descrivere delle caratteristiche del sarcoma di Kaposi osservato nella regione di New York City su otto giovani omosessuali». Sette di questi otto malati presentavano linfadenopatia multipla, uno soffriva di criptococchi. Erano stati curati in tre ospedali di New York tra il marzo del 1979 e il marzo del 1981. Per prudenza, gli autori di questo articolo si limitarono alla seguente conclusione: «Questa insolita apparizione del sarcoma di Kaposi in una popolazione molto esposta agli agenti sessualmente trasmissibili suggerisce che questa esposizione potrebbe svolgere un certo ruolo nella sua patogenesi»¹⁸.

L'espansione continua (settembre - dicembre 1981)

Nel novembre del 1981 si contano già 159 casi ufficialmente registrati dai servizi sanitari degli Stati Uniti. Includendovi alcuni casi sospetti, ci si avvicina ai 180. Agli inizi del 1982, si superano i 200 malati ufficialmente riconosciuti. Il male non è più relegato nei ghetti omosessuali di tre grandi città: si segnalano casi in quindici stati. Non appaiono in maniera autoctona, ma si presentano come la dispersione di un agente patogeno a partire dai tre focolai iniziali: New York, Los Angeles e San Francisco. L'inchiesta epidemiologica sui malati della provincia stabilisce la catena di contatti che li legano alle comunità omosessuali di queste tre città.

A New York, si scoprono polmoniti da *P. carinii* con esito rapidamente fatale su alcuni eterosessuali. Quasi tutti presentano una stessa caratteristica: si drogano. Tra queste vittime della droga, una donna, fino ad allora il solo caso femminile ufficialmente noto di immunodeficienza acquisita. Più di ogni altra droga, è l'eroina ad esporre al rischio di morire di polmonite da *P. carinii*. Tale complicazione dell'eroinomania non era nota prima. Vi era tuttavia un precedente istruttivo, rilevato dalla dottoressa Mary Guinan: non poteva trattarsi di un evento analogo a quello dell'infezione da virus dell'epatite B il quale, come si sapeva a quell'epoca, si trasmette sia attraverso le siringhe infette che mediante l'atto sessuale?¹⁹

Prima della fine del 1981, gli investigatori dei CDC arrivano alla convinzione che l'agente causale è infettivo, e che si trasmette per via sessuale. Ne hanno l'intima convinzione, pur non potendo fornire delle prove irrefutabili.

La malattia non ha ancora un nome scientifico. Si parla di «gay pneumonia» o di «gay cancer», e persino di «gay plague». Si comincia ad utilizzare un acronimo dall'aspetto più dotto: GRID (*Gay-Related Immune Deficiency*). I corrispondenti della rivista «*Lancet*» propongono di chiamarlo «gay compromise syndrome»²⁰. La stampa medica evita questi termini e si serve di circonlocuzioni lunghe e ingombranti.

Malgrado l'assenza di una denominazione generalmente accettata e comoda, il profilo nosologico di questa sindrome immunodeficitaria viene chiaramente descritto nel corso del 1981. Nel suo numero di dicembre del 1981, il «*New England Journal of Medicine*», una rivista medica nota per il suo conservatorismo, la sua prudenza e il suo elevato livello scientifico, pubblica diversi

articoli dedicati a questo nuovo flagello. Vi si trovano i risultati dell'inchiesta epidemiologica condotta da un medico del *Cornell Medical College*, Henri Masur, negli ospedali di New York. La vampata di «gay pneumonia» era cominciata in questa città molto tempo prima di quanto lasciasse supporre il comunicato dei CDC di Atlanta. Il più vecchio caso riconosciuto da Masur risale al mese di luglio del 1979. Tra questa data e l'aprile del 1981, quattordici casi gravi di polmonite da *P. carinii* furono osservati in nove ospedali differenti di New York. Masur e i suoi colleghi pubblicarono delle notizie epidemiologiche e cliniche concernenti undici di questi pazienti, otto dei quali decedettero prima del dicembre del 1981. Si trattava di uomini giovani (27-40 anni), senza gravi malattie precedenti. In un caso, il sarcoma di Kaposi era associato alla polmonite da *P. carinii*. I test di laboratorio mostravano in tutti questi casi una grave linfocitopenia, e in particolare una depressione dei linfociti *T*. L'immunità umorale non era colpita. Tutto questo ben corrispondeva agli accertamenti dei medici californiani. Vi era tuttavia una differenza sostanziale: sei di questi pazienti avevano effettivamente delle abitudini omosessuali, ma cinque si dichiaravano eterosessuali. Questi ultimi erano tutti, secondo Masur, tossicomani. Alla luce delle nostre conoscenze attuali, fu però fonte di confusione, in queste statistiche, includere gli alcolisti tra i «drug users»²¹.

In questi undici malati si credette di scoprire come fattore comune non un particolare comportamento sessuale, ma piuttosto l'appartenenza a un certo sottogruppo sociale, a una comunità in qualche modo marginale. La sindrome in questione era «community acquired» e non semplicemente «gay».

Frederick Siegal, medico al *Mount Sinai Medical Center* (New York), assieme ad altri tredici coautori, ricostruì la storia clinica di quattro casi particolarmente gravi di herpes (tre pazienti morti rapidamente, l'altro con un sarcoma di Kaposi sulla cui prognosi fatale non sussistevano dubbi), osservati a New York tra il luglio 1979 e il luglio 1981. I malati erano tutti omosessuali giovani. I loro casi furono messi in relazione con l'epidemia di immunodeficienza acquisita e segnalati sul comunicato dei CDC del luglio 1981. Gli esami di laboratorio rivelarono una linfocitopenia e una depressione dell'attività cellulare detta «natural-killer» diretta contro le cellule bersaglio erpetiche. Diversi test di ipersensibilità ritardata misero in evidenza un'anergia della pelle²².

Sullo stesso numero della prestigiosa rivista di Boston, Michael Gottlieb e i suoi colleghi descrissero la storia clinica di quat-

tro pazienti sofferenti di polmonite da *P. carinii* e di candidosi (tre già presentati nel primo comunicato del «MMWR» e un caso nuovo), analizzando, con l'aiuto di tecniche sofisticate, lo stato del loro sistema immunitario. In uno dei primissimi pazienti di Weisman e Gottlieb, il sarcoma di Kaposi è venuto ad aggiungersi, in settembre, al quadro clinico descritto nel comunicato del «MMWR». Una grave linfocitopenia era riscontrata in tutti questi malati. Grazie all'analisi con gli anticorpi monoclonali, si poté precisare che questa diminuzione colpiva una particolare sottopopolazione di linfociti *T*, cioè le cellule *T helper* identificate dal marcatore di superficie OKT4. Questi globuli bianchi del sangue sono indispensabili al buon funzionamento della difesa immunitaria cellulomediata. Gottlieb mostrò anche che la sotto-popolazione di linfociti *T* con funzione soppressivo/citotossica (marcatori di superficie OKT8) era relativamente aumentata. In tutti i malati esaminati, il rapporto quantitativo tra le cellule *T4 helper* e *T8 killer* era capovolto²³.

Il fatto che la malattia fosse limitata agli omosessuali suggeriva che la sua causa fosse un agente infettivo trasmesso sessualmente. In una nota aggiunta come *post scriptum*, al momento della correzione delle bozze, gli autori riconoscevano di aver riscontrato recentemente questa sindrome anche in due maschi esclusivamente eterosessuali. In uno dei due si trovò il citomegalovirus nello sperma. Gottlieb sospettava fortemente il ruolo eziologico dell'infezione causata da questo virus. Ripetute infezioni con dosi massicce del citomegalovirus solleciterebbero eccessivamente, col risultato di sfinirla, la difesa immunitaria. Sempre ammettendo che non vi era nulla di provato, gli autori dell'articolo insistevano comunque sull'esistenza di un agente infettivo. Anche se il citomegalovirus non era la sua causa, scrivevano, «questa sindrome rappresenta una deficienza immunitaria potenzialmente trasmissibile»²⁴.

L'INCHIESTA EPIDEMIOLOGICA SUGLI OMOSESSUALI AMERICANI

From a drop of water
a logician could infer
the possibility of an Atlantic
or a Niagara without having seen
or heard of one or the other.

SHERLOCK HOLMES, detective
(tramite Sir Arthur Conan Doyle,
medico e romanziere)

Una volta riconosciuta, questa strana malattia sembrava diffondersi al ritmo della crescita di un essere vivente: la sua prevalenza aumentava in modo esponenziale. Fin dal 1981, il medico new-yorchese Alvin Friedman-Kien avvertiva che i casi noti rappresentavano solo la punta di un iceberg. Ma le Cassandre, si sa, non vengono ascoltate. E, in quella ormai lontana era pre-AIDS, chi avrebbe potuto immaginare che dietro ogni malato si accalcava già tutta una colonna di persone segnate da quella che sarebbe diventata ai nostri giorni la croce della sieropositività?

Dopo una preistoria di cui ignoriamo la durata e un breve prologo il cui senso sarà decifrato solo più tardi, l'AIDS irrompe sulla scena della storia nel giugno 1981. Il primo atto durerà circa un anno: infatti, nell'estate del 1982 la malattia sarà finalmente battezzata, si avranno prove indiscutibili della sua eziologia virale e, ahimé, si riconoscerà l'esistenza di sue teste di ponte su tutti i continenti.

I detective medici all'opera

Il riconoscimento dell'AIDS, l'identificazione del suo agente eziologico e la lotta contro questo flagello sono dovuti essenzial-

mente a quattro istituzioni, due americane, una francese e una internazionale: i CDC, i NIH (*National Institutes of Health*), l'*Institut Pasteur* e l'*OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità)*. Nella prima fase, quella dell'identificazione clinica e della caratterizzazione epidemiologica, la maggior parte delle responsabilità e dei meriti va però ai CDC di Atlanta.

I Centri americani di sorveglianza delle malattie, i famosi *Centers of Disease Control (CDC)*, sono un formidabile strumento epidemiologico, al servizio non solo degli Stati Uniti ma del mondo intero. Come ha detto giustamente parlando di loro il giornalista Joseph Carey, «dall'AIDS all'influenza fino alla febbre di Lassa, passando per le tossinfezioni alimentari, i detective medici del governo federale braccano i colpevoli nascosti, i responsabili delle malattie più importanti, che sono all'origine di un gran numero di decessi»¹.

Questa istituzione deriva da un'agenzia federale creata ad Atlanta nel 1942 per controllare il paludismo nelle zone di guerra. Nel 1946, l'agenzia di Atlanta non rivestiva più nessuna utilità ma, invece di smantellarla, il governo americano ebbe la felice idea di trasformarla in CDC, sigla che allora significava *Communicable Disease Center*. La nuova istituzione federale ebbe il mandato di collaborare con l'amministrazione dei diversi Stati americani per studiare sul terreno, e combattere, le principali malattie trasmissibili. Poco a poco, la sua attività si estese anche alle malattie non infettive, e in particolare alla sorveglianza del cancro e delle malattie professionali. Dal 1951, anche un dipartimento di ricerca di base, l'*Epidemic Intelligence Service (EIS)*, fu messo in funzione in questo quadro, acquisendo, sotto la direzione di Alexander Langmuir, una reputazione mondiale. Diversi eclatanti successi, ottenuti tra il 1955 (lotta contro la poliomielite) e il 1976 (inchiesta sulla febbre emorragica dovuta al virus Ebola e sulla malattia dei legionari) fecero conoscere questa istituzione anche al di là degli specialisti della salute pubblica, assicurandole vasta notorietà. Il suo rapporto settimanale, pubblicato a partire dal 1961 col titolo di «Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)», divenne sempre più lo specchio della salute pubblica americana. Ammirato e temuto, il CDC, ribattezzato NCDC (con l'aggiunta dell'aggettivo *National*), ricevette il soprannome di «FBI della medicina»².

Nel 1980, alla vigilia dell'inchiesta sulla sindrome degli omosessuali, il NCDC fu trasformato in CDC, ma stavolta la sigla rinvitava a un plurale, i CDC (*Centers for Disease Control*): una

modificazione suggerita dalla vittoria che si credeva di aver ottenuto nei confronti delle malattie infettive. Bisognava allargare il mandato iniziale e affidare a questa istituzione la ricerca, la sorveglianza e la prevenzione di tutte le cause di morbilità e di mortalità³.

I CDC sono suddivisi in reparti. Fin dall'inizio l'AIDS fu considerato un problema riguardante il CID (*Center for Infectious Diseases*), che discendeva dalla vecchia struttura, ma non si poteva sapere se, in effetti, un altro dipartimento, ad esempio il CEH (*Center for Environmental Health*), avrebbe dovuto occuparsene in priorità. In casi del genere, si poteva facilitare l'integrazione tra diversi servizi formando una *task force*, un'équipe *ad hoc*. Nel caso dell'AIDS successe proprio questo, appena ci si rese conto della vastità del fenomeno e della connessione tra una forma di cancro e un insieme patologico ad aspetto infettivo.

Quando scoppiò questa faccenda della malattia apparentemente caratteristica degli omosessuali, i CDC avevano un grande bisogno di ridare lustro alla loro reputazione. Per prevenire un'epidemia che il virus dell'influenza dei suini avrebbe potuto provocare, nel 1976 il Centro aveva raccomandato un programma nazionale di fabbricazione, distribuzione e somministrazione di un particolare vaccino. L'azione fu condotta a tamburo battente e, con gran vantaggio dell'industria specializzata, si vaccinarono circa 50 milioni di americani. L'influenza non si manifestò, o quantomeno non fu per niente grave, ma la vaccinazione provocò più di 500 casi di sindrome di Guillain-Barré. Per ottenere un bene ipotetico, si era dunque prodotto un male sicuro, un'affezione iatrogena grave del sistema nervoso. Il direttore del Centro diede le dimissioni, ma l'istituzione serbò per molti anni un doloroso ricordo e soffrì della sindrome «del bambino scottato»⁴.

L'azione dei CDC nel caso dell'AIDS è stata esemplare. Anche quelli, come David Black e Randy Shilts, che criticano il comportamento delle autorità americane, rivolgono le loro accuse solo alle alte sfere politiche e ai «big boys» dei NIH. Generalmente si riconoscono invece il senso di responsabilità, la competenza e la rapidità di cui hanno dato prova i CDC fin dall'inizio dell'epidemia. Nel caso della TSS (sindrome da shock tossico), erano passati diciotto mesi tra la notifica dei primi casi e la pubblicazione del rapporto ufficiale sul «MMWR» e si dovette aspettare ancora un mese per formare un'équipe e cominciare così la vera e propria inchiesta epidemiologica. Tutto fu molto più rapido nel caso della malattia dei legionari, poiché subito si esercitò una fortissima

pressione da parte dell'opinione pubblica. I mezzi, economici e umani, messi a disposizione furono allora incomparabilmente superiori a quelli mobilitati all'inizio dell'epidemia di AIDS. Ma si avrebbe torto a lagnarsi del modo in cui la situazione fu affrontata dai responsabili della Sanità, almeno per quanto riguarda la loro sollecitudine nello studio epidemiologico del fenomeno. Il primo rapporto sul «MMWR» fu pubblicato un mese dopo il segnale d'allarme lanciato da Gottlieb; dopo appena tre mesi veniva avviata una dettagliata inchiesta sul campo⁵.

Prime ipotesi sull'eziologia

All'inizio, Michael Gottlieb era molto attaccato all'ipotesi che faceva del citomegalovirus l'agente causale della malattia. Ma questa spiegazione era insufficiente, nella misura in cui quasi tutti gli omosessuali erano infettati da questo virus, ma solo qualcuno si ammalava seriamente. Doveva esistere un cofattore che, nella concreta situazione epidemiologica, diventava la vera e propria «causa».

Nel dicembre 1981, nell'editoriale del «New England Journal of Medicine» che accompagna i tre fondamentali articoli sulla nuova malattia, David Durack sintetizzava così l'opinione prevalente: «Siamo attualmente in uno stato tale di ignoranza che una libera speculazione sembra permessa. Supponiamo che gli effetti congiunti di un'infezione virale persistente e di una droga provochino l'immunodepressione in certi soggetti geneticamente predisposti. Nei primi stadi, i pazienti possono avere soltanto una malattia non specifica e delle infezioni minori come la candidosi. Allora il sarcoma di Kaposi potrebbe svilupparsi in quanto tumore opportunistico (forse indotto dal citomegalovirus) al quale un difetto nel controllo immunitario ha spianato la strada. Infine, nella misura in cui la deficienza diventa sempre più grave, appaiono delle gravi infezioni opportunistiche»⁶.

Insomma, un'analisi multifattoriale che chiamava in causa sia l'infezione che l'intossicazione e le caratteristiche genetiche. Sfortunatamente, si era in uno stato di ignoranza totale su tutti e tre i gruppi di fattori.

A quale sostanza chimica gli omosessuali americani erano esposti più degli altri cittadini? Se ne trovò presto una: i «poppers», fiale contenenti un liquido a evaporazione rapida e dal

profumo di banana. L'immunodepressione fu attribuita all'abuso di inalazione di nitrito di amile o di butile, un potente vasodilatatore che si ritiene aumenti l'intensità dell'orgasmo⁷.

Effettivamente, l'uso dei «poppers» era al tempo molto diffuso tra gli omosessuali, ma nessun dato farmacodinamico giustificava l'ipotesi di un'azione devastatrice di tale sostanza sul sistema immunitario. Bisognava accusare il nitrito di amile, il nitrito di butile, o una particolare preparazione presente nei prodotti commerciali?⁸

Si fecero esperimenti sui topi nei laboratori dei CDC. I risultati furono negativi e, comunque fosse, le osservazioni epidemiologiche condannavano questa ipotesi. Vi erano troppi malati che non avevano mai gustato questa fonte vaporosa di piacere. Ciò non toglie che, come dice Jacques Leibowitch, «il profumo del popper AIDS aleggerà ancora per molto tempo»⁹.

Si accusarono anche delle creme ai corticosteroidi di cui gli omosessuali americani facevano largo uso per curare le loro dermatosi e le loro emorroidi¹⁰.

Alvin Friedman-Kien sosteneva un'idea a prima vista molto seducente: ripetute sollecitazioni finirebbero per sovraccaricare il sistema immunitario, il quale cesserebbe allora di funzionare¹¹. Secondo lui, i malati soccomberebbero a causa del sovraccaricamento immunitario, essendo il loro sistema immunitario «indebolito» fino all'«esaurimento». Altri autori parlarono anche di un «sovraccarico antigenico»¹². Questa spiegazione non è che una metafora, tanto poco scientifica quanto il sovraccaricamento mentale nella genesi di certe malattie psichiatriche. Spesso, in passato, il sistema immunitario degli uomini è stato molto più sollecitato di quanto non lo sia presso gli americani di oggi, omosessuali o meno.

Poiché è difficile ammettere che il sistema immunitario possa essere spossato dall'azione dei germi, G. Shearer, Steve Witkin e qualche altro medico pensarono allo sperma che, depresso nell'intestino, agirebbe come «immunosoppressore naturale»¹³. Furono condotte sperimentazioni in questa direzione, ma anche qui un'obiezione di ordine storico si presentò immediatamente. Se così fosse, perché non lo si sarebbe notato prima?

Quanto al fattore genetico, si evocavano vagamente le «preferenze razziali» del sarcoma di Kaposi o, in modo più preciso ma non confermato in seguito, si notò in questi malati la prevalenza del gruppo di istocompatibilità HLA-DR⁵¹⁴.

La prima coorte statistica significativa

Nel momento in cui si lanciarono sulle tracce di questa malattia, i CDC ebbero la possibilità di procedere con sistematicità, poiché l'esperienza accumulata nei tre decenni precedenti aveva ormai permesso il fissarsi di una *routine*. Il problema venne aggredito sui due fronti: quello della ricerca biologica e biochimica sugli umori e sui tessuti prelevati, e quello del serrato interrogatorio dei medici curanti e degli stessi pazienti.

Il primo fronte fu, in un primo momento, decisamente deludente. Le ricerche di laboratorio confermarono la linfocitopenia, e in particolare la caduta spettacolare dei linfociti *T helper* (che aveva come conseguenza l'inversione del rapporto tra i *T helper* e i *T killer*) e mostrarono la diminuzione degli anticorpi contro il virus della varicella e l'aumento degli anticorpi contro il citomegalovirus, il virus di Epstein-Barr, il virus dell'epatite B e il treponema della sifilide. Non si riuscì a scoprire la presenza di nessuna particolare sostanza chimica, né ad isolare nuovi germi¹⁵.

La seconda strada fu più feconda. Consistette in una serie di «case-control studies», vale a dire nell'accertamento e nello sfruttamento statistico di tutti i dati personali che potevano avere un significato epidemiologico.

La *task force* contava una trentina di investigatori avvezzi a questo tipo di lavoro: Harold Jaffe, William Darrow, Mary Guinan, Dennis Juranek, Harry Haverkos e altri. Il coordinatore era James Curran. I membri di questa équipe interrogarono tutti i medici curanti e due terzi dei malati conosciuti. Formarono un gruppo di controllo e rivolsero la loro attenzione al più ampio spettro possibile di circostanze della vita dei malati e delle persone sane dello stesso ambiente. Il rapporto fondato sull'analisi di tutti i casi segnalati dai CDC tra il giugno e l'ottobre del 1981 fu pubblicato nel gennaio del 1982¹⁶. Fu poi seguito da un esame più approfondito di 50 casi rappresentativi, pubblicato soltanto nell'agosto 1983, ma sempre riguardante i malati registrati nel 1981¹⁷.

Nell'analisi retrospettiva, i casi più remoti risalivano alla primavera del 1978, ma era solo a partire dal gennaio del 1981 che l'espansione della malattia diventava sensibile. Benché al momento di questa inchiesta la presenza della malattia fosse già attestata in quindici Stati americani e in due paesi stranieri (Danimarca e Haiti), più di due terzi dei malati conosciuti abitavano in

tre grandi città americane (New York, Los Angeles e San Francisco). Più della metà di tutti i malati diagnosticati in questi primi tempi dell'epidemia provenivano da un solo agglomerato urbano (New York). L'inchiesta si limitò agli omosessuali (cioè, per definizione, agli uomini che avevano avuto rapporti sessuali con un uomo nell'anno precedente la malattia), poiché il numero di eterosessuali malati sembrava trascurabile. I pazienti erano suddivisi in «bianchi» (70%), «ispanici» (16%) e «neri» (14%). Non venne notata alcuna differenza nella patologia in questi tre gruppi. L'età andava dai 15 ai 57 anni (valore medio 37 anni).

Lo stato caratteristico della malattia era spesso preceduto da alcuni sintomi poco specifici e relativamente leggeri: febbre, sudori notturni, perdita di peso e diarrea cronica. Un segno sembrava presentare un'importanza tutta particolare per la diagnosi precoce: l'aumento persistente di volume dei linfonodi in diversi punti del corpo. Fin dal 12 maggio del 1982, una comunicazione dei CDC aveva attirato l'attenzione dei medici su questa sindrome¹⁸. Ma non era ancora possibile sapere se questa linfadenopatia persistente senza causa manifesta fosse soltanto una fase iniziale della malattia grave, una forma minore di questa stessa malattia oppure, almeno in certi casi, una malattia a sé stante.

L'esposizione ai nitrili non aveva nessuna incidenza sullo scatenarsi della malattia. In effetti, l'unico fattore di rischio constatato da questa inchiesta fu la promiscuità omosessuale. «Le variabili maggiormente associate con il sarcoma di Kaposi e con la polmonite da *P. carinii* sono il numero di partner sessuali maschi e l'incontro di questi partner negli stabilimenti balneari»¹⁹.

Però, questa malattia era stata diagnosticata anche su una donna e in qualche maschio eterosessuale (8%)²⁰. Questo deponeva a favore della sua origine infettiva. Le osservazioni concernenti questi malati «atipici» suggerivano il ruolo del sangue nella trasmissione del germe. Ma accettando l'ipotesi di un germe specifico la via di trasmissione negli omosessuali doveva essere un contatto intimo, più probabilmente il coito anale. Le modalità di trasmissione potevano quindi essere più o meno dello stesso tipo di quelle del virus dell'epatite B. A favore di questa supposizione deponeva soprattutto, all'epoca, l'analisi epidemiologica di un «cluster» di amanti nella California del Sud. La formazione del focolaio epidemico nella contea di Orange fu paradigmatica²¹.

Alla ricerca del «paziente zero»

David Auerbach, William Darrow e altri investigatori dei CDC scoprirono che nove dei tredici malati omosessuali interrogati (su un totale di diciannove individuati) nelle contee di Los Angeles e di Orange formavano come una specie di circuito sessuale²². Questi nove malati avevano avuto, nel corso dei cinque anni precedenti, rapporti con almeno uno degli altri malati del gruppo. Il più delle volte, questi rapporti risalivano a un periodo precedente l'apparizione dei sintomi nel partner. Persone apparentemente sane potevano quindi trasmettere la malattia. Furono riscontrate relazioni anche tra i membri del circuito californiano e un gruppo simile di New York. Al centro di questo diagramma di contatti omosessuali si trovava un giovane: Gaetan Dugas. Fu soprannominato il «paziente zero»²³.

Quest'uomo, commissario di bordo della Air Canada, omosessuale attivo e passivo, avrebbe contagiato, direttamente o per interposta persona, almeno 40 dei 248 malati americani diagnosticati prima dell'aprile del 1982. Lo si ritrovava come partner sessuale di 9 dei primi 19 casi di Los Angeles, di 22 malati di New York e di 9 malati in otto altre città (Miami, Chicago, ecc.). Steward in congedo, Dugas poteva spostarsi in aereo gratuitamente. Grande viaggiatore, bel ragazzo, e poco avaro del suo fascino, aveva seminato la malattia e la morte in tutti i suoi scali, alla cadenza di circa 250 partner all'anno. Gli investigatori constatarono con orrore che egli era stato certamente contagioso prima di presentare il minimo sintomo. Secondo le loro analisi, l'incubazione di questa nuova malattia superava i dieci mesi.

Il caso di Dugas è allo stesso tempo esemplare e caricaturale. La dimostrazione epidemiologica del suo ruolo di anello centrale, di «punto di intersezione» in una rete di contatti sessuali a catena «dimostra la realtà della trasmissione intima, l'attivismo di certuni, il suo pericolo infettivo e contagioso». In questo contesto, la parola attivismo indica la promiscuità, ma non pregiudica assolutamente la posizione attiva o passiva nell'atto sessuale, poiché — come notava Leibowitch nel 1984 — su questo punto di importanza fondamentale mancavano del tutto informazioni quantitative²⁴.

Colpito nel giugno 1980 da un sarcoma di Kaposi, identificato nel novembre 1982 come «untore», e informato del rischio che faceva correre ai suoi partner, Dugas non volle cambiare il suo

modo di vivere. Fino alla sua morte, avvenuta il 30 marzo 1984, quando aveva 32 anni, ebbe rapporti sessuali senza alcuna misura di protezione. A volte, avvisava i suoi partner, ma solo dopo il passaggio all'atto. Aveva preso l'abitudine di dir loro: «Ho il gay cancer; ne morirò; forse, anche tu». Una sorta di sorda rabbia contro il destino lo dominava, come un desiderio di vendetta. Nel corso di un colloquio medico, dichiarò senza alcuna vergogna: «Io l'ho preso; possono prenderlo anche loro»²⁵.

Gli storici delle malattie sanno benissimo che tale atteggiamento vendicativo, o quantomeno colpevolmente noncurante, ha contribuito, in tempi più lontani, all'espansione della tubercolosi e della sifilide.

Il caso di Dugas illustra certi errori iniziali commessi tanto dai responsabili della Sanità che dalle organizzazioni omosessuali. Quello che si temeva erano gli ostacoli posti al libero esercizio del «diritto alla sessualità». Più tardi, a partire dal 1985, diversi autori hanno sottolineato l'«irresponsabilità» degli uomini politici e dei leader della comunità omosessuale di fronte ai primi segni del propagarsi dell'epidemia. I primi non hanno stanziato immediatamente dei mezzi finanziari adeguati, né hanno saputo imporre certe misure legali di coercizione; i secondi non hanno invocato la moderazione dei costumi, né ammesso la «medicalizzazione» della sessualità di gruppo.

Di fronte a questo flagello, quasi tutti i responsabili politici e sociali reagirono in un primo momento con l'incredulità. Avrebbero preferito che il male non fosse contagioso. Ammessa a malincuore la sua contagiosità, trovarono incredibile che una malattia così strana non fosse anche una malattia straniera, venuta dal di fuori. Ma allora, chi l'aveva introdotta negli Stati Uniti, quando, a partire da quale paese? Si trovarono allora delle risposte, le quali, di primo acchito, sembrarono piuttosto soddisfacenti, ma di cui in seguito si dovette riconoscere l'insufficienza e l'arbitrarietà.

Gaetan Dugas non era cittadino statunitense, cosa che faceva di lui un perfetto capro espiatorio. Ma bisognava arrendersi all'evidenza: non c'era nessuna ragione plausibile per dire che la malattia era venuta dal Canada.

Se, agli inizi dell'epidemia, Dugas ne costituì un «promotore» senza pari, questo non prova ancora che egli sia stato effettivamente il «paziente zero» nel senso forte del termine. Sicuramente, egli ha «regalato» il germe a molti dei suoi partner americani, ma questo non esclude affatto che egli stesso abbia potuto «rice-

verlo» da un altro americano. Va infatti notato che alcuni dei suoi partner manifestarono prima di lui certi sintomi della malattia²⁶.

La concentrazione iniziale dei malati nella regione di New York faceva di questa città l'epicentro dell'epidemia. Ma allora, questa circostanza non ne faceva anche la porta d'entrata? Il vero «paziente zero» non poteva trovarsi tra i marinai venuti a New York da tutto il mondo per festeggiare, il 4 luglio 1976, il bicentenario dell'*Independence Day*?²⁷ Ipotesi possibile, ma vaga e senza alcun supporto concreto nei fatti.

LE PRIME INQUIETUDINI DEGLI EUROPEI

Poca favilla gran fiamma seconda.

DANTE, poeta che visitò l'inferno

Ai nostri giorni, anche i virus si spostano in aereo. Nell'antichità, Esiodo si era servito di un gioco di parole poetico per metter l'uno in fianco all'altro *loimos* (peste) e *limos* (carestia), esprimendo in tal modo una profonda verità epidemiologica dei suoi tempi. Oggi, possiamo tentare un altro collegamento: quello tra la «peste» e la «posta». I microbi patogeni approfittano del perfezionamento dei mezzi di trasporto: il raggio della loro attività dipende dalla rete delle vie di comunicazione e la rapidità della loro propagazione coincide con quella dell'inoltro della corrispondenza. I portatori dei germi, che una volta prendevano la diligenza, poi le navi di lungo corso e i treni, adesso si servono delle vie del cielo: una malattia infettiva può così, in una sola giornata, attraversare un continente o addirittura passare da uno all'altro.

Le «liaisons dangereuses» tra l'America e l'Europa occidentale

Solo un mese dopo la pubblicazione del primo comunicato dei CDC, gli investigatori americani furono informati dell'apparizione di due casi, in Danimarca, che facevano pensare alla sindrome osservata in California e a New York¹. In quel momento, e per molti mesi ancora, furono questi i soli casi di tale malattia segnalati fuori dagli Stati Uniti.

Il primo di questi malati europei morì nel settembre 1980 al *Rigshospitalet* di Copenaghen in seguito ad una polmonite interstiziale e ad un deperimento progressivo. Si trattava di un inge-

gnere agronomo, di 37 anni, senza particolari precedenti patologici. Jan Gerstoft e i suoi colleghi avevano riconosciuto su di lui l'infezione da *P. carinii* e un'insufficienza del sistema immunitario che niente, almeno secondo le conoscenze mediche del tempo, giustificava. Ora, questo succedeva a Copenaghen, la città più tollerante d'Europa in materia di sessualità. Le abitudini omosessuali di questo paziente non avevano affatto richiamato l'attenzione dei medici. Ce se ne interessò alla fine di giugno, nel 1981, poiché le caratteristiche cliniche corrispondevano perfettamente a quelle della malattia degli omosessuali americani. Si venne allora a sapere che questo danese aveva avuto dei legami diretti con loro, più precisamente nel 1977, in occasione di uno stage professionale a New York. E ci si ricordò anche che egli aveva fatto menzione di una strana malattia che aveva colpito uno dei suoi partner².

Questo partner aveva il sarcoma di Kaposi. Giusto dopo la pubblicazione del secondo comunicato dei CDC, a Copenaghen vennero diagnosticati, su due giovani omosessuali, altri due casi di sarcoma. Nel primo, la malattia fu rapidamente fatale e l'autopsia permise di scoprire una concomitante polmonite interstiziale plasmocitaria; nell'altro, l'affezione della pelle, associata ad un'amebiasi cronica, ebbe invece un'evoluzione lenta. Tra l'agosto del 1980 e il dicembre del 1981, vi erano dunque a Copenaghen quattro omosessuali ricoverati con dei sintomi che corrispondevano alla definizione americana della «gay syndrome». Tre di questi malati non avevano mai visitato gli Stati Uniti, ma tutti avevano avuto rapporti sessuali diretti o per interposta persona con degli omosessuali newyorchesi. Dei due che avevano contatti sessuali diretti tra di loro, uno aveva la polmonite da *P. carinii*, l'altro il sarcoma di Kaposi. Queste osservazioni danesi costituivano altrettanti argomenti a favore dell'identità del processo patologico primario e della sua origine infettiva³.

Questa apparizione del sarcoma di Kaposi era davvero un fenomeno nuovo, o era invece una falsa novità, dovuta alla recente sensibilizzazione dei medici da parte delle pubblicazioni americane? A questo proposito, scoppiò una polemica. I dati statistici, tratti dal Registro nazionale del cancro in Danimarca, deponevano a favore di una novità reale, ma Johannes Clemmesen, ex responsabile di questo Registro, osservò, molto giustamente, che il modo in cui era stato classificato il sarcoma di Kaposi poteva far credere erroneamente alla sua assenza, o almeno far sottostimare la sua frequenza reale nel passato⁴.

Dopo Copenaghen, centro privilegiato dell'omosessualità organizzata, fu a Londra, a Ginevra e a Parigi, capitali europee degli incontri di ogni genere, che ci si accorse dell'apparizione di questo strano male.

I medici del *Brompton Hospital* di Londra pubblicarono, nel dicembre 1981, la prima osservazione inglese di un caso di polmonite da *P. carinii* e ad inclusioni da citomegalovirus in un uomo precedentemente in buona salute e non sottoposto a trattamento con farmaci immunosoppressori. Questo malato, che aveva 49 anni, perse di peso per un periodo di tre mesi, soffrì per qualche settimana di soffocazione e, ricoverato, morì in capo a dieci giorni in condizioni drammatiche. L'autopsia confermò la diagnosi fatta *ante mortem* per mezzo di una biopsia transbronchiale. Omosessuale, questo paziente passava ogni anno le sue vacanze presso degli amici a Miami in Florida. L'ultimo di questi viaggi americani risaliva a nove mesi prima della fatale malattia⁵.

In Spagna, un giovane omosessuale di Barcellona, ricoverato in ospedale nell'ottobre del 1981, morì in seguito ad un sarcoma di Kaposi viscerale associato ad una infezione da citomegalovirus e ad una candidosi. Aveva avuto rapporti omosessuali a New York (nel 1974) e in Turchia (1980)⁶.

A partire dal 1981, diversi casi furono constatati in Svizzera. I primi tre malati erano omosessuali: uno aveva soggiornato negli Stati Uniti, gli altri due avevano passato le loro vacanze ad Haiti⁷. In Germania occidentale, vennero diagnosticati retrospettivamente due casi datati 1976 e 1979, ma nessuno nel 1980 e nel 1981. Com'era possibile che la città di Amburgo fosse stata risparmiata? In realtà, questa non fu che un'illusione: con i sette casi apparsi nel 1982, la Repubblica Federale Tedesca si piazzò nel gruppo dei paesi europei più colpiti⁸. In testa al gruppo si trovavano Francia e Belgio. Ma per questi due paesi entravano in gioco fattori non dipendenti dal circuito internazionale delle relazioni omosessuali.

Secondo le notifiche ufficiali degli Stati membri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, alla fine del 1981 vi erano in Europa 36 casi riconosciuti di questa sindrome senza nome: Francia 17, Belgio 6, Svizzera 5, Danimarca 3, Gran Bretagna 2, Germania Ovest 2 e Spagna 1.

I casi europei citati sembravano confermare completamente l'iniziale concezione americana, quella secondo la quale ci si trovava di fronte ad una malattia propria degli omosessuali. In realtà, si trattava di una sorta di autoconferma, di circolo vizioso,

poiché in partenza l'omosessualità faceva parte essa stessa dei criteri essenziali di diagnosi. Fu così che, ad esempio, per una donna morta a Copenaghen nel dicembre 1977 in condizioni che corrispondevano perfettamente al quadro clinico della malattia dei gay americani, si osò operare un collegamento con quest'ultima solo nel 1983, cioè con un significativo ritardo, e dopo la pubblicazione di osservazioni americane condotte su pazienti eterosessuali. L'incompreso caso danese era quello di una donna che non era lesbica, non si drogava e non era mai andata negli Stati Uniti. Ma aveva lavorato come chirurgo in Africa centrale e il suo caso, dopo essere stato escluso per definizione, sarebbe servito per sostenere un'altra interpretazione sulla natura e sull'origine della sindrome dell'immunodepressione acquisita.

La situazione italiana fornisce un buon esempio del modo insidioso con cui l'epidemia si introdusse nella maggior parte dei paesi europei. Nel 1981, i medici americani diagnosticarono questa malattia su due italiani, due omosessuali in viaggio negli Stati Uniti. Nessun caso fu segnalato in territorio italiano nel corso di quell'anno, né nei primi dieci mesi del 1982. Ancora nel settembre 1984, il ministro della Sanità affermava che nel suo paese non vi era alcuna epidemia e che nessun caso autoctono di questa sindrome era noto⁹. Tuttavia, i test sierologici retrospettivi mostrano che fin dal febbraio del 1979 vi erano persone contagiate, e che nel 1981 il loro numero cominciava a crescere in modo esponenziale.

Su una serie di 716 sieri prelevati, in vista di uno studio sull'epatite, a malati ospedalizzati tra il 1978 e il 1985 alla Clinica universitaria delle malattie infettive di Milano, nessuno dei 15 campioni del 1978 era positivo. Eppure, tutti questi malati erano tossicodipendenti che si «bucavano». La sieropositività anti-HIV-1 appare tra di loro nel febbraio del 1979. Due sieri sui 28 raccolti in quell'anno la rivelano, poi 5 su 79 nel 1980, 10 su 121 nel 1981 e 28 su 123 nel 1982. La frequenza saliva in modo talmente spettacolare che, nel 1985, i due terzi dei tossicodipendenti milanesi erano già infettati. E, all'epoca, nessuno presentava i segni clinici maggiori dell'immunodepressione¹⁰. Non disponiamo di dati statistici sulle abitudini sessuali di questi pazienti, ma si hanno buone ragioni di credere che, fra di loro, vi fossero ragazzi che si prostituivano occasionalmente, e che invece la maggior parte non praticasse l'omosessualità. Da questo studio milanese e da qualche inchiesta fatta nel 1986 si ricava la netta impressione che, in Italia, l'infezione sia stata introdotta da turisti e mi-

litari omosessuali americani, per poi diffondersi in seguito mediante l'uso di siringhe non sterilizzate e attraverso rapporti bisessuali e omosessuali¹¹.

Intanto, in Francia

Nel luglio del 1981, appena un mese dopo la pubblicazione del primo avvertimento dei CDC di Atlanta sull'apparizione di un'insolita forma di polmonite opportunistica tra gli omosessuali, un uomo di 38 anni, V. M., notoriamente omosessuale, veniva ricoverato al Reparto di malattie infettive e tropicali dell'ospedale Claude Bernard, a Parigi. Presentava sintomi poco caratteristici: febbre oscillante che persisteva da un mese, diarrea cronica, astenia, perdita di peso, tosse secca. Le analisi non mostrarono che delle lievi adenopatie. Il malato lasciò rapidamente l'ospedale, senza diagnosi, ma venne ricoverato di nuovo nell'agosto del 1981 a causa dell'aggravarsi dei sintomi. Una emiparesi sinistra si era manifestata. La radiografia ai polmoni e il lavaggio broncoalveolare permisero allora di riconoscere una polmonite da *P. carinii*. Parallelamente, una tomografia al cervello rivelò la presenza di un ascesso cerebrale. La chemioterapia migliorò lo stato del malato. Questi uscì dall'ospedale, ma vi ritornò una terza volta nel novembre del 1981 a causa di una nuova pneumopatia, dovuta stavolta al bacillo della tubercolosi. Soffriva anche di una candidosi alle mucose e di un herpes anale. Le reazioni intradermiche alla tubercolina e alla candidina erano negative. Il citomegalovirus era evidenziato nel sangue e nelle urine. Il paziente presentava una lieve linfocitopenia con un netto calo dei linfociti *T helper*.

A partire dalla diagnosi di polmonite interstiziale plasmocitaria, Willy Rozenbaum fece il collegamento tra questa sindrome e quella immunodepressiva degli omosessuali americani. Il caso parigino non poteva essere più caratteristico, tanto per il quadro clinico che per l'anamnesi generale. Questo paziente era steward sulle linee aeree internazionali; aveva viaggiato in numerosi paesi americani e africani. Dedito alla promiscuità, andava a letto con circa 40 partner occasionali l'anno e non era sfuggito all'infezione sifilitica. In occasione del suo ultimo soggiorno a New York, nel febbraio del 1980, aveva avuto rapporti omosessuali e aveva utilizzato prodotti a base di nitrito di amile¹².

Gli articoli apparsi nel dicembre del 1981 sul «New England Journal of Medicine» e sul «Lancet» risvegliarono subito l'attenzione di alcuni medici francesi, e in particolare dell'immunologo Jacques Leibowitch¹³. «Problematici» casi del passato vennero evocati. I medici dell'Istituto di medicina e di epidemiologia Léon M'Ba dell'ospedale Claude Bernard avvertirono allora la comunità omosessuale e la grande stampa. Nel gennaio del 1982 i quotidiani francesi cominciarono a parlare del «misterioso cancro degli omosessuali americani» e segnalavano che c'era un «malato in osservazione a Parigi». In febbraio, come ricorda Leibowitch, «un deputato RPR lanciò una perfida domanda al ministro (comunista, al tempo) della Sanità, a proposito della protezione dei nostri giovani di fronte ad un'omosessualità, quale quella rosa, in piena espansione»¹⁴.

Nel corso del primo trimestre del 1982, si contavano già cinque malati sospetti ricoverati a Parigi, e tutto spingeva a credere che non si trattasse che della parte visibile di un male più diffuso e, soprattutto, in via di espansione. Un gruppo di riflessione e di coordinazione venne quindi costituito a Parigi, composto da medici ospedalieri volontari (Willy Rozenbaum, Jacques Leibowitch, Serge Kernbaum, Jean-Claude Gluckman, David Klatzmann, Odile Picard, Charles Mayaud e altri), da rappresentanti del ministero della Sanità (Elisabeth Bouvet e altri), da un epidemiologo (Jean-Baptiste Brunet) e da un membro dell'Associazione dei medici gay (Claude Villalonga). Questo «Groupe de travail français sur le SIDA» aveva come fine quello di raccogliere e centralizzare le informazioni, di sensibilizzare i medici e di avvertire i soggetti in pericolo (in particolare gli omosessuali del jet-set franco-americano), di individuare i casi di questa malattia in Francia e di verificare se tutti questi pazienti fossero omosessuali, se avessero soggiornato negli Stati Uniti e se avessero consumato prodotti chimici particolari¹⁵.

Da un lato, a quel tempo i medici europei potevano essere facilmente sedotti dall'ipotesi che attribuiva la nascita di questa piccola epidemia all'uso dei «poppers», poiché avevano ancora ben presente alla memoria la sindrome tossica spagnola. Un anno prima, più di duecento persone erano morte in circostanze tragiche in seguito al consumo di olio d'oliva adulterato. Si era dunque inclini a pensare che questa nuova sindrome potesse provenire non tanto dal nitrito di amile in quanto tale, ma dalle sue varietà sofisticate. Si intrapresero inchieste e analisi, ma senza nessun risultato.

D'altra parte, gli osservatori europei erano in posizione migliore dei loro colleghi americani per constatare la natura infettiva della malattia. Per poter agire così a distanza, in un ambiente del tutto differente e con uno scarto di tempo notevole, la «sostanza inquinante americana consumata sul posto» doveva per forza essere un germe vivente. In un primo momento, due ipotesi eziologiche richiamarono l'attenzione dei medici francesi: l'infezione da citomegalovirus in particolari condizioni non ancora elucidate, e l'infezione provocata da un virus nuovo, o quantomeno del tutto ignoto.

Un pensiero andava sempre più mettendo in apprensione i responsabili della salute pubblica: se il male era infettivo, rischiava di evadere dall'ambiente omosessuale. Il «Figaro» del 24 luglio 1982 si preoccupava: segnalava «undici casi in Francia di una malattia alla quale non è ancora stato dato un nome, e che potrebbe in effetti chiamarsi la sindrome gay». Gli undici malati individuati in Francia (tre con polmonite da *P. carinii* e otto con il sarcoma di Kaposi) erano tutti omosessuali, ma il gruppo di lavoro su questa malattia avvertiva il giornalista che la minaccia si estendeva ormai anche agli eterosessuali maschi e persino alle donne.

Le caratteristiche dei primi malati in Francia

Tra il 31 marzo e il 29 dicembre 1982, il Gruppo di lavoro francese sull'AIDS individuava 29 casi il cui quadro clinico corrispondeva alla definizione data dai CDC di Atlanta. Salvo due eccezioni, tutti i malati erano in osservazione a Parigi. In nove casi, la diagnosi fu fatta retrospettivamente, riportandosi ad osservazioni fatte tra il 1974 e il giugno del 1981. La maggioranza dei malati che non avevano il sarcoma di Kaposi, e tutti quelli che presentavano il sarcoma di Kaposi associato ad un'infezione opportunistica erano omosessuali, ma otto pazienti sui tredici che soffrivano soltanto di infezioni opportunistiche erano o maschi eterosessuali, oppure donne¹⁶.

Questi primi ventinove casi francesi possono essere suddivisi in sei gruppi:

1. Alcuni pazienti colpiti solo dal sarcoma di Kaposi, osservati prima del giugno 1981, di una certa età, e che sopravvissero diversi anni. Questi malati vanno ormai considerati casi dubbi, probabilmente di tipo «classico».

2. Otto pazienti omosessuali, 6 dei quali avevano contratto le infezioni opportunistiche (in un solo caso associate al sarcoma di Kaposi) e due il solo sarcoma di Kaposi, osservati tra il luglio 1981 e dicembre 1982. Tutti avevano visitato gli Stati Uniti nel corso dei cinque anni precedenti la loro malattia. I quattro casi più tipici, seguiti negli ospedali Claude Bernard, La Pitié e Tennon, furono oggetto di un dettagliato studio scientifico¹⁷. Tra questi quattro casi si trova anche il primo che fu diagnosticato in Francia, e di cui abbiamo parlato precedentemente in questo stesso capitolo. Le storie mediche di tutti questi pazienti corrispondono perfettamente alle descrizioni americane. Non vi è alcun dubbio sull'origine dell'infezione: la malattia risulta da contatti omosessuali avvenuti negli Stati Uniti (in particolare a New York) nel 1980 o nel 1981.

3. Cinque pazienti eterosessuali con infezioni opportunistiche, sole o associate al sarcoma di Kaposi, che avevano viaggiato ai Caraibi, o di nazionalità haitiana. A questo gruppo appartiene prima di tutto una coppia di haitiani. La donna viveva a Parigi dall'agosto del 1979; nel 1980 soggiornò negli Stati Uniti, e vi intrattenne rapporti extra-coniugali con un haitiano (il quale fu anch'egli colpito dall'AIDS nel 1982); tornata a Parigi, fu ricoverata nell'agosto del 1981 e morì sei mesi più tardi a causa di una toxoplasmosi cerebrale. Il marito arrivò a Parigi nell'ottobre del 1981, senza essere stato negli Stati Uniti. Un anno dopo, morì di una tubercolosi miliare, associata al sarcoma di Kaposi¹⁸.

Nel 1978 un geologo francese, M. D., di 30 anni, rimase vittima di un incidente stradale ad Haiti; trasportato in condizioni disperate all'ospedale di Port-au-Prince, venne operato d'urgenza. Gli venne amputato il braccio destro e gli fu trasfuso del sangue da poco prelevato da otto volontari haitiani. Nel settembre 1981, M. D. cominciò a soffrire di una diarrea cronica e di vomito. Dimagriva. Curato a partire dall'aprile 1982 all'ospedale Saint-Lazare di Parigi, presentò tutti i segni clinici ed ematologici di immunodeficienza acquisita e morì in ottobre di una criptosporidiosi intestinale associata ad una toxoplasmosi cerebrale¹⁹. Non era omosessuale, né si drogava. La sua giovane moglie e la loro figlia, che lo avevano accompagnato ad Haiti, non ebbero mai seri disturbi di salute. I linfociti di questo malato, estratti prima del suo decesso e congelati, furono trasportati più tardi a Bethesda negli USA. L'équipe di Robert Gallo li coltivò, isolandone un virus HTLV «esotico», che fu preso, sicuramente a torto, per l'agente eziologico principale della malattia. Quattro anni

dopo la trasfusione all'ospedale di Port-au-Prince, vennero rintracciati gli otto donatori, tutti in apparente buono stato di salute²⁰. Il loro stato sierologico a quest'epoca non è noto.

Un altro scienziato francese, M. C., di circa quarant'anni, era andato a vivere, nel 1978, sulla stessa isola, in compagnia di una giovane haitiana. Quattro anni più tardi tornò in Francia e si ammalò «a causa — si dice — del malocchio che gli avrebbe lanciato la sua compagna». Morì a Parigi nel dicembre 1982 di una toxoplasmosi cerebrale²¹.

4. Quattro pazienti omosessuali con il sarcoma di Kaposi, solo (2) o associato ad un'infezione opportunistica (2), osservati nel 1982, e che non erano mai usciti dall'Europa. Non potevano essere stati contagiati che sul posto, in Francia. Ad ogni modo, la loro attività omosessuale rende molto probabile l'esistenza di un legame indiretto con la fonte virale americana²².

5. Due casi problematici, una donna (sarcoma di Kaposi nel 1980) e un maschio eterosessuale (30 anni, infezione opportunistica, 1982) che non hanno viaggiato fuori dalla Francia. Nel secondo caso, si tratta forse di un tossicodipendente. Si noterà la debole incidenza dell'uso endovenoso delle droghe tra le primissime vittime francesi di questa malattia.

6. Quattro pazienti eterosessuali con infezioni opportunistiche, osservati nel 1976, nel 1978 e nel 1982, che erano stati in Africa equatoriale, ma mai negli Stati Uniti. Due di questi casi, diagnosticati retrospettivamente, mostravano che per gli europei l'infezione di origine africana era anteriore a quella che aveva la sua fonte in America.

La fonte africana

Leggendo la stampa americana del dicembre 1981, Jacques Leibowitch si ricordò di un caso che, osservato nel 1979, aveva lasciato perplessi diversi celebri medici parigini. Si trattava di un taxista di origine portoghese, certo Fel..., residente a Parigi dal 1976. Costui aveva consultato regolarmente, tra il 1977 e il 1979, il reparto di malattie infettive e tropicali dell'ospedale Claude Bernard lamentandosi delle più svariate infezioni recidivanti. Gli vennero riscontrate una polmonite da *P. carinii*, una candidosi orofaringea, enormi verruche da papovavirus e, infine, la presenza di ascessi multipli nel cervello. Il numero dei suoi linfociti era ridotto, e il loro funzionamento profondamente perturbato. Ver-

so la fine del 1979, questo malato lasciò Parigi per il Portogallo, e qui morì, probabilmente in seguito alle complicazioni neurologiche di una toxoplasmosi cerebrale. Si trattava manifestamente di una malattia «immunitaria», e Leibowitch ipotizzò che si trattasse «di una grave infezione, ancora sconosciuta, di origine africana». Una secolare esperienza non insegnava forse che il continente nero è la culla dei germi strani? In effetti, il giovane portoghese aveva lavorato, agli inizi degli anni settanta, per la marina coloniale e, dopo aver fatto la guerra in Angola, era rimasto in Africa a lavorare come camionista. Il suo mestiere facilitava i contatti con le indigene. Tra il 1973 e il 1976, egli aveva solcato più volte la strada che, dall'Angola al Mozambico, passa per lo Zaire. Dieci anni dopo, si dimostrerà la presenza degli anticorpi anti-HIV-2 nel siero congelato di questo malato²³.

Ci si ricordò anche di tre adulti, ammessi rispettivamente nel 1976, nel 1978 e nel 1980 all'ospedale Tenon con la diagnosi di polmonite interstiziale plasmocitaria. Questi pazienti erano morti per le conseguenze di un deficit immunitario inesplicabile. Erano stati tutti in Africa equatoriale²⁴.

Altri tre malati, ricoverati a Parigi nel 1982 con innegabili sintomi di immunodeficienza acquisita, presentavano all'anamnesi dei legami con l'Africa, senza menzionare né pratiche omosessuali né soggiorni in America. Inoltre, due di questi tre pazienti erano di sesso femminile. L'uomo era uno zairese di 25 anni. Una delle due donne era africana, residente alle Isole di Capo Verde, al largo delle coste senegalesi. L'altra era di origine francese ma, essendosi sposata con un nativo dello Zaire, aveva vissuto a lungo in questo paese prima di tornare in Francia e ammalarsi²⁵.

Nel corso del 1982, i medici del gruppo di lavoro francese segnalavano questa costellazione patologica africana ai CDC di Atlanta e vennero a sapere da James Curran dell'esistenza, in Germania federale, di un caso simile: un africano originario dello Zaire. Si cominciò anche a parlare di un caso danese, ma non fu reso noto ufficialmente che nel marzo 1983.

Una donna, Margrethe P. Rusk, che aveva 47 anni al momento della sua morte, avvenuta a Copenaghen il 12 dicembre 1977, era tornata dall'Africa con una polmonite interstiziale plasmocitaria la cui gravità sorprende i suoi colleghi, in particolare un amico, il dottor Ib Bjyberg, che conosceva bene le malattie tropicali. Questa donna era una dottoressa. Tra il 1972 e il 1975, aveva lavorato come chirurgo in un ospedale rurale dello Zaire settentrionale, a Abumombazi (non lontano dal luogo in cui si era

manifestata l'epidemia dovuta al virus Ebola) e poi tra il 1975 e il 1977, in un ospedale più grande a Kinshasa. Durante il suo soggiorno in Africa, la dottoressa aveva sofferto di diarree recidivanti che cessavano dopo la somministrazione di metronidazolo, ma a partire dal 1976 una diarrea cronica resistente alla cura prese a manifestarsi, accompagnata da affaticamento, dimagrimento e, poco più tardi, da una linfadenopatia generalizzata. Nel luglio del 1977, partita per il Sudafrica per riposarsi, fu vittima di gravi difficoltà respiratorie e tornò in Danimarca. Qui, le si riconobbe un'infezione da *Pneumocystis carinii*. Malgrado un energico trattamento, lo stato della malata peggiorò. Alla polmonite interstiziale plasmocitaria si associarono una candidosi orofaringea ed una setticemia da *Staphylococcus albus*. Non era mai stata negli USA e non era tossicodipendente. Durante il suo lavoro nello Zaire, era esposta al sangue e alle escrezioni dei pazienti africani²⁶.

In occasione di un convegno tenutosi a New York nel settembre del 1982, David Klatzmann presentò l'«ipotesi africana»: due ondate successive di una nuova malattia infettiva si sarebbero abbattute sul continente europeo, la prima, proveniente dall'Africa, che colpiva senza distinzione di sesso, la seconda, proveniente invece dagli USA, che si sarebbe trasmessa di preferenza attraverso rapporti omosessuali fra uomini²⁷.

Tuttavia, l'importanza del focolaio africano fu realmente rivelata dalle osservazioni dei medici belgi, prima nel loro paese, poi nella stessa Africa. Tra il Belgio e le sue vecchie colonie continuavano ad esistere dei legami. I cittadini dello Zaire e del Ruanda che avevano i mezzi per farsi curare all'estero andavano preferibilmente in Belgio. Così, una donna di Kinshasa, di 34 anni, segretaria di una compagnia aerea, era venuta nell'agosto 1977 a Lovanio per farvi esaminare sua figlia, una piccola di tre mesi, che soffriva dalla nascita di una candidosi alla bocca. Dopo aver avuto tre figli sani dal primo marito, la donna aveva dato alla luce altri due bambini, concepiti in un secondo matrimonio e morti rapidamente in seguito ad un'«infezione respiratoria» e ad una «setticemia». I due piccoli erano stati colpiti, fin dalla nascita, da candidosi, proprio come la terza. Mentre quest'ultima era ancora ricoverata in Belgio, la donna stessa si sentì male e fu sottoposta di conseguenza a degli esami clinici. I medici ebbero la sorpresa di trovare nel suo sangue tutta una serie di germi: *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* e diverse specie di enterococchi. La donna presentava anche un'enterite da *Salmonella montevideo* e un herpes genitale e pe-

riale. Dato che il suo stato andava aggravandosi, decise di rientrare a Kinshasa, dove morì nel febbraio del 1978²⁸.

Un'altra zairese, di 23 anni, si era recata in Belgio nel giugno del 1981. Otto giorni dopo il suo arrivo, fu necessario ospedalizzarla a causa di una sindrome febbrile. Una serie di infezioni opportunistiche si manifestarono in occasione di diversi soggiorni in ospedale: a una linfadenopatia da tubercolosi si aggiunse una polmonite interstiziale plasmocitaria e infine, come colpo di grazia, una setticemia da *Salmonella typhimurium*. Con l'autopsia, nel 1982, si scoprì anche una criptococcosi generalizzata²⁹.

Alla clinica universitaria Saint-Pierre di Bruxelles, Nathan Clumeck e i suoi colleghi curarono nel 1982 cinque pazienti neri di buone condizioni economiche, che venivano tutti dall'Africa centrale, non erano né omosessuali né tossicodipendenti, e che tuttavia soffrivano di sindrome da immunodeficienza³⁰.

In questi primi malati africani osservati in Europa, il quadro clinico era conforme a ciò che si riscontrava tra gli omosessuali americani, eccetto qualche dettaglio, riguardo soprattutto la frequenza delle malattie opportunistiche. La diarrea, la criptococcosi e la tubercolosi erano più frequenti, e il sarcoma di Kaposi molto più raro.

Era evidente che le osservazioni europee non costituivano che un pallido riflesso della realtà nosologica africana. Nello Zaire, i medici avevano constatato un aumento molto netto nella frequenza di criptococcosi. In diciotto mesi, nel 1980-1981, quindici nuovi casi di meningite da *Cryptococcus neoformans* vennero osservati all'ospedale Mama Yemo di Kinshasa, un'incidenza altissima rispetto al passato (circa un caso all'anno)³¹.

I medici europei ebbero l'impressione che un virus fino ad allora inesistente o in letargo avesse cominciato a diffondersi, verso la fine degli anni settanta, nello Zaire, in Ruanda, in Ciad e in Uganda. Ma fino alla fine del 1982 non si aveva ancora, praticamente, nessuna informazione diretta sulla situazione africana.

AIDS/SIDA: LA MALATTIA DELLE QUATTRO H

Blut ist en ganz besondrer Saft.

MEFISTOFELE, genio del male
(tramite Goethe)

Nel corso del 1982 sono state definite perfettamente le caratteristiche cliniche della nuova malattia (con tutto quello che esse possiedono di non caratteristico rispetto alle nozioni classiche) e le si è definitivamente assegnato un nome. Le prime inchieste epidemiologiche avevano già dimostrato la sua trasmissibilità, ma è solo verso la fine dell'estate del 1982 che l'infezione di emofilici che avevano ricevuto dei fattori del sangue filtrati apportò la prova della natura virale del suo agente eziologico. Sapendola ormai infettiva, vi era da temere che l'affezione debordasse fuori dalla ristretta cerchia degli omosessuali. Eppure, la rapidità — e soprattutto l'estensione — della sua diffusione tra gli eterosessuali hanno colto tutti di sorpresa, provocando un vero e proprio shock sociale.

Negli USA, la grande stampa se ne è preoccupata verso la fine del 1982; in Europa, gli articoli allarmanti sono comparsi solo a partire dall'estate del 1983. Si metteva in apprensione il pubblico e, contemporaneamente, lo si rassicurava: un nuovo flagello si era abbattuto sull'umanità, ma non in modo massiccio e neppure indiscriminato. I giornalisti evitavano di parlare di epidemia, insistendo sul piccolo numero di vittime e sulla loro appartenenza a «categorie a rischio» o a «gruppi bersaglio». Non essendo più gli omosessuali i soli ad essere minacciati da questa affezione, si insinuava l'idea che tutti i gruppi a rischio fossero in qualche modo «marginali». Il male non metteva in pericolo la «gente per bene», come voi e me, ma solo individui «stigmatizzati» in anticipo dal loro stesso comportamento, dalla loro origine etnica o da una qualche tara.

Dimostrando una squisita predilezione per lo humour nero, gli epidemiologi americani chiamarono i gruppi particolarmente esposti all'AIDS il club delle quattro H: «homosexuals, heroin addicts, Haitians, hemophiliacs». Alcuni collocavano al quarto posto le «hookers» (le prostitute), facendo salire a cinque il numero delle fatidiche H. Per rassicurare ancora di più il pubblico, non si includevano in questo «club di maledetti» due gruppi perfettamente «innocenti»: coloro che si erano sottoposti a trasfusioni e i neonati infettati nel corso della vita intra-uterina.

La malattia, si leggeva sui giornali, è ineluttabilmente mortale, ma non si tratta che di una situazione provvisoria, poiché gli scienziati lavorano accanitamente e con provata abilità per trovare tanto l'antibiotico che il vaccino protettivo.

Il virus responsabile fu isolato nel 1983, ma il suo ruolo eziologico non fu ammesso che a partire dall'aprile del 1984. Si dovettero allora ridefinire gli stati patologici dovuti a questo virus. Il suo isolamento permise di mettere a punto dei test sierologici di *dépistage* (disponibili come procedimento di *routine* dall'estate del 1985). La nozione di sieropositività ha modificato radicalmente l'epidemiologia di questa affezione, aprendo una nuova tappa della sua storia.

Il nome della malattia

Come già era accaduto per la sifilide, le prime denominazioni della malattia da poco concettualizzata non furono conservate. Erano troppo restrittive: «mal de Naples» o «morbus Gallicus» nel caso antico, «gay pneumonia», «gay cancer», «GRID» (*Gay-Related Immune Deficiency*) o «gay compromise syndrome» nel caso attuale. Questi nomi restano interessanti per lo storico, in quanto rilevano allo stesso tempo errori medici e pregiudizi nazionalistici o morali.

Dal momento in cui l'universalità di queste due malattie è stata riconosciuta, si è dato loro un nome neutro, di validità più generale. Se dobbiamo all'ispirazione poetica di Girolamo Fracastoro (1530) il nome definitivamente adottato della sifilide, malattia del pastore Syphilus («amante dei maiali»), l'attuale malattia venerea fu battezzata prosaicamente con una sigla: A.I.D.S. (che significava in partenza *Acquired Immune Deficien-*

cy Syndrome, e poi considerata piuttosto un'abbreviazione di *Acquired Immunodeficiency Syndrome*).

L'uso ufficiale di questa sigla debuttò nell'estate del 1982 e si diffuse rapidamente grazie ai rapporti dei CDC¹. Venne messo a punto durante una riunione dei CDC di Atlanta e, non prevedendo la sua importanza futura, non si ebbe cura di precisare l'identità del suo creatore. I testimoni sono ancora vivi: gli uni credono di ricordare che questa denominazione fu inventata da Don Armstrong, epidemiologo di New York²; altri sostengono che venne proposta da Bruce Voeller, all'epoca biochimico al Rockefeller Institute³.

Sfortunatamente, creando l'acronimo AIDS non ci si è preoccupati né delle sue qualità fonetiche né della sua malleabilità linguistica. La sua adozione fuori dal mondo anglofono pose dunque diversi problemi. In molte lingue, il suo dittongo iniziale dà luogo ad incertezze di pronuncia, e le due consonanti finali non sono eufoniche. Il termine si inserisce con difficoltà in un sistema linguistico flessivo. Questo spiega perché gli si possa preferire un'altra denominazione sia nelle lingue slave che, ad esempio, in francese o in spagnolo.

In Francia, fu creata una sigla analoga: S.I.D.A., che significa *Syndrome d'Immuno-Déficiéncie Acquisé* (o *Syndrome d'Immuno-Dépression Acquisé*)⁴. La sua adozione nella lingua parlata e scritta fu progressiva: S.I.D.A. → SIDA → Sida → sida.

Bisognava anche creare un aggettivo e derivarne un sostantivo per indicare il malato colpito dalla malattia. Particolari sensibilità si manifestarono in questa occasione. In inglese, si designano questi pazienti con una sigla volontariamente neutra ed oscura: PWA (*People with AIDS*). In Francia, il termine *sidaïque*, coniato da Jean-Marie Le Pen con un'evidente connotazione antisemita, provocò una forte reazione sociale di rifiuto. Si esitò allora fra *sidaïque* e *sidéen*. I membri dell'Alto comitato della lingua francese decisero definitivamente in favore del secondo (1987).

Nel 1983, l'espressione *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) entra nel *Cumulated Index Medicus*. È solo allora che i bibliografi e i documentalisti registrano la nascita di una nuova entità nosologica.

L'adozione del nome è ormai definitiva. Ma la si è fissata troppo presto. L'evoluzione delle conoscenze l'ha resa impropria. I termini AIDS e sida designano espressamente una sindrome,

cioè un insieme di sintomi che costituiscono un'entità clinica ma non eziologica. Applicato ad un malato nel senso proprio del termine, questo nome non è più pertinente. Al momento della sua creazione regnava ancora una totale incertezza sulla vera natura e sulla specificità causale di questa strana malattia. Secondo la definizione proposta all'inizio del 1983 dai CDC, e adottata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'AIDS è caratterizzato dal sopraggiungere di una sindrome tumorale o di manifestazioni infettive cosiddette opportunistiche, o ancora dall'associazione delle due, in un adulto di meno di 60 anni, senza patologia soggiacente precedentemente nota, e non sottoposto a trattamento con farmaci immunosoppressori⁵.

Si tratta dunque essenzialmente di un concetto clinico. Il nome è stato scelto in modo da non dare per scontata l'unicità né della causa né della patogenesi. D'altronde, fu proprio per questa ragione che si dovettero inventare altre denominazioni per designare alcuni stati patologici di cui si sospettavano i legami causali con l'AIDS, ma la cui descrizione clinica non corrispondeva alla definizione iniziale. Si attribuirono a queste forme cliniche nomi diversi: ARC (*AIDS-Related Complex*), LAS (*Lymphadenopathy Syndrome*), PGL (*Persistent Generalized Lymphadenopathy*), SAS (*Signes Associés au Sida*), pre-AIDS, para-sida, ecc.

La situazione è radicalmente cambiata dal momento in cui è stato dimostrato che l'AIDS in quanto entità clinica risulta dall'azione di un virus specifico. Secondo la nuova definizione, l'AIDS è uno stato patologico dovuto all'infezione data dal virus HIV, esattamente come la tubercolosi è uno stato patologico dovuto all'infezione data dal bacillo di Koch⁶. L'AIDS non è quindi più una sindrome, ma una malattia infettiva da retrovirus⁷. Forme latenti della tubercolosi esistono, ma a nessuno verrebbe in mente di chiamarle TRC o pre-tubercolosi. Il vecchio AIDS, ormai, non è più che uno stadio particolare di una malattia a definizione eziologica. L'infezione dell'AIDS può manifestarsi attraverso uno spettro molto ampio di stati clinici, che vanno dagli stati asintomatici a forme minori e fino all'AIDS conclamato.

I russi hanno adottato l'acronimo SPID. In cinese, pare che il nome inglese dia luogo, per una curiosa coincidenza, a un'espressione che significa «propagato dall'amore».

Un gruppo nel quale il rischio sarebbe «razziale»: gli haitiani

Dall'inizio del 1982, Arthur Pitchenik e i suoi colleghi dell'università di Miami, in Florida, constatarono che diversi abitanti di Miami-Dade presentavano la sintomatologia dell'immunodeficienza acquisita, senza tuttavia essere né omosessuali né tossicodipendenti. Tutti però avevano un'altra caratteristica in comune: l'origine haitiana.

Si avviò dunque uno studio clinico prospettivo di tutti gli haitiani ammessi al *Jackson Memorial Hospital* di Miami tra il gennaio e il giugno del 1982, e un'analisi retrospettiva dei dossier di quelli che vi erano stati curati tra l'aprile 1980 e il dicembre 1981. Il risultato fu sbalorditivo: almeno venti immigrati haitiani che vivevano in Florida (17 uomini e tre donne) erano colpiti dalla nuova malattia. Essi soffrivano sia del sarcoma di Kaposi che di tutta la gamma delle infezioni opportunistiche, con una frequenza elevatissima della tubercolosi e della toxoplasmosi cerebrale. Metà di questi pazienti morì prima della fine dell'inchiesta. In nove casi, l'inizio della malattia era sicuramente precedente il 1982. Solo tre fra i malati di AIDS ospedalizzati a Miami prima del giugno 1982 non erano haitiani. Uno di loro si drogava, gli altri due erano omosessuali⁸. La perplessità dei medici veniva dal fatto che quasi tutti i pazienti di origine haitiana negavano di essere omosessuali o di utilizzare droga mediante iniezioni intraveneose. Si osservarono altri casi analoghi presso cittadini haitiani, a New York, in Canada e altrove. Nell'estate 1982, il loro numero raggiungeva il 6% del numero totale dei malati di AIDS negli USA⁹.

Perché gli haitiani? Perché solo loro, al di là di quelli che praticavano il coito anale o si buccavano? Certo, le vecchie, «classiche» osservazioni sul sarcoma di Kaposi facevano pensare ad un determinismo «razziale» delle malattie di questo tipo, ma ciò mal si conciliava con un'eziologia puramente infettiva. Le convinzioni ideologiche di parte del corpo medico e del pubblico facevano sentire come particolarmente fastidiosa qualsiasi interpretazione «razzista» del nuovo flagello, mentre le scelte politiche e i sentimenti nazionalistici di un'altra parte, molto numerosa, vi erano favorevoli. Si dichiararono gli haitiani «gruppo a rischio», e nei rapporti ufficiali si classificò questo gruppo geo-politico a fianco delle categorie definite da certe pratiche sociali. Li si stigmatizzò

tutti come potenziali portatori della contaminazione, e si sospettarono alcuni di loro di essere gli importatori dell'AIDS, di essere cioè la vera e propria fonte dell'epidemia. Si era finalmente trovato un capro espiatorio.

In tre haitiani ricoverati a Miami, i sintomi dell'AIDS erano apparsi prima della loro partenza dal paese natale. Messa sull'avviso dai loro colleghi americani, i medici di Haiti constatarono che, effettivamente, l'AIDS era presente sulla loro isola. Il dermatologo B. Liautaud e i suoi colleghi descrissero undici casi di sarcoma di Kaposi aggressivo osservati a Port-au-Prince¹⁰. Altri medici attirarono l'attenzione sulla frequenza delle forme gastro-intestinali dell'AIDS negli abitanti dello Stato di Haiti¹¹. Ma essi affermano, fondandosi sui loro ricordi personali e sulla consultazione dei vecchi registri medici, che l'AIDS di Haiti è un fenomeno epidemiologico recente, e non un antico focolaio misconosciuto. La sua apparizione daterebbe della fine degli anni settanta, e sarebbe quindi strettamente contemporanea all'inizio dell'epidemia americana. L'AIDS esisteva sicuramente a Port-au-Prince nel 1978, come è provato dalla sfortunata vicenda del geologo francese, infettato dal sangue proveniente da donatori haitiani¹².

Gli americani accusarono allora gli haitiani, e in particolare gli immigrati clandestini, di esportare la nuova peste da un paese dalle disastrose condizioni igieniche in un paese pulito e civilizzato. Atteggiamento conforme all'insegnamento dell'epidemiologia tradizionale, ma che in questo caso concreto diventava un serio pregiudizio scientifico e morale. Si speculava allegramente sulla miseria incubatrice dei germi, sull'acqua sporca e sui parassiti esterni e intestinali, sull'alcolismo degli haitiani, sul loro consumo di marijuana e su ogni sorta di privazioni e depravazioni. Si arrivava fino a dire che l'origine dell'AIDS, o almeno la sua trasmissione, poteva venir spiegata dalle sanguinose pratiche del vudù¹³. Per tutto il 1983, i più rinomati specialisti americani e francesi non esitarono a ripetere che le modalità di trasmissione dell'AIDS nei Caraibi restavano inspiegabili, «misteriose». Oggi, questa cecità ci lascia attoniti, poiché la verità era davvero semplice. Fu peraltro proclamata con chiarezza in occasione della conferenza organizzata nel maggio 1983 dall'Associazione dei medici haitiani. Durante gli interrogatori condotti dai medici locali, quasi il 30% dei malati di AIDS di Haiti ammisero di aver avuto rapporti omosessuali, e più specificatamente di averli avuti con degli stranieri. Ma per necessità economica, non per gusto

personale. Essi non si consideravano omosessuali, designazione vergognosa nella loro area culturale. E in effetti, erano bisessuali. In maggioranza prostituti maschi, continuavano ad avere — per il loro piacere personale — rapporti eterosessuali, trasmettendo così la malattia in due ambienti sociali differenti. La maggior parte degli epidemiologi americani dell'epoca negava la trasmissione eterosessuale. E, fondata sia su fatti reali conosciuti fino ad allora che su considerazioni sociologiche e su paure irrazionali, questa negazione costituiva un potente ostacolo epistemologico¹⁴.

Fino agli inizi degli anni ottanta, Port-au-Prince era un luogo privilegiato del «turismo sessuale», un centro di accoglienti bordelli per pedofili. Omosessuali americani ed europei vi arrivavano in gran numero. Gli haitiani possedevano dei solidi argomenti per rilanciare sugli americani la responsabilità della malattia. Fino al 1984, praticamente tutti i malati di AIDS individuati nello stato di Haiti abitavano in luoghi frequentati dai turisti. Se la malattia era endemica sull'isola, perché non vi erano malati nella Repubblica Domenicana?

Una volta introdotto a Port-au-Prince, il germe dell'AIDS vi trovò condizioni propizie alla sua diffusione fuori della cerchia iniziale. Gli omosessuali californiani e newyorchesi formavano una comunità relativamente chiusa, e il passaggio verso il resto della popolazione non era così facile come per i prostituti bisessuali di Haiti. Altri fattori si aggiunsero poi, in particolare la pratica dei «punturisti», persone senza formazione medica che curano i malati mediante iniezioni di vari tipi di sostanze, usando vecchie siringhe e aghi usati, senza sterilizzarli bene. Come in Africa, l'adattamento di certi elementi della medicina moderna ai costumi ancestrali produsse effetti catastrofici.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, possiamo considerare dimostrato il fatto che l'introduzione dell'AIDS nei Caraibi sia posteriore al 1972. Probabilmente, il virus è venuto dagli USA, ma non si può escludere che fosse di origine africana. In un secondo tempo, gli haitiani hanno molto contribuito alla disseminazione mondiale dell'epidemia. Prima con la commercializzazione internazionale del sesso sulla loro isola, poi con l'emigrazione. Le condizioni politiche e socio-economiche del paese obbligavano un gran numero dei suoi cittadini a cercare rifugio negli Stati Uniti, in Canada, in Sudamerica e in Europa occidentale. Nella diaspora haitiana vi erano, nel settembre 1983, almeno 250

malati con AIDS conclamato e diverse migliaia di portatori apparentemente in buona salute.

La sfortuna degli emofilici

Dal momento in cui fu dimostrato che la sindrome da immunodeficienza acquisita colpiva non solo gli omosessuali ma anche gli eterosessuali tossicodipendenti che si iniettavano droga per via endovenosa, si dovette fare attenzione alla potenziale responsabilità eziologica del sangue e dei suoi prodotti. Un'analogia con l'epatite da siero, che aveva un profilo epidemiologico simile, si imponeva. La conferma arrivò rapidamente. Nel gennaio 1982, il primo caso di infezione opportunistica su un emofilico venne segnalato al centro di sorveglianza di Atlanta. Il controllo delle domande di pentamidina permise di scoprire, agli inizi dell'estate, altri due casi. Nel luglio del 1982, i CDC pubblicarono poi tre casi di AIDS in tre emofilici eterosessuali che avevano ricevuto abbondanti perfusioni di concentrato del fattore VIII del sangue¹⁵. Nel corso del 1982, il numero di emofilici infettati salì già a otto, per poi raggiungere, nel 1983, un totale di 21 casi americani e 8 europei¹⁶.

Uno dei tre casi inizialmente osservati era quello di un uomo di 27 anni, colpito da emofilia A, che si curava dal 1974 con da due a quattro perfusioni mensili di un prodotto sanguigno in commercio. Nell'estate del 1981, cominciò ad accusare disturbi dovuti alla depressione immunitaria, prima una candidosi orale poi un'infezione diffusa da *Mycobacterium avium intracellulare*¹⁷. Dal punto di vista epidemiologico, questo caso era particolarmente importante poiché il malato abitava a Canton, nell'Ohio, uno Stato in cui, all'epoca, la malattia non era ancora penetrata tra gli omosessuali e i tossicodipendenti. Gli altri due malati erano anch'essi del tipo A, e si curavano con perfusioni dello stesso prodotto sanguigno. Uno viveva a Westchester County, New York, l'altro a Denver, Colorado. La polmonite interstiziale plasmocitaria li stroncò.

Il paziente di Denver, che aveva 59 anni, si curava dal 1974 con il concentrato del fattore VIII. Le prime manifestazioni cliniche della sua immunodepressione risalgono al maggio 1980, ma egli si fece ricoverare soltanto nell'aprile del 1982. Gli venne allora diagnosticata una polmonite cronica da *P. carinii*, poi con-

fermata dalla biopsia a polmone aperto¹⁸. I medici dell'Alabama descrissero le sofferenze di un quarto emofilico colpito da diverse infezioni opportunistiche¹⁹.

Il primo di tutti i casi noti di emofilici vittime dell'infezione da virus dell'AIDS è un ragazzo di Pittsburgh, Pennsylvania, diciottenne, che ricevette nel 1978-1979 diverse perfusioni del fattore VIII. Dal dicembre del 1979, i gangli linfatici del collo e della nuca gli si gonfiarono, ma al momento della pubblicazione del suo caso, nel 1983, egli non soffriva ancora di nessun disturbo clinico grave²⁰.

Ci si era accorti della presenza di linfadenopatie e di disturbi immunitari minori presso numerosi emofilici. La vastità di questo fenomeno si presentava come un fatto nuovo. Una questione angosciante scottava sulla punta delle labbra degli ematologi e degli emofilici: i casi manifesti di AIDS erano forse soltanto la punta visibile di una tragica infezione di massa²¹.

Tra i 21 emofilici malati di AIDS individuati negli USA alla fine del 1983, 19 soffrivano di emofilia A e 2 di emofilia B; in Europa vi erano allora 8 malati, 7 dei quali con emofilia A (uno in Francia). Tutti avevano ricevuto dei concentrati commercializzati dei fattori VIII e IX del sangue. All'atto della preparazione di questi derivati sanguigni, si mescola il plasma di diverse migliaia di donatori, il che accresce notevolmente i rischi di infezione.

Il sangue altrui può essere pericoloso

Nel settembre 1982, nessuna pubblicazione parlava ancora di trasmissione dell'AIDS mediante trasfusione di sangue o dei suoi fattori in persone non affette da emofilia. Certo, si pensò subito alla possibilità di questa via di trasmissione, ma con grande reticenza. Si indietreggiava davanti alle conseguenze sociali, economiche e psicologiche di tale ipotesi. Harry Haverkos, uno dei più rinomati specialisti in questo campo, sosteneva ancora che non esistevano prove della trasmissione dell'AIDS mediante il sangue in condizioni abituali. Gli emofilici sarebbero un'eccezione in quanto ricevono quantità massicce di sostanze organiche estranee, senza alcun paragone con le normali trasfusioni²².

Si poteva ancora stare a cavillare a proposito del primo caso di AIDS post-trasfusionale in un soggetto non affetto da emofilia, poiché si trattava di un neonato, partorito con parto cesareo,

che aveva ricevuto nei primi cinque giorni di vita sei esanguino-trasfusioni. Tale trattamento radicale, effettuato nel marzo 1981 in un ospedale di San Francisco, era stato necessario per ovviare all'incompatibilità del fattore Rh tra il bambino e la madre. A partire dal quarto mese, il neonato in questione soffrì di una moltitudine di infezioni opportunistiche che lo condussero inevitabilmente alla morte. Nel dicembre dell'anno successivo, l'inchiesta retrospettiva mostrò che uno dei donatori di sangue le cui piastrine erano state perfuse al bambino, era in seguito morto presentando il quadro clinico tipico dell'AIDS, quando invece al momento del prelievo e durante i sette mesi che seguirono era sembrato in buona salute²³.

In questo caso si poteva ancora star a sottilizzare, poiché la quantità relativa delle sostanze perfuse era enorme e il bambino presentava fin dall'inizio i segni di una eritroblastosi fetale di cui era difficile valutare le implicazioni immunologiche. Ma fu in condizioni del tutto normali che nel novembre del 1980, durante un intervento al cuore effettuato dai chirurghi della famosa clinica Mayo a Rochester, Minnesota, vennero trasfuse sei unità di sangue intero, un concentrato di globuli rossi, sei concentrati di piastrine e quattro unità di plasma congelato ad un uomo di 53 anni che soffriva di un'angina pectoris. Ventinove mesi più tardi, questo paziente sviluppò l'AIDS. Non era né omosessuale, né tossicodipendente, né haitiano²⁴.

La pubblicazione del caso di Rochester nel novembre 1983 ebbe l'effetto di una bomba: un atto salutare, trionfo della medicina moderna, diventava una minaccia mortale. Si constatarono casi simili a Parigi (trasfusione fatta ad Haiti), a Stanford, a Tel Aviv, a Dallas²⁵. Nel corso del 1983 i CDC di Atlanta registrarono la dichiarazione di 39 casi di adulti nei quali una trasfusione di sangue ricevuta nei cinque anni precedenti era il solo fattore capace di spiegare l'apparizione dell'AIDS. Fino al 1986 questa cifra non ha smesso di aumentare in modo esponenziale, raddoppiando più o meno ogni otto mesi²⁶.

I «normali» non sono al riparo

Relativamente tardi, soltanto cioè nel corso del 1983, si è dimostrata la possibilità della trasmissione dell'AIDS mediante rapporti eterosessuali. Le prime osservazioni sicure riguardavano la

comparsa della malattia nelle compagne di malati di AIDS bisessuali o tossicodipendenti. A volte, essa si manifestava sui due membri di una coppia eterosessuale in cui solo l'uomo aveva un fattore di rischio noto²⁷. Nel giugno 1983, la si diagnosticò alla moglie di un emofilico. Nonostante l'età avanzata (uomo 74, donna 71), la coppia non aveva mai rinunciato ad avere rapporti sessuali²⁸.

Se era sicuro che l'AIDS poteva passare dall'uomo alla donna mediante il coito vaginale, la contaminazione in senso inverso restava un problema irrisolto e dibattuto con ardore²⁹. Siamo di fronte, qui, ad un curioso paradosso: nei rapporti eterosessuali le donne sono più facilmente contagiate degli uomini, e tuttavia il numero di donne malate è relativamente ridotto. Questa situazione deriva dal ruolo preponderante avuto dall'omosessualità maschile nel dare il via all'attuale epidemia negli USA e in Europa occidentale. L'esempio africano prova che le donne non sono protette dall'AIDS dal loro sesso, ma essenzialmente da certe condizioni sociali relative alla trasmissione del germe.

Dal 1984, si riconosce l'importanza del ruolo svolto dalla prostituzione femminile nella propagazione esplosiva dell'AIDS in Africa equatoriale³⁰. In Nord America e in Europa, alcune prostitute si sono ammalate piuttosto rapidamente ma, a conti fatti, non hanno esercitato che un'incidenza minima sull'espansione iniziale dell'epidemia.

Tra il 1981 e il 1984, la proporzione di donne malate di AIDS è passata negli Stati Uniti dal 3 al 6,5%. Esse sono perlopiù tossicodipendenti per via endovenosa. Ma la categoria delle donne contagiate da un rapporto eterosessuale aumenta costantemente di numero³¹.

Le donne infette svolgono un ruolo epidemiologico capitale trasmettendo l'AIDS ai feti e ai lattanti. Nel 1982, si è constatata l'apparizione dell'AIDS su quattro bambini tra i due mesi e i due anni. Tre sono nati da madri malate, il quarto da una madre apparentemente sana ma di origine haitiana. Molto presto, il numero di tali bambini aumentò in modo inquietante. Subito si pensò che la via infettiva più probabile fosse il passaggio transplacentare del virus durante la vita intra-uterina³². La contaminazione è senza dubbio verticale, da madre a figlio, ma non si sapeva ancora con certezza se si producesse durante la gravidanza, al momento del parto o, più tardi, mediante l'allattamento, se non persino in occasione delle strette relazioni fisiche con la madre in un periodo di particolare vulnerabilità.

Il risveglio di paure ancestrali

La cura del corpo, il contatto delle pelli e delle mucose, un semplice bacio, o l'uso comune dei bicchieri e dei piatti potevano trasmettere l'AIDS? Nasceva un sospetto terribile, alimentato dall'analogia con il virus dell'epatite da cui il personale sanitario aveva tante difficoltà a difendersi. Anche il prestigioso «Journal of the American Medical Association» si fece eco di tali paure. Secondo James Oleski, bambini ammalati di AIDS avrebbero potuto contrarre la malattia attraverso dei contatti normali in un ambiente familiare malsano³³.

Amplificate dai *media*, le paure dei medici alimentarono allora un'ondata di isteria collettiva che si è impadronita degli americani, e in particolare delle classi medie delle grandi città. Gli esperti medici e i responsabili politici negano la possibilità di trasmissione del virus mediante la semplice coabitazione o per mezzo dei quotidiani contatti sociali «normali», escludendo cioè l'atto sessuale; ma il pubblico ha paura. I principi della lotta contro le malattie infettive comuni sono stati assimilati a tal punto che ora li si applica, con ostinazione — ed in parte a torto — al nuovo pericolo. Del resto, la presa di coscienza della possibilità di contaminazione attraverso l'atto eterosessuale e la trasfusione di sangue è bastata a ravvivare l'odio contro certe minoranze. Questo male inatteso, flagello divino, marchiava con un sigillo d'infamia gli omosessuali, i tossicodipendenti, gli haitiani e in generale i «marginali» e i «criminali».

Le informazioni sulla frequenza relativamente elevata dell'AIDS in ambiente carcerario gettano olio sul fuoco. Certo, i legami tra AIDS e criminalità sono indiretti: la reclusione di molti tossicodipendenti e le pratiche omosessuali³⁴. Ma questo non impedisce alla maggioranza dei cittadini, quelli «buoni», di vedervi la conferma dei loro pregiudizi sugli aspetti morali infamanti di una malattia tanto diversa dalle altre.

«Questa malattia — diceva una signora americana intervistata in quegli anni — colpisce i maschi omosessuali, i drogati, gli haitiani e gli emofilici, grazie a Dio non si è ancora propagata tra gli esseri umani.» «Se colpisce tutti, questo vorrebbe dire una crisi terribile», dichiarò uno dei suoi concittadini. E quando il giornalista gli chiese come avrebbe giudicato la situazione se il male fosse rimasto circoscritto, rispose: «È Dio che punisce gli omosessuali». Un altro americano dichiarò che sperava che gli scien-

ziati trovassero rapidamente un rimedio efficace, ma poi aggiunse maliziosamente «non troppo rapidamente»³⁵.

Margaret Heckler, segretaria alla Sanità, denunciava un «panico ingiustificato», James Curran parlava di «isteria»³⁶. Gli omosessuali diventarono il primo bersaglio di un pubblico terrorizzato. Bisogna rivedere — si diceva — la rivoluzione sessuale e la liberalizzazione dei costumi. Si chiusero certi luoghi di incontro. E all'interno delle comunità gay lo shock di questa epidemia provocò reazioni contraddittorie. All'inizio, la si minimizzò; non si voleva credere a quello che dicevano i medici, accusati di voler «rianimare il loro potere simbolico» attraverso un pericolo immaginario; ci si rifiutava di fare il gioco dell'avversario accettando argomenti che avrebbero potuto portare alla «repressione morale»; ma poi sopraggiunse il panico, si reclamarono dal potere politico mezzi finanziari supplementari per lottare contro l'AIDS.

Con un anno di ritardo rispetto agli americani, gli omosessuali francesi seguirono lo stesso percorso. Prima, l'indignazione verso la pubblicità data ad un problema medico: «se ne parlerebbe di meno se fosse una malattia che colpisse un gruppo di ferrovieri cileni»; poi l'accusa contraria: «gli sforzi nella lotta contro questa malattia sarebbero certamente maggiori se colpisse i giocatori di tennis». Nell'aprile 1982, Claude Lejeune, presidente della *Associazione dei medici gay* e giornalista della rivista «Gai-Pied», scriveva: «Scopare è pericoloso? E traversare la strada allora!». Nel luglio 1983, si lamentò dell'«ingrandimento permanente di un fatto, numericamente parlando, minoritario», ma l'estate successiva redasse un volantino che ammetteva la gravità della situazione e incitava gli omosessuali francesi a volontarie misure di prevenzione.

Negli USA, il rifiuto sociale verso gli haitiani è particolarmente brutale ed efficace. Essi sono più facilmente individuabili degli altri membri dei gruppi a rischio: sono neri, francofoni e poveri. Si evita il loro contatto, li si sfratta dalle loro abitazioni, li si licenzia. Sull'isola, la reazione americana diventa una catastrofe nazionale, poiché il bilancio dello Stato di Haiti dipende in larga parte dal turismo³⁷.

Le prime vittime dell'AIDS, scrive il virologo inglese Robin Weiss, hanno provocato paure e pregiudizi senza paragone con il loro numero³⁸. I morti per incidenti stradali sono molto più numerosi, e tuttavia la nostra società considera la loro sorte come un tributo, in fin dei conti accettabile, pagato ai moderni

mezzi di trasporto. L'AIDS, dice Weiss, deve giustamente preoccuparci perché è un male nuovo e perché si diffonde. Aggiungerò che l'AIDS affascina anche perché concerne il sesso ed il sangue; è uno straordinario sfogo per i nostri fantasmi. L'AIDS conclamato è una malattia fatale. Avevamo dimenticato l'esistenza di flagelli di questo tipo. L'epidemia di AIDS lascia sorpresi e provoca il ritorno di paure irrazionali perché mostra l'impotenza della medicina proprio nel momento in cui si cominciava a credere che le malattie infettive fossero definitivamente sconfitte.

Alcuni dati statistici (1982-1984)

A partire dal 1982 l'epidemia di AIDS si espande come un fuoco di sterpi³⁹. Negli Stati Uniti, il numero dei casi censiti dai centri di sorveglianza epidemiologica è aumentato, fino al 1984, in maniera piuttosto regolare: l'incidenza (il numero dei casi nuovi) mostrava una crescita esponenziale⁴⁰. C'erano dieci nuovi malati alla settimana nel 1982, e cento nel 1984. Il numero totale dei casi raddoppiava più o meno ogni sei mesi. Prendendo in considerazione solo gli eterosessuali, l'espansione era invece meno rapida: il raddoppio avveniva solo ogni 9-10 mesi⁴¹.

Il numero totale dei malati censiti dai CDC è passato da 200 alla fine del 1981 a 450 a metà e 750 alla fine del 1982, poi a 1800 a metà e 3000 alla fine del 1983, per raggiungere 5000 a metà e quasi 8000 alla fine del 1984. Nessuno dei pazienti americani cui la malattia fu diagnosticata prima del 1983 è ancora in vita. Il tasso di letalità (il numero di morti nell'anno in rapporto al numero dei malati) era di circa il 40%⁴². Queste cifre sono state arrotondate per rendere più chiaro il ritmo dell'espansione epidemiologica.

In una conferenza del 1983, Michael Gottlieb prediceva che nel 1985 circa 20.000 americani avrebbero avuto l'AIDS⁴³. Non si è sbagliato. Questa cifra, che sembrava incredibile per la totalità del numero delle vittime, non rappresenta che l'incidenza annuale nel 1987.

Sebbene fossero segnalati, nel 1983, in 44 Stati, vale a dire nella quasi totalità degli Stati Uniti, i casi di AIDS erano ripartiti in modo molto ineguale: lo Stato di New York, la California, la

Florida e il New Jersey possedevano circa l'80% di questi malati, e la città di New York, da sola, non meno della metà di questa cifra⁴⁴.

La ripartizione per gruppi a rischio evolve in modo significativo: gli omosessuali maschi, che rappresentavano il 92% dei malati registrati nel 1982 sono scesi al 75% nel gennaio 1983 e a circa il 72% verso la fine del 1984. Si trattava perlopiù di pazienti di razza bianca, di età compresa fra i 30 e i 40 anni, con un buon livello di educazione scolastica e un buon salario. Il loro principale fattore di rischio era una notevolissima promiscuità sessuale.

Tra i malati americani di AIDS, il numero relativo dei consumatori di droghe iniettabili cresce costantemente. Passa da circa il 3-4% nel 1981 al 17% nel 1984. Si tratta soprattutto di neri e ispanici, giovani, eterosessuali, in maggioranza eroinomani. Nel 1983-1984, circa il 6% dei malati americani di AIDS erano immigrati di Haiti che non confessavano né l'omosessualità né l'impiego di droghe intravenose. Gli emofilici costituivano circa l'1% del totale. In costante aumento erano i partner eterosessuali delle persone appartenenti ai gruppi a rischio. E, circostanza tragica, ogni mese vi erano sempre più bambini gravemente colpiti⁴⁵.

La ripartizione dei casi per categoria diagnostica mostra una netta predominanza delle infezioni opportunistiche: su 2000 pazienti censiti fino all'agosto 1983, poco più della metà soffriva di polmonite da *P. carinii*, circa 500 di sarcoma di Kaposi e circa 150 delle due affezioni contemporaneamente. Il perfezionamento della diagnosi ha certamente fatto salire il numero relativo dei casi riconosciuti di toxoplasmosi cerebrale⁴⁶ e di criptosporidiosi⁴⁷. La tubercolosi disseminata diventava più frequente a causa della propagazione del germe tra gli haitiani e altri gruppi meno medicalizzati degli omosessuali di New York e di California.

In Europa, l'epidemia inizia con un certo ritardo rispetto agli Stati Uniti, e l'aumento esponenziale è a tutta prima meno marcato; tra il 1982 e il 1984, il numero totale dei malati raddoppia più o meno ogni 8-9 mesi⁴⁸.

Fu l'ufficio regionale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ad occuparsi della sorveglianza epidemiologica. Nell'ottobre del 1983, alla riunione di questo ufficio tenutasi in Danimarca, si constatò che l'AIDS si era manifestato in quindici paesi facenti parte dell'area europea dell'OMS per un totale di 267 casi. Erano, in ordine decrescente rispetto al numero assoluto di casi notifica-

ti: Francia, Germania Ovest, Belgio, Gran Bretagna, Svizzera, Danimarca, Paesi Bassi, Austria, Spagna, Svezia, Norvegia, Finlandia, Cecoslovacchia, Italia e Irlanda⁴⁹.

Da qualche decina di casi diagnosticati prima della fine del 1981, si passa ad un centinaio verso la fine del 1982; un anno più tardi si arriva a 300, e alla fine del 1984 a più di 800. La frequenza *per capita* più alta è riscontrata in Danimarca e in Svizzera. Ma si nota una particolarità che rende diverso l'AIDS europeo dall'AIDS americano: circa il 22% dei pazienti censiti in Europa è di origine africana. In realtà, due epidemie si sovrappongono sul territorio europeo. Le caratteristiche epidemiologiche ritrovate a partire dai casi non-africani corrispondono a quelle che si osservano negli USA; circa l'80% dei malati di AIDS è composto da maschi omosessuali che risiedono in alcune grandi città; più della metà dei malati ha un'età compresa tra i 30 e i 40 anni; i tossicodipendenti sono il secondo gruppo a rischio, ma la loro proporzione è nettamente minore (1,5%) che negli Stati Uniti⁵⁰.

La sorveglianza epidemiologica dell'AIDS in Francia inizia nel marzo del 1982. Il numero totale dei casi passa da 17 nel 1981 a 47 nel 1982, a 107 nel 1983 per raggiungere 180 (di cui 74 deceduti) al momento del bilancio del giugno 1984. A questa data, gli omosessuali formano la grande maggioranza dei malati di nazionalità francese (90%). Non si conosceva ancora alcun caso francese di AIDS tra i tossicodipendenti non omosessuali⁵¹. Un'analisi multifattoriale dei casi-testimone dell'AIDS tra gli omosessuali maschi in Francia mostrava che i fattori di rischio sono l'elevato livello di promiscuità con partner occasionali, gli antecedenti di sifilide e l'uso di corticoidi locali⁵².

In Italia, il primo caso di AIDS fu riconosciuto nel novembre del 1982: Ferdinando Aiuti, a Roma, fece allora questa diagnosi nei riguardi di un omosessuale. Nel settembre del 1983, ci si rese conto della presenza di sindromi collegate all'AIDS non solo nel Lazio ma anche in Lombardia. Dai due casi di AIDS conclamato ammessi ufficialmente in Italia alla fine del 1982 si passò a 10 casi nel giugno del 1984. Eppure, le autorità politiche non ammettevano ancora che almeno alcuni di questi casi fossero autoctoni e che si era in presenza dell'inizio di un'epidemia⁵³.

Nel 1983, l'AIDS viene diagnosticato in Giappone e in Australia. L'Africa ne era già gravemente colpita⁵⁴, ma le autorità sanitarie del continente lo negavano. Nel mondo nel suo insieme, il numero dei casi notificati all'OMS passa da 408 all'inizio del

1982 a 1573 nel dicembre 1982, poi a 5077 nel 1983 e a 12.174 alla fine del 1984. Tutte le cifre citate sottostimano la situazione reale. Non si scoprirà l'ampiezza della catastrofe che dopo la messa a punto del test sierologico.

Parte seconda

GLI ORACOLI DELLA SCIENZA

5.

SULLE TRACCE DEI VIRUS

Nature is never truly conquered.
The human retroviruses and their
intricate relationship with the human cell
are but one example of that fact.
Indeed, perhaps conquest is the wrong metaphor
to describe our relationship to nature,
which not only surrounds but in the
deepest sense also constitutes our being.

ROBERT GALLO, scopritore
del primo retrovirus umano

Nel «protocollo» dattiloscritto del 25 maggio 1982, ad uso interno dei *Centers for Disease Control*, John Bennett afferma che la nuova malattia è dovuta ad un'infezione virale che si trasmette mediante il contatto sessuale. Potrebbe trattarsi, secondo lui, o di virus comuni i cui nuovi effetti sarebbero attivati da particolari cofattori ambientali, o di uno o più agenti nuovi, «cioè di ceppi mutanti o ricombinanti dei germi patogeni umani o animali»¹. All'epoca, non era che un'ipotesi. Verso la fine dell'estate del 1982, l'apparizione dell'AIDS tra emofilici che avevano ricevuto per perfusione dei fattori del sangue filtrati apportava la prova che la causa era un'infezione virale². Queste sostanze organiche non vengono sterilizzate mediante i procedimenti abituali che rischiano di distruggere certe molecole utili, ma i batteri, i funghi e i protozoi vengono eliminati dal filtraggio. L'agente infettivo non poteva che essere un virus³.

I primi sospetti

A tutta prima, i sospetti caddero sul citomegalovirus. Poco prima dell'epidemia, si disponeva già di qualche indizio sul suo possibile

ruolo nell'eziologia del sarcoma di Kaposi⁴. I primi malati nei quali è stata riconosciuta la nuova sindrome avevano quasi tutti un tasso elevato di anticorpi contro questo virus. È stato isolato nelle urine, nel sangue e anche nel tessuto polmonare di numerosi pazienti⁵. Ma l'infezione da citomegalovirus era frequente in un gran numero di individui che non presentavano alcuna manifestazione di AIDS, ed era di molto precedente gli inizi della nuova epidemia. Come sapere se, in un organismo immunodepresso, la presenza di un germe è la causa o la conseguenza della carenza immunitaria?⁶

Le urine di un malato contenevano un adenovirus. Diversi altri malati possedevano nel sangue degli anticorpi contro il virus dell'epatite B. Tuttavia, questo non era sufficiente ad attribuirgli un ruolo decisivo nell'eziologia della nuova sindrome⁷. Un posto privilegiato tra i primi sospetti era riservato al virus di Epstein-Barr, responsabile della mononucleosi infettiva e, in Africa, del linfoma di Burkitt, un tumore la cui zona di endemia sembrava ricoprire a grandi linee quella del sarcoma di Kaposi. Ma, anche qui, ci si scontrava con le stesse difficoltà: perché un germe umano noto prima dell'epidemia di AIDS avrebbe cambiato così profondamente la sua azione patogena? Una mutazione così profonda equivaleva praticamente alla nascita di un nuovo germe⁸.

Più affascinante era l'ipotesi di un virus animale bruscamente adattatosi all'uomo. Analogie storiche rendevano plausibile tale evento. Un'epidemiologa di Boston, Jane Teas, suggerì che il virus dell'AIDS poteva essere effettivamente un ceppo particolare del virus della peste dei suini. Questa epizoozia imperversava in Africa dall'inizio del secolo. A partire dal 1975 devastò il patrimonio suino a Cuba, per poi abbattersi verso il 1978 sui maiali haitiani. Da una parte, si accusavano i cubani di averla portata dall'Angola; dall'altra, ci si voleva vedere il risultato nefasto di una sorta di guerra biologica finanziata dalla CIA⁹.

I ceppi noti di questo virus non sono patogeni per l'uomo, e una prima serie di test sierologici effettuati su malati colpiti dall'AIDS diede risultati negativi¹⁰. Tuttavia, Jane Teas non abbandonò completamente la sua ipotesi: tentò di puntellarla dimostrando le tracce sierologiche di tale virus in 9 tra i 21 malati di AIDS analizzati, e la modificò attribuendo al virus porcino il semplice ruolo di cofattore¹¹.

La direzione giusta era quella dei retrovirus oncogeni. Il giornalista Randy Shilts afferma che Donald Francis, virologo di Atlanta, e il suo ex direttore di ricerca Myron Essex, virologo di

Boston, hanno pensato, fin dall'estate del 1981, che vi fosse un'analogia tra la nuova sindrome e la leucemia dei felini, e che l'agente patogeno della prima combinasse le caratteristiche del retrovirus della seconda e del virus umano dell'epatite B¹². Certo, le vie di trasmissione ricordavano quelle dell'epatite B e si poteva sospettare il suo agente di essere un cofattore nella patogenesi dell'AIDS, ma perché evocare a proposito dell'AIDS un virus maligno del gatto? Per capire questo, bisogna gettare uno sguardo sul passato della virologia. Un simile quadro storico, per quanto sommario, mi sembra indispensabile per mostrare quanto siano recenti le conoscenze e le tecniche che hanno reso possibile l'isolamento dell'agente eziologico dell'AIDS e la spiegazione del meccanismo della sua azione. Fosse cominciata una dozzina di anni prima, la caccia a questo virus non avrebbe avuto alcuna possibilità di riuscita.

Che cos'è un virus?

Il termine *virus*, che in latino significava *succo*, *umore* e più spesso *veleno*, era usato, nell'Ottocento, per designare qualsiasi materia capace di moltiplicarsi in un organismo e di farlo ammalare. Questo termine si applicava indistintamente a tutti i germi patogeni. Così Pasteur parlava di «virus del carbonchio», pur conoscendo perfettamente questo bacillo, e di «virus della rabbia», non sapendo praticamente nulla del suo aspetto. Pasteur sapeva che il «virus rabbico» si trovava nella saliva e nel cervello dei soggetti malati, poteva esaltare o attenuare la sua virulenza e vaccinare contro la rabbia mediante l'inoculazione del materiale contenente il virus attenuato, ma non è mai riuscito ad ottenere questo germe patogeno allo stato puro né a vederlo al microscopio. Per tutta la seconda metà del XIX secolo, i pionieri della microbiologia medica cercarono invano di isolare e di identificare morfologicamente i germi di certe malattie molto gravi, come il vaiolo e la rabbia, o particolarmente diffuse, come l'influenza e il raffreddore. Si credeva che si trattasse di microbi estremamente piccoli, al di sotto del potere di risoluzione di un microscopio, ma ciò nonostante della stessa natura dei batteri.

Nel 1891, il botanico russo Dmitri I. Ivanovski dimostra che la taglia di un germe patogeno può, effettivamente, essere inframicroscopica: il liquido che contiene l'agente di una malattia in-

fettiva delle piante, il mosaico del tabacco, passa per un filtro di porcellana senza perdere la sua virulenza. Qualche anno più tardi, nel 1898, il botanico olandese Martinus Willem Beijerinck conferma questa scoperta e constata che questo «contagium vivum fluidum» si diffonde nei geli di agar e che conserva il suo carattere infettivo dopo la dessiccazione, perdendolo però dopo essere stato portato a 72°. Nello stesso anno, Friedrich Löffler e Paul Frosch scoprono che l'agente della febbre aftosa è anch'esso filtrabile. In seguito, si constata la filtrabilità di alcuni altri germi responsabili di malattie dell'uomo, in particolare della febbre gialla (Walter Reed e James Carroll, 1901), e della rabbia (Paul Remlinger, 1903). Nel 1903, Emile Roux pubblica una messa a punto sui «microbi cosiddetti invisibili»: si conoscono allora soltanto nove germi di questo genere. L'anno dopo, i pasteuriani Henri Vallée e Henri Carré scoprono il germe filtrabile dell'anemia equina infettiva. Isolano il primo lentivirus, il futuro EIAV, cugino del virus dell'AIDS¹³. Ma nessuno ancora capisce il carattere particolare e l'importanza di questi esseri minuscoli. Per Roux non sono ancora che dei «piccoli batteri»¹⁴.

Prima che il termine virus fosse loro attribuito in esclusiva, questa categoria di esseri viventi veniva definita con i termini di «virus filtrabili» e «ultravirus». Ho detto «esseri viventi», ma così facendo sono passato sopra troppo velocemente a un problema che non ha smesso di essere dibattuto dai biologi fin dalla scoperta di Wendell M. Stanley. Questo ricercatore inglese ha mostrato, nel 1935, che il virus del mosaico del tabacco, isolato allo stato puro, si comporta come un cristallo. Un essere vivente cristallizzabile è davvero un essere vivente? Per continuare a chiamare così il virus, bisognava ridefinire la vita. La sostanza cristallizzata da Stanley era una nucleoproteina. Vent'anni dopo, altre scoperte hanno rilanciato l'antico dilemma. Heinz Fraenkel-Conrat e Robert Williams, per esempio, hanno ricostituito nel 1955 un virus attivo del mosaico del tabacco a partire da una proteina inattiva e da una molecola di acido ribonucleico; Frederick Schaffer e Carlton Schwerdt hanno cristallizzato, lo stesso anno, il virus della poliomielite. Da tutta una serie di ricerche è apparso chiaro che, da una parte, i virus da soli, allo stato isolato, non sono capaci di alcuna attività vitale, cioè né di metabolismo, né di movimento, e nemmeno di crescita e di moltiplicazione, ma che, d'altra parte, possono riprodursi alla maniera degli esseri viventi se si trovano in contatto con cellule viventi appropriate. I virus non hanno vita autonoma, ma sono lo stesso «vivi», poiché espri-

mono la loro «vita», la riproduzione controllata di se stessi, mediante l'uso di un apparato cellulare estraneo. Sono dei parassiti assoluti.

I virus sono dunque molto diversi dai batteri. I batteri patogeni non sono che parassiti relativi. Vivono alle spese del loro ospite e si nutrono della sua sostanza, ma utilizzano a questo scopo il loro proprio apparato metabolico e riproduttivo. Si poteva concepire con facilità il fatto che, parassitando la stessa preda, microbi diversi potessero essere in concorrenza fra di loro, ma fu con uno stupore che andava fino all'incredulità che i biologi e i medici accolsero la scoperta del batteriofago, un germe che parassita i parassiti. Fu nel corso della prima guerra mondiale che Frederick Twort a Londra (1915) e, indipendentemente da lui, Félix d'Hérelle a Parigi (1917) scoprirono il batteriofago o, più esattamente, il fenomeno della batteriofagia: un fattore filtrabile può autoriprodursi in un ambiente batterico e distruggere i batteri. È quindi un virus. Si constatò allora che esistono dei batteri «lisogeni» che possono produrre dei batteriofagi senza un'infezione precedente e manifesta (Jules Bordet e Mihai Ciuca, 1921) e che i batteriofagi sono composti per metà da proteine e per metà da acidi nucleici (Max Schlesinger, 1934). L'importanza di queste scoperte sarà pienamente compresa solo una ventina di anni dopo, quando si sarà riconosciuto il ruolo fondamentale degli acidi nucleici nell'eredità e nella regolazione cellulare. Nel 1957, Heinz Fraenkel-Conrat dimostrò infine che la distruzione della componente proteica di un virus non abolisce la sua virulenza e che, di conseguenza, l'infezione è dovuta all'acido nucleico virale.

L'invenzione del microscopio elettronico ha reso visibili questi «infra-microbi». Si imparò allora a farli «vivere» fuori dall'organismo infettato, prima su embrioni di pollo, poi su colture di tessuti *in vitro* e, grazie alla dissociazione delle cellule data dall'azione della tripsina, su colture cellulari. Un progresso notevole venne ottenuto con la creazione delle linee continue; si tratta di una sorta di «cancerizzazione» che dà alle cellule in coltura la capacità di subire un numero illimitato di passaggi. Questa «immortalità» può essere indotta da un virus, come successe per la famosa linea 293, proveniente dalle cellule di un rene embrionale umano, o provenire da una trasformazione maligna precedente la messa in coltura (per esempio la linea HeLa, isolata nel 1952 da un carcinoma del collo uterino). La tecnica delle superfici, messa a punto da Renato Dulbecco (1952), permise la clonazione.

Dalla metà del nostro secolo, la virologia conosce uno svilup-

po straordinario: i suoi progressi, e i suoi successi, sono intimamente legati alla nascita e al perfezionamento della biologia molecolare. I batteriofagi (sotto l'influsso americano si accorcia il loro nome chiamandoli «fagi»), veri e propri virus dei batteri, diventano un modello privilegiato di ricerca in biologia molecolare (Max Delbrück, Eugène Wollman, André Lwoff e altri).

Il batterio è una cellula vivente completa; il virus no. La maggior parte dei fagi e dei virus patogeni è composta da proteine e da una lunghissima molecola di acido desossiribonucleico (DNA). Questa molecola è il programma in codice che si integra ai cromosomi della cellula infettata. Quando il fago infetta un batterio, i geni del suo filamento nucleico agiscono come se fossero i geni dell'ospite. Lo studio di questo fenomeno ha permesso di chiarire sia i meccanismi dell'eredità che certe particolarità dell'infezione. Un virus patogeno parassita una cellula bersaglio impadronendosi dei suoi comandi genetici e riproducendosi mediante l'uso degli enzimi del metabolismo intermedio, degli RNA transfer e dei ribosomi che non gli appartengono¹⁵.

Infezioni virali lente e latenti

Il successo della caccia all'agente causale dell'AIDS non sarebbe stato possibile senza certe conoscenze preliminari, acquisite essenzialmente nella seconda metà del secolo e riguardanti in particolare i virus lenti, i fenomeni di latenza, i virus oncogeni e le possibilità di trascrizione inversa dell'informazione genetica.

Ancora trent'anni fa, si pensava che tutte le malattie virali fossero infezioni che si insediavano rapidamente, dopo un'incubazione relativamente breve, per poi evolvere in modo acuto. Si pensava che, nel corso di queste malattie, il germe si moltiplicasse invadendo l'ospite, mentre quest'ultimo sviluppava una risposta immunitaria; e che gli esiti possibili fossero o l'eliminazione dell'intruso o la morte dell'ospite. Gli esempi del morbillo e dell'influenza erano paradigmatici.

Il concetto di infezione virale a evoluzione lenta è nato tra i veterinari negli anni cinquanta e si è imposto poco a poco, nei due decenni successivi, in medicina umana. Fu nel 1954 che B. Sigurdson, in occasione dei suoi studi su tre malattie della pecora e una malattia della capra, coniò il sintagma *slow virus* («virus lento»). Storicamente, la più interessante di queste malattie è il

visna («stanchezza» in islandese), epizoozia che ha decimato le pecore in Islanda. Si tratta di una malattia insidiosa e di lunga durata, che colpisce il sistema nervoso centrale con delle lesioni di demielinizzazione che ricordano quelle della sclerosi a placche nell'uomo. Il suo agente è un virus particolare, che oggi sappiamo essere parente del virus dell'AIDS. La malattia evolve lentamente: l'incubazione può durare fino a tre anni e il periodo clinico fino a dieci circa, cioè un periodo di tempo molto lungo rispetto alla longevità della pecora.

Il *visna* fu introdotto in Islanda nel 1933, mediante l'importazione di pecore provenienti dalla Germania. L'epizoozia cominciò in maniera insidiosa; la si riconobbe nel 1939 e, dopo la perdita di gran parte del patrimonio ovino, la si eliminò grazie ad una campagna sistematica di abbattimento dei greggi infetti. Nel resto del mondo, si è trovato il virus del *visna* un po' dovunque, ma si è altresì riscontrato che esso agiva in sordina, senza provocare epizoozie gravi. Non si sa perché questo parente stretto del virus dell'AIDS, che esisteva sicuramente, in modo discreto, da molto tempo, abbia avuto questa improvvisa vampata su di un'isola¹⁶.

Nel 1957, Daniel Gajdusek e V. Zigas descrivono una malattia umana piuttosto bizzarra, limitata ad una ristrettissima popolazione. Un numero considerevole di membri della tribù Foré, che vivono allo stato selvaggio sugli altipiani dell'est in Nuova Guinea, soffre di una malattia particolare, da loro chiamata *kuru* (termine indigeno che significa «rabbrivire, tremare di paura»). Si tratta di un'affezione del sistema nervoso centrale che inizia con disturbi della coordinazione del movimento, prosegue con paralisi accompagnate da deterioramento mentale e termina con la morte in stato di infermità. Il progredire della malattia è lento, ma implacabile. I malati non hanno febbre e non presentano nessuno dei segni che caratterizzano abitualmente un'infezione. All'autopsia, si constata un'atrofia del cervello con forte diminuzione di cellule nervose¹⁷.

Due anni più tardi, W. Hadlow attira l'attenzione sull'affinità clinica e neuropatologica tra il *kuru* e la virosi nervosa degenerativa della pecora, malattia animale dovuta a un'infezione da virus lento. Dopo molti anni di tentativi, nel 1963, Clarence Gibbs e Daniel Gajdusek riescono finalmente a trasmettere il *kuru* a degli scimpanzé inoculando loro una sospensione di tessuto cerebrale prelevato da soggetti malati immediatamente dopo il loro decesso. L'apparizione di questa malattia tra gli indigeni della

tribù Foré ha coinciso con l'introduzione, avvenuta verso gli inizi del secolo, del cannibalismo rituale (che comportava il consumo del cervello dei defunti). La malattia è però in via di estinzione da quando la pratica in questione è cessata (intorno al 1960), anche se nuovi casi appaiono ancora in individui nati prima di questa data; cosa che lascia supporre un periodo di incubazione estremamente lungo. Il caso del *kuru* illustra in modo esemplare sia l'esistenza molto limitata di una malattia infettiva sia l'importanza dei fattori comportamentali all'interno del complesso sociale e biologico delle cause che determinano lo scoppiare e il persistere di un'epidemia virale¹⁸.

L'espressione «infezione da virus lento» è riservata alle malattie che, come il *visna*, evolvono molto lentamente ma senza soluzione di continuità, senza intervalli apparenti di salute. Il loro bersaglio preferito è il tessuto neuronale del cervello. Virus cosiddetti non-convenzionali (agenti del *kuru*, della malattia di Creutzfeld-Jakob, ecc.) hanno un comportamento simile. La loro struttura e le loro modalità di azione pongono problemi particolari¹⁹.

Bisogna distinguere questi virus lenti dai virus latenti. Si è constatato che certi virus, dopo un'infezione primaria clinicamente evidente o subclinica, restano quiescenti più o meno a lungo, per manifestarsi poi in occasione di svariate sollecitazioni. La storia naturale dell'infezione dal virus dell'herpes, della varicella e della malattia da inclusioni citomegaliche comporta una simile serie di tappe di latenza e di ricaduta. Lo studio della lisogenia dei batteri ha permesso di comprendere il meccanismo di queste sparizioni e riapparizioni virali²⁰.

I virus oncogeni

È possibile che i virus intervengano nell'eziologia di certi tumori? A prima vista, questa domanda poteva sembrare oziosa, poiché fino alla metà del XX secolo, in medicina, dominavano le teorie che escludevano la natura infettiva delle neoformazioni cancerose. Tutt'al più si era disposti ad ammettere che i microbi potessero, in certi casi, dare il via alla cancerogenesi mediante una sorta di irritazione non specifica di un tessuto. Ora, la virologia era ancora in fasce quando, nel 1908, i ricercatori danesi Vilhelm Ellermann e O. Bang constatarono che la leucemia della gallina era

infettiva e poteva trasmettersi mediante l'iniezione di un liquido ottenuto grazie alla frantumazione e alla filtrazione delle cellule malate.

Nel 1910, il medico e virologo Francis Peyton Rous, dell'Istituto Rockefeller, fece sensazione trasmettendo il sarcoma del pollo mediante dei preparati frantumati e filtrati del tessuto canceroso. Ventisei anni più tardi, John Joseph Bittner dimostrò che, nel topo, l'allattamento poteva trasmettere il cancro della mammella²¹. Tuttavia, non si era in grado né di sfruttare queste osservazioni sparse, né di avanzare in questo campo. E anche retrospettivamente, dall'alto del nostro sapere attuale, bisogna riconoscere che non c'era granché da fare prima che, verso la metà del secolo, le rivoluzionarie scoperte della biologia molecolare fornissero la spiegazione della struttura del materiale genetico e del suo ruolo nel meccanismo cellulare.

Il filo delle ricerche sull'eziologia virale dei tumori venne ripreso, dopo un'interruzione durata una quarantina d'anni, con nuovi concetti e tecniche più elaborate. Nel 1951, un biologo new-yorchese, Ludwik Gross, provò, con esperienze precise e ben controllate, che a provocare la leucemia del topo era un virus. Per un caso fortunato, riuscì a trasmettere questa malattia ad animali appena nati, che godevano di uno stato immunitario particolare²².

Un chirurgo militare britannico in servizio in Uganda, Denis Burkitt, aveva descritto nel 1958 un cancro della mandibola del bambino, il quale, oltre ad un aspetto e ad un'evoluzione poco conformi alle descrizioni cliniche occidentali, possedeva una stupefacente particolarità epidemiologica: la sua distribuzione geografica sembrava dipendere da certi fattori climatici. Un safari di Burkitt attraverso l'Africa orientale nel 1961 confermò le sue prime impressioni: in regioni che soddisfacevano certe condizioni di temperatura, di umidità e di altitudine, e solo in queste, vi era un numero piuttosto elevato di bambini che soffrivano di questo linfoma maligno della mandibola. La distribuzione geografica dell'affezione tumorale si sovrapponeva alle zone infestate da certe zanzare. Se ne trasse la conclusione che il tumore di Burkitt aveva per causa un virus portato da un vettore artropodo²³.

Per tre anni si andò di insuccesso in insuccesso tentando di identificare questo virus nel tessuto del linfoma mediante il microscopio elettronico, o di isolarlo a partire da questo tessuto secondo certe tecniche standard. Verso la fine del 1963, il cancerologo inglese Michael Anthony Epstein, assieme alla sua assistente

australiana Yvonne Barr, ottenne con la coltura *in vitro* una linea permanente di cellule linfoidi tumorali provenienti da un linfoma di Burkitt. E finalmente il virus si lasciò vedere: era un parente prossimo del virus dell'herpes²⁴.

Ma invece di chiarirsi, l'enigma dell'eziologia del tumore di Burkitt si infittì: si scoprì, in modo del tutto inatteso e per un concorso di circostanze straordinario (l'infezione accidentale di un'assistente di laboratorio dei virologi Gertrude e Werner Henle a Filadelfia) che il virus di Epstein-Barr era la causa della mononucleosi infettiva e anche, in seguito a sistematiche ricerche sierologiche, che questo virus era ubiquitario. Circa l'80-90% degli adulti in Europa e in Nord America ne sono infetti, e quasi nessuno vi sfugge in Africa. Quando l'infezione si produce dopo la prima infanzia, può dar luogo a una sindrome influenzale acuta che non presenta particolare pericolo: è la mononucleosi infettiva, la «malattia del bacio» degli adolescenti. I bambini africani ne vengono infettati nei primi anni di vita; il virus è integrato nel patrimonio cellulare come un operatore oncogeno potenziale, il più delle volte senza provocare alcun disturbo, ma a volte attivandosi, sotto l'influsso della malattia o di altri fattori ancora poco conosciuti. Cancerizza allora i linfociti B. In Cina meridionale, questo stesso virus è all'origine di un cancro rino-faringeo. Secondo Guy de Thé, un ricercatore che ha condotto, nel 1978, un'ampia inchiesta prospettiva sui bambini in Uganda, «questo tumore di Burkitt è diventata la stele di Rosetta della cancerologia»²⁵.

Ma forse questo paragone storico si addice di più alla scoperta del gene *sarc* nel patrimonio genetico del sarcoma di Rous, accompagnata dalla stupefacente constatazione che questo stesso oncogene è presente nelle cellule normali del pollo.

A partire dagli anni sessanta, gli studi di cancerologia sperimentale suggerivano l'esistenza di geni cellulari innati capaci di reagire a certi stimoli esterni con la cancerizzazione della cellula. Si pensava persino che questi oncogeni cellulari originari potessero essere più importanti degli oncogeni introdotti nel genoma da un'infezione virale. Questa idea culminava nell'ipotesi di Robert Huebner e George Todaro secondo la quale tutti i tumori sarebbero l'attivazione, da parte di sostanze o di radiazioni cancerogene, di sequenze innate normalmente silenziose²⁶. Agli inizi degli anni settanta diversi ricercatori riuscirono a definire il gene del virus di Rous inducendo la trasformazione maligna delle cellule in coltura. Nel 1976, un'équipe franco-americana (Domini-

que Stehelin di Parigi e Michael Bishop e Harold Varmus di San Francisco) scoprì che questo gene, chiamato *sarc*, possiede un omologo nelle cellule sane del pollo. Il gene che causa il cancro proviene da un gene cellulare apparentemente normale in seguito ad una ricombinazione con il gene portato dal virus. I virus e i genomi cellulari interagiscono in maniera estremamente complessa. Certi retrovirus prendono a prestito, modificandoli, dei geni dalle cellule e certe cellule integrano a volte definitivamente dei retrovirus nei loro genomi, trasmettendoli alle generazioni future come dei tratti mendeliani.

Le speculazioni sui proto-oncogeni cellulari ispiravano un'importante direzione di ricerca, ma rischiavano di intralciarne un'altra, e precisamente quella che avrebbe spianato la strada alle future scoperte della causa virale dell'AIDS. Il significato dei virus endogeni resta enigmatico. Sono probabilmente delle «cicatrici» epidemiologiche, testimoni di malattie antiche, e forse importanti fattori dell'evoluzione biologica.

Con significativo ritardo, il premio Nobel fu assegnato a Francis Peyton Rous solo nel 1966. Un anno ben scelto, poiché proprio allora William Jarrett, veterinario all'università di Glasgow, scoprì il virus della leucemia dei felini. Questo virus, chiamato FeLV (*Feline Leucaemia Virus*), cancerizza certe cellule del sangue, impedisce ad altre cellule infettate di svilupparsi liberamente e provoca una depressione immunitaria simile a quella che, più tardi, risulterà essere una delle principali caratteristiche dell'AIDS. In collaborazione con Myron Essex, dell'università di Harvard, e di William Hardy, dello *Sloane Kettering Center*, William Jarrett e suo fratello Oswald studiarono le proprietà di questo virus, dimostrando che, a differenza di quanto osservato riguardo agli altri cancri virali, questa malattia si trasmette anche in condizioni di vita normali, fuori da particolari condizioni di laboratorio e tra animali non consanguinei. La nozione di virus oncogeno infettivo resistette vittoriosamente alle critiche²⁷.

La transcriptasi inversa

Le conoscenze appena acquisite dalla genetica offrivano una spiegazione semplice ed elegante della cancerizzazione delle cellule infettate: il genoma del virus si integra al genoma cellulare, formando una sequenza oncogena che, invece di dirigere la ripro-

duzione dei virioni, induce la divisione cellulare. Questi virus oncogeni, quindi, non uccidono la cellula infettata, ma entrano con essa in uno stato di endosimbiosi. Questa geniale ipotesi si scontrava, negli anni sessanta, con una grossa difficoltà. Né il virus del sarcoma aviario di Rous, né quello della leucemia dei felini di Jarrett contengono acido desossiribonucleico (DNA). Il suo posto al centro dei virioni è preso dall'acido ribonucleico (RNA). Ora, solo il DNA può pirateggiare l'apparato cellulare di sintesi. Secondo lo schema fondamentale della biologia molecolare, designato da uno dei suoi inventori, Francis Crick, con un'espressione volutamente provocante — il «dogma centrale»²⁸ —, il DNA determina la produzione dell'RNA e l'RNA, a sua volta, quella delle proteine. L'inversione di questa successione non era permessa. Dotato di un senso dell'humour molto acuto, Crick ha chiamato «dogma» questo schema, poiché si trattava di un'ipotesi euristica non dimostrata, e persino, nella sua forma generale, indimostrabile²⁹.

Dobbiamo a Howard Temin e al suo collaboratore Satoshi Mizutani, allora biologi dell'università del Wisconsin, e a David Baltimore, del *Massachusetts Institute of Technology*, il capovolgimento del dogma e la dimostrazione sperimentale della possibilità di trascrizione dell'RNA in DNA (1970). Si trattava di una vera e propria «eresia», e l'impatto immediato fu talmente fruttuoso che i due ricercatori americani ottennero rapidamente il premio Nobel. È vero che un virus non si può integrare al genoma cellulare che sotto forma di DNA, ma i virus a RNA hanno risolto questa difficoltà mediante l'uso di un enzima specifico, la transcriptasi inversa, che permette di sintetizzare una catena complementare di DNA modellata sulla catena di RNA virale. Dopo la penetrazione nella cellula infettata, l'enzima in questione, fornito dal virus stesso, trascrive l'RNA virale in DNA, che può allora penetrare nell'apparato nucleare. Un gruppo di virus a RNA possiede questo enzima: questi virus percorrono parte del loro ciclo biologico a marcia indietro, da cui il loro nome di retrovirus³⁰.

La scoperta dei retrovirus umani

Identificando la transcriptasi inversa, Temin e Baltimore avevano ad un tempo eliminato un ostacolo epistemologico e consegnato ai biologi un potente strumento di ricerca: ci si sarebbe serviti di

questo enzima sia per studiare i retrovirus che per sviluppare, a partire dal 1975 circa, delle tecniche di clonazione molecolare.

Le questioni riguardanti la causa e il trattamento delle malattie cancerose erano allora al centro dell'interesse di un gran numero di istituzioni scientifiche nel mondo intero, e in particolare negli USA. Nel suo programma di finanziamento della ricerca biomedica, il governo americano dava loro la priorità. I più importanti laboratori federali per questo genere di ricerca si trovano a Bethesda, vicino a Washington, nel *National Cancer Institute* (NCI), che fa parte dei prestigiosi *National Institutes of Health* (NIH). Nel momento in cui Temin e Baltimore scoprivano la transcriptasi inversa, un altro giovane ricercatore lavorava all'NCI sui DNA polimerasi delle cellule sanguigne. La transcriptasi inversa è un enzima della stessa categoria. Questo ricercatore, Robert Gallo, una mente vivace e dotata di grande immaginazione, aveva immediatamente capito che poteva servirsi della transcriptasi inversa per dare alle sue ricerche una nuova direzione, la cui importanza teorica e le cui conseguenze pratiche erano a misura delle sue ambizioni. Fino ad allora, non si conoscevano che retrovirus che provocavano il cancro su certi animali. Il sogno di un cancerologo dell'epoca era la scoperta di un retrovirus oncogeno umano. Gli studi più elaborati di coltura virale erano falliti, e così anche gli esami più minuziosi al microscopio elettronico. Una nuova speranza veniva dalla possibilità di utilizzare la transcriptasi inversa come un marcatore specifico la cui presenza avrebbe tradito quella del virus invisibile.

«Stimolato dai risultati di Howard Temin — scrive Gallo — decisi di cercare la transcriptasi inversa nelle cellule leucemiche umane, sperando di trovare un retrovirus. Questa ricerca veniva considerata con scetticismo, poiché la maggior parte dei biologi pensava che non esistessero retrovirus umani»³¹.

Per cinque anni, andando di delusione in delusione nei loro sforzi di scoprire un retrovirus umano, le équipes di Robert Gallo e di Sol Spiegelman migliorarono i test con transcriptasi inversa e arrivarono ad ottenere che la loro sensibilità fosse nettamente superiore a quella del microscopio elettronico. Per ottenere le quantità necessarie del virus cercato, bisognava moltiplicare le cellule cancerizzate coltivandole *in vitro*. Ora, le cellule leucemiche si rifiutavano di crescere nella misura voluta. Peter Nowell, dell'università di Pennsylvania, aveva riconosciuto l'effetto di una proteina estratta dalle piante, la fitoemagglutinina (PHA), sulla moltiplicazione dei globuli bianchi e, nel 1976, Doris Morgan e

Francis Ruscetti, diretti da Gallo, scoprivano che la stimolazione di certi linfociti *T* con questa proteina faceva sì che essi liberassero un fattore di crescita, il TCGF (*T-Cell Growth Factor*, fattore di crescita dei linfociti *T*), poi ribattezzato interleuchina-2³². Bernard Poiesz, sempre nel laboratorio di Gallo a Bethesda, mostrò che era possibile far crescere e moltiplicare indefinitamente certe cellule leucemiche aggiungendovi dell'interleuchina-2, senza previa attivazione mediante PHA (scoperta pubblicata nel 1980)³³.

Bisogna far attenzione a queste date. È solo a partire da questo momento, tra il 1976 e il 1980, che gli uomini entrarono potenzialmente in possesso dei mezzi tecnici e intellettuali indispensabili per l'identificazione e l'isolamento dell'agente causale dell'AIDS. Ora, è proprio a questi anni che le autorità sanitarie americane fanno risalire gli inizi dell'epidemia.

Grazie a questa nuova tecnica di coltura linfocitaria, Robert Gallo riuscì nel suo progetto: scoprire il primo retrovirus umano. Lasciamogli la parola: «Coltivando le cellule maligne di B. Poiesz con dell'interleuchina-2, abbiamo isolato l'HTLV-I nel 1978-1979. Le cellule provenivano da due pazienti che soffrivano di leucemia e, dopo aver isolato il virus, l'abbiamo caratterizzato, mostrando che si trattava di un virus specificatamente umano. Abbiamo pubblicato i nostri risultati nel 1980 e all'inizio del 1981. Abbiamo ripetuto questo esperimento diverse volte e il mio collega Marvin Reitz ha mostrato che questi virus non erano apparentati con dei retrovirus precedentemente descritti»³⁴.

Il primo isolato proveniva dai linfociti di un malato nero dell'Alabama, conosciuto con le iniziali C. R. e colpito da un linfoma aggressivo diagnosticato come micosi fungoide; il secondo era invece isolato da un altro paziente nero, M. B., che soffriva di una malattia che si presentava come una sindrome di Sézary³⁵.

Gallo designò il suo virus con l'acronimo HTLV, che voleva dire, in un primo momento, *Human T-Cell Lymphoma Virus*. La «L» sarebbe poi stata reinterpretata come significante *Leukemia*, per diventare infine, cambiando completamente di significato, l'abbreviazione di *Lymphotropic*. Il numero progressivo fu aggiunto soltanto nel 1982, quando l'équipe di Gallo a Bethesda isolò un altro retrovirus della stessa famiglia: l'HTLV-II³⁶. Fu trovato in una linea cellulare permanente derivata nel 1978 dai linfociti di un uomo bianco di Seattle e coltivata *in vitro* da David Golde a Los Angeles («linea MO»). Irvin Chen analizzò l'RNA di questo retrovirus e mostrò che differiva notevolmente da quello

dell'HTLV-I³⁷. Il paziente, M. Moore, era colpito da una rarissima infezione dei linfociti *T* (leucemia da tricoleucociti). Intendò un processo all'università di California opponendosi all'utilizzazione scientifica gratuita delle sue cellule.

I medici distinguono diverse forme di leucemia. L'HTLV-I non è la causa delle forme più comuni. Nei due anni che seguirono la sua scoperta, i virologi americani e giapponesi dimostrarono che era all'origine di una malattia molto particolare, rara fra i bianchi del Nord America e fra gli europei, endemica su due isole meridionali del Giappone e piuttosto diffusa fra i neri dei Caraibi e fra gli africani: la leucemia da linfociti *T* dell'adulto (ATL). Questa malattia, simile alla sindrome di Sézary, fu riconosciuta come entità clinica distinta solo nel 1977, in seguito alla sua magistrale descrizione da parte di Kiyoshi Takatsuki, medico di Kyoto. Isao Miyoshi e Yorio Hinuma isolarono, a partire da un malato giapponese leucemico, un retrovirus che chiamarono ATL. La sua sequenziazione da parte di Mitsuaki Yoshida mostrò che l'HTLV americano e l'ATL giapponese non erano che due ceppi apparentati di uno stesso germe³⁸. L'HTLV viene trasmesso dalla madre al feto e, dopo la nascita, col latte materno, col contatto diretto col sangue e con i rapporti sessuali. Può restare latente molto a lungo, forse persino una quarantina d'anni dopo l'infezione³⁹.

Alla ricerca di un falso colpevole

A partire dall'autunno del 1981, l'NCI prese ad interessarsi alla nuova malattia degli omosessuali californiani e newyorchesi. Il sarcoma di Kaposi era una malattia dall'apparenza cancerosa, e l'ipotesi della sua origine virale ne faceva un oggetto imprescindibile del programma di ricerca di questo istituto federale. Il 15 settembre 1981, si tenne a Bethesda una conferenza nazionale sul sarcoma di Kaposi e le infezioni opportunistiche. I clinici vi presentarono le loro osservazioni. I virologi furono più interessati dai tumori che dall'immunodepressione. Si avvertivano già le tensioni che avrebbero in seguito opposto i ricercatori dei *Centers for Disease Control* di Atlanta a quelli dei *National Institutes of Health* di Bethesda. In seno ai NIH, il *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* riteneva che la nuova malattia fosse di sua competenza, almeno nella stessa misura di quanto ricades-

se sotto la giurisdizione dell'NCI. Tale ricerca prometteva sussidi non trascurabili. Due istituzioni di Boston, il *Dana-Farber Cancer Institute* e il *Department of Cancer Biology* della *Harvard School of Public Health*, si dichiaravano anch'esse pronte a questa corsa al virus oncogeno.

Dalla primavera del 1982, Paul Feorino e altri virologi dei CDC si dedicarono con accanimento a identificare il germe dell'AIDS ma, a differenza di quanto era per esempio successo in occasione delle ricerche sulle cause delle febbri emorragiche africane e della malattia dei legionari, i procedimenti di *routine* non diedero risultati soddisfacenti. All'inizio del 1983, Feorino constatò la presenza di un virus citolitico nella coltura dei linfociti prelevati ad un malato colpito da AIDS; abbandonò questa pista, scoraggiato da Gallo, il quale sosteneva con fermezza che il germe dell'AIDS doveva essere oncogeno e non poteva quindi essere citolitico⁴⁰.

Al laboratorio dell'università di Harvard, Myron Essex studiava il retrovirus della leucemia dei felini. Era colpito dall'analogia fra la nuova malattia umana e la retrovirus felina: l'infezione da FeLV causava sull'animale sia delle leucemie che delle deficienze immunitarie. Le ricerche sierologiche avevano immediatamente mostrato che numerosi pazienti colpiti da sindrome da immunodeficienza erano infettati dal citomegalovirus, dal virus dell'epatite B e dal virus di Epstein-Barr. Nel 1982-1983, Essex fece dei test immunologici, persuadendosi che circa un quarto di questi malati era portatore degli anticorpi anti-HTLV⁴¹. Questi test erano difettosi, ma orientarono inizialmente la ricerca in una buona direzione.

Myron Essex e Robert Gallo lavoravano di comune accordo. Le loro équipes arrivarono alla conclusione che il germe dell'AIDS era un retrovirus, più probabilmente l'HTLV-I. Il ruolo patogeno di questo virus era ancora poco conosciuto. Si sapeva che aveva una predilezione per i linfociti T4. Si pensava che fosse arrivato da poco negli Stati Uniti. La sua presenza ad Haiti rinforzava l'ipotesi del suo legame eziologico con l'AIDS.

Così, Robert Gallo si persuase di avere in mano il colpevole. E lo fece sapere con dei comunicati stampa, con una clamorosa nota dei CDC⁴² e con la pubblicazione, il 20 maggio 1983, di una serie di articoli sulla rivista «Science» di Washington.

Così Gallo ricostruisce gli eventi cruciali del 1983: «Stimolati dagli studi sul FeLV, i colleghi di M. Essex e i ricercatori riuniti nel mio laboratorio cercarono un virus analogo all'HTLV-I o al-

l'HTLV-II, il secondo retrovirus umano, isolato nel 1982. L'équipe di Luc Montagnier, all'*Institut Pasteur*, si interessò ugualmente a questa ricerca, e i tre gruppi utilizzarono i metodi messi a punto per isolare l'HTLV-I: si coltivava il virus in linfociti T stimolati col fattore di crescita chiamato interleuchina-2, e si individuava la sua presenza con dei test sensibili alla transcriptasi inversa. I risultati non si fecero aspettare: tra la fine del 1982 e il 1983, ottenevano una prima indicazione della presenza di retrovirus differenti dall'HTLV-I e dall'HTLV-II in persone colpite dall'AIDS o in uno stato che preludeva alla malattia»⁴³.

Ora, gli articoli pubblicati nel maggio 1983 mostrano chiaramente che Gallo e Essex credevano che l'agente dell'AIDS fosse non un retrovirus del gruppo HTLV diverso dai retrovirus già noti, ma proprio un retrovirus identico all'HTLV-I, o almeno a questo molto vicino. Gallo e i suoi collaboratori avevano isolato dai linfociti del sangue periferico di un paziente americano colpito dall'AIDS un ceppo virale «che non si poteva distinguere dagli HTLV isolati precedentemente». Questo virus era «apparentato con l'HTLV sottogruppo I». Nei linfociti di due pazienti francesi, il cui sangue fu portato da Jacques Leibowitch a Bethesda, i ricercatori americani trovarono degli antigeni dell'HTLV-I⁴⁴.

Grazie all'ibridazione molecolare con le sonde di DNA, Gallo e i suoi collaboratori dimostrarono anche che, in due malati di AIDS (sui 33 analizzati), il genoma linfocitario comportava dei frammenti del provirus HTLV⁴⁵.

Dei buoni indizi, ma non certo delle prove che dimostravano la responsabilità dell'HTLV nell'eziologia dell'AIDS. Perché l'HTLV, un virus piuttosto diffuso nel mondo intero, non aveva provocato prima un'epidemia di questo genere? Perché l'AIDS non infuriava in Giappone, il paese che aveva la più alta incidenza della viremia HTLV? Come è possibile che un virus che fa proliferare i linfociti sia la causa della loro deplezione? I test utilizzati per individuare gli anticorpi anti-HTLV erano veramente specifici?

A proposito di quest'ultimo interrogativo, si sarebbe poi venuti a sapere che, effettivamente, i test con i quali Essex pensava di aver dimostrato che i malati colpiti dall'AIDS possedevano degli anticorpi diretti contro una proteina dell'involucro simile a quella dell'HTLV-I non erano che un artefatto di laboratorio⁴⁶.

I ricercatori americani avevano preso una pista sbagliata. Obnubilati dai loro successi precedenti negli studi sui retrovirus

FeLV e HTLV, perdettero un anno ostinandosi a dimostrare la fondatezza della loro intuizione iniziale⁴⁷. Nel 1984, tentarono ancora di dimostrare l'omologia tra i genomi dell'HTLV e quelli del germe dell'AIDS⁴⁸, mentre in Francia Jacques Leibowitch correva in loro aiuto elaborando argomenti epidemiologici e clinici tanto astuti quanto ingannevoli⁴⁹.

6.

LA SCOPERTA DELL'AGENTE VIRALE DELL'AIDS

Les idées, ce n'est rien:
tout le monde en a;
ce qu'il faut,
c'est les faire passer
dans les faits.

LUC MONTAGNIER
scopritore del virus LAV

Negli Stati Uniti, un paese nel quale regna l'impresa privata, le ricerche fondamentali sull'AIDS vennero invece effettuate nel quadro di due istituzioni governative, i *Centers for Disease Control* e i *National Institutes of Health*. Paradossalmente, in Europa occidentale, dove l'influenza dello Stato sulle strutture dell'insegnamento universitario e della ricerca scientifica è la regola, il ruolo di protagonista nello studio di questa malattia va senza dubbio ad una fondazione privata, l'*Institut Pasteur* di Parigi.

La tradizione pasteuriana

Creato nel 1888 con una sottoscrizione pubblica e destinato inizialmente ad effettuare la vaccinazione contro la rabbia e a studiare le malattie contagiose, l'*Institut Pasteur* è diventato rapidamente un prestigioso centro di ricerche microbiologiche e biochimiche, di insegnamento specializzato e di produzione biomedica¹.

Grazie alle scoperte e alle idee fruttuose dello stesso Louis Pasteur e dei suoi successori alla guida dell'Istituto, Emile Duclaux e Emile Roux, le attività dell'Istituto presero il via in condizioni particolarmente favorevoli. I grandi indirizzi di ricerca che vi venivano condotti, la batteriologia, la biochimica e l'immunologia,

conobbero la loro prima età dell'oro. Inoltre, come scrive Roux, Duclaux fece dell'*Institut Pasteur* «una sorta di cooperativa scientifica dove, pur conservando l'indipendenza delle proprie idee, ciascuno lavorava in vista di un obiettivo comune». L'ideale dell'Istituto restò il mantenimento di questo equilibrio precario tra lo spirito di libertà e di individualismo da un lato e la crescente necessità di lavorare in équipe dall'altro.

Che cos'è lo «spirito pasteuriano»? Emile Roux l'ha definito perfettamente in un discorso pronunciato a Lilla nel 1898: a costituire la particolarità dei ricercatori di questo Istituto non è l'utilizzo di laboratori provvisti delle apparecchiature più perfezionate, ma sono «la fede scientifica che produce l'ardore sul lavoro, l'immaginazione che ispira le idee, la perseveranza che le insegue, la critica che le controlla, il rigore sperimentale che le prova, e anche l'indipendenza e il disinteresse, che sono una conseguenza dell'appassionato amore della verità».

La tradizione dell'*Institut Pasteur* è la modernità: non si resta fedeli al passato di questa istituzione che ponendosi alla punta avanzata del progresso. Ora, la microbiologia medica era, come ha detto giustamente André Lwoff, in anticipo rispetto alle discipline che le erano necessarie per il suo pieno sviluppo. Questo rischiava di provocare una crisi nello sviluppo dell'Istituto, ma la svolta fu effettuata in tempo, e invece di subire la «rivoluzione molecolare», i pasteuriani la prepararono, partecipandovi con grande successo. L'Istituto si trasformò poco a poco in un centro multidisciplinare di ricerca biomedica di base e applicata, di insegnamento e di produzione di vaccini e di reattivi biologici.

La virologia occupò sempre un posto importante all'interno dell'Istituto, fondato proprio per studiare e combattere una malattia virale, la rabbia. Per quanto riguarda il primo periodo, basti menzionare i lavori di Constantin Levaditi sul virus della poliomielite, di Amédée Borrel sui virus cancerogeni degli animali e di Félix d'Hérelle sul batteriofago. Gli studi sul fago e sulla lisogenia, iniziati da Eugène e Elisabeth Wollman e André Lwoff, poi proseguiti con spettacolare successo da François Jacob e Elie Wollman, ebbero un grande impatto sullo sviluppo della biologia molecolare. Furono loro a modellare certi concetti senza i quali gli attuali virologi non avrebbero potuto spiegare le modalità d'azione del germe dell'AIDS, in particolare per quanto concerne la sua integrazione nel genoma dei linfociti e la sua uscita fuori da quest'ultimo².

Nel 1971, in una situazione finanziaria critica per l'Istituto,

ed in seguito ad un vasto movimento dei ricercatori dell'Istituto stesso, che fin dal 1965 chiedevano delle modifiche delle sue strutture gestionali, Jacques Monod ne divenne direttore, o meglio diventò l'artefice di una sua importante riorganizzazione. Monod e Wollman spingevano per l'allargamento del vecchio Reparto dei virus. Il primario del servizio, Pierre Lépine, inventore del vaccino francese contro la poliomielite, era andato in pensione. Nel 1972, la ricerca virologica venne amplificata e diversificata. Si formò un Dipartimento di virologia e, al suo interno, un'Unità per lo studio dei virus cancerogeni. La direzione di quest'ultima venne affidata a Luc Montagnier il quale, fino ad allora, aveva lavorato come virologo e specialista di oncologia virale all'Istituto Curie a Orsay.

Luc Montagnier aveva accolto nel suo laboratorio due pasteuriani, provenienti dal laboratorio di Marcel Raynaud a Garches: Jean-Claude Chermann e la sua collaboratrice Françoise Barré-Sinoussi. Quest'ultima aveva fatto uno *stage* ai NIH, nel laboratorio di Robert Bassin a Bethesda. Si era impadronita delle tecniche utilizzate nelle ricerche sui retrovirus del topo, e in particolare nella misurazione della transcriptasi inversa. Chermann lavorava sui retrovirus implicati nelle affezioni cancerose del topo, in particolare sull'inibizione della loro transcriptasi inversa da parte di certi composti chimici. Montagnier continuava lo studio dell'interferone, e in specie lo studio del suo ruolo fisiologico e della possibilità della sua produzione mediante l'ingegneria genetica; si interessava agli oncogeni e utilizzava spesso la coltura dei linfociti *in vitro*, servendosi dell'interleuchina-2 proveniente dal laboratorio di Gallo.

Nei loro lavori in comune, questi tre giovani ricercatori abordarono il difficile campo dei retrovirus umani. Scopirono che l'esposizione delle cellule del topo al siero anti-interferone aumenta considerevolmente la loro produzione di retrovirus. Proseguendo nella ricerca di un virus umano associato al cancro del seno, dimostrarono che il sangue di una giovane tunisina, colpita da una forma particolare di cancro del seno, conteneva un retrovirus vicino al retrovirus dei tumori della mammella del topo. In pratica, come ha fatto notare Montagnier, l'équipe del *Pasteur* possedeva, fin dal 1977, tutti i concetti e tutti i metodi necessari per isolare il virus dell'AIDS³.

La prima occasione di affrontare questa malattia fu loro offerta da un affare scoppiato all'*Institut Pasteur* intorno alla produzione del vaccino contro l'epatite B. La produzione di questo

vaccino, inventato nel 1975 da Philippe Maupas, dell'Istituto di virologia di Tours, era a quest'epoca economicamente molto redditizia rappresentando nel 1982 quasi il 10% del fatturato dell'IPP (*Institut Pasteur Production*), per passare nel 1983 al 20%. Ora, la commercializzazione di questo vaccino richiedeva un'enorme quantità di plasma umano; così, nel 1981 l'IPP comprò dalle banche del sangue americane circa 2500 litri di plasma. Una parte di questo plasma, 856 litri, venne mischiata a plasma europeo e utilizzata per la preparazione del vaccino. Si sperimentò su degli animali l'innocuità dei primi stock fabbricati a partire dal plasma mescolato. Uno scimpanzé sviluppò «una reazione epatica infiammatoria non specifica» e un altro morì per una arbovirale estranea alla vaccinazione. La stampa fece molto rumore intorno a questi avvenimenti, collegandoli alle informazioni sulla possibile presenza di un germe infettivo nel sangue proveniente dall'America. Già da qualche anno, il sangue utilizzato per la produzione di vaccini veniva sorvegliato per individuarvi, tra gli altri segni allarmanti, la presenza della transcriptasi inversa. Ma fu nell'autunno del 1982 che Paul Prunet, direttore scientifico dell'IPP, chiese a Luc Montagnier di esaminare il plasma importato e di cercare di isolarvi un eventuale virus HTLV-I.

La scoperta del virus LAV

Fin dal settembre del 1982 Jacques Leibowitch, allora medico all'ospedale Raymond Poincaré di Parigi, si convinse che l'agente eziologico dell'AIDS doveva essere un virus linfotropo delle cellule *T4*, trasmissibile col sangue, esotico e presente in Africa. Una descrizione del genere induceva a pensare ad un retrovirus del tipo HTLV. Sempre nel settembre del 1982, egli analizzò i linfociti di un malato zairese, M. Elo..., che presentava un linfoma leucemico, e testimoniava quindi la presenza dell'HTLV in Africa⁴. Il 5 ottobre del 1982, Leibowitch tenne una conferenza all'ospedale Cochin sull'«ipotesi retrovirale nell'AIDS» e chiese con enfasi retorica: «C'è un retrovirologo francese in sala?». Nessuno rispose. Leibowitch partì per gli Stati Uniti e, a metà ottobre, contattò Robert Gallo, il quale lo informò delle sue ricerche sull'agente dell'AIDS.

Tornato a Parigi, Leibowitch diede notizia al Gruppo francese dei lavori preliminari che Gallo stava conducendo ed insi-

stette sull'ipotesi che incriminava come causa dell'AIDS un retrovirus molto vicino, o persino identico, all'HTLV-I. Discutendo a questo proposito, i membri del Gruppo avevano acquisito, da una parte, la convinzione che la causa dell'AIDS fosse effettivamente un retrovirus e, dall'altra, che questo virus andasse cercato nei gangli linfatici e non nel sangue. La diminuzione del numero dei linfociti *T* nel sangue in circolazione mostrava che il virus li uccideva, e che quindi era difficile individuarlo a partire da questa fonte. La linfadenopatia appariva spesso come segno precoce dell'AIDS, cosa che ispirò l'idea che si dovesse cercare il virus nei linfonodi al momento della sua proliferazione iniziale e non nella fase più evoluta, in cui dominava già la distruzione cellulare. Inoltre, si poteva sperare che l'isolamento di un virus a partire da un paziente che si trovava ancora in uno stadio precoce della malattia sarebbe stato più significativo dello stesso risultato ottenuto ad uno stadio più evoluto, cioè nel momento in cui i germi opportunistici dilagano già nell'organismo⁵. Il prosieguo degli eventi mostrò che queste idee erano, ad un tempo, mal fondate e metodologicamente molto fruttuose.

Françoise Brun-Vézinet, allora direttrice del laboratorio di virologia all'ospedale Claude Bernard, propose a Luc Montagnier una collaborazione per la ricerca del retrovirus sui malati colpiti da AIDS e, soprattutto, in coloro che ne presentavano i segni precursori nell'apparato linfatico. A quell'epoca, in Francia, e forse in tutta l'Europa continentale, il servizio di virologia dell'*Institut Pasteur* era sicuramente il centro meglio equipaggiato intellettualmente e materialmente per affrontare tale compito. L'aspetto clinico di questo lavoro di ricerca era assicurato da Willy Rozenbaum, specialista di patologia infettiva, che aveva appena lasciato l'ospedale Claude Bernard per un analogo servizio all'ospedale della Pitié-Salpêtrière⁶.

Fu quindi alla Pitié che, il 3 gennaio 1983, venne praticata l'escissione di un ganglio cervicale ad un uomo di 33 anni, un certo Bru... (designato nei testi pubblicati con l'anagramma RUB), che dal dicembre del 1982 presentava disturbi minori ma sufficienti per lasciar sospettare l'AIDS nel suo aspetto linfadenopatico iniziale. Il paziente era stato a New York nel 1979. Era omosessuale e aveva relazioni con più di cinquanta partner all'anno⁷.

«Nel pomeriggio (di questo stesso giorno) — racconta Luc Montagnier — misi il prelievo gangliare sotto la cappa seguendo le procedure abituali (triturazione, lavaggio, centrifugazione,

messa in presenza della proteina A, che attiva i linfociti B e T). La coltura iniziale poté essere mantenuta per settimane, grazie all'utilizzazione del fattore di crescita dei linfociti T, l'interleuchina-2, che avevo ottenuto dal dottor Didier Fradelizi, che lavorava all'epoca all'ospedale Saint-Louis, nel reparto del professor Jean Dausset. Aggiunsi anche del siero anti-interferone, al fine di neutralizzare l'interferone secreto dalle cellule eventualmente produttrici di un retrovirus che restava ancora da trovare.»

«Nel prelievo del quindicesimo giorno, Françoise Barré-Sinoussi pervenne a mettere in evidenza una debole ma significativa attività di transcriptasi inversa. La stessa esperienza venne ripetuta per evitare un errore di laboratorio. Di fronte a questi primi risultati, Françoise Barré-Sinoussi, Jean-Claude Chermann e io ci riunimmo. Mettemmo allora in cantiere un programma più ampio, da un lato per verificare se si trattava proprio di un retrovirus e dall'altro per sapere se questo retrovirus era o no diverso dai retrovirus umani già noti, HTLV-I e HTLV-II.»

«Telefonai a Willy Rozenbaum per informarlo del nostro risultato. Fissammo la data di una riunione, che ebbe luogo la mattina di sabato 12 febbraio; erano presenti Françoise Brun-Vézinet, Françoise Barré-Sinoussi e Jean-Claude Chermann. In pochi minuti, il clinico ci spiegò, con grande chiarezza, tutto quello che si sapeva fino a quel momento dell'AIDS. Gli mostrammo allora i nostri primi risultati: l'enzima scoperto era effettivamente una transcriptasi inversa e non un enzima cellulare. Ed era associato a delle particelle virali che avevano la densità dei retrovirus, cioè 1,17 in una soluzione di saccarosio.»

«Ma per parlare davvero di isolamento di un virus, bisogna poterlo produrre a volontà in colture di cellule non infette. Ora, la prima coltura del malato cominciava a dare segni di stanchezza: la produzione di virus andava spegnendosi, seguita dall'estinzione delle cellule stesse. Bisognava assolutamente propagare il virus in colture di linfociti T non infette. La fonte di questi linfociti non poteva che essere costituita da donatori di sangue. Telefonai precipitosamente al reparto di immuno-ematologia diretto dal professor André Eyquem, che era anche responsabile del Centro di trasfusione sanguigna dell'*Institut Pasteur*. Il giorno stesso, ottenni il sangue da un donatore e una metà dei suoi linfociti fu aggiunta alla coltura di quelli provenienti dal malato del dottor Rozenbaum. Avemmo la gioia di veder ripartire la produzione di transcriptasi inversa, quindi di virus, grazie alla coltura risultante dal miscuglio: il virus prodotto dai linfociti del malato

aveva dunque infettato i linfociti del donatore sano, che a loro volta si mettevano a produrre il virus»⁸.

Nelle note di laboratorio redatte giorno per giorno da Françoise Barré-Sinoussi, alla data del 25 gennaio 1983 la dottoressa annotò che i linfociti messi in coltura producevano della transcriptasi inversa. L'attività di questo enzima era all'inizio molto debole. Aumentò fino al 7 febbraio per poi cominciare a diminuire. Era sorprendente, ed anche inquietante, poiché l'HTLV, il solo retrovirus umano fino ad allora conosciuto, si comportava diversamente, incitando i linfociti a moltiplicarsi e ad aumentare così la produzione di transcriptasi inversa. Invece questo nuovo virus sembrava agire in un altro modo sui linfociti: li uccideva. Secondo Barré-Sinoussi, fu a questo punto che sorse il sospetto che il virus in questione non assomigliasse all'HTLV di Gallo⁹.

Uno dei problemi essenziali era precisamente quello di stabilire la relazione tra questo virus e l'HTLV. Dal 4 febbraio 1983, Charles Dauguet fotografò il nuovo virus al microscopio elettronico. Le fotografie mostravano delle differenze morfologiche notevoli rispetto al virus di Gallo, rendendo quindi poco probabile l'ipotesi secondo la quale l'isolato francese sarebbe stato una semplice variante dell'HTLV.

I membri del Gruppo francese di lavoro sull'AIDS non erano tutti dello stesso parere: Willy Rozenbaum difendeva l'importanza e l'originalità della scoperta dell'équipe pasteuriana, mentre Jacques Leibowitch restava fedele alla sua opinione in favore dell'HTLV.

I nomi non sono mai innocenti

Molto rapidamente, Montagnier informò Gallo della scoperta compiuta dall'équipe parigina. Lo fece con una lettera che Leibowitch portò a Bethesda il 2 febbraio 1983. Con grande circospezione, Montagnier scriveva di avere «forse» trovato qualcosa di nuovo in un caso di «sindrome immunoproliferativa». Degli anticorpi anti-HTLV che riconoscevano specificatamente due proteine di questo virus furono inviate da Gallo all'*Institut Pasteur*. Non reagivano al retrovirus francese. Informato per telefono di questo risultato, Gallo lo negò, convinto che il retrovirus di Montagnier dovesse necessariamente essere una variante del retrovirus americano¹⁰.

I ricercatori francesi dovettero passare attraverso Gallo per poter pubblicare la loro scoperta sulla rivista «Science», contemporaneamente all'annuncio dei risultati preliminari delle équipes di Gallo e di Essex a favore dell'implicazione dell'HTLV-I nell'eziologia dell'AIDS. Montagnier voleva chiamare il suo virus col nome di RUB (l'anagramma delle lettere iniziali del nome del malato da cui proveniva il prelievo), ma abbandonò strada facendo questo primo impulso per utilizzare nel testo a stampa un ricercato termine tecnico, apparentemente anodino: «T-Lymphotropic Retrovirus». Questo appellativo venne in seguito utilizzato come argomento a favore del collegamento di tale virus al primo retrovirus umano scoperto da Gallo. Quest'ultimo facilitò la confusione reinterpretando la sua sigla HTLV, cioè sostituendo «L(eukemia)» con «L(ymphotropic)»¹¹.

La scoperta francese venne pubblicata il 20 maggio, con l'indicazione del 19 aprile 1983 come data di ricevimento del manoscritto. Se nel corpo del testo si ammetteva solamente come probabile che il nuovo retrovirus appartenesse alla famiglia dell'HTLV, il riassunto affermava senza ambagi, fin dalla prima riga: «Un retrovirus appartenente alla famiglia recentemente scoperta dei virus umani della leucemia delle cellule T... è stato isolato in un malato bianco che presentava segni e sintomi che spesso precedono la sindrome da immunodeficienza acquisita». Ma questo riassunto non faceva parte del manoscritto originale. Su richiesta della redazione della rivista, era stato redatto da Gallo, comunicato a Montagnier per telefono e approvato in tutta fretta.

Nel testo pubblicato nel maggio 1983, i ricercatori francesi constatavano che il nuovo isolato possedeva nella sua capsula interna delle proteine che non corrispondevano alle proteine dell'HTLV-I. Era in specie il caso della proteina p25. Anticorpi che reagivano con questa proteina erano individuati dall'immunoprecipitazione nel sangue di due pazienti. Tuttavia, il siero del primo malato reagiva a uno o più antigeni di superficie presenti sulle cellule infettate da questo virus. In realtà, solo più tardi si sarebbe scoperto che l'ultima osservazione era un artefatto, un errore tecnico. Il retrovirus era stato coltivato su dei linfociti provenienti dal cordone ombelicale di neonati o da donatori di sangue adulti in buona salute. Le immagini al microscopio elettronico mostravano la gemmazione di particelle rotonde, i virus, sulla superficie dei linfociti. I ricercatori francesi si guardavano bene dal cantar vittoria. Terminavano infatti il loro articolo dichiarando che «re-

sta(va) ancora da determinare il ruolo di questo virus nell'eziologia dell'AIDS». Il nuovo virus poteva anche essere soltanto un germe opportunistico fra gli altri. La potenza proliferativa dei linfociti non era aumentata, il che faceva pensare che l'iperplasia linfatica non fosse che una semplice reazione infiammatoria. Fattori diversi da un'infezione specifica da parte di questo virus potevano essere all'origine dell'AIDS, in particolare una sorta di sovraccarico del sistema immunitario da parte di infezioni ripetute¹².

La lettura di questo numero della rivista «Science», che conteneva una serie di articoli sulla retrovirologia umana, e delle reazioni sulla grande stampa e sulla stampa medica lasciò l'amaro in bocca ai ricercatori dell'*Institut Pasteur*. La specificità del «loro» virus risultava in secondo piano, nascosta dietro l'idea che la causa dell'AIDS fosse un virus del tipo HTLV. Tuttavia, a partire dall'estate del 1983 il virologo americano Matthew Gonda attirò l'attenzione dell'équipe di Gallo sulla somiglianza morfologica tra il virus isolato da Montagnier e i retrovirus animali non oncogeni chiamati lentivirus.

Il primo retrovirus francese proveniva da un malato senza AIDS conclamato. Per ovviare a questo inconveniente metodologico, bisognava dimostrare la presenza di questo stesso virus nei malati colpiti dalle forme più diverse di AIDS. Dalla fine del maggio 1983 un gruppo informale, detto gruppo dei Dieci, prese l'abitudine di riunirsi una volta alla settimana intorno a Montagnier per mettere a punto e coordinare la ricerca. Un secondo ceppo dello stesso virus venne isolato a partire dai linfociti di una biopsia gangliare che proveniva da un malato omosessuale che presentava molteplici lesioni di Kaposi, poi un terzo dal sangue di un giovane emofilico colpito da toxoplasmosi neuromeningea e un quarto dal sangue di una giovane donna zairese morta dieci giorni dopo il prelievo. In tutti questi casi, molto diversi l'uno dall'altro (isolamento a partire dai linfonodi e a partire dai linfociti del sangue; origine americana e africana; forme con e senza il sarcoma di Kaposi), si trovò lo stesso tipo di virus. David Klatzmann, Jean-Claude Gluckman, Luc Montagnier e i loro collaboratori provarono che questo virus attaccava soltanto i linfociti T4. Però, invece di stimolare la loro riproduzione e di conferire loro una sorta di «immortalità potenziale», come facevano i virus HTLV-I e HTLV-II, questo nuovo virus li distruggeva. Ormai, sempre più convinti che non facesse parte della famiglia HTLV ma che fosse apparentato con dei lentivirus, Montagnier e i suoi

colleghi chiamarono il loro primo isolato LAV e i seguenti IDAV (acronimi delle denominazioni in lingua inglese *Lymphadenopathy Associated Virus* e *Immune Deficiency Associated Virus*)¹³.

Questa scelta non era particolarmente felice. Non solo perché così facendo ci si piegava alla moda anglofona, ma soprattutto perché si introduceva una differenziazione nociva alla dimostrazione dell'intrinseca identità dei diversi isolati francesi (in realtà, il secondo termine dovette essere abbandonato rapidamente) e perché si limitava l'azione del primo isolato allà sola linfadenopatia.

Il paziente Bru..., portatore del ceppo iniziale del LAV, è rimasto per molti anni senza sintomi maggiori; ma la malattia ha finito per manifestarsi in tutto il suo orrore e, nell'autunno del 1988, egli è morto di AIDS.

Un germe relegato nel limbo della virologia

Nella sua presentazione storica della scoperta del virus responsabile dell'AIDS, Robert Gallo dichiara:

«Tra la fine del 1982 e il 1983, ottenevamo una prima indicazione della presenza di retrovirus diversi dall'HTLV-I e dall'HTLV-II in tessuti di persone colpite dall'AIDS o in uno stato che annunciava la malattia. Poi, nel maggio 1983, L. Montagnier e i suoi colleghi Françoise Barré-Sinoussi e Jean-Claude Chermann scoprirono un nuovo retrovirus in un malato colpito da linfadenopatia (stato precedente l'AIDS conclamato). Questo virus venne chiamato LAV, che significa virus associato alle linfadenopatie. Questa scoperta del LAV era interessante, ma non provava in modo assoluto che il LAV era l'agente responsabile dell'AIDS. In effetti, i soli metodi allora disponibili (i test rivelanti la transcriptasi inversa associati alla microscopia elettronica) mostravano la presenza di un virus in un tessuto, ma senza precisare la sua natura»¹⁴.

Un'osservazione di ordine cronologico si impone: le pubblicazioni dei ricercatori americani mostrano chiaramente che fino al maggio del 1983 essi cercavano e trovavano degli isolati identici o molto vicini all'HTLV-I e all'HTLV-II e che non parlavano di retrovirus *diversi* da questi. Essi datano al maggio 1983 la scoperta di Montagnier e collaboratori e tuttavia ne erano a conoscenza fin dal mese di febbraio.

Ciò nonostante, è assolutamente vero che nell'estate 1983 il ruolo decisivo del virus dei pasteuriani nell'eziologia dell'AIDS non era ancora provato. Gli articoli di John Maurice, pubblicati in agosto sul «Journal of the American Medical Association» informano correttamente il mondo medico internazionale della scoperta francese e divulgano il termine LAV, dando però la preferenza all'HTLV-I di Gallo «di cui si pensa adesso che potrebbe avere un ruolo nell'eziologia dell'AIDS»¹⁵. D'altra parte, questa diffidenza verso il «virus Pasteur», questo parente povero del potente zio d'America, sarà condivisa da numerosi specialisti europei. Nel marzo 1984, Leibowitch scriverà ancora che «è troppo presto per dargli un posto, opportunistico o responsabile, nella storia dell'AIDS»¹⁶.

A Bethesda, una speciale *task force* costituita in seno al *National Cancer Institute* tentava di provare il ruolo eziologico dell'HTLV-I nell'AIDS. Nel settembre 1983, a Cold Spring Harbor, Long Island, vicino a New York, venne convocata una riunione per fare il punto sullo stato delle ricerche riguardanti i retrovirus leucemici umani. Si discusse soprattutto dell'HTLV-I; la comunicazione di Montagnier fu accolta con diffidenza, mentre l'atteggiamento aggressivo e sprezzante di Gallo impressionò l'auditorio. Eppure questa comunicazione presentava delle scoperte delle quali non sarebbe possibile, a posteriori, negare l'importanza: l'isolamento dei virus del tipo LAV in cinque pazienti che soffrivano di linfadenopatia e in tre malati di AIDS conclamato (un omosessuale, un emofilico e un haitiano); la prova dell'affinità selettiva di questo virus per i linfociti T4; la dimostrazione mediante il test ELISA della presenza degli anticorpi anti-LAV nel 63% dei casi di linfadenopatia e nel 20% dei casi di AIDS manifesto; infine, la messa in evidenza delle similitudini morfologiche e immunologiche tra LAV e il virus EIAV (virus responsabile dell'anemia equina infettiva), e della differenza tra LAV da una parte e HTLV-I e HTLV-II dall'altra. Gallo mise in dubbio l'appartenenza del LAV alla famiglia dei retrovirus e negò il suo legame eziologico con l'AIDS. La sua équipe aveva constatato la presenza degli anticorpi anti-HTLV nel 10% dei malati di AIDS e isolato dal sangue di alcuni di questi malati l'HTLV-I stesso o un derivato a questo molto vicino. La riunione di Cold Spring Harbor fu dominata dai ricercatori americani, i quali minimizzarono l'apporto francese¹⁷.

Dall'inizio del 1984, i ricercatori dell'*Institut Pasteur* fecero ancor meglio risaltare le differenze morfologiche tra il virus

HTLV-I e il virus LAV, confermarono la similitudine tra quest'ultimo e il virus dell'anemia equina e mostrarono che la proteina p25 del LAV è, per le sue proprietà immunologiche, vicina all'analoga proteina dell'EIAV¹⁸. Identificarono un'altra proteina specifica, p18, e isolarono un virus tipo LAV non solo in un emofilico colpito dall'AIDS ma anche in un suo fratello, emofilico ma senza segni clinici di infezione¹⁹.

Nel dicembre del 1983 un ematologo di Cambridge, in Inghilterra, Abraham Karpas, pubblicò la fotografia al microscopio elettronico di un virus isolato nel sangue di un giovane omosessuale che soffriva di AIDS. Scopri effettivamente il germe giusto, molti mesi dopo l'équipe pasteuriana ma ben prima dei ricercatori americani. Karpas riuscì a coltivare il suo virus su una linea cellulare permanente e se ne servì per mettere a punto un test particolare di diagnosi sierologica. Insistette subito sulle differenze morfologiche e immunologiche tra questo virus e l'HTLV²⁰.

Gli atti della riunione di Cold Spring Harbor, pubblicati nel giugno 1984, comportano un'introduzione di Gallo in cui appare il virus HTLV-III, non menzionato nel corso delle sedute del settembre 1983. E vi appare anche un'altra astuzia: questa sigla è spiegata come significante *Human T-Lymphotropic Virus* e non più *Human T-Cell Leukemia Virus*, come era inizialmente previsto per i nomi di HTLV-I e di HTLV-II²¹.

L'isolamento del virus HTLV-III

Il virus HTLV-III entrò ufficialmente in scena il 24 aprile 1984. Quel giorno, Margaret Heckler, segretaria di Stato responsabile della Sanità e dell'Educazione, dichiarò in una conferenza stampa tenutasi a Washington che Robert Gallo e i suoi collaboratori all'NCI (Mikulas Popovic, Zaki Salahuddin, Elisabeth Read e altri) avevano isolato un virus fino ad allora sconosciuto, dimostrato che causava l'AIDS e messo a punto un test di *dépistage* che sarebbe stato disponibile da novembre. Entro due anni, disse, i laboratori di Stato avrebbero trovato e prodotto un vaccino che proteggerà contro l'AIDS²².

Gallo descrisse le caratteristiche del suo nuovo virus prima davanti ai giornalisti, poi in una serie di articoli apparsi il 4 maggio 1984 sulla rivista «Science». Effettivamente, i ricercatori

americani avevano fatto notevolmente progredire lo stato delle conoscenze sul germe dell'AIDS.

Secondo Gallo, «il problema era che non si sapeva coltivare il nuovo virus (o i nuovi virus)! Quando si infettava una coltura di linfociti T, questi ultimi morivano e, di conseguenza, non si riusciva a produrre i reattivi specifici necessari... Nell'autunno del 1983, Mika Popovic identificò finalmente diverse linee cellulari che i virus isolati infettavano ma non uccidevano. Per giungere a questo risultato, M. Popovic aveva isolato le cellule sanguigne di una persona colpita da leucemia, che erano state fatte proliferare al fine di ottenere i cloni... Le cellule più interessanti erano quelle del clone H9. Tutte queste linee resistenti erano dei linfociti T4 leucemici, immortali in coltura e dunque delle inesauribili fonti di virus»²³.

Fu così realizzata la produzione in massa dell'HTLV-III. Mikulas Popovic, virologo consumato, procedette in maniera curiosa: infettò le sue linee linfocitarie leucemiche con un *pool* di virus provenienti da dieci persone diverse per ottenere così, per una sorta di selezione naturale, i ceppi maggiormente vitali²⁴.

Virus con le stesse caratteristiche immunologiche furono isolati a partire da 48 persone colpite dall'AIDS o da sintomi precoci. Non li si trovò in nessuna delle 115 persone non omosessuali e in buona salute²⁵.

L'introduzione della tecnica dello *Western blot* migliorò la ricerca degli anticorpi specifici nei test clinici. M. G. Sarngadharan e i suoi colleghi trovarono su dei campioni di cui ignoravano la provenienza la sieropositività nell'88% dei 48 pazienti colpiti dall'AIDS, nel 79% dei 14 omosessuali con sindrome pre-AIDS e in meno dell'1% su diverse centinaia di persone sane. Questa tecnica permise anche di caratterizzare meglio le proteine responsabili delle reazioni immunitarie²⁶.

Tali progressi erano innegabili, ma l'HTLV-III non rappresentava un virus nuovo che nella misura in cui differiva dal LAV, descritto in precedenza da Montagnier e dai suoi collaboratori. In occasione della conferenza stampa del 24 aprile, Gallo non volle rispondere alle esplicite domande dei giornalisti sull'eventuale identità dei due virus. Costoro avevano fatto queste domande in quanto erano stati messi in guardia da un'intervista di James Mason, direttore dei CDC di Atlanta, pubblicata sul «New York Times» tre giorni prima della conferenza stampa. Effettivamente, i ricercatori dei CDC, e in particolare i virologi Donald Francis e V.S. Kalyanaraman, ex collaboratore di Gallo, erano convinti

della giustezza dell'ipotesi di Montagnier. Avevano sperimentato alla cieca gli antigeni del virus francese e si dichiaravano molto soddisfatti dei risultati. Essi stessi avevano isolato un virus che corrispondeva a quello dei pasteuriani. Tutto questo rivelò l'esistenza di tensioni e di conflitti tra le diverse istituzioni governative americane impegnate nella lotta contro l'AIDS²⁷.

La controversia franco-americana

Prima di isolare il suo HTLV-III, Robert Gallo aveva ottenuto a due riprese dei campioni del virus LAV: portati a Bethesda il 17 luglio 1983 da Montagnier in persona, poi inviati da Parigi il 23 settembre dietro esplicita richiesta di Mikulas Popovic. Quest'ultimo aveva allora firmato una ricevuta impegnandosi a riconoscere la priorità francese, a utilizzare il virus solo per le ricerche biologiche, immunologiche e molecolari e, in particolare, a non farne alcun uso commerciale senza il previo consenso dell'*Institut Pasteur*²⁸.

Lo svolgimento cronologico dei fatti suggerisce che Gallo e i suoi collaboratori avevano effettivamente trascurato di esaminare da vicino e di prendere in considerazione i campioni ottenuti in luglio. Erano obnubilati dal loro desiderio di provare che il «loro» virus provocava l'AIDS. Fu solo dopo ripetuti insuccessi, e di fronte alla crescente resistenza da parte degli altri virologi americani, che fecero marcia indietro, rivolgendo finalmente la loro attenzione verso il virus dell'*Institut Pasteur*.

LAV e HTLV-III, due virus diversi o uno stesso virus con due nomi differenti? L'esame comparato dei due virus mediante test sierologici, poi la loro clonazione e la determinazione delle loro sequenze daranno una risposta definitiva: sono identici. Ma non c'è bisogno di questo verdetto per stupirsi del comportamento di Robert Gallo. Prima di affermare che aveva isolato un virus nuovo, avrebbe dovuto confrontarlo con il virus LAV di cui possedeva dei campioni, pubblicare il risultato di questo confronto e, se non era in grado di provare la differenza fra i due, rispettare il diritto di priorità nell'attribuzione del nome. Benché il termine HTLV-III si sia rivelato indubitabilmente come un sinonimo del termine LAV, Gallo e le autorità ufficiali del suo paese hanno fatto di tutto per preservarlo. Una soluzione tanto poco pratica quanto ingiusta venne per un certo periodo adottata: si chiamò il

virus dell'AIDS con il doppio acronimo LAV/HTLV-III (uso raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità) o piuttosto HTLV-III/LAV (uso adottato dal governo americano e dalle redazioni della maggior parte delle riviste scientifiche anglofone). Nel maggio 1986, una Commissione di nomenclatura virologica mise fine a questa situazione assurda: si adottò allora una sigla nuova, HIV (*Human Immunodeficiency Virus*). Al fine di trovare una soluzione di compromesso, la Commissione privò l'équipe francese del suo diritto di battezzare il virus che aveva scoperto, ma nell'essenziale diede torto all'équipe americana rifiutando l'affiliazione terminologica di questo virus alla famiglia HTLV²⁹.

LA SOLUZIONE DI UNA CONTROVERSIA

Ce que nous savons
est le grand obstacle
à l'acquisition de ce que
nous ne savons pas.

CLAUDE BERNARD, *maître à penser*
dei biologi sperimentali

I ricercatori americani, in particolare Robert Gallo e la sua équipe del *National Cancer Institute* di Bethesda, e Myron Essex dell'università di Harvard, avevano aperto la strada che avrebbe condotto alla spiegazione della vera eziologia dell'AIDS. Avevano modellato gli strumenti indispensabili alla realizzazione di questa impresa. Ma questi stessi ricercatori avevano solo sfiorato la scoperta del virus HIV. Nessuno al mondo aveva la loro preparazione intellettuale in questo campo di ricerca; nessuna équipe di virologia disponeva di mezzi tecnici superiori ai loro. E tuttavia essi non erano riusciti a realizzare un compito relativamente semplice, o almeno, che dà oggi, a cose fatte, questa impressione di semplicità.

Questo genere di situazione è ben conosciuto nella storia delle scienze. Un ostacolo epistemologico si erge sul cammino di tutti gli scopritori: deriva dalle loro proprie scoperte, dai pregiudizi che si accumulano necessariamente quando si prende una determinata direzione di ricerca. La superiorità dei ricercatori francesi era proprio una maggiore «ingenuità», una maggiore libertà di spirito. «Se gli americani — dice Montagnier — avessero creduto subito al LAV, ci avrebbero rapidamente superato, grazie alla loro *force de frappe* finanziaria»¹.

Non ne dubito; tuttavia, per crederci, non solo avrebbero dovuto accettare un'idea che veniva da altri, ma «dimenticare» una parte di quello che costituiva uno dei loro titoli di gloria e la con-

dizione dei loro successi precedenti. Se Gallo non avesse scoperto il virus HTLV, avrebbe potuto essere il primo a scoprire il vero germe dell'AIDS. Si può capire con quale rabbia nel cuore ha dovuto rendersi conto, a un certo momento, verso la fine dell'estate o nell'autunno del 1983, che si era infognato in un vicolo cieco, e soprattutto che vi si era fermato troppo a lungo. Questa sensazione di perdere quello che in qualche modo gli spettava di diritto, grazie alle sue scoperte precedenti, l'ha spinto a costruire un copione che salvava le apparenze e a battersi con tutti i mezzi a sua disposizione.

Grossi interessi finanziari, spesso camuffati da esigenze di prestigio nazionale, intervenivano in questa vicenda e la avvelenavano moralmente.

Gli interessi in gioco

L'isolamento di un germe responsabile di una malattia infettiva presenta un triplo interesse pratico: apre la strada alla diagnosi sierologica, alla prevenzione per mezzo di un vaccino e alla chemioterapia. Applicati al virus dell'AIDS appena scoperto, i metodi usuali avrebbero deluso per quanto riguarda la preparazione dei vaccini e dei farmaci, ma avrebbero rapidamente condotto alla messa a punto di test diagnostici molto efficaci. I pasteuriani, nella fattispecie Françoise Brun-Vézinet, Françoise Barré-Sinoussi, Christine Rouzioux, Jean-Claude Chermann e gli altri membri dell'équipe di Montagnier, si servirono dei procedimenti standard per produrre, a partire dal retrovirus LAV, dei reattivi che permettono di individuare degli anticorpi specifici nel siero di una persona malata o sospetta. Risultati incoraggianti furono ottenuti a partire dal giugno 1983 con la radio-precipitazione (test RIPA) e, in vista di un impiego corrente, con la tecnica chiamata ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*). Questi procedimenti confermano o invalidano la presenza degli anticorpi diretti contro certe proteine specifiche del virus.

In una riunione internazionale tenutasi a Parigi nell'ottobre del 1983, Montagnier annunciò che il test ELISA sarebbe stato presto commercializzato dall'IPP, cosa che provocò una viva reazione da parte di Gallo, il quale metteva in dubbio la specificità del test in questione, ammonendo la direzione dell'*Institut Pasteur* sui rischi che correva diffondendo un procedimento così in-

certo. È vero che, allora, il test dava risultati positivi soltanto su circa il 40% dei malati conclamati. E che era più sensibile nei casi di sindrome pre-AIDS (circa 72-75%). Ed è vero anche che non si conosceva l'esatto grado della sua specificità, cioè la percentuale dei falsi positivi².

Dicembre 1983: l'*Institut Pasteur* depone negli Stati Uniti una domanda di brevetto per un kit diagnostico che utilizza il test ELISA per gli anticorpi anti-LAV. L'originalità che si vuole così proteggere non consiste nel metodo in sé, ma nell'uso del prodotto virale che ne assicura la specificità. La domanda viene regolarmente registrata e messa allo studio. L'*Institut Pasteur* firma un accordo con la società americana *Genetic System Corporation* di Seattle, Washington, per la produzione del test di *dépistage* dell'AIDS mediante il sangue.

Aprile 1984: i *National Institutes of Health*, l'amministrazione da cui dipende il laboratorio di Gallo, depongono a loro volta una domanda di brevetto sul kit di diagnosi sierologica dell'AIDS. Tale brevetto viene accordato solo un anno dopo (*US Patent 4,520,113*), mentre la richiesta francese resta ancora in sospeso. Questo dà ai NIH il diritto di percepire una percentuale sulla vendita di tutti i kit diagnostici nei paesi del mercato americano. L'importo annuale di queste percentuali viene stimato intorno ai 5 milioni di dollari. Ciò che appare inusuale in tutta questa vicenda non è tanto il tempo necessario all'accoglimento della domanda francese, quanto la straordinaria rapidità con la quale venne sbrigata la domanda americana³. Il blocco non si limitò alla sanzione economica imposta dal brevetto, ma si operò anche attraverso la *Food and Drug Administration*, organismo ufficiale di controllo sanitario, che diede subito il suo accordo per la vendita del test che portava il marchio del virus di Gallo, e ritardò fino al 1986 il permesso riguardante il prodotto francese.

Secondo i risultati pubblicati dall'équipe del *Pasteur* nel giugno del 1984, il test ELISA francese era positivo sul 37,5% dei malati di AIDS clinicamente conclamati, sul 74,5% dei pazienti colpiti da linfadenopatia, sul 18% degli omosessuali in buona salute apparente e sull'1% dei donatori di sangue. Applicato negli USA da virologi dei CDC, diede risultati simili: 41% di sieropositivi fra i malati di AIDS, 72% fra i malati colpiti da linfadenopatia e nessuna sieropositività nel gruppo di controllo (70 individui sani)⁴.

Contemporaneamente, l'équipe di Gallo pubblicava dei risultati i quali, realizzati con la tecnica dello *Western blot*, erano net-

tamente migliori: 100% di sieropositività fra i malati di AIDS, 84% fra i pazienti colpiti da linfadenopatia e nessuno nel gruppo di controllo⁵. Va tuttavia sottolineato che questi risultati erano ottenuti su un numero piuttosto limitato di soggetti. Ci si poteva chiedere se il miglioramento provenisse dal ceppo virale utilizzato o dal perfezionamento tecnico.

Nel corso del 1984, la sensibilità del test francese e di quello americano fu considerevolmente aumentata. I linfociti della linea H9 di Mikulas Popovic permettevano a diverse società biotecnologiche di produrre notevoli quantità di antigeni virali.

Poco tempo dopo aver isolato il virus LAV, i ricercatori francesi avevano tentato di coltivarlo sulle linee linfocitarie T cancerizzate, ma senza successo. Più tardi, nei laboratori Chester Beaty di Londra, Robin Weiss e Rachanee Cheingsong-Popov riuscirono a far avanzare i discendenti dello stesso ceppo virale su di una linea linfocitaria cancerizzata (linea CEM). Se ammettiamo che anche il primo isolato dell'HTLV-III è in realtà un clone del primo ceppo francese, possiamo dire, retrospettivamente, che l'équipe del *Pasteur* fu vittima di una sfortuna piuttosto istruttiva. Gli isolati freschi non si sviluppano facilmente sulle linee linfocitarie; bisogna che il virus vi si adatti attraverso dei passaggi successivi nelle colture *in vitro*. L'insuccesso dei ricercatori francesi sarebbe dunque dovuto al fatto di aver tentato troppo presto l'infezione sperimentale delle linee linfocitarie cancerizzate. Consegnando agli americani e agli inglesi un virus «invecchiato» *in vitro*, li hanno aiutati senza volerlo a farsi strada e si sono lasciati sorpassare. Ancora prima di venire a conoscenza dei risultati di queste esperienze americane e inglesi, Montagnier scoprì, per un caso fortunato, che il virus LAV si adattava alla coltura sui linfoblasti B trasformati dal virus di Epstein-Barr⁶.

È in un contesto in cui la rivalità tra scienziati (la «corsa al Nobel») si sommava alla competizione industriale che l'*Institut Pasteur*, un anno dopo la presentazione della propria richiesta di brevetto, denunciò il governo americano alla Giustizia degli USA. I francesi sostenevano la priorità della loro domanda di brevetto e accusavano Gallo di aver utilizzato un isolato del LAV che egli aveva ottenuto dall'*Institut Pasteur* sotto l'esplicita condizione di non farne nessun uso commerciale. Da parte americana si faceva notare che, al momento della presentazione della domanda francese, l'efficacia del test sembrava ancora dubbia e che, d'altra parte, non vi era nessuna prova che Gallo si fosse servito dell'isolato ricevuto dal *Pasteur*. Da parte francese si ri-

spondeva che, effettivamente, il test iniziale era ancora poco sensibile nel dicembre 1983, poiché era prodotto con pochi antigeni del LAV, ma che nel frattempo, prima della data in cui il brevetto era stato accordato ai NIH, lo si era già migliorato, senza cambiare i principi sui quali si fondava la domanda di brevetto.

I test prodotti a partire dal virus di Gallo non erano più efficaci di quelli prodotti alla stessa epoca a partire dal virus di Montagnier. I confronti effettuati in Inghilterra e in Australia davano dei risultati favorevoli ai test prodotti a partire dal virus del *Pasteur*. In realtà, i due virus erano un solo virus e, secondo l'argomentazione francese, essi si assomigliavano al di là di quanto si poteva considerare probabile per due isolati indipendenti. Le note di laboratorio di Gallo portavano all'epoca l'iscrizione «LAV», e non «HTLV-III». Gallo spiegò di aver utilizzato questo nome provvisoriamente, «perché, all'epoca, non esisteva altro nome», ma aggiunse di aver condotto le sperimentazioni esclusivamente con i propri isolati. L'inchiesta condotta in vista del processo dimostrò con certezza che l'isolato francese era stato effettivamente coltivato su dei leucociti nel laboratorio di Gallo: delle fotografie al microscopio elettronico ne erano state fatte⁷.

I due virus sono lo stesso virus

Dopo la pubblicazione della notizia che il virus HTLV-III era stato isolato, bisognava stabilire il rapporto tra questo e il virus LAV. Scottante questione. Si insisteva presso Gallo perché vi rispondesse. Per quanto gli era possibile, egli scoraggiava gli altri virologi (ad esempio l'équipe dei CDC) dall'intraprendere dei confronti genetici tra i due virus, promettendo di farlo lui stesso di lì a poco⁸. E invece, diresse i suoi sforzi in un'altra direzione: i suoi collaboratori, e lui in persona, tentarono delle ibridazioni molecolari tra i tre tipi di HTLV. Una serie di esperienze depose a favore della parentela genetica dell'HTLV-III con l'HTLV-I e l'HTLV-II⁹. I risultati pubblicati corrispondevano perfettamente alle idee ispiratrici dell'équipe di Bethesda, ma si trattava di un'illusione. Oggi sappiamo che questi accoppiamenti non sono possibili. Secondo Montagnier, le conclusioni alle quali era arrivato Gallo non potevano che provenire da artefatti di laboratorio¹⁰.

Nel settembre 1984, Robin Weiss e i suoi collaboratori a Londra dimostrarono l'identità sierologica degli antigeni dell'HTLV-

III e del LAV coltivati *in vitro*¹¹. Per giungere a delle conoscenze precise, bisognava realizzare la clonazione dei due virus, vale a dire l'inserzione dei loro genomi in un batterio, al fine di poterli riprodurre allo stato puro e in quantità sufficiente per l'analisi biochimica. La tappa successiva doveva essere la sequenziazione, cioè l'esatta determinazione delle sequenze dei nucleotidi che compongono il genoma. Si trattava di tecniche molto delicate, ma che erano ormai di *routine* in tutti i laboratori di biologia molecolare ben equipaggiati.

In realtà, c'erano allora non due ma parecchie serie di isolati virali considerate responsabili dell'AIDS e delle quali non si conosceva l'esatto grado di parentela. Donald Francis ad Atlanta e Jay Levy a San Francisco avevano isolato su alcuni omosessuali americani dei virus che essi ritenevano molto vicini al LAV. Levy diede ai suoi ceppi un nome particolare: ARV (*AIDS-Related Virus*)¹².

L'emulazione, diceva Taine, conduce agli eccessi e ai prodigi. La rapidità con la quale fu realizzata la clonazione e la sequenziazione dei virus, parallelamente in America e in Francia, ha effettivamente del prodigioso. Beatrice Hahn, Robert Gallo, Flossie Wong-Staal e i loro collaboratori pubblicarono nel novembre del 1984 la clonazione molecolare dell'HTVL-III¹³, e qualche settimana dopo Marc Alizon, Pierre Sonigo, Françoise Barré-Sinoussi, Simon Wain-Hobson e Luc Montagnier fecero la stessa cosa per il LAV¹⁴.

L'esatta concatenazione dei nucleotidi nel genoma virale fu determinata da Simon Wain-Hobson, Pierre Sonigo, Olivier Danos, Stewart Cole e Marc Alizon per il virus LAV (manoscritto ricevuto dalla redazione della rivista «Cell» il 26 dicembre 1984)¹⁵, da Lee Ratner, Robert Gallo, Flossie Wong-Staal e William Haseltine per due isolati del virus HTLV-III (lavoro terminato nel gennaio 1985)¹⁶, da Paul Luciw, Jay Levy, Ray Sanchez-Pescador e i loro collaboratori per il virus ARV (1 febbraio 1985)¹⁷ e da M. A. Muesing e altri ricercatori dell'azienda americana *Genentech* per un altro ARV (7 febbraio 1985)¹⁸. Questa ricerca enorme (la sequenza completa comporta quasi 10.000 nucleotidi) fu realizzata in un tempo record.

I risultati di questa decifrazione strutturale furono molto importanti, in parte previsti in parte sorprendenti. Come supposto, almeno dai virologi estranei al circolo di Gallo, si trovò che il virus dell'AIDS era molto diverso da HTLV-I e HTLV-II. Stupefacente era il fatto che il virus possedesse due geni fino ad al-

lora sconosciuti. Ci si sarebbe potuti aspettare la fondamentale identità dei differenti isolati, ma anche qui si nascondeva una sorpresa: se tutti i virus analizzati si assomigliavano, il LAV di Montagnier e l'HTLV-III di Gallo erano identici! Le differenze non andavano oltre l'1,8% dei nucleotidi (i ceppi retrovirali isolati da fonti indipendenti divergono dal 10 al 20%). Essi erano geneticamente vicini l'uno all'altro come dei veri gemelli¹⁹.

Lo stesso Gallo aveva dimostrato l'eterogeneità degli isolati di questo virus, la grande variabilità di certe parti «calde» del suo materiale genetico. Due isolati provenienti da pazienti differenti non sono mai del tutto simili. Come spiegare allora il fatto che l'HTLV-III per la sua struttura genica è praticamente sovrapponibile al LAV? Ecco come nacque una voce, un grave sospetto: Popovic e Gallo avevano davvero isolato l'HTLV-III a partire da pazienti americani, o l'avevano ottenuto coltivando il campione ricevuto da Parigi? Utilizzando un *pool* di dieci isolati, non vi avevano introdotto, volutamente o per disattenzione, il ceppo francese?

Una conferenza stampa ebbe luogo a New York nel febbraio del 1985, seguita da diversi faticosi dibattiti scientifici e da azioni legali riguardanti il brevetto per il test di uso diagnostico. Con grande rigore morale, la maggior parte degli scienziati americani e una parte della grande stampa non hanno avuto esitazioni nel porre, in questo dibattito, la ricerca della verità al di sopra delle considerazioni politiche²⁰.

In un primo momento, Gallo si rifiutò di ammettere che il virus isolato a Parigi gli fosse in qualche modo servito, sostenendo di non essere riuscito a far sì che si riproducesse se non in modo transitorio. Ma poi ritrattò: nell'aprile del 1986 riconobbe che il virus LAV era stato utilizzato nelle sue ricerche prima della pubblicazione della scoperta dell'HTLV-III. Rivelò anche che il montaggio delle fotografie al microscopio elettronico pubblicato nel numero della rivista «Science» del 4 maggio 1984, che annunciava questa scoperta, presentava in realtà delle particelle del virus LAV e non, come diceva la didascalia, del virus isolato di recente dall'équipe americana. Una confusione nella scelta delle foto sarebbe avvenuta al momento della messa in stampa dell'articolo. L'immagine pubblicata non era quella del vero HTLV-III²¹. In effetti, questa immagine non si trovava nell'articolo principale ma in uno annesso: Jorg Schüpbach, uno degli autori di quest'ultimo articolo, dichiarò che era stata messa lì per decisione di Gallo²².

La confessione di Gallo fu provocata da una curiosa scoperta degli avvocati della parte francese. Matthew Gonda, specialista di morfologia virale al Centro di ricerche sul cancro di Frederick, Maryland, aveva scritto il 14 dicembre 1984 a Mikulas Popovic che, sulle fotografie al microscopio elettronico di 33 campioni di siero considerati infettati dal virus dell'AIDS, quest'ultimo era stato visualizzato soltanto nei campioni n° 6 e 7. La copia di questa lettera era stata inserita nel dossier fin dall'inizio dell'inchiesta, ma solo dopo la soppressione di due passaggi. Nel testo originale, Gonda precisava che i campioni 6 e 7, i soli che comportassero il retrovirus visibile al microscopio elettronico, erano stati segnati: «HUT 78/LAV» e «T 17.4 LAV». Si trattava quindi evidentemente delle linee di Popovic infettate dal ceppo virale di Montagnier²³.

Qualunque siano i retroscena di questa vicenda, possiamo ormai considerare certo il fatto che Gallo, Popovic e i loro collaboratori avessero coltivato il LAV prima o contemporaneamente ai propri isolati e che, al momento della pubblicazione della loro scoperta, sapessero che il loro virus assomigliava a tal punto al virus del *Pasteur* che ci si poteva sbagliare scegliendo le fotografie da pubblicare.

Un compromesso politico

La disputa fra i due campi si è risolta nel marzo 1987 con un accordo amichevole tra l'*US Department of Health and Human Services* e l'*Institut Pasteur*. La sua portata politica era tale che la firma dell'accordo fu annunciata a Washington dal presidente degli Stati Uniti Ronald Reagan e dal capo del governo francese Jacques Chirac. I francesi rinunciavano ai procedimenti legali e al risarcimento per le percentuali già incassate dalla parte avversa; gli americani accettavano che sul loro brevetto venisse aggiunto, al nome di Gallo, quello di Montagnier, che il test sierologico fosse presentato come una «invenzione comune» e che le due parti dividessero a metà i diritti. In avvenire, ognuna delle due parti avrebbe potuto utilizzare liberamente le realizzazioni tecnologiche e le scoperte dell'altra. Ognuna delle due parti avrebbe poi dovuto versare l'80% dei profitti ad una fondazione comune il cui fine è il finanziamento delle ricerche sull'AIDS e su altre malattie provocate dai retrovirus umani. Il primo introito annuale di

questa nuova fondazione era stimato intorno ai 4 milioni di dollari²⁴.

Come parte integrante di questo accordo, Gallo e Montagnier hanno stabilito una messa a punto cronologica «definitiva ma non esautiva» della ricerca sull'AIDS. Le due parti hanno accettato, firmando questo documento, di «non far pubblicare nessuna dichiarazione che potrebbe contraddire o compromettere la rettitudine di questa storia scientifica». Per rassicurare gli storici, gli avvocati delle due parti hanno dichiarato che tutti coloro i quali non sono espressamente impegnati da questo accordo potranno esaminarne attentamente e liberamente i termini. In realtà, la versione di questa messa a punto cronologica che è stata resa pubblica è poco più di una lista bibliografica che comporta dei riassunti e non delle interpretazioni dei testi pubblicati. Non vi è detto niente a proposito di ciò che agli occhi di uno storico appare davvero controverso²⁵.

La struttura e il ciclo biologico dell'HIV

Molte questioni teoriche e pratiche furono risolte grazie alla clonazione e alla sequenziazione del virus dell'AIDS. Siamo ormai sicuri che la sua struttura è completamente diversa da quella che caratterizza la famiglia HTLV. L'analisi morfologica comparativa, condotta soprattutto da Matthew Gonda, e la sequenziazione del virus *visna* della pecora, realizzata prima dell'estate del 1985 da Pierre Sonigo e altri pasteuriani in collaborazione con A. Haase dell'università di Minneapolis, mostrò la sua rassomiglianza con il virus dell'AIDS e confermò così la loro comune appartenenza alla categoria dei lentivirus²⁶.

La struttura del virus HIV e le sue modalità d'azione biologica furono comprese nell'essenziale tra il 1984 e il 1986²⁷. Si tratta di un virus a RNA, più precisamente di un retrovirus, di forma globulare e di peso molecolare elevato. La sua parte essenziale, la banda di informazioni genetiche, è contenuta in un guscio proteico (nucleo o *core*), a sua volta chiuso dentro ad un involucro lipidico con due glicoproteine. Ogni virione possiede due filamenti di RNA. Questo ricorda il doppio assortimento di cromosomi cellulari, ma non è abituale nei virus.

Il genoma dell'HIV è più complesso di quello degli altri retrovirus. Oltre ai tre geni che codificano per le proteine di strut-

tura (*gag* per le proteine interne, *pol* per l'enzima di trascrizione e *env* per le proteine dell'involucro), che si trovano anche nei retrovirus umani linfotropi, l'HIV possiede diversi geni di regolazione. Grazie ai lavori di William Haseltine al *Dana Farber Cancer Institute* (Boston), di Flossie Wong-Staal a Bethesda e dei loro colleghi, si è cominciato a capire il funzionamento dei meccanismi estremamente raffinati di questo virus, in particolare il ruolo molto interessante del gene *tat* che attiva l'espressione dei geni di struttura. Si tratta di un sistema che possiede dei circuiti ciberneticici, i quali permettono al virus di adattarsi al variare delle circostanze e di modulare il suo ciclo vitale secondo la natura e lo stato funzionale della cellula infettata. Niente di simile era noto fino ad ora in altri parassiti intracellulari²⁸.

L'HIV possiede un'affinità particolare per i linfociti *T4*. La glicoproteina esterna dell'involucro virale, gp120, identificata indipendentemente dalle équipes di Myron Essex a Harvard e di Luc Montagnier a Parigi, riconosce la molecola CD4 che si trova alla superficie dei linfociti e di certe altre cellule, interagisce con essa e fissa in tal modo il virus a queste cellule²⁹. I ricercatori inglesi Angus Dalgleish e Robin Weiss e, indipendentemente da loro, David Klatzmann assieme ad un gruppo di ricercatori del *Pasteur*, hanno dimostrato il ruolo recettore di questa molecola. Il virus possiede un tropismo per questa molecola; il suo legame con quest'ultima produce un effetto citopatogeno; i linfociti incubati con anticorpi diretti contro di essa non possono più venir infettati dal virus dell'AIDS³⁰.

Quando l'RNA del virus penetra nel citoplasma della cellula infettata, viene trascritto in DNA dalla «transcriptasi inversa». È così chiamato un dispositivo biochimico composto da due enzimi specifici prodotti dal virus stesso. La molecola del DNA virale entra allora nel nucleo cellulare e diventa parte di un cromosoma. Così integrata al genoma della cellula infettata, l'informazione genetica del virus perde temporaneamente la sua individualità e può sopravvivere per molti anni in tale forma latente. La cellula è apparentemente normale. Il virus è scomparso. Più esattamente, è nascosto sotto forma di provirus, frammento di DNA aggregato al DNA del suo ospite. In questo stato, non può venir distrutto da mezzi chimici senza che l'intera cellula venga colpita a morte.

Il DNA provirale non si esprime, ma continua a «vivere», perché è trasmesso alle cellule figlie ad ogni divisione cellulare. Questo parassitismo raffinato, nel cuore stesso della banca dati

che governa la cellula ospite, è molto diverso dall'infezione classica, la quale contrappone direttamente il microbo alla cellula anche quando essa lo ospita al suo interno. Lo schema pasteuriano «classico» non poteva spiegare questo tipo di infezione. Fortunatamente, le ricerche sul meccanismo dell'integrazione del batteriofago nei batteri e sul determinismo genetico della lisogenia batterica, condotti intorno alla metà nostro secolo, hanno permesso di capire abbastanza in fretta il ciclo vitale dei retrovirus umani.

Il provirus può «risvegliarsi». A questo punto si impone all'apparato enzimatico e ai ribosomi della cellula e fa loro produrre delle particelle virali. Questa ripresa della replicazione virale dipende dallo stato funzionale del linfocito infettato, dalla sua attivazione. Ottenuta nelle esperienze *in vitro* mediante l'azione di certe sostanze chimiche e di tossine batteriche, essa è molto probabilmente scatenata *in vivo* dalla stimolazione antigenica. Il virus esce dal suo nascondiglio in occasione di un'altra infezione che attiva il linfocito infettato dall'HIV.

Al momento della replicazione del virus, la moltiplicazione cellulare è inibita e la cellula uccisa. In questo il virus dell'AIDS si distingue dagli oncovirus, per esempio dai virus HTLV, i quali possono, anch'essi, uccidere un individuo, ma stimolandone le cellule infettate, cancerizzandole, e non uccidendole direttamente. Si conosce ancora molto parzialmente il processo della distruzione cellulare provocata dalla gemmazione delle particelle virali, perché la morte colpisce anche un gran numero di cellule non direttamente infettate. Dani Bolognesi e i suoi collaboratori hanno mostrato che la glicoproteina dell'involucro virale gp120 può legarsi al sito CD4 delle cellule sane; disseminate dal virus, le molecole della glicoproteina ucciderebbero queste cellule o con un'azione citotossica diretta, o mediante la reazione autoimmune dell'organismo contro le cellule marcate da esse³¹.

Il potere citopatogeno dell'HIV varia molto da un ceppo virale all'altro. Questa osservazione concorda con la grandissima eterogeneità genetica dei ceppi isolati tanto in America quanto in Europa e in Africa. Gli isolati africani variano da un ceppo all'altro in misura ancora maggiore degli isolati europei e americani.

I covi del virus

Contrariamente alle prime ipotesi dei clinici e dei virologi, l'HIV non attacca soltanto i linfociti. Esso infetta tutte quelle cellule che possiedono sulla loro membrana la molecola CD4. I suoi bersagli sono quindi anche le linee monocitiche, vale a dire i macrofagi. Essi costituiscono probabilmente la più importante riserva del virus, ed è a partire da loro che l'infezione dei linfociti continua a lungo dopo l'entrata del virus nell'organismo³². I linfociti infettati che circolano nel sangue di una persona sieropositiva e anche di un malato di AIDS conclamato sono relativamente poco numerosi. Il virus è presente nei monociti del polmone e del cervello; la sua azione patogena a questo livello non è dovuta solo all'immunodepressione³³.

Il virus responsabile dell'AIDS fu a tutta prima isolato nei linfonodi e nel sangue di soggetti malati e di soggetti apparentemente sani. Poi, nell'ottobre del 1984, fu trovato da Daniel Zagury, Jerome Groopman, Robert Gallo e dai loro collaboratori nello sperma di due malati di AIDS conclamato e da David Ho, Martin Hirsch e altri nello sperma di un omosessuale apparentemente in buona salute³⁴. Più o meno nello stesso periodo, Groopman, Gallo e i loro colleghi isolarono lo stesso virus nella saliva di un malato e di diverse persone colpite da affezioni apparentate o sane³⁵. L'HIV è presente nel sangue e nello sperma non solo aganciato o incorporato ai linfociti (più numerosi nel secondo che nel primo) ma anche in forma libera³⁶. Osservazioni epidemiologiche facevano supporre la presenza del virus nelle secrezioni cervico-vaginali, ma la prova formale fu ottenuta con grande difficoltà³⁷. Venne trovato anche nelle lacrime, nel latte materno e nel liquor cefalorachidiano³⁸. Nel marzo 1985, George Shaw e i suoi colleghi del laboratorio di Gallo hanno dimostrato la presenza del virus nel tessuto cerebrale, scoperta confermata in seguito da Simone Gartner e dai suoi collaboratori, che riuscirono a isolare un ceppo neurotrofo del virus HIV a partire dai campioni del cervello di un malato, messo in coltura da Rozemay Vazeux, Luc Montagnier e altri ricercatori parigini, così come da Mark Stoler e dai suoi collaboratori, che individuarono il virus per ibridazione *in situ* nei macrofagi cerebrali e nelle cellule microgliali³⁹. L'équipe lionese di Daniel Schmitt dimostrò che l'HIV si infilava anche in certe cellule della pelle e delle mucose (cellule di Langerhans).

Tuttavia, questo virus che giunge fino alla superficie del corpo umano non si trasmette da qui ad un'altra persona. È inoltre facilmente distrutto dal calore e da certi disinfettanti. Le ricerche dei virologi hanno confermato le conclusioni degli epidemiologi: i principali veicoli della trasmissione interumana sono lo sperma e il sangue. Il virus è presente nella vagina, ma in quantità ridotte. Questo spiega sia la possibilità dell'infezione da donna a uomo durante la copolazione sia la sua maggior facilità in senso inverso.

La presenza di sequenze di DNA omologhe al virus HIV nel genoma di alcuni insetti africani, dimostrata nel 1986 da Jean-Claude Chermann e dai suoi collaboratori, non basta ad accusarli di essere i vettori della malattia nell'uomo⁴⁰. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, i dati epidemiologici sembrano escludere questa ipotesi. Tuttavia, non è impossibile che la costituzione di riserve naturali e la trasmissione mediante gli insetti possano svolgere un ruolo importante nella storia naturale delle retrovirusi.

Altri virus associati all'AIDS

Nell'ottobre del 1985 una biologa portoghese, Maria-Odetta Santos-Ferreira, era venuta all'*Institut Pasteur* di Parigi per imparare la tecnica di isolamento del virus. Aveva portato con sé dei campioni di sangue di un malato curato dall'inizio del 1985 all'ospedale Egas Moniz a Lisbona e residente in Guinea-Bissau. Questo sangue era negativo sia al test ELISA che al RIPA, tuttavia il malato in questione era colpito da una forma di AIDS la cui diagnosi clinica sembrava fuori di dubbio. Luc Montagnier e i suoi colleghi applicarono allora il metodo che aveva dato risultati tanto buoni in occasione della scoperta del LAV e isolarono così, a partire dai linfociti di questo sangue, un virus fino ad allora ignoto. Questo virus aveva lo stesso tropismo per i linfociti T4 e gli stessi effetti citopatogeni del primo virus dell'AIDS. Ciò nonostante, le esperienze di ibridazione condotte da François Clavel rivelarono che solo una parte relativamente piccola del patrimonio genetico di questo nuovo retrovirus poteva essere accoppiata al genoma del vecchio LAV. I due virus presentavano un'architettura genetica simile, ma erano molto diversi nei dettagli⁴¹.

Malgrado la notevole variabilità genetica del virus HIV, tutti i ceppi isolati fino ad allora ai quattro angoli del pianeta avevano

gli stessi siti antigenici sulle tre principali proteine (il p25 interno e il gp120 e il gp41-43 esterni). I ceppi prototipi LAV e HTLV-III potevano venir utilizzati come fonte di antigeni per l'individuazione di anticorpi. Ora, fatto capitale, le proteine di questo nuovo virus erano talmente differenti da quelle del LAV che i test per la presenza degli anticorpi non davano reazioni incrociate. Se anche il nuovo germe provocava realmente la sindrome da immunodeficienza, di colpo la sieronegatività anti-HIV cessava di essere un mezzo sicuro di selezione diagnostica.

L'attenzione si spostò su alcuni malati sieronegativi e tuttavia colpiti dall'AIDS. Un caso del genere venne osservato all'inizio del 1986 all'ospedale Claude Bernard. Si trattava di un malato proveniente dall'isola di Capo Verde, al largo del Senegal, e ricoverato a Parigi dal 1983. Si trovò nel suo sangue un secondo rappresentante del nuovo virus. Questo retrovirus, battezzato LAV-2 e poi HIV-2, fu individuato in seguito grazie a test appropriati e giudicato responsabile di un notevole focolaio epidemico in Africa occidentale. La sua trasmissione avveniva essenzialmente attraverso i rapporti eterosessuali⁴². Grazie ad uno sforzo comune dei ricercatori francesi del CNRS, dell'INSERM e dell'*Institut Pasteur* si riuscirà, tra l'autunno del 1986 e la primavera del 1987, a ottenere la clonazione e la sequenziazione del genoma di questo secondo virus dell'AIDS⁴³.

Nel settembre del 1984, Ronald Desrosiers, M.D. Daniel, Myron Essex e i loro collaboratori isolarono un retrovirus del nuovo tipo a partire dal sangue di macachi allevati in cattività che presentavano sintomi analoghi a quelli dell'AIDS umano⁴⁴. Lo si chiamò STLV-III_{mac} sigla che la Commissione internazionale modificherà in SIV. Nel sangue dei cercopitechi grigio-verdi africani (*Cercopithecus aethiops*) che vivono allo stato selvatico in Etiopia e in Kenia, l'équipe di Essex scoprì degli anticorpi che riconoscevano meglio gli antigeni del retrovirus dei macachi che non quelli del retrovirus umano HIV⁴⁵. I ricercatori di Boston isolarono da queste scimmie un ceppo retrovirale chiamato STLV-III_{agm} (la sigla *agm* stava a significare «African Green Monkeys») ⁴⁶. Il primo isolato fu una contaminazione di laboratorio, ma in seguito si trovarono effettivamente diversi ceppi del SIV nel sangue di scimmie grigio-verdi che non presentavano alcun disturbo patologico. Si scoprì anche che dei cercocebi, scimmie africane comunemente chiamate *mangabey*, portano spesso questo virus nei loro linfociti, apparentemente senza alcun inco-

veniente (ceppo STLV-III_{smm}, dove la sigla significa «Sooty Mangabey Monkeys»)47.

Francis Barin, un virologo di Tours, analizzò i campioni di sangue inviati dal dottor Souleyman M'Boup del centro di sorveglianza sanitaria delle prostitute di Dakar. Benché non si trattasse di persone malate, la percentuale di sieropositività si rivelava molto alta. Ora, poiché Barin aveva fatto uno *stage* con Essex, confrontò i risultati delle analisi eseguite su alcuni campioni di sangue di Dakar con delle caratteristiche del sangue infettato delle scimmie e si accorse che i soggetti senegalesi erano portatori di un virus più vicino al virus delle scimmie che al virus umano responsabile dell'AIDS48. Myron Essex e Phyllis Kanki isolarono allora nel sangue di abitanti di Dakar apparentemente sani un retrovirus che era, per le sue proprietà antigeniche, vicino a quello che provoca l'AIDS. Nacque così HTLV-IV49. Ebbe un'esistenza effimera. In certe pubblicazioni scientifiche, se ne parla ancora come di un isolato dell'HIV-2 che sarebbe il *pendant* americano del LAV-2 francese, ma si conosce già la triste verità. Nell'istituto in cui lavorano Essex e Kanki, James Mullins e i suoi colleghi hanno rivelato con la clonazione dell'HTLV-IV e con delle analisi comparative che questo sedicente virus umano non è che una semplice contaminazione di laboratorio con il virus delle scimmie di Desrosiers50.

A tutt'oggi c'è ancora qualche scienziato competente che non ammette che il retrovirus HIV sia la «causa» dell'AIDS. Peter Duesberg, ad esempio, professore di biologia molecolare a Berkeley, è insorto contro l'opinione corrente e non vede in questo retrovirus che un germe opportunistico non patogeno o al massimo solo poco patogeno. Frequente in condizioni che ne favoriscono la vera causa, che a detta di questo scienziato è ancora sconosciuta, l'HIV è soltanto un buon indicatore dell'esposizione al rischio. Duesberg si dice pronto ad iniettarsi un preparato del virus a condizione che sia veramente purificato al di là di qualsiasi sospetto di impurità. Per il momento, lo dice e basta, accontentandosi di un approccio teorico. Gli argomenti critici che Duesberg rivolge alla tesi ufficiale non sono privi di valore, nella misura in cui denunciano le zone d'ombra e mostrano che certi problemi importanti non sono ancora stati risolti in modo soddisfacente. Ma il biologo californiano passa troppo rapidamente dalle difficoltà di spiegazione alle conclusioni negative51.

Se la critica «forte» al ruolo eziologico dell'HIV sembra oggi definitivamente superata, questo non vale invece per la sua critica

«debole». L'HIV, si dice, è la causa dell'AIDS come il bacillo di Koch è la causa della tubercolosi o il *Treponema pallidum* di Schaudinn è la causa della sifilide. La loro presenza nell'organismo è necessaria ma non sufficiente per scatenare la malattia. L'azione patogena del germe si compie soltanto in certe condizioni particolari, determinate sia dalla costituzione innata dell'organismo-ospite che dall'ambiente. Questo è evidente, ma possiamo tuttavia domandarci se il parallelo tra l'HIV e i germi della tubercolosi e della sifilide sia davvero calzante. Il retrovirus responsabile dell'AIDS può agire da solo, come fanno gli altri due, o ha per forza bisogno di uno o più complici? La domanda non ha ancora ricevuto una risposta definitiva.

GLI STADI DELL'AIDS

Quando si tratta delle malattie
più nascoste e
più difficili,
il giudizio serve più
dell'abilità tecnica.

IPPOCRATE, personificazione
del medico ideale

Nel 1985, l'epidemia di AIDS entra in una nuova fase: il riconoscimento dello stato di sieropositività cambia la dimensione sociale della malattia e introduce problemi medici, etici e giuridici di sorprendente complessità e di gravità straordinaria. Il focolaio africano rivela un'altra faccia epidemiologica dell'AIDS, ancor più inquietante di quella del focolaio americano; ovunque nel mondo i pronostici più neri si realizzano; la crescita esponenziale del numero di sieropositivi e l'espansione geografica dell'infezione assumono le proporzioni di un catastrofe internazionale. D'ora in avanti, si tratta di una vera e propria pandemia.

Il trattamento dell'AIDS migliora progressivamente, ma resta sempre palliativo, senza che compaia quel farmaco miracoloso in grado di combattere efficacemente il virus. La ricerca di un vaccino protettivo è ancora più deludente. Con uno sforzo scientifico gigantesco, senza equivalenti in tutta la storia della medicina, si arriva comunque a chiarire i meccanismi patogenetici dell'AIDS e a precisare le caratteristiche dei suoi stadi successivi¹.

Ogni malattia ha la sua storia naturale, il suo spettro di stati patologici, che va dall'infezione in senso stretto (penetrazione del germe nell'organismo) fino alla guarigione, alla cronicità (equilibrio permanente tra gli effetti del germe e le difese dell'ospite) o alla morte. All'inizio, i medici erano affascinati dalla scoperta degli aspetti originali e inattesi di questa affezione: essa infatti non si manifestava clinicamente attraverso lesioni a lei proprie,

ma tramite altre malattie. A partire dal 1985, ci si accorse però sempre di più che, malgrado questa innegabile originalità, l'infezione da virus HIV entra in gran parte nello schema patogenetico per così dire «classico»: non tutti i virioni penetrati nell'organismo e che vi si sono moltiplicati spariscono nel nucleo dei linfociti diventando il costituente provirale del genoma. Alcuni continuano a propagarsi ed a provocare disturbi clinici. L'effetto dell'infezione è parallelamente immunopatogeno e citopatogeno.

La sieropositività: una nuova dimensione epidemiologica

Come sapere se qualcuno è infettato dal germe dell'AIDS? La ricerca del retrovirus specifico nel corpo di ogni individuo sospetto è un procedimento troppo complicato, troppo lungo e troppo costoso per poter essere utilizzato come test diagnostico di routine. Bisognava ricorrere a delle prove indirette della presenza di questo germe nell'organismo. Dopo l'identificazione e l'isolamento del retrovirus HIV (all'epoca LAV/HTLV-III), le équipes di Montagnier e di Gallo misero a punto dei test specifici seguendo dei metodi già ben codificati prima dell'inizio dei loro lavori. Questi test individuano la presenza nel siero esaminato di anticorpi specifici che ogni organismo umano produce quando il suo sistema di difesa immunitaria umorale entra in contatto con una sostanza organica estranea, in particolare un agente batterico o virale. Gli anticorpi sono i partner biochimici degli antigeni virali, cioè una sorta di «struttura in negativo» delle proteine che costituiscono l'involucro e la capsula interna del virus.

Il più semplice e più rapido di questi test si chiama ELISA (*Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay*). Esso consiste nel mostrare con una reazione colorata la presenza di molecole che si legano in modo specifico alle proteine purificate dell'HIV. Si tratta dell'adattamento all'individuazione specifica degli anticorpi anti-HIV di un procedimento generale di immuno-diagnostica inventato nel 1971 dai ricercatori svedesi E. Engwall e P. Perlman. I test *Western blot* e RIPA (*Radio-Immuno-Precipitation Assay*) utilizzano tecniche piuttosto sofisticate di analisi mediante elettroforesi. Il loro scopo è quello di identificare le immunoglobuline che sono fissate per incubazione delle proteine virali con il siero da analizzare. Si può individuare la presenza dell'RNA vi-

rale ibridandolo con delle sonde molecolari, ma è un procedimento che fallisce troppo sovente.

Il nome *Western blot* ha un'origine divertente. E. M. Southern, un biochimico americano, inventò nel 1974 uno speciale procedimento di analisi mediante elettroforesi: identificava i DNA attraverso la disposizione delle macchie su un gel o su una carta particolare (*blotting* o più esattamente *transfer blotting*). Il *Southern blot* designa quindi la «macchia di Southern». Applicando lo stesso procedimento all'analisi dell'RNA lo si chiamò, con un gioco di parole, *Northern blot*. E quando si adattò il metodo di Southern all'analisi delle proteine, si continuò lo scherzetto degli scienziati dando al nuovo adattamento il nome di *Western blot*.

Grazie alla messa a punto dei test sierologici, un nuovo concetto entra nella storia dell'AIDS: la sieropositività. Questo concetto sconvolge i dati epidemiologici, introduce sul piano teorico delle difficoltà semantiche e crea sul piano pratico enormi problemi psicologici ed etici.

Una nozione la cui definizione è teoricamente chiara e scevra da ogni ambiguità rimpiazza oggi la nozione vaga e spesso umiliante di «gruppo a rischio» (utilizzata dagli epidemiologi in mancanza di meglio per designare le persone appartenenti ad una sotto-popolazione statisticamente più esposta del resto della popolazione all'infezione). Si definisce «sieropositivo» l'individuo i cui risultati dei test sierologici specifici sono positivi. Nel 1984 si realizzano i primi studi di sieroprevalenza (numero dei sieropositivi in una popolazione data), su gruppi ristretti in Francia² e negli USA³, poi su un campione rappresentativo in Inghilterra e in Italia⁴.

I test diagnostici davano all'inizio risultati non sufficientemente sensibili, poiché le proteine virali di cui ci si serviva a questo fine non erano né abbastanza concentrate né abbastanza purificate. I reattivi vennero poi progressivamente migliorati. Commercializzati a partire dall'estate 1985, i kit (attrezzature per il test) fecero rapidamente del metodo ELISA un procedimento diagnostico di *routine*. E da allora, i governi di numerosi paesi industrializzati hanno ordinato il *dépistage* sierologico obbligatorio dei donatori di sangue.

Divenne così visibile una parte fino ad allora nascosta dell'invasione virale. Su diverse migliaia di campioni di sangue prelevati nel 1985 nei Centri di trasfusione in Francia su donatori sani, lo 0,5-1 per mille era sieropositivo. La stessa percentuale fu regi-

strata fra i donatori di sangue nell'esercito francese. Secondo i risultati ottenuti con qualche sondaggio e con il *dépistage* nei centri che raccolgono il sangue, si stimò che il numero dei sieropositivi negli USA e in Francia fosse all'incirca 50 o 100 volte maggiore del numero dei malati che soffrivano di AIDS proclamato. Nel 1985, i CDC di Atlanta avanzarono la cifra, per l'epoca vertiginosa, di 500.000/1.000.000 di americani presunti sieropositivi. In Francia, alla stessa epoca, l'ufficio dell'OMS stimò che l'ordine di grandezza della sieroprevalenza fosse di 50.000. In Africa equatoriale, lo studio della sieroprevalenza su dei campioni di donatori di sangue, di prostitute e di pazienti ospedalizzati per altre malattie rivelò una situazione che superava le più nere previsioni.

Un fatto di importanza capitale venne riconosciuto nel 1984: i sieropositivi sono infettivi. Si tratta, si dice, di «portatori sani». Il concetto di «portatore sano» fa parte del bagaglio esplicativo dell'epidemiologia classica, ma il suo uso a proposito dell'infezione da virus HIV presenta alcune difficoltà. Il portatore sano di una malattia epidemica di una volta, ad esempio del tifo addominale, è una persona che mette in pericolo le altre ma non rischia di essere essa stessa vittima del germe che ospita. Non è questo il caso dei sieropositivi infettati dall'HIV.

Siamo qui di fronte ad un curioso paradosso. Sebbene la sieropositività indichi la presenza di una notevole quantità di anticorpi specifici nel sangue (e non direttamente la presenza del virus nell'organismo), essa non è un segno di buon augurio. Nelle altre malattie, questo tipo di sieropositività è in qualche modo la misura del grado di protezione immunitaria. Essa persiste spesso come ricordo chimico anche dopo l'eliminazione completa del germe, e preserva il suo portatore da un'infezione futura. Niente di simile nel caso dell'AIDS. Il paradosso proviene dal fatto che, da una parte, il tasso di anticorpi riflette il grado dell'invasione virale e che, dall'altra, i meccanismi abituali di difesa immunitaria non hanno presa sul virus HIV. Benché gli anticorpi anti-HIV neutralizzino il virus *in vitro*, essi restano impotenti *in vivo*. È per questa stessa ragione che non si può vaccinare contro l'AIDS, per lo meno con quei metodi classici che agiscono proprio aumentando artificialmente il tasso di anticorpi. Sembra perfino che, per un effetto perverso, gli anticorpi anti-HIV favoriscano la propagazione del virus nell'organismo e in particolare la sua entrata nei macrofagi.

Problemi psicologici ed etici estremamente gravi discendono

dal fatto che la sieropositività è uno stato precario per la persona affetta e pericoloso per i suoi partner sessuali e per tutti coloro che entrano in contatto con il suo sangue. Dire la verità a tutte le persone analizzate? Tutta la verità? E come dirla? Dirla anche ai loro partner? Cosa fare dopo la comunicazione di un risultato positivo per aiutare il paziente a vivere sotto questa minaccia, per impedire l'ostracismo e, anche, per proteggere gli altri? In Baviera, è stato giudicato colpevole un malato di AIDS che ha scientemente esposto altre persone al rischio di trasmettere loro la sua malattia. Per impedire ad una prostituta eroinomane sieropositiva di propagare il virus, un tribunale svedese l'ha condannata all'isolamento forzato. Isolamento fino alla morte, dato che sembra proprio che l'infezione sia irreversibile. Simili azioni giudiziarie provocano delle reazioni da parte di coloro che, in nome dei diritti dell'uomo, esigono che la libertà di ognuno sia integralmente rispettata. La straordinaria profusione di pubblicazioni su questo soggetto tra il 1986 e il 1988 mostra la novità della situazione e l'acuità dei conflitti morali provocati dalla pandemia dell'AIDS⁵.

L'affidabilità dei test

I risultati dei test diagnostici sono talmente carichi di conseguenze per la sorte delle persone analizzate e, in particolare nel caso dei donatori di sangue, per la salute degli altri, che una questione brucia sulle labbra: qual è il loro grado di certezza? L'affidabilità di un test si misura con la sua sensibilità e con la sua specificità. Più un test è sensibile, meno casi realmente positivi gli sfuggono; più un test è specifico, meno casi realmente negativi sono dichiarati positivi. Il test ELISA è abbastanza sensibile (il numero di falsi negativi è in generale inferiore all'uno per cento) ma insufficientemente specifico (anche nelle condizioni ideali di un laboratorio di ricerca il numero dei falsi positivi supera spesso il 2-3%). I test *Western blot* e RIPA danno pochissimi falsi positivi ma il loro utilizzo è più costoso e esige personale qualificato⁶. È dunque evidente che il *dépistage* dev'essere fatto con il test ELISA, ma che non si deve considerare un risultato positivo come realmente acquisito prima che sia confermato da almeno uno degli altri due test. L'inconveniente di tutti i test basati sulla ricerca

degli anticorpi è che la sieroconversione si opera soltanto qualche settimana dopo l'infezione.

Le cose si sono evidentemente complicate con la scoperta del secondo virus dell'AIDS. La reazione sierologica incrociata tra i due virus è molto debole per le proteine dell'involucro pur restando forte per le proteine interne. Il test ELISA adattato al rilevamento degli anticorpi anti-HIV-2 è stato messo a punto e commercializzato alla fine del 1986.

I test sierologici cosiddetti della seconda generazione stanno per nascere. Si spera di ottenere una maggior specificità sostituendo come fonte di antigeni il virus purificato con dei peptidi sintetici. L'amplificazione enzimatica dei geni offre la possibilità di sviluppare dei test di determinazione dell'RNA virale e del DNA provirale, oppure anche di una proteina particolare fabbricata dal virus. Col test di amplificazione PCR (*Polymerase Chain Reaction*) si può rintracciare la presenza di quantità infime del genoma virale⁷. Questo test diventa quindi positivo molto rapidamente dopo l'infezione. L'individuazione diretta di DNA provirale ha fatto scoprire la sieropositività in diversi omosessuali ad altissimo rischio (relazioni con partner sieropositivi), costantemente sieronegativi per i test di prima generazione. In queste persone il retrovirus «dorme», acquattato nel genoma dei linfociti.

Le vie di trasmissione

Negli ultimi quattro anni le osservazioni cliniche, i dati epidemiologici e le esperienze di laboratorio hanno confermato che il virus HIV è relativamente poco contagioso e che le sue modalità di trasmissione sono piuttosto limitate. Esso infatti non si trasmette che per tre vie: il contatto sessuale, l'introduzione parenterale del sangue o dei suoi prodotti e il passaggio dalla madre al feto o al lattante.

La modalità più comune è senza dubbio alcuno l'infezione che ha luogo in occasione dei rapporti sessuali. Nello sperma e nelle secrezioni vaginali delle persone contaminate, il virus è presente in modica quantità allo stato libero e in quantità di gran lunga maggiore sotto forma di stretta associazione con cellule infette. La malattia può trasmettersi mediante dei virioni liberi, ma pare che l'infezione abbia luogo in misura maggiore attraverso cellule contaminate vive⁸. Da un punto di vista storico, la tra-

smissione tra partner omosessuali maschi è stata la prima ad essere riconosciuta. Era facile dimostrare e capire il ruolo nefasto dell'introduzione di sperma infetto nel retto. Le interviste epidemiologiche rivelavano, cosa ancor più sorprendente, che la malattia poteva trasmettersi, col coito anale, anche dal partner passivo a quello attivo⁹.

Poiché lo studio dell'epidemia attuale era cominciato con la vampata epidemica nella comunità omosessuale americana, fu solo con un certo ritardo che i medici riconobbero la possibilità della trasmissione attraverso i rapporti eterosessuali. Si notò dapprima che degli uomini infettati per via sanguigna avevano contagiato le loro compagne¹⁰. I biologi mostrarono che era possibile infettare degli scimpanzé femmine introducendo il virus HIV nella loro vagina¹¹. I clinici descrissero dei casi in cui soltanto l'introduzione dello sperma per via vaginale poteva spiegare il passaggio del germe. Ma, contrariamente a quanto viene affermato in modo così perentorio nelle opere di volgarizzazione, questa vi resta ancora abbastanza eccezionale, almeno negli USA e in Europa. Secondo le statistiche, il numero di donne occidentali che hanno fino ad oggi contratto l'AIDS in seguito a rapporti con un partner maschio non supera il 2% dell'effettivo totale dei malati adulti della malattia. In questo gruppo sono incluse le donne che praticavano anche il coito anale. È molto probabile che il coito anale eterosessuale sia più pericoloso del coito vaginale. L'epitelio della vagina, quando è intatto, oppone all'HIV una notevole resistenza, mentre le cellule del retto sono recettive¹².

Fuori dalle circostanze della vita quotidiana, in cui la modalità di trasmissione non è mai, in fin dei conti, del tutto controllabile, un'infezione del genere fu realizzata involontariamente in condizioni quasi sperimentali: in Australia, una donna fu colpita da linfadenite in occasione di un'inseminazione artificiale mediante un miscuglio di spermatozoi congelati. Uno dei donatori era sieropositivo; si constatò retrospettivamente che il suo sperma era servito a praticare otto inseminazioni. Sulle otto riceventi, una sviluppò una malattia manifesta, tre subirono la sieroconversione, le altre quattro restarono indenni. I tre bambini nati dalle inseminazioni mediante questo sperma inquinato non presentarono alcun segno di infezione¹³.

Per qualche anno vi furono dubbi sulla possibilità della trasmissione sessuale da donna a uomo, ma l'esperienza epidemiologica africana permise di dissiparli¹⁴. Comunque, negli Stati Uniti e in Europa, questa modalità rimane secondaria, potremmo

dire persino trascurabile: gli uomini infettati fino al gennaio 1988 mediante il contatto eterosessuale non rappresentano che lo 0,5% del totale dei casi di AIDS registrati dai CDC¹⁵. Certo, non è escluso che in futuro questa situazione si modifichi, e che il modello epidemiologico occidentale vada avvicinandosi, da questo punto di vista, al modello africano.

Nessuno studio serio permette di quantificare il rischio di trasmissione mediante un unico contatto sessuale. In coppie eterosessuali che hanno per molti mesi, o anche per molti anni, relazioni regolari non protette con l'uso dei preservativi, la sieropositività di un partner non provoca sempre la sieroconversione dell'altro. L'infezione si produce in una percentuale che varia molto secondo le diverse inchieste: tra il 10 e il 60% dei casi, in media intorno al 25%. La situazione in Nord America e in Europa differisce da quella che si osserva in Africa, dove il rischio della trasmissione mediante il coito eterosessuale è molto più elevato. Dei cofattori devono quindi intervenire per facilitare o impedire l'infezione. Pare che certi soggetti infetti trasmettano l'HIV con maggiore efficacia di altri. Se questo è vero, allora rapporti con molteplici partner infetti comporterebbero un rischio maggiore dello stesso numero di rapporti con un solo partner infetto.

Secondo le inchieste epidemiologiche degli ultimi due anni, il rischio corso da una persona di diventare sieropositiva in seguito a relazioni omosessuali o eterosessuali aumenta con il numero dei partner, con la frequenza di altre malattie sessualmente trasmissibili e con delle pratiche sessuali traumatizzanti.

Il virus HIV può essere presente nella saliva di una persona malata o solo sieropositiva, però soltanto in quantità molto piccole. Inoltre, la saliva contiene delle sostanze che, nelle esperienze *in vitro*, inattivano l'HIV¹⁶. Un dibattito appassionato e di grande portata pratica è ancora in corso intorno al ruolo della saliva nell'infezione da virus dell'AIDS. È stato descritto qualche caso in cui il virus era probabilmente trasmesso a partire dalla bocca dalla fellazione omosessuale ed eterosessuale¹⁷ e da carezze orogenitali lesbiche¹⁸, ma non si conosce fino ad oggi nessun caso assolutamente sicuro di infezione provocata dal bacio profondo, né da un morso. Pare proprio che si possa praticare senza alcun rischio il bocca a bocca per il piacere o per la respirazione artificiale.

La modalità di trasmissione più efficace è la trasfusione di sangue completo o la perfusione di fattori sanguigni concentrati.

Tuttavia, anche se viene introdotto in un organismo sano, il virus HIV non vi si installa sempre e comunque, o almeno non provoca sempre una reazione immunitaria. Circa il 10% dei trasfusi che hanno ricevuto del sangue infetto non subiscono la sieroconversione¹⁹.

La trasfusione non è il solo trattamento che espone il paziente al rischio di infezione. Le persone che devono sottoporsi ad emodialisi, cioè farsi depurare il sangue da un rene artificiale, non sono al riparo da questo nuovo pericolo.

Un incidente particolarmente tragico ebbe luogo in Germania: un paziente contrasse l'AIDS dopo un trapianto di reni. L'operazione era riuscita perfettamente e il malato si credeva resuscitato, ma il tessuto del donatore conteneva il virus. Si constatò allora che tre donatori tedeschi deceduti, ai quali erano stati prelevati i reni, erano sieropositivi e che l'infezione era stata trasmessa a cinque donatori del trapianto²⁰. Negli ultimi due anni, sono stati segnalati diversi casi di infezione da HIV in occasione di trapianti di reni, di cornea e soprattutto di midollo osseo²¹. Diviene urgente sottoporre a un *dépistage* sistematico le persone in stato di morte cerebrale, potenziali donatori di organi per trapianto.

Fra i tossicodipendenti che si iniettano l'eroina, la cocaina o altre droghe, la trasmissione può aver luogo mediante lo scambio di siringhe e di aghi non disinfettati. Una puntura accidentale prodotta da un ago utilizzato durante un intervento su una persona sieropositiva può trasmettere l'AIDS, ma questo è un evento che si produce molto raramente²². Sulle diverse centinaia di infermiere e di medici che hanno accidentalmente subito una puntura di questo genere o un altro tipo di contatto parenterale con il sangue di un sieropositivo, solo quattro hanno contratto la malattia (due casi americani e due francesi). Altre quattro persone (tre infermiere e un'assistente tecnica di laboratorio) sono state infettate dal contatto cutaneo-mucoso con il sangue di malati. La prima, un'infermiera inglese, era affetta da lesioni croniche della pelle. La seconda, un'americana, ebbe un dito contaminato dal sangue che gocciolava fuori da una medicazione; le sue mani erano screpolate. Nel caso della terza, un tubo per la presa di sangue mediante aspirazione si ruppe e il sangue le spruzzò il viso; qualche goccia toccò la bocca; era affetta da un'acne facciale. L'ultima, una tecnica di laboratorio statunitense, fu sporcata dal sangue proveniente da un apparecchio che separava il plasma dai globuli; aveva una dermatosi vicino all'orecchio e poteva averci portato una mano²³. Si conoscono anche due casi in cui l'infe-

zione si è prodotta in laboratorio come incidente di lavoro durante manipolazioni virologiche²⁴. In Francia è stato osservato un caso di infezione da HIV in un paziente sottoposto ad una cura col metodo cinese dell'agopuntura.

La madre contaminata può trasmettere il virus dell'AIDS a suo figlio durante la vita intra-uterina. È stata scoperta la presenza di HIV nei tessuti fetali. Una madre sieropositiva può infettare il suo bambino anche mediante l'allattamento. Si spiega così, ad esempio, l'infezione dei lattanti di tre giovani madri, la cui malattia era dovuta ad una trasfusione di sangue ricevuta dopo il parto. È molto difficile quantificare correttamente il rischio della trasmissione materna. Si valuta a circa il 40% il rischio di malattia in un bambino nato da una madre sieropositiva (varia, a seconda delle statistiche, tra il 25% e il 50%). Questo rischio passa al 65% nel caso di un secondo bambino, se il primo è stato malato²⁵.

Dal punto di vista epidemiologico, tutte queste vie paiono relativamente limitate, nella misura in cui non vi è contagio né per via aerea, né per ingestione, né per il semplice contatto con il portatore o con gli oggetti contaminati. Un vero e proprio «grido d'allarme» è stato lanciato nel 1988 dai famosi sessuologi William Masters, Virginia Johnson e Robert Kolodny. In cerca del sensazionale almeno quanto preoccupati del bene dell'umanità, essi affermano «in maniera categorica che la trasmissione del virus dell'AIDS non esige un contatto sessuale intimo o lo scambio di una siringa: può prodursi, e si produce effettivamente, in seguito ad un contatto nel corso del quale la pelle di una persona sana è macchiata o impregnata dal sangue o da altre secrezioni di una persona contaminata. Questo è vero anche se questo contatto è unico»²⁶.

Gli argomenti proposti sono di ordine epidemiologico. Secondo la loro inchiesta, oggi negli Stati Uniti l'epidemia deborderebbe dall'ambito omosessuale iniziale molto più nettamente di quanto la maggior parte della gente si immagini. Quanto alle modalità di trasmissione, essi presentano delle supposizioni e delle paure come fossero fatti acquisiti. Masters e i suoi coautori non danno alcuna prova del reale pericolo di un semplice contatto esterno con il sangue e con le secrezioni di un malato di AIDS. I servizi epidemiologici americani hanno studiato più di 2000 casi di contatti del genere nei medici e negli operatori sanitari coinvolti nell'assistenza ai malati di AIDS, senza trovare alcuna sieroconversione conseguente²⁷.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, non sembra che il virus possa penetrare la pelle sana. Non lo si dirà mai abbastanza: nessun caso di trasmissione è stato constatato fino ad oggi nelle condizioni abituali della vita in comune, né a scuola, né nella ressa degli autobus e dei treni, né nei ristoranti, né dal parrucchiere, né durante riunioni mondane, e nemmeno tra i membri conviventi di una famiglia che vive nella più grande miseria e al più basso livello di igiene personale. Non si prende il virus dell'AIDS né stringendo una mano, né in una piscina, e neanche nei gabinetti. Questo virus oltrepassa la barriera dell'individuo soltanto mediante un atto sessuale, l'iniezione di una droga o un intervento medico²⁸.

Le tappe silenziose

È giustificato considerare i sieropositivi anti-HIV come dei «portatori sani», facendo credere ad un'analogia fondamentale falsa con la situazione nella sierologia delle altre malattie infettive? Il rischio cui espone la sieropositività obbliga ad introdurre al posto della nozione di salute quella di stato di latenza. Questo stato è ancor più sorprendente in quanto, cosa impensabile per i medici di ancora poco tempo fa, il virus dell'AIDS può, dopo l'infezione, non soggiornare più in quanto tale nell'organismo, sempre però persistendovi integrato nel genoma di certe cellule somatiche. In un'ottica strettamente pasteuriana, questa forma di latenza (da non confondersi con il periodo di incubazione) è un fenomeno impreveduto, un'inattesa complicazione nei rapporti tra l'ospite e il parassita.

La grande maggioranza della gente confonde in una concezione generale piuttosto vaga le lesioni, i sintomi, le sindromi, gli stati patologici e le malattie. Anche il linguaggio dei medici soffre spesso di una confusione del genere. È questa la fonte di alcune delle difficoltà in cui ci si imbatte nell'analisi delle descrizioni dei possibili casi clinici di AIDS anteriori al 1980. Bisogna aver chiaro in mente, tanto per fare alcuni esempi, che una caverna del polmone è una lesione, la tosse un sintomo, la polmonite cronica una sindrome, la tisi uno stato patologico e la tubercolosi una malattia. Questi termini non sono allo stesso livello di astrazione logica ed è piuttosto fastidioso il fatto che, nelle descrizioni cli-

niche, vengano messe sullo stesso piano delle realtà patologiche molto diverse.

La sbagliata concettualizzazione dell'AIDS agli inizi delle investigazioni cliniche è responsabile di un'incresciosa confusione che persiste nella terminologia attuale: l'AIDS è da una parte uno stato patologico, cioè l'attualizzazione di un quadro clinico che comporta disturbi gravi, e dall'altra una malattia nel senso più generale del termine (stato patologico che risulta dall'infezione da HIV).

È stato confermato che l'HIV agisce per affinità selettiva con le cellule che posseggono alla loro superficie la molecola CD4. Introdotto nell'organismo per una via che gli permette l'accesso diretto nel sangue in circolazione, il virus penetra nei linfociti T4, nei macrofagi e in altre cellule della linea monocitaria, oltre che nel tessuto del sistema nervoso centrale. I linfociti T4 in stato di riposo non fanno che fissare il virus, senza replicarlo. L'attivazione di queste cellule, provocata da una sollecitazione di natura immunitaria, fa entrare il virus nel genoma cellulare. Nei primi giorni che seguono l'infezione, il virus si moltiplica rapidamente, il numero delle cellule infettate aumenta, ma non vi sono ancora né perturbazione delle funzioni dell'organismo né reazioni immunitarie misurabili. È il periodo di *incubazione* propriamente detto, che dura in generale tra le sei e le otto settimane, ma che può essere molto più lungo (gli anticorpi, a volte, appaiono nel sangue solo molti mesi dopo l'infezione).

Sopravviene allora la *sindrome da infezione primaria*: fatica, una leggera febbre, sudori, dolori articolari e muscolari, adenopatie, a volte l'infiammazione della gola, un'eruzione cutanea maculo-papulosa sul tronco e una diarrea passeggera. Tutti questi disturbi durano solo due o tre settimane per poi sparire spontaneamente. In qualche caso si constatano, fin dal periodo dell'invasione virale, dei segni neurologici²⁹. Questa sindrome influenzale è in apparenza così banale che per lungo tempo non se ne capì l'associazione con l'infezione da HIV. Il più delle volte la sindrome da infezione primaria è infraclinica e passa inosservata, ma un evento capitale, la *sieroconversione*, segna il passaggio ad una fase nuova della malattia.

È la fase del primo piano di equilibrio tra l'attività del virus e le difese dell'organismo: si parla allora di stato di latenza. In realtà, bisognerebbe distinguere tra la *latenza* in senso stretto, in cui il virus sarebbe completamente silenzioso, «addormentato» nelle cellule infettate, e lo *stato di infezione cronica*, fase clinica-

mente muta ma diagnosticabile mediante segni biologici (sieropositività rispetto ai test diagnostici della prima generazione, elevazione del tasso di neopterinina nelle urine³⁰, ecc.). All'ora attuale, non si sono ancora ben differenziati questi due stati e si chiama latenza sia il silenzio assoluto del virus che la sua attività ridotta a manifestazioni infracliniche, senza sintomi evidenti. La scoperta del virus nei macrofagi e nelle cellule nervose fa pensare che proprio qui si situi la fonte più importante dei virioni che invadono l'organismo e che, in realtà, il periodo che si è a tutta prima considerato come incubazione in senso classico, e poi come latenza, non sia, il più delle volte, che uno stato di cronicità a basso rumore³¹.

Questo stato di latenza, definito in senso largo, può durare molto a lungo, forse per tutta la vita di un individuo infettato. Manchiamo ancora di distacco per conoscere con precisione la sua durata media e il suo eventuale limite massimo. L'AIDS post-trasfusionale offre una situazione privilegiata per lo studio della durata di questo periodo, poiché il momento dell'infezione è conosciuto con precisione. Secondo un modello matematico applicato ai risultati delle osservazioni compiute su 297 malati, trasfusi tra l'aprile 1978 e il febbraio 1986, e la cui diagnosi di linfadenopatia persistente o di AIDS conclamato è stata fatta tra il gennaio 1982 e il giugno 1986, il tempo trascorso tra la trasfusione e l'apparizione dei sintomi variava col variare dell'età: circa due anni nei bambini di età compresa fra 0 e 4 anni, circa otto anni nei pazienti di età compresa tra 5 e 59 anni, e circa 5,5 anni nelle persone di più di 60 anni. La durata in questione è più lunga nella donna (8,7 anni) che nell'uomo (5,6 anni)³². Ma questi risultati sottostimano la durata media reale. Più guadagnamo distacco, più la correggiamo allungandola. E poi, la situazione non è necessariamente la stessa nell'infezione per via sessuale, dove la durata della latenza potrebbe essere ancora più lunga.

Le forme cliniche avanzate

La presenza di antigeni virali nel sangue precede l'apparizione di anticorpi, poi diminuisce notevolmente per risalire nel momento in cui si manifestano i sintomi clinici. La forma latente o cronica dell'infezione da HIV si converte allora in forma produttiva. Il sistema immunitario del paziente mantiene per diversi anni una

sorta di equilibrio tra le sue funzioni e le alterazioni provocate dal virus. Verrebbe da dire che il sistema immunitario tiene ancora sotto controllo la replicazione virale. In realtà, però, questo sistema è già esso stesso invaso dal nemico. Quando certi segnali biochimici risvegliano queste «talpe», esse uccidono i linfociti T4, aprendo così una breccia nella difesa immunitaria a espressione cellulare e aprendo la porta alle infezioni opportunistiche.

L'infezione da HIV è responsabile di numerosi stati di malattia la cui gravità varia secondo un gradiente che va da un'immunodepressione quasi asintomatica e da infezioni opportunistiche relativamente benigne ai tumori maligni, a delle lesioni cerebrali, fino a delle infezioni opportunistiche fatali. Nel 1986, il *Walter Reed Army Institute of Research* (WR) e i CDC hanno proposto dei sistemi di classificazione dell'infezione da HIV e delle patologie associate³³. Il sistema del WR classifica tutte queste manifestazioni cliniche in una serie di sei gradi che si sovrappongono gerarchicamente e che rappresentano le possibilità dell'evoluzione cronologica della malattia. Lo stadio WR1 è asintomatico; gli stadi WR2-WR4 abbracciano la sindrome delle *adenopatie prolungate* e altre sindromi apparentate all'AIDS; gli stadi WR5-WR6 corrispondono all'*AIDS conclamato*³⁴.

Il gonfiore cronico dei linfonodi e le manifestazioni cliniche più diverse, ma senza particolare gravità, si installano progressivamente. Questi stati clinici possono restare stazionari per anni, evolvere lentamente verso l'AIDS conclamato o convertirsi bruscamente nello stadio terminale di immunodeficienza. L'AIDS in senso stretto appare sotto diverse forme cliniche, in cui predominano le infezioni opportunistiche gravi, il sarcoma di Kaposi o i linfomi³⁵.

La durata di ogni fase non è predeterminata. Essa dipende dall'esposizione dell'organismo ai «cofattori». La sua lunghezza è dunque molto variabile. Ci sono ragioni per sperare che, nei malati particolarmente fortunati, lo stato silenzioso possa prolungarsi indefinitamente.

Nella coltura *in vitro*, sostanze cancerogene e vari antigeni (altri virus, batteri patogeni, ecc.) inducono il risveglio dell'HIV che è associato alle cellule apparentemente sane. *In vivo*, il processo distruttore è scatenato dall'immunostimolazione, vale a dire dall'attivazione di quelle cellule che fungono da «polizia» dell'organismo. Può anche succedere che i fattori immunodepressori (assorbimento intestinale di sperma, droghe, malnutrizione, certe malattie) portino allo stesso risultato ma con un meccanismo pa-

togeno differente. Comunque sia, sembra proprio che le superinfezioni svolgano un ruolo capitale nella storia naturale dell'AIDS, e questo non solo in quanto malattie opportunistiche che approfittano dell'immunodepressione, ma anche come una sorta di detonatore che fa esplodere la carica virale.

Il rischio della sieropositività e l'AIDS cerebrale

Nei cinque anni che seguono l'infezione, circa il 10-20% delle persone infette passa allo stadio dell'AIDS conclamato e il 20-40% manifesta sindromi minori. In un campione di 6700 omosessuali e bisessuali di San Francisco il cui sangue è stato prelevato tra il 1978 e il 1980 (nell'intento di studiare l'epidemiologia dell'epatite virale), circa il 75% era sieropositivo nel settembre del 1987. Sessantatré pazienti infettati prima del 1982 ed estratti a sorte venivano attentamente seguiti. Cinque anni dopo il probabile momento dell'infezione, il 15% soffriva di AIDS conclamato; questa percentuale diventava del 24 dopo sei anni; del 31 dopo sette e del 36 dopo 88 mesi. A distanza di sette anni e quattro mesi, nel 1987, più del 40% dei sieropositivi era colpito da adenopatia persistente o da una sindrome apparentata. Circa il 20% di questi vecchi sieropositivi non presentava alcun disturbo clinico³⁶.

È ora impossibile predire il rischio totale del passaggio dalla sieropositività allo stadio di AIDS in senso stretto. Le attuali osservazioni si rifanno ancora a periodi relativamente brevi. Essi suggeriscono una conclusione pessimistica: potrebbe cioè darsi che questo rischio non diminuisca con l'aumentare della distanza temporale dalla infezione primaria. In certi casi molto rari, si è osservato l'annullarsi spontaneo della sieropositività, forse in seguito alla definitiva eliminazione del virus. Questa inversione si è prodotta quando la contaminazione era stata dovuta ad un contatto unico (un solo rapporto infettante o una sola puntura con una quantità minima di virus)³⁷.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze e dei mezzi terapeutici, una volta scatenata, la deficienza immunitaria è irreversibile. La prognosi è funesta: circa la metà dei malati muore prima della fine del primo anno dopo la diagnosi dell'AIDS, l'85% tre anni

dopo. In certi casi eccezionali, la sopravvivenza è nettamente più lunga.

Due fatti vengono ad oscurare ancora di più questo quadro: la gravità dell'infezione nei bambini e l'offesa diretta al cervello. L'AIDS pediatrico si manifesta presto ed evolve rapidamente verso la fase terminale. Per i neonati infettati *in utero*, circa il 20% si ammala durante il primo anno di vita. Gli altri si ammalano con un tasso annuo dell'8%, che rimane abbastanza costante³⁸. Nella metà dei bambini malati, lo sviluppo psico-motorio è alterato in seguito all'azione diretta del virus sul sistema nervoso³⁹.

Fin dal 1982, i medici avevano registrato sui malati adulti dei sintomi neurologici e psichiatrici, ma li avevano attribuiti in parte alle infezioni opportunistiche e in parte agli stati depressivi reattivi. Ora, a partire dal 1985, il successo nel trattamento delle infezioni opportunistiche del cervello rese visibili disordini neurologici manifestamente legati all'azione citopatogena diretta dell'HIV. Si scoprì che questo virus invade i macrofagi del cervello e anche certe cellule del tessuto cerebrale⁴⁰. Jay Levy lo isolò nel liquor cefalorachidiano di un paziente che presentava disturbi neurologici⁴¹.

I patologi misero allora in evidenza l'esistenza di un'encefalite legata all'AIDS e gli psichiatri descrissero una sindrome demenziale senz'altra causa identificabile che non l'azione retrovirale diretta. I test psicologici mostrarono che il controllo della motricità e le funzioni psichiche superiori, particolarmente la memoria, la rapidità delle risposte e la concentrazione su un compito, potevano essere colpite fin dalla fase di sieropositività asintomatica. Nelle forme cliniche avanzate dell'AIDS, si constatò la presenza frequente di sintomi psichiatrici⁴².

Il protocollo clinico di uno dei primissimi pazienti francesi colpiti dall'AIDS, riprodotto in una tesi dell'epoca, menziona tutta una serie di disturbi psichiatrici. Rileggendo oggi questo testo, possiamo sospettare un'offesa cerebrale provocata dall'AIDS. Nel testo dattiloscritto si dice che il modo in cui il malato ha vissuto la sua malattia era molto penoso per i medici curanti e poneva grossi problemi. Tuttavia, questo aspetto psichiatrico è stato praticamente eliminato al momento della pubblicazione sulla stampa medica. Quello che si crede di sapere nasconde spesso quello che si vede realmente. Non si voleva ingombrare una relazione scientifica con dettagli che si pensava non avessero un vero e proprio legame con l'affezione descritta⁴³.

La scoperta della presenza del virus dell'AIDS nel sistema

nervoso centrale fu recepita come una cattiva sorpresa. L'azione per così dire parallela dell'HIV su due fronti diminuisce le possibilità dei sieropositivi di non contrarre la malattia ed esige delle strategie di trattamento più complesse.

Parte terza

SGUARDO ALL'INDIETRO

LA LEZIONE STORICA DELLE MALATTIE NUOVE

La nouveauté se fait
par arrangements inédits
de choses anciennes.

JACQUES MONOD, biologo

L'AIDS è una malattia nuova? Domanda imbarazzante, o forse mal formulata, troppo imprecisa. Che cosa significa esattamente il sintagma «malattia nuova»? Nuova in quanto non riconosciuta prima di una certa data dai medici o perché non esisteva «in realtà»? E in quest'ultimo caso, nuova in un certo posto o nel mondo intero, nuova in un passato prossimo o in tutta la storia dell'umanità¹?

Gli autori anglofoni recenti distinguono due aspetti del concetto di malattia e non attribuiscono più lo stesso significato alle parole «illness» (che designa la malattia così come è vissuta dal malato e percepita dalle persone che lo circondano) e «disease» (che significa invece malattia in quanto concetto costruito nel quadro di un sistema nosologico). Questa distinzione è essenziale. La novità di una «malattia» (nella sua accezione più generale) appare sia rispetto alla sofferenza, al vissuto individuale e collettivo, sia rispetto alla sua «causa obiettiva» e alla sua elaborazione scientifica («modello medico della malattia»).

Per cogliere meglio il significato e la dimensione del problema, è necessario tornare indietro nel tempo ed esaminare rapidamente alcune delle malattie che i medici e i malati hanno, a torto o a ragione, considerato come «malattie nuove»². Limiteremo questo nostro giro d'orizzonte a delle malattie attualmente considerate infettive.

L'origine dei primi grandi flagelli

Certe malattie di natura infettiva sono antiche come l'uomo stesso. Esse sono provocate da germi che colpiscono tutti i mammiferi, e spesso anche certi metazoi (tali sono ad esempio i batteri piogeni banali), oppure da germi trasmessi all'uomo «verticalmente», vale a dire da germi provenienti dai suoi antenati, i primati. È quest'ultimo il caso della malaria e della maggior parte dei parassiti intestinali³.

Nel Neolitico, sono apparse diverse malattie nuove, causate da germi trasmessi «orizzontalmente» a partire da animali domestici. Citiamo a titolo di esemplificazione la tubercolosi e le febbri eruttive acute provocate da poxvirus. I germi di queste malattie nell'uomo sono molto vicini a quelli che parassitano i bovini e il pollame.

Il vaiolo risale presumibilmente a quest'epoca preistorica, come del resto il morbillo, il cui virus è apparentato a quelli che provocano la «peste» dei bovini e una malattia virale del cane. Questi virus non sono nati in Europa, ma sono stati importati nell'area mediterranea dall'Africa o, più probabilmente, dall'Asia⁴.

I virus non sono dei sistemi biologici primitivi; essi non sono all'origine di altri esseri viventi. Sono piuttosto il prodotto di un'evoluzione degenerativa dei geni cellulari. Non possono propagarsi allo stato libero, senza cioè parassitare degli esseri viventi che possiedono apparati cellulari di sintesi proteica⁵.

La continuità dell'esistenza dei virus patogeni esige delle condizioni propizie alla trasmissione intraspecifica (all'interno di una specie) e la possibilità di passaggi interspecifici (tra due o più specie diverse). Perché i virus esclusivamente umani si mantengano, è necessario che siano raggiunte determinate dimensioni demografiche. La storia del morbillo ne fornisce diversi esempi istruttivi⁶.

Questa esigenza vale in effetti soltanto per i germi delle malattie acute, vale a dire di quelle malattie che si concludono abbastanza rapidamente o con la morte o con la completa guarigione del malato. I virus che coabitano con l'uomo senza causargli disturbi maggiori, o persistono allo stato latente dopo la scomparsa dei sintomi clinici, possono trasmettersi verticalmente, e dunque provenire dagli antenati filogenetici dell'uomo e non dagli animali che vivono nell'ambiente immediatamente circostan-

te. È questo, molto probabilmente, il caso del virus dell'herpes simplex e forse anche di quello della varicella e dell'herpes zoster.

Quanto alla storia antica delle malattie trasmesse per via sessuale, notiamo che i trattati ippocratici del V secolo avanti Cristo testimoniano direttamente della presenza dell'herpes genitalis e indirettamente di quella della linfogranulomatosi venerea⁷.

L'irruzione delle pestilenze in Grecia

L'epopea omerica fa menzione del «loimos», una pestilenza che colpì l'esercito acheo durante l'assedio di Troia. I danni provocati da questa malattia sono presentati come un evento straordinario, come una manifestazione della collera divina.

In epoca arcaica, le epidemie funeste erano ancora piuttosto rare e ben circoscritte nel tempo e nello spazio. Le popolazioni delle varie regioni europee erano al di sotto della soglia critica delle dimensioni e della densità che permettono la permanenza delle pestilenze.

La prima grave epidemia di una malattia collettiva ad alta mortalità di cui possediamo una descrizione storica precisa è la pestilenza che cominciò ad imperversare in Attica nel 430 a.C. Essa fu vissuta come un fenomeno nuovo. Tucidide ne fornisce una descrizione magistrale e dichiara che «nessuna tradizione serba(va) memoria, in nessun luogo, di un così selvaggio male e di una messe tanto ampia di morti». I medici erano disorientati e impotenti — scrive Tucidide, uno storico erudito che ben conosce gli scritti medici — nel «fronteggiare questo morbo ignoto, che tentavano di curare per la prima volta» (*La guerra del Peloponneso*, II, 47-54).

Ho chiamato apposta «pestilenza» questa malattia, invece di usare come si fa abitualmente il termine «peste di Atene». Non si trattava certamente della peste nel senso moderno del termine.

Gli storici delle malattie non sono giunti ad una conclusione comune quanto alla diagnosi retrospettiva di questa epidemia. Ogni generazione di medici propone nuove ipotesi, e nemmeno gli specialisti dei CDC di Atlanta hanno infranto la regola. Il loro ex direttore, Alexander Langmuir, afferma che la «sindrome di Tucidide» non era altro che l'influenza complicata della TSS, sigla che designa la sindrome da shock tossico (*Toxic Shock Syndrome*), pericolosa malattia che può essere provocata, in con-

dizioni igieniche particolari, dal vecchio e ubiquitario germe patogeno *Staphylococcus aureus*⁸.

Una piccola epidemia di TSS si è manifestata a partire dal 1978 fra alcune donne americane. Allo sguardo medico, in quel momento, la sindrome è apparsa come una malattia «nuova». È stata provocata dall'uso di certi assorbenti vaginali. Si tratta di un esempio interessante di novità clinica dovuta ai mutamenti delle abitudini di vita e non a una trasformazione del germe patogeno⁹.

Malgrado altre opinioni oggi di moda, continuo a credere che la pestilenza di Atene sia stata un'epidemia di tifo esantematico su un terreno vergine, combinato con disturbi carenziali e con infezioni secondarie. Comunque sia, la malattia era forse nuova per la Grecia, come pensavano gli ateniesi, ma non lo era per l'umanità nel suo complesso. Tucidide riporta infatti che essa, «a quanto si dice, comparve per la prima volta in Etiopia, al di là dell'Egitto». Fin dalla più remota antichità, l'Africa aveva questa reputazione di culla delle pestilenze e della maggior parte delle malattie che si consideravano nuove¹⁰.

L'unificazione microbica dell'impero romano

Nel primo secolo della nostra era, all'apogeo dell'impero romano, si sono diffuse diverse malattie, la cui esistenza era ignorata dai testi medici anteriori: «Il viso degli uomini — scrive Plinio — ha sofferto di malattie nuove, e sconosciute in tutte le età precedenti non solo in Italia, ma anche in quasi tutta l'Europa» (*Storia naturale*, XXVI, 1).

Così, Plinio descrive come mali nuovi il «lichen» o «mentagra», il «carbunculus», il «gemursa», l'«elephantiasis» e il «colum»¹¹. Eccetto un caso, è impossibile riconoscere, oggi, la vera natura di queste malattie. Il «lichen» iniziava abitualmente dal mento, da cui il suo sinonimo di «mentagra». Era una sorta di sicosi, che scendeva però dal viso verso il collo, il petto e le mani. Importato dall'Asia, questo «lichen» era contagioso e limitato ad un solo gruppo sociale: «Il male non toccò né le donne, né gli schiavi, né il popolo minuto, né la classe media, ma colpì i grandi, che trasmisero subito la malattia, soprattutto mediante il bacio». Ecco quindi la prima menzione storica di un «kissing disease».

Il «carbunculus» di Plinio potrebbe essere il carbonchio at-

tuale, una zoonosi la cui frequenza dipende dalle condizioni di allevamento dei bovini. L'«elephantiasis» romana è senza dubbio alcuno la lebbra. Antichissima in Estremo Oriente, nota in Grecia ai tempi di Ippocrate solo attraverso sporadici casi importati, la lebbra comincia la sua espansione nell'Oriente mediterraneo soltanto in epoca ellenistica. Non esisteva in Europa, allo stato endemico, prima della formazione dell'impero romano¹².

Anche Seneca parla, alla metà del primo secolo, delle nuove malattie (*Lettere a Lucilio*, XV, 15-30), addossandone la responsabilità, come già Platone, all'intemperanza dei tempi moderni.

Nel secondo secolo, Plutarco espone un dibattito teorico, opponendo due opinioni che gli sembrano ugualmente sorprendenti: o queste malattie nuove sono veramente apparse per la prima volta e vi sono dunque delle modificazioni nella natura stessa, oppure tutte le malattie esistono da sempre ma la loro comparsa è sfuggita all'attenzione dei medici (*Septem sapientium convivium*, VIII, 9).

Durante questo dibattito fittizio, i personaggi del banchetto di Plutarco propongono tre ipotesi esplicative: 1) tutte le malattie esistono dappertutto e da sempre, ma non le si riconosce che col tempo; 2) certe malattie sono nuove, perché provengono da un altro paese; 3) oppure sono nuove perché arrivano dal mondo esterno, dal cosmo. Democrito avrebbe già parlato dell'origine cosmica di certe malattie, origine extraterrestre ma non divina, dovuta all'arrivo di certe particelle nocive¹³.

Per quanto possa sembrare curiosa, la spiegazione democritea è stata proposta recentemente per risolvere il problema dell'origine dell'AIDS. Con l'autorità conferitagli dal premio Nobel, Francis Crick osa così tagliare il nodo gordiano della virologia con una radicale soluzione cosmica¹⁴.

Tra le malattie che si sono diffuse in maniera pandemica nel mondo romano, la più funesta fu il vaiolo. Lo stesso Galeno ne ha sofferto. Sembra che il morbillo sia stato reintrodotta a più riprese in questi territori. La prima descrizione sicura risale soltanto alla fine del IX secolo. Rhazes è riuscito a distinguerlo dal vaiolo ma lo confonde ancora con la rosolia e con la scarlattina. Il lettore moderno si stupisce venendo a sapere che questo medico persiano considerava il morbillo più grave e più pericoloso del vaiolo.

La vera peste e la febbre miliare

La vera peste, cioè la terribile malattia contagiosa provocata dal bacillo *Yersinia pestis*, non ha imperversato in Europa prima della fine dell'antichità. In quanto malattia umana epidemica, forse non è esistita in nessuna parte del mondo prima dell'inizio dell'era storica. La prima menzione, probabile ma non certa, risale al III secolo a.C. e concerne il continente africano.

La vera e propria peste fece una comparsa epidemica terribile, senza precedenti immediati, a tre riprese: la peste detta di Giustiniano nel VI secolo (che si ritiene abbia avuto inizio in Egitto), la tristemente famosa «morte nera» nel XIV secolo (la pandemia più funesta di tutti i tempi, proveniente dalla Cina) e la peste di Manciuria nel XIX secolo¹⁵.

Se la sopravvivenza del germe della peste dipendesse esclusivamente dal suo parassitismo sull'uomo, l'azione fulminante e la letalità eccezionalmente elevata di questa malattia per lunghi periodi storici non sarebbero biologicamente giustificate. La peste è in effetti una malattia dei roditori che colpisce l'uomo solo in via subordinata.

Ma perché il bacillo della peste ha fatto queste incursioni nelle popolazioni umane? Per quale ragione un simile passaggio interspecifico non si realizza adesso, per esempio negli Stati occidentali degli USA, dove la peste si propaga, in questo preciso momento, tra i roditori silvestri? Vi sono continuamente casi sporadici di peste umana, ma senza che questi accendano alcun focolaio epidemico. Contrariamente a quanto si crede di solito, le misure sanitarie contribuiscono in misura piuttosto limitata a questa attuale restrizione del germe della peste. Si è appena scoperto che la mutazione su un solo sito genico di *Yersinia pestis*, o su due siti del suo vicinissimo cugino *Yersinia pseudotuberculosis*, cambia radicalmente la virulenza di un ceppo. Un'enzoozia pestosa di lunga durata nei ratti e in altri roditori sarebbe dunque dovuta alla predominanza di ceppi poco virulenti favoriti dalla selezione naturale. Ogni tanto, la mutazione sul sito critico farebbe apparire un ceppo ipervirulento il quale, passato sull'uomo in condizioni ecologiche non ancora chiarite, provocherebbe un'epidemia disastrosa¹⁶.

Il mistero circonda l'origine e la natura della febbre miliare (*sweate, sweating sickness*, letteralmente «malattia del sudore»). Questa malattia epidemica grave si manifestava attraverso sinto-

mi clinici talmente particolari che era impossibile non distinguerla da tutte le altre pestilenze. I malati morivano dopo un accesso febbrile di inaudita violenza, perlopiù in meno di 24 ore. Il collasso finale era preceduto da sudorazione sovrabbondante e maleodorante. Questo sintomo era considerato patognomonico tanto che in inglese si designò con questo termine la malattia.

Quando, verso il 1480, la febbre miliare apparve in Inghilterra, e soprattutto quando, nell'autunno del 1485, decimò il paese, già duramente provato dalla Guerra delle Due Rose, i medici si convinsero subito di essere di fronte ad una nuova malattia. I testi medici dell'antichità e del Medioevo non descrivevano nessuna pestilenza paragonabile a questa. Alcuni medici, come per esempio l'illustre John Caius, la credettero limitata al temperamento britannico: gli stranieri in visita in Inghilterra non ne sarebbero mai stati colpiti; l'epidemia del 1529 sul continente avrebbe riguardato soltanto dei viaggiatori inglesi. Impresione falsa o almeno, come per l'AIDS degli omosessuali, valevole con buona approssimazione solo per la prima fase della pandemia. Resta il fatto che essa intrigava i medici. Il dottor Jean-Jacques Ménéuret de Chambaud, dopo aver scartato l'opinione di coloro che vi vedevano all'opera la vendetta divina per i crimini commessi dagli inglesi, si chiedeva, nel suo articolo sull'*Encyclopédie* di Diderot, se il loro sangue non avesse posseduto una disposizione genetica che avrebbe reso «morbifici» certi fattori esterni non pericolosi per gli altri.

Fino al 1551, la febbre miliare imperversò principalmente in Inghilterra; verso la metà del XVI secolo, essa si è esasperata in Europa continentale per poi sparire piuttosto rapidamente e riapparire in seguito bruscamente, dopo un secolo e mezzo di latenza, in Francia e in Italia settentrionale. Tutto porta a credere che si trattasse di una malattia virale, ma non se ne è mai potuto identificare il germe, né stabilire una corrispondenza sicura con delle manifestazioni patologiche osservate in altre epoche o in altre parti del mondo. Si è provato a paragonarla con delle sindromi influenzali e, recentemente, con le febbri africane di Marburg e di Ebola¹⁷.

Nelle malattie infettive essenzialmente umane, una sorta di equilibrio si stabilisce tra l'ospite e il germe patogeno, di regola con diminuzione degli effetti mortali. La pressione della selezione naturale opera in questo senso, poiché non è nell'interesse biologico del parassita uccidere rapidamente il suo ospite. L'equilibrio tra gli uomini e gli agenti patogeni viventi si realizza abitualmente

in modo tale che una malattia acuta si trasforma gradualmente in affezione cronica: in questo modo, la mortalità diminuisce, ma la morbilità aumenta. Questo processo si inserisce in una rete di relazioni con altre malattie. La trasformazione subita dalla sifilide in Europa nel corso del XVI secolo ne fornisce un esempio storico particolarmente impressionante.

Lo scambio di microbi tra i due mondi: la sifilide, il vaiolo e la sindrome influenzale

Apparsa bruscamente nel 1494 fra l'esercito di Carlo VIII che combatteva in Italia, la sifilide venne chiamata «mal de Naples» dagli uni e «mal francese» dagli altri, a dimostrazione di quanto sia normale vedere negli stranieri i portatori di malattie insolite. Sembra invece che questa malattia venerea della fine del XV secolo sia stata un «male americano». A dire il vero, la sua storia è piuttosto complicata: da una parte, dei treponemi patogeni erano probabilmente già presenti in Europa prima di questa epidemia; dall'altra, un mutante particolare, che fino ad allora non esisteva nel Vecchio Mondo, vi fu introdotto dall'equipaggio di Cristoforo Colombo¹⁸.

Vi sono dei paralleli curiosi tra l'espansione della sifilide all'inizio dei tempi moderni e l'attuale epidemia di AIDS; la trasmissione mediante l'atto sessuale, il passaggio del germe dalla madre al feto, le implicazioni morali, l'impatto sui costumi, la chiusura dei bagni pubblici e dei luoghi cosiddetti di piacere, le reazioni di rigetto sociale e, in certa misura, anche la gravità del male. Al suo debutto in Europa, la sifilide era un'affezione acuta grave. Delle pustole apparivano su tutte le parti del corpo; numerosi malati morivano nel corso della fase di diffusione secondaria, qualche mese o qualche anno dopo l'infezione. Essa faceva più paura dello stesso vaiolo, ridotto al rango di fratello minore di quello che era ormai chiamato il «grande vaiolo»¹⁹.

Sembra che il primo focolaio intermedio sia stata Hispaniola, l'attuale isola di Haiti. Anche questa via di diffusione intercontinentale dell'epidemia di sifilide offre un'impressionante analogia con l'AIDS. Le somiglianze vanno ancora più in là: una treponematosi autoctona, inapparente o almeno poco virulenta, esiste fra i babbuini e i gorilla africani. André Fribourg-Blanc, Henri H. Mollaret e altri hanno dimostrato nel 1963 la presenza di anticorpi anti-treponemici nelle scimmie cinocefale dell'Africa

occidentale. Tre anni dopo, gli stessi ricercatori hanno individuato dei treponemi nei gangli poplitei di scimmie apparentemente in buona salute²⁰.

L'ipotesi di una lontana origine africana della sifilide appare perciò piuttosto seducente. L'affezione sarebbe passata dai babbuini all'uomo in Africa o, più probabilmente, proprio qui l'antenato comune dell'uomo e delle scimmie superiori sarebbe stato parassitato da un paleo-treponema. Dopo diversi millenni, il germe patogeno sarebbe poi tornato dall'America sul continente nero in una forma molto più virulenta²¹.

In seguito alla scoperta del Nuovo Mondo, lo scambio dei microbi cominciò ad attuarsi nei due sensi. I marinai e i conquistatori furono all'origine di una sorta di guerra biologica. Ebbero potenti alleati nei virus portati dall'Europa all'interno dei loro stessi corpi o di quelli dei loro animali domestici. Gli effetti del vaiolo e del morbillo sugli indiani d'America furono drammatici. Queste malattie, nuove per le popolazioni indiane, colpirono con una violenza che non si conosceva nei paesi europei²².

Ma anche altri virus entrarono in gioco: il loro impatto selettivo sulle popolazioni autoctone ebbe gravissime conseguenze militari e demografiche. Sembra che il germe dell'influenza dei suini sia stato all'origine di epidemie devastanti²³.

Secondo i cronisti spagnoli, il fiato dell'uomo bianco causava la morte degli indiani. La giustezza di queste testimonianze antiche può venir confermata da alcune moderne osservazioni epidemiologiche. L'antropologo e medico Robert Gessain, che fu direttore del *Musée de l'Homme* di Parigi, racconta di aver passato l'inverno del 1935 sulla costa orientale della Groenlandia, presso una ristretta popolazione di 800 eschimesi che vi viveva da secoli, isolata dietro alla banchisa. In primavera, si verificò un evento rarissimo: arrivò una nave norvegese, dalla quale scesero alcuni marinai. Uno di questi aveva un banalissimo raffreddore. Starnuti, e un decimo della popolazione eschimese morì nel giro di qualche mese a causa delle complicazioni polmonari di un'affezione virale, un male per loro nuovo e estraneo²⁴.

Le malattie nuove dei tempi moderni

Nel Seicento, i medici europei hanno osservato e descritto diverse malattie di cui non trovavano traccia alcuna negli scritti di Ippo-

crate e di Galeno. Per spiegare quella che ai loro occhi costituiva un'inattesa comparsa di entità nosologiche nuove, essi invocavano la supposta variabilità intrinseca delle malattie, le congiunzioni astrali, la crescita della popolazione, il contatto più intenso con razze non europee e la degenerazione dell'uomo in generale o della razza bianca in particolare.

Questa abbondanza di malattie «nuove», perlopiù endemiche e di gravità limitata, aveva in realtà una doppia serie di cause: da una parte, certi cambiamenti nelle condizioni di vita, che avevano sconvolto la struttura della morbilità in Europa occidentale; dall'altra, lo sviluppo della medicina clinica, che aveva reso possibile una distinzione più sottile delle varie entità nosologiche. Grazie alla corrente neo-ippocratica, e in particolare all'opera di Thomas Sydenham, un potente strumento intellettuale veniva creato permettendo la descrizione delle malattie «nuove». Certo, si trattava di malattie falsamente nuove, che imperversavano da tempo, ma che solo allora erano diventate «visibili» allo sguardo medico. Si accordava così un'individualità nosologica e si dava finalmente un nome ad antiche discrasie umorali mal definite²⁵.

La stessa cosa si è riprodotta, in dimensioni più ampie, all'inizio dell'Ottocento, dopo la messa a punto del nuovo metodo anatomo-clinico.

L'Europa venne allora colpita dal colera, una malattia sconosciuta sul continente, ma endemica in India. Perché uscisse dalla sua culla, ai movimenti lenti delle carovane dell'antichità si erano dovuti sostituire i rapidi spostamenti, a lunga distanza, dei commercianti moderni e delle truppe coloniali, senza dimenticare le modificazioni dei mezzi di trasporto dei pellegrini della Mecca. A partire dal 1817, sette pandemie hanno attraversato il pianeta. Il loro punto di partenza sembra essere stato, ogni volta, il delta del Gange. Stando all'opinione generalmente ammessa dagli storici della medicina, il colera vi sarebbe esistito fin dalla notte dei tempi. Tuttavia, le ricerche recenti accreditano l'ipotesi secondo la quale il colera sarebbe una malattia relativamente nuova anche per l'Asia: può essere che esso sia nato come malattia infettiva grave solo verso la fine del Settecento o agli inizi dell'Ottocento a causa della trasformazione genetica di un vibrione saprofito²⁶.

Tra le malattie che, all'inizio del nostro secolo, venivano considerate nuove, la più notevole è stata l'encefalite letargica, descritta nel 1917 da Constantin von Economo. Questa malattia di origine virale è apparsa in forma epidemica in Cina; ha causato

poi danni enormi nel mondo intero fino al 1928 (circa mezzo milione di morti). Sembra che sia scomparsa. Non si è mai riusciti ad identificare il virus responsabile della malattia, ma si hanno buone ragioni di pensare che si trattasse di un mutante del virus dell'influenza²⁷.

La malattia dei legionari e le febbri emorragiche africane

In un passato a noi più vicino diverse malattie infettive molto gravi sono state descritte come nuove: ad esempio la malattia dei legionari, le febbri di Lassa, di Ebola e di Marburg, la sindrome da shock tossico, ecc. In qualche caso, potrebbe trattarsi della mutazione di un germe; negli altri, più numerosi, oggi si pensa che l'agente causale esistesse già prima dell'epidemia manifesta e che la vampata visibile del male sia dovuta a dei fattori socio-ecologici²⁸.

Nel luglio 1976, un'affezione febbrile acuta, di aspetto inabituale, colpì diversi partecipanti all'assemblea dell'*American Legion* della Pennsylvania, che si teneva in un lussuoso hotel di Filadelfia. Il prestigio delle vittime e la gravità dei sintomi, che arrivarono a provocare la morte nel 16% dei casi, fecero molta sensazione all'epoca, attirando l'attenzione della stampa di tutto il mondo. I CDC di Atlanta condussero un'inchiesta epidemiologica esemplare. L'équipe diretta da Joseph McDade scoprì il microbo responsabile e lo chiamò *Legionella pneumophila*. Si trattava di un batterio fino ad allora sconosciuto.

Sotto tutti i punti di vista, la «malattia dei legionari» si presentava come un'entità nosologica nuova. E tuttavia il prosieguo delle ricerche microbiologiche mostrò che delle specie del genere *Legionella* esistevano da tempo nel nostro ambiente e vi erano anche molto diffuse. Sono germi patogeni ma relativamente innocui. La causa dell'epidemia di Filadelfia non era una mutazione batterica. Il vero responsabile era il dispositivo di climatizzazione del palazzo. I batteri sono diventati pericolosi causa il loro moltiplicarsi nell'acqua stagnante dei circuiti di raffreddamento e la loro distribuzione mediante gli aerosol²⁹.

Altre piccole epidemie di malattia dei legionari sono seguite a quella di Filadelfia, sempre in luoghi in cui le installazioni sanitarie erano molto perfezionate. Possiamo trarne un insegnamen-

to inatteso: la tecnica contemporanea può provocare delle malattie «nuove» non solo mediante il degrado dell'ambiente naturale e a causa delle sostanze inquinanti di ogni genere che diffonde, ma anche per mezzo del suo sforzo per realizzare delle condizioni di vita apparentemente più «igieniche». Gli effetti indesiderabili della civiltà non hanno ancora smesso di sorprenderci.

I virus delle febbri africane designate con i toponimi Marburg, Lassa e Ebola non sono nuovi nel senso forte; si sono semplicemente resi visibili ai medici occidentali essendo usciti dalle loro nicchie ecologiche delimitate.

Nel 1967, un virus fino ad allora sconosciuto ha infettato una trentina di persone che, in due laboratori di Marburg, in Germania occidentale, maneggiavano degli organi prelevati su dei cercopitechi (o scimmie grigio-verdi) provenienti dall'Uganda. Sette malati morirono. La stessa affezione si manifestò anche a Belgrado tra il personale di un istituto di ricerca che utilizzava delle scimmie africane. Il virus responsabile venne isolato nel sangue delle vittime. Lo si trovò anche nello sperma. La sua trasmissione per via sessuale è considerata possibile. Si conosce almeno un caso in cui il marito ha infettato sua moglie, probabilmente per contatto intimo. Tutti gli sforzi per ritrovare la fonte dell'infezione fra le scimmie africane sono falliti. Non è sicuro che i cercopitechi siano il vero serbatoio naturale di questo virus. Le scimmie esportate dall'Uganda avrebbero potuto essere vittime di un'infezione trasmessa dagli artropodi a partire da un altro gruppo animale, portatore endemico del virus in questione. Passato accidentalmente all'uomo, il virus si è poi trasmesso mediante contatto interumano. Lo stretto isolamento dei malati ha permesso la rapida estinzione di questa virosi in Europa. Qualche caso umano isolato è stato riconosciuto più tardi in Africa (Rhodesia, 1975; Kenya, 1980)³⁰.

La febbre di Lassa (un villaggio della Nigeria) è una zoonosi trasmessa accidentalmente all'uomo dal contatto diretto o indiretto con dei roditori infetti che vivono in Africa occidentale. Nel 1969, due suore nordamericane sono morte, vittime della malattia in Nigeria. Introdotta negli USA lo stesso anno dalla missionaria che aveva curato le prime due malate, questa febbre vi fu rapidamente domata mediante misure di isolamento. Essa riappare regolarmente in Africa sotto forma di piccole vampate epidemiche, molto circoscritte; sono stati scoperti dei portatori del germe con disturbi clinici minori³¹.

Nel 1976, una malattia febbrile acuta è misteriosamente ap-

parsa nella zona di frontiera tra il Sudan e lo Zaire, pressoché simultaneamente in due focolai, distanti 800 chilometri l'uno dall'altro, ma collegati da una strada camionale. Diverse centinaia di persone ne sono morte, tra cui quattro missionari belgi. Fortunatamente, l'epidemia è rimasta annidata nella savana tropicale. L'intervento degli esperti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità è stato efficace. Si è identificato l'agente responsabile di questa malattia, un virus morfologicamente simile a quello di Marburg ma con proprietà antigeniche diverse. Il virus è stato isolato a partire da un prelievo fatto su un malato originario di Yambuku, un villaggio in prossimità del fiume Ebola. La presenza del virus nel sangue dei malati, nel loro sperma e in tutte le materie fluide o solide escrete rende conto delle sue principali vie di trasmissione interumana; le condizioni degli ospedali africani e l'uso multiplo delle siringhe sembrano favorire lo scoppio delle epidemie. Come le febbri di Marburg e di Lassa, la febbre di Ebola è una gravissima affezione acuta, che si manifesta spesso, ma non sempre, mediante una sindrome emorragica. La sua letalità è molto elevata³².

Le inchieste sierologiche retrospettive hanno mostrato che queste virosi esistevano già prima delle epidemie che le hanno fatte conoscere. Il loro esempio prova l'esistenza, in Africa, di virus endemici silenziosi a potenziale di trasmissione interumana. Ci vuole un eccezionale concorso di circostanze perché vengano chiaramente alla luce³³.

Tali concorsi di circostanze, davvero eccezionali fino alla metà del nostro secolo, sono diventati invece una realtà normale dopo la seconda guerra mondiale. Le trasformazioni dell'ambiente naturale e gli sconvolgimenti della vita sociale, senza dimenticare certe pratiche e certe conseguenze della medicina occidentale, hanno creato in Africa una situazione epidemiologica nuova, assolutamente inedita.

Benché i virus delle febbri emorragiche africane siano di tutt'altra natura del virus dell'AIDS, un'analogia sussiste nella loro trasmissione mediante il sangue e lo sperma. E a questo punto viene da chiedersi se si può considerare come una semplice coincidenza il fatto che il virus Ebola sia sorto nel territorio dove, più o meno nello stesso momento, una delle prime vittime europee dell'AIDS, Margarethe Rask, avrebbe contratto quest'altra malattia nuova.

L'AIDS, malattia «nuova» in senso ristretto

Una malattia può presentarsi come nuova in almeno cinque situazioni storiche differenti: 1) essa esisteva già prima della sua descrizione, ma sfuggiva allo sguardo medico perché non poteva essere concettualizzata come entità nosologica; 2) esisteva già prima ma è stata notata soltanto in seguito ad una modificazione qualitativa e/o quantitativa delle sue manifestazioni; 3) non esisteva in una determinata regione del pianeta e vi è stata introdotta a partire da un'altra regione; 4) non esisteva in nessuna popolazione umana, ma colpiva una popolazione animale; 5) è assolutamente nuova, poiché il suo germe causale non esisteva in quanto tale prima delle sue prime manifestazioni cliniche. Una certa continuità col passato esiste anche in quest'ultimo caso: la malattia risulta allora dalla trasformazione adattativa di un germe saprofita o, più sovente, commensale dell'uomo o degli animali. Si può pensare alla possibilità teorica di un sottogruppo di malattie prodotte artificialmente come risultato intenzionale (in preparazione della guerra biologica) o accidentale delle manipolazioni biotecnologiche. Sarebbe, questo, un sottogruppo della quinta categoria, quella comprendente le malattie assolutamente nuove.

L'AIDS attuale è necessariamente una malattia nuova nella misura in cui tale stato patologico non poteva nemmeno essere concepito in quanto malattia prima dell'elaborazione dei nuovi concetti che risultano dal recente sviluppo della biologia molecolare. Una volta, la malattia era definita per mezzo dei sintomi clinici o delle lesioni patologiche, intendendo per lesioni un cambiamento morfologico delle strutture organiche, tissulari o cellulari. Niente del genere, né sintomi clinici né lesioni osservabili mediante gli strumenti di una volta, caratterizza l'AIDS. Non è una malattia nel senso che i medici davano a questo termine prima della metà del XX secolo. I malati colpiti dal virus HIV soffrono e muoiono presentando segni e lesioni tipici di altre malattie. Queste malattie opportunistiche sono la sola realtà che poteva essere osservata e concettualizzata dai medici ancora solo una ventina di anni fa.

L'AIDS si manifesta, per esprimermi in termini medici antichi, come una «diatesi acquisita», o come un cambiamento del «genio epidemico locale». Non è una malattia, nel senso antico del termine, nella misura in cui l'azione del virus è immunopato-

gena, cioè colpisce il sistema immunitario producendo sintomi clinici solo attraverso la mediazione di un'infezione opportunistica. Tuttavia, l'AIDS può essere parzialmente concepito come una malattia nella misura in cui il virus esercita anche un'azione citopatogena, vale a dire colpisce direttamente, ostacola o distrugge certe cellule. Possiamo considerare lesione qualsiasi effetto nefasto diretto di un'azione di questo genere. L'interesse di questa distinzione è puramente teorico, poiché la lesione in questione si situa ad un livello che non era accessibile allo sguardo medico prima dei recenti progressi dell'analisi biologica.

L'AIDS è certamente una malattia nuova nelle sue dimensioni epidemiologiche attuali. Le condizioni biologiche e sociali di una volta impedivano lo svilupparsi su questa scala di una retrovirusi che si trasmette in modo così particolare e, soprattutto, che attacca così senza pietà il sistema immunitario. Un'epidemia disastrosa di questo genere non avrebbe potuto prodursi prima dell'attuale incrociarsi delle popolazioni, prima della liberalizzazione dei costumi e soprattutto prima che i progressi della medicina moderna realizzassero il controllo della maggior parte delle malattie infettive gravi e introducessero le tecniche delle iniezioni endovenose e della trasfusione del sangue. Ma questo dato epidemiologico non implica necessariamente che il retrovirus in questione sia un nuovo venuto in senso assoluto, un mutante i cui antenati non sono mai stati patogeni. Non esclude nemmeno che dei retrovirus affini abbiano potuto provocare in un passato anche remoto delle piccole epidemie di immunosoppressione, visibili soltanto attraverso fluttuazioni nella morbilità e nella mortalità dovute ad altre malattie infettive.

L'AIDS, MALATTIA ANTICA?

History is a hard core of interpretation surrounded by a pulp of disputable facts.

SIR GEORGE CLARK, STORICO

Sicuramente, i virus HIV-1 e HIV-2 non hanno afflitto la maggior parte dell'umanità in un recente passato: non se ne trovano tracce sierologiche né nelle persone che, causa la segregazione geografica o sociale, non hanno potuto avere dei contatti con le fonti virali dell'epidemia attuale, né nei campioni di sangue prelevati prima della metà del XX secolo. Questo esclude l'esistenza precedente di una pandemia di AIDS nel nostro secolo ma non la possibilità di un'attività surrettizia di un altro retrovirus dalle proprietà patologiche simili, e nemmeno, per un passato più remoto, di un virus molto vicino agli HIV isolati di recente.

Un lavoro di «archeologia» patologica resta ancora da svolgere. Le prime ricerche medico-storiche in questa direzione sono piuttosto deludenti.

Ipotesi fantasiose

Un biologo e due medici americani hanno creduto di riconoscere l'AIDS nella malattia *âââ* descritta nei papiri medici dell'Egitto dei faraoni¹.

Questa ipotesi non resiste alla critica. Gli egittologi esprimono attualmente dei dubbi sulla fondatezza dell'identificazione di questa «malattia divina funesta» con l'«ematuria parassitaria» (cioè con la schistosomiasi), proposta sessant'anni fa da Bendix Ebbell e in seguito sostenuta mediante un'eccellente analisi medico-filologica da Frans Jonckheere; ma il tentativo fatto per

identificarla con l'AIDS è ancora più temerario. Non poggia infatti che sulla gravità del male in questione e su un certo legame con il seme e/o con l'organo virile².

La dichiarazione del chimico John Gwilt, vice-presidente di una casa farmaceutica americana, è ancora più arbitraria: secondo lui, l'AIDS avrebbe imperversato già ai tempi di Mosè, come testimonierebbe la descrizione di un'epidemia nel *Libro dei Numeri*³.

Effettivamente, la Bibbia menziona una terribile pestilenza che colpì diverse migliaia di ebrei perché avevano avuto dei rapporti carnali con delle ragazze moabite. Il nome biblico di questa malattia, *maggepha*, designa in modo generale una pestilenza che uccide molta gente. Nessun sintomo è descritto. Identificarlo con l'AIDS è del tutto arbitrario, come voler riconoscere questa malattia in tutti gli altri flagelli arcaici, poiché l'identificazione con la malattia biblica riposa unicamente sul fantasma che fa dell'AIDS attuale la punizione divina di una trasgressione sessuale⁴.

Uno specialista marsigliese di medicina tropicale si è chiesto se l'epidemia che colpì l'Europa dopo il ritorno di Cristoforo Colombo, che gli storici della medicina considerano una forma acuta della treponematosi, non fosse una vampata di AIDS, già allora un «male dell'isola di Hispaniola»⁵. La sifilide del Cinquecento richiama effettivamente per certi versi l'attuale AIDS, ma è impossibile confondere queste due malattie, molto differenti nelle loro caratteristiche cliniche e epidemiologiche. I dati paleopatologici, in particolare le tracce sulle ossa antiche, dimostrano che la sifilide del Rinascimento era realmente dovuta ad un ceppo virulento del *treponema pallidum*⁶.

Nel 1984, i medici belgi Thierry Appelboom, Daniel Désir e Jean-Louis Van Herweghem hanno ipotizzato che il celebre umanista Erasmo da Rotterdam sia stata la più antica vittima nota dell'AIDS. Morto nel 1556, all'età di 69 anni, Erasmo aveva sofferto verso la fine della sua vita di una febbre a ricadute, di diarree, di una poliartrite dolorosa, di tumefazioni della pelle e di una linfadenite generalizzata. Era omosessuale, viaggiava molto e aveva molte relazioni amorose. Il quadro clinico della sua malattia terminale corrisponde, effettivamente, abbastanza bene alla sindrome da immunodepressione. Tuttavia, questa diagnosi retrospettiva non è la sola possibile. E non vi è nulla che, in questo caso, provi l'eziologia virale specifica. La descrizione paleopatologica delle ossa di Erasmo, esumate a Basilea nel 1930, depone a favore di un'infezione sifilitica. Lo stesso Appelboom ha abban-

donato la sua ipotesi iniziale e considera la sifilide la diagnosi retrospettiva più probabile dei mali di Erasmo⁷.

Non ci si sorprenda che il solo caso storico concreto citato come caso che presenta possibili sintomi di immunodeficienza non sia quello di un paziente anonimo. Le peripezie della malattia di Erasmo ci sono note grazie alla sua corrispondenza. Nessun medico del suo tempo ne ha tenuto conto⁸.

Prima del XIX secolo i medici non avevano l'abitudine di descrivere casi atipici. Dal punto di vista epidemiologico, la documentazione medica diventa affidabile e sufficientemente esaustiva solamente a partire dalla seconda metà del XIX secolo.

La prima descrizione del sarcoma di Kaposi

Poiché l'AIDS non presenta un quadro clinico in grado di permettere una sicura diagnosi retrospettiva, dobbiamo cercare le anomalie nella comparsa delle malattie «opportunistiche». La tipica malattia opportunistica, spesso ma non necessariamente legata all'AIDS, è il sarcoma di Kaposi.

Questo tumore maligno della pelle è stato descritto per la prima volta nel 1872 dal medico viennese Moriz Kaposi. In realtà il suo vero nome era Kohn, ed era nato a Kaposvar, da cui deriva il suo secondo nome. L'insegnamento clinico del famoso Ferdinand Hebra risvegliò il suo interesse per le malattie della pelle, ed orientò le sue ricerche verso la loro minuziosa descrizione morfologica. Egli stesso divenne, a sua volta, un grande maestro della scuola medica viennese e uno dei fondatori della dermatologia moderna⁹.

Descrivendo col nome di *idiopathisches multiples Pigment-sarkom der Haut* («sarcoma pigmentato idiopatico multiplo della pelle») cinque casi di una malattia fino ad allora sconosciuta, incurabile e letale nel giro di due anni, Kaposi ha probabilmente osservato la punta di un piccolo iceberg. All'epoca, non era ancora professore e la sua clientela era piuttosto ristretta. Eppure egli vide tre casi di questa dermatosi tra il luglio del 1868 e l'ottobre del 1869, un caso nel 1870 e un altro nel 1871. Il male colpiva esclusivamente gli uomini. I cinque malati di Kaposi avevano più di 40 anni, ma Theodor Billroth lo informò del caso di un ragazzo di Zurigo che era colpito dalla stessa malattia e che morì nel giro di un anno¹⁰.

Ignoriamo le abitudini sessuali dei pazienti di Kaposi. Le descrizioni dei loro casi non portano nessuna indicazione che permetta di concludere sulla presenza concomitante di un'altra malattia opportunistica o, più in generale, su una severa offesa del sistema immunitario. Kaposi non avrebbe sicuramente sorvolato sulla presenza di candidosi o di herpes.

L'autopsia compiuta da Kaposi sul cadavere di un malato che morì durante il ricovero in ospedale, gli permise di scoprire la diffusione sarcomatosa negli organi interni. Vi erano anche lesioni ai polmoni le quali, retrospettivamente, fanno pensare ad una polmonite atipica¹¹.

Kaposi stesso considerava il suo sarcoma come un'affezione immediatamente generalizzata, e non un neoplasma locale con metastasi secondarie. Se l'aspetto istologico angiosarcomatoso con infiltrazione epitelioidica e fibroblastica era conforme alla definizione di un cancro, le altre caratteristiche mal si adattavano a questa designazione nosologica. In conclusione, un'evidenza si imponeva fin dalla prima osservazione di questa malattia: non era un cancro come gli altri.

Secondo Lars Breimer, le descrizioni cliniche di Kaposi e di Billroth sarebbero in accordo con quello che oggi sappiamo dell'AIDS e «di conseguenza, è possibile che questa sindrome sia stata descritta nel regno austro-ungarico e in Svizzera nel secolo scorso»¹².

Questa affermazione è esagerata. La sindrome da immunodeficienza acquisita non fu certamente «descritta» da Moriz Kaposi nel secolo scorso. È però possibile che due dei casi pubblicati da Kaposi siano stati in realtà la manifestazione, solo aspetto osservabile all'epoca, di una immunodeficienza indotta da infezione. Non vi è niente che escluda questa ipotesi, ma nemmeno nulla che la provi.

Altre vecchie descrizioni del sarcoma di Kaposi

Qualche anno dopo, un'altra apparizione del sarcoma di Kaposi in una sorta di configurazione quasi epidemica venne osservata nella zona di Napoli. Tommaso De Amicis, professore di dermatologia a Napoli, descrisse nel 1882 dodici casi di questa malattia. La sua prima osservazione risale al 1874. I malati erano di sesso maschile; abitavano tutti nell'area napoletana ed erano autoctoni.

ni. Con la sola eccezione di un bambino di 5 anni, erano tutti adulti, e cinque di loro avevano tra i 39 e i 44 anni. Le loro abitudini sessuali non sono segnalate. L'evoluzione della malattia era relativamente lenta, con lunghe remissioni, salvo nel caso del bambino e del più giovane degli adulti, che soccomberono rapidamente alla diffusione delle lesioni e alla febbre¹³.

È una semplice coincidenza il fatto che Napoli e le isole vicine fossero all'epoca, proprio come Vienna, fra i luoghi privilegiati per gli incontri omosessuali?

All'inizio del nostro secolo, una terza serie di malati colpiti da sarcoma di Kaposi fu rilevata dalla letteratura medica. Tra costoro, almeno sette rispondono ai criteri che, secondo i consigli dei CDC, giustificherebbero oggi la diagnosi di AIDS soggiacente. Erano giovani, maschi, tra i 24 e i 58 anni, presentavano perdita di peso, indebolimento generale e diarree. Morivano piuttosto rapidamente, tra i quattro mesi e i due anni dopo le prime manifestazioni cutanee. In un caso, l'autopsia rivelò anche una tubercolosi miliare. Anche se sparsi per l'Europa occidentale, tutti i malati di questa serie avevano una caratteristica comune: erano italiani, o avevano contatti con l'Italia. Quello che all'epoca si presentava come un legame etnico dà oggi piuttosto, retrospettivamente, l'impressione di una connessione geografica. Anche in questo caso non sembrò utile di pubblicare le particolarità del comportamento sessuale dei pazienti¹⁴.

I casi descritti in Europa e in America nella prima metà del XX secolo furono in maggioranza relativamente benigni. La malattia appariva qua e là, sporadicamente, e colpiva uomini anziani, con una netta predilezione per gli ebrei askenazi e per i popoli del Mediterraneo. Basandosi su queste osservazioni, la definizione del sarcoma di Kaposi si allontanò dalle descrizioni iniziali; la si considerava un'affezione locale dalla malignità relativamente bassa, perlopiù limitata alle membra inferiori, che comportava delle remissioni spontanee e una sopravvivenza media di una decina d'anni¹⁵.

Questo sarcoma di Kaposi relativamente benigno, il cui profilo clinico è fissato nei manuali di medicina anteriori al 1960, non ha nulla a che vedere con l'AIDS e non potrebbe in nessun caso essere utilizzato come indicatore di un'epidemia di immunodeficienza acquisita.

Antichità del sarcoma di Kaposi in Africa

Il primo caso africano di questa malattia venne segnalato nel 1914 dal medico coloniale tedesco K. Hallenberg. Si trattava di un indigeno del Camerun, il quale presentava delle lesioni cutanee tipiche, senza gravità eccezionale¹⁶. Nel 1934, si notò l'esistenza di una forma più maligna in Nigeria¹⁷. Medici inglesi, belgi e francesi rilevarono in seguito dei casi sporadici in Uganda e in Congo, senza però vederci la punta emersa di una notevole endemia. La dimensione epidemica divenne evidente soltanto nel 1948¹⁸.

Come spiega perfettamente il patologo belga Paul L. Gigase, il piccolo numero di casi riportati non riflette necessariamente la realtà. La sotto-estimazione della situazione patologica è pressoché certa; sarebbe meno dovuta all'insufficiente medicalizzazione del continente nero che non all'ignoranza dell'immagine clinica e istologica del sarcoma di Kaposi da parte dei medici che lavoravano ai tropici. Nell'etnia shi del Sud-Kivu (Zaire) questo sarcoma era conosciuto con il nome di «lubambo»; lo si attribuiva a un sortilegio e lo si distingueva dall'elefantiasi endemica (detta «bikimbo»). Per gli abitanti del vecchio Congo belga, a memoria d'uomo l'incidenza di questa malattia non sarebbe mai cambiata¹⁹.

Inchieste effettuate negli anni cinquanta da J. F. Murray in Sudafrica, da A. Thijs nell'ansa del Congo, da Jack Davies in Uganda, da Alfred Quenum in Africa equatoriale francese e da diversi altri medici devoti e coraggiosi permisero di constatare da una parte una frequenza molto elevata dal sarcoma di Kaposi a sud del Sahara e, dall'altra, l'eccezionale gravità del quadro clinico, l'affezione frequente dei bambini e dei giovani e la prognosi funesta. Si credette di poter affermare che vi era una predisposizione particolare per questa malattia presso il «tipo etnico bantu». Ma una cosa era certa: il sarcoma di Kaposi che si vedeva allora in Africa era decisamente diverso da quello descritto nei manuali europei di medicina²⁰.

Un nuovo male è apparso in Africa negli anni quaranta, un vecchio male si è esarcerbato o i medici erano stati ciechi fino ad allora?

Riflessioni sulle vestigia da esplorare

Per provare o smentire la presenza dell'AIDS o di una malattia analoga nel passato, la ricerca può prendere due strade diverse, ambedue a tutt'oggi largamente inesplorate: da una parte, per il biologo, l'investigazione delle tracce dell'infezione retrovirale specifica sui resti materiali del corpo umano; dall'altra, per lo storico, lo studio di testimonianze scritte sulle variazioni geografiche e diacroniche del carattere e dell'incidenza delle infezioni opportunistiche.

I prelievi di sangue anteriori al 1950 e correttamente conservati non sono numerosi. Ma anche questo piccolo campione non è stato ancora censito e ancor meno sistematicamente studiato dal punto di vista della sierologia retrovirale. Gli istituti scientifici, gli ospedali e i musei di anatomopatologia del mondo intero conservano una grande massa di organi e di tessuti umani risalenti perlomeno al secolo scorso e, in parte, anche al Sei e al Settecento. Le sofisticate tecniche di analisi non potrebbero scoprire la presenza o confermare l'assenza degli anticorpi specifici, e perché no anche di frammenti di un retrovirus simile a quello dell'AIDS?

La storia documentata delle infezioni cosiddette opportunistiche è ancora quasi tutta da scrivere. Queste infezioni sono numerose e interessano sia i funghi e i protozoi che i batteri e i virus. Numerose ma ben circoscritte: i malati di AIDS non contraggono qualunque malattia. Oltre al sarcoma di Kaposi e al linfoma maligno non-Hodgkin, le affezioni opportunistiche più frequenti sono la polmonite da *Pneumocystis carinii* e la polmonite o iperplasia linfoide, l'infezione poliviscerale e la retinite da citomegalovirus, la candidosi diffusa orale e esofagea, le manifestazioni erpetiche cutanee o mucose estensive, la toxoplasmosi cerebrale, la leucoencefalopatia multifocale progressiva, la meningite da *Cryptococcus neoformans*, l'enterocolite cronica dovuta al protozoo *Cryptosporidium* o ai batteri del genere *Salmonella*, l'istoplasmosi generalizzata e, ultima ma non meno importante, la tubercolosi miliare dovuta al bacillo di Koch o ai micobatteri atipici, in particolare a *M. avium-intracellulare*. Ad eccezione della tubercolosi, queste affezioni sono il risultato di agenti relativamente poco patologici nell'individuo sano. Pur essendo in realtà molto diffusi in natura, questi germi vennero a lungo considerati «rari» perché, dal punto di vista antropocen-

trico, la loro esistenza non causa normalmente effetti degni di nota.

Potremmo stupirci che le affezioni che accompagnano l'AIDS non siano dovute a dei germi «banali», ad esempio a dei comuni batteri piogeni. Ma questo si spiega con l'offesa selettiva alle difese immunitarie che avviene al momento dell'infezione da HIV: l'immunità mediata dagli umori, poco alterata dal virus dell'AIDS, basta a difendere l'organismo dagli stafilococchi, dagli streptococchi e da un buon numero di altri agenti patogeni. Il crollo del meccanismo della risposta immunitaria mediata da cellule, dovuta all'alterazione dei linfociti T4 e delle cellule della linea monocitaria, rende il malato di AIDS vulnerabile, immunologicamente «nudo» di fronte a certi microorganismi (in particolare ai germi a replicazione intracellulare), ma non lo lascia completamente privo di difese.

Non si sa ancora niente sulle possibili relazioni tra l'AIDS e la lebbra, la malaria, il tifo addominale e la schistosomiasi, malattie che hanno forgiato il destino delle civiltà antiche.

Le infezioni opportunistiche non si escludono a vicenda, anzi, il loro cumularsi è un indizio prezioso per la diagnosi clinica dell'immunodeficienza. Queste infezioni variano col variare dell'ambiente dei soggetti colpiti: in generale, stando alle osservazioni fatte nei primi anni dell'attuale pandemia, gli europei e gli americani hanno più frequentemente una polmonite da *P. carinii*, gli zairesi una criptococcosi o una toxoplasmosi, gli haitiani una tubercolosi miliare²¹. La situazione storico-geografica deve giocare un ruolo decisivo sia per la diversità delle vie infettive che per quella dei germi presenti.

Abbozzo di una storia delle infezioni opportunistiche

L'herpes e la candidosi (mughetto) sono conosciuti fin dall'antichità. Negli scritti medici del passato, solo raramente sono menzionati casi gravi di questo tipo di affezioni, salvo che in bambini piccoli. Non sono stati segnalati, almeno a mia conoscenza, apparizioni simultanee di casi drammatici.

Come è già stato detto a proposito della malattia di Erasmo, i medici del passato, prima del trionfo della medicina anatomoclinica dell'Ottocento, non vedevano alcun interesse nello studio

e nella pubblicazione dei casi in cui il corso di una malattia nota sarebbe stato atipico. Così, le nostre fonti sono spesso mute su dei punti che oggi ci sembrano particolarmente importanti.

Nel 1905, il patologo tedesco David Paul von Hanseemann descrisse un caso di meningite che, all'epoca, parve molto curioso, poiché l'affezione risultava chiaramente dalla presenza di un fungo microscopico nel tessuto del cervello. Questo germe venne chiamato *Torula hystolytica*. Durante la prima guerra mondiale, la malattia che questo germe provocava nell'uomo e negli animali venne concettualizzata col nome di torulosi. Solo più tardi, dopo la Seconda guerra mondiale, si dimostrò l'identità di questo parassita, fino ad allora considerato relativamente raro, con il fungo cosmopolita *Cryptococcus neoformans* diffusissimo in natura. Si conosceva il criptococco col suo nome attuale fin dalla fine del XIX secolo, ma solo in quanto saprofita²².

La toxoplasmosi è una zoonosi molto diffusa e probabilmente anche molto antica. Fu a lungo misconosciuta e confusa con altre malattie parassitarie. Il protozoo *Toxoplasma gondii* fu scoperto sugli animali da Charles Nicolle e Louis Manceaux nel 1908. Aldo Castellani affermava, fin dal 1914, che questo microorganismo è potenzialmente patogeno per l'uomo, ma fu solo nel 1937 che Abner Wolf e David Cowen descrissero l'encefalomielite granulomata toxoplasmatica, introducendo veramente la toxoplasmosi nella patologia in quanto «nuova malattia umana dovuta ad un protozoo». Ed è stato solo verso gli anni sessanta che ci si è accorti della frequenza estremamente elevata delle forme inapparenti o leggere dell'infestazione toxoplasmatica²³.

Dopo il riconoscimento ufficiale di un'entità nosologica, ci si rende spesso conto della straordinaria cecità dello sguardo medico nel passato del male in questione. Un esempio istruttivo a questo proposito è la secolare invisibilità del favismo, una malattia pur tuttavia facilmente identificabile tramite le sue crisi emoglobinuriche²⁴.

Anche la polmonite interstiziale plasmocitaria ha una lunghissima preistoria nel corso della quale la si confondeva con altre pneumopatie mal definite. Carlos Chagas descrisse *Pneumocystis carinii* nel 1909. Si constatò la presenza di questo parassita negli organi di diversi animali e, nel 1942, nei polmoni di un lattante, ma si dovettero aspettare gli anni cinquanta perché il suo ruolo nella patologia umana fosse veramente dimostrato. Prima dell'AIDS attuale e al di fuori dell'uso degli immunosoppressori, la polmonite interstiziale è stata riconosciuta soltanto in lattanti

infettati *in utero*, in bambini piccoli denutriti e in alcuni adulti leucemici²⁵.

L'infezione da citomegalovirus è una malattia virale i cui esordi si perdono nella notte dei tempi. È sicuramente molto antica, ma fu notata in quanto malattia a sé stante soltanto nel 1881. I clinici avrebbero continuato a confonderla con altre affezioni se il progresso degli esami istologici non avesse attirato l'attenzione dei patologi sull'aspetto quasi grottesco delle cellule colpite. Hugo Ribbert la descrisse per primo col nome di «Krankheit mit protozoenartigen Zellen». Per lungo tempo, i medici non riuscirono a mettersi d'accordo sulle caratteristiche, la natura e l'eziologia di questa malattia. Nel 1950, John P. Wyatt ridefinì il concetto clinico di «malattia da inclusioni citomegaliche» e, finalmente, Margaret Smith isolò il citomegalovirus nel 1956²⁶.

Mortale nei neonati, l'infezione da citomegalovirus non sembrava affatto pericolosa per gli adulti. La si segnalava soprattutto negli adulti politrasfusi. Tuttavia, vi erano anche delle eccezioni: la malattia poteva uccidere brutalmente dei ragazzi precedentemente in buona salute. Nel capitolo che segue, tornerò su un caso fatale, pubblicato da John P. Wyatt nel 1953: si trattava di un ragazzo che somitava l'infezione da citomegalovirus con la polmonite interstiziale plasmocitaria, e che morì per una setticemia da *Pseudomonas*²⁷.

Il protozoo *Cryptosporidium* era noto da tempo ma solo in quanto commensale non patogeno.

Lo studio delle fonti scritte non può quindi fornire nessuna indicazione valida sulle variazioni della frequenza e delle manifestazioni cliniche della maggior parte delle infezioni opportuniste prima della metà del nostro secolo. Di fatto, le osservazioni affidabili della maggior parte di queste infezioni nell'uomo non precedono se non di poco l'esordio dell'attuale epidemia di AIDS. Speriamo che il riesame sistematico degli antichi pezzi anatomopatologici e dei preparati istologici su vetrini apportino qualche utile informazione.

Resta infine l'infezione opportunistica di gran lunga più importante dal punto di vista storico: la tubercolosi. Nei pazienti colpiti dall'AIDS, le manifestazioni cliniche della tubercolosi sono gravi e insolite, a predominanza extrapolmonare e disseminata. Se gli specialisti nordamericani dell'AIDS non hanno subito considerato il *Mycobacterium tuberculosis* come un germe opportunistico, hanno cambiato parere dopo aver preso conoscenza delle osservazioni fatte su alcuni pazienti originari di Haiti. Inve-

ce del bacillo di Koch classico, largamente controllato da misure antitubercolari, si isolano sovente dei micobatteri atipici. Ma la vecchia tisi si risveglia ed oggi si constata che la comparsa di una tubercolosi galoppante in un contesto clinico particolare può essere un buon indicatore della presenza dell'AIDS²⁸.

Ora, i medici del secolo scorso avevano segnalato i capricci della tubercolosi, e in particolare certe curiose vampate isolate di forme acute o gravi di tipo miliare. Certi quadri clinici di «tisi galoppante» sono diventati storici, apparendo e sparendo sotto gli occhi dei medici sconcertati. Si attribuiva questo cambiamento della patologia tubercolare al miglioramento generale delle condizioni di vita, in particolare dell'alimentazione. È questa probabilmente la spiegazione giusta per quanto riguarda la trasformazione dell'aspetto generale della tubercolosi, ma gli storici avveduti sanno che essa non può spiegare le anomalie locali. Bisognerebbe studiare di nuovo, e con la più grande cura, queste piccole epidemie di forme esasperate in mezzo alla grande endemia delle forme croniche²⁹.

Se i fatti storici sono importanti per poter valutare correttamente certi aspetti dell'attuale pandemia dell'AIDS, il contrario è altrettanto vero. La scoperta di un agente infettivo che distrugge selettivamente le difese immunitarie getta nuova luce sui flagelli del passato.

11.

I PRODROMI DELL'EPIDEMIA IN AMERICA

*Ce n'est pas la faute de l'histoire,
mais la faute des médecins,
si l'histoire ne rend pas
plus de services à la médecine.*

CHARLES DAREMBERG, storico della medicina

Secondo le inchieste ufficiali, l'epidemia di AIDS è cominciata negli Stati Uniti nel 1978¹. Grazie a dei confronti epidemiologici, possiamo farla risalire al 1976, anno della celebrazione del bicentenario dell'Indipendenza. La malattia fu riconosciuta retrospettivamente in persone curate in Europa a partire dal dicembre 1976². Ma fu il suo vero debutto? In un bel libro sul destino delle malattie infettive, Charles Nicolle, batteriologo e romanziere che ricevette il premio Nobel per la scoperta del ruolo del pidocchio nella trasmissione del tifo esantematico, prediceva:

«I tentativi della natura di creare delle nuove malattie infettive sono tanto costanti quanto, di solito, vani. Quello che è successo nelle epoche passate quando, eccezionalmente, la natura è riuscita in uno dei suoi tentativi, si ripete in ognuno dei momenti presenti e continuerà ugualmente a ripetersi per sempre. Vi saranno quindi malattie nuove. È un fatto inevitabile. Altrettanto inevitabile è il fatto che noi non sapremo mai riconoscerle nel momento in cui si originano. Quando avremo coscienza di queste malattie, esse saranno già ben formate, adulte, se così possiamo dire... Come potremmo riconoscerle, queste malattie nuove, come potremmo sospettare la loro esistenza prima che si siano rivestite di sintomi? Dobbiamo altresì rassegnarci all'ignoranza dei primi casi evidenti. Saranno misconosciuti, confusi con malattie già esistenti, e solo dopo un lungo periodo in cui avremo bran-

colato alla cieca, sapremo isolare il nuovo tipo patologico dal quadro delle affezioni già classificate»³.

Questa regola di Nicolle non si applica perfettamente alla comparsa dell'AIDS? Tutto porta a credere, in effetti, che l'epidemia attuale sia progredita all'inizio in modo subdolo, attraverso sporadici precursori che passavano inosservati dietro la maschera di una malattia opportunistica o di una sindrome di deperimento dalla diagnosi vaga e dall'eziologia incerta.

Uno sguardo nuovo sui vecchi dossier medici

Quando l'AIDS venne definito come entità nosologica a sé stante, diversi medici nordamericani ed europei ebbero come l'impressione di riconoscere retrospettivamente questa sindrome in alcuni dei pazienti che avevano curato prima dell'inizio ufficiale dell'epidemia. Sfortunatamente, tutti i malati in questione erano ormai morti nel momento in cui delle nuove tecniche offrivano finalmente la possibilità di rivedere con certezza la vecchia diagnosi.

In questo campo, i ricordi sprovvisti di prove scritte non contano. Resta però che l'attività medica del nostro secolo è fortemente burocratizzata e che gli archivi della maggior parte degli Stati conservano una ricca e minuziosa documentazione sui suoi più diversi aspetti. La protostoria dell'AIDS vi è annotata in filigrana, incrostata di un sapere ormai superato. Un giorno, bisognerà passare al setaccio i dossier dei reparti ospedalieri, degli ambulatori medici e delle istituzioni consacrate alla salute pubblica e alla ricerca medica.

Nel frattempo, il ricorso ai testi a stampa fornisce già un quadro prezioso del problema. La letteratura medica, già abbondante dall'inizio del XX secolo, è diventata immensa a partire dalla seconda guerra mondiale. Essa contiene un gran numero di rapporti su dei casi clinici e anatomopatologici considerati, al momento della loro osservazione, curiosi e non conformi alla patologia abituale. Rileggendo alcuni di questi rapporti alla luce delle conoscenze acquisite di recente, vi si scoprono, non senza una certa sorpresa, delle descrizioni che ricordano gli attuali quadri clinici di immunodepressione acquisita.

La definizione clinica della sindrome da immunodeficienza acquisita è stata fornita dai CDC di Atlanta nel marzo 1983 allo

scopo di standardizzare la sorveglianza epidemiologica di questa affezione negli Stati Uniti⁴. Il conseguente uso dei test sierologici ha confermato l'alto valore diagnostico di questi criteri, almeno nella situazione attuale. Se i CDC hanno dovuto rivedere a più riprese la definizione clinica della malattia (l'ultima di queste revisioni risale al settembre 1987), è stato più nel senso di un allargamento che in quello di una restrizione delle manifestazioni cliniche⁵.

I criteri precisati dai CDC si applicano senza grande difficoltà alla diagnosi retrospettiva, tenendo tuttavia presente che nelle vecchie descrizioni le informazioni sui linfociti e sulla reattività immunitaria sono perlopiù incomplete. Per accrescere l'affidabilità della diagnosi retrospettiva, due restrizioni sono state aggiunte alle raccomandazioni dei CDC: età sotto i 55 anni (invece che 60) e decesso avvenuto pochi anni dopo l'inizio della malattia. Nella letteratura medica precedente il 1950 circa, vi sono pochissime descrizioni suscettibili di essere messe in relazione con l'AIDS. Non solo sono molto rare, ma anche e soprattutto sono accompagnate da circostanze che lasciano spazio a diverse congetture. In seguito, queste descrizioni si fanno via via più frequenti e sempre più conformi all'attuale definizione clinica dell'AIDS.

Un virus del tipo HIV sembra quindi essere stato presente in popolazioni umane almeno dalla metà del nostro secolo. I casi riportati nella letteratura sono sporadici e disseminati in diversi continenti. Sono considerati rari e atipici ed è proprio per questa ragione che li si pubblica. La documentazione che suggerisce l'esistenza di questa affezione molto prima del suo riconoscimento ufficiale prova al tempo stesso il fatto che nessuna ondata epidemica ha preceduto la pandemia attuale. Prima del 1978, sembra che l'AIDS non sia stato un male a carattere collettivo, almeno non in Nordamerica e in Europa occidentale.

Diversi casi probabili a partire dal 1952

Almeno sedici casi descritti nelle riviste mediche tra l'inizio del 1940 e il 5 giugno 1981 (data del primo comunicato dei CDC sulla polmonite da *P. carinii* degli omosessuali) rispondono all'attuale definizione clinica dell'AIDS. Se le informazioni sui leucociti non sono sempre soddisfacenti, i risultati degli esami clinici, istologici

e parassitologici non lasciano dubbi sulla diagnosi delle malattie opportunistiche e sulla sottostante immunodepressione non giustificata da altre cause. Diversi casi descritti nella letteratura medica nel periodo indicato non sono stati ammessi perché i dati clinici riportati sono stati giudicati insufficienti o perché certi indizi sono favorevoli alla diagnosi di altre malattie maligne o a stati di immunodepressione. In almeno una decina di queste descrizioni incomplete o sospette, la diagnosi retrospettiva di AIDS resta possibile, ma è meno probabile che non nei sedici casi che abbiamo ammesso⁶.

È evidente che questa inchiesta storica è lungi dall'essere esauritiva. Compiuta in primo luogo con l'aiuto dei manuali bibliografici (*Index Medicus*, *Current List of Medical Literature*, *Excerpta Medica*, *Index Catalogue of the Army Medical Library*, bibliografie mediche nazionali, ecc.), dipende dalla scelta più o meno felice del titolo degli articoli. Casi problematici si trovano anche in certi testi pubblicati tra il 1925 e il 1940, ma sono più rari e nettamente più dubbi delle storie cliniche posteriori.

Il caso più antico della nostra serie è un «classico» della letteratura medica, poiché uno dei migliori specialisti della malattia da inclusioni citomegaliche, John P. Wyatt, medico a Saint Louis, Missouri, se ne è servito per mostrare che le forme gravi di questa affezione virale possono, «in occasioni estremamente rare», colpire un adulto e non sono quindi limitate in modo assoluto ai lattanti e ai bambini piccoli.

Nel febbraio del 1952, un paziente dell'età di 28 anni (designato con le iniziali R.G.) venne ammesso al *Baptist Memorial Hospital* di Memphis, Tennessee, con la diagnosi di «polmonite virale». Fino a due settimane prima aveva sempre goduto di buona salute. La malattia si manifestava con febbre, malessere generale, tosse e difficoltà respiratorie. La radiografia rivelava delle opacità nodulari diffuse. La biopsia di una lesione maculare della pelle mostrò che si trattava di una reazione infiammatoria cronica non specifica. Nessuna leucocitosi; nel corso del soggiorno in ospedale, il numero relativo dei linfociti cadde da 47 a 15. I test sierologici per la sifilide e per la linfogranulomatosi erano negativi; e così anche le emocolture per i diversi parassiti. La somministrazione di diversi antibiotici non ebbe che un effetto passeggero. Il malato prese del cortisone, ma soltanto nella fase molto avanzata della malattia.

Tre mesi dopo l'inizio dei sintomi polmonari, venne compiuta l'esplorazione chirurgica del polmone sinistro, seguita dall'esame

istologico del tessuto prelevato e da vani tentativi di isolare l'agente virale. Grazie alla biopsia polmonare, si constatò, per la prima volta nella storia della medicina *in vivo* e in un adulto, la presenza di inclusioni di grande taglia nel citoplasma di certe cellule polmonari. Il paziente lasciò l'ospedale tre settimane dopo l'intervento chirurgico, apparentemente in un migliore stato di salute. Due mesi e mezzo dopo, la ferita della toracotomia si infettò del bacillo piocianico (*Pseudomonas aeruginosa*) e il malato morì di una setticemia folgorante⁷.

L'autopsia confermò la diagnosi fatta dopo la biopsia. Wyatt e i suoi colleghi notarono nelle sezioni istologiche del polmone un'arterite necrotizzante curiosa e una risposta mononucleare talmente intensa da simulare un'infiltrazione linfomatosa. Qualche anno più tardi, il patologo tedesco Herwig Hamperl riesaminò i cliché riconoscendovi i segni di una polmonite da *P. carinii*, affezione che si aggiungeva alla citomegalite⁸. Tale diagnosi fu confermata nel 1982 da Peter Nichols, medico di Los Angeles, che ebbe l'idea di collegarla alla sindrome da immunodeficienza acquisita. Giustamente, Nichols sottolineò che la pubblicazione originale non conteneva alcuna indicazione sulle preferenze sessuali del malato⁹.

Un'inchiesta storica sul posto, a Memphis e a Saint Louis, potrebbe senza dubbio fornire delle informazioni supplementari. È forse utile sottolineare che, secondo il rapporto di Wyatt, «adeguate porzioni del lobo inferiore (del polmone di R.G.) furono poste in un congelatore»¹⁰.

Caratteristiche dei casi americani

Dal punto di vista geografico, i sedici casi americani sono così distribuiti: parte continentale degli Stati Uniti 12, Hawaii 1, Canada 2, America centrale 1. Quanto invece alla ripartizione all'interno degli USA, non vi è niente di particolare da segnalare, se non il fatto che essa corrisponde abbastanza bene alle densità regionali della medicalizzazione. I malati abitavano, o meglio erano segnalati, là dove funzionavano dei centri medici importanti.

La stampa medica del Sudamerica non è ancora stata sistematicamente esplorata allo scopo di ritrovarvi delle vecchie descrizioni che possano far pensare all'AIDS, ma anche l'assenza confermata di tali descrizioni cliniche nelle pubblicazioni suda-

mericane non potrebbe essere considerata un fedele riflesso della realtà storica.

Il caso americano più meridionale fu pubblicato nel 1957 in Messico. Si trattava di un uomo di 43 anni che morì rapidamente presentando i segni di dispnea, di indebolimento generale, di emottisi, di vomito e di anemia. L'autopsia rivelò il sarcoma di Kaposi viscerale con offesa primaria del cuore¹¹.

Nel 1958 e nel 1959, sono stati notati negli USA tre casi di sarcoma di Kaposi aggressivo in uomini giovani (24-32 anni). I malati ne sono morti in meno di un anno¹².

Anche il più vecchio caso canadese riguarda un giovane (36 anni), che soccombette nel 1958 ad una polmonite da *P. carinii* la cui gravità parve all'epoca enigmatica¹³. In seguito, alcuni casi simili di polmonite da *P. carinii* vennero segnalati negli Stati Uniti. Un uomo di 48 anni, agente della marina mercantile a New York City, si ammalò nel 1959 di un'affezione polmonare atipica che gli fu rapidamente fatale. L'autopsia ha confermato la diagnosi di polmonite da *P. carinii*. Subito, Gordon Hennigar, il patologo responsabile di questo esame *post mortem*, giudicò insolito questo caso; più tardi dirà che, *a posteriori*, considera la diagnosi di AIDS «molto probabile». Il malato era un uomo di colore originario di Haiti, due fatti non trascurabili agli occhi di certi epidemiologi¹⁴.

L'interesse di un altro caso di polmonite da *P. carinii*, osservato nel 1964, risiede nella presenza di questa infezione opportunistica in una coppia. Il marito, però, non è preso in conto nella nostra serie, poiché aveva anche una leucemia linfoide¹⁵.

Nei casi anteriori al 1979, la predilezione per il sesso maschile è netta: undici uomini per cinque donne. Ma la distribuzione cronologica è curiosa: i sette casi anteriori al 1960 sono tutti uomini; tra questa data e l'inizio dell'epidemia tra gli omosessuali si trovano soltanto quattro uomini per cinque donne.

Dopo il 1964, ma sempre prima del primo rapporto dei CDC, vennero osservati in America tre casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva che suggeriscono la diagnosi retrospettiva di AIDS (due casi negli USA e uno in Canada), tre casi di sarcoma di Kaposi aggressivo e due casi di criptosporidiosi intestinale (tutti negli Stati Uniti). Uno dei malati colpiti dal sarcoma di Kaposi era inoltre infettato da *Chlamydia*. I suoi organi vennero prelevati e congelati. Quanto alla criptosporidiosi intestinale, essa fu accompagnata da una toxoplasmosi generalizzata (in una donna delle isole Hawaii) e da una citomegalite disseminata (in un

omosessuale della costa orientale). In questi due casi, venne posto in evidenza un disordine nella funzione linfocitaria¹⁶.

Le testimonianze che vengono dal freddo

Le descrizioni cliniche citate sopra suggeriscono con forza la diagnosi di AIDS ma non la impongono. Il loro numero è comunque impressionante, non essendo che ciò che rimane di un doppio filtraggio. La selezione del reale è operata non solo dal tempo, il quale distrugge inesorabilmente una parte essenziale delle tracce del passato, ma anche dai medici, che sono inevitabilmente ciechi di fronte a ciò che non è ancora stato codificato scientificamente.

Per uno dei casi citati, disponiamo oggi di risultati sierologici favorevoli alla diagnosi retrospettiva di AIDS. Il malato in questione, Robert R., un nero di 15 anni, fu ammesso nel 1968 al *St. Louis City Hospital* (Missouri), a causa di un edema degli organi genitali e delle membra inferiori. Il meccanismo patogeno di questa elefantiasi non tropicale era l'ostruzione delle vie linfatiche, ma l'affezione primaria restava oscura. Si trovò allora nei suoi tessuti un germe, *Chlamydia trachomatis*, che provoca frequentemente una malattia trasmessa per via sessuale. Questa affezione, il linfogranuloma venereo o malattia di Favre, è benigna, evolve spontaneamente verso la fistolizzazione e scompare rapidamente dopo la somministrazione di certi antibiotici.

Ora, nel caso di Robert R., tutti i tentativi terapeutici fallirono. Il germe si diffuse per il corpo intero. Con grande sorpresa dei suoi medici, il ragazzo sembrava non avere nessuna difesa immunitaria. La sua carne, letteralmente, fuse ed egli morì il 15 maggio 1969. All'autopsia, si scoprirono le lesioni tipiche del sarcoma di Kaposi. Si constatò anche un dettaglio il cui significato venne alla luce solo più tardi. Subissato di domande per spiegare l'origine dell'infezione da *Chlamydia*, il ragazzo non aveva ammesso che un furtivo incontro con una ragazza. Ma un'altra verità si rivelò all'esame anatomico: il ragazzo portava le stimate anali di un'intensa attività omosessuale. Si ignora chi fossero i suoi partner. Robert R. non era mai uscito dagli Stati Uniti, e nessun legame con degli stranieri poté venir stabilito.

Considerato che l'infezione da *Chlamydia* non ha mai un'evoluzione così folgorante e che, negli Stati Uniti, il sarcoma di Kaposi non si riscontra mai negli adolescenti, il microbiologo

Memory Elvin-Lewis e il chirurgo Marlys Witte prelevarono del sangue e della linfa di Robert R. per congelarli e conservarli in vista di ulteriori studi e comparazioni patologiche¹⁷.

Il caso di questo ragazzo venne pubblicato nel 1973 come un «puzzle» medico. Nel 1984, Witte e i suoi colleghi rivedettero la loro vecchia opinione e proposero la diagnosi di AIDS. La loro proposta fu accolta con scetticismo. Nel 1987, finalmente, si estrassero i campioni dal congelatore. Robert Garry, microbiologo alla facoltà di Tulane, confermò la presenza degli anticorpi specifici: al *Western blot*, tutti i marcatori per gli anticorpi anti-HIV-1 erano positivi. Inoltre, tutti i campioni esaminati contenevano degli antigeni apparentati a quelli di un ceppo attuale¹⁸.

Certi specialisti americani non volevano credere a questa storia. Essa disturbava il loro copione, secondo il quale il virus HIV sarebbe stato introdotto negli Stati Uniti soltanto verso la fine degli anni settanta per essere qui rapidamente scoperto, se non proprio intercettato, dai servizi sanitari.

Test di *dépistage* degli anticorpi anti-HIV-1 non diedero alcun risultato positivo su una serie di sieri americani prelevati e congelati nel 1976, e poi immagazzinati nei laboratori dei CDC di Atlanta. Si tratta di sieri di volontari che parteciparono ad un'inchiesta medica su tutt'altro soggetto. Sembra che alcuni fra loro abbiano avuto l'AIDS dopo il 1981, offrendo così la prova della data relativamente recente della loro infezione iniziale¹⁹. Analizzando 310 sieri prelevati tra il 1959 e il 1964, David Madden e i suoi collaboratori non trovarono alcun caso di sieropositività. Questo risultato è notevole, poiché il sangue esaminato proveniva da donne americane incinte e in cattivo stato di salute (53 tossicodipendenti, diversi casi di cancro e di malattie mal definite)²⁰. In una serie di test che Bruce Evatt e i suoi colleghi hanno compiuto sul sangue di emofilici americani, la comparsa della sieropositività coincide con l'inizio della pandemia attuale²¹.

Ma capiamo bene che cosa questo significhi. I risultati negativi non possono escludere la presenza del virus in una popolazione. Anche ammettendo che siano perfettamente affidabili, non sono che un indizio della rarità del virus nel gruppo da cui proviene la collezione esaminata. Le conseguenze logiche di un risultato positivo sono più forti. Se dei risultati negativi non provano l'assenza, il risultato positivo prova indubbiamente la presenza. Conclusione giustificata da un punto di vista puramente logico, ma più debole di quanto comunemente si creda. Essa suppone risolta la questione della specificità assoluta dei test uti-

lizzati. Il metodo ELISA non è sufficientemente specifico, ma fortunatamente vi sono pochissimi falsi positivi con il metodo *Western blot*. I dati controllabili sulla specificità di cui disponiamo per il momento concernono i sieri relativamente freschi, e i risultati ottenuti con dei sieri molto vecchi si possono quindi contestare. Certe esperienze mostrano la possibilità di tali errori, quando si utilizza in particolare il metodo ELISA.

Secondo le ricerche di James Moore e dei suoi collaboratori, degli anticorpi anti-HIV-1 sarebbero presenti in diversi sieri di tossicodipendenti raccolti nel 1971-1972 in 43 Stati americani. Su un campione di 1129 sieri analizzati, 45 erano sieropositivi per il test ELISA (circa il 4%), 14 dei quali confermati dal test *Western blot* (1,2%). Tuttavia, un siero che reagiva al massimo con il *Western blot* era negativo al test ELISA. Nessuno degli 89 sieri di persone non tossicodipendenti raccolti nello stesso periodo era positivo. Gli autori di questa investigazione sierologica retrospettiva pensano che il sangue vecchio di tossicodipendenti potrebbe dare risultati sbagliati. Essi non vogliono scegliere tra le due possibilità: infezione virale già abbastanza frequente nel 1971 o falsi positivi?²²

Un virus endemico in Amazzonia?

Delle sorprese possono venirci dal Sudamerica. Certi risultati ottenuti analizzando il sangue di indiani d'Amazzonia lasciano completamente perplessi i ricercatori, tanto sono fuori dagli schemi epidemiologici attualmente in voga. Su 224 campioni, prelevati in Venezuela prima dell'inizio dell'epidemia attuale, 9 (5 donne e 4 uomini) avevano anticorpi anti-HIV-1 (4%). Tre di questi sieri positivi risalivano al 1968. Tutti i sieri provenivano da indigeni clinicamente sani che abitavano i bordi dell'Orinoco. I test vennero effettuati con i metodi RIPA e *Western blot* prendendo tutte le precauzioni necessarie²³. Altre osservazioni segnalano l'esistenza degli anticorpi anti-HIV in venezuelani dei nostri giorni che soffrono di un'infezione acuta di paludismo da *Plasmodium falciparum*²⁴. Si tratta di falsi positivi o dell'apertura di una nuova pista? Questo virus, sempre che un virus ci sia, è proprio l'HIV-1 o, magari, un suo parente prossimo? Esiste allo stato endemico nelle popolazioni indiane d'America che vivono ai margini della civiltà moderna?

Una spedizione diretta da Francis Blake della Yale University avrebbe trovato recentemente in Amazzonia, vicino al fiume Tocantins (Brasile), anticorpi anti-HIV nel sangue delle scimmie e di alcune indigene che tagliavano la loro carne. Questo suggerisce l'esistenza endemica in questa regione di un retrovirus particolare, vicino ai due HIV noti ma non patogeno²⁵. Altre ricerche sierologiche presso diverse tribù indiane in Amazzonia hanno dato risultati negativi²⁶.

12.

IL VECCHIO MONDO PRIMA DELL'EPIDEMIA DI AIDS

Porta itineri longissima est.

VARRONE, enciclopedista

Sotto quali aspetti la situazione in Europa, in Africa e in Asia prima dell'inizio della pandemia attuale somigliava o differiva da quello che abbiamo detto a proposito del Nuovo Mondo? La risposta a questa domanda riveste un'importanza capitale per qualsiasi indagine riguardante l'origine e le peregrinazioni dell'AIDS.

Quanto all'Asia, il problema è presto risolto: da una parte, la sporadica apparizione della malattia nel passato, in vasti territori dell'Estremo Oriente, sembra possibile, anzi piuttosto probabile, ma nulla ancora è stato pubblicato su questo soggetto; d'altra parte, anche qui l'AIDS epidemico è sicuramente una novità introdotta molto di recente.

Europa: un caso anatomo-clinico certo nel 1959

Applicando i criteri menzionati nel capitolo precedente alla selezione dei malati osservati in Europa tra la Seconda guerra mondiale e il primo comunicato dei CDC, si trovano almeno quindici casi nei quali la diagnosi retrospettiva di AIDS appare possibile¹. Di fatto, queste descrizioni mediche sono ripartite in due gruppi cronologicamente ben distinti: il primo comporta sei casi osservati e descritti tra il 1959 e il 1969, mentre il secondo è costituito da nove casi osservati a partire dal 1976. L'interruzione tra i due gruppi ha probabilmente un'importanza epidemiologica considerevole, poiché certi malati del secondo gruppo rappresentano già l'inizio non immediatamente riconosciuto dell'epidemia attuale.

I criteri adottati ci obbligano ad escludere certi casi situati alle due estremità della serie. Da un lato, certi malati osservati a par-

tire dal 1974 sono omessi in quanto erano ancora in vita diversi anni più tardi; dall'altro, non teniamo conto di un uomo morto nel 1948 presentando dei sintomi piuttosto caratteristici (lesioni diffuse del sarcoma di Kaposi, iperplasia linfoidale, emorragie intestinali, ecc.) in quanto aveva più di 55 anni².

Escludendo quest'ultimo caso, il più vecchio caso europeo di un malato che presenti sintomi clinici dell'AIDS è un marinaio inglese morto nel 1959 a Manchester. Quest'uomo di 25 anni presentava, fin dal novembre del 1958, una gengivite cronica e delle lesioni cutanee indolori sulla schiena. Prima, il suo stato di salute era sempre stato buono; nel dicembre 1958 cominciò invece a soffrire di tutta una serie di disturbi: dispnea da sforzo, fatica persistente, perdita di peso, febbre notturna e tosse con sputi. Soffrì poi di emorroidi; una fistola anale si sviluppò nel febbraio 1959, seguita da una piccola papula sulla narice. Il malato venne a questo punto ricoverato alla *Manchester Royal Infirmary*. Avendo la radiografia mostrato delle opacità nodulari diffuse nei polmoni, si diagnosticò una tubercolosi miliare. Tuttavia, il test di Mantoux fu negativo e non si trovarono bacilli nell'escreato. Si constatò una leggera leucocitosi; ma, apparentemente, nessun segno di linfocitopenia. La fistola anale si aggravò, delle ulcerazioni perianali si svilupparono e, sulla narice, la papula si trasformò in un'ulcera che corrodeva la cartilagine estendendosi fino alle labbra. Nessun miglioramento dopo gli antibiotici, i corticoidi e la radioterapia. Il malato morì nel settembre del 1959.

Fu solo all'autopsia che il patologo George Williams mise in evidenza una polmonite interstiziale con presenza di inclusioni citomegaliche e di cisti di *Pneumocystis carinii*. Vi era anche un'enigmatica lesione nel cervello, un piccolo nodulo brunastro nella sostanza grigia del lobo parietale sinistro. Considerato un raro incontro tra la citomegalite e la polmonite interstiziale in un adulto, questo caso venne pubblicato il 29 ottobre 1960 sulla rivista «Lancet» con un titolo che sottolineava questa diagnosi. Williams e i suoi colleghi se ne ricorderanno nel 1983 e si chiederanno se non avessero in realtà osservato un caso di AIDS. Il malato, diranno allora, era celibe e «non si sa nulla dei suoi orientamenti sessuali». Era stato marinaio e aveva viaggiato molto dal 1955 al 1957. Nessuno ignora la frequenza dell'omosessualità in marina e il significato delle lesioni anali in quanto stimmate della sodomia³.

La storia di questo malato potrebbe venir citata in un manuale di medicina dei giorni nostri per illustrare l'evoluzione tipica

dell'AIDS. Sebbene la diagnosi retrospettiva sia esclusivamente fondata su dei dati clinici e anatomopatologici, è difficile trovare un'altra spiegazione coerente di questa morte nel fiore degli anni. Altrettanto istruttiva è la possibilità di confondere un simile quadro di deperimento con una tisi galoppante.

Per quanto mi risulta, altri due casi europei veramente convincenti di AIDS sono stati finora ritrovati nella letteratura medica anteriore al 1976. Sono piuttosto lontani l'uno dall'altro nello spazio e nel tempo (Inghilterra 1961 e Svezia 1967), ma hanno diverse caratteristiche in comune: la malattia opportunistica è un'infezione diffusa dovuta ai micobatteri (*M. avium-intracellulare* in un caso e *M. kansasii* nell'altro), i pazienti sono molto giovani e di sesso femminile⁴.

Il virus europeo è un articolo d'importazione?

Indubbi casi di AIDS vennero osservati in Europa alla vigilia del riconoscimento di questa malattia negli Stati Uniti. Ne abbiamo già parlato nella prima parte di questo libro poiché alcune di queste osservazioni furono effettivamente valutate nella loro giusta misura da medici europei dopo l'allarme dato dai loro colleghi americani e giocarono allora un ruolo non trascurabile nella formazione delle prime idee sull'origine dell'epidemia.

Da questo punto di vista, esemplari sono le osservazioni danesi, francesi e belghe, che puntano in direzione dell'Africa come luogo d'origine dell'infezione. Si tratta in particolare dei casi di Margarethe Rask, un chirurgo che fu la vittima e stavolta non l'investigatore di una misteriosa malattia contratta in Zaire, di una donna francese e di un camionista portoghese, entrambi curati a Parigi dopo un soggiorno in Africa, e della segretaria zairese di una compagnia aerea in Belgio. Il ricovero in ospedale di questi pazienti risale al 1976, ma è solo nel 1983 che le loro storie sono state rese note al pubblico⁵.

Queste scintille provenienti dall'Africa non hanno provocato l'incendio. Il fuoco non ha davvero attecchito in Europa che dopo l'importazione del virus dall'America. Uno dei pazienti francesi in cui la comparsa delle malattie opportunistiche era precedente il 1981, un uomo di 32 anni ricoverato nel 1980, aveva visitato, poco tempo prima di ammalarsi, gli Stati Uniti e Haiti. I contatti con il Nordamerica e i Caraibi si ritrovano nell'ana-

mnesi della maggioranza degli omosessuali parigini attraverso i quali, verso la fine del 1981 e nel 1982, l'AIDS venne alla luce in Europa nella sua attuale forma epidemica. A Copenaghen, il secondo malato conosciuto di AIDS non doveva la sua infezione al virus sfuggito dall'ospedale in cui stava morendo la dottoressa venuta dall'Africa, ma ai rapporti sessuali che aveva intrattenuto con degli amici di New York in occasione di un soggiorno in questa città nel 1979. Allo stesso modo, il primo caso della nuova ondata osservato in Inghilterra nel 1981 non era dovuto agli eventuali portatori autoctoni del virus, ma all'infezione contratta durante un'avventura omosessuale a Miami in Florida⁶.

Meno chiara è l'origine dell'infezione in un malato tedesco, colpito dal dicembre 1976 da sarcoma di Kaposi con anemia. Ricoverato nel gennaio 1978 alla Clinica universitaria di Colonia, gli si riscontrarono una pancitopenia aplastica, delle tumefazioni linfatiche e la sieropositività al citomegalovirus. Una meningite non batterica fu contrastata con successo, ma il malato fu stroncato nel gennaio 1979 da un'emorragia trombocitopenica. Non gli si fece l'autopsia. Il suo caso fu pubblicato nello stesso anno come raro esempio di combinazione del sarcoma di Kaposi con l'aplasia midollare. Nel 1983, Wolfram Sterry e Arno Konrads, i medici che avevano curato questo malato, riconobbero retrospettivamente che egli era stato probabilmente vittima dell'AIDS⁷.

L'uomo malato non nascondeva le sue numerose avventure omosessuali. I medici non ne parlarono nel primo rapporto pubblicato, convinti che questo non avesse nessuna importanza dal punto di vista patologico o epidemiologico. Notarono però la presenza di condilomi acuminati attorno all'ano. Violinista di professione, questo malato aveva viaggiato molto, ma non sembrava essere stato né negli USA, né ad Haiti e nemmeno in Africa. Certo, questo non esclude i contatti diretti, e ancor meno quelli per interposta persona, con omosessuali americani.

Un altro caso tedesco, un uomo di 21 anni sofferente di istiocitosi para-tubercolare i cui sintomi cominciarono nel 1978, merita di essere ricordato perché è il primo in Europa in cui venne effettuato il calcolo delle sotto-popolazioni di linfociti T. Non vi è ombra di dubbio sulla diagnosi di AIDS, ma si ignora la fonte dell'infezione⁸.

Un caso molto probabile e relativamente datato è stato segnalato in Medio Oriente. Si tratta di un israeliano il cui sarcoma di Kaposi aggressivo si era manifestato fin dal 1969. L'età di questo malato (59 anni) lo escluderebbe dal nostro panorama storico se

non fossero stati trovati nel suo sangue dei segni certi di depressione dell'immunità mediata da cellule, non provocata da farmaci⁹.

La rovina di una famiglia in Norvegia (1966-1976)

Nel 1966, un marinaio norvegese, allora ventenne, cominciò a soffrire di una linfadenopatia generalizzata persistente accompagnata da dolori articolari e muscolari, da macchie scure sulla pelle e da raffreddori recidivanti. I medici del *Rikshospitalet* di Oslo avevano diagnosticato un'affezione autoimmune del tessuto connettivo; il malato prese dei corticosteroidi e un potente immunosoppressore. Test immunologici compiuti nel 1971 mostrarono una deficienza delle reazioni linfocitarie e un aumento considerevole delle gammaglobuline. La malattia di questo paziente norvegese evolvette a basso rumore fino al 1975, quando il suo stato di salute si aggravò brutalmente con l'apparire di un'affezione polmonare e di disturbi neurologici progressivi (paralisi parziale delle gambe, incontinenza dell'urina e demenza). Morì nell'aprile del 1976. All'autopsia, si riscontrò un'encefalomielite da cellule giganti e un esaurimento linfocitario dei gangli linfatici e della milza. Prima del 1966, questo marinaio aveva fatto scalo in diversi porti europei e africani. In questo periodo, aveva sofferto due volte di un'infezione venerea.

Nessun elemento biografico conosciuto permette di affermare l'esistenza di abitudini omosessuali presso questo malato. Era sposato e aveva tre figlie. Dal 1967, sua moglie, che aveva allora 24 anni, soffriva di attacchi ripetuti di cistite, di candidosi, di affezioni delle vie respiratorie e di attacchi di febbre. Il suo stato si aggravò nel 1973: perse di peso e diede segni di encefalite. Nel 1976, una leucemia acuta si manifestò, accompagnata da disturbi neurologici gravi che andavano fino alla paralisi parziale delle gambe e alla demenza. Morì nel dicembre 1976. L'autopsia diede all'incirca gli stessi risultati di quella di suo marito.

Una figlia di questa coppia, nata nel 1967, si sviluppò normalmente fino all'età di due anni. A partire però dal 1969, prese a soffrire di tutta una serie di malattie infettive gravi, tra cui una candidosi bronchiale resistente alla cura. Soccombette nel gennaio 1976 ad un'infezione diffusa dovuta al virus della varicella-zoster¹⁰.

Questi dati clinici sono già di per sé sufficienti a rendere molto probabile la diagnosi retrospettiva di AIDS. Tale probabilità diventa oggi certezza. Diversi campioni di siero prelevati a questi tre malati tra il 1971 e il 1973 sono stati conservati in stato di congelazione. I test ELISA e *Western blot* confermano la presenza degli anticorpi anti-HIV-1 in tutti e tre i membri di questa sfortunata famiglia¹¹.

Il padre si era quindi infettato prima del 1966, forse in un porto africano. Aveva trasmesso il virus per via sessuale a sua moglie, e costei l'aveva passato per via transplacentare alla figlia. Si tratta del primo caso noto di AIDS in un bambino. Le due sorelle maggiori di questa piccola vittima non hanno fino ad oggi presentato alcun segno di immunodeficienza. Sono sieronegative. Con la morte di queste tre persone, il limitato focolaio di questa malattia in Norvegia si spense. L'AIDS non riapparve in questo paese che con l'introduzione del ceppo virale americano.

Altre testimonianze sierologiche: l'età dell'HIV-2

Mancano ancora sistematici studi sierologici retrospettivi su campioni di sangue congelato in Europa, in Medio Oriente e in Asia. È stata esaminata per mezzo di test di *dépistage* degli anticorpi anti-HIV-1 una serie di campioni di plasma prelevati tra il 1974 e il 1984 su degli emofilici in Scozia: i risultati confermano l'introduzione relativamente tardiva di questo virus mediante fattori sanguigni contaminati¹².

Un portoghese di 43 anni fu curato nel 1978 all'*Hospital for Tropical Diseases* di Londra a causa di uno spaventoso insieme di mali esotici: febbre intermittente che si rinnovava da quattro anni, criptosporidiosi e infezione intestinale da enterovirus, candidosi, herpes, polmonite recidivante, epatite, scabbia, ecc. Il malato perdeva di peso e soffriva di una diarrea cronica che nessuna cura riusciva ad arrestare. Dopo tre mesi di ricovero, tornò nel suo paese natale e vi morì. Prima della sua malattia, aveva vissuto per dieci anni, tra il 1956 e il 1966, nella Guinea portoghese (l'attuale Guinea Bissau). La diagnosi retrospettiva di AIDS sembrava molto probabile; tuttavia, i test compiuti nel 1987 su tre campioni di siero congelato di questo portoghese erano negativi per gli anticorpi anti-HIV-1. Una seconda serie di test sierologici, compiuti nel 1988, portò alla soluzione di questo enigma diagno-

stico: una netta sieropositività, sia al test ELISA che al *Western blot*, per il secondo tipo di virus dell'immunodeficienza acquisita¹³.

Questa testimonianza sierologica depone a favore dell'opinione dei virologi parigini che, fondandosi sulle proprietà strutturali dell'HIV-2 e sul profilo epidemiologico dell'infezione provocata da questo virus, pensano che esso esistesse molto prima dell'apparizione della pandemia attuale, il cui principale responsabile è l'HIV-1¹⁴.

Africa: l'enigma del sarcoma di Kaposi aggressivo

I medici europei che lavoravano in Africa equatoriale dopo la seconda guerra mondiale hanno notato che il sarcoma di Kaposi era spesso presente in questa zona (con un'incidenza che andava fino a 200 o anche 300 volte quella dell'Europa occidentale) e che vi prendeva delle forme particolari, più gravi di quelle riscontrate abitualmente nei malati europei o americani. Ciò nonostante, essi non capivano chiaramente se si trattava di una vecchia endemia o di un'epidemia recente. Un medico istruito e meticoloso, il dermatologo Alphonse Loewenthal, che lavorò in Uganda tra il 1931 e il 1941, non vi aveva riscontrato che un solo caso di sarcoma di Kaposi nell'arco di questi dieci anni. L'opinione prevalente era quindi che questo fenomeno patologico fosse relativamente nuovo. Da tempo, casi sporadici esistevano in certe zone dell'Africa, ma i medici che conoscevano bene queste regioni conservarono l'impressione che non ci fosse stata, prima della metà del ventesimo secolo, una vera e propria epidemia¹⁵.

Due convegni internazionali furono quindi organizzati per fare il punto su questa preoccupante fioritura di «Kaposi africano»: ebbero luogo nel 1961 e nel 1980 a Kampala (Uganda)¹⁶. Furono presentati dei rapporti epidemiologici, clinici e anatomopatologici e se ne trassero delle conclusioni. Nessuno ebbe l'idea di prendere in considerazione la possibilità di un'offesa infettiva del sistema immunitario. L'esistenza dell'AIDS era ancora ignota.

L'inizio dell'attuale pandemia di AIDS coincide esattamente con il periodo che separa gli atti di questi due convegni. Ora, i partecipanti al secondo non si sono accorti di alcun cambiamento

nel quadro anatomico-clinico o nell'epidemiologia del sarcoma di Kaposi africano nel corso degli anni settanta.

La situazione sarà completamente differente nel 1984, quando i diversi aspetti del sarcoma di Kaposi africano verranno riesaminati dagli specialisti riuniti a Nairobi in occasione di un colloquio sui tumori associati ai virus in Africa. Si riconoscerà allora la recente comparsa di forme ancora più aggressive, più generalizzate e più rapidamente letali.

Per valutare la frequenza del sarcoma di Kaposi in Africa, disponiamo in primo luogo dei tassi proporzionali di questa diagnosi nelle serie delle biopsie o dei casi di cancro dichiarati. Prima del riconoscimento dell'AIDS, questi tassi relativi raggiungevano un massimo di circa il 10% di tutti i tumori maligni nell'est dello Zaire, in Ruanda e in Burundi, per scendere al 6% in Camerun, al 3-5% in Tanzania, in Uganda e nei paesi dell'ex Africa equatoriale francese, all'1-3% in Mozambico, in Botswana e in Nigeria e, infine, a meno dell'1% in Sudafrica, in Ghana e in Africa occidentale. Queste cifre sono molto elevate rispetto a quanto veniva osservato in Europa, negli USA e anche in Nordafrica. È possibile calcolare l'incidenza reale del sarcoma di Kaposi con un'approssimazione sufficiente per potersi rendere conto della sua stupefacente incidenza. Diciamo, tanto per fare un esempio, che vi erano, tra il 1953 e il 1960, nella regione del lago Kivu (Zaire), secondo le osservazioni di Gigase, circa 6-8 nuovi casi all'anno su 100.000 abitanti di sesso maschile. L'endemia era limitata al sud del Sahara. E continua ad esserlo. Da un quarto di secolo, la distribuzione delle frequenze non è sensibilmente cambiata. In generale, l'incidenza di questo sarcoma di Kaposi è massima attorno all'equatore per poi decrescere progressivamente via via che ce se ne allontana¹⁷.

Nei paesi africani, questa malattia colpisce quasi esclusivamente gli autoctoni, cosa che suggerisce l'esistenza di un fattore genetico. Tuttavia, negli USA il sarcoma di Kaposi è più raro fra i discendenti degli africani che fra gli immigrati di origine europea. In Africa, esistono effettivamente delle differenze nella distribuzione delle frequenze secondo l'appartenenza tribale, ma la loro importanza sembra minore rispetto a quella dei fattori geografici. La malattia colpisce adulti nettamente più giovani di coloro che sono vittime del «Kaposi europeo» e non risparmia i bambini. Se fra gli adulti si registra una forte predilezione per i maschi, i bambini sono invece colpiti senza distinzione di sesso. Il

sarcoma di Kaposi è riscontrato nell'ambiente rurale africano in quantità pari, se non maggiori, a quelle registrate nelle città.

Basandosi su una serie di osservazioni cliniche e anatomopatologiche ugandesi e zairesi, si possono distinguere tre forme di sarcoma di Kaposi:

1) la forma a noduli o a placche intracutanee, non ulcerate, a crescita limitata; questa forma è relativamente benigna; è vicina alla forma cosiddetta «classica» del sarcoma di Kaposi europeo;

2) la forma localmente aggressiva o florida; le lesioni si ulcerano rapidamente; la disseminazione viscerale è relativamente rara; la prognosi è relativamente maligna, ma una sopravvivenza prolungata è possibile;

3) la forma linfadenopatica (tipo «pseudo-Hodgkin») e generalizzata, spesso immediatamente viscerale; la si osserva in circa un decimo dei malati, in generale bambini e adulti giovani; la sua evoluzione è rapida e grave¹⁸.

È con piena ragione che S. K. Kyalwazi, professore di chirurgia alla Scuola di medicina di Kampala, si chiedeva, già nel 1969, se il «Kaposi africano» non rappresenti in realtà due malattie diverse¹⁹. Certo, sussiste il problema posto dall'identità degli aspetti istologici, ma questo non esclude di fatto la diversità dei meccanismi patogenetici soggiacenti.

In nessuna delle numerose autopsie compiute nei centri medici africani prima del 1970, sono stati trovati casi con presenza simultanea di questo sarcoma e di polmonite interstiziale o di criptococcosi. L'immunità mediata da cellule è perlopiù intatta nelle forme a noduli. Può invece essere perturbata nelle forme localmente aggressive e generalizzate. Dal 1970, è stato possibile constatare, in certi malati colpiti dal sarcoma di Kaposi linfadenopatico e viscerale, segni tipici di un deficit dell'immunità mediata da cellule senza alcuna offesa dell'immunità umorale²⁰. Ma questa deficienza non sussiste sempre e, quando è presente, può essere transitoria.

Nel maggio 1984, un'équipe internazionale di ricercatori diretta da Robert Biggar ha analizzato sistematicamente i pazienti ricoverati a Katana, vicino al lago Kivu (Zaire). Quattordici malati, tra i 14 e i 64 anni, avevano il sarcoma di Kaposi da almeno un anno. La diagnosi era confermata dalla biopsia. Ora, nessuno di loro possedeva nel suo sangue degli anticorpi anti-HIV-1 (a parte tre casi-limite, con una presenza troppo debole per essere considerata come positiva). Nel gruppo di controllo, vi erano due sieropositivi su 12 pazienti ospedalizzati per subire degli interven-

ti chirurgici. Inoltre, su 250 giovani zairesi venuti all'ospedale per una consultazione esterna, il 12,4% era sieropositivo²¹.

Altre indagini sierologiche mostrano ugualmente che, analizzato con i metodi ELISA e *Western blot* per l'individuazione degli anticorpi anti-HIV-1, il sangue della maggioranza dei malati africani di sarcoma di Kaposi endemico non dà reazioni positive. Robin Weiss e i suoi collaboratori hanno esaminato dei campioni di sangue prelevati nel 1984 su dei malati ugandesi e zambiani: su 30 malati colpiti da sarcoma di Kaposi endemico, solo 5 erano sieropositivi (17%); su 26 malati che presentavano questo sarcoma in forma atipica e particolarmente aggressiva 24 erano sieropositivi (92%); nel gruppo di controllo, vi era un considerevole numero di sieropositivi (2% di zambiani e 20% di ugandesi)²². Nemmeno numerosi malati nigeriani colpiti dal sarcoma di Kaposi possedevano nel sangue anticorpi anti-HIV²³. Secondo le osservazioni di Anne Bayley, dottoressa a Lusaka, le forme molto aggressive del sarcoma di Kaposi non sarebbero apparse in Zambia che dopo l'inizio della pandemia attuale di AIDS²⁴.

Questi risultati confermano quello che l'esperienza clinica già suggeriva: numerosi punti in comune esistono fra il sarcoma di Kaposi africano e quello che caratterizza certi malati di AIDS, ma non si può per questo attribuire loro una patogenesi identica. Questo sarcoma è un'infezione opportunistica, dall'eziologia ancora ignota, molto probabilmente virale²⁵. Può tanto essere rivelatore dell'AIDS, quanto invece risultare da tutt'altra costellazione patogena²⁶.

L'ipotesi semplificatrice di Jonathan Weber e di Kevin De Cock, che vedevano nell'AIDS «una forma epidemica del sarcoma di Kaposi africano» non è sicuramente valida nella sua formulazione forte, ma non per questo è priva di ogni fondamento²⁷.

Anche se non necessariamente legata all'AIDS, l'esistenza di una forma linfadenopatica e viscerale grave di sarcoma di Kaposi nel passato africano riveste un'importanza storica non trascurabile, poiché, se non svela la presenza dei virus del gruppo HIV, essa può benissimo mascherarla. Sussiste il sospetto sul ruolo svolto dal virus HIV nella recrudescenza della malattia di Kaposi osservata in Africa equatoriale a partire dalla metà di questo secolo.

Il sangue saprebbe mentire?

A parte il sarcoma di Kaposi e il linfoma, la letteratura medica anteriore al 1981 è decisamente povera riguardo alle malattie opportunistiche in Africa prima del 1978. A dire il vero, le sole pubblicazioni che a quanto mi risulta possano riferirsi all'AIDS sono qualche magra informazione sulla criptococcosi in Africa equatoriale e la descrizione di un caso fatale di strongiloidiasi disseminata in Uganda. Quest'ultimo caso venne osservato nel 1973. Si trattava di un uomo di 45 anni diversi organi del quale erano infestati dal verme *Strongyloides* (larve di anguillula si trovavano fino nelle meningi), probabilmente in seguito ad una depressione delle difese immunitarie²⁸.

Quanto alla criptococcosi africana, un'infezione opportunistica che fu uno dei migliori rivelatori dell'AIDS all'inizio dell'attuale epidemia zairese, la prima osservazione precisa venne compiuta da P. Ravisse e da un'équipe di medici coloniali proprio alla vigilia del momento in cui, nel 1958, cessava il regime di tutela nell'Africa Equatoriale Francese²⁹.

Nel corso degli anni sessanta, vi era a Kinshasa circa un malato all'anno ricoverato con la diagnosi di meningite da *Cryptococcus*. Il numero di questi malati prese ad aumentare sensibilmente all'inizio degli anni ottanta, nel momento in cui ha inizio l'espansione epidemica dell'AIDS³⁰.

Non si può trarre una conclusione frettolosa dal paragone tra le rudimentali informazioni medico-storiche africane e la documentazione pre-AIDS in Nordamerica e in Europa. Il grado di medicalizzazione e la situazione della ricerca medica non sono allo stesso livello. Diversi attenti conoscitori delle condizioni di lavoro dei medici in Africa centrale prima degli anni ottanta sottolineano giustamente la difficoltà, o addirittura l'impossibilità, di diagnosticare correttamente la polmonite interstiziale plasmocitaria e le forme insolite delle infezioni opportunistiche. Non è una circostanza fortuita che i primi casi africani di AIDS diagnosticati con certezza siano stati riconosciuti non sul posto ma in malati venuti a farsi curare in Europa. In ambiente tropicale, la ricchezza della patologia infettiva a elevata letalità e la povertà dei mezzi di ricerca rendevano perfettamente indecifrabile il mimetismo degli eventuali casi sporadici di AIDS. È anche possibile che endemie localizzate o moderate vampate epidemiche di questa malattia siano potute sfuggire allo sguardo medico.

La situazione muta sostanzialmente solo con l'introduzione dei test sierologici. Indispensabili per una valutazione realistica della situazione epidemiologica attuale dell'AIDS in Africa, questi test sono, almeno per il momento, anche il solo mezzo per rendere visibili alcune tracce del suo passato.

Nel 1986, Myron Essex e i suoi collaboratori hanno analizzato 1213 plasmi africani, 818 dei quali erano stati prelevati nel 1959 (672 in Africa centrale, cioè nel Congo belga, nel Sudan meridionale e nel Ruanda-Urundi; 146 tra i bantu e i tursi del Sudafrica), 118 nel 1967 (Mozambico) e 277 nel 1982 (nelle tribù rurali del Congo belga diventato nel frattempo Zaire). Questi campioni erano stati raccolti e congelati in vista di uno studio sistematico delle relazioni tra la malaria e la ripartizione geografica di certe caratteristiche genetiche. Il test ELISA è stato leggermente positivo in 21 dei campioni raccolti in Africa centrale nel 1959 e negativo in tutti gli altri plasmi esaminati. I 21 campioni positivi sono stati sottoposti al controllo con il *Western blot* e con l'esame microscopico a immunofluorescenza. In un solo caso il risultato è rimasto positivo. Questo sangue, sieropositivo agli anticorpi anti-HIV-1 con il test ELISA e con gli altri due test, proveniva da un abitante di Léopoldville (attualmente Kinshasa) la cui identità non è nota con certezza³¹. Secondo una comunicazione orale di Myron Essex, si tratterebbe di un uomo che, da vivo, era considerato tubercoloso.

Questa inchiesta sierologica retrospettiva è molto importante dal punto di vista medico-storico, poiché rende altamente probabili tre conclusioni: 1) il virus HIV-1 (o un virus a questo molto vicino per le sue proprietà antigeniche) era presente nello Zaire già nel 1959; 2) l'espansione epidemica dell'AIDS in Africa è molto recente, perché la prevalenza di questo virus sembra essere stata molto bassa ancora nel 1982; 3) il test ELISA, applicato all'individuazione di questo virus nel sangue congelato da molto tempo, dà facilmente dei falsi positivi.

Al fine di studiare l'epidemiologia dell'infezione da virus dell'epatite B in Africa centrale, i medici belgi hanno costituito a Lovanio un'importante collezione di sieri raccolti nel 1970 e nel 1980 a Kinshasa da giovani madri zairesi dopo il parto. Questi sieri erano stati conservati con cura in stato di congelazione. Luc Montagnier, Jan Desmyter e i loro collaboratori hanno trovato due sieropositivi tra gli 800 sieri del 1970. Quindi, lo 0,25% delle donne di questo gruppo, un campione rappresentativo della capitale dello Zaire e dei suoi dintorni, era entrato in contatto con

il virus HIV-1. I test compiuti sui sieri del 1980, provenienti da un gruppo analogo di giovani madri, hanno dato circa il 3% di risultati positivi, cioè un aumento di dodici volte in un decennio³². Nel 1985, questo tasso ha probabilmente superato il 5%, mentre oggi lo si stima, nelle città dello Zaire, a più del 12%. Questi dati mostrano, dice Montagnier, «che l'epidemia è nuova anche in questo paese africano, poiché vi erano ancora poche persone infettate nel 1970, e poiché il virus si è diffuso ad un tasso relativamente rapido tra il 1970 e il 1985»³³.

La sieropositività precedente l'inizio dell'epidemia attuale è confermata anche da test compiuti su altri campioni conservati nei congelatori, in particolare su quelli di un gruppo di bambini dell'Africa occidentale³⁴ e su quelli che vennero prelevati nello Zaire nel 1976, al momento delle inchieste americane sulla febbre di Ebola. Uno di questi sieri zairesi, immagazzinati ai CDC di Atlanta, conteneva ancora il virus in perfetto stato di conservazione. Questo isolato, chiamato HIV-1_{Z321}, è il più vecchio ceppo attualmente conosciuto dell'agente microbico dell'AIDS³⁵.

Risultanti sorprendenti sono stati ottenuti nei laboratori di Robert Gallo. Dal dicembre 1984, Carl Saxinger e i suoi collaboratori vi hanno analizzato sieri raccolti tra l'agosto 1972 e il luglio 1973 in bambini ugandesi (età media 6,4 anni), in buona salute e scelti a caso in occasione di uno studio sistematico sull'epidemiologia del linfoma di Burkitt. Due terzi di questi campioni, cioè 50 dei 75 esaminati, hanno dato un risultato giudicato positivo³⁶.

Alla luce delle nostre conoscenze sull'epidemiologia dell'AIDS, questo sembra altamente improbabile. I due campioni sono stati prima selezionati con il test ELISA poi sottoposti a un procedimento molto raffinato, da poco messo a punto in questo laboratorio. Si era ancora agli inizi dello sviluppo delle tecniche di *dépistage* sierologico dell'AIDS e i risultati ottenuti su questi sieri di bambini erano probabilmente dei falsi positivi. Se dei campioni di questo genere esistono ancora, bisognerebbe ripetere l'esperimento con nuovi mezzi.

Sembra sì che negli anni settanta l'AIDS avesse già cominciato a diffondersi in certe regioni africane, ma i tassi di infezione erano ancora molto bassi. Diversi studi sierologici retrospettivi, effettuati nel 1986, su sieri africani anteriori al 1975, non rivelarono alcun caso positivo³⁷. Ancora nel 1986, durante un *dépistage* sistematico a Kampala (Uganda), non si trovò alcun sieropositivo fra 96 anziani, mentre il 15% dei 716 adulti portava tracce sierologiche dell'infezione da AIDS³⁸.

A Lione è conservata, in enormi container di azoto liquido, una collezione di 42.000 sieri prelevati in Uganda tra il 1972 e il 1976 su bambini di età compresa tra pochi giorni e otto anni. Secondo una comunicazione orale di Guy de Thé, i sondaggi effettuati sui sieri di questa collezione hanno mostrato da un lato un tasso piuttosto elevato di anticorpi anti-HTLV-I e dall'altro l'assenza totale di tracce di infezione da HIV.

Harry Meyer, ricercatore della *Food and Drug Administration*, ha analizzato la collezione di 144 campioni di sangue raccolti nel 1963 su bambini che vivevano nella Repubblica dell'Alto Volta (oggi Burkina Faso): due erano positivi³⁹. Si tratta di veri o di falsi positivi?

Una messa in guardia si impone. I test sierologici per l'individuazione dell'AIDS, in particolare l'uso del solo test ELISA, rischiano di indurre in errore. Fra le popolazioni africane attuali e, a maggior ragione, quando si tratta di sangue africano relativamente vecchio, la specificità di questo test non è del tutto sicura. Nei paesi tropicali, si osserva uno stupefacente parallelismo tra le reazioni sierologiche che segnalano da un lato la presenza di anticorpi anti-HIV e anti-HTLV, e dall'altro la presenza degli anticorpi della malaria. Non essendovi reazioni immunologiche incrociate tra l'AIDS e la malaria, questo parallelismo potrebbe spiegarsi o per una correlazione reale tra le distribuzioni geografiche dell'AIDS e della malaria tropicale (febbre terzana maligna dovuta a *Plasmodium falciparum*), o per un ruolo ancora ignoto delle zanzare nella trasmissione del retrovirus in Africa, o per la stimolazione del sistema immunitario umorale in portatori di retrovirus infettati dal plasmodio, o infine — ipotesi che sembra la più probabile — con l'elevata frequenza di «falsi positivi», cioè di reazioni sieropositive in africani non infettati dal virus dell'AIDS⁴⁰.

Sembra effettivamente che in Africa i «falsi positivi» siano più frequenti che altrove⁴¹. Le cause di queste difficoltà di diagnosi sierologiche non sono state ancora chiarite. Ma il sangue non mente. Dobbiamo soltanto imparare a capire bene il suo linguaggio.

Parte quarta

LE CAUSE E LE DIMENSIONI DEL DISASTRO

L'ORIGINE E LA DIFFUSIONE DEI GERMI DELL'AIDS

Je ne suis quand même pas assez insensé
pour être tout à fait assuré de mes cer-
titudes

JEAN ROSTAND, «homme de vérité»

Retrovirus in grado di provocare l'AIDS esistono sicuramente da almeno qualche decennio, molto probabilmente da alcuni secoli, e forse persino da diversi millenni. Le conoscenze sulla loro genealogia chiariscono certe condizioni biologiche senza le quali la pandemia attuale non avrebbe potuto aver luogo, senza però rispondere alla domanda fondamentale: perché proprio adesso? Questa domanda va al di là del campo specifico della virologia. Per poter risolvere il problema dell'origine della pandemia attuale, bisogna prendere in considerazione un complesso di fattori in cui il biologico e il sociale sono inestricabilmente legati.

La pandemia che infuria in questo momento risulta dalla sovrapposizione di almeno due epidemie differenti. Queste sono provocate da due germi distinti, che non sono geneticamente legati l'uno all'altro per discendenza diretta. La prima epidemia, dovuta all'HIV-1, fu identificata dai medici americani come una malattia particolare e fino ad allora sconosciuta; la seconda, dovuta invece all'HIV-2, sarebbe probabilmente passata inosservata se la gravità della prima non avesse affinato lo sguardo dei medici e diretto le ricerche dei virologi. Questa seconda epidemia rimase all'inizio relegata in un solo focolaio, in Africa occidentale, mentre la diffusione mondiale dell'HIV-1 ebbe inizio in tre focolai, uno in Africa centrale e gli altri due sulle coste del Nordamerica. Non c'è dubbio che i due focolai americani abbiano un'origine comune, ma non si sa se le vampate sui due continenti siano indipendenti e in qualche modo parallele o se invece una abbia innescato l'altra. Una domanda sorge allora alla mente: per

quanto concerne l'origine delle malattia, è l'Africa o l'America ad avere avuto la priorità?

L'infezione delle scimmie

Tra il 1969 e il 1981, quattro epizootie avevano decimato un allevamento di macachi (*Macaca arctoides* e *Macaca mulatta*) a Davis in California. Fin dalla prima comparsa di questa malattia, era stato diagnosticato il linfoma maligno e si era notata la depressione dell'immunità accompagnata da infezioni opportunistiche. Alla quarta ondata epizootica, nel 1981-1982, si pensò di collegare la nuova affezione con la sindrome umana da immunodeficienza acquisita. Pubblicate all'inizio del 1983, le informazioni su questa nuova malattia delle scimmie attirarono rapidamente l'attenzione dei ricercatori che si occupavano dell'AIDS¹. L'affezione, chiamata ben presto SAIDS (*Simian AIDS*), presentava un duplice interesse: ci si poteva servire della malattia per sostenere l'ipotesi del ruolo delle scimmie nell'origine dell'AIDS e si disponeva di un modello animale che rendeva possibile lo studio sperimentale della malattia umana.

Tessuti prelevati nell'inverno 1982-1983 su dei macachi californiani morti di questa malattia vennero iniettati a quattro animali della stessa specie: in capo a qualche settimana, tutti svilupparono una linfadenopatia generalizzata e delle malattie opportunistiche; due morirono rapidamente e uno cominciò a presentare delle macchie cutanee simili al sarcoma di Kaposi². All'inizio del 1984, Murray Gardner e i suoi colleghi di Davis isolarono il retrovirus che era responsabile dell'epizootia del 1981-1982 fra le scimmie. Questo virus, chiamato SRV-1, era molto diverso dall'HTLV-I³. Nel settembre dello stesso anno, Ronald Desrosiers, Myron Essex e i loro collaboratori dell'università di Harvard isolarono, da un macaco colpito da SAIDS, un altro germe, che era per proprietà sierologiche molto vicino all'HTLV-III. Sebbene all'epoca non fosse noto alcun STLV-II, essi designarono il nuovo virus con la sigla STLV-III (il futuro STLV-III_{mac}, poi ribattezzato SIV_{mac}), probabilmente per sottolineare in questo modo la sua supposta parentela con l'HTLV-III di Gallo⁴.

I test sierologici compiuti nel 1987 su campioni di sangue congelato dei macachi che, nella colonia di Davis, erano morti di AIDS delle scimmie nel 1976-1978, mostrarono che il responsa-

bile di questa prima ondata di epizootia era un ceppo del SIV. Si riuscì persino a infettare una scimmia con il tessuto congelato dieci anni prima e ad isolare dai suoi linfociti il virus della vecchia epizootia⁵.

Trattandosi di animali in cattività, era molto difficile dire se era stato l'uomo ad infettare la scimmia o viceversa. Si può trasmettere il virus dell'AIDS umano agli scimpanzé sia mediante l'inoculazione diretta nel sangue, sia introducendolo nella vagina⁶. Le scimmie così infettate diventano sieropositive e portano il virus nel sangue, senza però manifestare alcun disturbo patologico.

I macachi che, in cattività, soffrivano di una malattia che era molto simile all'AIDS umano erano originari dell'Asia. Myron Essex analizzò allora, a partire dal 1985, una serie di campioni di sangue prelevati su delle scimmie asiatiche allo stato brado. Non trovò nessuna traccia di infezione da SIV. Lo stesso risultato negativo lo si ottenne con l'esame del sangue degli scimpanzé e dei babbuini africani. In compenso, più del 50% delle scimmie grigio-verdi esaminate (principalmente *Cercopithecus aethiops*) possedeva nel sangue degli anticorpi anti-SIV. Questa sieroprevalenza variava, nei diversi paesi africani, tra il 30 e il 70%⁷. Alcuni *mangabey* (*Cercocebus atys*) erano anch'essi fortemente infettati. Diversi ceppi del virus SIV furono isolati dalle scimmie grigio-verdi, dai *mangabey*, dai babbuini e dai mandrilli⁸. Ora, cosa molto importante, questi animali infettati in condizioni naturali di vita allo stato brado non sembravano soffrire di nessuna malattia legata al virus in questione. L'entrata del SIV nel loro organismo non provocava alcun effetto patogeno visibile.

Patricia Fultz ha isolato da un *mangabey* in buona salute un ceppo del SIV perfettamente inoffensivo per questa specie di scimmie. I macachi infettati da questo ceppo virale soffrivano di un'affezione cronica che ricordava le forme minori dell'AIDS umano. Dopo il passaggio nel corpo di diversi macachi, il germe diventò sempre più virulento. Un ceppo virale isolato dopo una serie di passaggi di questo tipo e inoculato su un macaco sano provocò serie ed acute reazioni patologiche; inoculato ad un *mangabey*, lo fece ammalare malgrado la sua resistenza naturale (cfr. il *Colloque des Cent Gardes*, 1988). Questa esperienza illustra la possibilità che l'attuale HIV-1 abbia potenziato la sua virulenza sull'uomo attraverso un processo analogo.

Numerose scimmie africane e asiatiche, appartenenti a diver-

se decine di specie, sono portatrici di un retrovirus leucemico, l'STLV, che è il *pendant* scimmiesco dell'HTLV-I⁹.

La genealogia dei retrovirus dell'AIDS

Nessun virus patogeno è del tutto nuovo. Non può venire dal nulla. Viene da un antenato che doveva avere delle caratteristiche genetiche simili e che si perpetuava da qualche parte: o in una popolazione animale, o in una popolazione umana in seno alla quale aveva realizzato una sorta di equilibrio biologico.

È difficile credere alla nascita recente dei virus HIV-1 e HIV-2 per mutazioni brusche e in qualche modo parallele in un lasso di tempo relativamente breve. Le nuove conoscenze sui retrovirus animali apparentati e l'analisi molecolare dei loro diversi ceppi rendono più probabile una genesi più lenta, con delle selezioni successive che si operano su un *pool* virale molto variabile.

Oggi conosciamo l'esatta composizione biochimica di un numero considerevole di ceppi retrovirali. Un lavoro enorme, insospettabile da parte del profano, è stato fornito negli ultimi tre anni nel campo della sequenziatura delle molecole portatrici di informazioni biologiche. Analizzando la frequenza delle sostituzioni di aminoacidi nelle proteine specifiche o, meglio ancora, delle sostituzioni di nucleotidi nei genomi di diversi ceppi, si possono calcolare le distanze evolutive e, grazie a queste, si possono stabilire gli alberi genealogici, rintracciando le tappe dell'evoluzione e tentando di indovinarne il ritmo¹⁰. Le équipes americane di Gerald Myers e di M. A. McClure hanno da poco realizzato questi calcoli di filogenesi molecolare relativamente ai principali retrovirus. Le loro analisi si fondano sulle differenze nelle sequenze delle proteine virali¹¹. Shozo Yokoyama, Takashi Gojobori e altri ricercatori giapponesi che lavorano negli Stati Uniti vanno oltre, confrontando i genomi stessi e non le proteine espresse¹². Concentrando la loro attenzione sul segmento *pol* (gene di struttura relativamente piuttosto stabile), Matthew Gonda e i suoi colleghi hanno pubblicato nel dicembre 1988 un albero genealogico dei retrovirus con il calcolo della lunghezza relativa dei vari rami¹³. Queste investigazioni sostituiscono oggi, con il rigore di un approccio scientifico, le intuizioni più o meno felici degli autori precedenti, pur restando ancora nel campo delle speculazioni.

Il passato evolutivo dei germi dell'AIDS si articola in una serie di diramazioni. Le più significative sono le seguenti:

- 1) la nascita dei retrovirus;
- 2) la divergenza, a partire da un antenato comune, dei lentivirus e degli oncovirus;
- 3) la separazione della linea dei lentivirus che parassitano i primati (SIV/HIV) dalla linea i cui discendenti infettano altri mammiferi;
- 4) la divergenza delle linee HIV-1 e HIV-2;
- 5) la diversificazione della linea HIV-1.

L'origine dei retrovirus si perde nella notte dei tempi. Essi derivano probabilmente da elementi mobili del genoma cellulare e la loro liberazione dalla cellula-madre è precedente alla comparsa dei mammiferi¹⁴.

Benché i germi dell'AIDS e i retrovirus della linea HTLV posseggano qualche caratteristica in comune sia per forma che per funzione, essi si differenziano molto nettamente per le loro sequenze di nucleotidi. I virus HTLV sono molto più vicini ai virus della leucemia bovina (BLV) che non ai SIV/HIV. Le analisi genetiche hanno pienamente confermato l'ipotesi di Montagnier secondo la quale il virus dell'AIDS da lui isolato era apparentato ai lentivirus, cioè al virus del *visna* e al virus dell'anemia infettiva degli equidi (EIAV) e non invece ai due HTLV di Gallo¹⁵. La biforcazione che dà origine alla linea dei lentivirus e che quindi separa, dal punto di vista dell'evoluzione, il virus di Montagnier da quello di Gallo risale probabilmente alla preistoria.

Dei lentivirus arcaici si diversificavano infettando famiglie diverse di mammiferi: primati, equidi, bovidi, felidi. Nelle cellule dei primati, un nuovo ramo retrovirale si staccò sviluppando il tropismo *T4*. Si trattava probabilmente di un processo evolutivo lento, in diverse tappe. Non sappiamo quasi nulla sulle fasi del suo svolgimento. Nessuna datazione, per quanto approssimativa, è possibile. Notiamo tuttavia che, allo stato attuale delle conoscenze, gli ospiti dei lentivirus sono o dei primati (uomo compreso) o degli animali domestici. Se non è un artefatto dovuto alle condizioni di ricerca, il ruolo di anello centrale è svolto dall'uomo.

Comunque sia, i lentivirus si sono divisi in diversi rami ben distinti: tutti i virus HIV e SIV isolati formano un insieme geneticamente piuttosto omogeneo, mentre l'EIAV del cavallo, il *visna* della pecora e il virus dell'AIDS bovino (BIV) sono, rispetto alla distanza genetica tra i diversi membri del gruppo SIV/HIV,

nettamente più lontani l'uno all'altro e, presi separatamente, dall'HIV¹⁶. Benché l'isolamento del BIV e la descrizione di una sorta di AIDS delle mucche risalgano al 1972, la natura retrovirale di questo germe e la sua analogia con l'AIDS umano sono state riconosciute soltanto nel 1987¹⁷. Oggi sappiamo che i gatti domestici possono essere affetti non solo dalla leucemia provocata dal virus di Jarrett ma anche da un'altra malattia, che assomiglia all'AIDS umano, e il cui agente causale è un lentivirus¹⁸.

L'apparizione dell'antenato comune della linea SIV/HIV risale sicuramente a qualche decennio fa, più probabilmente a qualche secolo e forse a qualche millennio addietro. La sequenziazione del genoma dell'HIV-2 ha dimostrato che esso differisce in modo significativo dal genoma dell'HIV-1¹⁹. Secondo G. Myers e T. F. Smith, le differenze in tre siti omologhi delle proteine virali esigerebbero come «distanza minima di mutazione» un periodo di 40 anni circa, ma i calcoli di S. Yokoyama indicano che la distanza evolutiva tra i genomi necessita una durata di almeno 280 anni²⁰.

Il germe dell'AIDS esisteva quindi nella sua forma ancestrale molto prima dell'epidemia attuale. L'antenato di questa linea non era necessariamente un germe patogeno. Differenze minime in certi *loci* decisivi di un retrovirus possono renderlo inoffensivo, accentuare la sua virulenza o cambiare il quadro clinico di cui è responsabile.

Non sono stati ancora chiariti i rapporti evolutivi tra i diversi ceppi del SIV e le linee HIV-1 e HIV-2. I virus SIV isolati la cui sequenziazione è stata compiuta sono nettamente più vicini all'HIV-2 che non all'HIV-1²¹. Il gruppo SIV_{mac}/HIV-2 comporta nella fattispecie il gene chiamato *vpx* che non si trova nell'HIV-1 e non possiede invece il gene *vpu* di quest'ultimo²². Tutti gli indizi concordano nel far capire che i virus HIV-1 e HIV-2 non possono derivare direttamente l'uno dall'altro e che l'HIV-1 non può provenire dai ceppi noti del virus delle scimmie. Il virus SIV_{agm} è apparentato all'HIV-1, ma con una distanza genetica notevole; il virus SIV_{mac} è invece molto vicino all'HIV-2, senza però che si possa dire quale delle due forme sia più vecchia²³. Non sappiamo se l'infezione primordiale si sia trasmessa verticalmente sia all'uomo che a certe scimmie a partire dal loro comune antenato o se invece uno dei primati l'abbia passato orizzontalmente agli altri. E nella seconda ipotesi, nulla permette attualmente di dire se l'infezione provenga inizialmente dalla scimmia o dall'uomo²⁴.

L'eterogeneità delle popolazioni dei virioni dell'HIV-1 per-

mette di calcolarne l'età minima. La variabilità dei ceppi africani di questo virus è maggiore della variabilità dei ceppi americani. I ceppi isolati dai pazienti europei sono apparentati ai ceppi americani. Secondo i calcoli di Shozo Yokoyama, il grado di diversificazione fra gli isolati americani e francesi dell'HIV-1 richiede una durata di almeno 20 anni. Le distanze evolutive tra gli isolati africani e francesi dell'HIV-1 esigono invece un lasso di tempo di almeno 40-50 anni. Questi risultati numerici sono fondati sulla supposizione che un sito stabile del genoma virale evolva con una rapidità costante di 10⁻³ sostituzioni di nucleotide all'anno²⁵. Secondo i calcoli di Robert Gallo e Howard Temin, HIV-1 esisterebbe in quanto parassita umano da almeno 20 anni ma da non più di 100²⁶.

Si tratta di stime provvisorie. Se il calcolo della soglia minima sembra abbastanza affidabile, la determinazione del valore massimo è invece molto incerta.

Opinioni sull'origine dei germi della pandemia attuale

L'infezione da forme virali simili al virus umano numero due è endemica presso le scimmie africane, in particolare fra i cercopithecidi grigio-verdi²⁷. Queste scimmie vengono cacciate, manipolate, mangiate. A volte mordono un cacciatore, o un bambino. Secondo Gallo, la trasmissione interspecifica del retrovirus avrebbe potuto essere facilitata dal consumo del cervello crudo di questa scimmia, di cui certe popolazioni dello Zaire sarebbero ghiotte. Non è quindi affatto necessario evocare, con una punta di malizia, la possibilità di rapporti sessuali zoofili. Tuttavia, un curioso dettaglio etnologico merita di essere ricordato. Nella sua opera sui costumi sessuali delle popolazioni che vivono nella regione dei Grandi Laghi africani, Anicet Kashamura scrive: «Per eccitare un uomo, o una donna, e provocare un'intensa attività sessuale, gli si inocula nelle cosce, nella regione pubica e nella schiena del sangue prelevato da una scimmia maschio nel caso di un uomo e da una scimmia femmina se si tratta di una donna»²⁸.

Quindi, occasioni che permettessero al virus di varcare la barriera tra la scimmia e l'uomo non mancavano. Perché allora questa trasmissione interspecifica non ha avuto luogo in un passato remoto? Certi autori hanno notato che fu solo negli anni cin-

quanta che si intensificò il commercio di scimmie africane vive e la loro esportazione negli USA e in Europa per soddisfare i bisogni della biotecnologia e della sperimentazione medica. Diverse tecniche nuove, ad esempio l'utilizzo della coltura *in vitro* delle cellule renali della scimmia nello studio degli enterovirus e nella preparazione dei vaccini, moltiplicarono allora gli interventi sanguinosi sulle scimmie, rendendo così più probabile l'infezione umana da parte di un retrovirus della scimmia²⁹. In questa ipotesi, il luogo di passaggio avrebbe potuto essere tanto la foresta africana quanto un centro di allevamento o un laboratorio occidentale.

È perfettamente possibile che un germe passi dal suo serbatoio animale ad una popolazione umana. È già successo tempo addietro in Africa nera con il virus della febbre gialla e, più recentemente, con il virus delle febbri emorragiche. Queste infezioni sono generalmente benigne per l'«ospite naturale», adattato al germe, e colpiscono brutalmente l'«ospite occasionale». La sopravvivenza della specie microbica parassitaria dipende solo dalla sopravvivenza del suo ospite naturale.

Nell'«ipotesi scimmiesca» di Myron Essex e Phyllis Kanki, il virus SIV, endemico presso le scimmie africane, sarebbe stato trasmesso all'uomo da qualche parte in Africa occidentale e avrebbe dato vita, mediante l'adattamento al suo nuovo ospite, all'attuale germe dell'AIDS umano³⁰. «Potrebbe darsi — scrive Gallo — che l'STLV-III (= SIV), dopo essere passato all'uomo, abbia subito una serie di mutazioni che avrebbero generato i virus intermedi e poi l'HIV»³¹.

Questa spiegazione è plausibile per quanto riguarda il virus HIV-2 e l'origine dell'epidemia che infuria attualmente in Senegal e in Guinea Bissau. Però, l'epidemia di AIDS provocata dal virus HIV-1, più dispersa sul pianeta e molto più grave per caratteristiche cliniche e epidemiologiche, non può avere la stessa fonte biologica dell'epidemia dovuta al virus HIV-2. Il virus designato con la cifra 1 è il primo in ordine di scoperta ma non necessariamente in ordine di apparizione reale. Immediatamente dopo la scoperta dell'HIV-2, si è pensato che esso rappresentasse una forma intermedia tra il SIV e l'HIV-1. Ci si sarebbe trovati di fronte a una linea evolutiva ideale: il SIV sarebbe passato dalla scimmia all'uomo diventando qui HIV-2, poi i passaggi successivi da uomo a uomo avrebbero accresciuto la virulenza di quest'ultimo e, grazie alla selezione clonale, l'avrebbero trasformato in HIV-1. L'analisi molecolare ha smentito questa ipotesi. Sebbene

possa essere più recente del virus numero 2, il virus numero 1 non può discenderne, ma deriva da un antenato comune ai due. L'origine scimmiesca dell'HIV-1 è possibile ma non dimostrata.

Il germe della pandemia attuale potrebbe provenire da una contaminazione interumana. Secondo l'ipotesi «africana», riassunta da Luc Montagnier, «il virus esisteva da molto tempo in certe popolazioni africane che vivevano isolate, senza che il virus provocasse su di esse il minimo danno; non vi era AIDS perché la popolazione si era adattata geneticamente al virus e lo tollerava pur trasmettendolo da numerose generazioni. E poi, per delle ragioni che restano ancora da determinare, il virus sarebbe, poco tempo fa, passato in altre popolazioni africane che, non avendolo mai incontrato prima, erano molto più sensibili. E fu qui che la malattia apparve»³².

Non è nemmeno necessario supporre che questa ipotetica popolazione avesse acquisito una forte resistenza al virus. Una popolazione relativamente chiusa, con dei tassi di natalità e di mortalità molto elevati e una speranza di vita piuttosto ridotta, poteva sopravvivere malgrado la presenza endemica di un virus dell'AIDS abbastanza virulento.

Non è impossibile, dice Montagnier, che il virus primitivo abbia subito una mutazione che lo ha reso bruscamente più virulento³³. Ma la domanda, sempre la stessa, ritorna: perché proprio adesso?

Un ricercatore americano, Ernest Stirnglass, sostiene che l'AIDS proviene da una mutazione virale provocata dalle esplosioni atomiche sperimentali! Secondo lui, il debutto dell'epidemia attuale in Africa centrale e la prevalenza attuale dell'AIDS in questa parte del mondo sarebbero dovute all'aumento della radioattività nella zona equatoriale a causa della pioggia di stronzio 90, un elemento radioattivo che i venti e le piogge avrebbero portato dal Sahara, sito degli esperimenti nucleari bellici francesi³⁴. Nonostante la sua apparenza scientifica, questa ipotesi non è seria. Senza fondamento nei fatti biologici, essa seduce l'immaginazione accoppiando due disastri che simbolizzano oggi il colmo dell'orrore.

Secondo Guy de Thé, «l'ipotesi, non provata, sarebbe che nell'uomo (come in tutte le specie animali) esistono uno o più retrovirus perfettamente adattati e quindi con rarissime conseguenze di natura patologica. Per ragioni ignote, una ricombinazione genetica sarebbe intervenuta tra un virus umano e, ipoteticamente, un retrovirus delle scimmie». Una ricombinazione genetica,

intervenuta in Africa centrale, tra due virus preesistenti, uno proveniente dalla scimmia l'altro dall'uomo, sarebbe quindi all'origine di un nuovo virus altamente patogeno³⁵.

A questo proposito, ricordiamo che oggi si spiega con una ricombinazione di questo genere la nascita del germe del colera indiano. Quanto al germe dell'AIDS, l'ipotesi è audace. Senza che i dati più recenti dell'analisi genetica la refutino, essa non è nemmeno confortata.

Un male nero o una peste bianca?

L'Africa tropicale è il luogo ideale in cui situare, nelle nostre speculazioni epidemiologiche, una popolazione colpita dal proto-AIDS. Tuttavia, diverse ricerche in questa direzione non hanno dato alcun risultato che possa dirsi conclusivo. Sono stati analizzati i pigmei che vivono nella savana della Repubblica Centrafricana. Sui circa 800 casi esaminati è stata trovata una sola vittima dell'AIDS: una donna che si era da poco infettata attraverso relazioni sessuali con un bantu³⁶.

In certe tribù che vivono nelle regioni rurali dello Zaire orientale e del Kenya, Robert Biggar ha trovato un numero molto elevato di individui che possiedono nel sangue degli anticorpi contro un virus apparentato all'HIV-1 dal punto di vista immunologico. Malgrado questa rilevante sieroprevalenza, i casi manifesti di AIDS e di stati simili sono qui rari. È dunque possibile che queste ristrette popolazioni siano state infettate prima dell'inizio dell'attuale epidemia e che, col tempo, si siano adattate al virus³⁷.

L'ipotesi africana non deve far dimenticare la possibilità di un focolaio autoctono in Sudamerica. Allo stato attuale delle nostre conoscenze, l'ipotesi americana non è esclusa. Osservazioni sierologiche condotte su degli indiani d'Amazzonia forniscono diversi indizi a suo favore³⁸.

Dal 1983, la presenza anteriore delle forme maligne del Kaposi in Africa venne interpretata da Jonathan Weber come un indizio della prevalenza dell'AIDS in questo continente molto tempo prima dell'inizio dell'epidemia attuale³⁹. Kevin De Cock difese questa ipotesi aggiungendo all'identificazione del Kaposi maligno con l'AIDS alcune nuove considerazioni epidemiologiche, in particolare l'analogia con le febbri emorragiche africane e con il linfoma di Burkitt⁴⁰. Ma le sue argomentazioni furono in

gran parte smontate da un gruppo di medici belgi specialisti in medicina africana. Secondo Peter Piot e i suoi colleghi, anche ammettendo che l'AIDS sia una malattia datata, il suo emergere epidemico in Africa si presenta come un evento radicalmente nuovo. L'AIDS endemico non sarebbe sfuggito allo sguardo dei medici coloniali nell'ex Congo belga⁴¹.

Ciò non toglie che argomenti forti depongano di nuovo a favore dell'origine africana dell'HIV-1. La grande variabilità dei ceppi isolati a partire dagli indigeni di questo continente dimostra quanto vecchio sia il loro germe originario. Secondo questo criterio, esso risale a tempi più lontani dell'antenato dei ceppi che imperversano attualmente in America e in Europa. I tassi particolarmente elevati di sieropositività in certe zone dell'Africa centrale suggeriscono di situare qui l'epicentro della pandemia.

Nei più vecchi casi europei di AIDS conclamato, l'origine dell'infezione era africana, mentre invece non abbiamo questa certezza quanto ai primi casi americani di AIDS. Nonostante le perentorie affermazioni di certi autori, l'origine africana della attuale epidemia americana non è dimostrata.

Uno dei campioni dell'ipotesi africana è Robert Gallo, il cui carisma massmediatico e la cui autorità esercitano una notevole influenza sulle informazioni che circolano sulla stampa mondiale e contribuiscono considerevolmente a formare l'opinione pubblica occidentale. Le idee di Gallo sul luogo di origine dell'AIDS sono la logica conseguenza della sua convinzione secondo la quale il virus dell'AIDS appartiene al gruppo HTLV. Egli ha applicato di getto il modello di spiegazione storico-geografica che aveva utilizzato per spiegare la ripartizione mondiale dell'HTLV-I.

L'infezione endemica da HTLV-I fu riconosciuta a tutta prima sulle isole Kyushu e Shikoku nel sud del Giappone; nel corso del 1982-1983, si constatò che questo virus era diffuso anche in numerose regioni degli Stati Uniti, nei Caraibi, nella parte settentrionale del Sudamerica e, soprattutto, in Africa. Nel 1982, Isao Miyoshi mostrò con dei test sierologici che i macachi giapponesi erano portatori di un virus molto vicino all'HTLV, poi, nel 1983, isolò questo virus della scimmia (STLV). Miyoshi suppose che l'HTLV-I fosse in realtà un virus animale passato dal macaco giapponese all'uomo. In seguito, l'STLV fu trovato in un gran numero di scimmie in Asia e in Africa. Si notò la sua assenza fra i primati del Nuovo Mondo⁴².

Come spiegare questa curiosa ripartizione geografica dell'infezione nell'uomo e collegarla all'infezione delle scimmie? A. F.

Fleming e Gerhard Hunsmann ebbero l'idea che il commercio degli schiavi potesse essere la chiave di questo enigma. Il virus sarebbe passato dalla scimmia all'uomo in Africa, e di qui si sarebbe poi propagato verso le altre zone dell'endemia attuale⁴³.

Robert Gallo sviluppò e arricchì questa ipotesi⁴⁴. Ecco come la presenta: «Ho proposto — scrive — che l'HTLV-I sia apparso in Africa, da dove si sarebbe propagato a numerosi primati del Vecchio Mondo, in particolare all'uomo; il commercio degli schiavi l'avrebbe allora diffuso in America e persino in Giappone perché, nel Cinquecento, i commercianti portoghesi che viaggiavano in Giappone vennero confinati nelle isole meridionali del paese, là dove l'HTLV-I è oggi endemico. Durante questi viaggi, i portoghesi erano accompagnati da schiavi africani e da scimmie, come mostrano le opere d'arte giapponesi dell'epoca, ed è così che probabilmente introdussero il virus»⁴⁵.

Questa spiegazione incontrò vivaci resistenze da parte di certi ricercatori giapponesi. L'infezione da HTLV-I esiste anche presso gli ainu che vivono a Hokkaido, l'isola settentrionale che non ebbe alcun contatto con gli europei. E poi, se davvero i portoghesi avessero portato il virus in Giappone, loro stessi avrebbero dovuto esserne infettati, mentre invece non lo si trova né in Portogallo, né nelle colonie portoghesi in Asia (Goa e Macao). Ma se certi giapponesi preferiscono l'ipotesi secondo la quale l'antenato dell'HTLV-I infettava già gli abitanti preistorici del loro paese⁴⁶, altri portano nuovi argomenti genetici a favore della sua origine africana⁴⁷. Sembra sempre più probabile che l'HTLV-I provenga effettivamente dall'Africa, ma il ruolo dei portoghesi nella sua trasmissione in Giappone sembra poco verosimile.

Gallo estese la sua ipotesi iniziale sostenendo che il germe dell'AIDS, l'HTLV-III (come chiamava ancora l'HIV-1), era nato in Africa; egli vedeva nella genesi di questo nuovo virus umano una sorta di ripetizione di quello che era successo in un'epoca di molto precedente con la comparsa dell'HTLV-I⁴⁸. Jacques Lebowitch ebbe la stessa idea ancor prima che fosse formulata dai ricercatori americani e la difese con ardore. La grande stampa se ne impadronì rendendola popolare nel mondo intero⁴⁹.

Era diventato ormai normale considerare l'Africa come la culla non solo dell'umanità, ma anche di tutte le malattie infettive importanti. Jay Levy, biologo di San Francisco, esprimeva un'opinione corrente quando dichiarava: «Il virus dell'AIDS è probabilmente originario dell'Africa, è presente in Africa da molto tempo e vi sopravvive in uno stato di patogenia equilibrata. Pro-

viene o da animali indigeni dell'Africa centrale o da popolazioni umane che hanno sviluppato la resistenza contro i suoi effetti patologici e che possono venirne infettate senza subire grossi danni. Questo vale per molte malattie virali e suppongo valga ugualmente per il virus dell'AIDS»⁵⁰.

Difendendo l'ipotesi africana, William Haseltine fa notare il fatto che l'uomo occidentale vive da millenni separato dall'ambiente che ha inizialmente formato lui e i suoi parassiti; non ha quindi più nessuna resistenza innata nei confronti dei molteplici agenti patogeni che continuano a infettare i primati di questo paese originario. Ora, le dimensioni del mondo sono cambiate molto di recente e gli americani si trovano in contatto con gli africani sguarniti di difese immunitarie come erano gli indiani d'America al momento del loro primo contatto con gli europei: solo qualche ora di volo separa oggi New York da Dakar⁵¹. Haseltine ha effettivamente ragione quando sottolinea questi fatti, ma ciò non toglie che le popolazioni africane non sembrano resistere meglio degli americani all'infezione da HIV-1, che anche i conquistatori avevano contratto delle malattie infettive e che, per finire, la rapidità dei viaggi in aereo non pregiudica la direzione nella quale si compie il trasporto del virus.

Gli avversari dell'ipotesi africana sono di due specie: gli uni vi si oppongono per ragioni scientifiche, gli altri per motivi politici. Un buon numero di eminenti ricercatori pensa oggi che le vecchie descrizioni cliniche che abbiamo evocato nei capitoli precedenti bastino a provare l'esistenza sporadica dell'AIDS, in America come in Europa, molto prima dell'epidemia attuale. Secondo Harold Katner, George Pankey, David Huminer e diversi altri medici, il germe dell'AIDS esisteva da tempo nel mondo occidentale e non è necessario invocare la sua introduzione a partire dal focolaio africano per spiegare un'epidemia la cui vampata è esclusivamente da ascrivere a certi mutamenti dei modi di vita⁵². Ragioni invece di ordine politico dettano le prese di posizione di certi responsabili africani.

Una subdola disinformazione: l'AIDS, arma batteriologica

In seguito ad una complessa operazione di disinformazione, è stata lanciata sulla grande stampa l'insinuazione secondo la quale il

virus dell'AIDS sarebbe un'arma biologica americana⁵³. L'epidemia sarebbe cominciata nello Zaire, ma la sua vera e propria origine non sarebbe africana. Il virus vi sarebbe stato portato dagli Stati Uniti e inoculato dai virologi americani su dei soggetti di colore, intenzionalmente oppure in seguito ad un errore tecnico. D'altra parte, questo virus assassino sarebbe anche sfuggito dallo stesso laboratorio americano in cui sarebbe stato creato.

Fu una rivista sovietica, la «Literaturnaya Gazeta» del 30 ottobre 1985, a lanciare la notizia, citando come fonte una rivelazione che sarebbe apparsa su un giornale di Nuova Delhi. L'accusa prese una forma politica grave nel settembre 1986, al summit dei paesi non-allineati di Harare, nello Zimbabwe, in cui venne distribuito a tutti i delegati un rapporto, apparentemente molto serio, a firma di Jakob e Lilli Segal, «ricercatori dell'*Institut Pasteur*». Questo rapporto concludeva che «il virus dell'AIDS, allo stato attuale delle nostre conoscenze, può essere stato costituito soltanto da manipolazioni di ingegneria genetica. La prima comparsa dell'AIDS coincide esattamente con l'apertura del laboratorio P IV di Fort Detrick nel Maryland, tenuto conto del periodo di incubazione; è quello che è indicato anche dal fatto che la diffusione dell'AIDS nel mondo è partita da New York, città vicina a Fort Detrick. La tesi secondo cui l'AIDS è un prodotto legato alla preparazione della guerra biologica può essere a questo punto avanzata in modo certo».

Prese le debite informazioni, si scoprì che i due firmatari non erano ricercatori dell'*Institut Pasteur* ma insegnanti a Berlino est. Il loro rapporto era un incredibile tessuto di supposizioni, menzogne e impossibilità scientifiche. La tesi che il rapporto in questione portava avanti «in modo certo» serviva una causa politica e soddisfaceva certi bisogni psicologici degli africani.

Fort Detrick non è lontano dal laboratorio di Gallo a Bethesda e, seguendo il filo logico della calunnia, si accusò questo scienziato di voler passare come lo «scopritore» di un germe di cui sarebbe stato in realtà uno dei creatori. Partita dall'Unione Sovietica e dalla Germania est, la speculazione calunniosa venne ripresa ed elaborata in Occidente soprattutto in un editoriale del medico londinese John Seale, apparso sulla rivista ufficiale della Società Reale dei Medici⁵⁴, in un'intervista dello stesso autore pubblicata sul «Sunday Express» del 26 ottobre 1986, e in un libro della giornalista francese Rolande Girard, stampato a Parigi nel novembre 1987. La radiotelevisione sovietica riportò e commentò le affermazioni del dottor Seale; quest'ultimo reagì preci-

sando che, in fondo, egli non sapeva se il nuovo virus fosse stato creato dagli scienziati americani o dai biologi dell'Istituto Ivanovski di Mosca⁵⁵. Nessun dubbio di questo genere turba invece Rolande Girard: essa è convinta che l'HIV «sia un montaggio genetico» realizzato dai virologi americani sotto l'egida della CIA e del Pentagono, combinando il virus del *visna* con frammenti del virus della leucemia dei bovini o dell'HTLV-I di Gallo. Poiché il laboratorio P IV di Fort Detrick è stato terminato soltanto nel settembre 1977, il virus vi sarebbe stato fabbricato «non prima del quarto semestre del 1977»⁵⁶.

Tutta questa costruzione non sta in piedi per molte ragioni; basti menzionarne tre: 1) il virus dell'AIDS esisteva in natura prima del 1977; 2) nessuno scienziato al mondo poteva possedere a quella data conoscenze di biotecnologia sufficienti a «creare» il virus in questione; 3) se l'HIV-1 è effettivamente apparentato al virus del *visna*, non può esserne derivato per mutazione indotta o per ricombinazione genetica.

I rappresentanti delle istituzioni scientifiche e mediche dell'Unione Sovietica e della Germania est si sono ben guardati dall'assumersi le responsabilità delle accuse ufficiose citate poco fa. Tuttavia, se questa malattia non fu in effetti che una pretesa arma biologica, essa svolse con successo il ruolo di vera e propria arma psicologica.

Qualche scenario sulla disseminazione mondiale dell'AIDS

Se al giorno d'oggi vi è ormai un largo consenso quanto al luogo d'origine e alle direzioni della disseminazione iniziale dell'epidemia minore di AIDS, quella dovuta all'HIV-2, opinioni diametralmente opposte si fronteggiano rispetto alla spiegazione storica della ripartizione geografica attuale dell'infezione da HIV-1.

Per quanto riguarda l'inizio dell'epidemia dovuta all'HIV-1, gli specialisti sono d'accordo su di un solo punto: qualunque sia l'origine del virus responsabile, la disseminazione mondiale si è prodotta a partire da tre focolai distinti. I due focolai americani (uno sulla costa orientale, nello Stato di New York e in Florida, l'altro sulla costa occidentale, negli agglomerati urbani di San Francisco e Los Angeles) sono certamente legati e formano un solo insieme epidemico. La prova migliore di questa unità d'ori-

gine è fornita dall'iniziale limitazione della malattia agli omosessuali. In un primo tempo, la distribuzione geografica dell'AIDS negli Stati Uniti si sovrappone a una rete di relazioni omosessuali di tipo particolare (sessualità di gruppo). A prevalere è l'opinione secondo la quale l'epidemia si diffuse da est a ovest, anche se nulla lo prova. Di sicuro c'è solo il fatto che New York fu lo scalo più importante nella disseminazione mondiale della malattia.

L'enigma storico-epidemiologico centrale risiede nel rapporto fra l'AIDS africano e l'AIDS americano. In teoria, non vi sono che tre risposte possibili: o uno o l'altro dei due continenti ha acceso tutti i focolai dell'HIV-1, oppure le due grandi vampate sono indipendenti. Si è trascurata finora la terza di queste possibilità. Essa sembrava esclusa per il fatto che si credeva ad una apparizione nuova di questa malattia, per mutazione biologica unica del germe o a causa del suo passaggio molto recente dalla scimmia all'uomo. L'origine africana si presentava allora come una necessaria conseguenza di questa ipotesi genetica. Tuttavia, la scoperta dell'HIV-2 obbliga ad ammettere una doppia e simultanea apparizione ed espansione dei germi dell'AIDS. Una coincidenza di questo genere è estremamente improbabile, persino impossibile, se si vuole ridurla al caso delle mutazioni biologiche. Dei fattori particolari hanno dovuto favorire questo doppio emergere della pandemia attuale. Se così è, questi stessi fattori avrebbero potuto provocare la comparsa indipendente, e in luoghi differenti, di due ceppi virulenti dell'HIV-1.

Per motivi che abbiamo spiegato sopra, si è tentati di supporre un solo luogo d'origine dell'epidemia dovuta all'HIV-1 e di situarlo in Africa. Resta da spiegare come il virus ne sia uscito. Ed è tanto facile immaginarsi degli scenari possibili quanto difficile dimostrarne la verità storica. Tre diverse alternative hanno dominato le speculazioni: Haiti, Cuba e i volontari americani.

Gli specialisti americani hanno un debole per la «Haitian connection». Secondo Robert Gallo, all'inizio, il virus dell'AIDS non era presente che in zone molto limitate dell'Africa centrale. «Si suppone quindi — scrive — che il virus sia a tutta prima rimasto localizzato, prima di propagarsi verso il resto del mondo, negli anni settanta; verso la fine del 1970, raggiunse Haiti, poi l'Europa e l'America»⁵⁷.

Ed ecco che ritorna la domanda che abbiamo posto già in un altro capitolo: perché Haiti? In questa zona dei Caraibi, un'epidemia di AIDS era effettivamente scoppiata più o meno contemporaneamente a quella verificatasi negli Stati Uniti. Non vi era

AIDS ad Haiti prima del 1972: fino a questa data il commercio di sangue, diretto dal cognato del lugubre Papa Doc, era un'industria nazionale; il sangue haitiano veniva esportato negli USA, ma si seppe retrospettivamente che nessun donatario di questo sangue ne fu infettato. Nel 1983, ci si accorse che un'epidemia di AIDS si era nel frattempo insediata a Port-au-Prince, molto considerevole quanto alla percentuale delle persone colpite, ma ancora piuttosto localizzata⁵⁸.

Ad Haiti, erano gli anni della grande miseria economica e del terrore esercitato dai *tonton macoutes*. Gli americani non compravano più il sangue haitiano, ma si interessavano alla carne fresca. A Port-au-Prince, la prostituzione femminile, maschile e infantile raggiunse proporzioni spaventose. I turisti vi andavano alla ricerca del piacere, gli haitiani intanto se ne andavano in cerca di lavoro e di asilo politico.

È innegabile che degli haitiani abbiano contribuito alla diffusione mondiale dell'AIDS. Un altissimo tasso di sieroprevalenza caratterizza gli emigrati haitiani negli Stati Uniti, in Europa e, ad esempio, nella Guyana francese⁵⁹. Ma da dove, ed in che modo, il virus di questa malattia è giunto sulla loro isola? Secondo l'ipotesi più corrente, proverrebbe dall'Africa. Nei primi anni sessanta, numerosi haitiani avevano lavorato come volontari nello Zaire, in particolare a Kinshasa. Questo paese africano aveva da poco acquistato la sua indipendenza e, per colmare il vuoto lasciato dalla partenza degli antichi colonizzatori, fece appello ai quadri haitiani, preziosi in quanto francofoni, neri e senza legami con il Belgio. Di ritorno nella loro patria, dopo le vicissitudini della recente storia congolese, più di diecimila haitiani avrebbero potuto effettivamente portare con sé il fatidico virus. Arrivato ad Haiti, il virus avrebbe continuato la sua espansione passando negli Stati Uniti⁶⁰.

La prima tappa di questa catena è possibile ma non dimostrata, la seconda è oggi rimessa in questione. L'emergere dell'epidemia di AIDS ad Haiti è più recente del più vecchio caso retrospettivamente riconosciuto negli Stati Uniti. I virus dell'HIV che sono stati isolati divergono molto più dai ceppi africani che da quelli americani⁶¹. Il profilo epidemiologico dell'AIDS ad Haiti era all'inizio di tipo occidentale, con preponderanza di bisessuali e drogati, e si «africanizzò» solo in un secondo momento⁶².

È possibile che l'HIV-1 sia stato introdotto nell'isola di Haiti dal «turismo omosessuale» americano⁶³. La questione non è stata ancora risolta, ma io sono sempre più convinto che l'AIDS hai-

tiano rappresenti un focolaio secondario acceso dal tizzone americano piuttosto che da quello africano.

L'alternativa cubana è stata individuata da Jacques Lebo-witch. I militari e i tecnici di Fidel Castro avevano partecipato fin dal 1972 alla ribellione nazionalista in Angola. Nel corso del 1977, dei cubani sono stati visti alla frontiera dello Zaire, nella foresta tropicale. Riportato sulla loro isola dai vecchi combattenti, il virus avrebbe potuto penetrare negli Stati Uniti quando, nel 1977-1988, il governo cubano espulse un certo numero di indesiderabili tra i quali figuravano degli omosessuali e dei veterani dell'Angola⁶⁴.

Secondo la terza ipotesi, esportatori di AIDS dall'Africa sarebbero stati dei membri dei *Peace Corps* (gruppi di volontari istituiti dal presidente Kennedy), infiltrati in modo massiccio nello Zaire e in altri paesi africani proprio nel decennio che precedette l'epidemia⁶⁵.

In un'ottica geopolitica diversa, si possono accusare questi stessi americani di aver portato la loro «peste bianca» in Africa⁶⁶. Basta invertire la direzione e si fa passare il virus dall'America all'Africa. Teoricamente, non vi è niente di più facile, ma ci troviamo nel campo della pura speculazione. Molte équipes americane hanno lavorato in Africa centrale negli anni cinquanta e sessanta. I mercenari bianchi hanno partecipato ai sanguinosi avvenimenti che hanno segnato la storia dell'Africa centrale. Gli omosessuali e i bisessuali americani non hanno trascurato il fascino esotico dell'ebano, un inedito commercio che si è sviluppato con l'urbanismo sfrenato dell'Africa nera.

Un approccio storico diverso si impone

Anche se l'AIDS è originario dell'Africa e se il focolaio africano è più antico di quello americano, ciò non esclude la possibilità di una reintroduzione in Africa di un ceppo non autoctono e particolarmente virulento. Non bisogna dimenticare due fatti epidemiologici di primaria importanza: 1) l'AIDS nella sua forma epidemica è una malattia nuova sia per l'Africa che per l'America; 2) nella seconda fase della pandemia attuale, nel mondo intero ci si è infettati essenzialmente a partire dai ceppi americani. Prima dell'emergere dell'AIDS fra gli omosessuali americani, i ceppi

africani dell'AIDS furono introdotti in Europa a più riprese ma dando luogo soltanto ad infezioni sporadiche.

È possibile, anzi molto probabile, che non ci siano né un serbatoio animale privilegiato dell'HIV-1, né un serbatoio umano, cioè una popolazione isolata e fortemente infettata, ma che già da alcuni secoli questo virus persista sparso per il mondo e che si manifesti solo a basso rumore, attraverso casi sporadici e piccole epidemie, che fino al 1980 sfuggivano completamente allo sguardo medico. In passato, il virus era meno virulento, e le vie di trasmissione più ridotte.

CONDIZIONI BIOLOGICHE E SOCIALI DELLA PANDEMIA

The infectious diseases
replace each other,
and when one is rooted out
it is apt to be replaced by others
which ravage
the human race indifferently
whenever the conditions
of healthy life are wanting.

WILLIAM FARR, epidemiologo

Una pandemia è una catastrofe nel senso matematico del termine, un deciso avvio in una determinata direzione in seguito ad eventi in apparenza di minore importanza. Cambiamenti quantitativi continui di certi fattori provocano una discontinuità e fanno venire alla luce un fenomeno nuovo. La rottura di un certo equilibrio si traduce nella ricerca dinamica di una nuova stabilità.

Una pandemia risulta sempre dall'incontro tra fattori biologici e fattori ecologici. Non sarebbe assolutamente possibile, è evidente, pretendere di spiegare l'origine di un'epidemia di natura infettiva senza cominciare col prendere in considerazione le proprietà biologiche del germe che la provoca. Ma questo è solo il primo passo del percorso che conduce alla vera e propria comprensione storica. È altrettanto necessario prendere in considerazione la biologia umana e, al fine di cogliere il senso di un evento che è essenzialmente storico, non va trascurato un attento e critico esame delle circostanze sociologiche.

I migliori specialisti spiegano l'attuale espansione dell'AIDS o con la mutazione di un virus divenuto bruscamente molto virulento, o con i mutamenti sociali che caratterizzano la seconda metà del nostro secolo: l'incrocio delle popolazioni, la moltiplicazione dei mezzi rapidi di trasporto, la liberalizzazione dei costumi, in particolare le pratiche omosessuali di gruppo, l'uso

massiccio di droghe endovenose, la generalizzazione della trasfusione del sangue, ecc. Mi sembra del tutto legittimo invocare questi fattori sociali; legittimo, certo, ma non sufficiente. Da parte mia, insisterò su un fattore fin qui trascurato dal dibattito: il ruolo svolto da quella che chiamo la patocenosi, vale a dire l'equilibrio nella frequenza di tutte le malattie che colpiscono una popolazione data. La storia di ogni malattia è tributaria della storia di tutte le altre.

Una nuova spiegazione biologica

Una delle particolarità biologiche dei retrovirus è la loro grande variabilità genetica. I virus a RNA evolvono più rapidamente dei virus a DNA¹. Hanno un potere di adattamento immenso, perché l'infezione retrovirale corrisponde alla più elementare realizzazione biologica di quello che Manfred Eigen definisce un iperciclo²: la velocità di replicazione del genoma virale è influenzata non solo dall'attività dello stampo genico che determina la struttura, ma anche dalla concentrazione di una sotto-unità enzimatica particolare, codificata nel genoma e perciò a sua volta dipendente dalla quantità dei filamenti nucleici. Un circuito di retroazione molto efficace si sovrappone al ciclo di replicazione. La selezione naturale esercita una pressione particolarmente forte su questo tipo di «replicatore»³. Inoltre, l'HIV è un virus a duplice filamento, cosa che facilita ulteriormente la sua ricombinazione genetica e può accelerare la sua evoluzione.

Il germe dell'AIDS è estremamente variabile⁴. E per questo motivo produce spesso dei ceppi molto virulenti. La comparsa recente di tali ceppi non è dunque uno straordinario accidente storico. Tuttavia, nelle condizioni di vita di una volta, un ceppo molto potente non aveva futuro: la selezione naturale lo eliminava uccidendo il suo ospite prima che questi potesse trasmetterlo ad altre persone.

L'esaltazione del potere patogeno presenta un grave handicap per un germe, nella misura in cui essa sopprime il suo supporto materiale. Questo handicap può essere controbilanciato dal fatto che la virulenza è spesso associata a una maggior trasmissibilità, proprietà favorita dalla selezione darwiniana. Una semplice formula matematica mostra chiaramente che, nella coppia virulenza-trasmissibilità, la predominanza muta in funzione del numero

delle persone esposte. Quando il numero delle persone in grado di essere contagiate è molto elevato, il tasso di espansione del germe aumenta col crescere del tasso di trasmissione, anche se la letalità è molto alta. In compenso, quest'ultima, espressione dell'accresciuta virulenza, sfavorisce in modo decisivo l'espansione del germe in una popolazione a tasso di trasmissione debole. Dal punto di vista del germe, la strategia che gli assicura l'attitudine massima dipende dalla probabilità dell'infezione di ospiti nuovi: l'aggressività è un fattore decisivo quando le occasioni di infettare altre vittime sono frequenti; la coabitazione dolce si impone se le persone non ancora infette sono in gran parte resistenti o se le vie di trasmissione sono molto ridotte⁵.

In passato, solo la strategia del parassitismo silenzioso poteva assicurare la sopravvivenza dell'HIV. Più che un temibile nemico, al tempo egli era ancora un piccolo e furtivo malfattore. Poiché le sue particolari vie di contaminazione limitavano il numero delle persone realmente esposte all'infezione, un ceppo molto virulento non aveva nessuna possibilità di perpetuarsi attraverso numerosi e successivi passaggi, provocando in tal modo una funesta epidemia.

Tutto questo mutò bruscamente nella seconda metà del nostro secolo, in seguito al considerevole ampliarsi delle vecchie vie di trasmissione, alla simultanea apertura di nuove vie e alla sopravvivenza più lunga delle persone contagiate da un retrovirus virulento.

Lo sbocciare di un'epidemia di questo genere assomiglia sotto molti aspetti ad un'esplosione atomica. Quest'ultima si produce a causa dell'innescarsi di una reazione nucleare a catena propagata da neutroni rapidi in una massa sufficiente di materiale fisile molto concentrato. È risaputo che il bombardamento iniziale di qualche nucleo atomico da parte dei neutroni (cioè l'«infezione») non basta; la materia esplose soltanto in presenza di una massa critica di atomi pesanti («popolazione sensibile») le cui dimensioni dipendono dal percorso medio dei neutroni («tasso di trasmissione»). L'innescò sopraggiunge per così dire «spontaneamente» quando si realizzano condizioni «sovra-critiche». La fissione radioattiva naturale libera continuamente dei neutroni rapidi, ma questi si perdono senza produrre effetti drammatici. Allo stesso modo, i germi virulenti provocano un'epidemia soltanto quando la soglia di certe condizioni è superata.

Nel dicembre del 1981, David Durack pose, in un importante editoriale del «New England Journal of Medicine», la domanda

cruciale: «Perché adesso, e non prima?»⁶. Nessuno, all'epoca, poteva fornire una risposta scientificamente fondata. Oggi, gran parte dell'enigma è risolto: la pandemia attuale di AIDS fu scatenata da un concorso di circostanze che facilitarono la trasmissione dei ceppi più virulenti di un vecchio virus, cioè da rapporti sessuali di tipo nuovo da un punto di vista quantitativo (promiscuità omosessuale organizzata, generalizzarsi di certi comportamenti amorosi, incrocio delle popolazioni e viaggi che presentano un notevole ampliamento della scelta dei partner, ecc.), dall'introduzione del sangue altrui o di prodotti diversi nel sangue in circolazione e dalla rottura della patocenosi, dovuta essenzialmente ad una notevolissima diminuzione di altre malattie infettive. La maggior parte di questi eventi sono degli artefatti culturali molto recenti.

Il concetto di patocenosi: le relazioni tra l'AIDS e le altre malattie

La distribuzione delle frequenze delle malattie che colpiscono una popolazione obbedisce a certe regole e può essere studiata utilizzando dei modelli matematici. Ora, il più delle volte, gli storici delle malattie o gli epidemiologi studiano delle malattie isolate o, al massimo, dei gruppi di malattie affini. Per facilitare un approccio sintetico, ho definito il concetto di *patocenosi* (un neologismo forgiato utilizzando come modello il termine *biocenosi*). Lo studio della distribuzione delle malattie per frequenza pone un problema che corrisponde a quello della distribuzione delle specie animali e vegetali in funzione del numero degli individui che vivono in una biocenosi. La patocenosi, allo stato di equilibrio, il quale non è veramente rilevabile se non in una popolazione relativamente chiusa e in una situazione ecologica stabile, presenta una struttura matematica regolare che corrisponde all'interferenza delle distribuzioni lineari, logaritmica semplice e logaritmica normale. La serie logaritmica normale esprime la probabilità della distribuzione delle variazioni le cui classi sono espresse da una progressione geometrica (come la curva di Gauss esprime la probabilità della distribuzione delle variazioni in progressione aritmetica). Essa predomina nella patocenosi e determina il suo aspetto generale. Dal mio concetto di patocenosi deriva che la frequenza di ogni malattia dipende, oltre che da diversi fattori

endogeni e ecologici, dalla frequenza delle altre malattie nella stessa popolazione⁷.

Una sorta di comunità non riunisce soltanto tutte le malattie di una certa popolazione, e oramai di quasi tutte le popolazioni del pianeta, ma anche l'insieme dei microbi. Tra questi esseri minuscoli e in apparenza tanto semplici esistono dei sottili equilibri, degli scambi di informazioni e delle potenzialità di adattamento di cui cominciamo appena a sospettare l'esistenza⁸.

Tutto quello che sappiamo sulla dinamica storica della patocenosi può venir applicato all'epidemia attuale⁹. In generale, la patocenosi muta, e dei flagelli «nuovi» sorgono, dopo ogni sconvolgimento demografico. Queste malattie colpiscono spesso in modo selettivo dei gruppi «fragilizzati». Quattro grandi rotture dell'equilibrio della patocenosi si sono prodotte nella storia del mondo occidentale: nel Neolitico, col passaggio al modo di vita sedentario; nell'Alto Medioevo, con le migrazioni dei popoli provenienti dall'Asia; nel Rinascimento, con la scoperta dell'America; e infine ai giorni nostri, con l'unificazione mondiale del *pool* dei germi patogeni e la diminuzione spettacolare della maggior parte della malattie infettive.

Ogni popolazione storica ha sofferto di una mezza dozzina di malattie fatali molto frequenti, ma non sempre delle stesse. Con la scomparsa di un piano di morbilità, ne appariva un altro¹⁰. Negli ultimi due secoli, il vantaggio di questi mutamenti consisteva nel fatto che le nuove malattie dominanti colpivano persone via via più anziane. L'AIDS, invece, sfugge a questa regola.

Da meno di un secolo, i successi nella lotta contro le malattie infettive hanno praticamente fatto raddoppiare la longevità media nei paesi occidentali. Poco prima dello scoppio dell'epidemia di AIDS, gli statistici avevano calcolato che, con l'eliminazione di tutte le malattie infettive, la speranza di vita alla nascita di un bambino europeo sarebbe aumentata appena di un anno¹¹!

Il fenomeno che segna maggiormente il mutamento della morbilità nel XX secolo è la spettacolare regressione della tubercolosi. All'inizio di questo secolo, la tisi polmonare e le altre forme di infezione tubercolosa erano ancora molto diffuse e mortali, anche se il generale miglioramento delle condizioni di vita ne aveva innescato il declino a partire dal primo quarto del XIX secolo. Nel corso della prima metà del Novecento, la diminuzione dei tassi di morbilità specifica e di mortalità dovute alla tubercolosi fu quasi costante, con una passeggera recrudescenza in occasione della prima guerra mondiale.

Anche la seconda guerra mondiale segnò un passo indietro, ma il ritardo fu presto colmato e la chemioterapia, il *dépistage* precoce e la generalizzazione della vaccinazione col vaccino di Calmette-Guérin accelerarono la regressione negli anni cinquanta e sessanta. Fino alla metà del secolo, la mortalità dovuta alla tubercolosi diminuì notevolmente senza che l'infezione fosse però stroncata: la medicina trasformò le forme mortali in forme croniche. A partire dagli anni cinquanta, la vaccinazione e la chemioterapia abbassarono anche la morbilità. Negli anni settanta, l'infezione primaria tubercolare divenne relativamente rara, probabilmente per la prima volta dal Neolitico. Negli Stati Uniti, in Inghilterra e nei paesi scandinavi, la tubercolosi era la causa dichiarata di morte di circa 200 casi su 100.000 nel 1900, di circa 50 nel 1939, e di meno di 3 nel 1960 e nel momento in cui ha inizio l'attuale epidemia di AIDS. La situazione era meno buona in Francia e in Italia, dove i tassi erano circa due volte più alti¹². Nella maggior parte dei paesi, la prevalenza della tubercolosi è oggi un centesimo di quello che era all'inizio del secolo.

I germi di molte malattie persistono in modo praticamente invisibile. Così, ad esempio, in cattive condizioni igieniche, legate generalmente alla guerra, il tifo esantematico può fare la sua comparsa anche in seno a popolazioni nelle quali non si era mai notato in precedenza alcun caso di questa affezione.

Più di qualsiasi altra malattia, l'AIDS, o un'analogha affezione che agisce indirettamente attraverso il sistema immunitario, poteva esistere in passato senza che la si scoprisse, soprattutto all'epoca in cui le malattie infettive erano la causa predominante di decesso. Il germe dell'AIDS si nascondeva dietro queste malattie. Numerosi autori sottolineano questa invisibilità dell'AIDS in Africa equatoriale¹³; prima del XX secolo, la situazione non era affatto diversa in Europa e in America. L'introduzione dell'HIV o di un retrovirus avente effetti patogeni simili si sarebbe tradotta, nella percezione della morbilità, in una semplice recrudescenza di certe altre malattie.

Anche dopo l'inizio dell'epidemia attuale, l'AIDS non è sempre stato riconosciuto. Ad esempio, in un ospedale universitario di New York, tale malattia non è stata correttamente diagnosticata prima dell'autopsia in più della metà di un centinaio di pazienti morti tra il maggio del 1981 e il maggio del 1987. Gli errori datano soprattutto dal periodo precedente i test diagnostici, ma anche oggi ci si continua a sbagliare¹⁴.

Le relazioni dirette tra l'AIDS e le altre malattie infettive sono

complesse. Da una parte, l'AIDS favorisce le malattie cosiddette opportunistiche; dall'altra, certe affezioni locali degli organi genitali facilitano l'infezione da HIV. Le interazioni più notevoli riguardano l'evoluzione della malattia nelle persone infettate da questo retrovirus. Sembra effettivamente che la latenza sia abbreviata dalla sollecitazione del sistema immunitario esercitata dalle infezioni da parte di altri agenti patogeni. L'esposizione cronica agli antigeni virali, batterici e parassitari accelera la progressione dell'AIDS¹⁵. L'associazione con la tubercolosi è doppiamente nefasta: i due germi potenziano reciprocamente i loro effetti patogeni¹⁶.

Le malattie infettive costituivano quindi uno schermo non solo perché nascondevano i danni dell'HIV ma anche, e soprattutto, perché si opponevano realmente alla sua diffusione epidemica. Introdotti in una popolazione fortemente impregnata dalla tubercolosi e da altre malattie infettive, i ceppi dell'HIV erano rapidamente eliminati o circoscritti. L'AIDS non poteva persistere se non sotto forma di casi sporadici o di epidemie molto ristrette: la preponderanza delle malattie infettive riduceva la sopravvivenza dei malati e diminuiva le occasioni di diffusione del virus. L'espandersi dell'AIDS non era possibile prima che i successi della medicina moderna sopprimessero la barriera che gli opponevano altre malattie infettive particolarmente frequenti.

La breccia trasfusionale

La scoperta dei gruppi sanguigni nei primi anni del XX secolo aprì la strada alla trasfusione del sangue. La sua utilità venne dimostrata durante la prima guerra mondiale. Da allora, si sviluppò piuttosto rapidamente diventando uno dei metodi terapeutici più efficaci e utilizzati più di frequente. Tuttavia, fu solo verso la metà del secolo che la pratica della trasfusione aprì veramente una breccia nella barriera che, dal punto di vista epidemiologico, separa il sangue di un uomo da quello degli altri. In questi ultimi anni, considerevoli mutamenti qualitativi e quantitativi sono intervenuti nell'uso della trasfusione del sangue. I nuovi procedimenti di conservazione del sangue e di estrazione delle sue parti hanno permesso di sostituire al vecchio sistema, quello di trasfusione di sangue fresco di un donatore nelle vene di un donatario, una catena complessa i cui primi anelli sono il pre-

lievo del sangue e la sua preparazione in centri specializzati o nelle banche del sangue. Gli incidenti stradali e lo straordinario sviluppo della chirurgia hanno di molto aumentato gli scambi di sangue tra individui e, di colpo, hanno dato a certi virus possibilità di diffusione incomparabilmente maggiori che in passato. Una volta, la trasfusione di sangue era, per il germe, uno stretto sentiero sul quale potevano transitare solo alcune sporadiche infezioni; oggi, è la strada maestra che esige un controllo delicato e difficile.

Nel 1977, il germe dell'AIDS contaminò le banche americane del sangue. I sospetti a questo proposito cominciarono a manifestarsi nell'estate del 1982; la loro giustezza venne dimostrata nell'autunno del 1983 ma niente di davvero efficace fu fatto prima della primavera del 1985. Al *Bellevue Hospital* di New York, si diagnosticò, siamo nell'agosto del 1982, l'AIDS a un paziente trasfuso, il quale all'anamnesi non aveva presentato nessun altro fattore di rischio. Diverse riviste mediche, tra cui il «*New England Journal of Medicine*» e gli «*Annals of Internal Medicine*», rifiutarono il manoscritto che riportava il caso in questione. I redattori avevano paura di fare un passo falso e di attirarsi le ire di potenti istituzioni. Così, la descrizione del caso newyorchese fu pubblicata soltanto nel 1984, con grande ritardo e soprattutto dopo la pubblicazione del caso di Rochester (novembre 1983) e dopo il riconoscimento ufficiale del pericolo trasfusionale da parte degli epidemiologi dei CDC¹⁷.

Fino alla fine del 1984, i responsabili delle banche del sangue preferirono interpretare le osservazioni sull'AIDS post-trasfusionale come incidenti di scarso rilievo e rifiutarono di trarne delle conseguenze pratiche¹⁸. Alcuni criticarono persino la pubblicazione dei casi d'infezione post-trasfusionale sulle riviste mediche. Nel 1984, si rimproverò alla redazione degli «*Annals of Internal Medicine*» di aver pubblicato «informazioni aneddotiche» che nuocevano alla reputazione delle banche del sangue¹⁹. Non bisogna gridare al fuoco in un teatro pieno di gente, anche se vi è un incendio, perché il panico può fare più male del pericolo, ha detto, a cose fatte, per giustificare questo comportamento, il direttore del centro di trasfusione del sangue di New York²⁰. I CDC di Atlanta procedettero con molti riguardi nei confronti delle istituzioni messe in causa. Un programma di *dépistage* fu intrapreso soltanto nel marzo 1985. Dunque, per otto anni, una via di trasmissione restò spalancata davanti al virus dell'AIDS; un'occasione del genere non si era mai potuta presentare in passato²¹.

Negli Stati Uniti, la percentuale di casi di AIDS dovuti alla

trasfusione del sangue è rimasta notevolmente costante nel corso degli ultimi quattro anni (1,5-2,5% del totale; circa 10% dei casi femminili). Il suo aumento è stato quindi parallelo all'aumento dell'insieme dei casi di AIDS; in altri termini, la breccia non è stata colmata. Tenuto conto della durata del periodo di latenza, questa situazione si prolungherà ancora per due o tre anni. In compenso, dal 1986 la percentuale di sieroconversione dopo la trasfusione si è notevolmente ridotta²².

Nella maggior parte dei paesi europei, il sangue non può essere oggetto di transazioni commerciali. Viene cioè offerto da donatori non retribuiti e raccolto in centri specializzati. La contaminazione del sangue da parte del virus dell'AIDS negli istituti europei giunse con un certo ritardo rispetto agli Stati Uniti, ma il suo impatto fu subito piuttosto notevole.

Nell'estate del 1985, la Francia, la Germania occidentale e alcuni altri paesi europei introdussero il *dépistage* obbligatorio in occasione di ogni donazione di sangue. Questo procedimento è oggi generalizzato. La sicurezza che offre è grande ma non assoluta²³. Vi sono portatori del virus HIV sieronegativi (circa lo 0,5-1%). Il rischio di infezione a partire da un sangue negativo è oggi valutato, negli Stati Uniti come in Europa occidentale, circa uno su 100.000 casi. È un rischio basso, ma che tuttavia induce a ridurre per quanto possibile le indicazioni per la trasfusione e, in caso contrario, a favorire, negli interventi programmati, la reiniezione al paziente del suo stesso sangue prelevato precedentemente e conservato in stato di congelazione.

Curiosamente, esiste anche un piccolissimo rischio di infezione per i donatori di sangue, non in occasione di un semplice prelievo, ma nei casi di plasmaferesi, cioè di salasso seguito dalla reintroduzione degli elementi corpuscolari nella circolazione. Nel 1983, in un centro di Valencia, in Spagna, che acquistava sangue a fini commerciali, diversi donatori vennero infettati, probabilmente a causa di una contaminazione dell'apparecchiatura di plasmaferesi. Frequentato da viaggiatori rimasti senza soldi, tale centro contribuì alla diffusione dell'AIDS non solo in Spagna ma anche in altri paesi europei, e persino in Australia²⁴.

Le ambivalenze della medicina: la situazione tragica degli emofilici

L'emofilia è una malattia ereditaria, trasmessa dalle donne ma che, con rare eccezioni, colpisce solo gli uomini. Il difetto genetico consiste nell'incapacità dell'organismo di sintetizzare una proteina del plasma necessaria alla coagulazione. I ragazzi che ne sono affetti sanguinano in modo interminabile in seguito alla minima lesione. Fino alla metà del nostro secolo, gli emofilici morivano giovani, perlopiù prima di aver raggiunto i 20 anni. Il loro destino fu cambiato dal trattamento trasfusionale sostitutivo. La trasfusione di sangue fresco o di plasma completo conservato dava già buoni risultati ma richiedeva frequenti degenze nei reparti ospedalieri e portava, alla lunga, a delle complicazioni immunologiche. Il miglioramento decisivo fu ottenuto a partire dalla seconda metà degli anni sessanta con l'uso delle frazioni del plasma ricche di fattori antiemofilici. Tra il 1968 e il 1979, la speranza di vita degli emofilici raddoppiò²⁵.

Da nemmeno vent'anni la medicina moderna ha trasformato la vita degli emofilici e l'ha resa sopportabile. Ma il prosieguo degli avvenimenti ha mostrato che questo regalo della biotecnologia poteva essere avvelenato. Il crioprecipitato semplice del plasma proviene da un solo donatore, ma i crioprecipitati liofilizzati, e soprattutto i concentrati dei fattori VIII e IX, sono preparati utilizzando un miscuglio di plasma proveniente da diversi donatori. I concentrati commerciali sono prodotti in modo industriale e distribuiti in circuiti internazionali. Ogni partita di questi concentrati contiene la quintessenza coagulante del sangue di un numero di donatori che varia da 2.500 a 20.000. Con l'introduzione di questo metodo di produzione, il rischio di contaminazione virale è diventato enorme. Ogni emofilico politrasfuso si trova esposto al sangue di diverse decine di migliaia di donatori e ogni donatore che possiede il virus può teoricamente contagiare, ad ogni donazione, un centinaio di emofilici²⁶.

Il virus dell'AIDS non mancò questa possibilità di espansione. L'analisi immunologica dei campioni congelati del sangue di emofilici politrasfusi prova che i primi casi di sieroconversione risalgono almeno al 1979 negli Stati Uniti e al 1980-1981 in Inghilterra e in Danimarca²⁷. L'AIDS prese a manifestarsi fra gli emofilici americani a partire dal dicembre 1979, ma fu riconosciuto soltanto nel gennaio del 1982²⁸. Fino al luglio del 1982, i

CDC registrarono tre casi e lanciarono un avvertimento discreto nella sua formulazione ma carico di oscuri presagi²⁹. Nel 1983, si conoscevano già 21 casi americani e 8 europei³⁰.

Sebbene non si disponesse di inattaccabili prove scientifiche, gli indizi della contaminazione dei concentrati del sangue erano talmente forti che si sarebbe dovuto reagire immediatamente, prendendo subito delle misure di sicurezza, e rimpiazzando al massimo, in particolare, il ricorso ai concentrati con l'utilizzazione di crioprecipitati semplici. Jane Desforges lo proclamò in un articolo clamoroso, pubblicato il 13 gennaio 1983 sul «New England Journal of Medicine». Secondo lei, «la prevenzione delle complicazioni dovute al trattamento attualmente in uso avrebbe dovuto passare avanti alla prevenzione delle complicazioni dovute all'emofilia stessa»³¹.

Tuttavia, sul momento, questo grido d'allarme non fu seguito da effetti immediati. Un editoriale del «Lancet» (fascicolo del 2 aprile 1983) riflette le reticenze del corpo medico. La conclusione è contemporaneamente giusta in teoria e profondamente sbagliata sul piano pratico: «I legami (tra la contaminazione dei fattori del sangue e l'AIDS) suggeriti dagli americani devono essere considerati come non dimostrati»³². Questo discorso permetteva alle banche del sangue di sentirsi la coscienza a posto, ed esse, imperturbabili, continuarono la vendita dei loro prodotti. Le ricerche sperimentali sulla sterilizzazione dei derivati del sangue mediante il calore e le radiazioni si scontravano col fatto che, in quel momento, non si disponeva di un modello animale adeguato e che ancora non si conosceva il virus responsabile.

La percentuale di emofilici contaminati crebbe in modo spaventoso tra il 1984 e il 1985. Ci si rese conto di questa situazione grazie al *dépistage* sierologico che cominciava proprio in quegli anni. I primi studi sierologici in serie mostrarono che, nel 1984, la percentuale di emofilici sieropositivi arrivava a 33 in Inghilterra, 64 in Danimarca e a più di 70 negli Stati Uniti³³. In New England, il 53% dei 34 sieri di emofilici raccolti nel 1983 era sieropositivo; l'anno dopo, 15 dei 16 sieri analizzati testimoniavano già dell'infezione da AIDS (94%)³⁴. In California, si superava al tempo l'85%, e la maggior parte delle sier conversionsi si era prodotta tra il 1983 e il 1984³⁵.

In Francia, l'infezione degli emofilici cominciò nel 1981; la drammatica escalation ebbe luogo tra il 1983 e il 1984. Christine Rouzioux, Françoise Brun-Vézinet e i loro colleghi esaminarono nel 1985 il sangue di tre serie di pazienti: 1) fra 128 emofilici,

trattati regolarmente in un centro parigino con delle notevoli quantità di fattori VIII e IX, la percentuale di sieropositivi raggiungeva circa il 59%; 2) tra 58 emofilici, trattati occasionalmente in un altro centro parigino con quantità ridotte dei derivati del sangue, vi era circa il 10% di risultati sieropositivi; 3) su 59 emofilici belgi, trattati con fattori del sangue di fabbricazione locale, la sieropositività era abbastanza bassa, sotto il 4%. Esistevano ancora dei vecchi campioni di sangue. Per 50 pazienti del primo gruppo, si disponeva dei prelievi datati 1981-1982: 15 erano positivi nel 1981; tre lo divennero tra il 1981 e il 1982³⁶. Durante un altro *dépistage* retrospettivo del sangue di emofilici in Francia, Dominique Mathez, Jacques Leibowitch e i loro collaboratori trovarono che nessuno degli 8 sieri del 1981 era sieropositivo; quelli del 1982 lo diventavano in una proporzione già inquietante (il 18% dei 33 campioni) e quelli del 1983 lo erano ormai in preponderanza (55% dei 49 campioni)³⁷.

Secondo un'inchiesta condotta nel febbraio 1986 dal Centro nazionale (francese) di trasfusione del sangue, su duemila emofilici residenti in Francia (quasi la metà del totale stimato di questi pazienti), la prevalenza dei sieropositivi era del 50,5% (51 per l'emofilia A e 46 per l'emofilia B). La ripartizione geografica della prevalenza non era uniforme: 71% a Parigi; 60% nel Sud e 16% nel Nord. Dopo il 1980, i pazienti francesi affetti da emofilia A si curavano con prodotti nazionali (80%) o con prodotti stranieri (20%), mentre gli emofilici del tipo B utilizzavano solamente derivati del sangue preparati in Francia³⁸.

Il plasma di origine americana era più pericoloso del plasma raccolto in Europa. Tuttavia, la maggior parte dei produttori europei di concentrati del sangue utilizzava, almeno in parte, plasma comprato dalle banche del sangue americano. Il commercio internazionale del plasma che serve alla preparazione dei derivati del sangue e dei fattori già confezionati è peraltro responsabile della disseminazione dell'AIDS nel mondo intero. Negli Stati Uniti, l'AIDS penetrò per questa via in Ohio, in Colorado e in Alabama³⁹; diversi casi giapponesi avevano questa origine; in Europa, il virus dell'AIDS raggiunse, per mezzo dei derivati del sangue, la Spagna, la Grecia e, parallelamente alla via omosessuale, l'Italia⁴⁰.

Benché il pericolo dei derivati del sangue sia stato segnalato all'inizio del 1983, e pienamente riconosciuto dopo i test effettuati nel 1984, si dovette attendere il 1985 perché si cominciasse veramente a limitare i danni. Fin dalla fine del 1983 si sapeva che

concentrati antiemofilici riscaldati a più di 60° per molti giorni perdono il potere di trasmettere l'AIDS pur conservando la loro attività coagulante. Certo, ci voleva tempo per stabilire l'affidabilità delle diverse varianti di questo procedimento. Nel 1984, i CDC raccomandarono i prodotti riscaldati, ma i pareri degli specialisti divergevano. I produttori si trovarono di fronte ai problemi economici posti dall'esistenza di vecchi stock e dal costo delle nuove tecniche. Negli Stati Uniti, questa produzione era nelle mani di capitali privati, sottoposta quindi alle leggi del mercato e della concorrenza; in Francia, era monopolizzata da una fondazione nazionale, senza fini di lucro ma in balia delle lentezze della burocrazia. Davanti alla sfida che pose loro l'AIDS, i due sistemi reagirono in modo molto poco soddisfacente, con negligenze e ritardi che, a cose fatte, sembrano oggi scandalosi. Gli anni tra il 1983 e il 1985 furono tragici per gli emofilici. Il pericolo era noto ma non evitato, e i dati statistici che abbiamo citato lo dimostrano a sufficienza. La maggior parte dei vecchi stock di derivati del sangue non vennero ritirati dalla circolazione. Certe banche continuarono a distribuirli fino alla fine del 1985. In Francia, ad esempio, il ministero della Sanità decretò nel luglio 1985 che a partire da ottobre i prodotti non riscaldati non sarebbero più stati rimborsati. Non ci si sarebbe comportati altrimenti se si fosse voluto incitare al consumo intenso dei vecchi stock durante i tre mesi estivo-autunnali. A partire dall'inizio del 1985, la Francia importava prodotti riscaldati; eppure, diversi centri regionali distribuivano partite pericolose ancora nell'ottobre del 1985, a volte persino agli inizi del 1986⁴¹.

Questa via di comunicazione è oggi interrotta, ma la tragedia continua per coloro che sono stati già contagiati. Paradossalmente, i concentrati prodotti a partire da numerosi donatori presentano adesso meno rischi della trasfusione di sangue proveniente da un solo donatore.

Si stima che, attualmente, un terzo degli emofilici europei e tre quarti degli emofilici americani siano sieropositivi. In Francia, il loro numero supera la metà. La situazione parigina corrisponde a quella degli USA. Solo il 2% di questi pazienti ha fino a questo momento sviluppato l'AIDS conclamato. È quindi probabile che ciò sia da imputare al fatto che negli emofilici il periodo di latenza è insolitamente lungo oppure al fatto che essi possiedono un fattore di protezione ancora sconosciuto⁴².

Gli emofilici sieropositivi possono trasmettere il virus ai loro partner sessuali. Circa il 7-10% delle loro compagne subisce la

sieroconversione. È una cifra tragicamente elevata, che contribuisce a diffondere il germe fuori dalla via medica e da quella omosessuale. Allo stesso tempo, però, si tratta di una percentuale relativamente ridotta, che mostra la debole efficacia epidemiologica della via eterosessuale (a meno che, attualmente, non ci sia sbalzi sul numero delle persone che possono venir contagiate senza subire la sierconversione).

La puntura sostituisce la somministrazione orale e l'inalazione

Tra i fattori che hanno facilitato l'espansione mondiale dell'AIDS un posto di non secondaria importanza va alla tossicodipendenza. Sebbene l'uso delle sostanze euforizzanti risalga a molto tempo fa, le sue modalità hanno subito una radicale modificazione a partire dalla metà del nostro secolo. Nessuna civiltà ha potuto fare a meno del ricorso agli stupefacenti, ma in passato questi venivano bevuti, mangiati, masticati, fiutati o fumati. Non è da molto che si usano le iniezioni per accedere ai paradisi artificiali.

La siringa e l'ago cavo per iniezioni di farmaci erano conosciuti fin dal Seicento, ma la fabbricazione del primo modello adeguato ad opera del medico francese Charles Pravaz risale soltanto al 1853. Il suo uso terapeutico comincia a diffondersi all'inizio del secolo successivo, per poi banalizzarsi soltanto dopo la Seconda guerra mondiale. Le iniezioni di medicinali furono a tutta prima sottocutanee, poi intramuscolari e, infine, sempre più spesso, anche endovenose. Quest'ultima forma di somministrazione di un medicinale si è realmente affermata soltanto dopo l'eclatante successo della cura della sifilide mediante il Salvarsan (Paul Ehrlich e Sachachiro Hata, 1910).

Il rischio di trasmissione di una malattia infettiva mediante una puntura terapeutica era trascurabile, poiché l'introduzione di questa tecnica era andata di pari passo con la messa a punto di buoni metodi di sterilizzazione del materiale utilizzato. Il virus dell'AIDS, ad esempio, è facilmente distrutto dai normali procedimenti di sterilizzazione degli strumenti e il generalizzarsi della terapia che pone una sostanza a diretto contatto col sangue non rischiava di contribuire alla sua disseminazione.

Tuttavia, questo stato di cose cambiò a partire dalla metà del nostro secolo, e la siringa divenne bruscamente un pericoloso vei-

colo di germi patogeni, non a causa del suo uso medico convenzionale e ben controllato, ma perché il suo impiego era debordato nel campo dei tossicodipendenti nei paesi ricchi e dei guaritori in quelli poveri. Il progresso tecnologico ha giocato in questa occasione un brutto tiro davvero inatteso. All'inizio degli anni settanta si sono rimpiazzate le siringhe in vetro e metallo, facilmente sterilizzabili, con siringhe cosiddette «usa e getta», in plastica. Sono stati i procedimenti preventivi relativamente semplici di una volta ad essere gettati nel dimenticatoio, mentre i tossicodipendenti e i guaritori dei poveracci resistono raramente alla tentazione di riutilizzare un materiale che è loro prezioso, anzi indispensabile.

In diversi paesi industrializzati, la vendita delle siringhe e degli aghi per uso medico fu sottoposta a restrizioni. Se è difficile dire in che misura queste disposizioni abbiano raggiunto il loro scopo, frenando la diffusione delle droghe «pesanti», nessun dubbio sussiste sul loro effetto nefasto sulla riutilizzazione sistematica delle siringhe stesse e, di conseguenza, sulla diffusione dell'AIDS.

Il principale stupefacente utilizzato negli Stati Uniti e in Europa occidentale per via endovenosa è l'eroina. Benché questa sostanza sia nota da più di un secolo (fu ottenuta nel 1874 con l'acetilazione della morfina), il suo abuso restò molto limitato per un centinaio d'anni. Negli anni cinquanta, si constatò il primo caso di decesso in seguito a overdose, e verso la fine degli anni sessanta l'eroinomania conobbe uno sviluppo senza precedenti⁴³. Tra il 1965 e il 1975, una forma nuova di tossicodipendenza giovanile apparve nelle grandi città americane ed europee: dopo gli hippies, che cercavano l'evasione, il «trip», nel fumo della marijuana e nelle gocce allucinogene dell'LSD, vennero gli «junkies», gli adepti delle droghe pesanti, che si «bucano», cioè si iniettano le droghe direttamente nel sangue per ottenere lo stordimento, il «flash».

Diversi fattori si alleano per esporre alle devastazioni dell'AIDS gli eroinomani e gli altri consumatori di droghe somministrate per via endovenosa: in particolare le iniezioni pluriquotidiane, la vita di gruppo, lo scambio delle siringhe e degli aghi, l'assenza di igiene personale, la promiscuità, la prostituzione omosessuale e eterosessuale, l'intossicazione cronica, l'indebolimento generale dell'organismo e, per finire, lo sprezzo del pericolo. Avendo un urgente bisogno di soldi per procurarsi la droga, ed essendo raramente in grado di svolgere un lavoro regolare sufficientemente remunerato, i tossicodipendenti si danno spesso alla prostituzio-

ne, e, nei paesi in cui ciò è permesso, vendono il sangue. Tutte queste circostanze hanno avuto gravi conseguenze e facilitato l'espansione dell'AIDS⁴⁴.

La prostituzione dei tossicodipendenti bisessuali fu in molti paesi una delle vie attraverso le quali il virus passò dai circuiti omosessuali al resto della popolazione. In certe regioni, ad esempio sulla Costa Azzurra, a Milano o a Roma, i gruppi di drogati costituiscono dei focolai di infezione più pericolosi delle comunità omosessuali⁴⁵.

In America, la vampata di AIDS nell'ambiente dei tossicodipendenti inizia verso il 1982; in Europa la boa si situa verso la fine del 1984. Nell'ottobre di quest'anno, gli eroinomani rappresentavano il 2% di tutti i casi di AIDS censiti in tre paesi europei; nel settembre 1985, diventano l'8% dei casi riferiti a nove paesi⁴⁶. In Italia, ad esempio, nel 1984 vi erano soltanto 11 tossicodipendenti che avevano sviluppato l'AIDS conclamato; l'anno dopo erano già 87, poi più di 250 nel 1986, e 639 nel 1987. Più della metà degli eroinomani americani, francesi e italiani sono oggi sieropositivi (più del 70% a New York, a Parigi o a Nizza). Il loro numero raddoppia ogni sei mesi, cioè molto più rapidamente di quello della popolazione in generale.

A differenza degli omosessuali, molto attenti all'informazione, i tossicodipendenti sono refrattari alle campagne di educazione medica. Il loro problema fondamentale è di ordine psicologico. Come dice giustamente uno psichiatra parigino: «Bucandosi, essi giocano già con la loro vita: se ne infischiano di quella degli altri»⁴⁷. Molto spesso, l'atto di drogarsi non è che la realizzazione di un desiderio di autodistruzione. E a questo si aggiunge l'azione dello stupefacente sul sistema nervoso centrale, facendo della vittima noncurante un vero e proprio rappresentante di morte.

La liberalizzazione dei costumi

Secondo Anthony Pinching, un immunologo di Londra, quello che «inizialmente ci fece prendere l'AIDS per una malattia degli omosessuali non era che un incidente della storia sociale»⁴⁸. Vi è del vero e del falso in questa dichiarazione. È vero, come spiega il medico nel seguito dell'intervista, che l'epidemia era scoppiata tra gli omosessuali americani non perché essi peccassero «contro natura», ma perché, in quanto gruppo, erano più inclini alla pro-

miscuità degli eterosessuali. Ma mi sembra sbagliato da un punto di vista metodologico considerare questi eventi un puro caso, il risultato fortuito di un «gioco delle probabilità». Gli omosessuali americani hanno realizzato delle condizioni che, superando una soglia critica, hanno reso possibile l'epidemia. Essi costituirono una sorta di «brodo di coltura» che permise lo sviluppo dei ceppi virulenti dell'HIV.

Nell'Ottocento e agli inizi del Novecento, l'omosessualità era socialmente repressa nella maggior parte dei paesi del mondo. Il famoso rapporto Kinsey mostra perfettamente che nel 1948 essa era ancora mal tollerata dalla società americana. Intorno alla metà degli anni sessanta, prese però l'avvio negli Stati Uniti un mutamento profondo di mentalità che si tradusse in una sorta di «rivoluzione sessuale». Questo fenomeno si affermò, diventando predominante nel corso degli anni settanta. La liberalizzazione generale dei costumi e la contraccezione favorirono la precocità dei rapporti sessuali fra gli adolescenti, la molteplicità e lo scambio dei partner. Nella scia delle lotte sociali per i diritti civili, gli omosessuali cominciarono ad organizzarsi e divennero poi un importante fattore della vita politica americana.

La rivolta dello *Stonewall*, il bar specializzato di New York nel quale, nell'estate del 1969, i clienti si barricarono per impedire un'irruzione della polizia, segnò l'entrata in massa degli omosessuali sulla scena sociale. Fu la loro presa della Bastiglia. Negli anni settanta, una straordinaria proliferazione di associazioni, club, bar, discoteche, «bathhouses», «sex shop», agenzie di viaggio e giornali di annunci riservati ai gay permise loro di «esplosione» e di generalizzare un nuovo comportamento erotico, senza paragone con attività equivalenti del passato. La prima cittadella della nuova libertà fu New York, ma ben presto le due grandi città della California presero il sopravvento. Si assistette ad una nuova corsa all'oro: tra il 1969 e il 1973, almeno 9.000 omosessuali arrivarono a San Francisco, seguiti, tra il 1974 e il 1978, da altri 20.000. Ogni anno, tra il 1979 e il 1982, circa 5.000 nuovi omosessuali andarono a vivere in questa città. Si calcola che nel 1982 a San Francisco vi fossero circa 98.000 omosessuali, la metà dei quali abitavano una zona ben delimitata del centro⁴⁹.

Mai in tutta la storia dell'umanità si era realizzata una tale concentrazione di omosessuali, né una simile promiscuità. La ricerca del piacere fisico e la molteplicità dei partner erano considerate espressioni fondamentali della libertà individuale. I luoghi d'incontro permettevano a quelli che lo desideravano di avere

rapporti sessuali con molteplici partner anonimi in una sola giornata, svolgendo sia il ruolo attivo che quello passivo. Il nuovo *savoir vivre* esige la promiscuità, anche da coloro che avevano uno stretto un rapporto di coppia. Secondo le inchieste, la maggior parte degli omosessuali americani che vivevano in una grande città avevano alcune decine di partner all'anno; le medie di 80-100 partner annuali non erano rare e alcuni di loro arrivavano persino ad averne diverse centinaia. Circa il 10% degli omosessuali intervistati aveva avuto nella sua vita relazioni sessuali con più di 500 persone. Sul piano medico, il risultato quasi immediato fu l'aumento delle malattie trasmesse per via sessuale di tipo cosiddetto classico (in particolare sifilide e blenorragia), di certe virulenti (epatite, herpes, infezione da citomegalovirus) e di parassitosi intestinali (amebiasi e altre). Dermatosi una volta relativamente rare e diarree croniche divennero il pane quotidiano degli omosessuali. L'escalation di queste malattie precedette lo sbocciare dell'AIDS e mostra già fino a che punto la situazione epidemiologica fosse diventata esplosiva. Nel quartiere di Castro a San Francisco e a Greenwich Village, a New York, la progressione dell'AIDS tra il 1981 e il 1982 fu catastrofica, senza paragone con quello che succedeva nel resto del mondo occidentale⁵⁰. Fu nei ranghi serrati degli omosessuali americani che il virus dell'AIDS superò il «punto di non-ritorno» della sua espansione epidemica.

Il medico francese Jean-Paul Escande così caratterizza questa situazione storica: «L'AIDS non è una vendetta del cielo, ma il suo avvento dimostra che, quando una comunità modifica profondamente le sue abitudini di vita, immancabilmente sopravviene un certo numero di malattie; gli eccessi della liberalizzazione sessuale fra gli omosessuali sono probabilmente responsabili di modificazioni biologiche che hanno favorito lo sviluppo dell'AIDS... L'AIDS si diffonde perché sono stati trasgrediti non certi tabù sessuali, ma certe regole e modi di vita che avevano fino ad allora contribuito a stabilire un relativo equilibrio biologico»⁵¹.

Numerosi omosessuali americani avevano vasti interessi culturali, legami di amicizia nel mondo intero e mezzi per viaggiare e per offrire ospitalità a degli stranieri. Attraverso di loro, il virus dell'AIDS penetrò probabilmente ad Haiti, e sicuramente in Europa occidentale e in Australia.

Gli omosessuali europei hanno seguito l'esempio degli americani, ma senza formare una sotto-popolazione così omoge-

nea⁵². Circa il 25% degli omosessuali francesi conduce una vita «di coppia aperta caratterizzata da forte promiscuità» che corrisponde al profilo americano. Il germe dell'AIDS fu introdotto in Francia a più riprese, in provenienza sia dall'Africa che dagli Stati Uniti, ma l'epidemia che cominciò a infuriare tra gli omosessuali parigini ebbe chiaramente la sua origine nel virus della comunità omosessuale newyorchese.

Se gli omosessuali costituirono l'«ambiente nutritivo» ideale nel quale, come in un'esperienza di laboratorio, il virus sbocciò nella fase critica, quest'ultimo si propagò anche, in un secondo tempo, tra gli eterosessuali. Due fattori lo aiutarono. L'aumento del numero medio di partner sessuali e, pare, il ricorso più frequente al coito anale. Ai nostri giorni, un quarto delle donne americane praticano occasionalmente la sodomia, e circa il 10% di esse vi è dedita regolarmente. Secondo le inchieste, in Francia questa abitudine sarebbe meno diffusa, ma va notato che essa è nettamente più frequente fra le donne giovani⁵³.

15.

IL FOCOLAIO AFRICANO

Ex Africa semper aliquid novi.

PLINIO IL VECCHIO, naturalista

Quando, nel novembre del 1985, si tenne a Bruxelles il congresso internazionale sull'AIDS in Africa, l'Organizzazione Mondiale della Sanità era informata solo dell'esistenza di un numero insignificante di africani colpiti dalla malattia. I medici belgi e francesi insistevano sul fatto che invece si era in presenza di una vera e propria epidemia di AIDS sul continente nero; i rappresentanti dei paesi coinvolti se ne ebbero male e vollero negare il flagello, o almeno tentarono di nascondere sotto un velo pietoso. La reazione degli africani era comprensibile: li si metteva sul banco degli accusati, assieme agli omosessuali; si fantasticava sul disordine dei loro comportamenti amorosi; si nuoceva al turismo in Africa e si diffidava dei neri in Europa. Ma la reale gravità del pericolo modificò questo riflesso iniziale di negazione quasi magica dei fatti epidemiologici. Oggi, gli abitanti dell'Africa equatoriale chiedono disperatamente aiuto perché, secondo ogni evidenza, le forze vive di questi giovani Stati sono colpite e una crisi demografica ed economica li minaccia.

Tre schemi epidemiologici

L'AIDS è oggi una malattia pandemica. I suoi germi sono ormai diffusi su tutti i continenti, provocano devastazioni in diversi paesi e si insinuano poco a poco in nuove zone. Tuttavia, non si propagano dappertutto secondo le stesse modalità epidemiologiche. Si distinguono tre schemi o modelli fondamentali¹.

Il primo schema caratterizza l'epidemiologia dell'AIDS negli Stati Uniti, in Canada, in Europa occidentale e in certe zone ur-

bane dell'America latina. L'epidemia comincia tra gli omosessuali per raggiungere in seguito gli eterosessuali e infuriare tra i tossicodipendenti. In certe aree geografiche, le vie di trasmissione predominanti sono ancora i rapporti omosessuali e lo scambio delle siringhe, ma i rapporti eterosessuali e la trasmissione perinatale aumentano costantemente la loro importanza relativa. Gli uomini sono colpiti più spesso delle donne.

Nei paesi africani, l'espansione dell'AIDS si compie secondo uno schema diverso. La trasmissione eterosessuale vi è fin dall'inizio predominante e le donne sono contagiate nella stessa misura degli uomini. Le prostitute svolgono un ruolo importante nella diffusione del virus. Il numero crescente di bambini che nascono contaminati pone un grave problema medico e rappresenta una terribile minaccia demografica².

All'inizio, sembrava che questo secondo schema si applicasse soltanto all'Africa equatoriale, ma la situazione nei Caraibi e in certe zone dell'America latina tende ad avvicinarsi sempre di più. Le differenze tra i due schemi sono determinate da fattori sociali (promiscuità, pessime condizioni igieniche, molteplicità di infezioni varie, sollecitazione costante del sistema immunitario e denutrizione). È così che, ad esempio, in una zona molto povera degli Stati Uniti, a Belle-Glade in Florida, l'epidemia di AIDS si compie seguendo il modello «africano»³.

Il terzo schema rende conto della particolare situazione in Europa orientale, in Australia, in Oceania e soprattutto in certi paesi asiatici. La malattia, in queste zone, è particolarmente rara. Essa colpisce gli adepti della molteplicità dei partner, omosessuali quanto eterosessuali. La prevalenza è bassa anche tra le prostitute.

Il primo e il terzo schema tendono a prendere la forma del secondo, da cui l'impressione che l'Africa sia in anticipo rispetto alla situazione nel resto del mondo.

L'espansione dell'AIDS in Africa equatoriale

In seguito alle osservazioni compiute a Parigi e a Bruxelles su malati provenienti dall'Africa, si sospettò prima, e si scoprì poi sul campo, nel 1983-1984, nel cuore del continente, un focolaio epidemico di AIDS. Il suo centro è situato nella parte occidentale dello Zaire e in Ruanda. L'infezione da HIV-1 si irradia a partire

da questa zona centrale e colpisce gravemente il Congo-Brazzaville, il Ruanda, il Burundi, l'Uganda, la Tanzania, la Repubblica Centrafricana, la parte occidentale del Kenya, lo Zambia, il Malawi e la Nigeria⁴.

Benché in Africa l'HIV-1 esista molto probabilmente da parecchio tempo, le sue manifestazioni sono state relativamente discrete, limitate a dei casi sporadici e forse a una o più zone ristrette di endemia invisibile. Per l'Africa, così come per gli altri continenti, l'AIDS epidemico è un avvenimento recente. Retrospectivamente, si può subodorare l'inizio della vampata attuale nella moltiplicazione di casi di sarcoma di Kaposi aggressivo in Africa equatoriale a partire dalla metà del nostro secolo, e soprattutto nella presenza, intorno agli inizi degli anni sessanta, di sarcomi di Kaposi molto maligni e accompagnati da meningiti e da polmoniti mortali fra operai stagionali che scendevano dalle regioni centrali fino in Sudafrica⁵.

A partire dal 1975 circa, vengono osservate a Kinshasa (Zaire) diarree resistenti alla cura, accompagnate da una notevole perdita di peso⁶; poi, verso il 1981, si nota un aumento spettacolare dei casi di meningite criptococcica⁷. All'inizio degli anni ottanta, in Zambia, ci si accorse anche della comparsa di una forma nuova del sarcoma di Kaposi⁸ e, a Kigala (Ruanda), della moltiplicazione dei casi gravi di candidosi orale e esofagea⁹. La forma aggressiva del sarcoma di Kaposi e un'enteropatia da AIDS sono riconosciute in Uganda a partire dall'autunno del 1982¹⁰. È in questo periodo che cresce anche il numero dei malati africani colpiti dall'AIDS che cercano aiuto medico in Europa. Se è possibile che, fino agli anni ottanta, il contagio sia rimasto confinato fra gli abitanti poveri delle regioni rurali, è certo che, a partire da questa data, esso si sia diffuso anche fra gli abitanti più ricchi delle grandi città.

Nel luglio del 1984, un centro di sorveglianza internazionale dell'AIDS venne istituito a Kinshasa. Verso la fine del 1986, la verità sulla situazione africana viene alla luce: si tratta di un incendio epidemico senza precedenti. L'OMS fornisce una nuova definizione dell'AIDS in Africa, adattata alle particolarità della malattia su questo continente. Si cominciano a proporre cifre fondate su sondaggi seri. All'inizio del 1987, si valuta il numero di morti in tutta l'Africa intorno ai 5.000 e si parla di due o tre milioni di sieropositivi. La situazione è giudicata estremamente allarmante, poiché la rapidità con cui il virus si diffonde è ancora più impressionante del numero delle persone già contaminate¹¹.

In effetti, in certe regioni dell'Africa equatoriale la sieroprevalenza della popolazione generale è passata in qualche anno dall'1-2% al 10 e anche al 20%¹². Gli scherzi sulla *Syndrome Imaginaire pour Décourager les Amoureux* (SIDA, la «sindrome immaginaria per scoraggiare gli innamorati») non bastano più a esorcizzare la paura collettiva. Non si sa come fermare la progressione della malattia. Gli zairesi sperano che il vaccino di Daniel Zagury, sperimentato nel loro paese, sia efficace, e soprattutto che un farmaco, l'MM 1, messo a punto da uno di loro, Zirimwabagabo Lurhuma, *agrégé* della Facoltà di Medicina di Lovanio, abbia più successo dei rimedi dei bianchi.

Le differenze tra i quadri clinici dell'AIDS osservati normalmente in Africa e quelli che si vedono di solito in Europa e negli Stati Uniti non si spiegano con la differenza tra i ceppi di HIV-1 ma con le particolarità del clima, delle condizioni di vita e, soprattutto, con l'esposizione a diversi germi opportunistici. Tra i malati di AIDS dell'Africa orientale, la polmonite interstiziale plasmocitaria è relativamente rara; in compenso, essi soffrono ancor più degli americani o degli europei di meningite criptococcica, di candidosi esofagea, di corioretinite da citomegalovirus, di ulcerazioni erpetiche, di amibiasi e di salmonellosi¹³. La malaria, la tubercolosi e parassitosi più diverse inducono fra gli africani una carica antigenica che modula in modo particolare la storia naturale dell'infezione da HIV¹⁴.

L'epidemia dovuta all'HIV-2

Una seconda epidemia di AIDS infuria in Africa, indipendente dalla prima in quanto provocata da un germe diverso. La sua sede primaria è la punta più occidentale dell'Africa subsahariana, comprendente il Senegal, il Gambia, le isole di Capo Verde, e soprattutto la Repubblica di Guinea-Bissau, da dove si propaga verso la Costa d'Avorio, il Mali e la Repubblica Centrafricana¹⁵. La malattia fu riconosciuta a partire dal 1981 in cittadini di questi paesi venuti a farsi curare in Portogallo e in Francia, ma la sua particolare natura e l'estensione del suo focolaio primario furono precisate solo con molto ritardo. Fu soltanto dopo l'isolamento, realizzato alla fine del 1985, del virus HIV-2 che si è potuto disporre dei test sierologici e intraprendere così degli studi epidemiologici sistematici¹⁶.

In certi pazienti sieropositivi agli anticorpi anti-HIV-2 e curati all'ospedale Claude Bernard di Parigi, l'infezione risaliva all'inizio degli anni settanta¹⁷. Probabilmente, il virus esisteva da lunga data nei possedimenti portoghesi in Africa occidentale, ma si manifestava a basso rumore e su un territorio limitato. La sua espansione epidemica fu aiutata, se non avviata, dall'incrocio delle popolazioni e dai disordini dovuti alla lotta per l'indipendenza che, tra il 1966 e il 1975, sconvolsero il modo di vivere nella Guinea portoghese. Bisogna ricordare che si tratta di uno dei dieci paesi più poveri del mondo.

Secondo Venâncio Furtado, direttore generale dei servizi sanitari in Guinea-Bissau, l'AIDS è, in questo paese, «una vecchia malattia con un nome nuovo». Da secoli, la gente vi moriva di diarree ribelli e di tisi galoppante. Tuttavia, verso il 1978-1979, si notò all'*Hospital Simão Mendes* a Bissau un'anormale moltiplicazione di casi gravissimi di deperimento irreversibile con diarrea cronica e complicazioni polmonari. Molti di questi malati vennero allora inviati a Lisbona, dove Wanda Canas-Ferreira e altri medici dell'ospedale Egas Moniz diagnosticarono, a partire dal 1981, l'AIDS¹⁸.

L'infezione da HIV-2 evolve più lentamente dell'infezione da HIV-1. La sopravvivenza è più lunga, la frequenza del linfoma non-Hodgkin più elevata¹⁹. La trasmissione dell'HIV-2 si compie prevalentemente mediante le relazioni eterosessuali e il sangue.

La situazione epidemiologica nella Repubblica Centrafricana e nella Repubblica della Costa d'Avorio è particolarmente istruttiva sul fatto che due epidemie, dovute a due virus differenti, vi si incrociano e vi si sovrappongono. Nel primo di questi due Stati, l'HIV-1 è predominante; la sua presenza precedente rispetto all'HIV-2 non sembra aver ostacolato l'introduzione e l'espansione di quest'ultimo²⁰. In Costa d'Avorio, la sieroprevalenza è all'incirca la stessa per i due tipi di infezione: circa l'1% del totale della popolazione (1987)²¹. L'infezione da uno dei due virus non protegge contro l'infezione dall'altro. L'HIV-1 e l'HIV-2 sembrano agire in sinergia e non in concorrenza, sia a livello della popolazione che a livello degli individui. L'infezione combinata è particolarmente grave; i due virus potenziano reciprocamente i loro effetti citopatogeni²².

Secondo il *dépistage* sierologico realizzato nel 1985 da Francis Barin e Souleyman M'Boup, la maggior parte delle prostitute di Dakar erano infettate, nel 1985, da un virus che più tardi verrà identificato come HIV-2. Nessuna delle prostitute senegalesi sie-

ropositive presentava disturbi di salute collegati all'infezione da HIV²³. Questo significa o che esiste un ceppo molto poco virulento dell'HIV-2, oppure che i senegalesi possiedono una resistenza particolare nei confronti di questo germe, oppure, ancora, che l'introduzione di questo virus nell'ambiente di Dakar è molto recente, e che gli effetti patogeni non hanno ancora avuto il tempo di manifestarsi.

Gli sconvolgimenti sociali

I movimenti delle popolazioni e il cambiamento di certi costumi ancestrali sono le cause principali dell'epidemia di AIDS in Africa. Lo sono certamente della sua espansione folgorante e forse anche del suo sbocciare.

Secondo un testimone oculare dei recenti sconvolgimenti, Alex Shoumatoff, giornalista del «New Yorker», l'Africa «subisce una distruzione biologica e culturale su scala mai vista prima dovuta alla sovrappopolazione e all'arrivo degli accessori della vita moderna»²⁴.

Verso la metà del secolo, una brusca decolonizzazione ha aggiunto nuovi traumi sociali alle vecchie piaghe della colonizzazione. Dall'inizio degli anni sessanta, conflitti armati hanno scosso l'Africa equatoriale, sradicato le popolazioni e rotto le antiche strutture sociali. L'incredibile comportamento di un Idi Amin Dada, o di uno Tschombé e di altri dittatori sanguinari illustrano la difficoltà di trapiantare le moderne istituzioni occidentali sul precedente terreno tribale. Gli Stati particolarmente colpiti dalle guerre e dai sommovimenti sociali sono l'ex Congo belga e l'Uganda, cioè proprio i paesi in cui oggi infuria l'epidemia di AIDS.

Alla vigilia di questa epidemia, due tipi di spostamenti umani di un'ampiezza senza precedenti ebbero luogo in Africa: l'afflusso dall'esterno e l'incrocio interno delle popolazioni, con la concentrazione in agglomerati urbani. Dall'esterno sono venuti sia turisti che militari. Questi ultimi sono intervenuti in massa come corpi di spedizione, come mercenari o come sedicenti consiglieri tecnici. Gli africani li accusano di aver introdotto nei loro paesi le pratiche omosessuali, tradizionalmente coperte dall'obbrobrio.

Malgrado le convulsioni che scuotono i nuovi regimi, il turismo internazionale conosce una crescita esponenziale: nell'ultimo quarto di secolo l'Africa equatoriale è stata visitata da un nu-

mero di stranieri superiore al numero di coloro che l'hanno visitata in tutta la storia precedente. Nel 1974, l'incontro di boxe Mohammed Ali - Foreman attirò a Kinshasa 25.000 «supporter» americani. La serie televisiva *Radici* provocò le visite sentimentali di migliaia di neri d'America. Le agenzie di viaggio assicurano un continuo andirivieni di turisti, alcuni dei quali molto interessati alla prostituzione locale²⁵.

La corsa alle città caratterizza i movimenti interni delle popolazioni africane. All'inizio del secolo, Kinshasa (capitale del Congo belga chiamata Léopoldville fino al 1966) aveva circa 10.000 abitanti; nel 1960, al momento del raggiungimento dell'indipendenza, il numero dei suoi abitanti raggiungeva le 400.000 unità; all'inizio degli anni ottanta, la vecchia città dall'aspetto coloniale prendeva la forma di un enorme agglomerato urbano, con una popolazione ufficialmente stimata intorno ai due milioni e mezzo di abitanti, diventati oggi quasi quattro milioni.

Non è un caso se Kinshasa, Mombasa, Nairobi, Kigala, Kampala, Bangui, Lusaka, queste megalopoli del Terzo Mondo, dove regna la povertà, accompagnata dall'inevitabile corollario delle spaventose condizioni igieniche, siano oggi dei veri e propri vivai del virus dell'AIDS.

Nella diffusione dell'AIDS in Africa, omosessualità, tossicodipendenza e emofilia non hanno praticamente svolto nessun ruolo. La trasfusione non ha avuto che un'influenza minore, almeno all'inizio. Le due vie principali furono le relazioni eterosessuali e l'uso medico e paramedico delle siringhe. Una fortissima promiscuità è il solo fattore che gli eterosessuali africani hanno in comune con quegli omosessuali attraverso i quali ebbe origine l'epidemia di AIDS in America.

Nelle città africane, la sovrappopolazione va di pari passo con la sovracopulazione. La prostituzione vi conosce uno straordinario sviluppo e il sistema dei «partner liberi» sostituisce la tradizionale poligamia. Da tempo memorabile, la più grande elasticità regnava nei costumi sessuali degli africani. Le unioni durature costituivano l'eccezione, e sia l'uomo che la donna avevano nel corso della loro vita rapporti con più partner²⁶. Tuttavia, la vita sessuale era regolata in modo tale che, pur non corrispondendo alla morale cristiana, era lo stesso piuttosto vincolante, e limitava considerevolmente la trasmissione dei germi patogeni per via genitale (proibizione della prostituzione, paura dell'influenza nefasta degli stranieri, ecc.). Liberati dal giogo imposto dalle tradizioni dei piccoli gruppi rurali, gli abitanti degli ag-

glomerati urbani si diedero a cuor leggero a giochi amorosi piuttosto complessi. La prostituzione urbana, e più ancora l'emergere di nuove categorie, quali quelle delle «donne libere» e degli uomini maturi celibi, favorirono la molteplicità degli scambi²⁷. Il virus HIV trovò in questa nuova situazione sociologica un ambiente propizio alla sua propagazione. D'altronde, è molto istruttivo a questo proposito notare che, proprio come tra gli omosessuali americani, l'epidemia di AIDS fu preceduta da una vampata di altre malattie trasmesse per via sessuale.

Prendiamo a titolo d'esempio Kinshasa, la cui situazione epidemiologica è relativamente ben conosciuta grazie ad un programma internazionale di sorveglianza²⁸. La sifilide, la blenorragia, le ulcerazioni erpetiche e le micosi genitali sono in aumento a partire dagli anni sessanta. Premonitrici dell'AIDS, esse annunciavano con precisione le categorie sociali e le classi d'età che sarebbero state più esposte all'HIV. Non si sa né da dove né quando sia arrivato il primo ceppo di questo virus. Dalla metà degli anni settanta, la maggior parte delle contaminazioni si opera nella città stessa. Il principale fattore di rischio, sia per gli uomini che per le donne, è la molteplicità dei partner. Gli uomini sono colpiti con minore, anche se non di molto, frequenza delle donne e si infettano ad un'età più avanzata. Vi è il triplo di ragazze (tra i 15 e i 25 anni) sieropositive rispetto ai ragazzi della stessa età. Le donne sieropositive sono perlopiù nubili e senza un lavoro dichiarato.

Le prostitute sono il principale veicolo dell'infezione da HIV nelle città africane. Così, ad esempio, a Butare, sede di un accampamento militare e dell'università di Ruanda, la prostituzione è fiorente e praticamente tutte le prostitute della regione ne sono contaminate: nel 1984, 29 delle 33 prostitute esaminate erano sieropositive (88%)²⁹. A Nairobi (Kenya), l'aumento del tasso di sieropositività fra le prostitute riflette il progredire dell'epidemia: 5% nel 1982, 12% nel 1983, 22% nel 1984, 54% nel 1985, 65% nel 1986 e 83% nel 1987³⁰.

Studi sierologici fanno pensare all'esistenza relativamente datata dell'infezione da HIV-1 nelle aree rurali dello Zaire e del Kenya³¹. Tuttavia, può essere che in occasione di questi *dépistage* non si sia tenuto conto dei falsi positivi. Comunque sia, la sieroprevalenza in queste zone è rimasta a dei tassi che si aggirano intorno all'1%, che era quello degli inizi dell'epidemia. Uno studio comparativo mostra che in Ruanda la sieroprevalenza è otto volte maggiore nelle città che nelle zone rurali. La contaminazione da

HIV si propaga essenzialmente nelle città e lungo le strade commerciali³².

Lo «slim» in Uganda

La storia dell'epidemia di AIDS in Uganda è esemplare. Si tratta di un paese molto povero. La decolonizzazione fu un processo doloroso, accompagnato da una guerra civile e dal crollo delle infrastrutture moderne, e in particolare dei servizi sanitari. La società tradizionale era composta di famiglie rurali poligame che vivevano in circolo chiuso e si allontanavano solo di qualche decina di chilometri dalle loro terre. Questa situazione cominciò a trasformarsi negli anni settanta.

Si può datare con una certa precisione il debutto dell'AIDS epidemico: nell'autunno del 1982, venne segnalata alle autorità sanitarie di Kampala la comparsa di una nuova malattia epidemica a Kasensero nel distretto di Rakai. Si trattava di un villaggio di circa 500 abitanti, posto ai bordi del lago Vittoria, nei pressi della frontiera tra l'Uganda e la Tanzania. Diciassette persone che vivevano in questo villaggio furono vittime di disturbi intestinali accompagnati da un rapido deperimento generale. Erano tutti contrabbandieri. Si trovarono immediatamente delle spiegazioni che ricordano quelle che, in un passato più remoto, venivano fornite per spiegare il debutto di quasi tutte le epidemie: prima di tutto, il male proveniva dagli stranieri (tanzaniani) e, in secondo luogo, era una punizione divina per i peccati di contrabbando e di furto³³.

La *vox populi* parlò in un primo momento di «malattia dei ladri», poi, quando l'infezione colpì anche donne la cui onestà non era in discussione, la si chiamò *slim* («magro» in inglese). Gli uomini furono i primi ad essere colpiti, poi le loro donne li seguirono in questo calvario, e rapidamente non ci fu più alcuna differenza quantitativa in relazione al sesso. Partita dalla frontiera tanzaniana, la malattia si propagò verso nord, prendendo la strada che costeggia il lago Vittoria. Nel 1985, arrivò a Kampala, capitale del paese. La si mise allora in rapporto con l'epidemia di AIDS dei paesi limitrofi (Ruanda e Zaire). Si constatò che quasi tutti questi malati ugandesi possedevano nel sangue degli anticorpi anti-HIV-1³⁴.

Lo *slim* si presenta come una sindrome che si sviluppa in tre

fasi: all'inizio, accessi febbrili accompagnati da malessere generale; dopo alcuni mesi, diarrea intermittente con eruzioni cutanee, candidosi orale e notevole perdita di peso; alla fine, indebolimento generale, disturbi respiratori e cicatrici iperpigmentate. I malati evacuano spesso come se la loro carne si liquefacesse, sembrano degli scheletri viventi e muoiono in stato di estrema prostrazione³⁵.

Nel 1987, i CDC di Atlanta modificano la definizione dell'AIDS includendovi la sindrome «*slim*» come variante clinica dell'infezione da HIV³⁶. A questo punto, in Uganda, non si è più di fronte ad una curiosità di patologia locale, ma ad una vera e propria catastrofe nazionale. Il villaggio di Kasensero si è spopolato, come molti altri villaggi dei distretti di Rakai e Masaka. Ufficialmente, nel 1988, poco più di 4.000 ugandesi sono stati colpiti da questa nuova peste, ma la cifra reale è sicuramente molto più elevata. Circa il 40% delle persone esaminate per ragioni diverse nelle istituzioni ospedaliere ugandesi sono sieropositive. Il tasso di sieropositività raggiunge il 70% fra le prostitute di Kampala e il 33% fra i camionisti. Circa il 10% dei malati registrati è costituito da bambini contagiati durante la vita intrauterina³⁷.

Proprio come le fonti del Nilo, tradizionalmente misteriose, la culla dell'AIDS si troverebbe allora in questa zona dell'Africa centrale? È quanto affermano dei ricercatori americani, in particolare Robert Gallo, sottolineando che la selvaggia regione ai bordi del lago Vittoria è la sola zona rurale dell'Africa in cui l'AIDS infuria in modo epidemico³⁸. A mio avviso, questo è piuttosto un argomento che depone a favore della tesi opposta: la violenza dell'epidemia nel sud dell'Uganda fa pensare che il virus vi si sia introdotto di recente.

Secondo i dati epidemiologici attualmente conosciuti, l'Uganda ha subito due ondate successive della virosi HIV-1: la prima si è manifestata attraverso la comparsa di una forma aggressiva del sarcoma di Kaposi e il suo nettissimo aumento verificatosi a partire dall'inizio degli anni settanta, la seconda mediante la nascita dello *slim disease* e la sua espansione negli anni ottanta. Le due ondate non sembrano aver avuto lo stesso punto di partenza: la prima è stata segnalata dapprima nel nord, nella regione del Nilo, la seconda nel sud, sulla frontiera che separa l'Uganda dalla Tanzania. La differenza fra i quadri clinici suggerisce l'esistenza di due ceppi del virus HIV-1, il primo autoctono o proveniente dal Kenya o dalla Repubblica Centrafricana, il secondo sicuramente nuovo per l'Uganda e portato o dai contrabbandieri di Kasensero

o dai soldati tanzaniani in occasione dei raid compiuti in questo paese nel 1980. Le ricerche sierologiche retrospettive mostrano che qui il virus HIV-1 non esisteva in forma endemica prima degli anni settanta. A partire da questa data, i risultati dei test retrospettivi sono contraddittori, anche se possiamo considerare fuori di dubbio che la crescita esplosiva non sia cominciata prima del 1982. L'assenza di sieropositività tra gli anziani e il tasso relativamente basso della sieroprevalenza attuale nella regione del Nilo depongono a favore di un'introduzione recente dell'AIDS in Uganda³⁹.

Le incompatibilità culturali

Certi costumi ancestrali degli africani contribuiscono forse alla trasmissione dell'AIDS: l'escissione del clitoride e l'infibulazione, le scarificazioni, il tatuaggio, lo scambio di sangue durante i rituali di fraternizzazione, ecc. Li si menziona, a volte, per spiegare le particolarità dell'epidemia africana. Si invocano anche, per esempio, i sanguinosi interventi sui genitali femminili come uno dei fattori responsabili della ripartizione uniforme dell'AIDS secondo i sessi. Tuttavia, non è stato possibile stabilire alcuna correlazione tra la frequenza di queste pratiche ancestrali e l'espansione dell'epidemia di AIDS. Si tratta di modalità di trasmissione possibili, ma di secondaria importanza⁴⁰.

Lo stesso vale per le piccole incisioni nella pelle praticate dai guaritori locali per far penetrare meglio i loro balsami tradizionali (dato che essi operano con gli stessi strumenti su più persone).

Un ruolo di primaria importanza va attribuito piuttosto alla promiscuità sessuale. Essa esiste da sempre fra gli abitanti dei tropici, ma recentemente ha assunto forme nuove. «Modernizzandosi», l'Africa cerca in qualche modo di mettere assieme delle tradizioni culturali diversissime, sotto molti punti di vista incompatibili. La pauperizzazione urbana, un fenomeno nuovo per le dimensioni che ha assunto dalla metà del secolo, si accompagna ad uno sviluppo considerevole della prostituzione e ad un ampliamento delle possibilità di contatti sessuali⁴¹. Ci si libera di certi ostacoli morali e materiali imposti dall'ambiente rurale e dai costumi tribali per cadere nella trappola di un sistema sociale che non si sa controllare. Uno dei risultati di questo affrancamento è

la vampata di malattie trasmesse per via sessuale di tipo classico. Esse formano come il letto dell'AIDS e, ovunque, precedono la nuova epidemia⁴².

La moderna medicina occidentale ha portato a tutti i paesi del Terzo Mondo un aiuto notevole, tradottosi in primo luogo nel controllo delle malattie infettive più gravi. Ma anche su questo piano, il trapianto delle conquiste di una civiltà sull'antico repertorio di un'altra incontra delle difficoltà e dà frutti amari. Lasciamo stare gli esempi di incompatibilità riguardanti l'igiene dell'alimentazione e alcuni altri problemi medici non direttamente legati all'epidemia di AIDS per fermarci invece su due aspetti che paiono collegati direttamente all'espansione di questa malattia in Africa: l'uso delle siringhe e la vaccinazione.

Gli spettacolari successi della medicina moderna in Africa sono dovuti agli antibiotici e alla vaccinazione. Agli occhi degli abitanti di questo continente, la medicina dell'uomo bianco consiste essenzialmente nella somministrazione di punture. La siringa medica è uno strumento ai limiti del magico. Non bisogna quindi stupirsi del massiccio riutilizzo delle siringhe e degli aghi usati e mal sterilizzati. La sterilizzazione del materiale attuale è difficile, poiché si tratta perlopiù di oggetti destinati ad essere buttati via dopo l'uso. Ma in un paese povero, si conserva e si riutilizza tutto. Così la siringa monouso, un innegabile progresso tecnologico in un certo ambiente culturale, diventa uno svantaggio per un altro. Gli infermieri e i guaritori africani si servono correntemente di vecchie siringhe. Persino gli stregoni dei villaggi le hanno aggiunte alla panoplia dei loro utensili professionali.

Il riutilizzo delle siringhe e degli aghi è una via non trascurabile di trasmissione del virus HIV in Africa⁴³. Tuttavia, certi esperti conoscitori dell'epidemiologia africana, Robert Biggar per esempio, pensano che bisogna stare attenti nell'attribuire troppo peso all'ipotesi del ruolo delle siringhe nella diffusione dell'AIDS. Sembra proprio, in effetti, che i medici tradizionali praticino indifferentemente le iniezioni su soggetti di tutte le età, mentre i sieropositivi e i malati colpiti dall'AIDS sono in maggioranza adulti giovani⁴⁴.

La scorretta esecuzione dei moderni procedimenti preventivi o terapeutici può avere conseguenze fatali. Secondo il rapporto ufficiale di Raf Mertens all'OMS, durante la campagna di vaccinazione contro la peste nello Zaire, dal novembre 1986 al marzo 1987, 165.000 abitanti di questo paese vennero vaccinati da cinque équipes che non avevano alcun inquadramento scientifico.

Una di queste cinque équipes, da lui stesso incontrata sul campo, disponeva soltanto di sette aghi e di quattro siringhe. I vaccinatori riutilizzavano la stessa siringa in modo sistematico passando da un soggetto all'altro senza precauzioni di asepsi⁴⁵. Vengono i brividi pensando a tutto quello che si è fatto in buona fede nei due decenni precedenti.

Anche gli iniettori senza ago comportano probabilmente dei rischi; oggi si sa che possono trasmettere il virus dell'epatite B⁴⁶.

Secondo certi ricercatori, la carta di massima incidenza dell'AIDS in Africa corrisponderebbe a quella in cui sarebbe stato compiuto l'ultimo sforzo di estirpazione del vaiolo. Può essere che la massiccia introduzione del virus vaccinico in una popolazione sieropositiva ma non colpita dall'AIDS nella sua forma clinica grave abbia «svegliato» il virus e dato il calcio d'inizio all'epidemia? È possibile che il virus vaccinico abbia esaltato la virulenza di un confratello scimmiesco? È stato descritto il caso di un militare americano sieropositivo sul quale la vaccinazione contro il vaiolo ha provocato una rapidissima evoluzione della malattia, che si rivelò fatale nel giro di poche settimane. Il problema è molto delicato e resta aperto, malgrado le energiche smentite dell'OMS⁴⁷.

Un aspetto storico di questo rapporto tra il poxvirus e i lentivirus è stato trascurato: il sinergismo competitivo delle infezioni combinate a livello dell'individuo si traduce in un antagonismo molto efficace a livello della patocenosi.

Non possediamo ancora informazioni attendibili sulle relazioni epidemiologiche tra l'AIDS e le altre malattie endemiche, in particolare quelle che provocano uno stato cronico di immunodepressione. Un'équipe del reparto di pediatria dell'ospedale Mama Yemo di Kinshasa, che ha studiato i legami tra la malaria e l'AIDS sui bambini zairesi, ha da poco confermato l'esistenza di una correlazione positiva tra l'infestazione da plasmodio e la sieropositività per l'HIV, ma con una restrizione importante: nella situazione attuale, il legame è indiretto e il suo unico responsabile è la più frequente trasfusione dei bambini colpiti da malaria⁴⁸.

La malaria avrebbe potuto, in un recente passato, intervenire in Africa «preparando il terreno» all'infezione da HIV; mi sembra più probabile che abbia svolto il ruolo, prima dell'avvento degli antimalarici e degli insetticidi moderni, di ostacolare l'espansione epidemica delle forme virulente di questo virus.

GRANDEZZA E MISERIE DELLA MEDICINA MODERNA

S'il est terrifiant de penser que la vie puisse être à la merci de la multiplication de ces infiniment petits, il est consolant aussi d'espérer que la science ne restera pas toujours impuissante devant de tels ennemis.

LOUIS PASTEUR, chimico, fondatore della microbiologia medica

In un'intervista concessa il 7 dicembre 1987 al settimanale «Le Point», Luc Montagnier così caratterizza la situazione della lotta contro l'AIDS: «Siamo circa alla metà del guado. Abbiamo identificato il nemico, sappiamo evitare la contaminazione dei prodotti sanguigni, abbiamo dato il via a campagne di prevenzione. E abbiamo una piccola speranza, per quanto riguarda la terapia, grazie ad un farmaco, l'AZT, che, pur senza guarire, rallenta almeno il progredire della malattia prolungando la vita dei malati... Quello che ancora non abbiamo ottenuto, è la guarigione dall'AIDS mediante un farmaco o la sua prevenzione mediante un vaccino».

In effetti, nella lotta contro questa malattia, vi è una terribile sproporzione tra la teoria e la pratica, tra il progresso folgorante delle conoscenze scientifiche e la stasi che regna nel campo della cura e della prevenzione biologica.

La mobilitazione mondiale

La Prima conferenza internazionale sull'AIDS si è svolta nell'aprile del 1985 ad Atlanta, la città dei *Centers for Disease Control*. Questa forma di collaborazione internazionale, di scambio di

opinioni tra gli specialisti e di sensibilizzazione dell'opinione pubblica è proseguita con le conferenze di Parigi (1986), Washington (1987) e Stoccolma (1988). Gli Stati Uniti restano uno dei paesi più colpiti dall'AIDS e uno dei meglio organizzati per la sorveglianza della malattia, ma gli sforzi internazionali sono oggi concentrati a Ginevra, dove funziona, in seno all'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS, in inglese WHO), un Programma mondiale di lotta contro l'AIDS.

Il direttore di tale programma, Jonathan Mann, ha presentato alla conferenza di Stoccolma un «Prospetto mondiale dell'AIDS», nel quale ha diviso la storia dell'epidemia in tre periodi: il periodo silenzioso (1970 circa-1981), la scoperta iniziale (1981-1985) e la mobilitazione mondiale (1985-1988)¹.

Stando ad una dichiarazione ufficiale del direttore generale dell'OMS, l'AIDS è «il principale problema di salute pubblica nel mondo».

L'attuale pandemia provoca violente reazioni sociali in diversi paesi e sul piano internazionale. Alcuni sono spaventati dalla prospettiva che questa epidemia possa diventare, per lo Stato, l'occasione di rafforzare il suo controllo sull'individuo, giungendo fino ad abusi praticati dai sistemi politici totalitari. I dirigenti e le popolazioni degli Stati africani della zona equatoriale ostentano un atteggiamento ambivalente nei confronti delle équipes mediche americane e europee. Dalle due parti si sfrutta l'aiuto sanitario delle grandi potenze al Terzo Mondo a fini che non hanno nulla a che vedere con gli ideali umanitari che vengono proclamati. Le speculazioni sull'origine dell'AIDS urtano le varie suscettibilità nazionali. Gli africani si sentono accusati, disprezzati.

In un'atmosfera in cui la diffidenza, le paure irrazionali e gli intrighi politici si mescolano sottilmente al desiderio di uno sforzo collettivo efficace nella lotta contro l'AIDS, questa malattia, nell'ottobre del 1987, si trovò messa all'ordine del giorno dell'Assemblea generale delle Nazioni Unite. Era la prima volta che una malattia diventava l'oggetto di un dibattito a questo livello della collaborazione politica internazionale.

Alla ricerca della cura

Tre strategie hanno guidato il trattamento dell'AIDS, ispirando la ricerca in vista del suo miglioramento: la chemioterapia delle

infezioni opportunistiche, la modulazione del sistema immunitario e l'azione medicamentosa diretta sul virus.

Fino al 1983, in mancanza di idee precise sull'eziologia dell'AIDS, il trattamento era limitato a delle misure palliative contro diversi sintomi secondari e alla chemioterapia delle infezioni opportunistiche. Successi furono ottenuti nella lotta contro certi germi ben conosciuti, la cui sensibilità nei confronti dei farmaci poteva essere sperimentata *in vitro*. Si trattarono il sarcoma di Kaposi e i linfomi con la radioterapia, con gli interventi chirurgici e con la chemioterapia, permettendo quindi miglioramenti sintomatici locali².

Poiché il deficit immunitario è una delle caratteristiche principali dell'AIDS, si è cercato innanzitutto di porvi rimedio con degli immunostimolanti. A questo fine si utilizzano sia delle sostanze che intervengono nel ciclo biologico dei linfociti *T* (interleuchina-2, ormoni timici, ecc.) che la trasfusione dei globuli bianchi e il trapianto del midollo. Questi tentativi furono deludenti. Ciononostante, numerosi medici sono ancora convinti che la terapia dell'avvenire sarà una combinazione di farmaci immunomodulatori e antivirali.

Nell'ottobre del 1985, Jean-Marie Andrieu, Philippe Even e Alain Venet annunciarono, per mezzo di una dichiarazione ministeriale e di una clamorosa conferenza stampa, mezzi peraltro piuttosto inabituali, che tre malati in cura all'ospedale Laennec di Parigi (fra cui due colpiti dall'AIDS e il terzo dal pre-AIDS) avevano avuto un aumento del numero di linfociti e un netto miglioramento dello stato generale dopo la somministrazione della ciclosporina A. Questa sostanza è un potente immunosoppressore e l'idea apparentemente paradossale di utilizzarla nel trattamento dell'AIDS derivava dall'ipotesi secondo la quale la distruzione dei linfociti *T* sarebbe dovuta non all'azione diretta del virus ma ad una reazione autoimmune dell'organismo. Il tentativo parigino si chiuse con uno scacco clamoroso: morte del primo malato dopo solo quindici giorni dall'inizio della cura; aggravamento dei sintomi, o almeno nessun miglioramento in altri cinque pazienti. Benché sembri che la ciclosporina sia dotata anche di proprietà antivirali, si rinunciò al suo uso nella lotta contro l'AIDS³.

La ragionevole speranza di trovare un rimedio miracoloso non poteva fondarsi che sulla ricerca di farmaci capaci di bloccare la moltiplicazione del virus o la sua penetrazione nelle cellule. A questo fine, si studiarono degli antivirali fisiologici non spe-

cifici e delle sostanze chimiche che *in vitro* bloccano la moltiplicazione dei retrovirus⁴.

Nel primo gruppo, vi era soltanto un candidato valido a prima vista: l'interferone. Ma non ebbe alcuna efficacia. Nel secondo gruppo, si fecero prove cliniche, dal 1983, coll'HPA 23 e, dal 1984, con la suramina, il fosfonoforniato (foscarnet) e la ribavirina.

Il primo di questi prodotti, l'antimoniotungstato o HPA 23 (così chiamato perché è il 23° eteropolianione sintetizzato dai chimici francesi Gilbert Hervé e André Tézé) era conosciuto grazie ai lavori di Claude Jasmin e Jean-Claude Chermann (1974) come inibitore della transcriptasi inversa dei retrovirus responsabili della leucemia e del sarcoma nei topi. Chermann studiò la sua azione sull'agente dell'AIDS. L'HPA 23 inibiva *in vitro* la transcriptasi inversa del LAV. In collaborazione con i clinici Willy Rozenbaum, Dominique Dormont e altri, i ricercatori dell'*Institut Pasteur* mostrarono, tra il luglio del 1983 e il giugno del 1984, che la somministrazione di questa sostanza ai malati riduce la moltiplicazione del virus nell'organismo e impedisce il suo isolamento dai linfociti. Un emofilico di tredici anni, colpito da toxoplasmosi cerebrale e ricoverato a Parigi, fu il primo malato di AIDS a ricevere, il 26 luglio 1983, un antivirale di sintesi⁵. L'HPA 23 ebbe la sua ora di gloria quando Rock Hudson venne dagli Stati Uniti a Parigi per provarlo⁶. Prodotto dalla Rhône-Poulenc, questo farmaco è ancora sottoposto a studi terapeutici, ma ormai si sa che è molto tossico e che, in fin dei conti, i malati ne traggono un beneficio limitato.

Nell'estate del 1984, Hiroaki Mitsuya e Samuel Broder, ricercatori al *National Cancer Institute* (NCI), ottennero da Gallo un ceppo dell'HIV-1, e cominciarono ad analizzare sistematicamente *in vitro* tutte le sostanze segnalate nei lavori precedenti come inibitori dei retrovirus del topo. In un anno, esaminarono 300 prodotti chimici, trovando che 15 di questi bloccano la replicazione dell'HIV coltivato fuori dall'organismo umano. Tra queste 15 sostanze, scelsero per le prove cliniche la 3'-azido-2',3'-dideossitimidina (chiamata anche azidotimidina o zidovudina e designata con la sigla AZT), sintetizzata nel 1964 da Jerome Horwitz e fabbricata dai laboratori Burroughs Wellcome come farmaco contro il cancro. Secondo i test *in vitro*, compiuti nel febbraio 1985, l'AZT inibiva fortemente il virus dell'AIDS nelle colture linfocitarie senza essere particolarmente nociva per le cellule stesse⁷. Il 3 luglio 1985, si iniziò il trattamento di un malato,

e verso la fine dell'anno Robert Yarchoan, Samuel Broder e i loro collaboratori disponevano di risultati incoraggianti ottenuti su 33 malati colpiti dall'AIDS o da sindromi apparentate⁸.

Nel febbraio del 1986, l'NCI di Bethesda intraprese un test terapeutico in doppio cieco, effettuato in 12 centri medici americani e diretto da Margaret Fischl dell'università di Miami e da Douglas Richman dell'università di California a San Diego. Si divisero 282 malati in due gruppi comparabili per età, peso, sintomi e test ematologici. I membri del primo gruppo ricevevano dell'AZT, quelli del secondo una sostanza neutra (un placebo). Né i malati né i medici che li curavano sapevano chi riceveva il farmaco. A partire dalla quarta settimana, lo stato fisico dei due gruppi cominciò a divergere: i pazienti trattati con l'AZT ripresero peso, gli altri ne persero. In capo a sei mesi, uno solo dei 145 malati del primo gruppo morì, mentre si verificarono 19 decessi tra i 137 malati del gruppo testimone. Nel settembre 1986, prima della fine del periodo inizialmente previsto, la commissione di controllo etico fermò l'esperimento, considerando che non era più moralmente giustificato privare i malati del secondo gruppo di una maggior possibilità di sopravvivenza⁹.

Dalla primavera del 1987, la Wellcome è autorizzata a mettere sul mercato l'AZT (con il nome protetto di Retrovir). È oggi il miglior farmaco per il trattamento dell'AIDS. Ma più il tempo passa, più cresce la delusione. Da un lato, adesso sappiamo che l'AZT inibisce molto efficacemente la transcriptasi inversa: essa «inganna» il virus e impedisce la sua moltiplicazione, perché è in competizione biochimica con la timidina, un normale componente del materiale genetico. Questo farmaco agisce probabilmente anche stimolando le difese immunitarie. Ma d'altro canto essa non guarisce l'AIDS e, a causa di effetti secondari indesiderati, rovina le cellule del midollo osseo che producono i globuli rossi. Se nei primi mesi la sua azione è chiaramente benefica, in seguito gli effetti terapeutici si attenuano e gli effetti tossici prendono il sopravvento: a lunga scadenza, lo stato dei malati trattati si avvicina a quello dei malati che non hanno mai ricevuto il farmaco. I ceppi dell'HIV diventano resistenti all'azione dell'AZT.

Si continua a seguire i pazienti del test pilota: diciotto mesi più tardi, il 30% ha dovuto abbandonare il trattamento causa la tossicità del prodotto; la probabilità di sopravvivenza dei pazienti che erano stati messi sotto trattamento all'inizio del test era del 69% contro il 59% per quelli del gruppo testimone che aveva ricevuto il farmaco più tardi. I risultati terapeutici migliorano, gra-

zie a una posologia sempre più precisa, ma sono ancora deludenti¹⁰.

È sicuro che nessuna delle strade imboccate sino ad oggi è quella giusta. Si lavora quindi febbrilmente in diverse centinaia di laboratori in tutto il mondo. Una cinquantina di prodotti sono attualmente sperimentati *in vitro* e su degli animali. Una grave difficoltà deriva dal fatto che non si dispone di un modello animale adeguato per queste esperienze farmacologiche.

Hiroaki Mitsuya e Samuel Broder lavorano adesso su altri composti chimici, in particolare sulla didesossicitidina (DDC), più efficace dell'AZT *in vitro*, ma che provoca *in vivo* disturbi neurotossici. Si discute molto del peptide T, una molecola creata nel 1986 da Candace Pert di Bethesda imitando un segmento della proteina dell'involucro virale. Fissandosi sul recettore CD4, essa entrerebbe in competizione con l'antigene gp120 virale impedendo così l'entrata del virus nella cellula. Un'altra idea consiste nell'inondare il sangue con dei recettori CD4 liberi, oppure nel combinare la molecola di questo recettore con un'esotossina batterica. Meir Shinitzky a Tel Aviv e Arthur Englard a New York affermano di aver ottenuto risultati incoraggianti con un estratto lipidico del tuorlo d'uovo (AL₇₂₁). Ma la storia di queste recentissime ricerche è ancora tutta da scrivere¹¹.

Negli ultimi mesi un concetto nuovo è apparso nella strategia generale della lotta contro l'AIDS: la chemioprolifassi. Come nel caso della malaria, si spera di trovare dei prodotti chimici capaci di impedire l'infezione virale specifica delle persone particolarmente esposte.

Vaccini chimerici

Meglio prevenire che guarire. La vittoria contro la maggior parte delle malattie infettive è dovuta più alla vaccinazione che ai farmaci. Si poteva nutrire la stessa speranza a proposito dell'AIDS. Dal momento in cui l'isolamento e la moltiplicazione in coltura cellulare del virus dell'AIDS hanno fornito gli antigeni di questo germe, numerosi ricercatori hanno proceduto alla messa a punto di vaccini in grado di provocare in una persona sana la produzione degli anticorpi specifici, rendendola così immune, refrattaria all'infezione da parte di un virus virulento. Tuttavia ci si è scontrati immediatamente con delle grandi difficoltà. I comuni meto-

di di preparazione e di somministrazione del vaccino sono falliti. Questo virus attacca il sistema immunitario stesso; allo stato intracellulare provirale il virus è fuori tiro; allo stato libero, si difende in maniera estremamente efficace: cambia continuamente la struttura dei suoi antigeni, sfuggendo così a degli anticorpi formati in precedenza; utilizza una parte delle sue strutture come una sorta di trappola per gli anticorpi; nasconde le regioni sensibili della sua superficie in profonde pieghe¹².

Test preliminari sugli scimpanzé mostrarono che l'immunizzazione mediante HIV inattivo o glicoproteine virali purificate non proteggeva contro l'infezione da parte di un HIV virulento. Ci si servì allora di diversi virus ricombinanti, introducendo ad esempio delle proteine dell'HIV nel virus del vaccino. Gli scimpanzé vaccinati con questi prodotti ricombinanti non sono protetti contro un'infezione da HIV. In realtà mancano modelli animali adeguati per sperimentare l'efficacia di un vaccino contro l'AIDS umano. Si possono infettare gli scimpanzé, ma essi non si ammalano.

Nell'uomo, la vaccinazione potrebbe attenuare il corso della malattia anche nel caso in cui non impedisse l'infezione. È molto difficile sperimentare questo tipo di vaccino sull'uomo. Alle difficoltà di ordine etico si aggiungono diversi problemi tecnici, legati in particolare alla lunghissima latenza. Un'importante sperimentazione umana debuttò nel novembre 1986 in Zaire, sotto la direzione di Daniel Zagury, immunologo parigino, e di Zirimwabagabo Lurhuma e Jean-Jacques Salaun, medici di Kinshasa. Si sperimentò su Zagury in persona e su una dozzina di volontari un virus del vaccino manipolato grazie all'ingegneria genetica, che conteneva la proteina gp160 dell'HIV. Una reazione immunitaria si manifestò, seguita da sierconversione¹³. Con un atto molto coraggioso, Zagury provò che questo tipo di vaccinazione non è pericolosa e che si può provocare artificialmente la produzione degli anticorpi anti-HIV. Il potere protettivo di questa vaccinazione è ancora da dimostrare. Dal 1987 diverse sperimentazioni cliniche di vaccini contro l'AIDS sono in corso negli Stati Uniti e in altri paesi¹⁴. La maggior parte degli specialisti li giudicano con crescente scetticismo. Provocata naturalmente dall'infezione virale, o artificialmente dalla vaccinazione, la sieropositività, vale a dire la presenza di anticorpi anti-HIV nel sangue non protegge contro questo retrovirus. Chimere biologiche in senso proprio, questi vaccini ricombinanti rischiano di esserlo anche in senso lato. Se il virus stesso non induce una buona risposta immunitaria,

nota David Baltimore, come possiamo sperare di far meglio imitandolo?¹⁵

La dimensione sociale dell'AIDS

Se la grandezza della medicina moderna si manifesta nella rapidità con cui furono risolti problemi complessi riguardo alla sintomatologia e alla patogenesi dell'AIDS, la natura del suo agente causale, le vie di trasmissione e il controllo epidemiologico, le sue miserie risultano altrettanto evidenti quando si passa dalla conoscenza all'azione, dal sapere al potere.

La terapia è deludente. Ci si può soltanto sforzare di assicurare ai malati un adeguato trattamento palliativo, in condizioni degne, a spese della comunità e senza misure discriminatorie. Poiché a tutt'oggi nessun mezzo di prevenzione biologica è noto, la lotta contro l'espansione dell'AIDS si riduce al controllo sierologico dei donatori di sangue, all'accresciuta attenzione in tutte le occasioni di contaminazione per mezzo del sangue e al mutamento delle abitudini sessuali. La profilassi è ridotta al *dépistage* sierologico, alle campagne di informazione sui rischi e ai preservativi. È davvero poco.

Il controllo del sangue dei donatori e il riscaldamento dei prodotti sanguigni hanno effettivamente limitato l'infezione iatrogena, ma è difficile valutare il reale impatto delle altre misure preventive. L'ampiezza degli interventi amministrativi varia da un paese all'altro (metodi relativamente coercitivi e repressivi nei paesi scandinavi, in certi Stati della Germania Occidentale, a Cuba, in India e nei paesi dell'Europa dell'Est; atteggiamenti molto liberali, ad esempio, negli Stati Uniti, in Francia e in Italia). È generalmente ammesso che bisogna ricorrere ai test sierologici in occasione di tutti i doni di sangue, di sperma e di organi e, con il consenso della persona interessata, al momento del ricovero nei reparti di chirurgia, di traumatologia e di ginecologia-ostetricia. Tuttavia, i pareri sono discordi quando si passa a considerare l'utilità dei *dépistage* sierologici obbligatori su tutti i pazienti che passano per un'istituzione sanitaria oppure, proposte e pratiche ancor più duramente contestate, su categorie la cui definizione non è medica (test degli stranieri e delle persone che passano una frontiera, test prematrimoniali, controllo delle prostitute, dei detenuti, dei soldati, di tutti gli studenti, del personale che viene

assunto o lavora per un'azienda, ecc.). Il *dépistage* sistematico di una parte rilevante della popolazione, e a maggior ragione dell'intera popolazione di una città o di una regione, non è stato realizzato in nessun paese, poiché il suo costo sarebbe eccessivamente alto rispetto ai benefici che si potrebbe sperare di trarne.

Nel 1987, i ministri degli Esteri dei 21 paesi europei hanno adottato una dichiarazione comune precisando che nessun *dépistage* obbligatorio, né sulla popolazione né su gruppi particolari, dev'essere condotto da parte degli Stati membri.

L'appello solenne lanciato nel settembre del 1988 da tre noti medici francesi, Léon Schwartzberg, Paul Milliez e Jean-Claude Chermann, mostra l'impasse etica della situazione attuale: essi chiedono all'insieme della popolazione di «accettare l'esame di *dépistage* generalizzato ma volontario». Ora, i due aggettivi sono contraddittori. Per essere veramente significativo dal punto di vista epidemiologico, questo *dépistage* dovrebbe essere «generalizzato» nel senso forte del termine, quindi obbligatorio. La campionatura non può dipendere dalla buona volontà delle persone esaminate. Lo si è ben visto in passato in occasione delle campagne di *dépistage* sistematico della sifilide e della tubercolosi. Ma tenuto conto dell'attuale impotenza dei nostri mezzi terapeutici, come sarebbe possibile imporre un obbligo i cui risultati non promettono niente di meglio, a chi vi si sottoporrebbe, che una prospettiva sinistra?

Le reazioni di rifiuto, di paura e di stigmatizzazione provocate da questo flagello nei confronti di una parte della popolazione in tutti i paesi non aiutano affatto la lotta contro il suo dilagare, e anzi producono spesso degli effetti perversi. Si sono ipotizzate, e in certe situazioni eccezionali si è cominciato a metterle in pratica, misure come la reclusione dei malati o l'isolamento dei sieropositivi. Questi provvedimenti vessatori sono il prodotto di una mentalità dominata dalle idee di peccato, di impurità, di colpa e di punizione, testimoniano la permanenza del pensiero magico e, nonostante le apparenze, non hanno alcuna giustificazione medica.

Molto presto, si pensò ai preservativi come mezzo di protezione contro la trasmissione del virus HIV nei rapporti eterosessuali e omosessuali, ma fu solo nel 1986 che si poté dimostrarne l'efficacia¹⁶; anche se poi un buon numero di prodotti in commercio sul mercato internazionale si rivelarono qualitativamente insufficienti. Campagne di informazione che raccomandavano l'uso del preservativo come «nuovo gesto d'amore» si intensifi-

carono nel 1987. Va notato a questo proposito che in Francia come in molti altri paesi la pubblicità riguardante questi prodotti era fino ad allora proibita. Il Vaticano si preoccupò di ricordare che la Chiesa cattolica teneva ferma la condanna formale del loro uso. Ad ogni modo, sembra che né la pubblicità da parte delle autorità civili né il divieto proveniente da quelle religiose abbiano avuto un impatto decisivo sul comportamento delle popolazioni prese di mira. L'utilizzo dei preservativi ristagna dappertutto ad un livello relativamente basso, non potendo sostenere la concorrenza con la pillola nei paesi industrializzati o con le abitudini ancestrali nei paesi in via di sviluppo.

In fin dei conti, bisogna riconoscere che le campagne di informazione vengono recepite, il più delle volte, da persone già di per sé sensibilizzate e che l'ossessione per il *safer sex* fa crescere i guadagni della pornologia telefonica più di quanto permetta di frenare il dilagare dell'AIDS.

Questo libro lascia nell'ombra le indicibili sofferenze dei malati, i drammi familiari, gli aspetti psicologici e le ripercussioni dell'AIDS sull'immaginario collettivo e sulle attività sociali e politiche¹⁷. Tra gli innumerevoli soggetti che gli storici futuri dovranno prendere in considerazione, vi saranno la progressiva costruzione del concetto sociale dell'AIDS, e in particolare il ruolo avuto dai mass media¹⁸; le angosce, le reazioni di panico e le giustificate paure degli omosessuali, del corpo medico e del personale paramedico, e persino di tutti noi¹⁹; le apprensioni dei dentisti, dei chirurghi e delle infermiere e le modificazioni subite dall'esercizio quotidiano del loro mestiere²⁰; le conseguenze economiche²¹; i nuovi conflitti etici e gli spesso inestricabili problemi giuridici²²; i rapporti tra AIDS, criminalità e carcere (le prigioni in cui regnano spesso droga e omosessualità possono costituire dei rilevanti focolai di infezione)²³; i riflessi sulla letteratura e sullo spettacolo²⁴; le patografie degli uomini celebri e l'eco sociale dei loro casi²⁵, ecc.

L'epidemiologia dell'HTLV-I

Le ricerche degli ultimi cinque anni hanno definitivamente dimostrato l'innocenza del virus della leucemia a linfociti T dell'adulto (HTLV-I di Gallo o ATL di Miyoshi e Hinuma) in quanto supposto agente dell'AIDS, ma nello stesso tempo hanno mostrato

che la sua azione patogena e la sua ripartizione geografica sono molto più complesse di quanto lasciassero supporre le osservazioni iniziali.

Proprio come il virus dell'AIDS, l'HTLV-I non attacca solo i linfociti. Colpisce anche il sistema nervoso centrale. Questa azione neurotropica è talmente lenta e subdola che fu molto difficile rilevarla e provarla. Si accusò l'HTLV-I di essere l'agente causale della sclerosi a placche, poi lo si assolse per incriminarlo con maggior successo nella spiegazione eziologica della paraplegia spastica tropicale. Nota da lunga data in certe regioni del mondo, questa sindrome paraplegica delle quattro membra con spasticità a livello delle membra superiori era enigmatica. Nel 1985, Antoine Gessain, Francis Barin e Guy de Thé, virologi di Lione, e Jean-Claude Vernant, medico a Fort-de-France (Martinica), misero in luce il legame causale tra la comparsa insidiosa di questa neuromielopatia e la precedente infezione cronica da HTLV-I. Nelle regioni endemiche, la prevalenza della paraplegia spastica varia tra 10 e 100 su 100.000²⁶.

Il virus HTLV-I è meno infettivo e molto meno patogeno dell'HIV. Le vie di trasmissione di questi due virus si assomigliano. Un'infezione combinata non è rara. L'HTLV-I è rimasto confinato in modo piuttosto netto in certe zone endemiche ed ha cominciato a diffondersi fuori da queste zone solo a partire dagli anni sessanta. Fino ad allora era rimasto relegato in tre focolai classici: l'Africa nera, il sud del Giappone e i Caraibi. Lo si trovò su gente di colore negli Stati Uniti e in America latina, poi si segnalò una sacca endemica in Inghilterra, fra immigrati neri provenienti dai Caraibi, e dei casi isolati in Francia meridionale, fra persone originarie del Nordafrica²⁷.

La scoperta dell'esistenza di portatori di questo virus tra gli abitanti autoctoni dell'Italia meridionale costituì quindi una grossa sorpresa. Il primo sospetto sorse nel settembre 1984, quando Vittorio Manzari, Paola Verani e i loro collaboratori all'università di Roma isolarono un virus del tipo HTLV da un malato che soffriva dal 1982 di linfomi a linfociti T. Il paziente, 64 anni, non omosessuale, residente in un paesino della Sicilia occidentale, negava di aver avuto un qualsiasi contatto intimo con delle straniere. Il virus isolato era probabilmente l'HTLV-I, benché il ceppo differisse notevolmente dal prototipo. Tuttavia, i ricercatori italiani, obnubilati dall'ipotesi di Gallo, si sono sicuramente sbagliati quando hanno creduto di aver isolato l'HTLV su un secondo malato, ricoverato in ospedale a Roma e manifestamente

colpito dall'AIDS (perdita di peso, depressione dei linfociti T, infezioni opportunistiche e sarcoma di Kaposi). Questo caso era tipico non solo per la sintomatologia che presentava ma anche per l'anamnesi: il paziente, 39 anni, era stato a New York e a Miami; qui, aveva avuto, nel marzo 1981, rapporti omosessuali. In realtà, Manzari e i suoi collaboratori erano riusciti ad isolare, nel settembre del 1984, il vero germe dell'AIDS, ma lo avevano confuso con l'HTLV di Gallo²⁸.

Nel 1985, Vittorio Manzari e la sua équipe romana, in collaborazione con il laboratorio di Gallo a Bethesda, intrapresero il *dépistage* sistematico dell'HTLV-I in 68 pazienti colpiti da linfomi e provenienti da diverse regioni italiane. Solo due malati erano sieropositivi. Vivevano entrambi nella provincia di Lecce: si trattava di un uomo di 35 anni e di una donna di 27. Essi negavano sia di aver compiuto viaggi fuori dal loro paese, che di aver avuto contatti sessuali con degli stranieri. Messa in allarme dalla comune origine dei due malati in questione, l'équipe di Manzari analizzò 275 sieri di abitanti delle Puglie, che non presentavano alcun segno di affezioni ematologiche. Si trovarono 23 casi di portatori degli anticorpi anti-HTLV-I, 21 dei quali avevano più di 50 anni. Non vi era invece nessun caso di sieropositività nel gruppo di controllo composto da abitanti di altre regioni italiane. I sieropositivi provenivano tutti da una zona ben circoscritta: una dozzina di paesi della penisola del Salento. Il 10% circa degli abitanti di questa regione è portatore dell'HTLV-I. Si scopriva così il primo focolaio endemico dell'infezione da HTLV-I in una popolazione bianca europea²⁹.

A quando si può datare l'endemia di Lecce? Per evidenti ragioni storico-geografiche, si pensa immediatamente all'Africa come fonte dell'infezione italiana. È possibile, a condizione che l'introduzione del virus risalga a molto tempo fa. Secondo l'immunologo romano Franco Pandolfi, l'HTLV-I avrebbe potuto essere portato in Sicilia e nelle Puglie dai saraceni nel IX secolo o dai normanni qualche secolo più tardi³⁰.

A mio avviso, si tratta di un'introduzione molto recente, che non risale a più di una trentina d'anni fa. Come spiegare altrimenti la concentrazione dell'endemia in un territorio dalle frontiere più amministrative che naturali, l'età media dei sieropositivi e, soprattutto, la rarità dei casi manifesti di linfomi a linfociti T e di paraplegie spastiche? Un'importazione iatrogena di questo virus spiegherebbe certe caratteristiche dell'endemia. Le possibilità sono molteplici: la trasfusione, farmaci contaminati, la vac-

cinazione, in particolare la campagna di profilassi condotta durante il colera di Napoli, ecc. Se l'introduzione del virus è davvero recente, conseguenze nefaste non hanno ancora avuto il tempo di manifestarsi pienamente. Un periodo di latenza molto lungo (diverse decine d'anni) separa l'infezione primaria da HTLV-I dallo scoppio della malattia.

Ulteriori ricerche hanno mostrato che questo virus aveva varcato i limiti della zona endemica grazie ai tossicodipendenti. Verso la metà degli anni settanta, ancor prima dell'arrivo del virus dell'AIDS in Italia, l'HTLV-I cominciava già a diffondersi tra gli eroinomani delle grandi città (Roma, Milano, Genova, ecc.).

Il «paziente zero» in Unione Sovietica

Il modo in cui il virus dell'AIDS penetrò in URSS è esemplare. Il primo malato conosciuto, il cittadino K., di 35 anni, soggiornò nel 1981 in un paese dell'Africa orientale ed ebbe per molti mesi rapporti omosessuali con un indigeno. Dopo un periodo di vacanze in patria e una breve relazione con un russo nel novembre del 1981, K. ebbe, nel marzo del 1982, un rapporto anale passivo con un africano bisessuale. A partire dall'estate di quell'anno, cominciò a manifestare una leggera febbre, accompagnata da mali di testa, insonnia e difficoltà respiratorie, e in seguito da diarree sanguinolente. Dato che gli esami di routine non potevano spiegare tale quadro clinico, K. fu rimpatriato e passò cinque mesi in ospedale a Mosca. I medici notarono la tumefazione generalizzata dei linfonodi, e diagnosticarono un'enterite cronica tipo quella della malattia di Crohn. Nessuno pensò all'AIDS. Il malato tornò nella sua città natale e, tra l'estate del 1983 e il 1986, ebbe rapporti omosessuali con 22 partner. Nel 1984, soffrì di una polmonite cronica e di due eruzioni di herpes zoster; verso la fine del 1985 si manifestò il sarcoma di Kaposi. La diagnosi di AIDS fu fatta solo alla fine del 1986, e le autorità sanitarie intrapresero, nel gennaio 1987, una serrata inchiesta epidemiologica.

I 22 partner di K. vennero rintracciati. Tutti negarono di aver avuto rapporti omosessuali, ad eccezione che col «paziente zero», ma ammisero di avere invece rapporti eterosessuali. Erano tutti maschi giovani (18-20 anni). Nessuno di loro si considerava omosessuale e, prima del gennaio 1987, non avevano mai sentito parlare dell'AIDS. I test mostrarono che cinque dei ventidue partner

erano sieropositivi. Ognuno di questi cinque uomini aveva avuto rapporti eterosessuali con diverse donne (cinque in media). Solo due trasmisero l'infezione alle loro partner, il primo ad una sola donna, il secondo a due. Quest'ultimo, benché molto debolmente sieropositivo, provocò tragedie a catena: da un lato, il suo sangue fu trasfuso a sei donatori, cinque dei quali divennero sieropositivi; dall'altro, una delle donne infettate per via sessuale mise al mondo un bambino malato, mentre l'altra donò il suo sangue per il trattamento di un emofilico (ancora sieronegativo undici mesi dopo la trasfusione). Da un punto di vista sia epidemiologico che socio-culturale, è interessante notare che uno dei sieropositivi ebbe rapporti anali con due donne che desideravano conservare così la loro verginità; nessuna di queste donne fu contagiata³¹.

Il bambino menzionato prima, vittima di un'infezione intrauterina, è morto ad Odessa, nel 1987, tra il quarto e il quinto mese di vita. Un altro caso di AIDS pediatrico era conosciuto fin dal 1985, ma venne tenuto segreto fino al 1987. Il primo decesso di un adulto attribuito all'AIDS è datato 5 settembre 1988: si tratta di una donna di 29 anni, Olga G., prostituta a Leningrado, che sarebbe stata infettata da rapporti con stranieri provenienti dall'Africa. Ufficialmente, vi sono attualmente in Unione Sovietica un solo malato e 64 sieropositivi.

L'incontenibile dilagare degli HIV (1985-1988)

Il numero totale dei casi di AIDS nel mondo dichiarati all'Organizzazione Mondiale della Sanità è passato da poco più di 12.000 all'inizio del 1985 a 26.700 alla fine dello stesso anno, poi a 53.000 nel 1986, a 96.500 nel 1987 e a 145.000 nel 1988. Come per gli anni precedenti, queste cifre non rappresentano che una parte dei numeri reali. Secondo le stime di Jonathan Mann, direttore del Programma mondiale di lotta contro l'AIDS, vi erano in tutto il mondo nel giugno 1987 circa 200.000 malati con AIDS conclamato e circa 5 milioni di sieropositivi. Oggi (dicembre 1988), il numero totale delle persone contagiate si avvicina probabilmente ai 10 milioni. Queste indicazioni globali danno un'idea chiara della rapidità con cui la malattia si diffonde, ma non informano circa la sua espansione geografica né sulle situazioni epidemiologiche particolari³².

Gli Stati Uniti restano la zona del pianeta più gravemente colpita. La totalità dei casi dichiarati ai CDC supera le 20.000 unità alla fine del 1985, poi le 37.000 nel 1986, 61.000 nel 1987 e le 85.000 nel 1988 (di cui circa la metà deceduti). Le tendenze avviate prima del 1985 si accentuano. La crescita è rallentata tra gli omosessuali bianchi, ma prende proporzioni spaventose tra i tossicodipendenti e le loro famiglie. In maggioranza, si tratta di soggetti giovani, neri o ispanici. Il numero relativo degli omosessuali è sceso al 63%, mentre quello dei tossicodipendenti è salito al 19%. Nei malati di AIDS conclamato, l'infezione proviene da rapporti eterosessuali in solo il 5% dei casi. L'espansione è attualmente più rapida fra i bambini che fra gli adulti: più di 1000 casi pediatrici sono stati dichiarati dall'inizio dell'epidemia al luglio 1988, metà dei quali negli ultimi dodici mesi. La proporzione dei casi di AIDS conclamato è dell'ordine di grandezza di 30 su 100.000 abitanti. Nell'aprile 1988, il *dépistage* sistematico del personale militare in servizio (cioè circa 2 milioni di individui) permette di constatare che lo 0,13% è sieropositivo. I neri e gli ispanici sono rispettivamente 3,6 e 2,5 volte più frequentemente positivi degli americani medi. Quanto alla totalità della popolazione degli Stati Uniti, le autorità sanitarie competenti stimano che il numero dei sieropositivi si avvicini ai 2 milioni³³.

Nell'insieme dei paesi europei, si è passati dagli 880 casi di AIDS dichiarati entro il dicembre 1984 ai 2.200 nel 1985, poi a più di 5.900 nel 1986 e 12.000 nel 1987, per oltrepassare 19.000 nel 1988. La Francia detiene il primato in Europa per numero di casi in valore assoluto (circa un terzo dei malati di AIDS europei), ma la Svizzera la supera quanto a concentrazione dei malati (7,6 ogni 100.000 abitanti)³⁴. La situazione svizzera illustra perfettamente come si passi dallo stadio iniziale in cui l'AIDS è una malattia degli stranieri (o almeno che si prende solo all'estero) alla situazione avanzata, in cui predominano le fonti locali dell'infezione³⁵.

Il numero di casi registrati in Francia passa da 400 alla metà del 1985 a 1.900 nel dicembre 1986, supera 3.700 nel dicembre 1987 e oltrepassa 5.600 alla fine del 1988. Nel 1988, vi è circa il 3% di casi pediatrici. Tra gli adulti, gli uomini sono decisamente in maggioranza (6,5 : 1), cosa che corrisponde alla preponderanza della trasmissione omosessuale (60%). I tossicodipendenti rappresentano circa il 14%, i trasfusi il 7%, gli emofilici l'1%. Le infezioni da rapporti eterosessuali intervengono in circa il 10% dei casi dichiarati. La tendenza va verso la diminuzione relativa

della trasmissione omosessuale, un rilevante aumento dell'infezione dei tossicodipendenti e un discreto aumento della trasmissione eterosessuale. L'AIDS continua a diffondersi in Francia in modo selettivo: il 52% dei casi cumulati è segnalato in Ile-de-France e il 14% nella regione che comprende la Provenza, le Alpi e la Costa Azzurra³⁶.

Più del 90% degli atti di morte che indicano l'AIDS come causa di decesso proviene dagli ospedali universitari³⁷. Fra le persone che muoiono a casa o negli ospedali di certi dipartimenti tradizionalisti, si constata un aumento anormale delle leucemie. In parte, si tratta probabilmente di false dichiarazioni, conformi al desiderio delle famiglie. Gli specialisti di demografia medica ritengono che il numero dei malati in Francia superi di circa il 20-30% la cifra dichiarata e che all'ora attuale (dicembre 1988) vi siano, in questo paese, circa 250.000 sieropositivi.

In Italia, si è passati da 650 malati nel 1986 a 1.630 nel 1987 e a più di 3.000 nel 1988. È probabile che vi siano attualmente più di 120.000 sieropositivi. L'espansione dell'infezione è particolarmente rilevante fra i tossicodipendenti (più di 65% del numero totale dei malati). Si può dire, semplificando, che il Nordeuropa sia soprattutto colpito dall'AIDS degli omosessuali, mentre nel sud del continente infuria l'AIDS dei drogati, e che la Francia coniughi i due modi di propagazione³⁸.

Il virus HIV-2 deborda oggi dall'Africa e si diffonde in Europa, in particolare in Portogallo. Qualche caso è segnalato negli USA.

Per l'insieme del continente africano, le statistiche ufficiali dell'OMS parlano di 100 malati di AIDS nel 1984, di 700 nel 1985, di 3.900 nel 1986, di 12.000 nel 1987, e di 23.000 nel 1988. Sono cifre che non hanno alcun rapporto con la realtà. Basti dire che, secondo le autorità politiche dello Zaire, in questo paese, al centro del ciclone AIDS vi sarebbero, secondo le ultime notizie, soltanto 335 malati.

Attualmente, si osserva una vera e propria esplosione dell'epidemia in Sudamerica, in particolare in Brasile e in Messico. Solo in Brasile vi sono oggi più di 6.000 malati gravi. Il continente a rischio è l'Asia: l'AIDS vi arriva in ritardo, ma in certi paesi asiatici le condizioni sono particolarmente propizie al suo dilagare. Ad esempio, a Bangkok, nessun tossicodipendente era ancora contaminato nel 1985; nel 1987, si rilevava un 1% di sieropositivi; nei primi tre mesi del 1988, questa cifra è bruscamente salita fino a toccare il 16%. Il virus ha cominciato a penetrare in grossi cir-

cuiti di prostituzione femminile e maschile del Sud-est asiatico. Almeno lo 0,5% delle prostitute di Bangkok sono già contagiate.

La minaccia e la speranza

Nei cinque anni a venire vi saranno nel mondo circa un milione di persone nel fiore degli anni gravemente malate. Sarà la prima causa di morte per le persone al di sotto dei 50 anni. Le spese per questi malati saranno superiori a quelle per qualsiasi altra malattia. Previsioni di questo genere, una più nera dell'altra, possono essere moltiplicate a volontà. Anche arrestando oggi tutte le possibilità di nuova infezione o proteggendo tutti gli abitanti del pianeta con un vaccino efficace (che ancora non esiste), non riusciremo a fermare la valanga di problemi che ci aspettano in un prossimo avvenire.

L'espansione dell'epidemia è esponenziale, cosa che giustifica le previsioni più pessimistiche. Ma il tempo del raddoppio è molto diverso da un paese all'altro. Dipende da molteplici fattori, e in particolare dalla modalità di trasmissione predominante e dalla data di inizio dell'epidemia. Ci si può aspettare un rallentamento della crescita esponenziale. Sarà in un primo momento transitorio, ma diventerà definitivo quando la maggioranza dei soggetti ad alto rischio sarà contagiata³⁹. Fenomeni di saturazione devono entrare in gioco, facendo flettere la curva di crescita. In realtà, l'AIDS non attacca allo stesso modo l'insieme degli abitanti di un paese: l'epidemia della popolazione in genere è la risultante delle epidemie sovrapposte di diverse sotto-popolazioni differenti. Al contrario di quanto succede con certe altre malattie pandemiche, l'influenza per esempio, o la peste, le vie di trasmissione dell'AIDS sono in gran parte controllabili.

La pandemia attuale si è prodotta perché dei cambiamenti radicali del comportamento umano hanno rotto l'equilibrio secolare tra i germi e i loro ospiti. Anche se non verranno trovati né un vaccino né un farmaco per fermare l'epidemia, un nuovo equilibrio tra il virus e gli uomini finirà con l'insediarsi. Tuttavia, questo non potrà verificarsi che a lungo termine, e ad un prezzo esorbitante in termini di sofferenze e di vite umane.

La selezione naturale fa sì che il virus si adatti all'uomo: egli passa per un esacerbarsi progressivo della sua virulenza (fase attuale della pandemia, ancora nel lato ascendente), poi comincia

ad attenuarsi. L'uomo agisce sull'ambiente piegandolo alle sue volontà e, nella misura in cui non vi riesce, si adatta a sua volta secondo gli spietati meccanismi della selezione del più adatto. È probabile che fattori genetici possano facilitare o inibire gli effetti patogeni del virus dell'AIDS. Recenti osservazioni inglesi suggeriscono che gli alleli del gene che codifica per la proteina Gc (*Groupe-specific complement*) possono determinare la sensibilità o la resistenza del portatore rispetto all'HIV (tanto il rischio dell'infezione al momento dell'esposizione quanto la progressione verso gli stadi successivi e la gravità dei sintomi)⁴⁰.

Un'esperienza naturale si svolge attualmente a Trinidad. Quest'isola delle Piccole Antille conta circa 1.300.000 abitanti, di cui il 40% di origine africana, un altro 40% di origine indiana e il 20% cinese, europea o meticcio. Questa popolazione è infettata da lunga data dal virus HTLV-I. Nel 1983, vi si diagnosticò qualche caso di AIDS. L'infezione da HIV-1 si diffonde allora in modo esplosivo tra gli omosessuali dell'isola. Secondo uno studio di Courtenay Bartholomew, medico a Port-of-Spain, in una coorte di cento omosessuali di Trinidad, i sieropositivi sono quaranta. Più precisamente, vi è il 44% di sieropositivi africani contro il 30% di sieropositivi indiani (le pratiche omosessuali sono diffuse in modo più o meno omogeneo tra le persone di origine africana e tra quelle di origine indiana). La ripartizione dei casi clinicamente conclamati è stupefacente: 54 neri, 4 meticci, un bianco e nessun caso tra gli indiani d'origine. Bartholomew conclude che un fattore genetico potrebbe essere necessario alla comparsa dell'AIDS: gli indiani di Trinidad potrebbero non averlo oppure, magari, potrebbero possedere un fattore genetico protettivo⁴¹.

Nella *Guerra dei mondi* (1898), Herbert George Wells racconta come gli invasori marziani siano indifferenti alle armi apparentemente potenti degli uomini, ma soccombano ai microbi patogeni. L'intuizione poetica si allea ad una profonda conoscenza dei fatti e delle teorie scientifiche per far dire a Wells che la sopravvivenza sulla Terra è possibile solo mediante una lenta e dolorosa integrazione di ogni essere al suo ambiente e alla sua biocenosi:

Questi germi di malattia avevano preteso un tributo dall'umanità sin dall'inizio, dai nostri antenati preistorici sin da quando la vita era cominciata sul nostro pianeta. Ma per merito della selezione naturale, la nostra specie ha sviluppato una forza di resistenza; non soccombiamo a nessun germe senza una lotta... Mediante il tributo di milioni e milioni di

morti, l'uomo ha acquistato il suo diritto di vita sulla terra... perché gli uomini non vivono e non muoiono invano⁴².

Non si creda che l'uomo si sia liberato di questo tributo di sangue una volta per tutte. Egli deve continuare a pagarlo. Pesanti imposizioni ci aspettano ancora, prezzo da pagare per le azioni che perturbano gli equilibri dinamici tra l'uomo, l'ambiente fisico e l'insieme degli esseri viventi.

NOTE

1. Una strana malattia viene denunciata

*Note alle
pp. 9-25*

- ¹ Leibowitch (1984).
- ² CDC (1981a e 1986d); Black (1986), pp. 36-48; Connor e Kingman (1988), pp. 12-14.
- ³ CDC (1981a e 1986d); Gottlieb, Schroff, Schanker *et al.* (1981).
- ⁴ CDC (1981a), p. 252.
- ⁵ Lemaire (1987), p. 372.
- ⁶ Black (1986), pp. 35-36; Shilts (1987), pp. 25-29, 40-41, 45 e 53.
- ⁷ Shilts (1987), pp. 54, 61 e 66.
- ⁸ Hymes, Greene, Marcus *et al.* (1981).
- ⁹ Shilts (1987), p. 50.
- ¹⁰ Ivi, pp. 59-60 e 65.
- ¹¹ CDC (1981b); Hymes, Greene, Marcus *et al.* (1981); Friedman-Kien (1981); Friedman-Kien, Laubenstein, Rubinstein *et al.* (1982); cfr. Friedman-Kien e Laubenstein (1984).
- ¹² CDC (1981b); Siegal, Lopez, Hammer *et al.* (1981).
- ¹³ CDC (1981b), p. 308.
- ¹⁴ Altman (1981).
- ¹⁵ Black (1985), p. 52.
- ¹⁶ CDC (1981c).
- ¹⁷ Gottlieb, Ragaz, Vogel *et al.* (1981).
- ¹⁸ Hymes, Green, Marcus *et al.* (1981).
- ¹⁹ Shilts (1987), pp. 83 e 87.
- ²⁰ Brennan e Durack (1981).
- ²¹ Masur, Michelis, Greene *et al.* (1981).
- ²² Siegal, Lopez, Hammer *et al.* (1981); cfr. Siegal e Siegal (1983).
- ²³ Gottlieb, Schroff, Schanker *et al.* (1981).
- ²⁴ Ivi, p. 1425.

2. L'inchiesta epidemiologica sugli omosessuali americani

- ¹ Carey (1985); cfr. Dabis (1988).
- ² Langmuir (1980); Dabis (1988).
- ³ CDC (1985b).
- ⁴ Neustadt e Fineberg (1983).
- ⁵ CDC (1986d); Koch (1987), pp. 204-206; Panem (1988).

- ⁶ Durack (1981); pp. 1466-1467.
- ⁷ Clark e Gonnell (1981); Durack (1981); Jorgenson e Lawesson (1982); Goedert, Neuland, Wallen *et al.* (1982).
- ⁸ Marmor, Friedman-Kien, Laubenstein *et al.* (1982).
- ⁹ Leibowitch (1984), p. 22.
- ¹⁰ Neumann (1982).
- ¹¹ Clark e Gonnell (1981).
- ¹² Navarro e Hagstrom (1982).
- ¹³ Shearer e Hurtenbach (1982); Marx (1982); Shearer e Rabson (1984); Black (1986), pp. 95-99.
- ¹⁴ Clark e Gonnell (1981); Friedman-Kien, Laubenstein e Rubinstein (1982).
- ¹⁵ Rogers, Morens, Stewart *et al.* (1983).
- ¹⁶ CDC (1982k); cfr. Haverkos e Curran (1982); Shilts (1987), pp. 80-82.
- ¹⁷ Jaffe, Choi, Thomas *et al.* (1983).
- ¹⁸ CDC (1982a).
- ¹⁹ Jaffe, Choi, Thomas *et al.* (1983), p. 148.
- ²⁰ CDC (1981c); Masur, Michelis, Wormser *et al.* (1982).
- ²¹ CDC (1982d).
- ²² Marx (1982); Auerbach, Darrow, Jaffe e Curran (1984).
- ²³ CDC (1982d); Shilts (1987).
- ²⁴ Leibowitch (1984), p. 65.
- ²⁵ Shilts (1987), pp. 147, 165 e 200.
- ²⁶ Blattner, «Scient. Amer.», 259, 1988, p. 149.
- ²⁷ Shilts (1987), p. 3.

3. Le prime inquietudini degli europei

- ¹ Altman (1981).
- ² Gerstoft, Malchow-Moller, Bygbjerg *et al.* (1982).
- ³ Thomsen, Jacobsen e Moller (1982); Gerstoft, Malchow-Moller, Bygbjerg *et al.* (1982).
- ⁴ Jensen, Mouridsen e Petersen (1982); Clemmesen (1982).
- ⁵ Du Bois, Branthwaite, Mikhail e Batten (1981).
- ⁶ Vilaseca, Arnau, Bacardi *et al.* (1982).
- ⁷ Francioli, Vogt, Schädelin *et al.* (1982).
- ⁸ Helm, Bergman e Nerger (1982); Koch, L'Age-Steher e Weise (1982); L'Age-Steher, Kunze e Koch (1983); Koch (1987), p. 195.
- ⁹ Rezza, Ippolito, Marasca e Greco (1984).
- ¹⁰ Lazzarin, Crocchiolo, Galli *et al.* (1987).
- ¹¹ Cfr. Franceschi, Tirelli, Vaccher *et al.* (1986).
- ¹² Rozenbaum, Saimot e Coulaud (1982); Rozenbaum, Klatzmann, Mayaud *et al.* (1983); Chauvet (1983), pp. 24-27; Salbaing (1983); pp. 29-31; Rozenbaum, Seux e Kouchner (1984), pp. 18-19 e 25-28.
- ¹³ Leibowitch (1984); Shilts (1987), p. 102.
- ¹⁴ Leibowitch (1984), p. 17. La rosa e il colore corrispondente sono i simboli del Partito Socialista Francese (N.d.T.).

- ¹⁵ Groupe de travail français sur le SIDA (1982, 1983a e 1983b); Rozenbaum, Seux e Kouchner (1984), pp. 19-25; Leibowitch (1984), pp. 23-24.
- ¹⁶ Brunet, Bouvet, Leibowitch *et al.* (1983); cfr. Salbaing (1983).
- ¹⁷ Rozenbaum, Klatzmann, Mayaud *et al.* (1983).
- ¹⁸ Dournon, Penalba, Saimot *et al.* (1983); Salbaing (1983).
- ¹⁹ Andreani, Modigliani, Le Charpentier *et al.* (1983).
- ²⁰ Leibowitch (1984), pp. 59-60.
- ²¹ Leibowitch (1984), p. 55.
- ²² Gorin, Picard, Laroche *et al.* (1982); Laroche, Gorin, Bach e Hewitt (1982); Picard, Gorin, Leibowitch *et al.* (1982).
- ²³ Leibowitch (1984), pp. 47-48; Saimot, Coulaud, Mechali *et al.* (1987); Shilts (1987), pp. 36-37.
- ²⁴ Brencky e Zémor (1985), p. 30.
- ²⁵ Brunet, Bouvet, Leibowitch *et al.* (1983); Leibowitch (1984), p. 48.
- ²⁶ Bygbjerg (1983); Shilts (1987), pp. 3-7 e 277.
- ²⁷ Brunet, Klatzmann, Cavaille-Coll e Picard (1984).
- ²⁸ Vandepitte, Verwilghen e Zachee (1983).
- ²⁹ Offenstadt, Pinta, Hericord *et al.* (1983).
- ³⁰ Clumeck, Mascart-Lemone, De Maubege *et al.* (1983); Sonnet e De Bruyere (1983).
- ³¹ Lamey e Melameka (1982).

4. AIDS/SIDA: la malattia delle quattro H

- ¹ CDC (1982g, 1982h e 1983a); cfr. Marx (1982).
- ² Black (1986), p. 60.
- ³ Goldsmith (1988).
- ⁴ Direction Générale de la Santé (1982b1).
- ⁵ CDC (1983a).
- ⁶ CDC (1985a e 1987b).
- ⁷ Cfr. Payet (1986).
- ⁸ CDC (1982e); Pitchenik, Fischl, Dickinson *et al.* (1983); Moskwitz, Kory, Chan *et al.* (1983).
- ⁹ CDC (1982e); Vieiria, Frank, Spora *et al.* (1983); Luft, Conley e Remington (1983).
- ¹⁰ Liautaud, Laroche, Duvivier *et al.* (1982 e 1983).
- ¹¹ Malebranche, Arnoux, Guérin *et al.* (1983); Pape, Liautaud, Thomas *et al.* (1983).
- ¹² Andreani, Modigliani, Le Charpentier *et al.* (1983).
- ¹³ Leonidas e Hyppolite (1983); cfr. Moses e Moses (1983); Greenfield (1986).
- ¹⁴ Compas (1983); cfr. Pape, Liautaud, Thomas *et al.* (1986).
- ¹⁵ CDC (1982f); Curran (1983).
- ¹⁶ CDC (1982h e 1983f); White e Lesesne (1983); Desforges (1983); Evatt, Ramsey, Lawrence *et al.* (1984).
- ¹⁷ Elliot, Hoppes, Platt *et al.* (1983).
- ¹⁸ Davis, Horsburgh, Hasiba *et al.* (1983).
- ¹⁹ Poon, Landay, Prasthofer *et al.* (1983).

- 20 Ragni, Lewis, Spero *et al.* (1983).
- 21 Goldsmith, Moseley, Monick *et al.* (1983); White e Lesesne (1983).
- 22 Marx (1982).
- 23 CDC (1982i); Amman, Cowan, Wara *et al.* (1983).
- 24 Jett, Kuritsky, Katzmann *et al.* (1983).
- 25 Andreani, Modigliani, Le Charpentier *et al.* (1983); Deresinski, Cooney, Auerbach *et al.* (1984); Curran, Lawrence, Jaffe *et al.* (1984); Kleinman, Yust, Maayan *et al.* (1986); Habibi (1986a e 1986b).
- 26 Curran, Lawrence, Jaffe *et al.* (1984); Haverkos (1987).
- 27 CDC (1983b); Harris, Small, Klein *et al.* (1983); Salbaing (1983), pp. 29-31.
- 28 Pitchenik, Shafron, Glasser *et al.* (1984).
- 29 CDC (1985c); Redfield, Markham, Salahuddin *et al.* (1985b).
- 30 Van de Perre, Clumeck, Carael *et al.* (1985).
- 31 Guinan e Hardy (1987).
- 32 CDC (1982j); Rubinstein, Sicklick, Gupta *et al.* (1983); Joncas, Delage, Chad *et al.* (1983).
- 33 Oleski *et al.* (1983); cfr. Shilts (1987), p. 299.
- 34 CDC (1983e); Wormser, Krupp, Hanrahan *et al.* (1983); cfr. Beylot, Benezech, Lacoste *et al.* (1988).
- 35 Black (1986), p. 29.
- 36 Solé (1983); Curran (1983).
- 37 Cfr. Leibowitch (1984), pp. 124-127.
- 38 Weiss (1988).
- 39 Henig (1983).
- 40 Allen (1984).
- 41 May e Anderson (1987).
- 42 CDC (1983e e 1984); Curran (1983); Jaffe, Bergman e Selik (1983); Selik, Haverkos e Curran (1984); Allen (1984); Fauci, Macher, Congo *et al.* (1984).
- 43 «Ann. Int. Med.», 99, 1983, p. 216.
- 44 CDC (1984); Brunet e Bouvet (1984).
- 45 «Lancet», 1, 1983, pp. 162-164; Curran (1983); CDC (1984, ecc.).
- 46 Luft, Conley e Remington (1983).
- 47 Soave, Danner, Honig *et al.* (1984).
- 48 May e Anderson (1987); Downs, Ancelle, Jager e Brunet (1987).
- 49 Brunet (1984).
- 50 Brunet (1984); Brunet e Bouvet (1984); WHO (1985).
- 51 Groupe de travail français (1983); Direction Générale de la Santé (1984 e 1985); Brunet e Bouvet (1984).
- 52 Messiah, Mary, Brunet *et al.* (1987); Messiah (1987).
- 53 Aiuti, Sirianni, Pana *et al.* (1984); Gabrielli, Nortilli, Mezzelani *et al.* (1984); Lazzarin, Galli, Introna *et al.* (1984); Rezza, Ippolito, Marasca e Greco (1984); Lazzarin, Orlando, Privitera *et al.* (1986); Farci, Lai, Orgiana *et al.* (1987).
- 54 Van de Perre, Rouvroy, Lepage *et al.* (1984); Piot, Quinn, Taelman *et al.* (1984).

5. Sulle tracce del virus

- 1 Fac-simile pubblicato in Koch (1987), p. 204.
- 2 CDC (1982f).
- 3 Francis, Curran e Essex (1983).
- 4 Giraldo, Beth e Hagenau (1972); Giraldo, Beth e Huang (1980).
- 5 Gottlieb, Schroff, Schanker *et al.* (1981); Du Bois, Branthwaite, Mikhail e Batten (1981).
- 6 Masur, Michelis, Greene *et al.* (1981); Drew, Conant, Miner *et al.* (1982); Brun-Vézinet, Klatzmann e Rouzioux (1984); Rozenbaum, Seux e Kouchner (1984).
- 7 Ravenholt (1983); McDonald, Hamilton e Durack (1983); Brun-Vézinet, Klatzmann e Rouzioux (1984); Rozenbaum, Seux e Kouchner (1984).
- 8 Ziegler, Drew, Miner *et al.* (1982); Brun-Vézinet, Klatzmann e Rouzioux (1984).
- 9 Beldekas, Teas e Hebert (1983); Leibowitch (1984), p. 114; Connor e Kingman (1988), pp. 27-28.
- 10 Colaert, Desmyter, Goudsmit *et al.* (1983).
- 11 Teas e Beldekas (1986).
- 12 Shilts (1987), pp. 73 e 107.
- 13 Vallée e Carré (1904).
- 14 Roux (1903).
- 15 Boivin (1941); Burnet (1955); Lwoff (1958); Cairns, Stent e Watson (1966); Lwoff (1969); Stanier e Lwoff (1973); Hughes (1977); Baltimore (1977); Waterson e Wilkinson (1978); Galperin (1987); Scott (1987); Fenner e Gibbs (1988).
- 16 Sigurdsson, Palsson e Grimsson (1957); Brahic (1987).
- 17 Gajdusek e Zigas (1957).
- 18 Gajdusek e Gibbs (1971); Gajdusek (1977); Brahic (1987).
- 19 Gajdusek (1967); Faris e Martinez (1972); Haase (1986).
- 20 Lwoff (1953 e 1969); Galperin (1987); Scott (1987).
- 21 Ellermann e Bang (1908); Rous (1910-1911), Bittner (1936); Gross (1983).
- 22 Gross (1951); Bessis (1976); Gross (1985).
- 23 Burkitt (1958-1959 e 1963).
- 24 Epstein e Barr (1964).
- 25 Epstein (1980); Henle, Henle e Diehl (1968); Thé (1984).
- 26 Huebner e Todaro (1969).
- 27 Jarrett (1966); Jarrett, Jarrett, Mackey *et al.* (1973); Essex (1982); Gross (1983).
- 28 Crick (1957).
- 29 Judson (1979), p. 337.
- 30 Temin e Mizutani (1970); Baltimore (1970).
- 31 Gallo (1986); trad. franc. (1987b).
- 32 Morgan, Ruscetti e Gallo (1976).
- 33 Poiesz, Ruscetti, Mier *et al.* (1980).
- 34 Gallo (1986); trad. franc. (1987b).
- 35 Poiesz, Ruscetti, Gazdar *et al.* (1980); Poiesz, Ruscetti, Reitz *et al.* (1981).
- 36 Kalyanaraman, Sarngadharan, Robert-Guroff *et al.* (1982).

- ³⁷ Chen, McLaughlin, Gasson *et al.* (1983).
³⁸ Yoshida, Miyoshi e Hinuma (1982); Watanabe, Seiki e Yoshida (1983); per il problema posto dall'eccessiva somiglianza tra il virus isolato dagli americani e quello isolato dai giapponesi cfr. Koch (1987), p. 88.
³⁹ Popovic, Sarin, Robert-Guroff *et al.* (1983); Gallo (1984); Gallo, Essex e Gross (1984); Robert-Guroff, Markham, Popovic e Gallo (1985).
⁴⁰ Koch (1987), p. 204.
⁴¹ Essex, McLane, Lee *et al.* (1983).
⁴² CDC (1983d).
⁴³ Gallo (1987a); trad. franc. Gallo (1987c).
⁴⁴ Gallo, Sarin, Gelmann *et al.* (1983).
⁴⁵ Gelmann, Popovic, Blayney *et al.* (1983).
⁴⁶ Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), p. 57.
⁴⁷ Maurice (1983); Connor (1987).
⁴⁸ Arya, Gallo, Hahn *et al.* (1984).
⁴⁹ Leibowitch (1984).

6. La scoperta dell'agente virale dell'AIDS

- ¹ Delaunay (1962).
² Lwoff (1953); Jacob e Wollman (1953); Galperin (1987).
³ Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), p. 34.
⁴ Lessana-Leibowitch, Leibowitch, Frances *et al.* (1984).
⁵ Rozenbaum, Seux e Kouchner (1984), p. 82; Shilts (1987), p. 193.
⁶ Rozenbaum (1984); Rozenbaum, Seux e Kouchner (1984), pp. 82-84; Montagnier, *op. cit.*, p. 35; Gallo e Montagnier (1988).
⁷ Barré-Sinoussi, Chermann, Rey *et al.* (1983).
⁸ Montagnier, *op. cit.*, pp. 52-54. Cfr. Biagi (1987), p. 228.
⁹ Cfr. Barré-Sinoussi, Chermann e Rozenbaum (1987), pp. 104-113; Connor e Kingman (1988), p. 30.
¹⁰ Montagnier, *op. cit.*, p. 56.
¹¹ Montagnier, *op. cit.*, p. 58.
¹² Barré-Sinoussi, Chermann, Rey *et al.* (1983).
¹³ Barré, Chermann e Montagnier (1985); Montagnier, *op. cit.*, pp. 60-63.
¹⁴ Gallo (1987a); trad. franc. Gallo (1987c).
¹⁵ Maurice (1983a e 1983b).
¹⁶ Leibowitch (1984), p. 115.
¹⁷ Gallo, Essex e Gross (1984); Montagnier, *op. cit.*, pp. 66-67; «Nature» (1984), p. 435.
¹⁸ Montagnier, Dauguet, Axler *et al.* (1984).
¹⁹ Vilmer, Barré-Sinoussi, Rouzioux *et al.* (1984).
²⁰ Karpas (1983); Karpas, Gillson, Oates *et al.* (1985); cfr. Koch (1987), pp. 59 e 66.
²¹ Gallo, Essex e Gross (1984).
²² Black (1986), pp. 120-122; Shilts (1987), pp. 450-452; Connor e Kingman (1988), pp. 39-40.
²³ Gallo (1987a); trad. franc. Gallo (1987c).
²⁴ Popovic, Sarngadharan, Read e Gallo (1984).

- ²⁵ Gallo, Salahuddin, Popovic *et al.* (1984); cfr. Salahuddin, Markham, Popovic *et al.* (1985).

- ²⁶ Sarngadharan, Popovic, Bruch *et al.* (1984); Schüpbach, Popovic, Gil-den *et al.* (1984).

- ²⁷ Altmann, *New York Times*, 21 aprile 1984; Kalyanaraman, Montagnier, Francis *et al.* (1984); Norman (1985); Shilts (1987), pp. 93, 366-367, 375, 386-387, 409, 419, 429-430, 434-435, 444-445 e 448.

- ²⁸ Montagnier (1984); Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), pp. 63 e 71; Koch (1987), p. 96.

- ²⁹ Coffin, Haase, Levy *et al.* (1986); Marx (1986).

7. La soluzione di una controversia

- ¹ Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), p. 69.

- ² Brun-Vézinet, Rouzioux, Barré-Sinoussi *et al.* (1984); Montagnier, *op. cit.*, pp. 68-69.

- ³ Beardsley (1984); Montagnier (1984); Norman (1985).

- ⁴ Brun-Vézinet, Barré-Sinoussi, Montagnier *et al.* (1984); Kalyanaraman, Montagnier, Francis *et al.* (1984).

- ⁵ Safai, Gallo, Popovic *et al.* (1984).

- ⁶ Montagnier, Gruet, Chamaret *et al.* (1984).

- ⁷ Joyce e Sattaur (1985); «La Recherche», 174, febbraio 1986; Gallo, Sarin, Kramarsky *et al.* (1986); «Nature», 326, 1987, p. 425; Connor e Kingman (1988), pp. 47-50.

- ⁸ Shilts (1987), p. 461; Connor e Kingman (1988), pp. 41-42.

- ⁹ Arya, Gallo, Hahn *et al.* (1984).

- ¹⁰ Montagnier, *op. cit.*, p. 74.

- ¹¹ Cheingsong-Popov, Weiss *et al.* (1984).

- ¹² Karpas (1983); Levy, Hoffmann, Kramer *et al.* (1984); cfr. Shilts (1987), pp. 389 e 452; Rossi, Verani, Macchi *et al.* (1987).

- ¹³ Hahn, Shaw, Arya *et al.* (1984).

- ¹⁴ Alizon, Barré-Sinoussi, Wain-Hobson *et al.* (1984).

- ¹⁵ Wain-Hobson, Sonigo, Danos *et al.* (1985).

- ¹⁶ Ratner, Haseltine, Patarca *et al.* (1985).

- ¹⁷ Sanchez-Pescador, Power, Barr *et al.* (1985).

- ¹⁸ Muesing, Smith, Cabradilla *et al.* (1985).

- ¹⁹ Rabson e Martin (1985); Benn, Routledge, Folks *et al.* (1985); cfr. Koch (1987), pp. 97-98 e 103; Connor e Kingman (1988), pp. 45 e 48.

- ²⁰ Norman (1985); Connor e Kingman (1988), p. 47.

- ²¹ Gilden, Gonda, Sarngadharan *et al.* (1986); Norman (1986a); cfr. Beardsley (1986) e Gallo, Sarin, Kramarsky *et al.* (1986).

- ²² Schüpbach (1986).

- ²³ Connor (1987); Koch (1987), p. 95; Connor e Kingman (1988), pp. 49-50 e 58-59.

- ²⁴ Palca (1987); Connor e Kingman (1988), pp. 60-63.

- ²⁵ Gallo e Montagnier (1987).

- ²⁶ Gonda, Wong-Staal, Gallo *et al.* (1985); Sonigo, Alizon, Staskus *et al.* (1985); Chiu, Yaniv, Dalberg *et al.* (1985).

- ²⁷ Montagnier (1985); Montagnier, Brunet e Klatzmann (1985); Brun-Vé-

zinet e Rouzioux (1985); Gallo (1987a); Montagnier (1987); Girard, De Thé e Valette (1987); Girard e Valette (1988); Fauci (1988); Gallo e Wong-Staal (1988); Gonda (1988); Gonda, Boyd, Nagashima e Gilden (1988).

²⁸ Sodroski, Rosen, Wong-Staal *et al.* (1985); Arya, Guo, Josephs *et al.* (1985); Haseltine e Wong-Staal (1988).

²⁹ Allan, Coligan, Barin *et al.* (1985); Montagnier, Krust, Clavel *et al.* (1985). M. Essex e T.H. Lee hanno ottenuto il brevetto americano per l'uso medico di questa proteina. Cfr. «Nature», 331, 1988, p. 649.

³⁰ Dalgleish, Beverley, Clapham *et al.* (1984); Klatzmann, Champagne, Chamaret *et al.* (1984).

³¹ Matthews, Weinhold, Lyerly *et al.* (1987); Valette e Girard (1987); Haseltine e Wong-Staal (1988).

³² Gartner, Markovits, Markovitz *et al.* (1988a); Ho, Tora e Hirsch (1986); Maddon, Dalgleish, McDougal *et al.*, (1986).

³³ Koenig, Gendelman, Orenstein *et al.* (1986); Epstein, Sharer e Gajdusek (1986); Barnes (1986b); Vazeux, Brousse, Jarry *et al.* (1987); Streicher e Joynt (1987); Price, Brew, Sidtis *et al.* (1988).

³⁴ Zagury, Bernard, Leibowitch *et al.* (1984); Ho, Schooley, Rota *et al.* (1984).

³⁵ Groopman, Salahuddin, Sarngadharan *et al.* (1984).

³⁶ Zagury, Fouchard, Vol *et al.* (1985).

³⁷ Vogt, Witt, Craven *et al.* (1986); Wofsy, Cohen, Hauer *et al.* (1986); Vogt *et al.* (1987).

³⁸ Levy, Hollander, Shimabukuro *et al.* (1985); Tervo, Lahdevirta, Vaheri *et al.* (1986); Thiry, Sprecher-Goldberger, Jonkheer *et al.* (1985).

³⁹ Shaw, Harper, Hahn *et al.* (1985); Gartner, Markovits, Markovitz *et al.* (1986b); Stoler, Eskin, Benn *et al.* (1986); Vazeux, Brousse, Jarry *et al.* (1987); cfr. Rosenblum, Levy e Bredeson (1988).

⁴⁰ Becker, Hazan, Nugeyre *et al.* (1986).

⁴¹ Clavel, Guétard, Brun-Vézinet *et al.* (1986); Clavel (1987).

⁴² Clavel *et al.*, *op. cit.*, (1986); Blanc (1986); Brun-Vézinet, Rey, Katlama *et al.* (1987); Clavel (1987).

⁴³ Clavel, Guyader, Guétard *et al.* (1986); Guyader, Emerman, Sonigo *et al.* (1987).

⁴⁴ Daniel, Letvin, King *et al.* (1985).

⁴⁵ Kanki, Kurth, Becker *et al.* (1985).

⁴⁶ Kanki, Alroy e Essex (1985).

⁴⁷ Fultz, McClure, Anderson *et al.* (1986); Lowenstine, Pedersen, Higgins *et al.* (1986).

⁴⁸ Barin, M'Boup, Denis *et al.* (1985).

⁴⁹ Kanki, Barin, M'Boup *et al.* (1986).

⁵⁰ Kornfeld, Riedel, Viglianti *et al.* (1987); Newmark (1987); Desrosiers, Daniel, Letvin *et al.* (1987); Mulder (1988).

⁵¹ Duesberg (1987); cfr. «New Scient.», 117, 1987, 1602, p. 34 e «Nature», 332, 1988, p. 574.

8. Gli stadi dell'AIDS

¹ Klein (1986); Rozenbaum e Gharakhanian (1986); Gottlieb *et al.* (1987); Wormser, Stahl e Bottone (1987); Broder (1987); Curran, Jaffe, Hardy *et al.*

(1988); Fauci (1988); Redfield e Burke (1988); Lifson, Rutherford e Jaffe (1988).

² Brun-Vézinet, Rouzioux, Barré-Sinoussi *et al.* (1984); Mathez, Leibowitch, Matheron *et al.* (1984); Aiuti, Sirianni, Pana *et al.* (1984); Rossi, Carbonari, Bonomo *et al.* (1985).

³ Safai, Gallo, Popovic *et al.* (1984).

⁴ Cheingsong-Popov, Weiss, Dalgleish *et al.* (1984).

⁵ Cfr. Feldman e Johnson (1986); Dalton e Burris (1987); Walters (1988); Fineberg (1988); Martin (1988).

⁶ Abb (1986); Barr, Dow, Arnott *et al.* (1986); Deinhardt, Eberle, Gürtler (1987); Meyer e Paulker (1987); Schwartz, Dans e Kinoshian (1988).

⁷ Kwok, Mack, Mullis *et al.* (1987); Ou, Kwok, Mitchell *et al.* (1988); Murakawa, Zaia, Spallone *et al.* (1988); Hart, Schochetman, Spira *et al.* (1988); Laure, Courgnaud, Rouzioux *et al.* (1988); Loche e Mach (1988).

⁸ Peterman e Curran (1986); Levy (1988b).

⁹ Darrow, Echenberg, Jaffe *et al.* (1987); Curran, Jaffe, Hardy *et al.* (1988).

¹⁰ CDC (1985c); Redfield, Markham, Salahuddin *et al.* (1985a e 1985b).

¹¹ Fultz, McClure, Daugharty *et al.* (1986).

¹² Padian, Marquis, Francis *et al.* (1987); Levy (1988); Adachi, Koenig, Gendelman *et al.* (1987).

¹³ Stewart *et al.* (1985); Brenky e Zémor (1985), pp. 132-133.

¹⁴ Piot, Quinn, Taelman *et al.* (1984); Van de Perre, Rouvroy, Lepage *et al.* (1984); Kreiss, Koech, Plummer *et al.* (1986); Piot, Plummer, Mhalu *et al.* (1988).

¹⁵ Padian (1987); Levy (1988).

¹⁶ Fultz (1986).

¹⁷ Mayer e De Gruttola (1987); Rozenbaum, Gharakhanian, Cardon *et al.* (1988).

¹⁸ Marmor, Weiss, Lyden *et al.* (1986).

¹⁹ Curran, Jaffe, Hardy *et al.* (1988).

²⁰ L'Age-Stehr, Schwartz, Offermann *et al.* (1985).

²¹ Kumar, Pearson, Martin *et al.* (1986); Bierling, Cordonnier, Duedari *et al.* (1986); Antin, Smith, Ewenstein *et al.* (1986); O'Day (1986), Habibi e Girard (1988).

²² Neisson-Vernant, Arfi, Mathez *et al.* (1986); Oksenhendler, Harzic, Le Roux *et al.* (1986).

²³ CDC (1987c).

²⁴ Weiss, Goedert, Gartner *et al.* (1988).

²⁵ Curran, Jaffe, Hardy *et al.* (1988); cfr. Tovo, De Martino *et al.* (1988).

²⁶ Masters, Johnson e Kolodny (1988), p. 12.

²⁷ Henderson, Saah, Zak *et al.* (1986); Fauci (1988); Redfield e Burke (1988).

²⁸ Fischl, Dickinson, Scott *et al.* (1987); Friedland e Klein (1987); Lifson (1988).

²⁹ Cooper, Gold, Maclean *et al.* (1985); Piette, Tusseau e Chapman (1987).

³⁰ Fuchs, Hausen, Reibnegger *et al.* (1988).

³¹ Streicher e Joynt (1986); Gartner, Markovits, Markovitz *et al.* (1986a); Pauza (1988).

³² Medley, Anderson, Cox *et al.* (1987).

- ³³ Redfield, Wright e Tramont (1986); CDC (1986b).
- ³⁴ Ostrow, Solomon, Mayer e Haverkos (1987).
- ³⁵ Rozenbaum e Gharakhanian (1986); Kernbaum e Saimot (1986); Mon-suez (1987); Redfield e Burke (1988).
- ³⁶ Curran, Jaffe, Hardy *et al.* (1988); Chavanet (1987); Kernbaum (1988); Moss (1988).
- ³⁷ Fribourg-Blanc (1988).
- ³⁸ Blanche, Fischer, Le Deist *et al.* (1986); Auger, Thomas, De Gruttola *et al.* (1988).
- ³⁹ Ammann (1985); Rogers (1985); Sharer, Epstein, Cho *et al.* (1986); Barnes (1986a).
- ⁴⁰ Barnes (1986b); Vazeux, Brousse, Jarry *et al.* (1987); Streicher e Joynt (1987); Price, Brew, Sidtis *et al.* (1988).
- ⁴¹ Levy, Hollander, Shimabukuro *et al.* (1985); Shaw, Harper, Hahn *et al.* (1985); Wiley, Schrier, Nelson *et al.* (1986).
- ⁴² Navia, Cho, Petitto *et al.* (1986); Gressentis (1986); Vazeux, Brousse, Jarry *et al.* (1987); Rosenblum, Levy, Bredesen *et al.* (1988); Price, Brew, Sidtis *et al.* (1988).
- ⁴³ Salbaing (1983); Rozenbaum, Klatzmann, Mayaud *et al.* (1983).

9. La lezione storica delle malattie nuove

- ¹ Grmek (1987).
- ² Nicolle (1930); Henschen (1962); Ackerknecht (1963); Hudson (1977); Hudson (1983).
- ³ Cockburn (1963).
- ⁴ Grmek (1983), p. 151.
- ⁵ Lwoff (1957); Lwoff (1969); Hughes (1977).
- ⁶ Burnet (1955); Black (1975).
- ⁷ Grmek (1983), pp. 221-222.
- ⁸ Langmuir *et al.* (1985); Langmuir e Ray (1987).
- ⁹ Dan (1987).
- ¹⁰ Zinsser (1935); Page (1933); MacArthur (1958).
- ¹¹ Gourevitch (1984); Rippinger (1987).
- ¹² Grmek (1983), pp. 244-255.
- ¹³ Mugler (1967); Grmek (1983), p. 252.
- ¹⁴ Biagi (1987), p. 198; cfr. Crick (1981).
- ¹⁵ Politzer (1954); Biraben (1975-1976); McNeill (1976).
- ¹⁶ Rosquist, Skurnik e Wolf-Watz (1988); Lenski (1988).
- ¹⁷ Roberts (1965); Brossolet (1974); Wylie (1981).
- ¹⁸ Guerra (1978); Grmek (1983), pp. 199-226; Quetel (1986); Krech (1988).
- ¹⁹ Smith (1986); Vachon (1987); Brandt (1987 e 1988).
- ²⁰ Fribourg-Blanc, Niel e Mollaret (1966); Fribourg-Blanc e Mollaret (1968).
- ²¹ Oriel e Cockburn (1975); Grmek (1983), pp. 206-207.
- ²² Stearn e Stearn (1945); Hopkins (1983).
- ²³ Grmek (1966); Guerra (1987).
- ²⁴ Gessain (1983).

- ²⁵ Stevenson (1965).
- ²⁶ McNicoll e Doetsch (1983).
- ²⁷ Watson (1928); Greenough e Davis (1983).
- ²⁸ Mollaret (1987).
- ²⁹ McDade *et al.* (1977); Lattimer e Ormsbee (1981); Fleurette (1983).
- ³⁰ Martini e Siegert (1971); Brès (1978).
- ³¹ Frame, Baldwin, Gocke *et al.* (1970); Monath (1975).
- ³² Brès (1978).
- ³³ Ivi, p. 3009.

10. L'AIDS, malattia antica?

- ¹ Ablin, Gonder e Immerman (1985).
- ² Jonckheere (1944); Grapow (1956), pp. 60 e 65.
- ³ Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), p. 131.
- ⁴ *Nombres 25*; cfr. Preuss (1923), pp. 586-588, e Grmek (1983), p. 212.
- ⁵ André (1988).
- ⁶ Cfr. Grmek (1983), pp. 208-210.
- ⁷ Appelboom e Rouffin (1986); Appelboom, Rouffin, Van Herweghem *et al.* (1987); cfr. Werthemann (1930); Cole (1952).
- ⁸ Gerlo (1980).
- ⁹ Lesky (1965), pp. 345-349; Holubar e Frankl (1981); Gottlieb e Ackerman (1988).
- ¹⁰ Kaposi (1872); cfr. Rothman (1962a) e Shiels (1986).
- ¹¹ Kaposi (1872), p. 269.
- ¹² Breimer (1984), p. 157.
- ¹³ De Amicis (1882); cfr. Ronchese (1958).
- ¹⁴ Philippson (1902); Mariani (1909) e Della Favera (1911); cfr. Katner e Pankey (1987), p. 1069.
- ¹⁵ Bluefarb (1957); Rothman (1962b); Safai e Good (1980); Gottlieb e Ackerman (1988).
- ¹⁶ Hallenberg (1914).
- ¹⁷ Smith e Elmes (1934).
- ¹⁸ Dupont, Chabeuf e Van Breuseghem (1948); Dupont (1951).
- ¹⁹ Gigase (1984), p. 554; cfr. Oettle (1963), pp. 28-29, e Hutt (1981), p. 6.
- ²⁰ Murray (1952); Thijs (1957); Quenum (1957); Quenum e Camain (1958).
- ²¹ Coulaud, Viede e Regnier (1984).
- ²² Hansemann (1905); Stoddard e Cutler (1916); cfr. Ainsworth (1986).
- ²³ Wolf e Cowen (1937); Thalhammer (1957); Hentsch (1971).
- ²⁴ Grmek (1983), pp. 307-354.
- ²⁵ Van der Meer e Brug (1942); Hamperl (1956); Gajdusek (1976).
- ²⁶ Wyatt, Saxton *et al.* (1950); Smith (1956); Diosi e David (1968).
- ²⁷ Wyatt, Simon *et al.* (1953); cfr. Hamperl (1956).
- ²⁸ Sunderam, McDonald, Manialtis *et al.* (1986); CDC (1986a e 1987a); Pinching (1987) e Goldman (1987).
- ²⁹ Cfr. Predöhl (1888); Flick (1925); Jedlicka (1932); Coury (1972); Dubos e Dubos (1987).

11. I prodromi dell'epidemia in America

- ¹ Jaffe, Bregman e Selik (1983); Selik, Haverkos e Curran (1984).
- ² Sterry, Marmor, Konrads *et al.* (1983).
- ³ Nicolle (1930), citato dall'edizione del 1961, pp. 219-220; cfr. Lemaire (1985).
- ⁴ CDC (1983a).
- ⁵ CDC (1985a) e CDC (1987b); cfr. Ostrow, Solomon, Mayer e Haverkos (1987).
- ⁶ Cfr. Huminer, Rosenfeld e Pitlik (1987); Katner e Pankey (1987).
- ⁷ Wyatt, Simon, Trumbull *et al.* (1953).
- ⁸ Hamperl (1956).
- ⁹ Nichols (1982).
- ¹⁰ Wyatt, Simon, Trumbull *et al.* (1953), p. 358.
- ¹¹ Contreras (1957); cfr. Katner e Pankey (1987).
- ¹² Tedeschi (1958); Cox e Helwig (1959).
- ¹³ Anderson e Barrie (1960).
- ¹⁴ Hennigar, Vinijchaikul, Roque e Lyons (1961); Lyons, Vinijchaikul e Hennigar (1961); cfr. Selik, Haverkos e Curran (1984) e Gorman, Dorfman e Cramer (1987).
- ¹⁵ Watanabe, Chinchinian, Weitz *et al.* (1965).
- ¹⁶ Farris e Martinez (1972); Stemmermann, Hayashi, Guber *et al.* (1980); Weinstein, Edelstein, Madara *et al.* (1981). Cfr. Huminer, Rosenfeld e Pitlik (1987); Katner e Pankey (1987).
- ¹⁷ Elvin-Lewis, Witte, Witte *et al.* (1973).
- ¹⁸ Witte, Witte, Winnich *et al.* (1984); Clark e Shapiro (1987); Gorman, Dorfman e Cramer (1987); Shoumatoff (1988), pp. 161-162; Garry, Witte, Gottlieb *et al.* (1988).
- ¹⁹ Leibowitch (1984), p. 38.
- ²⁰ Madden, Tzan, Roman *et al.* (1987).
- ²¹ Evatt, Gomperts, McDougal *et al.* (1985).
- ²² Moore, Cone e Alexander (1986).
- ²³ Rodriguez, Dewhurst, Sinangil *et al.* (1985).
- ²⁴ Volsky, Wu, Stevenson *et al.* (1986).
- ²⁵ Shoumatoff (1988), p. 150.
- ²⁶ Galvao-Castro e Pereira (1986).

12. Il vecchio mondo prima dell'epidemia di AIDS

- ¹ Brunet, Bouvet, Leibowitch *et al.* (1983); Huminer, Rosenfeld e Pitlik (1987); Katner e Pankey (1987); Froland, Jenum, Lindboe *et al.* (1988).
- ² Seagrave (1948).
- ³ Williams, Stretton e Leonard (1960 e 1983); cfr. Nichols (1982).
- ⁴ Schonell, Crofton, Stuart *et al.* (1968) e Hagmar, Kuttii, Lundin *et al.* (1969); cfr. Huminer, Rosenfeld e Pitlik (1987).
- ⁵ Bygbjerg (1983); Brunet, Bouvet, Leibowitch *et al.* (1983); Vandepitte, Verwilghen e Zachee (1983); Shilts (1987).

- ⁶ Brunet, Bouvet, Leibowitch *et al.* (1983); Thomsen, Jacobsen e Malchow-Moller (1981); Du Bois, Braithwaite, Mikhail *et al.* (1981).
- ⁷ Sterry, Konrads e Laaser (1979); Konrads e Sterry (1983); Sterry, Marmor, Konrads e Steigleder (1983).
- ⁸ Bültmann, Flad, Kaiserling *et al.* (1982). Cfr. Huminer, Rosenfeld e Pitlik (1987).
- ⁹ Flatau, Resnitzky, Grishkan *et al.* (1977); cfr. Huminer (1985).
- ¹⁰ Lindboe, Froland, Wefring *et al.* (1986).
- ¹¹ Froland, Jenum, Lindboe *et al.* (1988).
- ¹² Madhok, Melbye, Lowe *et al.* (1985).
- ¹³ Bryceson, Tomkins, Ridley *et al.* (1988).
- ¹⁴ Guyader, Emerman, Sonigo *et al.* (1987).
- ¹⁵ Quenum (1957); Quenum e Camain (1958); Oettle (1963); Gigase (1984); Shiels (1986).
- ¹⁶ Ackerman e Murray (1963) e Olweny, Hutt e Owor (1981).
- ¹⁷ Oettle (1963); Hutt (1981); Gigase (1984).
- ¹⁸ Quenum e Caiman (1958); Davies (1963); Taylor, Smith, Bull *et al.* (1971); Kyalwazi (1981); Basset (1984) e soprattutto Gigase (1984).
- ¹⁹ Kyalwazi (1969).
- ²⁰ Master, Taylor, Kyalwazi *et al.* (1970); Taylor (1973); cfr. Downing, Elgin e Bayley (1984).
- ²¹ Biggar, Melbye, Kestems *et al.* (1984).
- ²² Bayley, Downing, Cheinsong-Popov *et al.* (1985); cfr. Clumeck, Hermans, De Witt (1987).
- ²³ Otu (1986).
- ²⁴ Bayley (1984).
- ²⁵ Giraldo, Beth e Haguenu (1972); Giraldo, Beth e Huang (1980).
- ²⁶ Ziegler, Templeton e Vogel (1984).
- ²⁷ Weber (1984); De Cock (1984).
- ²⁸ Owor e Wamukota (1976); cfr. Huminer, Rosenfeld e Pitlik (1987).
- ²⁹ Ravisse, Reynaud, Depoux e Salles (1959).
- ³⁰ Renoirte, Michaud, Gatti *et al.* (1967); Lamey e Melameka (1982); cfr. Vandepitte, Verwilghen e Zachee (1983), e Piot, Quinn, Taelman *et al.* (1984).
- ³¹ Nahmias, Weiss, Yao *et al.* (1986).
- ³² Desmyter, Gouban, Chamaret e Montagnier (1986).
- ³³ Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), p. 93.
- ³⁴ Epstein, Moffitt e Mayner (1985).
- ³⁵ Myer, Josephs, Rabson *et al.* (1987); Smith, Srinivasan, Schochetman *et al.* (1988).
- ³⁶ Saxinger, Levine, Dean *et al.* (1985); Saxinger, Levine, Lange-Wantzin e Gallo (1985).
- ³⁷ Levy, Pan, Beth-Giraldo *et al.* (1986); Wendler, Schneider, Gras *et al.* (1986); Neppert, Gohring, Schneider *et al.* (1986).
- ³⁸ Carswell, Sewankambo, Lloyd *et al.* (1986).
- ³⁹ Hancock e Carim (1986), p. 119.
- ⁴⁰ Biggar, Gigase, Melbye *et al.* (1985).
- ⁴¹ Biggar (1986); Desmyter, Surmont, Goubau *et al.* (1986); Biggar, Saxinger, Sarin *et al.* (1986).

13. L'origine e la diffusione dei germi dell'AIDS

- ¹ Henrickson, Maul, Osborn *et al.* (1983).
- ² London, Sever, Madden *et al.* (1983).
- ³ Marx, Maul, Osborn *et al.* (1984).
- ⁴ Daniel, Letvin, King *et al.* (1985).
- ⁵ Murray, in Girard e Valette (1987).
- ⁶ Per l'infezione HIV-1, cfr. Francis, Feorino, Broderson *et al.* (1984); Alter, Eichberg, Masur *et al.* (1984); Gajdusek, Amyx, Gibbs *et al.* (1985); Fultz, McClure, Swenson *et al.* (1986); Fultz, McClure, Daugharty *et al.* (1986); per l'infezione HIV-2, cfr. Clavel (1987).
- ⁷ Essex e Kanky (1988).
- ⁸ Lowenstine, Pedersen, Higgins *et al.* (1986); Fukasawa, Miura, Hasegawa *et al.* (1988).
- ⁹ Miyoshi, Yoshimoto, Fujishita *et al.* (1982); Yamamoto, Hinuma, Zur Hausen *et al.* (1983).
- ¹⁰ Kimura (1981); Kimura (1983); Nei (1987).
- ¹¹ Smith, Srinivasan, Schochetman *et al.* (1988); McClure, Johnson, Feng *et al.* (1988).
- ¹² Yokoyama e Gojobori (1987); Yokoyama, Moriyama e Gojobori (1987); Yokoyama, Chung e Gojobori (1988).
- ¹³ Gonda, Boyd, Nagashima e Gilden (1988).
- ¹⁴ Temin (1984); Varmus (1988).
- ¹⁵ Sonigo, Alizon, Staskus (1985); Gonda, Wong-Staal, Gallo *et al.* (1985).
- ¹⁶ Chiu, Yaniv, Dalberg (1985); Stephens, Casey e Rice (1986); McClure e Weiss (1987).
- ¹⁷ Gonda, Braun, Carter *et al.* (1987).
- ¹⁸ Pedersen, Ho e Brown (1987).
- ¹⁹ Guyader, Emerman, Sonigo *et al.* (1987).
- ²⁰ Smith, Srinivasan, Schochetman *et al.* (1988); Yokoyama, Chung e Gojobori (1988); Sharp e Li (1988).
- ²¹ Chakrabarti, Guyader, Alizon *et al.* (1987); Franchini, Gurgo, Guo *et al.* (1987).
- ²² Kappes, Morrow, Lee *et al.* (1988).
- ²³ Sharp e Li (1988); Gonda, Boyd, Nagashima *et al.* (1988); Hirsch, Riedel e Mullins (1988); Fukasawa, Miura, Hasegawa *et al.* (1988).
- ²⁴ Desrosiers (1986); Penny (1988).
- ²⁵ Yokoyama, Chung e Gojobori (1988); cfr. Benn, Rutledge, Folks *et al.* (1985); Hahn, Shaw, Taylor *et al.* (1986); Alizon e Montagnier (1987).
- ²⁶ Gallo e Montagnier (1988).
- ²⁷ Ohta, Masuda, Tsujimoto *et al.* (1988).
- ²⁸ Kashamura (1973), p. 137; cfr. Noireau (1987).
- ²⁹ Giunta e Groppa (1987).
- ³⁰ Kanki, Barin, M'Boup e Essex (1986 e 1987); Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), p. 97; Kanki *et al.* (1987); Essex e Kanki (1988).
- ³¹ Gallo (1987a); trad. franc. Gallo (1987c).
- ³² Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), p. 98; cfr. Desrosiers (1986) e Gallo e Montagnier (1988).
- ³³ *Op. cit.*, pp. 101-102.

- ³⁴ Thé, in Hirsch (1987), p. 76.
- ³⁵ Hancock e Carim (1986), p. 73.
- ³⁶ Brun-Vézinet, Jaeger, Rouzioux *et al.* (1986); Gonzales, Georges-Courbot, Martin *et al.* (1987).
- ³⁷ Biggar, Melbye, Kestems *et al.* (1985); Biggar, Johnson, Oster *et al.* (1985); Hancock e Carim (1986), p. 117; Biggar (1986).
- ³⁸ Rodriguez, Dewhurst, Sinangil *et al.* (1985); Shumatoff (1988), p. 150.
- ³⁹ Weber (1983); cfr. Lacey e Waugh (1984).
- ⁴⁰ De Cock (1984).
- ⁴¹ Colebunders, Taelman e Piot (1984).
- ⁴² Miyoshi, Yoshimoto, Fujishita *et al.* (1982 e 1983); Gallo e Wong-Staal (1982); Wong-Staal e Gallo (1985b); Weiss, in Weiss, Teich, Varmus e Coffin (1985), pp. 409-414.
- ⁴³ Fleming (1983 e 1984); Hunsmann, Schneider, Schmitt e Yamamoto (1983); Klingholz, in Burkel (1988), pp. 16-17.
- ⁴⁴ Gallo, Sliski e Wong-Staal (1983); Gallo, Sliski e de Noronha (1986); Gallo (1988).
- ⁴⁵ Gallo (1986); trad. franc. (1987b).
- ⁴⁶ Taguchi (1986).
- ⁴⁷ Watanabe, Seiki, Hirayama e Yoshida (1986).
- ⁴⁸ Wong-Staal e Gallo (1985).
- ⁴⁹ Leibowitch (1984); Seligmann, Hager e Seward (1984).
- ⁵⁰ Hancock e Carim (1986), p. 117.
- ⁵¹ Ivi, p. 116.
- ⁵² Katner e Pankey (1987); Huminer, Rosenfeld e Pitlik (1987).
- ⁵³ Revel, in Mérieux (1987), pp. 33-38; Revel (1987).
- ⁵⁴ Seale (1985).
- ⁵⁵ Medvedev (1986).
- ⁵⁶ Girard (1987), pp. 80, 96, 112, 124, 129 e *passim*; cfr. Hancock e Carim, p. 72; Biagi (1987), pp. 167 e 195-200.
- ⁵⁷ Gallo (1987a); trad. franc. (1987c).
- ⁵⁸ Liautaud, Laroche, Duvivier *et al.* (1983); Pape, Liautaud, Thomas *et al.* (1983).
- ⁵⁹ Gazzolo, Gessain, Robin *et al.* (1984); Koch (1987), p. 2.
- ⁶⁰ Moses e Moses (1983); Seligmann, Hager e Seward (1984); Gallo (1987a e 1987c); Gallo, Robert-Guroff, Wong-Staal *et al.* (1987); Kéryly (1987), pp. 50-51; Koch (1987), p. 2.
- ⁶¹ Gurgo, Guo, Franchini *et al.* (1988).
- ⁶² Barry, Mellors e Bia (1964).
- ⁶³ Shumatoff (1988), p. 163; cfr. De Cock (1984).
- ⁶⁴ Leibowitch (1984), pp. 113-114.
- ⁶⁵ Shumatoff (1988).
- ⁶⁶ Girard (1987), p. 223.

14. Condizioni biologiche e sociali della pandemia

- ¹ Holland, Spindler, Horodyski *et al.* (1982); Clark e Mak (1984).
- ² Eigen e Schuster (1977).

- ³ Eigen (1988), pp. 119-121; Haseltine e Wong-Staal (1988).
⁴ Hahn, Shaw, Taylor *et al.* (1986); Alizon e Montagnier (1987); Evans, McHugh, Stites *et al.* (1987); Fenyö, Morfeldt-Mansson, Chiodi *et al.* (1988); Saag, Hahn, Gibbons *et al.* (1988); Fisher, Ensoli, Looney *et al.* (1988); Wain-Hobson, *Colloque «Cent-Gardes»*, 1988.
⁵ Lenski (1988).
⁶ Durack (1981).
⁷ Grmek (1969a e 1969b).
⁸ Cfr. Sonea e Panisset (1983); Margulis e Sagan (1986).
⁹ Grmek (1969b, 1983 e 1988); cfr. Galzigna (1987).
¹⁰ Cfr. Dubos (1963).
¹¹ Kjeldsen (1975).
¹² Long (1953); Coury (1972); Jenicek e Cléroux (1983); Guillaume (1986); Dubos e Dubos (1987).
¹³ Per esempio De Cock (1984).
¹⁴ Wilkes, Fortin, Felix *et al.* (1988).
¹⁵ Raymond (1987); Quinn, Piot, McCormick *et al.* (1987).
¹⁶ CDC (1986a); Bricaire, Haas e Patri (1986); Sunderam, McDonald, Maniatis *et al.* (1986); Mann, Snider, Francis *et al.* (1986); Goldman (1987); Pinching (1987).
¹⁷ Gordon, Valentine, Holzman *et al.* (1984); cfr. Koch (1987), p. 205.
¹⁸ Bove (1984); cfr. Shilts (1987), pp. 220-223, 249, 344-345.
¹⁹ Greenwalt (1984).
²⁰ Black (1986), p. 75.
²¹ Melief e Goudsmit (1986); Habibi (1986b).
²² Klein e Alter (1988).
²³ CDC (1986c); Masters, Johnson e Kolodny (1988).
²⁴ Laga e Piot (1988).
²⁵ Ingram (1976); Egli (1981); Aronson (1983).
²⁶ Curran (1983).
²⁷ Machin, McVerry, Chiengsong-Popov *et al.* (1985); Madhok, Melbye, Lowe *et al.* (1985); Evatt, Gomperts, McDougal e Ramsey (1985).
²⁸ Ragny, Lewis, Spero *et al.* (1983).
²⁹ CDC (1982f); Curran (1983).
³⁰ CDC (1982h e 1983f); White e Lesesne (1983).
³¹ Desforges (1983).
³² «Lancet», 1, 1983, p. 745.
³³ Melbye, Biggar, Chermann *et al.* (1984); Ramsey, Palmer, McDougal *et al.* (1984).
³⁴ Kitchen, Barin, Sullivan *et al.* (1984).
³⁵ Evatt, Gomperts, McDougal e Ramsey (1985).
³⁶ Rouzioux, Brun-Vézinet, Couroucé *et al.* (1985).
³⁷ Mathez, Leibowitch, Sultan *et al.* (1986).
³⁸ Allain (1986).
³⁹ Elliot, Hoppes, Platt *et al.* (1983); Davis, Horsburgh, Hasiba *et al.* (1983); Poon, Landay, Prasthofer *et al.* (1983).
⁴⁰ Lissen, Wichmann, Jimenez *et al.* (1983); Papaevangelou, Economidou, Kallikinos *et al.* (1984); Melbye, Froebel, Mahdok *et al.* (1984); Giudizi, Biagotti, Almerignogna (1986); Dal Bo Zanon, Vicarioto, Girolami *et al.* (1986); Haverkos (1987).

- ⁴¹ Casteret (1987).
⁴² Haverkos (1987); Klein e Alter (1988).
⁴³ Ashley (1972); Rublowsky (1974); Stimmel (1975); Trebach (1982); Koch (1987), pp. 202, 210 e 226.
⁴⁴ Jaffe, Seehaus, Wagner *et al.* (1988).
⁴⁵ Reynes, Quaranta, Pesce *et al.* (1985); Angarano, Pastore, Monno *et al.* (1985); Alessi, Monti, Cusini *et al.* (1986); Franceschi, Tirelli, Vaccher *et al.* (1986); Lazzarin, Crocchiolo, Galli *et al.* (1987).
⁴⁶ Lowenstein, Le Jeunne, Dormont *et al.* (1986).
⁴⁷ Cfr. Franck (1987).
⁴⁸ Hancock e Carim (1986), p. 102.
⁴⁹ Marotta (1981); Moss, Bacchetti, Gorman *et al.* (1983); Black (1986); Shilts (1987); Katner e Pankey (1987).
⁵⁰ Dritz (1980); Darrow, Barret, Jay e Young (1981); Moss, Bacchetti, Gorman *et al.* (1983); Shilts (1987).
⁵¹ Escande, in Rémy e Bardèche (1986), *Prefazione*. Cfr. anche Trichopoulos, Sparos e Petridon (1988), per le particolarità epidemiologiche dell'omosessualità attuale.
⁵² Cavailhès, Dutey e Bach-Ignasse (1984); Brenky e Zémor (1985), pp. 45-81; Pollak (1988).
⁵³ Mollaret (1987); Bolling e Voeller (1988); Brown e Primm (1988).

15. Il focolaio africano

- ¹ Piot, Plummer, Mhalu *et al.* (1988).
² Biggar (1986); Pinching (1986); Clumeck, Hermans e De Wit (1987); Anderson, May, McLean *et al.* (1988).
³ Castro, Lieb, Jaffe *et al.* (1988).
⁴ Biggar (1986); Melbye, Njelesani, Bayley *et al.* (1986); Koch (1987); Giraldo, Beth-Giraldo, Clumeck, Gharbi e Kyalwazi (1988).
⁵ Koch (1987), p. 3.
⁶ Colebunders, Francis, Mann *et al.* (1987).
⁷ Piot, Quinn, Taelman *et al.* (1984).
⁸ Bayley (1984); Downing, Elgin e Bayley (1984).
⁹ Van de Perre, Rouvroy, Lepage *et al.* (1984).
¹⁰ Serwadda, Mugerwa, Sewankambo *et al.* (1985).
¹¹ Quinn, Mann, Curran e Piot (1986); Newmark (1986).
¹² Brun-Vézinet, Rouzioux, Montagnier *et al.* (1984); Wendler, Schneider, Gras *et al.* (1986); Giraldo, Beth-Giraldo, Clumeck, Gharbi e Kyalwazi (1988).
¹³ Biggar (1986); Clumeck, Hermans e De Wit (1987).
¹⁴ Quinn, Piot, McCormick *et al.* (1987); Marlink e Essex (1987).
¹⁵ Clavel (1986); Molbak, Lauritzen, Fernandes *et al.* (1986); Affres, Christoforov, Reigneau *et al.* (1986); Biberfeld, Böttiger, Bredberg-Radén *et al.* (1986); Newmark (1986); Denis, Barin, Gershby-Damet *et al.* (1987).
¹⁶ Clavel, Brun-Vézinet, Guétard *et al.* (1986); Clavel, Guétard, Brun-Vézinet *et al.* (1986); Clavel (1986); Blanc (1986); Brun-Vézinet, Rey, Katlama *et al.* (1987); editoriale del «Lancet», 1, 1988, pp. 1027-1028.
¹⁷ Saimot, Coulaud, Mechali *et al.* (1988).

- ¹⁸ Shoumatoff (1988), pp. 136 e 142-143.
¹⁹ Brun-Vézinet, Rey, Katlama *et al.* (1987); «Conc. Méd.», 26 dicembre 1987; Kong, Shei-Wen, Kappes *et al.* (1988).
²⁰ Rey, Salaun, Lesbordes *et al.* (1986).
²¹ De Thé, in Girard e Valette (1987), pp. 51-54.
²² Rey, Girard, Harzic *et al.* (1987); De Thé, in Girard e Valette (1987), pp. 51-54.
²³ Barin, M'Boup, Denis *et al.* (1985).
²⁴ Shoumatoff (1988), p. XII.
²⁵ Mollaret (1987); Shoumatoff (1988).
²⁶ Cfr. per esempio Kashamura (1973).
²⁷ Carael, in Hirsch (1987), pp. 55-58.
²⁸ Mann, Francis, Quinn *et al.* (1986); Quinn, Mann, Curran e Piot (1986); cfr. Biagi (1987), pp. 170-180.
²⁹ Van de Perre, Clumeck, Carael *et al.* (1985); cfr. Hirsch (1987), pp. 54-56.
³⁰ Kreiss, Koech, Plummer *et al.* (1986); Hancock-Carim (1986), p. 124; Koch (1987), p. 174.
³¹ Biggar, Melbye, Kestems *et al.* (1985); Biggar, Johnson, Oster *et al.* (1985).
³² Van de Perre, Le Polain, Carael *et al.* (1987); Piot, Plummer, Mhalu *et al.* (1988).
³³ Shoumatoff (1988), pp. 131-134; Caputo (1988).
³⁴ Serwadda, Mugerwa, Sewankambo *et al.* (1985); Shoumatoff (1988).
³⁵ Serwadda, Mugerwa, Sewankambo *et al.* (1985).
³⁶ CDC (1987b).
³⁷ Caputo (1988).
³⁸ Shoumatoff (1988), p. 132.
³⁹ Carswell, Sewankambo, Lloyd *et al.* (1986).
⁴⁰ Burton (1986); Hrdy (1987); Shoumatoff (1988), p. 148.
⁴¹ Iliffe (1987).
⁴² Biggar (1986); Hrdy (1987).
⁴³ Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), p. 118; Hancock-Carim (1986), p. 128; Hrdy (1987).
⁴⁴ Biggar (1986).
⁴⁵ Mertens, *Mission d'évaluation de la situation endémoépidémique de la peste au Zaïre, Rapport à l'OMS*, aprile 1987; cfr. Mollaret (1987).
⁴⁶ «Bull. Epid. Hebd. de l'OMS», 40, 1986, pp. 309-311.
⁴⁷ «The Times», 11 maggio 1987; cfr. «Le Monde», 13 maggio 1987, e «Conc. Méd.», 19 settembre 1987, p. 2769.
⁴⁸ Greenberg, Nguyen-Dinh, Mann *et al.* (1988).

16. Grandezza e miserie della medicina moderna

- ¹ Mann (1988); Fleming (1988).
² Jossay e Donadieu (1986); Kaplan, Wofsy e Volberding (1987); Bolognesi (1988).
³ Brenky e Zémor (1985), pp. 105-108; Montagnier, *Entretiens avec Bourget* (1986), pp. 180-181; Andrieu, Even, Venet *et al.* (1988).

- ⁴ Fauci, Macher, Congo *et al.* (1984); Jossay e Donadieu (1986); Broder (1986); Tastemain (1987); Vittecoq (1987); Kaplan, Wofsy e Volberding (1987); Bolognesi (1988).
⁵ Rozenbaum, Dormont, Spire *et al.* (1985).
⁶ Cfr. Davidson e Hudson (1986).
⁷ Mitsuya e Broder (1986).
⁸ Yarchoan, Weinhold e Lysterly (1986).
⁹ Fischl, Richman, Grieco e coll. (1987); Tastemain (1987); Connor e Kingman (1988), pp. 142-144.
¹⁰ Creagh-Kirk, Doi, Andrews *et al.* (1988).
¹¹ Pert, Hill, Ruff *et al.* (1986); Mitsuya e Broder (1987); Yarchoan, Mitsuya e Broder (1988); Broder e Fauci (1988); Connor e Kingman (1988), pp. 133-159; Bartlett (1988); Deen, McDougal, Inacker *et al.* (1988).
¹² Dalgleish (1986); Barnes (1986c); Plata e Wain-Hobson (1987); Matthews e Bolognesi (1988); Koff e Hoth (1988).
¹³ Zagury, Léonard, Fouchard *et al.* (1987); Zagury, Bernard, Cheyner *et al.* (1988).
¹⁴ Mertz (1987); Koff e Hoth (1988); Connor e Kingman (1988), pp. 160-184.
¹⁵ Baltimore (1987).
¹⁶ Conant, Hardy, Sernatinger *et al.* (1986); cfr. Goldsmith (1987).
¹⁷ Rozenbaum, Seux e Kouchner (1984), pp. 113-154; Bernex (1985); Brenky e Zémor (1985); Black (1986); Feldman e Johnson (1986); Velimirovic (1987); Kübler-Ross (1987); Mérieux (1987); Koch (1987), pp. 21-23 e 194-245; Martin (1988); Henrion (1988); Fineberg (1988); Burkel (1988); Panem (1988).
¹⁸ Herzlich, in Hirsch (1987); Sournia (1987); Herzlich e Pierret (1988).
¹⁹ CDC (1985e); Ide (1986); Bayer, Fox e Willis (1986); Franck (1987).
²⁰ Brunet, Gluckman, Habibi e Rozenbaum (1985); Zuger e Miles (1987).
²¹ Hardy, Rauch, Echenberg *et al.* (1986); Berk (1988).
²² Bayer, Fox e Willis (1986); Dalton e Burris (1987); Walters (1988); Kim e Perfect (1988).
²³ Benezech, Rager e Beylot (1987); Beylot, Benezech, Lacoste *et al.* (1988).
²⁴ Kramer (1985); Laygues (1985); Simonin (1986); Peabody (1986); Fernandez (1987); Dreuilhe (1987); Juliette (1987); Hocquenghem (1987); cfr. Biagi (1987).
²⁵ Davidson e Hudson (1986); Aron (1987); cfr. Biagi (1987).
²⁶ Gessain, Barin, Vernant *et al.* (1985); Vernant, Gessain, Gout *et al.* (1986). Cfr. Jacobson, Raine, Mingioli *et al.* (1988).
²⁷ Wong-Staal e Gallo (1985b); Weiss, in Weiss, Teich, Varmus e Coffin (1985), pp. 409-414; Tubiana, Lejeune, Lecaer *et al.* (1985).
²⁸ Manzari, Fazio, Martinotti *et al.* (1984).
²⁹ Manzari, Grandilone, Barillari *et al.* (1985).
³⁰ Cfr. Pandolfi, Manzari, De Rossi *et al.* (1985).
³¹ Pokrovsky, Yankina e Pokrovsky (1987).
³² Biggar (1987); Chavanet (1987); Piot, Plummer, Mhalu *et al.* (1988); Mann, Chin, Piot *et al.* (1988); WHO, *Global program on AIDS, Update 1988*.
³³ Curran, Morgan, Hardy *et al.* (1985); Koop (1986); Curran, Jaffe,

Note alle
pp. 248-252

Hardy *et al.* (1988); Heyward e Curran (1988); «J. Amer. Med. Ass.», 260, 1988, pp. 1205-1206.

³⁴ CDC (1985d); Brunet, Ancelle e Foulon (1986); Downs, Ancelle, Jager e Brunet (1987); WHO, *Global program on AIDS, Update 1988*.

³⁵ Somaini (1986).

³⁶ Direction Générale de la Santé (1985 e 1987); «Bull. Epidém. Hebd.», 33, 1988.

³⁷ Hatton, Maguin, Nicaud *et al.* (1986).

³⁸ Lazzarin, Orlando, Privitera *et al.* (1986); Ferrante, Nardi, Zanchetta *et al.* (1986); Titti, Lazzarin, Costigliola *et al.* (1987); Luzzi, Aiuti, Rezza *et al.* (1987); Tarentini Trojani (1987).

³⁹ Koch (1987); May e Anderson (1987); Anderson e May (1988).

⁴⁰ Diamond (1987).

⁴¹ Bartholomew, Saxinger, Clark *et al.* (1987).

⁴² H.G. Wells, *La guerra dei mondi* (1898), trad. it. di A. Motti, Mursia, Milano 1986².

BIBLIOGRAFIA

- Abb, J., *Determination of antibodies against LAV/HTLV-III: comparative evaluation of four different commercial test kits*, «AIDS Res.», 2, 1986, 93-97.
- Ablin, R.J., Gonder, M.J. e Immerman, R.S., *AIDS: a disease of ancient Egypt?*, «New York St. J. Med.», 85, 1985, 200-201.
- Abrams, E.J. e Patrias, K., *AIDS bibliography 1986-1987*, National Institutes of Health, Bethesda 1987.
- Ackerknecht, E.H., *Geschichte und Geographie der wichtigsten Krankheiten*, Enke, Stuttgart 1963.
- Ackerman, L. e Murray, J.F. (a cura di), *Symposium on Kaposi's sarcoma*, Karger, Basel-New York 1963.
- Adachi, A., Koenig, S., Gendelman, H. et al., *Productive, persistent infection of human colorectal cell lines with HIV*, «J. Virol.», 61, 1987, 209.
- Affres, H., Christoforov, B., Reigneau, O. et al., *Un cas de SIDA à virus LAV-II au Mali*, «Presse Méd.», 15, 1986, 2211-2212.
- Ainsworth, G.C., *Introduction to the history of medical and veterinary mycology*, Cambridge University Press, Cambridge 1986.
- Aiuti, F., Sirianni, M.C., Pana, A. et al., *Immunological and virological studies in a risk population for AIDS in Rome (Italy)*, «Ann. N.Y. Acad. Sci.», 437, 1984, 554-558.
- Alizon, M. e Montagnier, L., *Genetic variability in human immunodeficiency viruses*, «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 511, 1987, 376-384.
- Alizon, M., Sonigo, P., Barré-Sinoussi, F. et al., *Molecular cloning of the lymphadenopathy associated virus*, «Nature» (London), 312, 1984, 757-760.
- Alizon, M., Wain-Hobson, S., Montagnier, L. e Sonigo, P., *Genetic variability of the AIDS virus: nucleotide sequence analysis of two isolates from African patients*, «Cell», 46, 1986, 63-74.
- Allain, J.P., *Prevalence of HTLV-III/LAV antibodies in patients with hemophilia and in their sexual partners in France*, «New Engl. J. Med.», 315, 1986, 517-518.
- Allan, J., Coligan, J.E., Barin, F. et al., *Major glycoprotein antigen that induce antibodies in AIDS patients are encoded by HTLV-III*, «Science» (Washington), 226, 1985, 1091-1094.
- Allen, J.R., *Epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in the United States*, «Semin. Oncol.», 11, 1984, 4-11.

Questa bibliografia è aggiornata al 31 dicembre 1988.

- Alter, H.J., Eichberg, J.W., Masur, H. *et al.*, *Transmission of HTLV-III infection from human plasma to chimpanzees: an animal model for AIDS*, «Science» (Washington), 226, 1984, 549-552.
- Altman, D., *AIDS in the mind of America*, Anchor Press, Garden City, N.Y., 1986.
- Altman, L.K., *Rare cancer seen in 41 homosexual*, «New York Times» (3 luglio 1981), 20.
- Amman, A.J., *The acquired immunodeficiency syndrome in infants and children*, «Ann. Intern. Med.», 103, 1985, 734-737.
- Amman, A.J., Cowan, M.J., Wara, D.W. *et al.*, *Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products*, «Lancet», 1, 1983, 956-958.
- Anderson, C.D. e Barrie, H.J., *Fatal pneumocystis pneumonia in an adult. Report of a case*, «Amer. J. Clin. Path.», 34, 1960, 365-370.
- Anderson, R.M. e May, R.M., *Epidemiological parameters of HIV transmission*, «Nature» (London), 333, 1988, 514-519.
- Anderson, R.M., May, R.M. e McLean, A.R., *Possible demographic consequences of AIDS in developing countries*, «Nature» (London), 332, 1988, 228-234.
- André, L.J., *Le S.I.D.A. a-t-il existé?*, «Méd. Trop.» (Marseille), 47, 1987, 229-230.
- Andreani, T., Modigliani, R., Le Charpentier, Y. *et al.*, *Acquired immunodeficiency with intestinal cryptosporidiosis: possible transmission by Haitian whole blood*, «Lancet», 1, 1983, 1187-1190.
- Andrieu, J.M., Even, P., Venet, A. *et al.*, *Effects of cyclosporin on T-cell subset in human immunodeficiency virus disease*, «Clin. Immun. Immunopath.», 47, 1988, 181-198.
- Angarano, G., Pastore, G., Monno, L. *et al.*, *Rapid spread of HTLV-III infection among drug addicts in Italy*, «Lancet», 2, 1985, 1302.
- Antin, J.H., Smith, B.R., Ewenstein, B.M. *et al.*, *HTLV-III infection after bone marrow transplantation*, «Blood», 67, 1986, 160-163.
- Appelboom, T. e Rouffin, C., *Can a diagnosis be made in retrospect? The case of Desiderius Erasmus*, «J. Rheumatol.», 13, 1986, 1181-1184.
- Appelboom, T., Rouffin, C., Van Herweghen J.L. *et al.*, *The historical autopsy of Erasmus Roterodamus (c. 1466-1536)*, in T. Appelboom (a cura di), *Art, history and antiquity of rheumatic diseases*, Elsevier, Bruxelles 1987, 76-77.
- Aron, J.-P., *Mon sida*, Bourgois, Paris 1988. - Intervista pubblicata sul «Nouvel Observateur», 30 ottobre 1987.
- Aronson, D.L., *Pneumonia death in haemophiliacs*, «Lancet», 2, 1983, 1023.
- Arya, S.K., Gallo, R.C., Hahn, B.H. *et al.*, *Homology of genome of AIDS-associated virus with genomes of human T-cell leukemia viruses*, «Science» (Washington), 225, 1984, 927-930.

- Ashley, R., *Heroin, the myth and the facts*, St. James Press, London 1972.
- Auerbach, D.M., Darrow, W.W., Jaffe, H.W. e Curran, J.W., *Cluster of cases of the acquired immune deficiency syndrome. Patients linked by sexual contacts*, «Amer. J. Med.», 76, 1984, 487-492.
- Auger, I., Thomas, P., De Gruttola, V. *et al.*, *Incubation periods for pediatric AIDS patients*, «Nature» (London), 336, 1988, 575-577.
- Baltimore, D., *Viral RNA-dependent DNA polymerase in virions of RNA tumor viruses*, «Nature» (London), 226, 1970, 1209-1211.
- Baltimore, D. (a cura di), *Nobel lectures in molecular biology*, Elsevier, New York 1977.
- Baltimore, D., *Why is AIDS virus so special?*, in C. Mérieux (a cura di), *Sida: Epidémies et sociétés*. Compte rendu de la réunion organisée aux Pensières, Annecy, Lyons, Mérieux 1987, 48-53.
- Barin, F., M'Boup, S., Denis, F. *et al.*, *Serological evidence for virus related to simian T-lymphotropic retrovirus III in residents of West Africa*, «Lancet», 2, 1985, 1387-1389.
- Barnes, D.M., *Brain function decline in children with AIDS*, «Science» (Washington), 232, 1986a, 1196.
- Barnes, D.M., *Brain endothelial cells infected by AIDS virus*, «Science» (Washington), 233, 1986b, 418-419.
- Barnes, D.M., *Strategies for an AIDS vaccine*, «Nature» (London), 233, 1986c, 1149-1153.
- Barr, A., Dow, B.C., Arnott, J. *et al.*, *Anti-HTLV-III screening specificity and sensitivity*, «Lancet», 1, 1986, 1032.
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.-C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dauguet, C., Exler-Blin, C., Vézinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W. e Montagnier, L., *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*, «Science» (Washington), 220, 1983, 868-871.
- Barré-Sinoussi, F., Chermann, J.-C. e Rozenbaum, W., *Le SIDA en question*, Plon, Paris 1987.
- Barry, M., Mellors, J. e Bia, F., *Haiti and the AIDS connection*, «J. Chron. Dis.», 37, 1984, 593-595.
- Bartholomew, C., Saxinger, W.C., Clark, J.W. *et al.*, *Transmission of HTLV-I and HIV among homosexual men in Trinidad*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 2604-2608.
- Bartlett, J.A., *HIV therapeutics: an emerging science*, «J. Amer. Med. Ass.», 260, 1988, 3051-3052.
- Basset, A., *Aspects cliniques de la maladie de Kaposi*, «Bull. Soc. Path. Exot.», 77, 1984, 529-532.
- Bayer, R., Fox, D.M. e Willis, D.P., *AIDS: the public context of an epidemic*, Milbank Memorial Fund, New York 1986. - «The Milbank Quarterly», vol. 64, suppl. 1.
- Bailey, A.C., *Aggressive Kaposi's sarcoma in Zambia*, 1983, «Lancet», 1, 1984, 1318-1320.
- Bailey, A.C., Downing, R.G., Cheingsong-Popov, R. *et al.*, *HTLV-*

III serology distinguishes atypical and endemic Kaposi's sarcoma in Africa, «Lancet», 1, 1985, 359-361.

Beardsley, T., *Dispute over AIDS patent priority*, «Nature» (London), 310, 1984, 174.

Beardsley, T., *French virus in the picture*, «Nature» (London), 320, 1986, 563.

Becker, J.L., Hazan, U., Nugeyre, M.T. *et al.*, *Infection de cellules d'insectes en culture par le virus HIV, agent du SIDA, et mise en évidence d'insectes d'origine contaminés par ce virus*, «C.R. Acad. Sci. Paris», ser. III, 303, 1986, 303-306.

Beldekas, J., Teas, J. e Hebert, J.R., *African swine fever and AIDS*, «Lancet», 1, 1986, 564-565.

Benezech, M., Rager, P. e Beylot, J., *SIDA et hépatite B dans la population carcérale: une réalité épidémiologique incontournable*, «Bull. Acad. Nat. Méd.», 171, 1987, 215-218.

Benn, S., Rutledge, R., Folks, T. *et al.*, *Genomic heterogeneity of AIDS retroviral isolates from North America and Zaire*, «Science» (Washington), 230, 1985, 949-951.

Berk, R.A. (a cura di), *The social impact of AIDS in the USA*, Abt, Cambridge (Mass.) 1988.

Berken, A., *AIDS, neither new nor transmissible?*, «New York St. J. Med.», 84, 1984, 440-441.

Bernex, R., *SIDA. Nous sommes tous concernés*, Atlas, Paris 1985.

Bessis, M., *How the mouse leukemia virus was discovered. A talk with Ludwik Gross*, «Nouv. Rev. Franç. Hématol.», 16, 1976, 287-304.

Beveridge, W.I.B., *Influenza, the last great plague*, Prodist, New York 1977 (trad. it. *L'influenza. L'ultimo grande flagello*, Armando, Roma 1982).

Beylot, J., Benezech, M., Lacoste, D. *et al.*, *Les maladies infectieuses à HBV et à HIV en milieu carcéral*, «Conc. Méd.», 110, 1988, 775-783.

Biagi, E., *Il sole malato. Viaggio nella paura dell'AIDS*, Mondadori, Milano 1987.

Biberfeld, G., Böttiger, B., Berdberg-Radén, U. *et al.*, *Findings in four HTLV-IV seropositive women from West Africa*, «Lancet», 2, 1986, 1330.

Bierling, P., Cordonnier, C., Duedari, N. *et al.*, *LAV/HTLV type III in allogenic bone marrow transplantation*, «Ann. Int. Med.», 104, 1986, 131-132.

Biggar, R.J., *The AIDS problem in Africa*, «Lancet», 1, 1986, 79-83.

Biggar, R.J., *AIDS and HIV infection: estimates of the magnitude of the problem worldwide in 1985/1986*, «Clin. Immunol. Immunopathol.», 45, 1987, 297-309.

Biggar, R.J., Gigase, P.L., Melbye, M. *et al.*, *ELISA HTLV antibody reactivity associated with malaria and immune complexes in healthy Africans*, «Lancet», 2, 1985, 520-523.

Biggar, R.J., Johnson, B.K., Oster, C. *et al.*, *Regional variation in*

prevalence of antibody against human T-lymphotropic virus types I and III in Kenya, «Intern. J. Cancer», 35, 1985, 763-767.

Biggar, R.J., Melbye, M., Kestems, L. *et al.*, *Kaposi's sarcoma in Zaire is not associated with HTLV-III infection*, «New Engl. J. Med.», 311, 1984, 1051-1052.

Biggar, R.J., Melbye, M., Kestems, L. *et al.*, *Seroepidemiology of HTLV-III antibodies in a remote population of Eastern Zaire*, «Brit. Med. J.», 290, 1985, 808-810.

Biggar, R.J., Saxinger, C., Sarin, P. *et al.*, *Non-specificity of HTLV-III reactivity in sera from rural Kenya and eastern Zaire*, «East Afr. Med. J.», 63, 1986, 683-684.

Biraben, J.-N., *Les hommes et la peste dans les pays européens et méditerranéens*. Tomo I: *La peste dans l'histoire*. Tomo II: *Les hommes face à la peste*, Mouton, Paris 1975-1976.

Bittner, J.J., *Some possible effects of nursing on the mammary gland tumor incidence in mice*, «Science» (Washington), 84, 1936, 162.

Black, D., *The plague years. A chronicle of AIDS, the epidemic of our times*, Simon & Schuster, New York 1986.

Black, F.L., *Infectious diseases in primitive societies*, «Science» (Washington), 187, 1975, 515-518.

Blanc, M., *L'autre virus du sida*, «Recherche», 17, n° 179, 1986, 974-976.

Blanche, S., Fischer, A., Le Deist, F. *et al.*, *Infections à LAV et syndrome immunodéficientaire acquis (SIDA) chez le nourrisson*, «Arch. Franç. Pédiatr.», 43, 1986, 87-92.

Bloom, A.L., *Acquired immunodeficiency syndrome and other possible immunological disorders in European haemophiliacs*, «Lancet», 1, 1984, 1452-1455.

Bloom, A.L., *AIDS in haemophiliacs and homosexuals*, «Lancet», 1, 1986, 36.

Blouin, C., Chimot, E. e Launière, J., *Sida story*, Éditions Universitaires-Begedis, Paris 1986.

Bluefarb, S.M., *Kaposi's sarcoma. Multiple idiopathic haemorrhagic sarcoma*, Thomas, Springfield 1957.

Boivin, A.F., *Constitution chimique et nature biologique des virus*, Masson, Paris 1941.

Bolling, D.R. e Voeller, B., *SIDA et rapport anal hétérosexuel*, «J. Amer. Med. Ass.», ed. franc., 13, 1988, 642.

Bolognesi, D. (a cura di), *Human retroviruses, cancer and AIDS; approaches to prevention and therapy*, Liss, New York 1988.

Bouvet, E., Leibowitch, J., Mayaud, C. *et al.*, *Acquired immunodeficiency syndrome in France*, «Lancet», 1, 1983, 700-701.

Bove, J.R., *Transfusion-associated AIDS. A cause for concern*, «New Engl. J. Med.», 310, 1984, 115-116.

Brahic, M., *Virus lents*, «Rev. Prat.», 37, 1987, 2535-2539.

Brandt, A.M., *No magic bullet. A social history of venereal disease in the United States since 1800. With a new chapter on AIDS*, Oxford University Press, New York e Oxford 1987².

Brandt, A.M., *The syphilis epidemic and its relation to AIDS*, «Science» (Washington), 239, 1988, 375-380.

Breimer, L.H., *Did Moritz Kaposi describe AIDS in 1872?*, «Clio Medica», 19, 1984, 156-159.

Brenky, D. e Zémor, O., *La route du Sida. Enquête sur une grande peur*, Londres, Paris 1985.

Brennan, R.O. e Durack, D.T., *Gay compromise syndrome*, «Lancet», 2, 1981, 1338-1339.

Brès, P., *Les virus Lassa, Marburg et Ebola, nouveaux venus en pathologie tropicale*, «Presse Méd.», 7, 1978, 2921-2926 e 3007-3012.

Bricaire, F., Haas, C. e Patri, B., *La tuberculose chez l'immunodéprimé*, «Ann. Méd. Int.», 137, 1986, 338-341.

Broder, S. (a cura di), *AIDS: modern concepts and therapeutic challenges*, Dekker, New York 1987.

Broder, S. e Fauci, A.S., *Progress in drug therapy for HIV infection*, «Public Health Rep.», 103, 1988, 224-229.

Broder, S. e Gallo, R.C., *A pathogenic retrovirus (HTLV-III) linked to AIDS*, «New Engl. J. Med.», 311, 1984, 1292-1297.

Brossolet, J., *Expansion européenne de la suette anglaise*, in *Proc. XXIII Intern. Congr. Hist. Med. (1972)*, London 1974, T. I, 595-600.

Brown, L.S. e Primm, B.J., *Sexual contacts of intravenous drug abusers; implications for the next spread of the AIDS epidemics*, «J. Natl. Med. Ass.», 80, 1988, 651-656.

Brun-Vézinet, F., Jaeger, G., Rouzioux, C. et al., *Lack of evidence for human or simian T-lymphotropic virus type III infection in Pygmies*, «Lancet», 2, 1986, 854.

Brun-Vézinet, F., Klatzmann, D. e Rouzioux, C.R., *Principales hypothèses étiologiques du SIDA*, «Conc. Méd.», 106, 1984, 785-791.

Brun-Vézinet, F., Rey, M.A., Katlama, C. et al., *Lymphadenopathy-associated virus type 2 in AIDS and AIDS-related complex. Clinical and virological features in four patients*, «Lancet», 1, 1987, 128-132.

Brun-Vézinet, F. e Rouzioux, C., *Étiologie virale du SIDA*, «Conc. Méd.», 108, 1986, 2071-2079.

Brun-Vézinet, F., Rouzioux, C., Barré-Sinoussi, F. et al., *Detection of IgG antibodies to lymphadenopathy associated virus (LAV) by ELISA, in patients with AIDS*, «Lancet», 1, 1984, 1253-1256.

Brun-Vézinet, F., Rouzioux, C., Montagnier, L. et al., *Prevalence of antibodies to lymphadenopathy-associated virus in African patients with AIDS*, «Science» (Washington), 226, 1984, 453-456.

Brunet, J.B., *Géographie du SIDA*, «Conc. Méd.», 106, 1984, 729-734.

Brunet, J.B., Ancelle, R. e Foulon, G., *La surveillance du SIDA en Europe*, «Rev. Epid. Santé Publ.», 34, 1986, 126-133.

Brunet, J.B. e Bouvet, E., *Le syndrome d'immunodépression acquise: données épidémiologiques en France et dans le monde*, «Bull. Accad. Nat. Méd.», 168, 1984, 278-281.

Brunet, J.B., Bouvet, E., Leibowitch, J. et al., *Acquired immunodeficiency syndrome in France*, «Lancet», 1, 1983, 700-701.

Brunet, J.B., Gluckman, J.C., Habibi, B. e Rozenbaum, W., *Le praticien et le SIDA*, Secrétariat d'État chargé de la santé, Paris 1985.

Bryceson, A., Tomkins, A., Ridley, D. et al., *HIV-2-associated AIDS in the 1970s*, «Lancet», 2, 1988, 221.

Bültmann, B.D., Flad, H.D., Kaiserling, E. et al., *Disseminated mycobacterial histiocytosis due to M. fortuitum associated with helper T-lymphocyte immune deficiency*, «Virchows Arch.», 395, 1982, 217-225.

Burkel, E. (a cura di), *Der AIDS-Komplex. Dimensionen einer Bedrohung*, Ullstein, Frankfurt 1988.

Burkitt, D., *A sarcoma involving the jaws in African children*, «Brit. J. Surg.», 46, 1958-1959, 218-233.

Burkitt, D., *A lymphoma syndrome in tropical Africa*, «Intern. Rev. Exp. Pathol.», 2, 1963, 67-138.

Burnet, M., *Viruses and man*, Penguin Books, Harmondsworth 1955.

Burton, M., *AIDS and female circumcision*, «Science» (Washington), 231, 1986, 1236.

Bygbjerg, I.C., *AIDS in a Danish surgeon (Zaire 1976)*, «Lancet», 1, 1983, 925.

Cairns, J., Stent, G.S. e Watson, J.D. (a cura di), *Phage and the origin of molecular biology*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1966.

Cantwell, A. Jr., *AIDS, the mystery and solution*, Aries Rising Press, Los Angeles 1986.

Caputo, R., *Uganda, land beyond sorrow*, «Nation. Geogr. Mag.», 173, 1988, 468-491.

Carey, J., *How medical sleuths track killer diseases*, «US News and World Report», 14 ottobre 1985, 69-70.

Carne, C.A., Weller, I.V.D., Johnson A.M. et al., *Prevalence of antibodies to human immunodeficiency virus, gonorrhoea rates and changed social behaviour in homosexual men in London*, «Lancet», 1, 1987, 656-658.

Carswell, J.W., Sewankambo, N., Lloyd, G. et al., *How long has the AIDS virus been in Uganda?*, «Lancet», 1, 1986, 1217.

Casteret, A.M., *La tragédie des hémophiles*, «Express», 4 dicembre 1987, 31-32.

Castro, K.G., Lieb, S., Jaffe, H.W. et al., *Transmission of HIV in Belle Glade, Florida: lessons for other communities in the United States*, «Science» (Washington), 239, 1988, 193-197.

Cavaillès, J., Dutey, P. e Bach-Ignasse, G., *Rapport Gai. Enquête sur les modes de vie des homosexuels*, Persona, Paris 1984.

CDC (Centers for Disease Control), *Pneumocystis pneumonia - Los Angeles*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 30, 1981a, 250-252.

CDC, *Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 30, 1981b, 305-308.

- CDC, *Follow-up on Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 30, 1981c, 409-410.
- CDC, *Persistent, generalized lymphadenopathy among homosexual males*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982a, 249-251.
- CDC, *Diffuse, undifferentiated non-Hodgkins lymphoma among homosexual males - United States*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982b, 277-279.
- CDC, *Update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons - United States*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982c, 295-301.
- CDC, *A cluster of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia among homosexual residents of Los Angeles and Orange counties, California*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982d, 305-307.
- CDC, *Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians in the United States*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982e, 353-354 e 360-361.
- CDC, *Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982f, 365-367.
- CDC, *Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982g, 507-514.
- CDC, *Update on an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia A*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982h, 644-646.
- CDC, *Possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) in California*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982i, 652-654.
- CDC, *Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants - New York, New Jersey, California*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1982j, 665-667.
- CDC, *Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infection*, «New Engl. J. Med.», 306, 1982k, 248-252.
- CDC, *Case definitions of AIDS used by CDC for epidemiology surveillance*, CDC, Atlanta 1983a.
- CDC, *Immunodeficiency among female sexual partners of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS) - New York*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1983b, 697-698.
- CDC, *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in prison inmates - New York, New Jersey*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 31, 1983c, 700-701.
- CDC, *Human T-cell leukemia infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Preliminary observations*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 32, 1983d, 233-234.
- CDC, *Update. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 32, 1983e, 465-467.
- CDC, *Update: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) among patients with hemophilia*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 32, 1983f, 613-615.

- CDC, *Update. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) - United States*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 33, 1984, 661-664.
- CDC, *Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting - United States*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 34, 1985a, 373-375.
- CDC, *Organization, mission and functions*, CDC, Atlanta 1985b.
- CDC, *Heterosexual transmission of HTVL-III/LAV*, «J. Amer. Med. Ass.», 254, 1985c, 373-375.
- CDC, *Acquired immunodeficiency syndrome - Europe*, «J. Amer. Med. Ass.», 254, 1985d, 2052-2054.
- CDC, *Results of a Gallup poll on acquired immunodeficiency syndrome - New York City, United States, 1985*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 34, 1985e, 513-514.
- CDC, *Tuberculosis - United States, 1985 - and the possible impact of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus infection*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 35, 1986a, 74-76.
- CDC, *Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus infections*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 35, 1986b, 334-339.
- CDC, *Transfusion-associated human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus infection from a seronegative donor*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 35, 1986c, 389-391.
- CDC, *Reports on AIDS, published in the MMWR June 1981-May 1986*, CDC, Atlanta 1986d.
- CDC, *Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease of persons with human immunodeficiency virus infection*, «Ann. Int. Med.», 106, 1987a, 254-256.
- CDC, *Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome*, «J. Amer. Med. Ass.», 258, 1987b, 1143-1154. - Révision par les CDC de la définition du syndrome d'immunodéficience acquise, «JAMA», ed. franc. n° fuori serie, 1987b, 53-56.
- CDC, *Human immunodeficiency virus infections in health-care workers exposed to blood of infected patients*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 36, 1987c, 285-289.
- CDC, *Human immunodeficiency virus infection in the United States: a review of current knowledge*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 36, 1987d, Suppl.
- CDC, *Update. Acquired immune deficiency syndrome (AIDS)*, «Morb. Mortal. Weekly Rep.», 37, 1988a, 286-295.
- CDC, *AIDS due to HIV-2 infection; New Jersey*, «J. Amer. Med. Ass.», 259, 1988b, 969-972.
- Chakrabarti, L., Guyader, M., Alizon, M. et al., *Sequence of simian immunodeficiency virus from macaque and its relationship to other human and simian retroviruses*, «Nature» (London), 328, 1987, 543-547.
- Chauvet, J.-F., *Le SIDA, syndrome d'immunodéficience acquise. A*

- propos de 4 cas cliniques observés à l'hôpital Claude Bernard, Tesi di medicina, Paris 1983.
- Chavanet, P., *Le sida dans le monde*, «Lettre de l'Infectiologue», 2, 1987, 409-415.
- Cheingsong-Popov, R., Weiss, R., Dalgleish, A. *et al.*, *Prevalence of antibody to human T-lymphotropic virus type III in AIDS and AIDS-risk patients in Britain*, «Lancet», 2, 1984, 477-480.
- Chen, I.S.Y., McLaughlin, J., Gasson, J.C. *et al.*, *Molecular characterization of genome of a novel human T-cell leukaemia virus*, «Nature» (London), 305, 1983, 502-505.
- Chermann, J.-C., Barré, F. e Montagnier, L., *Rétrovirus et syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA)*, «Bull. Acad. Nat. Méd.», 168, 1984, 288-295.
- Chiu, I., Yaniv, A., Dalberg, J.E. *et al.*, *Nucleotide sequence evidence for relationship of AIDS retrovirus to lentiviruses*, «Nature» (London), 317, 1985, 366-368.
- Clark, M. e Gonnell, M., *Disease that plague gays*, «Newsweek», 21 dicembre 1981.
- Clark, M. e Shapiro, D., *A new clue in the AIDS mystery. Evidence that the disease was around in the '60s*, «Newsweek», 9 novembre 1987.
- Clark, S.P. e Mak, T.W., *Fluidity of a retrovirus genome*, «J. Virol.», 50, 1984, 759-765.
- Clavel, F., *HIV-2, the West African AIDS virus*, «AIDS», 1, 1987, 135-140.
- Clavel, F., Brun-Vézinet, F., Guétard, D. *et al.*, *LAV type II; un second rétrovirus associé au Sida en Afrique de l'Ouest*, «C.R. Acad. Sci. Paris.», 302, 1986, 485-488.
- Clavel, F., Guétard, D., Brun-Vézinet, F. *et al.*, *Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS*, «Science» (Washington), 233, 1986, 343-346.
- Clavel, F., Guyader, M., Guétard, D. *et al.*, *Molecular cloning and polymorphism of the human immune deficiency virus type 2*, «Nature» (London), 324, 1986, 691-695.
- Clemmesen, J., *Kaposi's sarcoma in homosexual men: is it a new disease?*, «Lancet», 2, 1982, 51-52.
- Clumeck, N., Hermans, P. e De Wit, S., *Some epidemiological and clinical characteristics of African AIDS*, «Antibiot. Chemother.», 38, 1987, 41-51.
- Clumeck, N., Mascart-Lemone, F., De Maubege, J. *et al.*, *Acquired immunodeficiency syndrome in Black Africans*, «Lancet», 1, 1983, 642.
- Clumeck, N., Sonnet, J., Taelman, H. *et al.*, *Acquired immunodeficiency syndrome in African patients*, «New Engl. J. Med.», 310, 1984a, 492-496.
- Clumeck, N., Sonnet, J., Taelman, H. *et al.*, *Acquired immunodeficiency syndrome in Belgium and its relation to Central Africa*, «Ann. N.Y. Acad. Sci.», 437, 1984b, 264-269.

- Cockburn, A., *The evolution and eradication of infectious diseases*, Johns Hopkins Press, Baltimore 1963.
- Coffin, J., Haase, A., Levy, J. *et al.*, *Human immunodeficiency viruses*, «Science» (Washington), 232, 1986, 697.
- Colaert, J., Desmyter, J., Goudsmit, J. *et al.*, *African swine fever virus antibody not found in AIDS patients*, «Lancet», 1, 1983, 1098.
- Cole, H.M. e Lundberg, G.D., *AIDS: from the beginning*, American Medical Association, Chicago 1986.
- Cole, H.N.E., *Erasmus and his diseases*, «J. Amer. Med. Ass.», 148, 1952, 529-531.
- Colebunders, R., Francis, H., Mann, J. *et al.*, *Slow progression of an illness occasionally occurs in HIV infected Africans*, «AIDS», 1, 1987, 65.
- Colebunders, R., Taelman, H. e Piot, P., *AIDS: an old disease from Africa?*, «Brit. Med. J.», 289, 1984, 765.
- Compas, J.-C., *Pourquoi Haïti?*, «Le Monde», 7 luglio 1983.
- Conant, M., Hardy, D., Sernatinger, J. *et al.*, *Condoms prevent transmission of AIDS-associated retrovirus*, «J. Amer. Med. Ass.», 255, 1986, 1706.
- Connor, S., *AIDS: mystery of the missing data*, «New Scientist», 12 febbraio 1987, 49.
- Connor, S. e Kingman, S., *The search for the virus. The scientific discovery of AIDS and the quest for a cure*, Penguin Books, Harmondsworth 1988.
- Contreras, R., *Angiosarcoma de Kaposi primario del corazon*, «Arch. Inst. Cardiol. Mex.», 27, 1957, 463-479.
- Cooper, D.A., Gold, J., Maclean, P. *et al.*, *Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion*, «Lancet», 1, 1985, 537-540.
- Coulaud, J.-P., Vilde, J.-L. e Regnier, B., *Les aspects cliniques du SIDA avéré*, «Bull. Acad. Nat. Méd.», 168, 1984, 267-270.
- Coury, C., *Grandeur et déclin d'une maladie. La tuberculose au cours des âges*, Lepetit, Suresnes 1972.
- Cox, F.H. e Helwig, E.B., *Kaposi's sarcoma*, «Cancer», 12, 1959, 289-298.
- Creagh-Kirk, T., Doi, P., Andrews, E. *et al.*, *Survival experience among patients with AIDS receiving zidovudine*, «J. Amer. Med. Ass.», 260, 1988, 3009-3015.
- Crick, F.H.C., *On protein synthesis*, «Symp. Soc. Exp. Biol.», 12, 1957, 138-163.
- Crick, F.H.C., *Life itself; its origin and nature*, Simon & Schuster, New York 1981 (trad. it. *L'origine della vita*, Garzanti, Milano 1981).
- Curran, J.W., *AIDS - two years later*, «New Engl. J. Med.», 309, 1983, 609-611.
- Curran, J.W., Evatt, B.L. e Lawrence, D.N., *The acquired immune deficiency syndrome: the past as prologue*, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 401-403.

- Curran, J.W., Jaffe, H.W., Hardy, A.M. *et al.*, *Epidemiology of HIV infection and AIDS in the United States*, «Science» (Washington), 239, 1988, 610-616.
- Curran, J.W., Lawrence, D.N., Jaffe, H. *et al.*, *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) associated with transfusions*, «New Engl. J. Med.», 310, 1984, 69-75.
- Curran, J.W., Morgan, W.M., Hardy, A.M. *et al.*, *The epidemiology of AIDS: current status and future prospects*, «Science» (Washington), 229, 1985, 1352-1357.
- Dabis, F., *Les Centers for Disease Control: mythe et réalité*, «Conc. Méd.», 110, 1988, 1711-1719.
- Dal Bo Zanon, R., Vicarioto, M., Girolami, A. *et al.*, *First case in Italy of fatal AIDS in hemophiliac*, «Acta Haemat.», 75, 1986, 34-37.
- Dalgleish, A.G., *AIDS: an old disease from Africa?*, «Brit. Med. J.», 289, 1984, 630.
- Dalgleish, A.G., *Antiviral strategies and vaccines against HTLV-III/LAV*, «J. Roy. Coll. Phys. Lond.», 20, 1986, 258-267.
- Dalgleish, A.G., Beverley, P.C., Clapham, P.R. *et al.*, *The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus*, «Nature» (London), 312, 1984, 763-767.
- Dalla Favera, G.B., *Ueber das sogen. Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum (Kaposi)*, «Arch. Derm. Syphil.», 109, 1911, 387-440.
- Dalton, H.L. e Burris, S., *AIDS and the law*, Yale University Press, New Haven 1987.
- Dan, B.B., *Toxic shock syndrome: back to the future*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 1094-1095.
- Daniel, M.D., Letvin, N.L., King, N.W. *et al.*, *Isolation of T-cell tropic HTLV-III like retrovirus from macaques*, «Science» (Washington), 228, 1985, 1201-1204.
- Daniels, V.G., *AIDS, the Acquired Immunodeficiency Syndrome*, MTP Press, Lancaster, Boston 1987.
- Darrow, W.W., Barrett, D., Jay, H. e Young, A., *The gay report on sexually transmitted disease*, «Amer. J. Public Health», 71, 1981, 1004-1011.
- Darrow, W.W., Echenberg, D.F., Jaffe, H.W. *et al.*, *Risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) infections in homosexual men*, «Am. J. Public Health», 77, 1987, 479-483.
- Davidson, S. e Hudson, R., *Rock Hudson, his story*, Morrow and Co., New York 1986 (trad. it. *La mia storia*, Longanesi, Milano 1986).
- Davies, J.N.P., *Kaposi's sarcoma, a re-evaluation based on the disease in Africans*, in L.V. Ackermann e J.F. Murray (a cura di), *Symposium on Kaposi's sarcoma*, New York 1963, 59-62.
- Davis, K.C., Horsburgh, C.R., Hasiba, U. *et al.*, *Acquired immunodeficiency syndrome in a patient with hemophilia*, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 284-286.
- De Amicis, T., *Studio clinico ed anatomo-patologico su dodici nuove*

- osservazioni di dermo-polimelano-sarcoma idiopatico*, Trani, Napoli 1882.
- De Cock, K.M., *AIDS: an old disease from Africa?*, «Brit. Med. J.», 289, 1984, 306-308 e 1454-1455.
- Deen, K.C., McDougal, J.S., Inacker, R. *et al.*, *A soluble form of CD4(T4) protein inhibits AIDS virus infection*, «Nature» (London), 331, 1988, 82-86.
- Deinhardt, F., Eberle, J. e Görtler, L., *Sensitivity and specificity of eight commercial and one recombinant anti-HIV ELISA tests*, «Lancet», 1, 1987, 40.
- Delaunay, A., *L'Institut Pasteur des origines à aujourd'hui*, France-Empire, Paris 1962.
- Denis, F., Barin, F., Gershy-Damet, G., *et al.*, *Prevalence in human T-lymphotropic retroviruses type III (HIV) and type IV in Ivory Coast*, «Lancet», 1, 1987, 408-411.
- Deresinski, S.C., Cooney, D.P., Auerbach, D.M. *et al.*, *AIDS transmission via transfusion therapy*, «Lancet», 1, 1984, 102.
- Desforges, J.F., *AIDS and the preventive treatment in hemophilia*, «New Engl. J. Med.», 308, 1983, 94-95.
- Desmyter, J., Goubau, P., Chamaret, S. e Montagnier, L., *Anti-LAV/HTLV-III in Kinshasa mothers in 1970 and 1980*, in *Program and abstracts of the International Conference on AIDS*, Paris 1986, 106.
- Desmyter, J., Surmont, I., Goubau, P. *et al.*, *Origins of AIDS*, «Brit. Med. J.», 293, 1986, 1308.
- Desrosiers, R.C., *Origin of the human AIDS virus*, «Nature» (London), 319, 1986, 728.
- Desrosiers, R.C., Daniel, M.D., Letvin, N.L. *et al.*, *Origins of HTLV-4*, «Nature» (London), 327, 1987, 107.
- De Vita, V., Helman, S. e Rosenberg, S.A., *AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention*, Lippincott, Philadelphia 1985.
- Diamond, J.M., *AIDS, infectious, genetic or both?*, «Nature» (London), 328, 1987, 199-200.
- Diosi, P. e David, C., *Cytomegalic inclusion disease. A historical outline*, «Clio Medica», 3, 1968, 149-166.
- Direction générale de la Santé, *Infections opportunistes et sarcome de Kaposi chez des patients jeunes, non immunodéprimés antérieurement*, «Bull. Epid. Hebd.», 1982a, n° 37.
- Direction générale de la Santé, *Syndrome d'immunodépression acquise*, «Bull. Epid. Hebd.», 1982b, n° 50.
- Direction générale de la Santé, *Situation du SIDA en France au 1^{er} janvier 1984*, «Bull. Epid. Hebd.», 1984, n° 2.
- Direction générale de la Santé, *Le point sur le SIDA*, «Bull. Epid. Hebd.», 1985, n° 34.
- Direction générale de la Santé, *Situation du SIDA en France au 30 juin 1987*, «Bull. Epid. Hebd.», 1987, n° 32.
- Dournon, E., Penalba, C., Saimot, A.G. *et al.*, *AIDS in a Haitian couple in Paris*, «Lancet», 1, 1983, 1040-1041.

- Downing, R.G., Elgin, R.P. e Bayley, A.C., *African Kaposi's sarcoma and AIDS*, «Lancet», 1, 1984, 478-480.
- Downs, A., Ancelle, R.A., Jager, H.C. e Brunet, J.B., *AIDS in Europe: current trends and short term predictions estimated from surveillance data, January 1981-june 1986*, «AIDS», 1, 1987, 53-57.
- Dreuilhe, A.-E., *Corps à corps*, Gallimard, Paris 1987.
- Drew, W.L., Conant, M.D., Miner, R.C. et al., *Cytomegalovirus and Kaposi's sarcoma in young homosexual men*, «Lancet», 2, 1982, 125-127.
- Dritz, S.K., *Medical aspects of homosexuality*, «New Engl. J. Med.», 302, 1980, 463-464.
- Du Bois, R.M., Branthwaite, M.A., Mikhail, J.R. e Batten, J.C., *Primary Pneumocystis carinii and cytomegalovirus infections*, «Lancet», 2, 1981, 1339.
- Dubos, R., *Infection into disease*, in D.J. Ingle (a cura di), *Life and disease*, Basic Books, New York 1963, 100-110.
- Dubos, R. e Dubos, J., *The white plague. Tuberculosis, man and society*, Rutgers Univ. Press, London 1987.
- Duesberg, P., *Retroviruses as carcinogens and pathogens: expectations and reality*, «Cancer Research», 47, 1987, 1199-1220.
- Dupont, A., *L'angio-reticulomatosse cutanée*, Duculot e Gembloux, Louvain 1951.
- Dupont, A., Chaboeuf, M. e Van Breuseghem, *Angiomatosse de Kaposi chez les Noirs*, «Arch. Belg. Derm. Syph.», 4, 1948, 132-136.
- Durack, D.T., *Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men*, «New Engl. J. Med.», 305, 1981, 1465-1467.
- Edwards, D., Harper, P.G., Pain, A.K. et al., *Kaposi's sarcoma associated with AIDS in a woman from Uganda*, «Lancet», 1, 1984, 631-632.
- Egli, H., *The situation of the haemophiliac: yesterday and today*, «Haemostasis», 10, 1981, 1-10.
- Eigen, M., *La fisica dell'evoluzione molecolare*, in M. Galzigna (a cura di), *La vita, le forme, i numeri* (Biologica, vol. 1), Ancona 1988, 103-124.
- Eigen, M. e Schuster, P., *The hypercycle; a principle of natural self-organization*, «Naturwissenschaften», 64, 1977, 541-565.
- Ellermann, V. e Bang, O., *Experimentelle Leukämie bei Hühnern*, «Zbl. Bakt.», 46, 1908, 595-609.
- Elliott, J.L., Hoppes, W.L., Platt, M.S. et al., *The acquired immunodeficiency syndrome and Mycobacterium avium-intracellulare in a patient with hemophilia*, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 290-293.
- Ellrodt, A., Barré-Sinoussi, F., Le Bras, P. et al., *Isolation of human T-lymphotropic retrovirus (LAV) from Zairian married couple, one with AIDS, one with prodromes*, «Lancet», 1, 1984, 1383-1385.
- Elvin-Lewis, M., Witte, M., Witte, C.V. et al., *Systemic chlamydial infection associated with generalized lymphedema and lymphangiosarcoma*, «Lymphology», 6, 1973, 113-121.

- Epstein, J.S., Moffitt, A.L., Mayner, R.E., *Antibodies reactive with HTLV-III found in freezer banked sera from children in West Africa*, in *Program and abstracts of the 25th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Washington, D.C., 1985, 130.
- Epstein, M.A., *Le virus d'Epstein-Barr et les maladies humaines*, «Conc. Méd.», 102, 1980, 4650-4660.
- Epstein, M.A. e Barr, Y.M., *Cultivation in vitro of human lymphoblasts from Burkitt's malignant lymphoma*, «Lancet», 1, 1964, 252-253.
- Essex, M., *Feline leukemia, a naturally occurring cancer of infectious origin*, «Epidemiol. Rev.», 4, 1982, 189-203.
- Essex, M. e Kanki, P.J., *The origin of the AIDS virus*, «Scient. Amer.», 259, n° 4, 1988, 64-71 (trad. it. «Le Scienze», 244, 1988, 38-45).
- Essex, M., McLane, M.F., Lee, T.H. et al., *Antibodies to cell membrane antigens associated with human T-cell leukemia virus in patients with AIDS*, «Science» (Washington), 220, 1983, 859-862.
- Evans, L.A., McHugh, T.M., Stites, D.P. et al., *Differential ability of human immunodeficiency virus isolates to productively infect human cells*, «J. Immunol.», 138, 1987, 3415-3418.
- Evatt, B.L., Gomperts, E.D., McDougal, J.S. e Ramsey, R.B., *Coincidental appearance of LAV/HTLV-III antibodies in hemophiliacs and the onset of the AIDS epidemics*, «New Engl. J. Med.», 312, 1985, 483-486.
- Evatt, B.L., Ramsey, R.B., Lawrence, D.N. et al., *The acquired immunodeficiency syndrome in patients with hemophilia*, «Ann. Int. Med.», 100, 1984, 499-504.
- Farci, P., Lai, M.E., Orgiana, G. et al., *Studio epidemiologico e clinico dell'infezione da HIV a Cagliari*, «Rec. Progr. Med.», 78, 1987, 539-542.
- Faris, A.A. e Martinez, A.J., *Primary progressive multifocal leukoencephalopathy. A central nervous system disease caused by a slow virus*, «Arch. Neurol.», 27, 1972, 357-360.
- Farthing, C.F. et al., *A colour atlas of AIDS*, Yearbook Medical Publ., Chicago 1986.
- Fauci, A.S., *The human immunodeficiency virus: infectivity and mechanisms of pathogenesis*, «Science» (Washington), 239, 1988, 617-622.
- Fauci, A.S., Macher, A.M., Congo, D.L. et al., *Acquired immunodeficiency syndrome: epidemiologic, clinical, immunologic and therapeutic considerations*, «Ann. Int. Med.», 100, 1984, 92-106.
- Feldman, D.A. e Johnson, T.M. (a cura di), *The social dimension of AIDS; method and theory*, Praeger, New York 1986.
- Fenner, F. e Gibbs, A. (a cura di), *Portraits of viruses. A history of virology*, Karger, Basel 1988.
- Fenyö, E.M., Morfeldt-Mansson, L. Chiodi, F. et al., *Distinct replicative and cytopathic characteristics of human immunodeficiency virus isolates*, «J. Virol.», 62, 1988, 4414-4419.

- Feorino, P.M., Kalyanaraman, V.S., Haverkos, H.W. *et al.*, *Lymphadenopathy associated virus infection of a blood donor-recipient pair with acquired immunodeficiency syndrome*, «Science» (Washington), 225, 1984, 753-757.
- Fernandez, D., *La gloire du paria*, Grasset, Paris 1987 (trad. it. Bompiani, Milano 1987).
- Ferrante, P., Nardi, G., Zanchetta, N. *et al.*, *Prevalence of HTLV-III/LAV and other viral antibodies in normal and at risk populations*, «Boll. Ist. Sieroter. Milan.», 65, 1986, 357-360.
- Fettner, A.G. e Check, W.A., *The truth about AIDS: evolution of an epidemic*, Holt, Rinehart and Winston, New York 1984.
- Fineberg, H.V., *The social dimensions of AIDS*, «Scient. Amer.», 259, n° 4, 1988, 128-134 (trad. it. «Le Scienze», 244, 1988, 146-155).
- Fischer, A.G., Ensoli, B., Looney, D. *et al.*, *Biologically diverse molecular variants within a single HIV-1 isolate*, «Nature» (London), 334, 1988, 444-447.
- Fischl, M.A., Dickinson, G.M., Scott, G.B. *et al.*, *Evaluation of heterosexual partners, children and household contacts of adults with AIDS*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 640-644.
- Fischl, M.A., Richman, D.D., Grieco, M.H. e coll., *The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex*, «New Engl. J. Med.», 317, 1987, 185-191.
- Flatau, E., Resnitzky, P., Grishkan, A. e Levy, E., *Malignant evolution of Kaposi's sarcoma with impaired cellular immunity*, «Harefuah», 93, 1977, 242-244.
- Fleming, A.F., *HTLV - try Africa*, «Lancet», 1, 1983, 279.
- Fleming, A.F., *HLTV from Africa to Japan*, «Lancet», 1, 1984, 279.
- Fleming, A.F. (a cura di), *The global impact of AIDS*, Liss, New York 1988.
- Fleurette, J., *La maladie des légionnaires*, «Recherche», 14, 1983, n° 141, 146-155.
- Flick, L.F., *Development of our knowledge of tuberculosis*, Wickersham, Philadelphia 1925.
- Follansbee, S.E., Busch, D.F., Wofsky, C.B. *et al.*, *An outbreak of Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men*, «Ann. Int. Med.», 96, 1982, 705-713.
- Forthal, D.N., Getchell, J.P. e Mann, J., *Antibodies to human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III/LAV) in sera collected in 1976, equator region Zaire, in Program and abstracts of the International Conference on AIDS*, Paris 1986, 129.
- Fougère, P., *Les sciences médicales: Sida, cause nationale*, «Revue des Deux Mondes», 1987, 753-761.
- Frame, J.D., Baldwin, J.D., Gocke, D.J. *et al.*, *Lassa fever, a new virus disease of man from West Africa*, «Amer. J. Trop. Med. Hyg.», 19, 1970, 670-676.
- Franceschi, S., Tirelli, U., Vaccher, E. *et al.*, *Increased prevalence of*

- HTLV-III antibody among drug addicts from Italian province with US military base*, «Lancet», 1, 1986, 804.
- Franchini, G., Gurgo, C., Guo, H.G. *et al.*, *Sequence of simian immunodeficiency virus and its relationship to the human immunodeficiency viruses*, «Nature» (London), 328, 1987, 539-543.
- Francioli, P., Vogt, M., Schädelin, J. *et al.*, *Syndrome de déficience immunitaire acquise, infections opportunistes et homosexualité. Présentation de trois cas observés en Suisse*, «Schweiz. Med. Wschr.», 112, 1982, 1682-1687.
- Francis, D.P., Curran, J.W. e Essex, M., *Epidemic acquired immune deficiency syndrome: epidemiologic evidence for a transmissible agent*, «J. Natl. Cancer Inst.», 71, 1983, 1-4.
- Francis, D.P., Feorino, P.M., Broderon, J.R. *et al.*, *Infection of chimpanzees with lymphadenopathy-associated virus*, «Lancet», 2, 1984, 1276-1277.
- Franck, M., *Sida: la psychose*, «Le Point», 23 marzo 1987.
- Fribourg-Blanc, A., *Deux observations d'annulation spontanée d'une séropositivité HIV*, «Méd. Mal. Infect.», 4, 1988, 216-218.
- Fribourg-Blanc, A. e Mollaret, H.H., *Natural treponematoses of the African primate*, «Primates in medicine», 3, 1968, 110-118.
- Fribourg-Blanc, A., Niel, G. e Mollaret, H.H., *Confirmation sérologique et microscopique de la tréponématose du cynocéphale de Guinée*, «Bull. Soc. Path. Exot.», 59, 1966, 54-59.
- Friedman-Kien, A.E., *Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men*, «J. Amer. Acad. Dermatol.», 5, 1981, 468-471.
- Friedman-Kien, A.E. e Laubenstein, L.J. (a cura di), *AIDS: the epidemic of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections*, Masson, New York 1984.
- Friedman-Kien, A.E., Laubenstein, L.J., Rubinstein, P. *et al.*, *Disseminated Kaposi's sarcoma in homosexual men*, «Ann. Int. Med.», 96, 1982, 693-700.
- Froland, S.S., Jenum, P., Lindboe, C.F. *et al.*, *HIV-1 infection in a Norwegian family before 1970*, «Lancet», 1, 1988, 1344-1345.
- Fuchs, D., Hausen, A., Reibnegger, G. *et al.*, *Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in HIV infection*, «Immun. Today», 9, 1988, 150-155.
- Fukasawa, M., Miura, T., Hasegawa, A. *et al.*, *Sequence of simian immunodeficiency virus from African green monkey, a new member of the HIV/SIV groupe*, «Nature» (London), 333, 1988, 457-461.
- Fultz, P.N., *Components of saliva inactivate human immunodeficiency virus*, «Lancet», 2, 1986, 121.
- Fultz, P.N., McClure, H.M., Anderson, D.C. *et al.*, *Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from naturally infected sooty mangabey monkeys*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 83, 1986, 5286-5290.
- Fultz, P.N., McClure, H.M., Daugharty, H. *et al.*, *Vaginal transmission of human immunodeficiency virus (HIV) to a chimpanzee*, «J. Infect. Dis.», 154, 1986, 896-900.

Fultz, P.N., McClure, H.M., Swenson, R.B. *et al.*, *Persistent infection of chimpanzees with HTLV-III/LAV, a potential model for acquired immunodeficiency syndrome*, «J. Virol.», 58, 1986, 116-124.

Gabrielli, G.B., Nortilli, R., Mezzelani, P. *et al.*, *Linfadenopatia persistente generalizzata: pre-AIDS. Prima descrizione di un caso osservato in Italia*, «Minerva Medica», 75, 1984, 2653-2658.

Gajdusek, D.C., *Slow virus infection of the nervous system*, «New Engl. J. Med.», 276, 1967, 392-400.

Gajdusek, D.C., *Pneumocystis carinii as the cause of human disease; historical perspective and magnitude of the problem*, «Natl. Canc. Inst. Monogr.», 43, 1976, 1-11.

Gajdusek, D.C., *Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru*, «Science» (Washington), 197, 1977, 943-960.

Gajdusek, D.C., Amyx, H.L., Gibbs, C.J. *et al.*, *Transmission experiments with human T-lymphotropic retroviruses and human AIDS tissue*, «Lancet», 1, 1984, 1415-1416.

Gajdusek, D.C., Amyx, H.L., Gibbs, C.J. *et al.*, *Infection of chimpanzees by human T-lymphotropic retroviruses in brain and other tissues from AIDS patients*, «Lancet», 1, 1985, 1415-1416.

Gajdusek, D.C. e Gibbs, C.J., *Transmission of two subacute spongiform encephalopathies of man (kuru and Creutzfeld-Jakob disease) to New World monkeys*, «Nature» (London), 230, 1971, 588-591.

Gajdusek, D.C. e Zigas, V., *Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of kuru in the native population*, «New Engl. J. Med.», 257, 1957, 974-978.

Gallo, R.C., *Human T-cell leukemia-lymphoma virus and T-cell malignancies in adults*, «Cancer Surv.», 3, 1984, 113-159.

Gallo, R.C., *The first human retrovirus*, «Scient. Amer.», 255, n° 6, 1986, 88-98.

Gallo, R.C., *The AIDS virus*, «Scient. Amer.», 256, n° 1, 1987a, 45-56.

Gallo, R.C., *Le premier rétrovirus humain*, «Pour la Science», 1987b, n° 2, 60-72.

Gallo, R.C., *Le virus du SIDA*, «Pour la Science», 1987c, n° 3, 12-24.

Gallo, R.C., *Personal reflections on the origin of human leukemia*, «Haemat. Bluttransfus.», 31, 1988, XXXIII-XLVII.

Gallo, R.C., Essex, M. e Gross, L. (a cura di), *Human T-cell leukemia/lymphoma virus. The family of human T-lymphotropic retroviruses; their role in malignancies and association with AIDS*, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1984.

Gallo, R.C. e Montagnier, L., *The chronology of AIDS research*, «Nature» (London), 326, 1987, 435-436. Commento della redazione, pp. 425-426.

Gallo, R.C. e Montagnier, L., *AIDS in 1988*, «Scient. Amer.», 259, 1988, n° 4, 41-48 (trad. it. «Le Scienze», 244, 1988, 18-27).

Gallo, R.C., Robert-Guroff, M., Wong-Staal, F. *et al.*, *HTLV-III/*

LAV and the origin and pathogenesis of AIDS, «Arch. Allergy Appl. Immun.», 82, 1987, 471-475.

Gallo, R.C., Salahuddin, S.Z., Popovic, M. *et al.*, *Frequent detection and isolation of cytopathic retrovirus (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS*, «Science» (Washington), 224, 1984, 500-503.

Gallo, R.C., Sarin, P.S., Gelmann, E.P. *et al.*, *Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*, «Science» (Washington), 220, 1983, 865-868.

Gallo, R.C., Sarin, P.S., Kramarsky, B. *et al.*, *First isolation of HTLV-III*, «Nature» (London), 321, 1986, 119.

Gallo, R.C., Sliski, A.H. e De Noronha, C.M. e F., *Origins of human T-lymphotropic viruses*, «Nature» (London), 320, 1986, 219.

Gallo, R.C., Sliski, A.H. e Wong-Staal, F., *Origin of human T-cell leukemia-lymphoma virus*, «Lancet», 2, 1983, 962-963.

Gallo, R.C. e Wong-Staal, F., *Retroviruses as etiologic agents of some animal and human leukemias and lymphomas and as tools for elucidating the molecular mechanism of leukemogenesis*, «Blood», 60, 1982, 545-557.

Gallo, R.C. e Wong-Staal, F. (a cura di), *Retrovirus biology. An emerging role in human diseases*, Dekker, New York 1988.

Gallo, R.C., Wong-Staal, F., Montagnier, L. *et al.*, *HIV-HTLV gene nomenclature*, «Nature» (London), 333, 1988, 504.

Galperin, C., *Le bactériophage, la lysogénie et son déterminisme génétique*, «Hist. Phil. Life Sci.», 9, 1987, 175-224.

Galvao-Castro, B. e Pereira, M.S., *HTLV-III antibody in Brazilian Indians*, «Lancet», 1, 1986, 976.

Galzigna, M., *Medicare la morale. La cura dei costumi, non del corpo*, «Il Manifesto», 2 aprile 1987.

Garry, R.F., Witte, M.H., Gottlieb, A. *et al.*, *Documentation of an AIDS virus infection in the United States in 1968*, «J. Amer. Med. Ass.», 260, 1988, 2085-2087.

Gartner, S., Markovits, P., Markovitz, D.M. *et al.*, *The role of mononuclear phagocytes in HTLV-III/LAV infection*, «Science» (Washington), 233, 1986a, 215-219.

Gartner, S., Markovits, P., Markovitz, D.M. *et al.*, *Virus isolation from an identification of HTLV-III/LAV producing cells in brain tissue from a patient with AIDS*, «J. Amer. Med. Ass.», 256, 1986b, 2365-2371.

Gazzolo, L., Gessain, A., Robin, Y. *et al.*, *Antibodies to HTLV-III in Haitian immigrants in French Guyana*, «New Engl. J. Med.», 311, 1984.

Gelderblom, H.R., Hausmann, E.H., Oezel, M. *et al.*, *Fine structure of human immunodeficiency virus (HIV) and immunolocalization of structural proteins*, «Virology», 156, 1987, 171-176.

Gelmann, E.P., Popovic, M., Blayney, D. *et al.*, *Proviral DNA of a retrovirus, human T-cell leukemia virus in two patients with AIDS*, «Science» (Washington), 220, 1983, 862-865.

- Gerlo, A., *La correspondance d'Érasme*, Presses Universitaires, Bruxelles 1980.
- Gerstoft, J., Malchow-Moller, A., Bygbjerg, I. et al., *Severe acquired immunodeficiency in European homosexual men*, «Brit. Med. J.», 285, 1982, 17-19.
- Gessain, A., Barin, F., Vernant, J.C. et al., *Antibodies to human T-lymphotropic virus type I in patients with tropical spastic paraparesis*, «Lancet», 2, 1985, 407-410.
- Gessain, R., *Conséquences tragiques d'un éternuement ou l'atouchoum qui tue*, «Conc. Méd.», 105, 1983, 1532.
- Gigase, P.L., *Épidémiologie du sarcome de Kaposi en Afrique*, «Bull. Soc. Path. Exot.», 77, 1984, 546-559.
- Gilden, R.V., Gonda, M.A., Sarngadharan, M.G. et al., *HTLV-III legend correction*, «Science» (Washington), 232, 1986, 307.
- Giraldo, G. et al. (a cura di), *Recent advances in AIDS and Kaposi's sarcoma*, Karger, Basel 1987 (*Antibiotics and Chemotherapy*, vol. 38).
- Giraldo, G., Beth, E. e Haguenu, F., *Herpes-type virus particles in tissue culture of Kaposi's sarcoma from different geographic regions*, «J. Natl. Cancer. Inst.», 49, 1972, 1509-1526.
- Giraldo, G., Beth, E. e Huang, E.S., *Kaposi's sarcoma and its relationship to cytomegalovirus. CMV, DNA and CMV early antigens in Kaposi's sarcoma (Senegal, Uganda, New York)*, «Intern. J. Cancer», 26, 1980, 23-29.
- Giraldo, G., Beth-Giraldo, E., Clumeck, N., Gharbi, M.R. e Kyalwazi, S.K., *AIDS and associated cancers in Africa*, Karger, Basel 1988.
- Girard, M., Thé, G. de, Valette, L. (a cura di), *Retroviruses of human AIDS and related animal diseases*, 1^{er} Colloque des «Cent Gardes», Marnes-la-Coquette, 1986, Lyon, Fondation Mérieux et Pasteur Vaccin, 1987.
- Girard, M. e Valette, L. (a cura di), *Retroviruses of human AIDS and related animal disease*, 2^e Colloque des «Cent Gardes», Marnes-la-Coquette, 1987, Lyon, Fondation Mérieux et Pasteur Vaccin, 1988.
- Girard, R., *Tristes chimères (SIDA)*, Grasset, Paris 1987.
- Giudizi, M.G., Biagotti, R., Almerignogna, F. et al., *HTLV-III seropositivity in symptom-free Italian haemophiliacs. Correlation with consumption of commercial concentrate and abnormalities of T and B lymphocytes*, «Scand. J. Haematol.», 36, 1986, 198-202.
- Giunta, S. e Groppa, G., *The primate trade and the origin of AIDS viruses*, «Nature» (London), 329, 1987, 22.
- Gluckman, J.C., *Physiopathologie du SIDA et l'épidémiologie de l'infection par le virus LAV*, «Rev. Epid. Santé Publ.», 34, 1986, 112-117.
- Gluckman, J.C., Klatzmann, D. e Montagnier, L., *LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) infection and acquired immunodeficiency syndrome*, «Ann. Rev. Immun.», 4, 1986, 97-117.
- Gocke, D.J., Raska, K., Polack, W. et al., *HTLV-III antibody in commercial immunoglobulin*, «Lancet», 1, 1986, 37-38.
- Goedert, J.J., Gallo, R.C. et al., *Determinants of retrovirus (HTLV-III) antibody and immunodeficiency conditions in homosexual men*, «Lancet», 2, 1984, 711-716.
- Goedert, J.J., Neuland, C.Y., Walle, W.C. et al., *Amyl nitrite may alter T lymphocytes in homosexual men*, «Lancet», 1, 1982, 412-416.
- Goldman, K.P., *AIDS and tuberculosis*, «Brit. Med. J.», 295, 1987, 511-512.
- Goldsmith, J.C., Moseley, P.L., Monick, M. et al., *T-lymphocyte subpopulation abnormalities in apparently healthy patients with hemophilia*, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 294-296.
- Goldsmith, M.F., *Sex in the age of AIDS calls for common sense and 'condom sense'*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 2261-2263 e 2226.
- Goldsmith, M.F., *Sex experts and medical scientists join forces against uncommon foe: AIDS*, «J. Amer. Med. Ass.», 259, 1988, 641-643.
- Gonda, M.A., *Molecular genetics and structure of the human immunodeficiency virus*, «J. Electron. Microsc. Tech.», 8, 1988, 17-40.
- Gonda, M.A., Boyd, A.L., Nagashima, K. e Gilden, R.V., *Pathobiology, molecular organization and ultrastructure of the human immunodeficiency virus*, «Archives of AIDS Research», 3, 1989, 1-42.
- Gonda, M.A., Braun, M.J., Carter, S.G. et al., *Characterization and molecular cloning of a bovine lentivirus related to human immunodeficiency virus*, «Nature» (London), 330, 1987, 388-391.
- Gonda, M.A., Braun, M.J., Clements, J.D. et al., *Human T-cell lymphotropic virus type III shares sequence homology with a family of pathogenic lentiviruses*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 83, 1986, 4007-4011.
- Gonda, M.A., Wong-Staal, F., Gallo, R.C. et al., *Sequence homology and morphological similarity of HTLV-III and visna virus, a pathogenic lentivirus*, «Science» (Washington), 227, 1985, 173-177.
- Gonzalez, J.P., Georges-Courbot, M.C., Martin, P.M.V. et al., *True HIV-1 infection in a Pygmy*, «Lancet», 1, 1987, 1499.
- Gordon, S.M., Valentine, F.T., Holzman, R.S. et al., *Acquired immunodeficiency syndrome possibly related to transfusion in an adult without known disease-risk factors*, «J. Infect. Dis.», 149, 1984, 1030-1032.
- Gorin, I., Picard, O., Laroche, L. et al., *Kaposi's sarcoma without the U.S. or "popper" connection*, «Lancet», 1, 1982, 908.
- Gorman, C., Dorfman, A. e Kramer, S., *Strange trip back to the future. The case of Robert R. spurs new questions about AIDS*, «Time Magazine», 9 novembre 1987, 75.

- Gottlieb, G.J. e Ackerman, A.B., *Kaposi's sarcoma. A text and atlas*, Lea and Febiger, Philadelphia 1988.
- Gottlieb, G.J., Ragaz, A., Vogel, J.C. et al., *A preliminary communication on extensively disseminated Kaposi's sarcoma in young homosexual men*, «Amer. J. Dermatopath.», 3, 1981, 111-114.
- Gottlieb, M.S. et al. (a cura di), *Current topics in AIDS*, Wiley, New York 1987.
- Gottlieb, M.S., Groopman, J.E., Weinstein, W.M. et al., *The acquired immunodeficiency syndrome*, «Ann. Int. Med.», 99, 1983, 208-220.
- Gottlieb, M.S., Schroff, R., Schanker, H.M., Weisman, J.D., Fan, P.T., Wolf, R.A. e Saxon, A., *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*, «New Engl. J. Med.», 305, 1981, 1425-1431.
- Gourevitch, D., *Le triangle hippocratique dans le monde gréco-romain. Le malade, sa maladie et son médecin*, École Française de Rome, Roma 1984 (BEFAR, vol. 251).
- Grapow, H., *Grundriss der Medizin der alten Aegypter. Bd. III: Kranker, Krankheiten und Arzt*, Akademie Verlag, Berlin 1956.
- Greenberg, A.E., Nguyen-Dinh, P., Mann, J., et al., *The association between malaria, blood transfusion and HIV seropositivity in a pediatric population in Kinshasa, Zaire*, «J. Amer. Med. Ass.», 259, 1988, 545-549.
- Greenfield, W.R., *Night of the living death: slow virus encephalopathies and AIDS. Do necromantic zombiists transmit HTLV-III/LAV during voodooistic rituals?*, «J. Amer. Med. Ass.», 256, 1986, 2199-2200.
- Greenough, A. e Davis, J.A., *Encephalitis lethargica: mystery of the past or undiagnosed disease of the present?*, «Lancet», 1, 1983, 922-923.
- Greenwalt, T.J., *Blood-product transfusion and the acquired immunodeficiency syndrome*, «Ann. Int. Med.», 100, 1984, 155.
- Gressentis, A., *Le SIDA et le cerveau*, «Recherche», 17, 1986, 1272-1273.
- Griscelli, C. e Hitzig, W. (a cura di), *Déficits immunitaires congénitaux et acquis*, Doin, Paris 1984 (*Progrès en hématologie*, vol. 5).
- Grmek, M.D., *Causes de l'extinction des Indiens de Guyane française*, «Annales E.S.C.», 21, 1966, 899-900.
- Grmek, M.D., *Discussion on medicine and culture*, in F.N.L. Poynter (a cura di), *Medicine and culture*, Wellcome Institut, London 1969a, 119-120.
- Grmek, M.D., *Préliminaires d'une étude historique des maladies*, «Annales E.S.C.», 24, 1969b, 1437-1483.
- Grmek, M.D., *Le rôle du hasard dans la genèse des découvertes scientifiques*, «Medicina nei secoli», 13, 1976, 277-305.
- Grmek, M.D., *Les maladies à l'aube de la civilisation occidentale*, Payot, Paris 1983 (trad. it. *Le malattia all'alba della civiltà occidentale*, Il Mulino, Bologna 1985).
- Grmek, M.D., *Problème des maladies nouvelles*, in C. Mérieux (a cura di), *Sida: Épidémies et sociétés. Compte rendu de la réunion organisée aux Pensières, Annecy*, Fondation Marcel Mérieux, Lyon 1987, 97-107.
- Grmek, M.D., Cohen, R.S. e Cimino, G. (a cura di), *On scientific discovery*, The Erice lectures 1977, Reidel, Dordrecht & Boston 1981 (trad. it. *La scoperta scientifica*, Armando, Roma 1984).
- Groopman, J.E., Salahuddin, S.Z., Sarngadharan, M.G. et al., *HTLV-III in saliva of people with AIDS-related complex and healthy homosexual men at risk for AIDS*, «Science» (Washington), 226, 1984, 447-449.
- Gross, L., *Spontaneous leukemia developing in C3H mice following inoculation in infancy with AK-leukemia extracts or AK-embryos*, «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 78, 1951, 27-32.
- Gross, L. (a cura di), *Oncogenic viruses*, Pergamon Press, New York 1983.
- Gross, L., *An overview of the HTLV symposium and reflection about the past, present and future*, «Cancer Res.», 45, 1985, Suppl., 4706-4709.
- Groupe de travail français sur le sida, *Infections opportunistes et sarcomes de Kaposi survenant chez les homosexuels: mythes ou réalités?*, «Rev. Prat.», 32, 1982, 3213-3215.
- Groupe de travail français sur le sida, *Sarcome de Kaposi et infections opportunistes chez des sujets jeunes sans antécédent susceptible d'entraîner une immuno-dépression*, «Presse Méd.», 12, 1983a, 2431-2434.
- Groupe de travail français sur le sida, *Le syndrome d'immuno-déficit acquis: une nouvelle maladie d'origine infectieuse?*, «Presse Méd.», 12, 1983b, 2453-2456.
- Guerra, F., *The dispute over syphilis: Europe versus America*, «Clio Medica», 13, 1978, 39-61.
- Guerra, F., *Cause of death of the American Indians*, «Nature» (London), 326, 1987, 449-450.
- Guillaume, P., *Du désespoir au salut: les tuberculeux aux XIX^e et XX^e siècles*, Aubier, Paris 1986.
- Guinam, M. e Hardy, A., *Epidemiology of AIDS in women in the United States 1981 through 1986*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 2039-2042.
- Gurgo, C., Guo, G., Franchini, A. et al., *Envelope sequences of two new USA HIV-1 isolates*, «Virology», 164, 1988, 531-536.
- Guyader, M., Emerman, M., Sonigo, P. et al., *Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2*, «Nature» (London), 326, 1987, 662-669.
- Haase, A.T., *Pathogenesis of lentivirus infections*, «Nature» (London), 322, 1986, 130-136.
- Habibi, B., *SIDA et transfusion sanguine*, «Rev. Prat.», 36, 1986a, 1199-1205.
- Habibi, B., *Propagation du virus du SIDA par la transfusion et les produits sanguins*, «Rev. Épid. Santé Publ.», 34, 1986b, 118-125.

Habibi, B. e Girard, M., *Dépistage en urgence des porteurs du VIH parmi les malades en coma dépassé, source potentielle d'organes transplantables: fréquence élevée à Paris*, «Presse Méd.», 17, 1988, 1157.

Hagmar, B., Kutti, J., Lundin, P. et al., *Disseminated infection caused by Mycobacterium kansasii. Report of a case and brief review of the literature*, «Acta Med. Scand.», 186, 1969, 93-99.

Hahn, B.H., Shaw, G.M., Arya, S.K. et al., *Molecular cloning and characterization of the HTLV-III virus associated with AIDS*, «Nature» (London), 312, 1984, 166-169.

Hahn, B.H., Shaw, G.M., Taylor, M.E. et al., *Genetic variation in HTLV-III LAV over time in patients with AIDS or at risk for AIDS*, «Science» (Washington), 232, 1986, 1548-1553.

Hallenberg, K., *Multiple Angiosarkome der Haut bei einem Kame-runner*, «Arch. Schiff. Trop. Hyg.», 18, 1914, 647-652.

Hamperl, H., *Pneumocystis infection and cytomegaly of the lungs in the newborn and adult*, «Amer. J. Path.», 32, 1956, 1-8.

Hancock, G. e Carim, E., *AIDS: the deadly epidemic*, Gollancz, London 1986.

Hansemann, D.P., *Ueber eine bisher nicht beobachtete Gehirnerkrankung durch Hefen*, «Verh. Dtsch. Ges. Path.», 9, 1905, 21-24.

Hardy, A.M., Allen, J.R., Morgan, W.M. e Curran, J.W., *The incidence rate of acquired immunodeficiency syndrome in selected populations*, «J. Amer. Med. Ass.», 253, 1985, 215-220.

Hardy, A.M., Rauch, K., Echenberg, D. et al., *The economic impact of the first 10000 cases of acquired immunodeficiency syndrome in the United States*, «J. Amer. Med. Ass.», 255, 1986, 209-211.

Harris, C., Small, C.B., Klein, R.S. et al., *Immunodeficiency in female sexual partners of men with the acquired immunodeficiency syndrome*, «New Engl. J. Med.», 308, 1983, 1181-1184.

Hart, C., Schochetman, G., Spira, T. et al., *Direct detection of HIV RNA expression in seropositive subjects*, «Lancet», 2, 1988, 596-599.

Haseltine, W.A. e Wong-Staal, F., *The molecular biology of the AIDS virus*, «Scient. Amer.», 259, n° 4, 1988, 52-62 (trad. it. «Le Scienze», 244, 1988, 28-37).

Hatton, F., Maguin, P., Nicaud, V. et al., *Mortalité par SIDA en France*, «Rev. Epid. Santé Publ.», 34, 1986, 134-142.

Haverkos, H.W., *Epidemiology of AIDS in hemophiliacs and blood transfusion recipients*, «Antibiot. Chemother.», 38, 1987, 59-65.

Haverkos, H.W. e Curran, J.W., *The current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections*, «CA - Cancer J. Clin.», 32, 1982, 330-339.

Helm, E.B., Bergmann, L. e Nerger, K., *Pneumocystis-carinii-Pneumonie bei homosexuellen Männern*, «Dtsch. Med. Wschr.», 107, 1982, 1779-1780.

Henderson, D.K., Saah, A.J., Zak, B.J. et al., *Risk of nosocomial infection with human T-cell lymphotropic virus type III/lymph-*

denopathy associated virus in a large cohort of intensively exposed health care workers, «Ann. Int. Med.», 104, 1986, 644-647.

Henig, R.M., *AIDS: a new disease's deadly Odissey*, «New York Times», 6 febbraio 1983, 28.

Henle, G., Henle, W. e Diehl, V., *Relation of Burkitt's tumor-associated herpes-type virus to infectious mononucleosis*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 59, 1968, 94-101.

Hennigar, G.R., Vinijchaikul, K., Roque, A.L. e Lyons, H.A., *Pneumocystis carinii pneumonia in an adult. Report of a case*, «Amer. J. Clin. Path.», 35, 1961, 353-364.

Henrickson, R.V., Maul, D.H., Osborn, K.G. et al., *Epidemic of acquired immunodeficiency in a colony of macaque monkeys (California)*, «Lancet», 1, 1983, 388-390.

Henrion, R., *Les femmes et le sida*, Flammarion, Paris 1988.

Henry, W.A., *The appalling saga of patient zero*, «Time Magazine», 19 ottobre 1987, 42.

Henschen, F., *The history and geography of diseases*, Delacorte Press, New York 1962.

Hentsch, D. (a cura di), *Toxoplasmosis*, Huber, Bern 1971.

Herzlich, C. e Pierret, J., *Une maladie dans l'espace public: le sida dans six quotidiens français*, «Annales E.S.C.», 1988, 1109-1134.

Heynard, W.M. e Curran, J.W., *The epidemiology of AIDS in the USA*, «Scient. Amer.», 259, n° 4, 1988, 72-81 (trad. it. «Le Scienze», 244, 1988, 58-67).

Hirsch, E., *Le SIDA. Rumeurs et faits*, Édition du Cerf, Paris 1987.

Hirsch, V., Riedel, N., Kornfeld, H. et al., *Crossreactivity with HTLV-III/LAV and molecular cloning of simian T-lymphotropic virus type III from African green monkeys*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 83, 1986, 9754-9758.

Hirsch, V., Riedel, N. e Mullins, J.I., *The genome organization of STL V-3 is similar to that of the AIDS virus with a truncated transmembrane protein*, «Cell», 49, 1988, 307-319.

Ho, D.D., Rota, T.R. e Hirsch, M.S., *Infection of monocytes/macrophages by human T-lymphotropic virus type III*, «J. Clin. Invest.», 77, 1986, 1712-1715.

Ho, D.D., Schooley, R.T., Rota, T.R. et al., *HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual man*, «Science» (Washington), 226, 1984, 451-453.

Hocquenghem, G., *Ève*, Albin Michel, Paris 1987.

Holland, J., Spindler, K., Horodyski, F. et al., *Rapid evolution of RNA genomes*, «Science» (Washington), 215, 1982, 1577-1588.

Holubar, K. e Frankl, J., *Moritz (Kohn) Kaposi*, «Amer. J. Dermatopath.», 3, 1981, 349-350.

Hopkins, D.R., *Princes and peasants: smallpox in history*, University of Chicago Press, Chicago 1983.

Hrdy, D.B., *Cultural practices contributing to the transmission of human immunodeficiency virus in Africa*, «Rev. Infect. Dis.», 9, 1987, 1109-1119.

- Hudson, R.P., *How diseases birth and die*, «Trans. Stud. Coll. Phys. Philadelphia», 45, 1977, 18-27.
- Hudson, R.P., *Disease and its control. The shaping of modern thought*, Greenwood Press, Westport 1983.
- Huebner, R.J. e Todaro, G.J., *Oncogenes of RNA tumor viruses as determinants of cancer*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 64, 1969, 1087-1094.
- Hughes, S.S., *The virus. A history of the concept*, Science History Publications, New York 1977.
- Huminer, D., *Was a case of AIDS reported in Harefuah before the first publication on the syndrome in the USA?*, «Harefuah», 109, 1985, 424-425.
- Huminer, D., Rosenfeld, J.B. e Pitlik, S.D., *AIDS in the pre-AIDS era*, «Rev. Infect. Dis.», 9, 1987, 1102-1108.
- Hunsmann, G., Schneider, J., Schmitt, J. e Yamamoto, N., *Detection of serum antibodies to adult T-cell leukemia virus in non-human primates and in people from Africa*, «Int. J. Cancer.», 32, 1983, 329-332.
- Hutt, M.S.R., *The epidemiology of Kaposi's sarcoma*, «Antibiot. Chemother.», 29, 1981, 3-8.
- Hymes, K.B., Greene, J.B., Marcus, A. et al., *Kaposi's sarcoma in homosexual men. A report of eight cases*, «Lancet», 2, 1981, 598-600.
- Ide, A.F., *AIDS hysteria*, Monument Press, Dallas 1986.
- Iliffe, J., *The African poor*, Cambridge University Press, Cambridge 1987.
- Ingram, G.I., *The history of haemophilia*, «J. Clin. Pathol.», 29, 1976, 469-479.
- Jacob, F. e Wollman, E.L., *Induction of phage development in lysogenic bacteria*, «Cold Spring Harbor Symp. Quantit. Biol.», 18, 1953, 101-121.
- Jacobson, S., Raine, C.S., Mingioli, E.S. et al., *Isolation of an HTLV-I-like retrovirus from patients with tropical spastic paraparesis*, «Nature» (London), 331, 1988, 540-543.
- Jaffe, L.R., Seehaus, M., Wagner, C. et al., *Anal intercourse and knowledge of acquired immunodeficiency among minority-group female adolescents*, «J. Pediatr.», 112, 1988, 1005-1007.
- Jaffe, H.W., Bergman, D.J. e Selik, R.M., *Acquired immune deficiency syndrome in the United States; the first 1000 cases*, «J. Infect. Dis.», 148, 1983, 338-345.
- Jaffe, H.W., Choi, K., Thomas, P.A. et al., *National case-control study of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men. Part 1, Epidemiologic results*, «Ann. Int. Med.», 99, 1983, 145-151.
- Jarrett, W.F., *Experimental studies of feline and bovine leukemia*, «Proc. Roy. Soc. Med.», 59, 1966, 661-662.
- Jarrett, W., Jarrett, O., Mackey, L. et al., *Horizontal transmission of leukemia virus and leukemia in the cat*, «J. Natl. Cancer Inst.», 51, 1973, 833-841.

- Jedlicka, J., *Vyvoj fthiseologie*, Ceska Graf. Unie, Prague 1932.
- Jenicek, M. e Cléroux, P.D., *Epidémiologie. Principes, techniques, applications*, Maloine, Paris 1982.
- Jensen, O.M., Mouridsen, H.T., Petersen, N.S. et al., *Kaposi's sarcoma in homosexual men: is it a new disease?*, «Lancet», 1, 1982, 1027.
- Jett, J., Kuritsky, M.D., Katzmann, J.A. et al., *Acquired immunodeficiency syndrome associated with blood-product transfusion*, «Ann. Int. Med.», 99, 1983, 621-624.
- Johns, D.R., Tierney, M. e Felsenstein, D., *Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus*, «New Engl. J. Med.», 316, 1987, 1569-1577.
- Joncas, J.H., Delage, G., Chad, Z. et al., *Acquired (or congenital) immunodeficiency syndrome in infants born of Haitian mothers*, «New Engl. J. Med.», 308, 1983, 842.
- Jonckheere, F., *Une maladie égyptienne. L'hématurie parasitaire*, Fondation égyptologique reine Elisabeth, Bruxelles 1944.
- Jorgenson, K.A. e Lawesson, S.O., *Amyl nitrite and Kaposi's sarcoma in homosexual men*, «New Engl. J. Med.», 307, 1982, 893-894.
- Jossay, M. e Donadieu, Y., *Le sida. Étude, prévention, traitement*, Maloine, Paris 1986.
- Joyce, C. e Sattaur, O., *AIDS: French sue over who was first*, «New Scient.», 26 dicembre 1985, 3.
- Judson, H.F., *The eight day of creation. Makers of the revolution in biology*, Cape, London 1979.
- Juliette, *Pourquoi moi? Confessions d'une jeune femme d'aujourd'hui*, Laffont, Paris 1987.
- Kalyanaraman, V.S., Sarngadharan, M.G., Robert-Guroff, M. et al., *A new sub-type of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia*, «Science» (Washington), 218, 1982, 571.
- Kalyanaraman, V.S., Montagnier, L., Francis, D. et al., *Antibodies to the core protein of lymphadenopathy-associated virus (LAV) in patients with AIDS*, «Science» (Washington), 225, 1984, 321-323.
- Kanki, P.J. et al., *The origins of HIV-1 and HTLV-4/HIV-2*, «Ann. N. Y. Acad. Sci.», 511, 1987, 370-373.
- Kanki, P.J., Alroy, J. e Essex, M., *Isolation of T-lymphotropic retrovirus related to HTLV-3/LAV from wild-caught African green monkeys*, «Science» (Washington), 230, 1985, 951-954.
- Kanki, P.J., Barin, F., M'Boup, S. et al., *New human T-lymphotropic retrovirus (HTLV-IV) related to simian T-lymphotropic virus type III (STLV-IIIagm)*, «Science» (Washington), 232, 1986, 238-243.
- Kanki, P.J., Barin, F., M'Boup, S. e Essex, M., *Relationship of simian T-lymphotropic virus type III to human retroviruses in Africa*, «Antibiot. Chemother.», 38, 1987, 21-27.
- Kanki, P.J., Kurth, R., Becker, W. et al., *Antibodies to simian T-*

lymphotropic type III in African green monkeys and recognition of STLV-III viral proteins by AIDS and related sera, «Lancet», 1, 1985, 1330-1332.

Kanki, P.J., McLane, M.F., King, N.W. Jr. et al., Serologic identification and characterization of a macaque T-lymphotropic retrovirus closely related to human HTLV-III, «Science» (Washington), 228, 1985, 1199-1201.

Kaplan, L.D., Wofsy, C.B. e Volberding, P.A., Traitement of patients with acquired immunodeficiency syndrome and associated manifestations, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 1367-1374.

Kaposi, M., Idiopathisches multiples Pigmentsarkom der Haut, «Arch. Derm. Syphil.» (Prag), 4, 1872, 265-273. - Trad. ingl. «CA-Cancer J. Clin.», 32, 1982, 343-347.

Kappes, J.C., Morrow, C.D., Lee, S.W. et al., Identification of a novel retroviral gene unique to human immunodeficiency virus type 2 and simian immunodeficiency virus SIVmac, «J. Virol.», 62, 1988, 3501-3505.

Karpas, A., Unusual virus produced by cultured cells from a patient with AIDS, «Molecul. Biol. Med.», 1, 1983, 457-459.

Karpas, A., Historical overview of human lymphotropic retroviruses, «Proc. First Intern. Meeting of AVIS», Napoli 1985.

Karpas, A., Origin of the AIDS virus explained?, «New Scient.», 16 luglio 1987, 67.

Karpas, A., Gillson, W., Oates, J.K. et al., Lytic infection by a British AIDS virus and the development of a rapid cell test for viral antibodies, «Lancet», 2, 1985, 695-97.

Kashamura, A., Famille, sexualité et culture. Essai sur les moeurs sexuelles et les cultures des peuples des Grands Lacs africains, Payot, Paris 1973.

Katner, H.P., Origin of AIDS, «J. Natl. Med. Ass.», 80, 1988, 362.

Katner, H.P. e Pankey, G.A., Evidence for a Euro-American origin of human immunodeficiency virus (HIV), «J. Natl. Med. Ass.», 79, 1987, 1068-1072.

Keraly, H., Sida; la stratégie du virus, Éditions du Ranelagh, Paris 1987.

Kernbaum, S.K., Devenir des sujets infectés par le virus HIV-1, «Conc. Méd.», 110, 1988, 4033-4037.

Kernbaum, S. e Saimot, A.G., Les infections opportunistes au cours du SIDA, «Conc. Méd.», 108, 1986, 2094-2105.

Kim, J.H. e Perfect, J.R., To help the sick: an historical and ethical essay concerning the refusal to care of patients with AIDS, «Amer. J. Med.», 84, 1988, 135-138.

Kimura, M., Estimation of evolutionary distances between homologous nucleotide sequences, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 78, 1981, 454-458.

Kimura, M., The neutral theory of molecular evolution, Cambridge University Press, Cambridge 1983.

Kitchen, L.W., Barin, F., Sullivan, J.L. et al., Aetiology of AIDS-

antibodies to human T-cell leukaemia virus (type III) in haemophiliacs, «Nature» (London), 312, 1984, 367-369.

Kjeldsen, K., Evaluation of the impact of various diseases on mortality, «Bull. W. H. O.», 52, 1975, 369-375.

Klatzmann, D., Barré-Sinoussi, F., Nugeyre, M.T. et al., Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer T-lymphocytes, «Science» (Washington), 225, 1984, 59-63.

Klatzmann, D., Champagne, E., Chamaret, S. et al., T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus, «Nature» (London), 31, 1984, 767-768.

Klein, E. (a cura di), Acquired immunodeficiency syndrome, Karger, Basel 1986.

Klein, H.G. e Alter, H.J., Transfusion sanguine et sida, «J. Amer. Med. Ass.», ed. franc., n° speciale, 1987, 28-32.

Kleinman, Y., Yust, I., Maayan, S. et al., Transmission of acquired immune deficiency syndrome (AIDS) by a blood transmission given in 1979 in Israel, «Isr. J. Med. Sci.», 22, 1986, 404-407.

Koch, M.A., L'Age-Stehr, J. e Weise, H., Unbekannter Krankheits-erregere als Ursache von tödlich verlaufenden erworbenen Immundefekten?, «Dtsch. Aerzteblatt», 7, 1983, 46-49.

Koch, M.G., Aids - vom Molekül zur Pandemie, Spektrum der Wissenschaft, Heidelberg 1987.

Koenig, S., Gendelman, H.E., Orenstein, J.M. et al., Detection of AIDS virus in macrophages in brain tissue from AIDS patients with encephalopathy, «Science» (Washington), 233, 1986, 1089-1093.

Koff, W.C. e Hoth, D.F., Development and testing of AIDS vaccines, «Science» (Washington), 241, 1988, 426-432.

Kohn, A., False prophets. Fraud and error in science and medicine, Blackwell, Oxford 1988.

Kong, L.I., Shei-Wen, L., Kappes, J.C. et al., West African HIV-2 related human retrovirus with attenuated cytopathicity, «Science» (Washington), 240, 1988, 1525-1529.

Konrads, A. e Sterry, W., AIDS in Köln?, «Dtsch. Med. Wschr.», 108, 1983, 1336.

Koop, C.E., Surgeon General's report on acquired immunodeficiency syndrome, «J. Amer. Med. Ass.», 256, 1986, 2783-2789.

Kornfeld, H., Ridel, N., Viglianti, G.A. et al., Cloning of HTLV-4 and its relation to simian and human immunodeficiency viruses, «Nature» (London), 326, 1987, 610-613.

Kramer, L., The normal heart, New American Library, New York 1985.

Krech, T., Syphilis and AIDS. Eine historische Parallele, «Fortschr. Med.», 106, 1988, 439-442.

Kreiss, J.K., Kitchen, L.W., Prince, H.E. et al., Human T-cell leukemia virus type III antibody, lymphadenopathy and acquired immune deficiency syndrome in haemophiliac subjects, «Amer. J. Med.», 80, 1986, 345-350.

- Kreiss, J.K., Koech, D., Plummer, F.A. *et al.*, *AIDS virus infection in Nairobi prostitutes. Spread of the epidemic to East Africa*, «New Engl. J. Med.», 314, 1986, 414-418.
- Kumar, P., Pearson, J.E., Martin, D.H. *et al.*, *Transmission of human immunodeficiency virus by transplantation of a renal allograft, with development of the acquired immunodeficiency syndrome*, «Ann. Int. Med.», 106, 1987, 244-245.
- Kyalwazi, S.K., *Kaposi's sarcoma (one or two diseases?)*, «East. Med. J.», 46, 1969, 459-464.
- Kyalwazi, S.K., *Kaposi's sarcoma: clinical features, experience in Uganda*, «Antibiot. Chemother.», 29, 1981, 59-67.
- Kübler-Ross, E., *AIDS, the ultimate challenge*, Macmillan, New York 1987.
- Kwok, S., Mack, D.H., Mullis, K.B., *Identification of human immunodeficiency virus sequences by using in vitro enzymatic amplification and oligomer cleavage*, «J. Virol.», 61, 1987, 690-694.
- Lacey, C.J.N. e Waugh, M.A., *AIDS: an old disease from Africa?*, «Brit. Med. J.», 289, 1984, 496.
- Laga, M. e Piot, P., *HIV infection after plasma donation in Valencia: yet another case*, «Lancet», 2, 1988, 905.
- L'Age-Stehr, J., Kunze, R. e Koch, M.A., *AIDS in West Germany*, «Lancet», 2, 1983, 1370-1371.
- L'Age-Stehr, J., Offermann, G. *et al.*, *HTLV-III infection in kidney transplant recipients*, «Lancet», 2, 1985, 1361-1362.
- Lamey, B. e Melameka, N., *Aspects cliniques et épidémiologiques de la cryptococcose à Kinshasa. A propos de 15 cas personnels*, «Méd. Trop.» (Marseille), 42, 1982, 507-514.
- Lamontagne, E., *SIDA. Vers une connaissance réelle du syndrome et de tout ce qui s'y rapporte*, Léméac, Ottawa 1986.
- Langmuir, A.D., *The Epidemic Intelligence Service of the Center for Disease Control*, «Public Health Rep.», 95, 1980, 570-575.
- Langmuir, A.D. *et al.*, *The Thucydides syndrome. A new hypothesis for the cause of the plague of Athens*, «New Engl. J. Med.», 313, 1985, 1027-1030. - *Correspondance and discussion*, *ivi*, 314, 1986, 855-856.
- Langmuir, A.D. e Ray, C.G., *The Thucydides syndrome*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 3071.
- Laroche, L., Gorin, I., Bach, J.W. e Hewitt, J., *Déficit immunitaire et maladie de Kaposi chez deux jeunes homosexuels*, «Presse Méd.», 11, 1982, 1637-1638.
- Lattimer, G.L. e Ormsbee, R.A., *Legionnaire's disease*, Dekker, New York 1981.
- Laure, F., Courgnaud, V., Rouzioux, C. *et al.*, *Detection of HIV-1 DNA in infants and children by means of the polymerase chain reaction*, «Lancet», 2, 1988, 538-541.
- Laygues, H., *Sida, témoignage sur la vie et la mort de Martin*, Hachette, Paris 1985 (trad. it. *I giorni dell'AIDS*, Longanesi, Milano 1987).
- Lazzarin, A., Crocchiolo, P., Galli, M. *et al.*, *Milan as possible starting point of LAV/HLTV-III epidemics among Italian drug addicts*, «Boll. Ist. Sieroter. Milan.», 66, 1987, 9-13.
- Lazzarin, A., Galli, M., Introna, M. *et al.*, *Outbreak of persistent unexplained generalized lymphadenopathy with immunological abnormalities in drug addicts in Milan*, «Infection», 12, 1984, 372-376.
- Lazzarin, A., Orlando, G., Privitera, G. *et al.*, *Clinical and epidemiological aspects of the first 50 cases of AIDS in Milan*, «Boll. Ist. Sieroter. Milanese», 65, 1986, 481-486.
- Leibowitch, J., *Un virus étrange venu d'ailleurs*, Grasset, Paris 1984 (trad. amer. Ballantine, New York 1985; trad. it. Bompiani, Milano 1987).
- Leibowitch, J., *Déficit majeur de l'immunité cellulaire épidémique, une nouvelle maladie d'origine infectieuse: le syndrome CITE*, in W. Hitzig e C. Griscelli, *Les déficits immunitaires congénitaux et acquis*, Doin, Paris 1984, 201-213.
- Lemaire, J.F., *Les prévisions de Charles Nicolle*, «Le Point», 16 septembre 1985, 85.
- Lemaire, J.F., *Naissance du SIDA*, «Revue des Deux Mondes», 1987, 372-375.
- Lenski, R.E., *Evolution of plague virulence*, «Nature» (London), 334, 1988, 473-474.
- Leonidas, J.L. e Hyppolite, N., *Haiti and the acquired immunodeficiency syndrome*, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 1020-1021.
- Lesky, E., *Die Wiener medizinische Schule im 19. Jahrhundert*, Böhlau Nachf., Graz-Köln 1965.
- Lessana-Leibowitch, M., Leibowitch, J., Frances, C. *et al.*, *Lymphome T pseudo-mycosis fongoïde chez un Africain associé à un rétrovirus HTLV*, «Ann. Derm. Vener.», 11, 1984, 725-726.
- Levine, A.S., *The epidemic of acquired immune dysfunction in homosexual men and its sequelae - opportunistic infections, Kaposi's sarcoma and other malignancies*, «Cancer Treat. Rep.», 66, 1982, 1391-1395.
- Levy, J.A., *Mysteries of HIV: challenges for therapy and prevention*, «Nature» (London), 333, 1988a, 519-522.
- Levy, J.A., *The transmission of AIDS: the case of infected cell*, «J. Amer. Med. Ass.», 259, 1988b, 3036-3039.
- Levy, J.A., Hoffmann, A.D., Kramer, S.M. *et al.*, *Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS*, «Science» (Washington), 225, 1984, 840-842.
- Levy, J.A., Hollander, H., Shimabukuro, J. *et al.*, *Isolation of AIDS-associated retroviruses from cerebrospinal fluid and brain of patients with neurological symptoms*, «Lancet», 2, 1985, 286-288.
- Levy, J.A., Pan, L.Z., Beth-Giraldo, E. *et al.*, *Absence of antibodies to the human immunodeficiency virus in sera from Africa prior to 1975*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 83, 1986, 7935-7937.
- Liautaud, B., Laroche, C., Duvivier, J. *et al.*, *Le sarcome de Kaposi (maladie de Kaposi) est-il fréquent en Haïti*, XVIII^e Congrès des

Médecins Francophones de l'Hémisphère Américain (Port-au-Prince), 1982.

Liautaud, B., Laroche, C., Duvivier, J. *et al.*, *Le sarcome de Kaposi en Haïti: foyer méconnu ou récemment apparu?*, «Ann. Derm. Vén.», 110, 1983, 213-219.

Lifson, A.R., *Do alternative modes for transmission of human immunodeficiency virus exist? A review*, «J. Amer. Med. Ass.», 259, 1988, 1353-1356.

Lifson, A.R., Rutherford, G.W., Jaffe, H.W., *The natural history of human immunodeficiency virus infection*, «J. Infect. Dis.», 158, 1988, 1360-1367.

Lindboe, C.F., Froland, S.S., Weffring, K.W. *et al.*, *Autopsy findings in three family members with a presumably acquired immunodeficiency syndrome of unknown origin*, «Acta Path. Microb. Immun. Scand.», 94, 1986, 117-123.

Lissen, E., Wichmann, I., Jimenez, J.M. *et al.*, *AIDS in haemophilia patients in Spain*, «Lancet», 1, 1983, 992-993.

Loche, M. e Mach, B., *Identification of HIV-infected seronegative individuals by a direct diagnostic test based on hybridisation to amplified viral DNA*, «Lancet», 2, 1988, 418-421.

London, W.T., Sever, J.L., Madden, D.L. *et al.*, *Experimental transmission of simian acquired immunodeficiency syndrome (SAIDS) and Kaposi-like skin lesions*, «Lancet», 2, 1983, 869-873.

Lowenstein, W., Le Jeune, C., Dormont, D. *et al.*, *Infection par le virus LAV chez l'héroïnomane*, «Presse Méd.», 15, 1986, 1828-1829.

Lowenstein, L.J., Pedersen, N.C., Higgins, J. *et al.*, *Seroepidemiologic survey of captive Old World primates for antibodies to human and simian retroviruses, and isolation of a lentivirus from sooty mangabeys (Cercopithecus atys)*, «Intern. J. Cancer», 38, 1986, 563-574.

Luft, B.J., Conley, F., Remington, J.S. *et al.*, *Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in Western Europe and North America*, «Lancet», 1, 1983, 781-783.

Luzzi, G., Aiuti, F., Rezza, G. *et al.*, *Italian HIV-infection updated*, «Nature» (London), 328, 1987, 385-386.

Lwoff, A., *Lysogeny*, «Bact. Rev.», 17, 1953, 269-337.

Lwoff, A., *The concept of virus*, «J. Gen. Microb.», 57, 1958, 239-253.

Lwoff, A., *L'ordre biologique*, Laffont, Paris 1969.

Lyons, H.A., Vinijchaikul, K. e Hennigar, G.R., *Pneumocystis carinii pneumonia unassociated with other disease*, «Arch. Int. Med.», 108, 1961, 929-936.

MacArthur, W., *The plague of Athens*, «Bull. Hist. Med.», 32, 1958, 242-246.

Machin, S.J., McVerry, B.A., Cheingsong-Popov, R. *et al.*, *Seroconversion for HTLV-III since 1980 in British haemophiliacs*, «Lancet», 1, 1985, 336.

Madden, D.L., Tzan, N.R., Roman, G.C. *et al.*, *HIV and HTLV-I*

antibody studies. Pregnant women in the 1960s, patients with AIDS, homosexuals and individuals with tropical spastic paralysis, «Yale J. Biol. Med.», 60, 1987, 569-574.

Maddon, P.J., Dalgleish, A.G., McDougal, S.J. *et al.*, *The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and in the brain*, «Cell», 47, 1986, 333-348.

Madhok, R., Melbye, M., Lowe, G.D.O. *et al.*, *HTLV-III antibody in sequential plasma samples from haemophiliacs 1974-1984*, «Lancet», 1, 1985, 524-525.

Malebranche, R., Arnoux, E., Guérin *et al.*, *Acquired immunodeficiency syndrome with severe gastro-intestinal manifestations in Haiti*, «Lancet», 2, 1983, 873-878.

Mann, J., *Le Tableau mondial du SIDA*, OMS, Genève 1988.

Mann, J., Chin, J., Piot, P. e Quinn, T., *The international epidemiology of AIDS*, «Scient. Amer.», 259, 4, 1988, 82-89 (trad. it. «Le Scienze», 244, 1988, 48-56).

Mann, J., Francis, H., Quinn, T. *et al.*, *Surveillance for AIDS in a Central African city, Kinshasa, Zaire*, «J. Amer. Med. Ass.», 255, 1986, 3255-3259.

Mann, J., Kapita Bila, Colebunders, R. *et al.*, *Natural history of LAV/HTLV-III infection in Zaire*, «Lancet», 2, 1986, 707-709.

Mann, J., Snider, D.E., Francis, H. *et al.*, *Association between HTLV-III/LAV infection and tuberculosis in Zaire*, «J. Amer. Med. Ass.», 256, 1986, 346.

Manzari, V., Fazio, V.M., Martinotti, S. *et al.*, *Human T-cell leukemia/lymphoma virus (HTLV-1) DNA: detection in Italy in a lymphoma and in a Kaposi sarcoma patient*, «Int. J. Cancer», 34, 1984, 891-892.

Manzari, V., Gradilone, A., Barillari, G. *et al.*, *HTLV-I is endemic in Southern Italy: detection of the first infectious cluster in a white population*, «Int. J. Cancer», 36, 1985, 557-559.

Margulis, L. e Sagan, D., *Microcosmos. Four billion years of evolution from our microbial ancestors*, Summit Books, New York 1986.

Mariani, G., *Sarkomatosis Kaposi mit besonderer Berücksichtigung der viszeralen Lokalisationen*, «Arch. Derm. Syphil.», 98, 1909, 267-300.

Marlink, R.G. e Essex, M., *Africa and the biology of human immunodeficiency virus*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 2632-2633.

Marmor, M., Friedman-Kien, A.E., Laubenstein, L. *et al.*, *Risk factors for Kaposi's sarcoma in homosexual men*, «Lancet», 1, 1982, 1083-1087.

Marmor, M., Weiss, L.R., Lyden, M. *et al.*, *Possible female-to-female transmission of human immunodeficiency virus*, «Ann. Intern. Med.», 105, 1986, 969.

Marotta, T., *The politics of homosexuality*, Houghton Mifflin, Boston 1981.

Martin, J. (a cura di), *Faire face au sida*, Favre, Paris 1988.

Martin, M.A., Bryan, T., Rasheed, S. e Khan, A.S., *Identification*

- and cloning of endogenous retroviral sequences present in human DNA, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 78, 1981.
- Martini, G.A. e Siebert, R. (a cura di), *Marburg virus disease*, Springer, Berlin 1971.
- Marwick, C., *AIDS-associated virus yields data to intensifying scientific study*, «J. Amer. Med. Ass.», 254, 1985, 2865-2870.
- Marx, J.L., *New disease baffles medical community*, «Science» (Washington), 217, 1982, 618-621.
- Marx, J.L., *AIDS virus has new name - perhaps*, «Science» (Washington), 232, 1986, 699-700.
- Marx, P.A., Maul, D.H., Osborn, K.G. et al., *Simian AIDS: isolation of a type D retrovirus and transmission of the disease*, «Science» (Washington), 223, 1984, 1083-1086.
- Master, S.P., Taylor, J.F., Kyalwazi, S.K. et al., *Immunological studies in Kaposi's sarcoma in Uganda*, «Brit. Med. J.», 1, 1970, 600-602.
- Masters, W.H., Johnson, E. e Kolodny, R.C., *Crisis: heterosexual behavior in the age of AIDS*, Grove Press, New York 1988 (trad. franc. *Le cri d'alarme. Tout ce que vous avez toujours craint de savoir sur le SIDA*, Le Pré aux Clercs, Paris 1988; trad. it. *A rischio*, Rizzoli, Milano 1988).
- Masur, H., Michelis, M.A., Greene, J. et al., *An outbreak of community-acquired Pneumocystis carinii pneumonia. Initial manifestation of cellular immune dysfunction*, «New Engl. J. Med.», 305, 1981, 1431-1438.
- Masur, H., Michelis, M.A., Wormser, G.P. et al., *Opportunistic infection in previously healthy women. Initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency*, «Ann. Int. Med.», 97, 1982, 533-539.
- Mathez, D., Leibowitch, J., Matheron, S. et al., *Antibodies to HTLV-III associated antigens in populations exposed to AIDS virus in France*, «Lancet», 2, 1984, 460.
- Mathez, D., Leibowitch, J., Sultan, Y. et al., *LAV/HTLV-III seroconversion and disease in haemophiliacs treated in France*, «New Engl. J. Med.», 314, 1986, 118-119.
- Matthews, T.J. e Bolognesi, D.P., *AIDS vaccines*, «Scient. American», 259, 4, 1988, 120-127 (trad. it. «Le Scienze», 244, 1988, 134-142).
- Matthews, T.J., Weinhold, K.J., Lyerly, H.K. et al., *Interaction between the human T-cell lymphotropic virus type IIIB envelope glycoprotein gp120 and the surface antigen CD4*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 84, 1987, 5424-5428.
- Maurice, J., *AIDS investigators identify second retrovirus*, «J. Amer. Med. Ass.», 250, 1983a, 1010-1011.
- Maurice, J., *Human T-cell leukemia virus still suspected in AIDS*, «J. Amer. Med. Ass.», 250, 1983b, 1015 e 1021.
- May, R.M. e Anderson, R.M., *Transmission dynamics of HIV infection*, «Nature» (London), 326, 1987, 137-142.
- Mayer, K.H. e De Gruttola, V., *Human immunodeficiency virus and oral intercourse*, «Ann. Intern. Med.», 107, 1987, 428-429.
- McClure, M.A., Johnson, M.S., Feng, D.F. et al., *Sequence comparisons of retroviral proteins: relative rates of change and general phylogeny*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 85, 1988, 2469-2473.
- McClure, M.A. e Weiss, R.A., *Human immunodeficiency virus and related viruses*, «Curr. Top. AIDS», 1, 1987, 95-117.
- McDade, J. et al., *Legionnaire's disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory diseases*, «New Engl. J. Med.», 297, 1977, 1197-1203.
- McDonald, M., Hamilton, J.D. e Durack, D.T., *Hepatitis B surface antigen could harbour the infective agent of AIDS*, «Lancet», 2, 1983, 882-884.
- McNeill, W.H., *Plagues and peoples*, Anchor Press et Doubleday, Garden City (New York) 1976 (trad. it. *La peste nella storia*, Einaudi, Torino 1982).
- McNicol, L.A. e Doetsch, R.N., *A hypothesis accounting for the origin of pandemic cholera. A retrograde analysis*, «Persp. Biol. Med.», 26, 1983, 547-552.
- Medley, G.F., Anderson, R.M., Cox, D.R. et al., *Incubation period of AIDS in patients infected via blood transfusion*, «Nature» (London), 328, 1987, 719-721.
- Medvedev, Zh. A., *AIDS virus infection: a Soviet view of its origin*, «J. Roy. Soc. Med.», 79, 1986, 494-495 (con la risposta di J. Seale).
- Melbye, M., Biggar, R.J., Chermann, J.C. e Montagnier, L., *High prevalence of lymphadenopathy virus (LAV) in European haemophiliacs*, «Lancet», 2, 1984, 40-41.
- Melbye, M., Froebel, K.S., Mahdok, R. et al., *HTLV-III seropositivity in European haemophiliacs exposed to factor VIII concentrate imported from the USA*, «Lancet», 2, 1984, 1444-1446.
- Melbye, M., Njelesani, E.K., Bayley, A. et al., *Evidence for heterosexual transmission and clinical manifestations of human immunodeficiency virus infection and related conditions in Lusaka, Zambia*, «Lancet», 2, 1986, 1113-1115.
- Melief, C.J.M. e Goudsmit, J., *Transmission of lymphotropic retroviruses (HTLV-I e LAV/HTLV-III) by blood transfusion and blood products*, «Vox Sang.», 50, 1986, 1-11.
- Mérieux, C. (a cura di), *Sida: Epidémies et sociétés. Compte rendu de la réunion organisée aux Pensières, Annecy*, Fondation Marcel Mérieux, Lyon 1987.
- Mertz, B., *HIV vaccine approved for clinical trials*, «J. Amer. Med. Ass.», 258, 1987, 1433-1434.
- Messiah, A., *Étude cas-témoins du SIDA chez les homosexuels masculins en France*, Paris (Tesi di dottorato) (Université Paris VII), 1987.
- Messiah, A., Mary, J.Y., Brunet, J.B. et al., *Risk factors for AIDS among homosexual men in a moderate incidence area*, «Intern. J. Epidem.», 16, 1987, 482-484.

Meyer, K.B. e Paulker, S.G., *Can we afford the false positive rate?*, «New Engl. J. Med.», 317, 1987, 238-242.

Mitsuya, H. e Broder, S., *Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy associated virus (HTLV-III/LAV) by 2'3'-dideoxynucleosides*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 83, 1986, 1911.

Mitsuya, H. e Broder, S., *Strategies for antiviral therapy*, «Nature» (London), 325, 1987, 773-775.

Miyoshi, I., Yoshimoto, S., Fujishita, M. *et al.*, *Natural adult T-cell leukemia virus infection in African monkeys*, «Lancet», 2, 1982, 658.

Miyoshi, I., Yoshimoto, S., Fujishita, M. *et al.*, *Isolation in a culture of a type C virus from a Japanese monkey seropositive to adult T-cell leukemia-associated antigens*, «Gann.», 74, 1983, 323-326.

Molbak, K., Lauritzen, E., Fernandes, D. *et al.*, *Antibodies to HTLV-IV associated with chronic, fatal illness resembling "slim" disease*, «Lancet», 2, 1986, 1214-1215.

Mollaret, H.H., *Interprétation socio-écologique de l'apparition des maladies réellement nouvelles*, in C. Mérieux (a cura di), *Sida: Épidémies et sociétés. Compte rendu de la réunion organisée aux Pen-sières, Annecy, Mérieux, Lyon 1987*, 108-114.

Monath, T.P., *Lassa fever; review of its epidemiology and epizootiology*, «Bull. W.H.O.», 52, 1975, 577-592.

Montagnier, L., *AIDS priority*, «Nature» (London), 310, 1984, 446.

Montagnier, L., *Lymphadenopathy-associated virus; from molecular biology to pathogenicity*, «Ann. Int. Med.», 103, 1985, 689-693.

Montagnier, L., *Vaincre le SIDA. Entretiens avec Pierre Bourget*, Édition Cana, Paris 1986.

Montagnier, L., *Le virus de l'immunodéficience humaine*, «Rev. Prat.», 37, 1987, 2553-2558.

Montagnier, L. *et al.*, *SIDA. Des spécialistes répondent à vos questions*, Fondation intern. pour l'information scientifique, Paris 1983.

Montagnier, L., Dauguet, C., Axler, C. *et al.*, *A new type of retrovirus isolated from patients presenting with lymphadenopathy and acquired immune deficiency syndrome: structural and antigenic relatedness with equine infectious anaemia virus*, «Ann. Virol.» (Inst. Pasteur), 135E, 1984, 119-134.

Montagnier, L., Gruet, J., Chamaret, S. *et al.*, *Adaptation of lymphadenopathy associated virus (LAV) to replication in EBV-transformed B lymphoblastoid cell lines*, «Science» (Washington), 225, 1984, 63-66.

Montagnier, L., Krust, B., Clavel, F. *et al.*, *Identification and antigenicity of the major envelope glycoprotein of lymphadenopathy associated virus (LAV)*, «Virology», 144, 1985, 283-289.

Moore, J.D., Cone, E.J. e Alexander S.S. Jr, *HTLV-III seropositivity in 1971-1972: parenteral drug abusers - a case of false positives*

or evidence of viral exposure?, «New Engl. J. Med.», 314, 1985, 1387-1388.

Morgan, D.A., Ruscetti, F.W. e Gallo, R.C., *Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal human bone marrow*, «Science» (Washington), 193, 1976, 1007-1008.

Moses, P. e Moses, J., *Haiti and the acquired immunodeficiency syndrome*, «Ann. Int. Med.», 99, 1983, 565.

Moskowitz, L.B., Kory, P., Chan, J.C. *et al.*, *Unusual causes of death in Haitians residing in Miami*, «J. Amer. Med. Ass.», 250, 1983, 1187.

Moss, A.R., *Predicting who will progress to AIDS*, «Brit. Med. J.», 297, 1988, 1067-1068.

Moss, A.R., Bacchetti, P., Gorman, M. *et al.*, *AIDS in the "gay" areas of San Francisco*, «Lancet», 1, 1983, 923-924.

Moss, A.R., Osmond, D., Bacchetti, P. *et al.*, *Risk factors for AIDS and HIV seropositivity in homosexual men*, «Amer. J. Epid.», 125, 1987, 1035-1047.

Muesing, M.A., Smith, D.M., Cabradilla, C.D. *et al.*, *Nucleic acid structure and expression of the human AIDS/lymphadenopathy retrovirus (ARV-2)*, «Nature» (London), 313, 1985, 450-458.

Mugler, C., *Démocratie et le danger de l'irradiation cosmique*, «Rev. Hist. Sci.», 20, 1967, 221-228.

Mulder, C., *A case of mistaken non-identity*, «Nature» (London), 331, 1988, 562-563.

Murakawa G.J., Zaia, J.A., Spallone, P.A. *et al.*, *Direct detection of HIV-1 RNA from AIDS and ARC patient sample*, «DNA», 7, 1988, 287-295.

Murray, J.F., *Kaposi's hemangiosarcoma in the Bantu*, «Leech», 22, 1952, 33-36.

Nahmias, A.J., Weiss, J., Yao, X. *et al.*, *Evidence for human infection with an HTLV-III/LAV-like virus in Central Africa, 1959*, «Lancet», 1, 1986, 1279-1280.

Navarro, C. e Hagstrom, J.W.C., *Opportunistic infection and Kaposi's sarcoma in homosexual men*, «Lancet», 1, 1982, 933.

Navia, B.A., Cho, E.S., Petit, C.K. *et al.*, *The AIDS dementia complex*, «Ann. Neurol.», 19, 1986, 517-535.

Nei, M., *Molecular evolutionary genetics*, Columbia University Press, New York 1987.

Neisson-Vernant, C., Arfi, S., Mathez, D. *et al.*, *Needlestick HIV seroconversion in a nurse*, «Lancet», 2, 1986, 218.

Neppert, J., Gohring, S., Schneider, W. *et al.*, *No evidence of LAV infection in the Republic of Liberia, West Africa, in the year 1973*, «Blut», 53, 1986, 115-117.

Neumann, H.H., *Use of steroid creams as possible cause of immunosuppression in homosexuals*, «New Engl. J. Med.», 306, 1982, 935.

Neustadt, R. e Fineberg, H.V., *The epidemic that never was. Policy making in the swine flu scare*, Vintage Books, New York 1983.

- Newmark, P., *AIDS in an African context*, «Nature» (London), 324, 1986, 611.
- Nichols, E.K., *Mobilizing against AIDS: the unfinished story of a virus*, Harvard Univ. Press, Cambridge (Mass.) 1986.
- Nichols, P.W., *Letter to the Editor*, «New Engl. J. Med.», 306, 1982, 934-935.
- Nicolle, C., *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*, Alcan, Paris 1930. Edizione riveduta: *Destin des maladies infectieuses*, Paris 1933; riedizione: Genève 1961.
- Noireau, F., *HIV transmission from monkey to man*, «Lancet», 1, 1987, 1498-1499.
- Norman, C., *Patent dispute divides AIDS researchers. What is in a name. HTLV-III and LAV: similar or identical?*, «Science» (Washington), 230, 1985, 640-643.
- Norman, C., *A new twist in AIDS patent fight*, «Science» (Washington), 230, 1986a, 308-309.
- Norman, C., *Africa and the origin of AIDS*, «Science» (Washington), 230, 1986b, 1141.
- O'Day, D.M., *The risk posed by HTLV-III infected corneal donor tissue*, «Am. J. Ophthalmol.», 101, 1986, 246-247.
- Oettle, A.G., *Geographical and racial differences in the frequency of Kaposi's sarcoma as evidence of environmental or genetic causes*, «Acta Union. Intern. Contra Cancrum», 18, 1962, 330-363. - Anche in L.V. Ackerman e J.F. Murray, *Symposium on Kaposi's sarcoma*, New York 1963, pp. 17-50.
- Offenstadt, G., Pinta, P., Hericard, P. et al., *Multiple opportunistic infections due to AIDS in a previously healthy black woman from Zaire*, «New Engl. J. Med.», 308, 1983, 775.
- Ohta, Y., Masuda, T., Tsujimoto, H. et al., *Isolation of simian immunodeficiency virus from African green monkeys and seroepidemiologic survey of the virus in various non-human primates*, «Int. J. Cancer.», 41, 1988, 115-122.
- Oksenhendler, E., Harzic, M., Le Roux, J.M. et al., *HIV infection with seroconversion after a superficial needlestick injury to the finger*, «New Engl. J. Med.», 315, 1986, 582.
- Oleske, J. et al., *Acquired immunodeficiency syndrome in children*, «J. Amer. Med. Ass.», 249, 1983, 2345-2349.
- Ollé-Goig, J.E., *Haiti and the acquired immunodeficiency syndrome*, «Ann. Int. Med.», 99, 1983, 565.
- Olweny, C.L.M., Hutt, M.S.R. e Owor, R. (a cura di), *Kaposi's sarcoma*. Second Kaposi's sarcoma symposium, Kampala, January 8-11, 1980, Karger, Basel 1981 (*Antibiotics and Chemotherapy*, vol. 29).
- Oriel, J.D. e Cockburn, A., *Syphilis, where did it come from?*, «Paleopath. Newsletter», n° 6, 1974, 9-12.
- Ostrow, D.G., Solomon, S.L., Mayer, K.H. e Haverkos, H., *Classification des manifestations cliniques de l'infection HIV chez l'adulte*, «J. Amer. Med. Ass.» (ed. franc.), n° speciale, 1987, 7-20.

- Otu, A.A., *Kaposi's sarcoma and HTLV-III: a study in Nigerian adult males*, «J. Roy. Soc. Med.», 79, 1986, 510-514.
- Ou, C.Y., Kwok, S., Mitchell, S.W. et al., *DNA amplification for direct detection of HIV-1 in DNA of peripheral blood mononuclear cells*, «Science» (Washington), 239, 1988, 295-297.
- Owor, R. e Wamukota, W.M., *A fatal case of strongyloidiasis with Strongyloides larvae in the meninges*, «Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.», 70, 1976, 497-499.
- Padian, N.S., Marquis, L., Francis, D.P. et al., *Male-to-female transmission of human immunodeficiency virus*, «J. Amer. Med. Ass.», 258, 1987, 788-790.
- Padian, N.S., *Heterosexual transmission of acquired immunodeficiency syndrome*, «Rev. Inf. Dis.», 9, 1987, 947-960.
- Page, D.L., *Thucydides' description of the great plague of Athens*, «Class. Quart.», 47, 1953, 897-920.
- Palca, J., *Settlement on AIDS finally reached between US and Pasteur*, «Nature» (London), 326, 1987, 533.
- Pandolfi, F., Manzari, V., De Rossi, G. et al., *T-helper phenotype chronic lymphocytic leukaemia and 'adult T-cell leukaemia' in Italy*, «Lancet», 2, 1985, 633-636.
- Panem, S., *The AIDS bureaucracy (U.S. Government response to AIDS in first five years)*, Harvard Univ. Press, Cambridge (Mass.) 1988.
- Papaevangelou, G., Economidou, J., Kallinikos, J. et al., *Lymphadenopathy associated virus in AIDS, lymphadenopathy associated syndrome and classic Kaposi patients in Greece*, «Lancet», 2, 1984, 642.
- Pape, J.W., Liautaud, B., Thomas, F. et al., *Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome in Haiti*, «New Engl. J. Med.», 309, 1983, 945-950.
- Pape, J.W., Liautaud, B., Thomas, F. et al., *Risk factors associated with AIDS in Haiti*, «Amer. J. Med. Sci.», 291, 1986, 4-7.
- Pauza, C.D., *HIV persistence in monocytes leads to pathogenesis and AIDS*, «Cell Immunol.», 112, 1988, 414-424.
- Payet, M., *Les ambiguïtés du S.I.D.A.*, «Bull. Acad. Nat. Méd.», 170, 1986, 681-688.
- Peabody, B., *Au coeur de la nuit. La mère d'une jeune victime du sida raconte* (trad. franc.), Presses de la Cité, Paris 1986).
- Pedersen, N.C., Ho, E., Brown, M. et al., *Isolation of a T-lymphotropic lentivirus from cats with acquired immunodeficiency*, «Science» (Washington), 235, 1987, 290-293.
- Penny, D., *Origins of the AIDS virus*, «Nature» (London), 333, 1988, 494-495.
- Pert, C., Hill, J.M., Ruff, M.R. et al., *Octapeptides deduced from the neuropeptide receptor-like pattern of antigen T4 in brain potentially inhibit human immunodeficiency virus receptor binding and T-cell infectivity*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 83, 1986, 9254-9258.
- Peterman, A. e Curran, J.W., *Sexual transmission of human immu-*

odeficiency virus, «J. Amer. Med. Ass.», 256, 1986, 2222-2226.

Philippson, L., *Ueber das Sarcoma idiopathicum cutis Kaposi. Ein Beitrag zur Sarcomlehre*, «Arch. Path. Anat.», 167, 1902, 58-81.

Picard, O., Gorin, I., Leibowitch, J. et al., *La maladie de Kaposi. Deux observations récentes*, «Presse Méd.», 45, 1982, 3335-3338.

Piette, A.M., Tusseau, F. e Chapman, A., *Symptomatologie aiguë contemporaine de la primo-infection par le virus HIV*, «Presse Méd.», 16, 1987, 346-348.

Pinching, A.J., *AIDS and Africa: lesson for us all*, «J. Roy. Soc. Med.», 79, 1986, 501-503.

Pinching, A.J., *The acquired immune deficiency syndrome, with special reference to tuberculosis*, «Tubercle», 68, 1987, 65-69.

Piot, P., *Le SIDA: un feuilleton macabre*, «Rev. Epid. Santé Publ.», 34, 1986, 110-111.

Piot, P., Plummer, F.A., Mhalu, F.S. et al., *AIDS: an international perspective*, «Science» (Washington), 239, 1988, 573-579.

Piot, P., Plummer, F.A., Rey, M. et al., *Retrospective sero-epidemiology of AIDS virus infection in Nairobi populations*, in *Program and abstracts to the International Conference on AIDS*, Paris 1986, 101.

Piot, P., Quinn, T.C., Taelman, H. et al., *Acquired immunodeficiency syndrome in a heterosexual population in Zaire*, «Lancet», 2, 1984, 65-69.

Pitchenik, A.E., Fischl, M.A., Dickinson, G.M. et al., *Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma among Haitians: evidence of a new acquired immunodeficiency state*, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 277-284.

Pitchenik, A.E., Shafron, R.D., Glasser, R.M. et al., *The acquired immunodeficiency syndrome in the wife of a hemophiliac*, «Ann. Int. Med.», 100, 1984, 62-65.

Plata, F. e Wain-Hobson, S., *SIDA: immunité et vaccins*, «Recherche», 18, 1987, 1320-1331.

Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Gazdar, A.F. et al., *Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 77, 1980, 7415-7419.

Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Mier, J.W. et al., *T-cell lines established from human T-lymphocytic neoplasias by direct response to T-cell growth factor*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 77, 1980, 6815.

Poiesz, B.J., Ruscetti, F.W., Reitz, J.S. et al., *Isolation of a new type C retrovirus (HTLV) in primary uncultured cells of a patients with Sezary T cell leukaemia*, «Nature» (London), 294, 1981, 268-271.

Pokrovsky, V.V., Yankina, V.I. e Pokrovsky, V.I., *Epidemiologicheskoe rassledovanie pervogo sluchaya SPID, vliyavlenogo u grazhdanina SSSR*, «Zhurn. Mikrobiol. Epid. Imunolog.», n° 12, 1987, 8-11.

Politzer, R., *La peste*, OMS, Genève 1954.

Pollak, M., *Les homosexuels et le sida. Sociologie d'une épidémie*, Métailié, Paris 1988.

Poon, M.C., Landay, A., Prasthofer, E.F. et al., *Acquired immunodeficiency syndrome with Pneumocystis carinii pneumonia and Mycobacterium avium-intracellulare infection in a previously healthy patient with classical hemophilia*, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 287-290.

Popovic, M., Read-Connole, E. e Gallo, R.C., *T-4 positive neoplastic cell lines susceptible to and permissive for HTLV-III*, «Lancet», 2, 1984, 1472-1473.

Popovic, M., Sarin, P.S., Robert-Guroff, M. et al., *Isolation and transmission of human retrovirus (human T-cell leukemia virus)*, «Science» (Washington), 219, 1983, 856-859.

Popovic, M., Sarngadharan, M.G., Read, E. e Gallo, R.C., *A method for detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS*, «Science» (Washington), 224, 1984, 497-500.

Predöhl, A., *Die Geschichte der Tuberkulose*, Voss, Hamburg 1888.

Preuss, J., *Biblisch-talmudische Medizin*, Karger, Berlin 1913.

Price, R.W., Brew, B., Sidtis, J. et al., *The brain in AIDS: central nervous system HIV-1 infection and AIDS dementia complex*, «Science» (Washington), 139, 1988, 586-592.

Quenum, A., *La maladie de Kaposi en Afrique noire*, Thèse, Bordeaux 1957.

Quenum, A. e Camain, R., *Les aspects africains de la maladie de Kaposi, réticulopathie maligne systématisée*, «Ann. Anat. Path.», 3, 1958, 337-368.

Quétel, C., *Le mal de Naples. Histoire de la syphilis*, Seghers, Paris 1986.

Quinn, T.C., Mann, J., Curran, J.W. e Piot, P., *AIDS in Africa: an epidemiologic paradigm*, «Science» (Washington), 234, 1986, 955-963.

Quinn, T.C., Piot, P., McCormick, J.B. et al., *Serologic and immunologic studies in patients with AIDS in North America and Africa. The potential role of infectious agents as cofactors in human immunodeficiency virus infection*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 2617-2621.

Rabson, A.B. e Martin, M.A., *Molecular organisation of the AIDS retrovirus*, «Cell», 40, 1985, 45-90.

Ragni, M.V., Lewis, J.H., Spero, J.A. e Bontempo, *Acquired immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs*, «Lancet», 1, 1983, 213-214.

Ramsey, R.B., Palmer, E.L., McDougal, J.S. et al., *Antibody to lymphadenopathy-associated virus in haemophiliacs with and without AIDS*, «Lancet», 2, 1984, 397-398.

Ratner, L., Haseltine, W., Patarca, R. et al., *Complete nucleotide sequence of the AIDS virus, HTLV-III*, «Nature» (London), 313, 1985, 227-284.

Ravenholt, R.T., *Role of hepatitis B virus in acquired immunodeficiency syndrome*, «Lancet», 2, 1983, 885-886.

Ravisse, P., Reynaud, R., Depoux, R. e Salles, P., *Sur le premier cas de cryptococcose découvert en A.E.F.*, «Presse Méd.», 18, 1959, 727-728.

Raymond, C.A., *Evidence mounts that other infections may trigger AIDS virus replication*, «J. Amer. Med. Ass.», 257, 1987, 2875.

Redfield, R.R. e Burke, D.S., *Shadow on the land: HIV infection*, «Viral Immunology», 1, 1987, 69-81.

Redfield, R.R. e Burke, D.S., *HIV infection: the clinical picture*, «Scient. Amer.», 259, n° 4, 1988, 90-98 (trad. it. «Le Scienze», 244, 1988, 82-93).

Redfield, R.R., Markham, P.D., Salahuddin, S.Z. et al., *Frequent transmission of HTLV-III among spouses of patients with AIDS-related complex and AIDS*, «J. Amer. Med. Ass.», 253, 1985a, 1571-1573.

Redfield, R.R., Markham, P.D., Salahuddin, S.Z. et al., *Heterosexually acquired HTLV-III/LAV disease (AIDS related complex and AIDS): epidemiologic evidence for female-to-male transmission*, «J. Amer. Med. Ass.», 254, 1985b, 2094-2096.

Redfield, R.R., Wright, D.C., Tramont, E.C. et al., *The Walter Reed staging classification for HTLV-III/LAV infection*, «New Engl. J. Med.», 314, 1986, 131-132.

Reger, K.-H. e Haimhausen, P., *SIDA: nouveau fléau du XX^e siècle*, SIP, Monaco 1986.

Rémy, F. e Bardèche, F., *Le sida. Ce que tous les parents doivent savoir*, Santé Magazine, Paris 1986.

Revel, J.F., *Sida: les mots meurtriers*, «Le Point», n° 773, 13 luglio 1987, 30-31.

Rey, F., Salaun, D., Lesbordes, J.L. et al., *HIV-I and HIV-II double infection in Central African Republic*, «Lancet», 2, 1986, 1391.

Rey, M.A., Girard, P.M., Harzic, M. et al., *HIV-1 and HIV-2 double infection in French homosexual male with AIDS-related complex (Paris, 1985)*, «Lancet», 1, 1987, 388-389.

Reynes, J., Quaranta, J.F., Pesce, A. et al., *Prévalence élevée des anticorps anti-LAV/HTLV-III dans une population d'hérouinomanes niçois*, «Presse Méd.», 14, 1985, 2348-2349.

Rezza, G., Ippolito, G., Marasca, G. e Greco, D., *AIDS in Italy*, «Lancet», 2, 1984, 642.

Rippinger, L., *A propos de quelques noms de maladies chez Celse et Scribonius Largus*, in *Études de linguistique générale et de linguistique latine (Mélanges Serbat)*, Paris 1987, 207-218.

Risse, G.B., *Perspectives: AIDS and history*, «USCF Mag.», 9, 1986, 53.

Robert-Guroff, M., Markham, P., Popovic, M. e Gallo, R.C., *Isolation, characterization and biological effects of the first human retroviruses: the human T-lymphotropic family*, «Current Topics Microb. Immun.», 115, 1985, 7-27.

Roberts, R.S., *A consideration of the nature of the English sweating sickness*, «Med. Hist.», 9, 1965, 385-389.

Rodriquez, L., Dewhurst, S., Sinangil, F. et al., *Antibodies to HTLV-III/LAV among aboriginal Amazonian Indians in Venezuela*, «Lancet», 2, 1985, 1098-1100.

Rogers, M.F., *AIDS in children: a review of the clinical, epidemiologic and public health aspects*, «Pediatr. Inf. Dis.», 4, 1985, 230-236.

Rogers, M.F., Morens, D.M., Stewart, J.A. et al., *National case control study of Kaposi's sarcoma and Pneumocystis carinii pneumonia in homosexual men. Part 2, Laboratory results*, «Ann. Int. Med.», 99, 1983, 151-158.

Ronchese, F., *Kaposi's sarcoma. An overlooked essay of 1882*, «A.M.A. Arch. Derm.», 77, 1958, 542-545.

Rosenblum, M.L., Levy, R.M. e Bredesen, D.E., *AIDS and the nervous system*, Raven, New York 1988.

Rosquist, R., Skurnik, M. e Wolf-Watz, H., *Increased virulence of Yersinia pseudotuberculosis by two independent mutations*, «Nature» (London), 334, 1988, 522-525.

Rossi, G.B., Verani, P., Macchi, B. et al., *Recovery of HIV-related retroviruses from Italian patients with AIDS or AIDS-related complex and from asymptomatic at risk individuals*, «Ann. N.Y. Acad. Sci.», 511, 1987, 390-400.

Rossi, P., Carbonari, M., Bonomo, P. et al., *Epidemiological aspects of HTLV-III infection in Italy*, «Europ. J. Epid.», 1, 1985, 288-293.

Rothman, S., *Some remarks on Moricz Kaposi and on the history of Kaposi's sarcoma*, «Acta Union. Intern. Contra Cancrum», 18, 1962a, 322-325. - Anche in L.V. Ackerman e J.F. Muray, *Symposium on Kaposi's sarcoma*, New York 1963, pp. 9-12.

Rothman, S., *Remarks on sex, age and racial distribution of Kaposi's sarcoma and on possible pathogenic factors*, «Acta Union. Intern. Contra Cancrum», 18, 1962b, 326-329. - Anche in L.V. Ackerman e J.F. Muray, *Symposium on Kaposi's sarcoma*, New York 1963, pp. 13-16.

Rothman, S., *Some clinical aspects of Kaposi's sarcoma in the European and North American population*, «Acta Union. Intern. Contra Cancrum», 18, 1962c, 364-372.

Rous, F.P., *A transmissible avian neoplasma (sarcoma of the common fowl)*, «J. Exp. Med.», 12 e 13, 1910 e 1911, 696-705 e 397-411.

Roux, E., *Sur les microbes dits invisibles*, «Bull. Inst. Pasteur», 1, 1903, 7-12 e 49-56.

Rouzioux, C., Brun-Vézinet, F., Couroucé, A.M. et al., *Immunoglobulin G antibodies to lymphadenopathy-associated virus in differently treated French and Belgian hemophiliacs*, «Ann. Int. Med.», 102, 1985, 476-479.

Rozenbaum, M., *Sarcome de Kaposi et S.I.D.A.*, «Bull. Soc. Path. Exot.», 77, 1984, 589-591.

Rozenbaum, W., Coulaud, J.-P. e Saimot, A.G., *Multiple opportunistic infection in a male homosexual in France*, «Lancet», 1, 1982, 572-573.

Rozenbaum, W., Dormont, D., Spire, B. et al., *Antimoniotungstate (HPA 23) treatment of three patients with AIDS and one with pro-drome*, «Lancet», 1, 1985, 450-451.

Rozenbaum, W. e Gharakhanian, S., *Aspects cliniques de l'infection par le virus LAV/HTLV-III*, «Conc. Méd.», 108, 1986, 2113-2116.

Rozenbaum, W., Gharakhanian, S., Cardon, B. et al., *HIV transmission by oral sex*, «Lancet», 1, 1988, 1395.

Rozenbaum, W., Klatzmann, D., Mayaud, C. et al., *Syndrome d'immunodépression acquise chez 4 homosexuels*, «Presse Méd.», 12, 1983, 1149-1154.

Rozenbaum, W., Seux, D. e Kouchner, A., *Sida, réalités et fantasmes*, P.O.L., Paris 1984.

Rubinstein, A., Sicklick, M., Gupta, A. et al., *Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers*, «J. Amer. Med. Ass.», 249, 1983, 2350-2356.

Rublowky, J., *The stoned age. A history of drugs in America*, Putnam, New York 1974.

Russel, W.C. e Almond, J.W., *Molecular basis of virus diseases*, Cambridge University Press, Cambridge 1987.

Saag, M.S., Hahn, G.B., Gibbons, J. et al., *Extensive variation of human immunodeficiency virus type 1 in vivo*, «Nature» (London), 334, 1988, 440-444.

Safai, B., Gallo, R.C., Popovic, M. et al., *Seroepidemiological studies of human T-lymphotropic retrovirus type III in acquired immunodeficiency syndrome*, «Lancet», 1, 1984, 1438-1440.

Safai, B., Good, R.A., *Kaposi's sarcoma: a review and recent developments*, «Clin. Bull.», 10, 1980, 62-69.

Saimot, A.G., Coulaud, J.P., Mechali, D. et al., *HIV-2 in a Portuguese man with AIDS (Paris 1978), who had served in Angola in 1968-1974*, «Lancet», 1, 1987, 688.

Salahuddin, Z.S., Ablashi, D.V., Markham, P.D. et al., *Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders*, «Science» (Washington), 234, 1986, 596-601.

Salahuddin, Z.S., Markham, P.D., Popovic, M. et al., *Isolation of infectious T-cell leukemia/lymphoma virus type III (HTLV-III) from patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or AIDS-related complex (ARC) and from healthy carriers: a study of risk groupes and tissue sources*, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 82, 1985, 5530-5534.

Salbaing, J., *Contribution à l'étude d'immunodépression acquise (SIDA). A propos de neuf cas, en unité de soins intensifs de l'hôpital Claude Bernard*, Paris, Tesi di medicina, 1983.

Sanchez-Pescador, R., Power, M.D., Barr, P. et al., *Nucleotide se-*

quence and expression of an AIDS-associated retrovirus (ARV-2), «Science» (Washington), 227, 1985, 484-492.

Sarnagadharan, M.G., Popovic, M., Bruch, L. et al., *Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS*, «Science» (Washington), 224, 1984, 506-508.

Saxinger, W.C., Levine, P.H., Dean, A.G. et al., *Evidence for exposure to HTLV-III in Uganda before 1973*, «Science» (Washington), 227, 1985, 1036-1038.

Saxinger, W.C., Levine, P.H., Lange-Wantzin, G. e Gallo, R.C., *Unique pattern of HTLV-III (AIDS-related) antigen recognition by sera from African children in Uganda (1972)*, «Cancer Res.», 45 (Suppl.), 4624-4626.

Schmidt, C.D., *The group-fantasy origins of AIDS*, «J. Psychohist.», 12, 1984, 37-38.

Schonell, M.E., Crofton, J.W., Stuart, A.E. e Wallace, A., *Disseminated infection with Mycobacterium avium*, «Tubercle», 49, 1968, 12-30.

Schüpbach, J., *First isolation of HTLV-III*, «Nature» (London), 321, 1986, 119-120.

Schüpbach, J., Popovic, M., Gilden, R.V., Gonda, M.A., Sarngadharan, M.G. e Gallo, R.C., *Serological analysis of a sub-group of human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS*, «Science» (Washington), 224, 1984, 503-505.

Schwartz, J.S., Dans, P.E. e Kinoshian, B.P., *Human immunodeficiency virus test. Evaluation, performance and use*, «J. Amer. Med. Ass.», 259, 1988, 2574-2579.

Scott, A., *Pirates of the cell. The story of viruses from molecule to microbe*, Blackwell, Oxford 1987.

Seagrave, K.H., *Kaposi's disease, report of a case with unusual visceral manifestations*, «Radiology», 51, 1948, 248-251.

Seale, J., *AIDS virus infection: prognosis and transmission*, «J. Roy. Soc. Med.», 78, 1985, 613-615.

Seale, J., *Origins of the AIDS viruses, HIV-1 and HIV-2: fact or fiction?*, «J. Roy. Soc. Med.», 81, 1988, 537-539.

Seligmann, J., Hager, M. e Seward, D., *Tracing the origin of AIDS*, «Newsweek», 7 maggio 1984, 62-63.

Selik, R.M., Haverkos, H.W. e Curran, J.W., *Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), trends in the United States, 1978-1982*, «Amer. J. Med.», 76, 1984, 493-500.

Selwyn, P.A., *AIDS: what is known. I. History and immunovirology*, «Hosp. Pract.», 21, 1986, 67-76.

Serwadda, D., Mugerwa, R.D., Sewankambo, N.K. et al., *Slim disease; a new disease in Uganda and its association with HTLV-III/LAV infection*, «Lancet», 2, 1985, 849-852.

Seux, D., *Les aspects psychologiques et psychiatriques du SIDA*, «Conc. Méd.», 106, 1984, 779-782.

Sharer, L.R., Epstein, L.G., Cho, E.S. et al., *Pathologic features of*

AIDS encephalopathy in children; evidence for LAV/HTLV-III infection of brain, «Hum. Pathol.», 17, 1986, 271-284.

Sharp, P.M. e Li, W.H., *Understanding the origins of AIDS viruses*, «Nature» (London), 33, 1988, 315.

Shaw, G.M., Harper, M.E., Hahn, B.H. et al., *HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy*, «Science» (Washington), 227, 1985, 177-182.

Shearer, G.M. e Hurtenbach, U., *Is sperm immunosuppressive in homosexuals and vasectomized men?*, «Immunol. Today», 3, 1982, 153-154.

Shearer, G.M. e Rabson, A.S., *Semen and AIDS*, «Nature» (London), 1984, 308, 230.

Shiels, R.A., *A history of Kaposi's sarcoma*, «J. Roy. Soc. Med.», 75, 1986, 532-534.

Shilts, R., *And the band played on. Politics, people and the AIDS epidemic*, St. Martin's Press, New York 1987.

Shoumatoff A., *African madness*, Knopf, New York 1988.

Siegel, F.P., Lopez, C., Hammer, G. et al., *Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions*, «New Engl. J. Med.», 305, 1981, 1439-1444.

Siegel, F.P., Siegal, M., *AIDS: the medical mystery*, Grove Press, New York 1983.

Sigurdsen, B., Palsson, P.A. e Grimsson, H., *Visna, a demyelinating transmissible disease of sheep*, «J. Neuropath. Exp. Neurol.», 16, 1957, 389.

Simonin, M., *Danger de vie*, Garamont, Paris 1986.

Smith, E.C. e Elmes, B.G.T., *Malignant disease in natives of Nigeria: an analysis of five hundred tumors*, «Ann. Trop. Med. Parasit.», 28, 1934, 461-513.

Smith, H.M., *AIDS - lessons from history*, «MD», 30, n° 9, 1986, 43-51.

Smith, M.G., *Propagation in tissue culture of a cytopathogenic virus from human salivary gland virus (SGV) disease*, «Proc. Soc. Exp. Biol. Med.», 92, 1956, 424-430.

Smith, T.F., Srinivasan, A., Schochetman, G. et al., *The phylogenetic history of immunodeficiency viruses*, «Nature» (London), 333, 1988, 573-575.

Soave, R., Danner, R.L., Honig, C.L. et al., *Cryptosporidiosis in homosexual men*, «Ann. Int. Med.», 100, 1984, 504-511.

Sodroski, J., Rosen, C., Wong-Staal, F. et al., *Trans-acting transcriptional regulation of human T-cell leukemia virus type III long terminal repeat*, «Science» (Washington), 227, 1985, 171-173.

Solé, R., *Croisade contre les homosexuels aux Etats-Unis*, «Le Monde», 7 luglio 1983.

Somaini, B., *AIDS: eine Importkrankheit?*, «Schweiz. Med. Wschr.», 116, 1986, 818-821.

Sonea, S. e Panisset, M., *The new bacteriology*, Jones & Bartlett, Boston 1983.

Sonigo, P., Alizon, M., Staskus, K. et al., *Nucleotide sequence of the visna lentivirus: relationship to the AIDS virus*, «Cell», 42, 1985, 369-382.

Sonnet, J. e de Bruyere, M., *Syndrome de déficit acquis de l'immunité - AIDS: état de la question. Données personnelles de la pathologie observée chez des Zairois*, «Louvain Méd.», 102, 1983, 297-307.

Sontag, S., *Illness as metaphor*, Farrar, Strauss and Giroux, New York 1977 (trad. franc. *La maladie comme métaphore*, Seuil, Paris 1979; trad. it. *Malattia come metafora*, Einaudi, Torino 1979).

Sournia, J.C., *Médias et SIDA*, «Bull. Acad. Nat. Méd.», 171, 1987, 7134-7137.

Stanier R. e Lwoff, A., *Le concept de microbe de Pasteur à nos jours*, «Presse Méd.», 2, 1073, 1191-1198.

Staquet, M., Hemmer, A. e Baert, A. (a cura di), *Clinical aspects of AIDS and AIDS-related complex*. Proceedings of a Symposium held in Brussels, Oxford University Press, Oxford-New York 1986.

Starcic, B., Ratner, L., Josephs, S.F. et al., *Characterization of long terminal repeat sequences of HTLV-III*, «Science» (Washington), 227, 1985, 538-540.

Stearn, E.W. e Stearn, A.E., *The effect of smallpox on the destiny of the Amerindians*, Bruce Humphries, Boston 1945.

Stemmerman, G.N., Hayashi, T., Guber, G.A. et al., *Cryptosporidiosis; report of a fatal case complicated by disseminated toxoplasmosis*, «Amer. J. Med.», 69, 1980, 637-642.

Stephens, R.M., Casey, J.W. e Rice, N.R., *Equine infectious anemia virus gag and pol genes: relatedness to visna and AIDS virus*, «Science» (Washington), 231, 1986, 589-594.

Sterry, W., Konrads, A. e Laaser, U., *Kaposi-Sarkom und aplastische Panzytopenie; gleichzeitiges Auftreten bei einem Patienten*, «Hautarzt», 30, 1979, 540-543.

Sterry, W., Marmor, M., Konrads, A., e Steigleder, G.K., *Kaposi's sarcoma, aplastic pancytopenia and multiple infections in a homosexual (Cologne, 1976)*, «Lancet», 1, 1983, 924-925.

Stevenson, L.G., *New diseases in the seventeenth century*, «Bull. Hist. Med.», 39, 1965, 1-21.

Stewart, G.J., Tyler, J.P., Cunningham, A.L. et al., *Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor*, «Lancet», 2, 1985, 581-585.

Stimmel, B., *Heroin dependency. Medical, economic and social aspects*, Stratton, New York 1975.

Stoddard, J.L. e Cutler, E.C., *Torula infection in man*, «Monogr. Rockefeller. Inst. Med. Res.», 6, 1916, 1-98.

Stoler, M.H., Eskin, T., Benn, S. et al., *Human T-cell lymphotropic virus type III infection of the central nervous system. A preliminary in situ analysis*, «J. Amer. Med. Ass.», 256, 1986, 2360-2364.

Streicher, H.Z. e Joynt, R.J., *HTLV-III/LAV and the monocyte/macrophage*, «J. Amer. Med. Ass.», 256, 1986, 2390-2391.

Sunderam, G., McDonald, R.J., Maniatis, T. et al., *Tuberculosis as*

- a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome, «J. Amer. Med. Ass.», 256, 1986, 362-366.
- Symmers, W.S.C., *Generalized cytomegalic inclusion-body disease associated with pneumocystis pneumonia in adults*, «J. Clin. Path.», 13, 1960, 1-21.
- Taguchi, H., *Origin of HTLV-I virus in Japan*, «Nature» (London), 323, 1986, 764.
- Talal, N. e Shearer, G., *A clinician and a scientist look at acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*, «Immunol. Today», 4, 1983, 180-185.
- Tarentini Trojani, F., *I rapporti sulla sorveglianza dell'AIDS in Italia al 18 gennaio 1987*, «Clinica Terapeutica», 121, 1987, 75-80.
- Tastemain, C., *Les médicaments contre le SIDA sont-ils efficaces?*, «Recherche», 18, 1987, 844-846.
- Taylor, J.F., *Lymphocyte transformation in Kaposi's sarcoma*, «Lancet», 1, 1973, 883-884.
- Taylor, J.F., Smith, V.G., Bull, D. et al., *Kaposi's sarcoma in Uganda*, «Intern. J. Cancer», 8, 1971, 122-135.
- Teas, J., *Could AIDS agent be a new variant of African swine fever virus?*, «Lancet», 1, 1983, 922-923.
- Tedeschi, C.G., *Some considerations concerning the nature of the so-called sarcoma of Kaposi*, «Arch. Path.», 66, 1958, 656-684.
- Temin, H.M., *L'origine des rétrovirus*, «Recherche», 15, 1984, 192-203.
- Temin, H.M., *Les rétrovirus et la génétique des cancers*, «Rev. Prat.», 37, 1987, 2541-2551.
- Temin, H.M. e Mizutani, S., *RNA dependent DNA polymerase in virions of Rous sarcoma virus*, «Nature» (London), 226, 1970, 1211-1213.
- Tervo, T., Lahdevirta, J., Vaheri, A. et al., *Recovery of HTLV-III from contact lenses*, «Lancet», 1, 1986, 379-380.
- Thalhammer, O., *Geschichte der Toxoplasmose*, in *Die Toxoplasmose bei Mensch und Tier*, Maudrich, Wien 1957.
- Thé, G. de, *Sur la piste du cancer*, Flammarion, Paris 1984.
- Thijs, A., *L'angiosarcomatose de Kaposi au Congo Belge et au Ruanda-Urundi*, «Ann. Soc. Belge Méd. Trop.», 37, 1957, 295-307.
- Thiry, L., Sprecher-Goldberger, S., Jonkheer, T. et al., *Isolation of AIDS virus from cell-free breast milk of three healthy virus carriers*, «Lancet», 2, 1985, 891-892.
- Thomsen, H.K., Jacobsen, M. e Malchow-Moller, A., *Kaposi's sarcoma among homosexual men in Europe*, «Lancet», 2, 1981, 688.
- Titti, F., Lazzarin, A., Costigliola, P. et al., *Human immunodeficiency virus (HIV) seropositivity in intravenous (i.v.) drug abusers in three cities of Italy*, «J. Med. Virol.», 23, 1987, 241-248.
- Tovo, P.A., De Martino, M. et al., *Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection*, «Lancet», 2, 1988, 1043-1046.

- Trebach, A.S., *The heroin solution*, Yale University Press, New Haven e London 1982.
- Trichopoulos, D., Sparos, L., Petridou, E., *Homosexual role separation and spread of AIDS*, «Lancet», 2, 1988, 966.
- Tubiana, N., Lejeune, C., Lecaer, F. et al., *T-lymphoma associated with HTLV-I outside the Carribean and Japan*, «Lancet», 2, 1985, 337.
- Vachon, F., *Sida et syphilis: un parallèle*, «Méd. Mal. Infect.», 4, 1987, 141-142.
- Vallée, H. e Carré, H., *Nature infectieuse de l'anémie du cheval*, «C.R. Acad. Sci. Paris», 139, 1904, 331-333.
- Van de Meer, G. e Brug, S.L., *Infection à Pneumocystis chez l'homme et chez les animaux*, «Ann. Soc. Belge Méd. Trop.», 22, 1942, 301-307.
- Van de Perre, P., Clumeck, N., Carael, M. et al., *Female prostitutes: a risk groupe for infection with human T-cell lymphotropic virus type III*, «Lancet», 2, 1985, 524-526.
- Van de Perre, P., Le Polain, B., Carael, M. et al., *HIV antibodies in a remote rural area in Rwanda, Central Africa*, «AIDS», 1, 1987, 213-215.
- Van de Perre, P., Rouvroy, D., Lepage, P. et al., *Acquired immunodeficiency syndrome in Rwanda*, «Lancet», 2, 1984, 62-65.
- Vandepitte, J., Verwilghen, R. e Zachee, P., *AIDS and cryptococcosis (Zaire, 1977)*, «Lancet», 1, 1983, 925-926.
- Van der Graaf, M. e Diepersloot, R.J., *Transmission of human immunodeficiency virus; a review*, «Infection», 14, 1986, 203-211.
- Varmus, H., *Retroviruses*, «Science» (Washington), 240, 1988, 1427-1435.
- Vazeux, R., Brousse, N., Jarry, A. et al., *AIDS subacute encephalitis: identification of HIV infected cells*, «Amer. J. Path.», 126, 1987, 403-410.
- Velimirovic, B., *AIDS as a social phenomenon*, «Soc. Sci. Med.», 25, 1987, 541-542.
- Vernant, J.C., Gessain, A., Gout, O. et al., *Paraparésies spastiques tropicales en Martinique. Haute prévalence d'anticorps HTLV-I*, «Presse Méd.», 15, 1986, 419-422.
- Vieiria, J., Franck, E., Spira, T.J. et al., *Acquired immune deficiency in Haitians*, «New Engl. J. Med.», 308, 1983, 125-129.
- Vilaseca, J., Arnau, J.M., Bacardi R. et al., *Kaposi's sarcoma and Toxoplasma gondii brain abscess in a Spanish homosexual*, «Lancet», 1, 1982, 572.
- Vilmer, E., Barré-Sinoussi, F., Rouzioux, C. et al., *Isolation of a new lymphotropic retrovirus from two hemophilia B siblings, one presenting with acquired immunodeficiency syndrome*, «Lancet», 1, 1984, 753-757.
- Vittecoq, D., *Traitement des infections à HIV*, «Lettre de l'Infectiologue», 2, 1987, 450-458.
- Vogel, L.C., Muller, A.S., Odingo, R.S. et al. (a cura di), *Health*

- and disease in Kenya, East African Literature Bureau, Nairobi 1974.
- Vogt, M.W. et al., Isolation patterns of the human immunodeficiency virus from cervical secretions during the menstrual cycle of women at risk for AIDS, «Ann. Int. Med.», 106, 1987, 380-382.
- Vogt, M.W., Witt, D.J., Craven, E.D. et al., Isolation of HTLV-III/LAV from cervical secretions of women at risk for AIDS, «Lancet», 1, 1986, 527-529.
- Volsky, D.J., Wu, Y.T., Stevenson, M. et al., Antibodies to HTLV-III/LAV in Venezuelan patients with acute malarial infections, «New Engl. J. Med.», 314, 1986, 647-648.
- W.H.O., Acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Report on the situation as of 31 december 1984, «Weekly Epidem. Record», 60, 1985, 85-92.
- Wain-Hobson, S., Sonigo, P., Danos, O. et al., Nucleotide sequence of the AIDS virus, LAV, «Cell», 40, 1985, 917.
- Wallis, C., The deadly spread of AIDS, «Time Magazine», 6 settembre 1982, 27.
- Walters, L., Ethical issues in the prevention and treatment of HIV infection and AIDS, «Science» (Washington), 239, 1988, 597-603.
- Watanabe, J.M., Chinchinian, H., Weitz, C. e McIlvanie, S.K., Pneumocystis carinii pneumonia in a family, «J. Amer. Med. Ass.», 193, 1965, 685-686.
- Watanabe, T., Seiki, M., Hirayama, Y. e Yoshida, M., Human T-cell leukemia virus type I is a member of the African subtype of simian viruses (STLV), «Virology», 148, 1986, 385-388.
- Watanabe, T., Seiki, M. e Yoshida, M., HTLV types I (US isolate) and ATL (Japanese isolate) are the same species of human retrovirus, «Virology», 133, 1983, 238-241.
- Waterson, A.P. e Wilkinson, L., An introduction of the history of virology, Cambridge University Press, Cambridge 1978.
- Watson, A.J., Origin of encephalitis lethargica, «China Med. J.», 42, 1928, 427-342.
- Weber, J., Is AIDS an epidemic form of African Kaposi's sarcoma?, «J. Roy. Soc. Med.», 77, 1984, 572-576.
- Weber, J.N., AIDS in 1959?, «Lancet», 2, 1983, 1136.
- Weinstein, L., Edelstein, S.M., Madara, J.L. et al., Intestinal cryptosporidiosis complicated by disseminated cytomegalovirus infection, «Gastroenterology», 81, 1981, 584-591.
- Weiss, R.A., AIDS, «Sci. Publ. Affairs», 3, 1988, 99-110.
- Weiss, R.A., Clapham, P.R., Weber, J.H.N. et al., HIV-2 antisera cross-neutralize HIV-1, «AIDS», 2, 1988, 95-100.
- Weiss, R.A., Teich, N., Varmus, H.E. e Coffin, J. (a cura di), RNA tumor viruses. The molecular biology of tumor viruses, 1-2, Cold Spring Harbor Laboratory, New York 1982 e 1985.
- Weiss, S.H., Goedert, J.J., Gartner, S. et al., Risk of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection among laboratory workers, «Science» (Washington), 239, 1988, 68-71.

- Weissmann, G., AIDS and heat, in *The Woods Hole cantata. Essays on science and society*, Houghton Mifflin, Boston 1986, 64-78.
- Wendler, I., Schneider, J., Gras, B. et al., Seroepidemiology of human immunodeficiency virus in Africa, «Brit. Med. J.», 293, 1986, 782-785.
- Werthemann, A., Schädel und Gebeine des Erasmus von Rotterdam, I.T., Basel 1930.
- White, G.C. e Lesesne H.R., Hemophilia, hepatitis and the acquired immunodeficiency syndrome, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 403-404.
- Wiley, C.A., Schrier, R.D., Nelson, J.A., Cellular localization of human immunodeficiency virus infection within the brains of acquired immunodeficiency syndrome patients, «Proc. Natl. Acad. Sci. USA», 83, 1986, 7089-7093.
- Wilkes, M.S., Fortin, A.H., Felix, J.C., Value of necropsy in acquired immunodeficiency syndrome, «Lancet», 2, 1988, 85-88.
- Williams, G., Stretton, T.B. e Leonard, J.C., Cytomegalic inclusion disease and Pneumocystis carinii infection in adult, «Lancet», 2, 1960, 951-955.
- Williams, G., Stretton, T.B. e Leonard, J.C., AIDS in 1959?, «Lancet», 2, 1983, 1136.
- Witte, M.H., Witte, C.L., Minnich, L.L. et al., AIDS in 1968, «J. Amer. Med. Ass.», 251, 1984, 2657.
- Wofsy, C.B., Cohen, J.B., Hauer, L.B. et al., Isolation of AIDS-associated retrovirus from genital secretions of women with antibodies to the virus, «Lancet», 1, 1986, 527-529.
- Wolf, A. e Cowen, D., Granulomatous encephalomyelitis due to an encephalitozoon (encephalitozoitic encephalomyelitis), a new protozoon disease of man, «Bull. Neurol. Inst. N.Y.», 6, 1937, 306-371.
- Wong-Staal, F., e Gallo, R.C., Human T-lymphotropic retrovirus, «Nature» (London), 317, 1985a, 395-403.
- Wong-Staal, F. e Gallo, R.C., The family of human T-lymphotropic leukemia viruses: HTLV-I as the cause of adult T cell leukemia and HTLV-III as the cause of acquired immunodeficiency syndrome, «Blood», 65, 1985b, 253-263.
- Wong-Staal, F., Shaw, G.M., Hahn, B.H. et al., Genomic diversity of human T-lymphotropic virus type III (HTLV-III), «Science» (Washington), 227, 1985, 759-762.
- Wormser, G.P., Krupp, L.B., Hanrahan, J.P. et al., Acquired immunodeficiency syndrome in male prisoners. New insights into an emerging syndrome, «Ann. Int. Med.», 98, 1983, 297-303.
- Wormser, G.P., Stahl, R.E. e Bottone, E.J. (a cura di), AIDS: acquired immunodeficiency syndrome and other manifestations of HIV infection, Noyes, New Jersey 1987.
- Wyatt, J.P., Saxton, J., Lee, M.S. e Pinkerton, H., Generalized cytomegalic inclusion disease, «J. Pediatr.», 36, 1950, 271.
- Wyatt, J.P., Simon, T., Trumbull, M.L. e Evans M., Cytomegalic

inclusion pneumonitis in the adult, «*Amer. J. Clin. Path.*», 23, 1953, 353-362.

Wylie, J. e Collier, L.H., *The English sweating sickness (sudar Anglicus): a reappraisal*, «*J. Hist. Med.*», 36, 1981, 425-445.

Yamamoto, N., Hinuma, Y., Zur Hausen, H. et al., *African green monkeys are infected with adult T-cell leukaemia virus or a closely related agent*, «*Lancet*», 1, 1983, 240-241.

Yarchoan, R., Mitsuya, H. e Broder, S., *AIDS therapies*, «*Scient. Amer.*», 259, 1988, n° 4, 110-119 (trad. it. «*Le Scienze*», 244, 1988, 118-130).

Yarchoan, R., Weinhold, K.J. e Lyerly, K.H., *Administration of 3'-azido-3'-deoxythymidine, an inhibitor of HTLV-III/LAV replication, to patients with AIDS and AIDS-related complex*, «*Lancet*», 1, 1986, 575-580.

Yokoyama, S., Chung, L. e Gojobori, T., *Molecular evolution of the human immunodeficiency and related viruses*, «*Mol. Biol. Evol.*», 5, 1988, 237-251.

Yokoyama, S. e Gojobori, T., *Molecular evolution and phylogeny of the human AIDS viruses LAV, HTLV-III and ARV*, «*J. Mol. Evol.*», 24, 1987, 330-336.

Yokoyama, S., Moriyama, E.N. e Gojobori, T., *Molecular phylogeny of the human immunodeficiency and related retroviruses*, «*Proc. Japan. Acad.*», 63, 1987, 147-150.

Yoshida, M., Miyoshi, I. e Hinuma, Y., *Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease*, «*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*», 79, 1982, 2031-2035.

Zagury, D., Bernard, J., Cheynier, R. et al., *A group specific anamnestic immune reaction against HIV-1 induced by a candidat vaccine against AIDS*, «*Nature*» (London), 332, 1988, 728-731.

Zagury, D., Bernard, J., Leibowitch, J. et al., *HTLV-III in cells cultured from semen of two patients with AIDS*, «*Science*» (Washington), 226, 1984, 449-451.

Zagury, D., Fouchard, M., Vol, J.C. et al., *Detection of infectious HTLV-III/LAV virus in cell-free plasma from AIDS patients*, «*Lancet*», 2, 1985, 505-506.

Zagury, D., Léonard, R., Fouchard, M. et al., *Immunization against AIDS in humans*, «*Nature*» (London), 326, 1987, 249-250.

Ziegler, J.L., Beckstead, J.A., Volberding, D.I. et al., *Non-Hodgkins lymphoma in 90 homosexual men; relation to generalized lymphadenopathy and the acquired immunodeficiency syndrome*, «*New Engl. J. Med.*», 311, 1984, 565-570.

Ziegler, J.L., Drew, W.L., Miner, R.C. et al., *Outbreak of Burkitt's like lymphoma in homosexual men*, «*Lancet*», 2, 1982, 631-633.

Ziegler, J.L., Templeton, A.C. e Vogel, C.L., *Kaposi's sarcoma; a comparison of classical, endemic and epidemic forms*, «*Semin. Oncol.*», 11, 1984, 47-52.

Zinsser, H., *Rats, lice and history*, Little, Brown and Co., Boston 1935. - Nuova edizione: Bantam Books, New York 1960.

Zittoun, R. (a cura di), *Le syndrome immunodéficitaire acquis*, Doin, Paris 1986.

Zuger, A. e Miles, S.H., *Physician, AIDS and occupational risk: historic traditions and ethical obligations*, «*J. Amer. Med. Ass.*», 258, 1987, 1924-1928.

INDICE

Introduzione	1
<i>Parte prima</i> Un flagello del nostro tempo	
1. Una strana malattia viene denunciata	9
Los Angeles (1980 - giugno 1981): il primo avvertimento, p. 10 - L'allarme sulla costa orientale, p. 12 - New York e San Francisco (1979 - agosto 1981): il «gay cancer», p. 14 - L'espansione continua (settembre - dicembre 1981), p. 19	
2. L'inchiesta epidemiologica sugli omosessuali americani	22
I detective medici all'opera, p. 22 - Prime ipotesi sull'eziologia, p. 25 - La prima coorte statistica significativa, p. 27 - Alla ricerca del «paziente zero», p. 29	
3. Le prime inquietudini degli europei	32
Le «liaisons dangereuses» tra l'America e l'Europa occidentale, p. 32 - Intanto, in Francia, p. 36 - Le caratteristiche dei primi malati in Francia, p. 38 - La fonte africana, p. 40	
4. AIDS/SIDA: la malattia delle quattro H	44
Il nome della malattia, p. 45 - Un gruppo nel quale il rischio sarebbe «razziale»: gli haitiani, p. 48 - La sfortuna degli emofilici, p. 51 - Il sangue altrui può essere pericoloso, p. 52 - I «normali» non sono al riparo, p. 53 - Il risveglio di paure ancestrali, p. 55 - Alcuni dati statistici (1982-1984), p. 57	

Parte seconda Gli oracoli della scienza

5. Sulle tracce dei virus 63
I primi sospetti, p. 63 - Che cos'è un virus, p. 65 - Infezioni virali lente e latenti, p. 68 - I virus oncogeni, p. 70 - La trascrittasi inversa, p. 73 - La scoperta dei retrovirus umani, p. 74 - Alla ricerca di un falso colpevole, p. 77
6. La scoperta dell'agente virale dell'AIDS 81
La tradizione pasteuriana, p. 81 - La scoperta del virus LAV, p. 84 - I nomi non sono mai innocenti, p. 87 - Un germe relegato nel limbo della virologia, p. 90 - L'isolamento del virus HTLV-III, p. 92 - La controversia franco-americana, p. 94
7. La soluzione di una controversia 96
Gli interessi in gioco, p. 97 - I due virus sono lo stesso virus, p. 100 - Un compromesso politico, p. 103 - La struttura e il ciclo biologico dell'HIV, p. 104 - I covi del virus, p. 107 - Altri virus associati all'AIDS, p. 108
8. Gli stadi dell'AIDS 112
La sieropositività: una nuova dimensione epidemiologica, p. 113 - L'affidabilità dei test, p. 116 - Le vie di trasmissione, p. 117 - Le tappe silenziose, p. 122 - Le forme cliniche avanzate, p. 124 - Il rischio della sieropositività e l'AIDS cerebrale, p. 126
- Parte terza* Sguardo all'indietro
9. La lezione storica delle malattie nuove 131
L'origine dei primi grandi flagelli, p. 132 - L'irruzione delle pestilenze in Grecia, p. 133 - L'unificazione microbica dell'impero romano, p. 134 - La vera peste e la febbre miliare, p. 136 - Lo scambio di microbi tra i due mondi: la sifilide, il vaiolo e la sindrome influenzale, p. 139 - La malattia dei legionari e le febbri emorragiche africane, p. 141 - L'AIDS, malattia «nuova» in senso ristretto, p. 144
10. L'AIDS, malattia antica? 146
Ipotesi fantasiose, p. 146 - La prima descrizione del sarcoma di Kaposi, p. 148 - Altre vecchie descrizioni del sarcoma di Kaposi,

p. 149 - Antichità del sarcoma di Kaposi in Africa, p. 151 - Riflessioni sulle vestigia da esplorare, p. 152 - Abbozzo di una storia delle infezioni opportunistiche, p. 153

11. I prodromi dell'epidemia in America 157
Uno sguardo nuovo sui vecchi dossier medici, p. 158 - Diversi casi probabili a partire dal 1952, p. 159 - Caratteristiche dei casi americani, p. 161 - Le testimonianze che vengono dal freddo, p. 163 - Un virus endemico in Amazonia?, p. 165
12. Il vecchio mondo prima dell'epidemia di AIDS 167
Europa: un caso anatomo-clinico certo nel 1959, p. 167 - Il virus europeo è un articolo di importazione?, p. 169 - La rovina di una famiglia in Norvegia (1966-1976), p. 171 - Altre testimonianze sierologiche: l'età dell'HIV-2, p. 172 - Africa: l'enigma del sarcoma di Kaposi aggressivo, p. 173 - Il sangue saprebbe mentire?, p. 177
- Parte quarta* Le cause e le dimensioni del disastro
13. L'origine e la diffusione dei germi dell'AIDS 183
L'infezione delle scimmie, p. 184 - La genealogia dei retrovirus dell'AIDS, p. 186 - Opinioni sull'origine dei germi della pandemia attuale, p. 189 - Un male nero o una peste bianca?, p. 192 - Una subdola disinformazione: l'AIDS, arma batteriologica, p. 195 - Qualche scenario sulla disseminazione mondiale dell'AIDS, p. 197 - Un approccio storico diverso si impone, p. 200
14. Condizioni biologiche e sociali della pandemia 202
Una nuova spiegazione biologica, p. 203 - Il concetto di patogenosi: le relazioni tra l'AIDS e le altre malattie, p. 205 - La breccia trasfusionale, p. 208 - Le ambivalenze della medicina: la situazione tragica degli emofilici, p. 211 - La puntura sostituisce la somministrazione orale e l'inalazione, p. 215 - La liberalizzazione dei costumi, p. 217
15. Il focolaio africano 221
Tre schemi emidemiologici, p. 221 - L'espansione dell'AIDS in Africa equatoriale, p. 222 - L'epidemia dovuta all'HIV-2, p. 224 - Gli sconvolgimenti sociali, p. 226 - Lo «slim» in Uganda, p. 229 - Le incompatibilità culturali, p. 231

16. Grandezza e miserie della medicina moderna 234

La mobilitazione mondiale, p. 234 - Alla ricerca della cura, p. 235 - Vaccini chimerici, p. 239 - La dimensione sociale dell'AIDS, p. 241 - L'epidemiologia dell'HTLV-I, p. 243 - Il «paziente zero» in Unione Sovietica, p. 246 - L'incontenibile dilagare degli HIV (1985-1988), p. 247 - La minaccia e la speranza, p. 250

Note 253

Bibliografia 275

LIBRARY OF THE
NATIONAL INSTITUTE OF
HEALTH
BETHESDA, MARYLAND
20892

U.S. GOVERNMENT PRINTING OFFICE
1987

SL

annotazioni

annotazioni

SL

SL

annotazioni

annotazioni

SL

SL

annotazioni

annotazioni

SL

SL

annotazioni

annotazioni

SL