

FRAMMENTI DI STORIA

Vi sono animali che nascono spontaneamente in altri animali
Aristotele

Omnia animalia ex ovo
William Harvey

Miasmi, contagi e immunità. Circa due secoli or sono, siamo nel 1796, Edoardo Jenner dimostra che il vaiolo bovino (cowpox), inoculato in soggetti sani, previene l'insorgenza della malattia umana (smallpox). Questa procedura, in seguito diffusa a tutta l'Europa, è chiamata, dallo stesso Jenner, *vaccinazione*. Nasce, in tal modo, l'idea di *immunità*, così come noi la conosciamo, e si rafforza la nozione di *malattia acquisita*, intesa come modello di infezione. L'attrito con la dottrina umoralista è evidente, ma le resistenze opposte dai cattedratici alla pratica vaccinatoria non riescono a spegnere gli entusiasmi crescenti di quei ricercatori che si sentono sempre più liberi dalle pastoie del dogma¹. La medicina progredisce, nei successivi 150 anni, fino alla formulazione di un paradigma complessivo, nel quale l'interazione tra individuo e ambiente gioca un ruolo di primo piano: da un lato il potenziale patologico rappresentato dagli agenti infettivi e dall'altro la risposta dell'organismo ospite a tali agenti, attraverso un insieme di sintomi caratteristici. Tale paradigma rappresenta il punto di arrivo di un percorso difficile e controverso. Il definitivo affrancamento dalle millenarie imposizioni dell'umoralismo trova il suo spazio. Ciò avviene, soprattutto nel XIX secolo, con toni accesi e veementi, almeno all'inizio. Lo stesso Hahnemann, precursore della rivolta, ne subisce le conseguenze. A ben vedere, dunque, l'evoluzione del pensiero medico, come si è venuta delineando negli ultimi 2-3 secoli, è un processo lento e farraginoso, ma si distingue per la brusca accelerazione di questi ultimi 150 anni. Il momento cruciale coincide con la demolizione di un altro dogma millenario, quello della *generazione spontanea*, che tanto ha contribuito a frenare la comprensione di molte malattie non inquadrabili in ambito umoralista (vedi soprattutto la sifilide e la malaria) e quindi a impedire la costruzione di un modello patologico valido. Per molti secoli le malattie infettive sono rimaste la grande incognita della medicina. Pur essendo conosciute nei loro sintomi, peraltro mirabilmente descritti, l'etiologia è rimasta avvolta nel mistero fino a buona parte dell'800. La loro origine si confonde, nella notte dei tempi, con le divinità del male o con un atteggiamento vendicativo da parte degli Dei. Successivamente², è imputata a emanazioni tanto nefaste, quanto imprecisate: i *miasmi*. Di tanto in tanto, comunque, la loro causa animata è stata invocata, ma subito spenta dai dogmi dell'umoralismo e della generazione spontanea. Il pregiudizio dottrinario di questi due elementi, che si fa sempre più intricato nel corso dei secoli, tende a frenare qualsiasi tipo di iniziativa volta al recupero dell'originario spirito di osservazione ippocratico. Dagli *animalculi* trasmissivi, al *contagium vivum* di Girolamo Fracastoro, fino alla scoperta degli *infusori* (i batteri che noi conosciamo), da parte di Antoni von Leeuwenhoek, la medicina della restaurazione ha sempre impedito la rarefazione di quella nebbia idealistica, per mezzo della quale ha perpetuato se stessa. Ma tutto viene sovvertito nella seconda metà del XIX secolo, con una tale accelerazione, che l'entusiasmo delle nuove scoperte non ha neanche avuto bisogno di confrontarsi con i vecchi pregiudizi. Quasi senza accorgersene, la medicina abbandona le dotte argomentazioni dogmatiche e intraprende un cammino illuminato, quello della microbiologia, da cui partoriscono, man mano, tutte le altre branche correlate: la virologia, l'immunologia e la genetica. Facciamo un passo indietro e vediamo come evolve l'interessante epopea della patologia infettiva. L'umoralismo e la generazione spontanea, pur collocandosi in due ambiti distinti, almeno per ciò che concerne il momento iniziale, si intersecano a vicenda e fondano un *unicum* indissolubile, dal quale la medicina comincia a liberarsi solo con Francesco Redi. L'idea di trasmissività, inoltre, pur riconosciuta con i miasmi, non è associata a quella del contagio. Essa viene sporadicamente osservata, seguita e fraintesa, ma subito abbandonata e cancellata a favore di ipocrite argomentazioni speculative prive di fondamento.

Generazione spontanea. La storia del pensiero medico ha vissuto il dualismo dialettico fin dai tempi immediatamente successivi all'opera di Ippocrate. Razionalismo ed empirismo (nell'ambito della filosofia), semplicismo e complessismo (nell'ambito della farmacologia), dogmatismo e scetticismo (come sistemi di accreditamento o rassegnazione, rispetto a una dottrina), sono solo gli aspetti più evidenti della profonda lacerazione che scaturisce dal vuoto metodologico della conoscenza occidentale. Dall'osservazione pura dei fenomeni (nello stato di salute e di malattia) del Maestro di Kos si accede ai virtuosismi dottrinali di Aristotele, Galeno e altri ancora, i quali frenano, e dunque limitano molto, le possibilità di ampliamento del sapere³. Sotto questo aspetto, la storia della parassitologia (intesa come insieme delle malattie infettive) ci dimostra come alcune leggi, formulate solo sulla base di una logica arbitraria, abbiano impedito l'acquisizione di elementi fondamentali per la comprensione di molte malattie. La più importante di queste leggi, codificata ed elaborata soprattutto da Aristotele, è quella della *generazione spontanea*, che diventa un vero e proprio dogma nel corso dei secoli successivi. Tutto nasce dalle osservazioni di Ippocrate, il quale si limita a disegnare prudenti quadri sintomatologici su alcune parassitosi, peraltro molto vicini alla realtà. Tra queste dobbiamo notare la descrizione della malaria, che viene correlata alle acque stagnanti, nonché la distinzione tra dissenteria e diarrea. Ciò che colpisce è l'assoluta libertà di osservazione, senza mai indulgere nella ricerca ostinata di una causa a lui incomprensibile. Distingue anche tre tipi di vermi parassiti: piatti (onde la nostra denominazione di *platelminti*, o tenie), rotondi (da cui i nostri *strongilidi*) e ascaridi (la cui denominazione è successivamente cambiata, all'inizio del XIX secolo, da Rudolphi e Bremser, in *ossiuri*). Ora, secondo Ippocrate, dalle tenie possono nascere solo tenie, mentre gli altri parassiti

potrebbero originare dalla stagnazione delle feci nell'intestino. È proprio questa seconda ed erronea osservazione a condizionare il pensiero di Aristotele, il quale, nella *Storia degli animali*, arriva a concludere: *vi sono animali che nascono da altri animali per omogeneità di forma* (quelli superiori, N.d.A.); *ma ve ne sono altri* (i parassiti, N.d.A.) *che nascono spontaneamente e non da esseri del loro stesso genere. Fra questi ultimi, gli uni derivano dalla terra putrefatta o da piante ammarcite, come si vede per tanti insetti; altri si producono negli animali stessi e provengono dalle escrezioni che restano nei diversi organi.* Nasce così e permane inalterato per molti secoli, come *ipse dixit*, uno tra i più grandi errori biologici della storia occidentale: la generazione spontanea. Tra gli insetti Aristotele descrive i pidocchi (che si producono dall'umidità della testa, soprattutto dei bambini, per la loro maggiore sudorazione), le cimici (che nascono tra le carni), le pulci (che originano spontaneamente nella sporcizia) e gli acari (ακαρης, comunque confusi con gli stessi pidocchi), sui quali ci soffermeremo più diffusamente in seguito. Galeno non fa che confermare la generazione spontanea, non aggiungendo molto alle argomentazioni di Aristotele, ma contribuendo notevolmente alla loro diffusione. Egli si lascia trasportare dalla speculazione filosofica, impregnandola di un dogmatismo teologico che nega qualsiasi evidenza. La stessa scabbia è considerata una malattia melanconica, dovuta alla sovrabbondanza degli umori nocivi interni, che fuoriescono alla superficie cutanea. Viene esclusa, in tal modo, qualsiasi forma di contagio, almeno come noi lo intendiamo⁴.

Trasmissività e contagio nel mondo antico. Prima di Ippocrate, le cosiddette *pestilenze* vengono inquadrare nell'ambito delle malattie sovranaturali. La loro origine divina si ritrova, prima ancora, negli Egizi, i quali attribuiscono alla generazione spontanea non la causa, bensì l'effetto (dalle malattie nascono i parassiti) di una punizione vendicativa, che gli Dei impongono a chi non ottempera alle loro leggi. Questa idea, radicata nell'immaginario socio-culturale dell'antichità, è condivisa, sotto molti aspetti, anche dagli Ebrei. Celebre è la morte di Erode⁵ che, per aver profanato il tempio di Gerusalemme, muore tra atroci sofferenze, con intestini e genitali ulcerati, dai quali escono miriadi di vermi. Lo stesso Geremia grida: *li consumerò con le spade, la fame e la peste*, intendendo con questo ultimo termine il flagello divino che permette di sterminare gli improbi della terra. *Peste* è tutto ciò che origina da una epidemia: il tifo, la pediculosi, la scabbia, la lebbra, etc. Nell'ambito delle malattie infettive, dunque, gli Ebrei hanno una buona conoscenza della possibilità di contagio, ma la associano all'idea religiosa dell'impuro. È il rabbino, non il medico, a decidere sulla contagiosità di un malato ed eventualmente a isolarlo. Ciò è vero soprattutto per la *lepra*, il cui termine indica un particolare tipo di lesione cutanea, che si avvicina molto a quello che noi conosciamo di psoriasi. Non dobbiamo meravigliarci, dunque, se lo stesso Hahnemann, nel *Trattato delle Malattie Croniche*, aderisce all'ipotesi di un unico agente psorico che evolve, nelle varie epoche, dalla lepra (intesa, pertanto, in senso psoriasico), alla tinea (eczema della testa, secondo la classificazione data dal Mercuriale), all'eczema⁶. Da quanto raccolto, notiamo come gli Ebrei conoscano, comunque, la natura trasmissiva di molte malattie, le quali vengono accomunate tra loro in base alla manifestazione clinica, anche se non associate alla esistenza di microrganismi. Il contagio, infatti, è solo l'espressione del castigo divino!

La primitiva teoria sovranaturale, sull'origine delle pestilenze, dura molti secoli⁷. È proprio Ippocrate a favorire il cambiamento, sostituendo le punizioni divine con le cause naturali, specialmente terremoti, inondazioni, eclissi, passaggio di comete, le quali producono particolari alterazioni dell'aria, definite *miasmi*. Questi ultimi rappresentano, dunque, la possibilità che un *quid* immateriale possa essere trasmesso a un individuo sano. Ciò non può avvenire per contatto (contagium) interumano, bensì attraverso gli effluvi ambientali corrotti. Tale concetto viene successivamente estrapolato per molte malattie epidemiche, le quali saranno inglobate nella teoria umoralista. Da questo momento in poi, i miasmi sono identificati con la corruzione degli umori circolanti interni, contribuendo a generare ulteriore confusione.

Ai tempi di Roma la dottrina della generazione spontanea è sempre molto sentita e ciò non permette di osservare meglio la natura dei contagi, anche se alcune novità potrebbero dare impulsi insperati. Celso descrive l'esulcerazione pruriginosa della scabbia, distinguendola dalle altre forme cutanee, che denomina *impetigini* e dal cosiddetto *kerion* di origine micotica (dopo molti secoli associato al *Ctenomyces mentagraphites*). Solo Seneca attribuisce alla scabbia una trasmissione per contatto interumano, ma in questo non viene seguito da nessun altro, se non un poeta imperiale, Falisco Grazio, che la descrive in un epigramma. Lo stesso Plinio segue pedissequamente Aristotele, sulla generazione spontanea e di lui ripete le argomentazioni. Comunque, a differenza dei Greci, i Romani comprendono meglio la trasmissività di certe malattie. Marziale descrive le verruche di una intera famiglia, mentre Virgilio usa il termine *virus* per indicare il liquido sanioso, purulento, di un ascesso. A Terenzio Varrone si attribuisce l'intuizione sulla natura dei contagi, avendo postulato l'esistenza di animaletti infinitamente piccoli, in grado di provocare malattie.

È bene osservare la massima prudenza nella traduzione dei termini antichi⁸. Per i latini *infectio* equivale alla tintura dei tessuti e delle stoffe, mentre *contagium* sta per contatto diretto tra due superfici. L'extrapolazione moderna sulle forme epidemiche, è quindi impropria, in quanto il contagio si può realizzare anche indirettamente, attraverso un veicolo, animato e non. Quando Terenzio Varrone parla di contagi, inoltre, la sua immagine non deve evocare l'idea etiologica attuale (microrganismi), bensì un quadro patologico, ove i cosiddetti *animalculi* non sono la causa, ma la conseguenza degli umori corrotti.

Un notevole contributo alla conoscenza del contagio, verrebbe dato dalla scuola araba: Ahmed ibn Mohamed el-Tabari descrive esattamente, nel X secolo, l'acaro della scabbia (già in precedenza osservato dai Cinesi), ma la scoperta non apporta grandi cambiamenti, in quanto anche gli Arabi seguono i dettami aristotelici della generazione spontanea. Degna di nota, comunque, la distinzione che essi fanno tra vaiolo e varicella (con Razhes), nonché l'acquisizione che le pestilenze hanno una natura contagiosa, derivante dai miasmi (ossia dalla corruzione dell'aria e dalla putrefazione

dell'acqua). Si può notare, a questo punto della trattazione, come la causa di malattia cominci a essere spostata dall'interno all'esterno dell'organismo, coinvolgendo, così, l'ambiente circostante nella patogenesi delle malattie pestilenziali. Questo fatto non deve essere trascurato, soprattutto alla luce dei cambiamenti in atto nei secoli successivi. In qualche modo si ritorna alle osservazioni di Ippocrate sull'origine miasmatica di alcune patologie, per le quali si intravedono almeno due elementi: la nozione di trasmissività e di malattia acquisita.

Il Medioevo. La parassitologia della Scuola salernitana è fortemente condizionata dal pensiero greco⁹. I maestri Plateario e Salerno fanno derivare i lombrichi *longi et rotundi* dal flegma salato (il sale è caldo e secco, e quindi allunga), mentre i vermi *longi et lati* originano dal flegma dolce, che è caldo e umido (l'umidità dilata). I vermi *curti et rotundi* emanano dal flegma acido, freddo e secco (il freddo raccorcia), ma quelli *brevis et lati* prosperano dal flegma naturale, che è freddo e umido (l'umido dilata e il freddo raccorcia). Ancora la generazione spontanea, quindi, applicata ai fondamenti della medicina umoralista (il flegma). Nella stessa Scuola, Costantino e Bartolomeo attribuiscono la scabbia agli umori freddi e superflui del flegma salato, i quali emergono alla cute *cum pruritu et pustulis*: si nega, in tal modo, l'etiologia parassitaria e quindi la trasmissività per contagio.

Nel Duecento brilla la figura di un domenicano, Albert von Bollstaedt, meglio conosciuto come Alberto Magno. Pur ammirando e utilizzando, nello studio delle scienze naturali, il metodo sperimentale, egli applica alla teologia cristiana l'infalibilità del pensiero aristotelico, contribuendo notevolmente a suffragare il modello della generazione spontanea e sovrastando le deboli argomentazioni di quei pochi, tra cui Guido Lanfranco, che pure si impegnano a ad affermare la natura contagiosa della scabbia.

Della Scuola di Montpellier si deve ricordare Guy de Chauliac, il quale non esclude, per la scabbia, la possibilità di considerarne la natura infettiva: *est etiam scabies et egritudinibus contagiosis*. Non c'è dubbio, dunque, che gli autori francesi del Trecento conoscano bene le lesioni provocate dall'acaro, così come la sede d'elezione e la sua virulenza. Essi utilizzano il termine neolatino *syrones* dal francese del volgo *cyron* (l'attuale *ciron*), per indicare gli animalculi di qualsiasi specie e quindi anche gli acari. In poco tempo *syrones* diventa sinonimo di vescicola scabbiosa. Ma la genesi umorale di questi animalculi non viene assolutamente messa in discussione, così come è avvenuto precedentemente con gli Arabi.

Durante tutto il Medioevo il mondo intero viene sconvolto da terribili epidemie, quali la lebbra (spesso confusa con la *lepra vulgaris*, ossia la psoriasi), la peste, il vaiolo, il tifo, la stessa scabbia, etc.: si comincia a delineare, per forza di cose, l'idea del contagio miasmatico, il cui veicolo è rappresentato dall'aria. Il *contagium animatum* non viene ancora sospettato, ma si pongono le basi per i profondi cambiamenti del Rinascimento.

La Rinascita. Con la ripresa degli studi classici l'osservazione della natura assume una consistenza più realistica. Comincia faticosamente a incrinarsi l'autorità di Aristotele, Galeno e Plinio e la casistica, soprattutto nella parassitologia, prova ad assumere una importanza man mano più rilevante¹⁰. Non che le dottrine secolari perdano terreno, ma almeno si delinea la necessità di una verifica sostanziale degli ipse dixit. Ciò conduce diversi studiosi a cercare con accanimento il parassita della scabbia, in quanto le sue dimensioni sono al confine tra il visibile e l'invisibile. Molti di loro descrivono perfettamente i cunicoli dermici, nonché il prurito voluttuoso da essi generato, fino a ipotizzare la presenza degli animalculi, in questo riprendendo i lavori degli Arabi. La curiosità crescente coinvolge numerosi personaggi, tra i quali devono essere ricordati Andrea Cesalpino, Gianfilippo Ingrassia, Gabriele Falloppio, Guido Guidi e Giulio Cesare Scaligero. Quest'ultimo dà al parassita della scabbia il nome di *acaro*, seguito anche dall'Aldrovandi. Occorre sottolineare, in onore del vero, che fin dalla metà del Cinquecento i parassiti considerati acari, i quali producono cunicoli, prurito e bruciore, vengono accomunati a una malattia pruriginosa cutanea denominata *scabies*, il cui termine esprime, in questo periodo, anche una moltitudine di affezioni cutanee diverse tra loro, tra cui anche l'eczema quale noi lo intendiamo. Ma l'avvenimento di maggior rilievo deve essere considerato la diffusione della sifilide in Europa, la quale si spoglia ben presto dell'aura mistico-religiosa, di cui è stato investito all'inizio, e comincia a essere identificata come una malattia contagiosa. Il primo a parlarne in maniera chiara ed eloquente è Ulrich von Hutten, per il quale la lue deriva *ex infecto sanguine*, ovvero da un agente causale costituito da *vermiculi alati*. È Girolamo Fracastoro, comunque, a sostenere con forza che le malattie contagiose sono sostenute da particelle impercettibili vive, denominate *seminaria*, o anche *virus*. La sua opera può essere considerata come uno studio in embrione della microbiologia, in questo non seguito, purtroppo dai cattedratici suoi contemporanei, i quali si adoperano a inquadrare gli agenti patogeni nell'ambito dell'umoralismo. Per costoro i *seminaria* e quindi anche l'agente della sifilide, avrebbero origine dalla corruzione degli umori.

Il Seicento. In questo secolo si vengono a creare le condizioni per un grande cambiamento nella medicina. Tali condizioni, peraltro non sfruttate per la perseveranza del dogma umoralista, accendono l'entusiasmo dei naturalisti e predispongono le generazioni future al grande salto operato nell'Ottocento. Gli avvenimenti di rilievo, che si susseguono in questo periodo, potrebbero dare nuovi impulsi all'insofferenza sempre crescente di molti studiosi, ma l'ingombro delle dottrine aristotelico-galeniche grava sull'entusiasmo e opprime le scoperte. L'introduzione della corteccia di china è imposta dalla Chiesa contro i cattedratici e a favore dei bisognosi¹¹: la sua azione anti-piretica e anti-malarica si contrappone decisamente ai fautori dell'umoralismo, i quali cercano inutilmente di utilizzarla a loro favore, pur ammettendone le doti amare e astringenti, che negano, di fatto, l'uso evacuativo (solo alla fine del secolo successivo Hahnemann demolisce, con le sue argomentazioni sperimentali, le improprie qualità della corteccia

sostenute dagli umoralisti). Non è tutto. Cosimo Bonomo, medico, e Giacinto Cestoni, protospesiale, mirabilmente descrivono e raffigurano l'acaro, ma l'importanza della scoperta viene sottovalutata, per le solite elaborazioni dottrinali dei cattedratici, intenti a mantenere il dominio sulla conoscenza medica. Senza alcun pregiudizio del passato, lo stesso Bonomo lega, in un rapporto causale stretto, la *rogna* all'acaro. Con il termine *rogna* i toscani (Dante fra tutti) indicano l'arrossamento della pelle (dal latino *rubigo*, *rubor*, rosso), mentre *scabies*, che volgarmente indica scabrosità, rugosità (dal latino *scaber*), viene usato per tutte le affezioni cutanee non lisce (psoriasi, eczema, etc.). Quando Hahnemann associa la psora all'eczema, dunque, egli rifiuta questa falsa impostazione storica, peraltro associata a una totale mancanza di una più credibile nosologia dermatologica. La malattia psorica, pertanto, non ha nulla a che fare con l'acaro della scabbia, bensì va identificata con la *scabies* in senso lato (eczema e psoriasi).

E ancora: la scoperta più importante del Seicento, il microscopio ottico, è erroneamente attribuita all'olandese Jansen Zacharias, sulla base di una solenne dichiarazione verbale, fatta dal console di Middleburg, Simon van Beaumont, nel 1655. Tale dichiarazione ufficiale, emanata ben 65 anni dopo la presunta scoperta, è in netto contrasto con i documenti storici, tra cui numerose lettere, per i quali si evince che è invece il nostro Galileo il vero scopritore e costruttore dell'apparecchio. Ciò avviene nei primi anni del secolo, ben prima del nazionalistico editto di Middleburg. Il microscopio alimenta, al di là delle polemiche sull'attribuzione di paternità, nuovi stimoli alla ricerca dell'invisibile, primo fra tutti l'individuazione degli *animalcula*. A questo avvenimento deve associarsi l'opera di Francesco Redi, patrizio aretino, medico e naturalista, nonché archiatra del Granduca di Toscana, il quale consapevolmente e deliberatamente cerca una spiegazione razionale alla genesi delle parassitosi. La teoria della generazione spontanea è il più grave ostacolo a questa ricerca ed è confutata dal Redi con una mole impressionante di esperimenti, messi a confronto con quelli che oggi definiamo "controlli". Egli dimostra che i vermi non derivano dalla putrefazione delle carni, ma dalle *uova* depositate dalle mosche. Il risultato di queste affermazioni porta studiosi del calibro di Carlo Musitano, William Harvey e Marcello Malpighi a percorrere strade analoghe. Ma non si creda che le nuove idee trovino facile accoglienza. Lo stesso Giovanni Maria Lancisi, pur accettando il modello dei *seminaria epidemiae*, non riesce a distaccarsi dalla dottrina della generazione spontanea.

Si arriva così, tra mille difficoltà, alla scoperta vera e propria dei parassiti, denominati generalmente come *animalcula*. Il più importante fautore della nascente microbiologia sperimentale è un padre gesuita tedesco, Athanasius Kircher, il quale osserva, al microscopio, numerosi microrganismi, cui attribuisce nomi diversi: *vermes*, *vermiculi*, *serpentuli*, *animalcula*, *seminaria*, *virus*: tutti invisibili ad occhio nudo. Egli non si limita alla ricerca dei parassiti nelle sostanze in putrefazione o nella terra, ma anche nei malati. Quando a Roma infierisce la peste, siamo nel 1596, il Kircher si adopera alla osservazione dei *pestiferi seminaria morbi* sul sangue dei febbricitanti, arrivando alla conclusione che la malattia si trasmette per contatto da uomo a uomo, mediante la respirazione o per mezzo di veicoli inanimati. Nasce l'idea del contagio come noi la intendiamo, ma i medici contemporanei non comprendono il valore delle sue ricerche, soprattutto per l'opera di alcuni detrattori, quali Michou Bourdelot. Già in polemica con il Redi, costui sostiene che la peste sia dovuta alla presenza di *corpi arsenicali* aguzzi, che tagliano e dissolvono le fibre del sangue (la presenza dei parassiti, eventualmente, sarebbe conseguente alla corruzione umorale). È questo un valido esempio di come la generazione spontanea e l'umoralismo, pur vacillando di fronte alle evidenze sperimentali, mantengono quasi inalterato l'arbitrio del giudizio ultimo e definitivo.

Nella storia delle scienze entra, a fine secolo, la strana figura di un commerciante di stoffe, bottoni e fettucce: Antoni van Leeuwenhoek. La sua curiosità per le lenti biconvesse lo porta alla costruzione di un apparecchio molto vicino a un rudimentale microscopio, con il quale compie una infinità di osservazioni nel campo della biologia. Nel 1674 nota la presenza di parassiti nell'acqua di un lago, i quali sono molto vicini, nella descrizione, a ciò che attualmente conosciamo dei protozoi. Da qui lo studio capillare di numerose specie microbiche, anche su materiale umano e animale, cui attribuisce il nome di *infusori* (dalle infusioni di materiale contaminato in ambienti sterili). La mirabile opera del Leeuwenhoek è comunque considerata, dagli studiosi del suo tempo, più come una semplice e singolare curiosità, piuttosto che un fondamentale contributo al sapere scientifico.

Il Settecento. La fantasia speculativa, applicata alla medicina, comincia a segnare il passo¹². Il dominio delle cose sensibili, sopra quello metafisico, guadagna i favori crescenti del pensiero epistemologico, verso il quale le figure imponenti di Vallisneri, Spallanzani, Linneo e Jenner indirizzano la ricerca sperimentale. Ormai agonizzante, ma non del tutto spenta la eco della generazione spontanea, ci si comincia a chiedere, nel XVIII secolo, soprattutto per l'opera del decano parigino Nicolas Andry, come i parassiti (intesi come forze morbifiche) possano entrare nell'organismo. La questione si accentra, evidentemente, sulla importanza del modello di contagio. Ciò comporta, innanzitutto, che il dogma aristotelico sia definitivamente demolito. Il contributo del Vallisneri e del Morgagni, in questo, risulta determinante. Per il resto, si tende a sistemare i parassiti visibili, ossia i vermi, secondo varie modalità di classificazione, da cui originano dispute e diatribe spesso accese. Linneo, dal canto suo, promuove una vera e propria riforma nel campo della botanica e della zoologia, la cui sistematica investe anche lo studio dei parassiti. Nel Settecento l'attenzione della classe medica si orienta, dunque, verso la natura dei contagi. Si comincia a delineare la possibilità che gli *animalcula* possano determinare malattie, anche se la nozione di miasma, inteso come effluvio pestilenziale, si appropria della maggior parte delle osservazioni. La confusione dilaga e lo stesso Andry, pur raccomandando l'uso del microscopio nella valutazione delle patologie umane, si sofferma erroneamente sulla classificazione dei *seminaria* nell'ambito improprio della elmintologia. La discussione sulla natura dei contagi si apre in un orizzonte vasto e nebuloso, ove accanto alla descrizione di *animalcula* nel pus (da parte di Andry) si vorrebbe ammettere che il contagio

sia di natura chimica, come afferma il Litre. Per quest'ultimo la blenorragia è dovuta alla esalazione di un acido che, al momento del coito, passa dagli organi genitali femminili all'uretra dell'uomo. Anche per il Borromeo i *semi venefici* hanno una origine chimica dalla terra e vanno a contaminare gli organismi viventi. Giovanni Maria Lancisi si trova d'accordo con tale impostazione, mentre il Ramazzini riprende l'idea dei *fomites* di Girolamo Fracastoro, in questo seguito anche dal Cogrossi, per il quale le malattie epidemiche sono dovute ad *atometti animati*. Ma è l'opera di Lazzaro Spallanzani a brillare nel Settecento. In polemica con Needham e Buffon, i quali pretendono di ritornare alla generazione spontanea, egli dimostra in modo inequivocabile, attraverso numerosi esperimenti, che gli *infusori* non possono generarsi in un ambiente disinfettato dal calore. Lo studio dei *germi*, così Spallanzani rinomina gli infusori, permetterà ai vari Agostino Bassi e Louis Pasteur di soppiantare la dottrina umoralista con la teoria microbica, e finalmente arrivare a una medicina più razionale. Ma il cammino della microbiologia è ancora lungo, pur trovando, in questo periodo, un compagno di viaggio fondamentale: il modello della *immunità*. All'inizio del Settecento due medici greci, che esercitano a Costantinopoli, vengono a conoscenza della *variolazione* praticata, ormai da molti secoli, in Cina. Emanuel Timoni e Jacopo Pylarino, questi i loro nomi, diffondono la metodica con diverse pubblicazioni. Il pus vaioloso è raccolto con un ago dalle pustole di un malato in 12° o 13° giornata e poi inoculato in un punto qualsiasi della pelle del ricevente, dopo aver praticato una piccola incisione. In capo a sette giorni dall'innesto compaiono poche pustole, disperse e distinte, che in breve tempo si incrostano o si riassorbono, scomparendo. La pratica della variolazione si diffonde in tutta l'Europa, ma non viene mai largamente seguita. Analogamente, si arriva alla cosiddetta *morbillazione*, ispirata al medico inglese Francis Home, che utilizza lo stesso principio nella prevenzione del morbillo. Egli preleva una piccola quantità di sangue da un bambino infetto e la inocula nel ricevente, il quale cade malato dopo circa sei giorni, ma in forma attenuata. Sono inoculati, in tutto, 13 bambini, ma l'iniziativa non ha alcun seguito. Il motivo dello scetticismo va ricercato nel vuoto concettuale dell'idea di contagio. Al di là del valore oggettivo di tali pratiche, spesso pericolose, il dogma umoralista impedisce l'accettazione di un quid animato che possa essere trasmesso da un individuo a un altro. Ben altro destino avrà la *vaccinazione* di Jenner, sulla quale si basa tutto il cammino del secolo successivo, nello studio della interazione tra individuo e ambiente. Lo stesso Jenner è inconsapevole degli ulteriori sviluppi della sua pratica, da cui nasce, ipso facto, l'*immunologia*. Si fa strada l'ipotesi che la malattia possa essere attivata da un fattore acquisito animato, il quale è denominato, seguendo lo Spallanzani, germe.

Il contagio nell'Ottocento. Nel Trattato delle Malattie Croniche Hahnemann parla di *contagio* per definire il modello patologico della psora¹³. Il meccanismo che sostiene il contagio è di tipo infettivo, ossia una trasmissione da individuo malato al sano, della quale si individua un momento iniziale (quello della inoculazione), un passaggio sistemico a tutto l'organismo (responsabile del periodo di incubazione e dei sintomi prodromici) e quindi una manifestazione clinica primaria a livello cutaneo. Un modello così ben delineato richiama molto da vicino gli elementi della infettivologia moderna, collocando Hahnemann in un contesto tutto particolare della storia della Medicina. L'osservazione è l'unico strumento di cui egli si avvale, ciò che rafforza concettualmente la sua opera. Si è visto che il termine psora non indichi una molteplicità di fenomeni sintomatologici, bensì si caratterizza per la uniformità delle lesioni, le quali assumono l'aspetto dell'eczema. Molti traduttori dell'opera di Hahnemann hanno voluto accostare il termine psora alla scabbia, inducendo in errore generazioni intere di omeopati. Scabbia, d'altra parte, è un termine molto generico, quanto diffuso, con il quale si esprime, ancora nel XIX secolo, una varietà di affezioni squamose (scaber sta per scabrosità): dall'eczema alla psoriasi, alle stesse lesioni provocate dall'acaro. La confusione è aggravata dalle stesse scuole di pensiero in materia di dermatologia. Stabilito il significato della psora, dunque, rimane da considerare un altro elemento, quello del *contagio miasmatico*. Da un'attenta valutazione storica, possiamo apprendere che il *miasma* rappresenta un effluvio ambientale nocivo, il quale nasce, secondo la dottrina moralista, dagli umori corrotti dell'uomo, della terra, dell'aria e dell'acqua. Nel corso dei secoli, pertanto, la grossolana farmacologia moralista si impegna nella ricerca di tutte quelle sostanze in grado di eliminare (evacuare) gli umori corrotti, identificabili (secondo la concezione di *malattia*: malum) con la *materia peccans*. Per Hahnemann non esiste tale materia, in quanto i miasmi sono rappresentati dalle *infezioni*, i cui agenti non sono visibili a occhio nudo: gli agenti infettivi sono, dunque, trasmissibili e contagiosi e vanno considerati come *causa di malattia*. Non basta. Quando egli arriva alle conclusioni pubblicate nel Trattato delle Malattie Croniche (siamo nel 1828, con la prima edizione) l'accostamento diretto tra agenti microbici e malattie non è stato ancora acquisito dalla medicina accademica. Il flagello della generazione spontanea mantiene alcuni colpi di coda senza grande importanza ancora nel 1859 (da parte di un certo Felix-Archimède Pouchet), i quali non impediscono, anzi alimentano le iniziative di Louis Pasteur e altri, sull'origine microbica delle malattie. Hahnemann muore nel 1843 e non vedrà il trionfo del sistema patologico da lui preconizzato¹⁴.

Dalla immunitas alla immunologia. Quando Edward Jenner rende pubblici gli esperimenti sulla vaccinazione, siamo nel 1798, si apre una polemica accesa sulla paternità dei suoi studi. Sembra accertato che, prima di lui, altri siano arrivati alla stessa conclusione. George Pearson rende alle stampe un manoscritto di un certo Nash, datato 1781, nel quale si afferma di aver prevenuto l'insorgere del vaiolo con l'inoculazione del *virus* vaccinico su sessanta persone sane¹⁵. Se Jenner, dunque, non può essere ritenuto il vero scopritore della vaccinazione, rimane il merito di aver tradotto questa metodica in termini scientifici, sottraendola all'empirismo della casuale osservazione. Nasce, in tal modo, il concetto di *immunità*, cui lo stesso Hahnemann non è estraneo.

In latino *immunitas* esprime l'esenzione dal servizio o dal tributo allo stato, ma dall'antichità ai giorni nostri il termine esprime gradualmente la nozione di resistenza a una reinfezione. Non potrebbe essere altrimenti, visto che la malattia

epidemia acquista un originario significato punitivo da parte degli Dei, i quali lasciano immuni le persone pie. Non solo. Con l'avvento della cristianità, Dio si serve delle epidemie per mondare gli uomini dei loro peccati. Se la malattia diventa espiazione, dunque, la guarigione rappresenta una forma di *immunità acquisita* per una successiva piaga. Oltre la peste, inoltre, la malattia che più di ogni altra ha stimolato l'immaginario dell'umanità è stata il vaiolo, soprattutto per la sua enorme diffusione e per la sua precoce identificazione clinica. Colui che supera la malattia acuta acquisisce una protezione per tutta la vita e questo fenomeno non può sfuggire agli osservatori attenti. Proprio per questo i Cinesi hanno praticato, fin dai tempi remoti, la variolazione, ma è soprattutto da questa osservazione che nasce la pratica vaccinatoria contro il vaiolo. È con Jenner, pertanto, che occorre cominciare il nostro excursus storiografico sulla immunologia. Non è un caso che il vaccino rappresenti una linea di demarcazione tra i vetusti sistemi medici e la nascita della microbiologia. Gli animalcula, gli infusori e i vari agenti animati, con le prime inoculazioni del virus, sono investiti di un ruolo fino ad allora solo intuito e mai verificato. Jenner, in fondo, dimostra che il contagio può essere riprodotto sperimentalmente, almeno per una malattia, il vaiolo, che rappresenta uno dei flagelli del genere umano. Non deve stupire, quindi, se proprio all'inizio del XIX secolo parta la ricerca, dapprima timida, ma poi sempre più affannosa, degli agenti patogeni. Siamo ancora in epoca umoralista, alcuni vorrebbero riprendere la vecchia polemica della generazione spontanea, non ancora paghi delle robuste dimostrazioni del secolo precedente, ma la volontà di verificare quello che ormai sembra un destino segnato della medicina, non spegne l'accanimento di molti liberi pensatori. Gli ostacoli sono molti, ma l'opera di Virchow sulla patologia cellulare, nonché le scoperte batteriologiche, sempre più numerose, contribuiscono al definitivo superamento del dogma. Si arriva, così, a Louis Pasteur. I suoi iniziali studi sulle malattie del baco da seta lo convincono sempre di più che ogni epidemia sia il risultato riproducibile di una infezione dovuta a uno specifico agente. La nozione di *specificità infettiva*, che oggi diamo scontata, non è affatto familiare alla medicina dell'Ottocento, ancora in parte legata all'umoralismo. In collaborazione con Emile Roux, scopre, inoltre, che differenti ceppi di uno stesso microrganismo possono dare variazioni di patogenicità, che in termini di malattia assumono il significato di forme più o meno gravi. Lavorando sul colera delle galline, Pasteur e Roux elaborano particolari procedure, volte ad attenuare la virulenza di alcuni ceppi batterici. Con gli esperimenti successivi si rendono conto che le galline non sviluppano la malattia dei ceppi più virulenti, se precedentemente sono guarite dalla inoculazione di quelli attenuati. Risulta evidente che esse acquisiscono una *immunità*. Questi risultati, siamo nel 1880, possono essere considerati come la prima generalizzazione sperimentale, osservata in un laboratorio, della protezione vaccinica di Jenner. Tale testimonianza è ampliata, successivamente, con i lavori sull'antrace e sulla rabbia. Quattro anni più tardi, nel 1884, Ilya Metchnikoff teorizza che le cellule fagocitiche, da poco identificate, debbano essere considerate la prima linea di difesa contro le infezioni, ossia gli elementi primari della *immunità naturale*. Non è cosa da poco. Per la prima volta, infatti, viene affermata una competizione tra cellule diverse (fagociti e batteri), la quale è la vera responsabile del meccanismo infiammatorio. Quest'ultimo è considerato, da Metchnikoff, una risposta dell'organismo all'agente patogeno, nel tentativo di arginarne la virulenza. Le polemiche scatenate dagli ultimi umoralisti si fanno molto accese, ma non piegano la tenacia di valenti ricercatori, tra cui Emile Roux e Yersin, che nel 1888 dimostrano l'isolamento di una tossina solubile dal supernatante di colture difteriche. Solo la tossina, non il batterio per se stesso, è responsabile del quadro clinico della difterite, come viene confermato dagli esperimenti sugli animali. Due anni più tardi von Behring e Kitasato immunizzano gli animali con la tossina difterica e tetanica, proponendo la presenza, nel siero, di sostanze in grado di proteggere dalla malattia. I sieri degli stessi animali sono successivamente inoculati nei bambini ammalati in fase precoce, ottenendo risposte immediate e guarigioni insperate. Le *anti-tossine*, come sono denominate all'inizio, fanno parte di una nuova classe di sostanze, subito ribattezzate con il termine generico di *anticorpi*, che esprime meglio la risposta di un ospite alla presenza di corpi estranei organici. Alla nascita della *sieroterapia* conseguono numerose altre esperienze, soprattutto da parte di Paul Ehrlich, che riesce a immunizzare gli animali con le tossine vegetali ricina e abrina. La consacrazione definitiva del lavoro di von Behring avviene poco dopo, nel 1901, con l'assegnazione del primo premio Nobel della storia. Nel 1896 viene scoperto il fenomeno della *agglutinazione batterica*, che apre nuovi orizzonti nella differenziazione dei microrganismi attraverso l'uso di antisieri specifici. Ciò permette di misurare il grado di immunizzazione di un individuo contro un agente infettivo. Con la scoperta delle *precipitine* si assiste a uno stimolante scenario di ricerca: le sostanze estranee sono definitivamente denominate *antigeni*, i quali possono essere determinati qualitativamente, sulla base della risposta diretta anticorpale (reazione di agglutinazione). L'applicazione di tale metodica risulta fondamentale per un nuovo approccio alla malattia infettiva, con il quale si arriva alla diagnosi etiologica diretta sul malato. Tre anni più tardi, nel 1899, Jules Bordet dimostra che la protezione anticorpale specifica si realizza con la cooperazione di alcuni fattori del siero, denominati appunto *complemento* o *alexine* (dal greco ἀλεγειν, che significa difendere). L'esperimento consiste nella distruzione di eritrociti, in presenza di anticorpi specifici e di tali fattori complementari. Le conclusioni a cui si giunge sono, comunque, impreviste: per la prima volta si testimonia della possibilità che le cellule e i tessuti di un ospite possano essere danneggiati in modo aberrante dalla sua stessa risposta nei confronti di agenti estranei. Ciò conduce Paul Ehrlich a formulare l'ipotesi dell'*horror autotoxicus*, ossia dell'autoimmunità, la quale è sperimentalmente dimostrata da Donath e Landsteiner nel 1904, mediante l'emoglobinuria parossistica a frigore. Con la scoperta del complemento, da parte di Bordet, si arriva a un'altra importante conquista dell'immunologia: la risposta di un individuo alla presenza di un antigene può essere studiata anche per la capacità di fissare i fattori del complemento. Mentre l'agglutinazione permette una diagnosi etiologica, dunque *qualitativa*, la fissazione del complemento aiuta a seguire il decorso di una malattia, valutandone l'aspetto *quantitativo*. Tale approccio è brillantemente utilizzato da August von Wassermann per la sierodiagnosi della sifilide.

Nel 1902 Paul Portier e Charles Richet aggiungono nuovi tasselli al mosaico, dimostrando che soggetti sensibilizzati a sostanze anche blande possono, a una successiva inoculazione, sviluppare sintomi molto gravi, anche mortali. Il fenomeno è denominato *anafilassi*, in contrapposizione ai risultati degli studi, precedentemente acquisiti, sulla *profilassi* vaccinale. Maurice Arthus prova, poco dopo, che i blandi antigeni determinano, sulla cute degli animali da esperimento, lesioni necrotizzanti locali, mediate da anticorpi specifici. Questa dimostrazione sarà consegnata alla scienza come *fenomeno di Arthus* e aprirà la strada agli studi sulla immunopatologia. Da questo momento la risposta protettiva di un organismo non viene più considerata solo come un momento fisiologico, ma anche come prospettiva patologica, cui viene assegnata la denominazione di *allergia*. Ulteriori dimostrazioni vengono dai lavori di Clemens von Piquet e Bela Schick, nel 1906: i sintomi conseguenti alla somministrazione di sostanze eterologhe (come ad esempio il siero antidifterico del cavallo), sono dovuti alla formazione di anticorpi specifici, che mediano la risposta allergica. Tali studi, comunque, vedranno un lungo periodo di oblio, in quanto considerati a latere della immunologia vera e propria. Nel 1901 ha inizio, con gli studi di Karl Landsteiner, una nuova frontiera, quella della *immunoematologia*. Dalla dimostrazione della emolisi eritrocitaria per agglutinazione (da parte di von Behring), ci si rende presto conto che il fenomeno può essere riprodotto anche tra soggetti della stessa specie. Ciò conduce Landsteiner a suddividere gli individui umani in differenti gruppi, sulla base della presenza di agglutinine sieriche, capaci di distruggere gli eritrociti diversi. Sono così evidenziati i gruppi sanguigni ABO, cui seguono, negli anni '20, i sottogruppi M, N, P (in collaborazione con Philip Levine) e, nel 1940, il fattore Rhesus (con Alexander Wiener). L'importanza teorica di queste scoperte è accompagnata dall'aspetto eminentemente pratico delle trasfusioni e dal contributo alla conoscenza della malattia trasplacentare del neonato (eritroblastosi fetale).

Sulla origine degli anticorpi. Facciamo un passo indietro e vediamo l'evoluzione del pensiero immunologico sulla origine degli anticorpi. La validità della teoria anticorpale è accreditata presto nella comunità scientifica, ma non si riesce ancora a trovare un modello valido sulla dimostrazione della specificità antigenica. Paul Ehrlich propone, già nel 1897, che l'interazione antigene-anticorpo dipenda da una complementarità stereochimica. Gli anticorpi sarebbero normalmente presenti nell'organismo, prima ancora della inoculazione degli antigeni, per i quali fungono da *recettori* sulle membrane cellulari. La stimolazione antigenica non farebbe altro che staccare tali recettori dalle cellule, e immerterli nel torrente circolatorio come anticorpi. Si può ben vedere come il pensiero di Ehrlich risenta ancora molto dell'influenza dell'umoralismo millenario, il quale è demolito definitivamente solo con la consacrazione della teoria cellulare di Virchow, il che avviene molto tempo dopo la sua prima enunciazione, datata 1858. Alla fine del XIX secolo siamo in pieno conflitto tra l'umoralismo immunologico di Ehrlich e le suggestive ipotesi di Metchnikoff, il quale postula l'importante ruolo dei leucociti nella difesa contro gli agenti infettivi. La capacità di queste cellule, di fagocitare le sostanze estranee (principalmente quelle batteriche) si basa sulla origine evolutiva (darwiniana) delle risposte. Secondo Metchnikoff le primitive funzioni digestive intracellulari degli animali inferiori persistono e si evolvono con i fagociti mobili dei metazoi e, quindi, con la ingestione e digestione leucocitaria delle sostanze estranee nelle forme superiori. Questa teoria cellulare incontra subito la tenace opposizione dei nuovi umoralisti, i quali ribattono che le cellule fagocitarie, più che distruggere gli agenti infettivi, ne provocano la disseminazione in tutto l'organismo. A dare un forte colpo alle ipotesi di Metchnikoff contribuisce la scoperta delle antitossine di von Behring e Kitasato nel 1890, evidenziando il ruolo fondamentale degli anticorpi circolanti.

La transizione. La teoria cellulare subisce un declino di interesse da parte di molti ricercatori, soprattutto per le difficoltà oggettive rispetto alle maggiori possibilità tecniche degli studi umoralisti. Le reazioni di agglutinazione e precipitazione, l'emolisi immune, nonché il trasferimento passivo di anticorpi da un animale all'altro sono procedure ormai acquisite, mentre la fagocitosi di Metchnikoff non trova il suggello con altrettanto adeguate metodiche di dimostrazione. Con gli interessanti dati della nascente *immunochimica*, i chimici-fisici Svante Arrhenius e Madsen postulano la reversibilità delle interazioni tossina-antitossina difterica, in analogia ai legami tra acidi e basi deboli. Poco dopo, nel 1906, Obermeyer e Pick dimostrano che gli antigeni proteici possono essere modificati chimicamente nella loro specificità immunologica. L'elegante esperienza è proposta con le proteine nitate inoculate nell'animale. La risposta anticorpale si dirige verso i gruppi nitrati addizionati, e non verso le proteine, le quali fungono da veicolo. Nel 1912 Pick elenca numerosi gruppi sintetici analoghi, che denomina *apteni*, i quali devono essere legati a una proteina di trasporto, chiamata *carrier*, per indurre una risposta immunitaria. Con gli anni '20 il chimico organico Michael Heidelberger, in opposizione alle teorie correnti, per le quali solo le proteine hanno una funzione immunogena, mette in evidenza che anche i polisaccaridi capsulari di pneumococco possiedono la capacità di indurre una risposta anticorpale. Negli anni immediatamente successivi comincia a comparire, sullo scenario della biologia, la cosiddetta *teoria istruttiva*, in base alla quale è la struttura dell'antigene in sé a contenere tutte le informazioni necessarie per la sintesi degli anticorpi, i quali si adatterebbero a stampo. È Felix Haurowitz, negli anni Trenta, a formulare questa ipotesi, in seguito ampliata e raffinata da Linus Pauling. Si può ben vedere come siano, in questo scorcio di secoli, i chimici e i fisici a sostenere attivamente la ricerca immunologica, in parte defraudando del loro ruolo i biologi e in parte non acccontentando questi ultimi in modo soddisfacente. Non si riesce a capire, infatti, come possa persistere una attività anticorpale, anche in assenza dell'antigene, né come una seconda esposizione di questo possa determinare una risposta amplificata. Tutto ciò spinge Macfarlane Burnet ad avanzare, nel 1941, alcune ipotesi alternative alla teoria istruttiva. I nuovi studi sulla enzimologia lo inducono a pensare che gli antigeni possano stimolare una funzione di adattamento da parte degli stessi enzimi necessari alla sintesi delle globuline anticorpali. La cosiddetta *teoria adattativa* di Burnet

comporta alcuni vantaggi: l'antigene darebbe una istruzione iniziale agli enzimi coinvolti nella sintesi degli anticorpi, la quale viene mantenuta nel tempo e ampliata, nel caso di una seconda stimolazione, con una espansione delle cellule figlie responsabili del meccanismo immunitario. Alla funzione delle cellule è attribuito, dunque, un ruolo che fino ad allora è stato negato dalla maggior parte degli studiosi umoralisti. Burnet modifica le sue ipotesi nel 1949, insieme a un altro importante ricercatore, Frank Fenner. Il crescente interesse per il probabile ruolo genetico degli acidi nucleici suggerisce la possibilità che gli antigeni imprimevano la loro informazione strutturale direttamente sul genoma delle cellule, le quali si riproducono di madre in figlia con lo stesso messaggio antigenico. Si noti come questa impostazione riesca a dare ulteriori spiegazioni sulla persistenza e amplificazione della risposta anticorpale. Ma soprattutto si deve apprezzare il definitivo trionfo della originaria ipotesi di Metchnikoff, e il declino definitivo delle teorie neo-umoraliste. L'applicazione degli apteni sintetici allo studio della specificità permette di arrivare ad alcune interessanti conclusioni, tra cui la definizione del *sito di legame* tra antigene e anticorpo e il chiarimento dei parametri termodinamici di tale interazione. Questi lavori concludono l'epoca biochimica della immunologia, la quale viene compresa tra gli anni Venti e gli anni Cinquanta. Si deve solo ricordare, di questo periodo, il notevole miglioramento apportato alle tecniche di immunizzazione, alla preparazione dei tossoidi e alle procedure sierodiagnostiche.

Trapianti e dintorni. Le teorie di Burnet e Fenner compiono una vera e propria rivoluzione nel campo della immunologia e permettono di arrivare al punto cruciale della *tolleranza acquisita*. Con questo nuovo slancio diventa fondamentale la spiegazione teorica di come la formazione degli anticorpi possa essere stimolata o anche inibita. L'applicazione alle ricerche sui trapianti d'organo è evidente. Già alla fine del XIX secolo ci si occupa alacramente di questo importante campo d'indagine, soprattutto da parte di chirurghi e oncologi, i quali dimostrano che i tumori, una volta trasmessi agli animali da esperimento sono successivamente *rigettati*. Da questo fenomeno si vogliono verificare le possibilità di studio sulla induzione del rigetto di tumori, per i quali sono generalmente utilizzati tessuti umani, soprattutto la pelle, e dei controlli, in modo da osservare se il rigetto sia una peculiarità dell'ospite o una prerogativa del tumore. Ogni esperimento converge sulla stessa conclusione: l'ospite si immunizza, ossia risponde al materiale estraneo, rigettandolo. Nel 1912 Georg Schon postula che i trapianti tra specie diverse, *xenogenici*, invariabilmente falliscono, mentre quelli tra individui della stessa specie, *allogenici*, hanno scarse possibilità di innesto. In questo secondo caso, il rigetto di un primo trapianto avviene tardivamente, ma un secondo comporta una reazione accelerata, come se il soggetto fosse pre-immunizzato dal materiale del donatore. Schon afferma, inoltre, che le uniche possibilità di attecchimento sono strettamente legate alle diversità del sangue tra donatore e ricevente. Pur non ipotizzando il ruolo attivo da parte di un sistema di difesa, egli utilizza, per la prima volta in questi studi, il termine *immunità dei trapianti*. Tutte queste considerazioni vengono confermate ed estese, nel 1916, da E. Fizzer, il quale invoca la natura genetica della incompatibilità allogenica e dimostra la natura linfocitaria (non essudativa, come postulato fino ad allora) dell'infiltrato infiammatorio nella zona di rigetto. Una ulteriore acquisizione delle conoscenze viene da James Murphy, che nel 1926 rileva la mancanza di rigetto nel tessuto embrionario. Ma le basi fondamentali della ricerca sui trapianti provengono dalle eleganti osservazioni di Peter Gorer sulla presenza di anticorpi specifici contro gli antigeni eritrocitari nei rigetti della specie murina. Siamo negli anni Trenta. Pochi anni dopo, negli stessi Jackson Laboratories di Bar Harbor, nel Maine, George Snell aiuta a definire il *complesso maggiore di istocompatibilità* (MHC, ossia Major Histocompatibility Complex) cui è attribuito il ruolo fondamentale nel rigetto. Questi studi, compiuti su cosiddetti *topi congenici*, rappresentano il punto di partenza di tutta la moderna immunologia dei trapianti. Occorre anche ricordare come la originaria motivazione, lo studio sui tumori da parte di chirurghi e oncologi, viene gradualmente spostata verso il versante immunologico, ottenendo risultati insperati e spesso non cercati direttamente. Negli anni Quaranta Peter Medawar dimostra in maniera definitiva che il rigetto è un fenomeno puramente immunitario e soprattutto che non è correlato alla presenza di anticorpi umorali. Nello stesso periodo Ray Owen descrive la paradossale interazione tra due vitelli dizigoti, tra i quali non si stabilisce alcuna reazione di rigetto allogenico. La spiegazione del fenomeno risiede nel meccanismo ontogenetico della immunità fetale, che conduce Burnet e Fenner a ipotizzare l'esistenza di una *tolleranza cellulo-mediata* di natura acquisita: tale ipotesi verrà confermata dalle esperienze di Medawar.

L'immunobiologia. Sullo slancio di queste nuove importanti conquiste, gli immunologi cercano, a questo punto, di dare impulso allo studio sulle possibilità di stimolazione e inibizione della risposta anticorpale. Si deve arrivare al 1955, quando Niels Jerne propone la teoria della *selezione naturale*. Secondo l'autore, l'organismo ospite produce piccole quantità di *anticorpi naturali*, che hanno la funzione di legarsi a uguali quantità di antigene. Queste, una volta trasportate all'interno delle cellule, rappresentano il segnale per la sintesi di notevoli quantità di anticorpi specifici. In questo modo si riesce a spiegare meglio l'amplificazione della risposta con la reintroduzione dell'antigene, ma soprattutto si arriva a dare una ragione plausibile della *tolleranza*. Gli anticorpi naturali, formati inizialmente sui costituenti propri dell'organismo, non verrebbero internalizzati nelle cellule, ma subito assorbiti dai tessuti ed eliminati come complessi (non arrivano, cioè, ad ampliare la risposta, destinata ad abortire). Pur non condivisa da molti, la teoria di Jerne assume una rilevanza storica nel contributo dato alla immunologia. È ancora Burnet, comunque, a inquadrare meglio il problema, elaborando la teoria della *selezione clonale*. Egli stabilisce che gli anticorpi appaiono sulla superficie della membrana cellulare come recettori per i rispettivi antigeni. Questa interazione rappresenta il segnale per la proliferazione di un clone (ossia una popolazione) di cellule, ristretto e specifico per quei particolari antigeni. Alcune di queste cellule rispondono con la produzione di anticorpi, mentre altre rimangono solo con una funzione di memoria, la quale è in grado di esaltare la risposta nel caso di una ristimolazione. Seguendo Burnet, la tolleranza non sarebbe

altro che una forma di “aborto clonale”: le cellule che si formano sul *self*, come anche sulle sostanze estranee *non-self*, introdotte nel periodo critico embrionario, si estinguono e non provocano alcuna memoria immunologica. Nel giro di pochi anni la teoria di Burnet raggiunge una completa accoglienza da parte della comunità scientifica, anche grazie alle nuove tecniche di studio genetico e cellulare. Viene subito accettato, inoltre, il controllo della sintesi anticorpale da parte del Dna, seguito dalle altre brillanti scoperte, tra cui la sequenza degli aminoacidi nelle catene delle immunoglobuline.

¹ Pazzini A. *Storia dell'Arte Sanitaria, dalle origini a oggi*. Minerva Medica, Roma, 1973; vol, II: 1206-1210.

² Théodoridés J. *Dai miasmi ai virus : storia delle malattie infettive*. Éditions Louis Pariente, Paris, 1992: 22.

³ Micozzi A. *Semplice e Complesso*. Quaderni di ARIO, Roma, 1994; 4: 30-48.

⁴ Pazzini A. *Soria della Medicina*. Società Editrice Libreria, Milano, 1947; vol. I: 128.

⁵ Penso G. *Parassiti, microbi e contagi nella storia dell'umanità*. Ciba-Geigy Edizioni, 1990: 35.

⁶ Micozzi A. *Introduzione*, in: Hahnemann S. *Malattie Croniche, loro vera natura e trattamento omeopatico*. Edi-Lombardo, Roma, 2002: I e seg.

⁷ Benedicenti A. *Malati, medici e farmacisti*. Editore Ulrico Hoepli, Milano, 1947; vol. I: 1-39.

⁸ Grmek MD. *Les vicissitudes des notions d'infection, de contagion et de germe dans la médecine antique*. Mémoires du Centre Jean Palerne (antichi testi medici latini, V, 1984 : 53-70.

⁹ Major R.H. *Storia della medicina*. Sansoni, Firenze: 250-265.

¹⁰ Micozzi A. *L'omeopatia del mercurio*. Quaderni di ARIO, Roma, 1993; 1: 9-22.

¹¹ Pazzini A. *Medicina denigrata e medici denigratori*. O.E.T. Polilibraria, Roma, 1945: 126-146.

¹² Micozzi A. *Le ragioni dell'omeopatia*. Quaderni di ARIO, Roma, 1994; 2: 13-18.

¹³ Micozzi A. *Infezioni croniche in omeopatia*. Verduci editore, 1993: 5-22.

¹⁴ Micozzi A. *Immunofarmacologia omeopatica*. Edi-Lombardo, Roma, 2000: 1-8.

¹⁵ Paul W.E. *Fundamental Immunology*. Fourth editino. Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999: 19-34.