



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI
“ROMA TOR VERGATA”
Facoltà di Ingegneria e Facoltà di Medicina e Chirurgia
Master di II livello in “Protezione da eventi CBRNe”**

ANNO ACCADEMICO 2012 / 2013

Tesi di Master

***BIOTECNOLOGIE, GUERRA BIOLOGICA E BIOTERRORISMO:
NUOVI AGENTI COME ARMI BIOLOGICHE***

Relatore:

Chiar.mo Prof. Roberto Fiorito

Correlatore:

Chiar.mo Prof. Francesco Urbano

Candidato: Col.me. Stefano ASTORINO

INDICE

Abstract	Pag.	3
1. Armi biologiche, guerra biologica e bioterrorismo		
1.1 Premessa storica	Pag.	5
1.2 Armi biologiche	"	8
1.3 Guerra biologica e Convenzione sull'interdizione della messa a punto, fabbricazione, immagazzinamento delle armi biologiche e sulla loro distruzione (aperta alla firma a Londra, Mosca e Washington il 10 aprile 1972)	"	12
1.4 Bioterrorismo	"	17
2. Nuovi agenti come armi biologiche		
2.1 nuovi agenti virali	"	19
2.2 nuovi agenti batterici	"	23
2.3 altri nuovi agenti come armi biologiche	"	24
2.4 teoria sperimentale di nuovi armi biologiche da interferenza elettromagnetica	"	26
3. Biotecnologie e minaccia biologica		
3.1 Biotecnologie genetiche ed epigenetiche	"	31
3.2 Biotecnologie e bioterrorismo		
3.2.1 Biotecnologie nella produzione di nuove armi biologiche	"	32
3.2.2 Biotecnologie e contromisure alla minaccia biologica	"	33
4. Conclusioni	"	34
5. Appendice	"	36
6. Bibliografia	"	48

ABSTRACT

Pochi grammi di agenti biologici sono potenzialmente in grado di estinguere il genere umano: è questo il principale motivo per cui le armi biologiche sono state messe al bando dalla Convenzione di Londra/Mosca/Washington del 10 aprile 1972 (Recueil des traités des Nations Unies, Vol.1015, 1976, pp.174-179). Purtroppo però a tutt'oggi i Paesi che nel mondo hanno ratificato quella convenzione sono soltanto 170 (su 204) e la minaccia biologica esercitata dal bioterrorismo è attualmente una realtà con la quale si è costretti a confrontarsi a livello globale.

Nuovi agenti utilizzabili come armi biologiche sono producibili in laboratorio, come dimostra anche la recente scoperta effettuata nel 2012 (Science. 2012 Jun 22;336/6088:1541-7) da parte dei ricercatori dell'Erasmus Medical Centre di Rotterdam, guidati dal virologo Ron Fouchier, i quali hanno dimostrato che bastano solo cinque modificazioni genetiche per produrre una variante estremamente contagiosa del virus dell'influenza aviaria H5N1, capace di trasmettersi facilmente a milioni di persone, che potrebbe scatenare una pandemia in grado di uccidere la metà della popolazione mondiale (l'elevata capacità di diffusione del virus prodotto in laboratorio è già stata provata in esperimenti condotti sui furetti, che hanno un sistema respiratorio molto simile a quello dell'uomo).

Storicamente la minaccia biologica si è concretizzata in episodi di "guerra biologica" e di "bioterrorismo" verificatisi in periodi diversi e geograficamente a macchia di leopardo, nell'ambito di vari conflitti e anche durante periodi che possono definirsi "di pace".

L'evoluzione tecnologica e delle "biotecnologie" ha messo a disposizione conoscenze e tecniche utilizzabili in maniera "duale": se da un lato ad esempio la lotta alle malattie infettive ed il contrasto al "bioterrorismo" non può prescindere dal progresso biotecnologico, d'altro canto l'accessibilità alle conoscenze scientifiche ha accresciuto il pericolo che armi biologiche antiche e nuove possano cadere in mano a terroristi o essere utilizzate in conflitti che coinvolgano Stati che non hanno ratificato la convenzione del 1972.

In conclusione, fortunatamente gli stessi progressi della conoscenza biotecnologica che possono essere usati per produrre nuove armi biologiche si possono utilizzare anche per realizzare nuove contromisure, le quali comunque vanno integrate in sistemi organizzativi complessi a livello locale, nazionale ed internazionale, che non possono prescindere da una adeguata formazione specifica dei quadri ai vari livelli, che non può che essere effettuata se non in ambito universitario integrato ed internazionale.

Parole chiave: nuove armi biologiche, bioterrorismo, biotecnologie, guerra biologica

1. ARMI BIOLOGICHE, GUERRA BIOLOGICA E BIOTERRORISMO

1.1 Premessa storica

Gli eventi globali degli ultimi decenni dimostrano che la minaccia di guerra biologica non è affatto un mito, ma una dura realtà; le successive epidemie causate sia da nuovi patogeni e sia da malattie risorgenti, ma anche il rischio che agenti patogeni letali possano essere utilizzati come agenti di bioterrorismo, dimostrano ampiamente la necessità di rafforzare la capacità di gestione della salute pubblica e di malattie altamente infettive (1)(3)(11)(46)(52).

La guerra biologica è una forma di guerra che viene condotta mediante l'uso intenzionale di agenti biologici (ad es. microorganismi, tossine) con l'effetto di uccidere o danneggiare esseri umani, animali e piante, e/o di diffondere terrore ("bioterrorismo") al fine di imporre la propria volontà o dominio ai "nemici".

Gli agenti biologici sono adoperati così come uno strumento di guerra, come un'arma, detta appunto "arma biologica" (18)(11)(52).

Il terrorismo è anch'esso una forma di guerra, condotta in maniera "asimmetrica", tra due o più parti "nemiche", che non rispondono alle stesse regole: ad esempio la comunità internazionale delle nazioni unite è vincolata da trattati internazionali che vietano l'uso di armi biologiche e chimiche, che viceversa i terroristi ritengono di poter usare deliberatamente e senza vincoli.

Il terrorismo può essere inteso anche come l'uso sistematico della violenza per condizionare società o governi nelle loro scelte e il "bioterrorismo" non è altro che una forma di terrorismo esercitato mediante l'uso o la minaccia dell'uso di agenti biologici.

Il bioterrorismo rappresenta, in maniera fortemente crescente nel corso dell'ultimo ventennio, un problema angoscioso per la Sanità Pubblica e una sfida che i Sistemi Sanitari dei paesi più evoluti si trovano ad affrontare, essendo già stati colti di sorpresa, come nel caso delle lettere al carbonchio, nel 2001, in America (13)(22).

Il notevole vissuto emotivo determinato caratteristicamente dal bioterrorismo e più genericamente dalla diffusione di malattie infettive, che in gran parte spiega l'affermazione del bioterrorismo stesso nell'ultimo decennio, ha determinato il grande interesse da parte dei *massmedia* e l'attualità dell'argomento oggetto di questo lavoro, tanto da permettere di qualificare il bioterrorismo, almeno negli ultimi cinque anni, una vera *cover-story*, alla quale ricorrere per innalzare l'interesse del pubblico, alimentandone le paure (52).

Ed è proprio questa "leva psicologica" che costituisce un fattore moltiplicativo degli effetti negativi del bioterrorismo: l'amplificazione mediatica della paura generata da un attacco

bioterroristico è esattamente uno degli obiettivi principali dei terroristi, che si propongono di colpire una determinata società (42).

Questo costituisce anche una delle asimmetrie più evidenti rispetto al concetto tradizionale di guerra simmetrica tra due blocchi che si affrontano più o meno ad armi pari e con le stesse regole: viceversa i terroristi ottengono effetti devastanti appunto mediante la "leva psicologica", che amplifica gli effetti negativi di singoli attacchi puntiformi.

Tutto ciò è ulteriormente aggravato dai progressi delle biotecnologie e dal loro possibile "dual use" (49) che può dare origine a nuove minacce che derivano da nuovi agenti ottenibili con modificazioni genetiche di agenti biologici preesistenti, utilizzabili come nuove armi biologiche (10)(53).

Storicamente la guerra biologica non è una novità dei giorni nostri (52): se soltanto alla fine degli anni '90 la letteratura scientifica comincia ad interessarsi del "bioterrorismo", utilizzando questo neologismo e dedicando all'argomento le prime pubblicazioni, la storia della guerra biologica viceversa è antichissima e abbiamo esempi di impiego di armi biologiche fin dai tempi più remoti, fin dall'uso delle frecce avvelenate addirittura nella preistoria. Si consideri anzi che nell'antichità quella biologica era l'unica arma che poteva essere impiegata per colpire molte persone contemporaneamente e ne riportiamo alcuni esempi:

- VI° sec.a.C.: Assiri avvelenano pozzi nemici con segale cornuta.
- V° sec.a.C.: Solone, di Atene, avvelena le riserve idriche con elleboro (assedio di Krissa).
- 184 a.C. Nella battaglia navale contro il Re Eumene di Pergamo, Annibale fa gettare sulle navi nemiche vasi di coccio pieni di serpenti, e vince.

Altri esempi in tempi relativamente meno antichi:

- 1348. Assedio di Kaffa: i Tartari catapultano nella città i loro morti di peste. (origine della seconda grande pandemia, la Peste Nera, trenta milioni di morti in Europa).
- XVI° secolo. Pizarro facilita la sua conquista del Sud America regalando ai nativi del vestiario di malati, probabilmente di vaiolo.
- 1763. Durante la guerra Franco-Indiana il Generale inglese, Sir Jeffrey Amherst, ordina ai subordinati di donare delle coperte di vaiolosi agli indiani pro-francesi. Il Capitano Ecuyer, dei *Royal Americans*, regala ai nativi due coperte e un fazzoletto artatamente contaminati col vaiolo. Ne segue un'epidemia che ne decima le tribù,
- 1860-1865. Sherman accusa i confederati di infettare i pozzi con le carogne di animali.
- 1914-1917 I Tedeschi sono stati accusati di aver tentato di diffondere il colera in Italia, la peste a San Pietroburgo, e di aver lanciato bombe biologiche sulla Gran Bretagna

- I guerra mondiale: la Germania attacca la zootecnia degli alleati: varie campagne (livello operativo) e molti episodi di livello tattico:
- 1915 Caso Dilger, Baltimora, U.S.A: cavalli e muli (Il Dr. Anton Dilger, oriundo tedesco, è stato accusato di aver coltivato in casa, a Washington, D.C., il *Bacillus anthracis* e il *Pseudomonas mallei*, forniti dal governo tedesco, per darli a un portuale di Baltimora, per inocularli a 3000 capi destinati al fronte europeo. forse centinaia di casi fra militari)
- 1936 in Giappone viene istituita l'Unità 731; Shiro Ishii, medico militare, fonda un complesso di 150 edifici, presso Harbin, Manciuria, per scopi sperimentali; vi muoiono oltre 9000 persone, usate come cavie. Un altro sito, l'Unità 100, viene istituito presso Changchun. Ishii collauda i suoi metodi sui Cinesi, sia militari che civili; ne muoiono decine di migliaia, per peste, colera, carbonchio e altro. Uno dei metodi era di sorvolare un territorio, facendovi cadere grano mischiato a pulci infette, che infettavano i ratti attratti dal grano, e diventavano serbatoi della peste, introducendola nelle popolazioni umane.
- 1942 La Gran Bretagna sperimenta il carbonchio su isolotti Scozzesi. Quaranta anni dopo (1982) l'Isola di Gruinard è ancora pesantemente contaminata.
- Maggio 1945. Contaminazione intenzionale dei nazisti di riserve idriche nella Boemia nord-occidentale con reflui di fognature.
- 1956 Diventa operativa l'*Army Medical Unit*; dal 1969 "*US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases*" (USAMRIID).
- 1978 Il 7 settembre il rifugiato bulgaro Georgi Markov viene ferito con una punta di ombrello modificata per iniettargli una sferetta metallica carica di ricina tossina, e muore dopo 4 giorni.
- 1991 Il governo iracheno ammette di aver svolto ricerche con diversi agenti biologici, in preparazione al loro impiego bellico. Risoluzioni 678 e 687 etc NU.
- 1995 Il governo iracheno ammette di aver posseduto 100 bombe con tossina botulinica; 50 con spore di carbonchio; 16 con aflatossine, oltre a 13, 10 e 2 testate di Scud con tali agenti, e moltissimi razzi da 122 mm analogamente carichi.
- 1995 Secondo fonti ufficiali americane, sono 17 i paesi indiziati di attività per la guerra biologica: Iran, Iraq, Libia, Siria, Nord Corea, Taiwan, Israele, Egitto, Vietnam, Laos, Cuba, Bulgaria, India, Sud Corea, Sud Africa, Cina, Russia.
- 1995 Si ottengono prove che la setta di Aum Shinrikyo abbia compiuto almeno dieci attentati biologici, senza successo: 4/90 Dal tubo di scarico di un'auto, guidata attorno al parlamento, veniva dispersa della tossina botulinica; 6/93 Nuovo tentativo, per disturbare le

nozze del principe Naruhito; 6/93 Spore di carbonchio spruzzate per 4 giorni dal tetto di un edificio; 3/95 3 valigie per disperdere spore carbonchiose nella metro di Tokyo

Per giungere ai giorni nostri, nel 2001, dopo l'attentato dell'11 settembre alle torri gemelle di New York, ad esempio con i casi in America di lettere contenenti spore di antrace: 22 casi di carbonchio, 12 cutaneo e 10 polmonare; 5 decessi; 30.000 soggetti trattati. Il probabile autore delle lettere, Bruce E. Ivins (suicidatosi nel luglio 2008, quando stava per essere incriminato), aveva lavorato per anni come microbiologo proprio nel più importante dei laboratori militari, l'USAMRIID (*United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases*) di Fort Detrick, a Frederick nel Maryland.

Il progredire della scienza e della tecnologia ha comportato un sostanziale cambiamento nell'uso delle armi. L'invenzione delle armi da fuoco prima e delle armi nucleari poi ed il contemporaneo progresso nel settore farmacologico, hanno reso sempre meno vantaggioso l'uso delle armi biologiche. Inoltre, anche la coscienza etica dell'uomo è cambiata comportando un rifiuto della sofferenza inflitta dalle malattie infettive come mezzo di guerra e colpevolizzando, di fronte alla comunità internazionale, chiunque ne facesse uso.

Queste sono le principali ragioni che, fino agli anni '80, hanno portato a ritenere l'arma biologica di non probabile impiego in caso di conflitto. In realtà molti governi del mondo anche in quegli anni svilupparono studi sugli aggressivi biologici ritenendoli comunque utili ed efficaci in specifiche situazioni.

L'agghiacciante prospettiva che attori «non egoisti né razionali» (come possono essere le organizzazioni terroristiche, così definite da molti politologi), mettano le mani su agenti biologici responsabili di malattie contagiose tuttora difficilmente controllabili, o addirittura su nuove armi biologiche, potenzialmente responsabili di un'ecatombe globale, getta piena luce sull'aspetto forse più trascurato della minaccia bioterroristica, quello che più differenzia quest'ultima dalla guerra biologica: infatti, nella guerra biologica perseguita da entità statuali, l'arma biologica era intesa come strumento per danneggiare il proprio nemico arrecando il danno più limitato possibile alle proprie risorse demografiche o militari e pertanto l'arma biologica ottimale era quella per la quale si fosse in possesso esclusivo di un vaccino o di altro mezzo protettivo.

Quando invece i possessori di armi biologiche, antiche o nuove che siano, non hanno alcuna preoccupazione per l'ecatombe determinata dal loro utilizzo, come nel caso di fanatici religiosi o appartenenti a qualche setta esoterica, viene a mancare l'unico elemento di deterrenza che nel corso dei secoli ha limitato tale crimine.

1.2 Armi biologiche

In senso stretto può definirsi come "arma biologica" ("biological weapon") ogni "agente biologico" (ad esempio un microorganismo patogeno o un suo derivato) che sia usato come arma, in grado di uccidere, inabilitare o rendere inoffensivo un "nemico" (16)(17)(18). Devono essere considerati agenti biologici tutte le cause patologiche di natura biologica quali microrganismi, virus, tossine (è da notare comunque che le tossine di origine microbica, vegetale o animale, non essendo microorganismi in grado di replicarsi, secondo alcuni sono più assimilabili alle armi chimiche), veleni animali o vegetali, ma la definizione di "arma biologica" può essere estesa anche ai vettori dei microorganismi stessi e a tutto ciò che può essere "contagioso" e "diffusivo" in senso lato (26)(27)(30).

Si tratta di "armi di distruzione di massa" (weapon of mass destruction WMD), secondo la definizione data con la risoluzione del 12 agosto 1948 della Commissione delle nazioni unite per gli armamenti classici, poichè il loro uso può causare un numero di vittime elevatissimo (teoricamente anche l'estinzione del genere umano) con un impiego estremamente limitato di risorse (38); si calcola che i grammi di materiale richiesti per produrre un medesimo numero di morti in un'area di un miglio quadrato siano (Smithson, Levy): Munizionamento convenzionale 32.000.000, Gas mostarda 3.200.000, Gas nervino 800.000, Armamento atomico 5.000, Tossina botulinica tipo A 80, Spore carbonchiose 8.

Un' arma biologica comprende comunque almeno due elementi (27):

1. l' agente biologico (uno o più di uno): virus, batteri, protozoi, miceti, parassiti, tossine, o comunque "qualsiasi microrganismo, anche se geneticamente modificato, coltura cellulare ed endoparassita umano che potrebbe provocare infezioni, allergie o intossicazioni" (D.Lgs. 81/9apr2008 T.U. Salute e sicurezza sul lavoro)"
2. il veicolo per la disseminazione dell'agente biologico: l'incapacità degli aggressivi biologici di provocare reazioni chimiche permette l'utilizzazione di semplici sistemi di contenimento e di conseguenza la possibilità di impiegare numerosi sistemi di disseminazione: dal più sofisticato sistema di lancio per dispersioni omogenee su ampie superfici, al più banale contenitore a chiusura ermetica per disseminazioni concentrate e localizzate, con l'eventuale possibilità di una successiva diffusione in relazione alle specifiche caratteristiche biologiche dell'aggressivo impiegato.

Ovviamente per potere essere classificato come potenziale arma biologica, che ha l'effetto di produrre morte o gravi danni, l'agente biologico deve avere alcune caratteristiche: letalità, resistenza all'ambiente, diffusibilità e contagiosità.

L'elevata difficoltà di una rapida rivelazione mediante strumentazioni campali, sensi ed evidenza delle conseguenze a causa del periodo di incubazione, fanno dell'arma biologica un efficace strumento di sabotaggio ed una temibile arma terroristica.

Per il conseguimento dell'obiettivo, strategico o tattico, sarà necessario raggiungere degli specifici scopi. Come qualsiasi altra arma, anche quella biologica, può essere impiegata con maggior successo per alcuni scopi piuttosto che per altri. Nel caso dell'arma biologica risulta utile distinguere tecnicamente gli obiettivi dell'arma biologica in:

1. diretti, se rivolti a colpire l'uomo con conseguente insorgenza di malattia;
2. indiretti se mirano:
 - a) ad indurre uno stato di malattia negli animali o nelle piante al fine di ridurre le risorse alimentari ed economiche di un paese;
 - b) al deterioramento di materiali che abbiano una particolare importanza strategica o tattica;
 - c) ad influire negativamente sul morale del personale militare e civile.

Il catalogo delle armi biologiche utilizzate e utilizzabili è vasto. La WHO propone un elenco di 47 agenti biologici (http://www.who.int/health_topics/bioterrorism/en/) che possono essere considerati armi biologiche. Altre liste sono state proposte dall'ONU e dalla NATO (<http://www.nato.int/> ; <http://www.un.org/french/>).

C'è comunque unanimità tra gli esperti nel ritenere alcuni agenti biologici come armi biologiche: il bacillo del carbonchio, quello della peste, il batterio della febbre tifoide, il virus del vaiolo, la brucella, lo *Pseudomonas pseudomallei* e la *Francisella tularensis*. Gli esperti dell'OMS aggiungono a questo catalogo molti altri microrganismi come il vibrione del colera, gli hantavirus, (o virus della febbre coreana), i virus della febbre emorragica di Crimea e Congo, della febbre della valle del Rift, i virus dell'encefalite russa primaverile ed estiva, l'agente della dengue, i virus dell'encefalite giapponese, dell'encefalomielite equina venezuelana e dell'influenza.

Anche i CDC (Center for Diseases Control) hanno recentemente aggiornato la lista dei patogeni che rappresentano il maggior rischio per la sicurezza mondiale, tenendo in considerazione alcuni criteri quali: la facilità con cui un germe può essere disseminato e diffuso per contagio da uomo a uomo; il potenziale mortale; le ripercussioni sulla salute pubblica; l'impatto psicologico sulla popolazione; la capacità di costituire un elemento di disgregazione sociale; il livello di specializzazione degli interventi attuabili per controllare un eventuale emergenza (<http://www.cdc.gov/niosh/npg/pdgstart.html>).

Il CDC statunitense di Atlanta (Center for Disease Control and Prevention: organismo con il compito di monitorare, prevenire e suggerire gli interventi più appropriati in caso di epidemie e/o guerra biologica) suddivide le armi biologiche in tre categorie, a seconda della facilità di diffusione e del rischio maggiore o minore di malattia letale che provocano:

Categoria A,

comprende organismi e tossine altamente pericolose per la collettività per:

- la facile diffusibilità o trasmissione da persona a persona;
- il loro potere altamente letale;
- i fenomeni di panico e di isteria collettiva che possono causare;
- la necessità di adottare speciali contromisure su vasta scala per la tutela della salute pubblica.

Categoria B,

comprende organismi moderatamente pericolosi per:

- la loro diffusibilità su scala ridotta;
- la capacità di provocare malattie potenzialmente meno letali;
- la necessità di misure di monitoraggio della salute pubblica meno intensive rispetto alla categoria A

Categoria C,

comprende organismi patogeni emergenti, potenzialmente modificabili attraverso l'ingegneria genetica per essere trasformati in armi biologiche. Questi agenti presentano:

- facile disponibilità nell'ambiente
- facile produzione
- alto potenziale in termini di virulenza e di impatto sulla salute pubblica.

Tecnicamente, in ambito bellico, a causa delle molteplici specifiche caratteristiche che possono essere attribuite agli aggressivi biologici, l'arma biologica è stata impiegata per il conseguimento di obiettivi bellici e terroristici sia a carattere strategico che tattico. Per obiettivi a carattere strategico, che non abbiano quindi un riscontro in breve tempo e coinvolgano estese aree o comunque personale, strutture ed infrastrutture su larga scala, sono stati utilizzati aggressivi contagiosi e con lunghi periodi di incubazione disseminati su substrati largamente condivisi come

l'aria o l'acqua. Per obiettivi a carattere tattico immediato e limitato nello spazio, sono stati utilizzati aggressivi non contagiosi, come le tossine, con brevi periodi di incubazione o latenza, disseminati su substrati specifici e con ridotta persistenza.

Inoltre, rispetto agli altri agenti non convenzionali (chimici, radiologi, nucleari, esplosivi), la maggior parte degli agenti biologici hanno la caratteristica unica di avere la capacità di contagiare e di "riprodursi" nel bersaglio (18), amplificando gli effetti in maniera talora imprevedibile, dovuta anche all'effetto psicologico (42) della paura del contagio che è essa stessa "contagiosa" e diffusiva, anche attraverso i mezzi di comunicazione di massa, con effetti sociali che possono essere devastanti. In tal senso è molto illuminante e chiarificatore (anche se permeato da non poca immaginazione) il film "*Contagion*", del 2011, diretto dallo statunitense Steven Andrew Soderbergh, che illustra quasi in maniera documentaristica quali possano essere gli effetti sociali devastanti della paura di morire per malattie contagiose e incurabili, o per mancanza effettiva di terapie o per carenza di farmaci e vaccini: quando alla paura della malattia si aggiunge l'ansia e l'angoscia per non poter riuscire ad avere farmaci e vaccini perché non bastano per tutti, allora si amplificano i comportamenti sociali devianti, i disordini, fino alla violenza personale e sociale.

1.3 Guerra biologica e Convenzione sull'interdizione della messa a punto, fabbricazione, immagazzinamento delle armi biologiche e sulla loro distruzione (aperta alla firma a Londra, Mosca e Washington il 10 aprile 1972).

Ogni forma di guerra è in realtà un fallimento della diplomazia, del dialogo e della ricerca di accordo tra parti che hanno interessi contrastanti ("*mors tua vita mea*" dicevano gli antichi Romani) e a tutt'oggi nel mondo vi sono molte testimonianze di questi fallimenti, dato che sono in corso guerre, conflitti e operazioni "diverse dalla guerra" (sulla carta, ma vere e proprie guerre nella realtà dei teatri operativi). Anche la *Costituzione italiana*, promulgata il 1° gennaio 1948, pur vietando la guerra come "mezzo di risoluzione delle controversie internazionali" (all'art.11 si legge: "L'Italia ripudia la guerra come strumento di offesa alla libertà degli altri popoli e come mezzo di risoluzione delle controversie internazionali; consente, in condizioni di parità con gli altri Stati, alle limitazioni di sovranità necessarie ad un ordinamento che assicuri la pace e la giustizia fra le Nazioni; promuove e favorisce le organizzazioni internazionali rivolte a tale scopo"), tuttavia non esclude la possibilità di una guerra come strumento di difesa (difatti anche il precedente "Ministero della guerra" è stato ridenominato in "Ministero della difesa"), qualora vi fossero attacchi da parte di altri Paesi.

Anche la *Carta delle Nazioni Unite* (1945) al capitolo 7 art.42 prevede espressamente azioni militari per mantenere e ristabilire la pace e la sicurezza internazionali (*Articolo 41* – Il Consiglio di Sicurezza può decidere quali misure, che non contemplino l'uso della forza militare, prendere per rendere efficaci le sue decisioni. E può chiedere ai membri delle Nazioni Unite di applicare queste misure. Le misure possono contemplare la totale o parziale interruzione dei rapporti economici e delle comunicazioni, nonché la rottura delle relazioni diplomatiche. *Articolo 42* – Una volta constatato che le misure previste nell'Articolo 41 sono inadeguate o si sono rivelate inadeguate, il Consiglio di Sicurezza può intraprendere azioni con forze di aria, mare o terra per mantenere o ristabilire la pace e la sicurezza internazionali. Queste azioni possono contemplare dimostrazioni, blocchi militari e altre operazioni via aria, mare o terra delle forze dei membri delle Nazioni Unite).

D'altra parte *l'articolo 51* della *Carta delle Nazioni Unite* (1945) assicura ad ogni Stato il diritto naturale a rispondere in *legittima difesa* ad un attacco armato, fino a che il Consiglio di Sicurezza non intervenga con misure necessarie al ristabilimento della pace e alla sicurezza collettive. Lo Stato che ha subito l'aggressione non deve occupare il territorio dello Stato nemico. L'azione in legittima difesa (per la quale non necessita l'autorizzazione da parte del Consiglio di Sicurezza) è compiuta nei limiti della *necessità, proporzionalità e immediatezza*, e ha in ogni caso un termine finale (segnato dall'intervento del Consiglio di Sicurezza). L'articolo 51 parla della

legittima difesa individuale e collettiva. Con tale ultimo termine si indica quel tipo di reazione ad un attacco armato proveniente non solo dallo Stato, vittima dell'attacco, ma anche da Stati terzi. Il riferimento è a quegli accordi (di mutua assistenza) e a quelle organizzazioni regionali (NATO, Patto di Varsavia, etc.) che l'articolo 53 della Carta menziona. Secondo, quindi, quanto disposto dagli articoli 51 e 53 è possibile che organizzazioni regionali, o comunque Stati uniti da patti di mutua assistenza, possano usare la forza, sotto la direzione del Consiglio di Sicurezza, oppure - senza la sua autorizzazione - nell'ipotesi di reazione ad un attacco armato già sferrato.

Sebbene una definizione di "guerra biologica" e di "bioterrorismo" sembrerebbe abbastanza semplice, tuttavia, ad una più attenta analisi tali definizioni non sono propriamente così agevoli (*Francesco Urbano "Alle basi del Bioterrorismo: un approccio storico alla Guerra Biologica". Caleidoscopio Letterario, Luglio 2005, n.0, pag.9*).

Dal punto di vista tecnico, la guerra biologica è comunque una forma di guerra, condotta mediante l'uso deliberato e intenzionale di agenti biologici (ad es. microrganismi, tossine, o di loro vettori o di fòmiti) usati come armi, con l'effetto di uccidere o danneggiare esseri umani, animali e piante, e/o di diffondere terrore ("bioterrorismo") al fine di imporre la propria volontà o dominio ai "nemici".

Ma poiché le armi biologiche sono armi di distruzione di massa ("*weapons of mass destruction*" WMD) potenzialmente in grado di estinguere il genere umano, la comunità internazionale si è organizzata nel corso della storia per ridurre e tendenzialmente eliminare questo rischio reale di autodistruzione.

La cooperazione internazionale è infatti lo strumento più efficace per combattere l'indiscriminata diffusione dei mezzi di distruzione di massa e gli attuali regimi di controllo originano da accordi internazionali e da intese informali, che svolgono funzione integrative dei primi.

Appartengono alla prima categoria le Convenzioni sul bando delle armi chimiche e delle armi biologiche e la Regolamentazione Comunitaria sulle esportazioni di beni a duplice uso ("*dual use*").

La Convenzione firmata a Parigi il 13 gennaio 1993 sulla messa al bando delle armi chimiche e la Convenzione sulla proibizione delle armi biologiche (1972) rappresentano il risultato di un complesso lavoro diplomatico protrattosi per l'intero ventesimo secolo e volto a realizzare il principio che non può esserci un uso illimitato delle armi:

1907 Convenzione dell'Aja

Proibizione dell' uso di proiettili esplosivi di piccolo calibro (Dum Dum) nonché dell' uso di

armi tossiche e di armi che potessero provocare sofferenze superflue.

1925 Protocollo di Ginevra.

Stabilisce il divieto di uso dei Gas asfissianti, tossici o simili e anche di sostanze velenose nonché di mezzi di guerra batteriologica; continua a permetterne la produzione e lo stoccaggio, stabilendo una riserva di rappresaglia. Tale protocollo è una norma generalmente riconosciuta (Diritto consuetudinario internazionale ed è stato sottoscritto da tutti i Paesi).

1945 Carta delle Nazioni Unite:

disciplina il disarmo e il controllo degli armamenti, per promuovere lo stabilimento e il mantenimento della pace e della sicurezza internazionale col minimo dispendio delle risorse umane ed economiche mondiali, conferisce all'Assemblea Generale la competenza a esaminare i principi sul disarmo e la disciplina degli armamenti e attribuisce al Consiglio di Sicurezza coadiuvato dal Comitato di Stato Maggiore la responsabilità di pianificare e istituire un sistema di disciplina degli armamenti.

1948 La Commissione delle Nazioni Unite sulle armi convenzionali.

Equipara le armi chimiche batteriologiche e nucleari sotto la comune definizione di "Armi di distruzione di massa".

1969 Dichiarazione di Nixon.

Il Presidente Nixon dichiara unilateralmente di non usare né produrre armi biologiche.

Motivi della dichiarazione:

- Consapevolezza dell'inutilità della terza guerra mondiale (costi ed effetti non prevedibili)
- Necessità di migliorare l'immagine internazionale degli U.S.A. dopo il Vietnam
- Intento di rilanciare il Protocollo di Ginevra del 1925 con vincolo per tutti gli Stati

1972: Convenzione di Londra, Mosca e Washington del 10 aprile 1972 sulle armi biologiche - Biological Weapon Convention (B.W.C.):

"Convenzione sull'interdizione della messa a punto, fabbricazione, immagazzinamento delle armi biologiche e sulla loro distruzione" (aperta alla firma a Londra, Mosca e Washington il 10 aprile 1972 ed entrata in vigore il 26 marzo del 1975),

"Convention on the prohibition of the development, production and stockpiling of bacteriological (biological) and toxin weapons and on their destruction" (*signed at Washington, London, and Moscow April 10, 1972. Ratification advised by U.S. Senate December 16, 1974. Ratified by U.S. President January 22, 1975. U.S. ratification deposited at Washington, London, and Moscow March 26, 1975. Proclaimed by U.S. President March 26, 1975. Entered into force March 26, 1975.*)

Essa (15) costituisce il primo terreno di prova per un disarmo completo e per la soppressione delle armi di distruzione di massa (più recentemente, il 28 aprile 2004, il Consiglio di Sicurezza dell'ONU ha approvato la Risoluzione n. 1540 "*Non-proliferation of weapons of mass destruction*", che, esprimendo preoccupazione per la minaccia posta dagli attori non statuali e dai gruppi terroristici, riafferma l'importanza dell'azione relativa alla prevenzione della proliferazione delle armi di distruzione di massa).

I principali contenuti della convenzione BWC sono riportati nei seguenti articoli:

Art. 1) *Impegno a non fabbricare, acquistare o conservare armi biologiche.*

Art. 2) *Impegno a distruggere o destinare a fini pacifici entro nove mesi dall'entrata in vigore del trattato agenti, tossine, armi e vettori.*

Art. 3) *Impegno a non trasferire ad altri armi biologiche e non svolgere attività di ausilio alla loro fabbricazione.*

Art. 4) *Impegno anche per Stati sotto la propria giurisdizione o controllo.*

Art. 5) *Impegno a consultazione e cooperazione reciproca.*

Nell'ipotesi di violazione, lo Stato Parte querela l'altro Stato Parte presso il Consiglio di Sicurezza ONU fornendo prove fondate (e il Consiglio attiva una inchiesta).

Art. 10) *Impegno a scambi di informazione su agenti Bio e tossine a fini pacifici.*

Vi sono però non pochi problemi attuativi, tra i quali i principali sono i seguenti:

- a) *Detenzione di armi biologiche per finalità di ricerca e profilassi.*
- b) *Mancanza di verifiche autonome e veramente imparziali.*
- c) *Ispezioni sottoposte a diritto di veto del Consiglio di Sicurezza ONU.*

Inoltre si sono verificate più volte violazioni della convenzione del 1972 sulla proibizione delle armi biologiche, che è stata più volte disattesa. Questo è stato provato ad esempio sia alla fine della Guerra Fredda che durante la Prima Guerra del Golfo. Gli Stati firmatari si impegnarono a non produrre, immagazzinare o sotto altra forma ad acquistare o vendere agenti biologici, tossine o armi biologiche. Tuttavia l'Iraq, che firmò la Convenzione ma non la ratificò se non nel 1991, condusse un ampio programma segreto di guerra biologica sul carbonchio e su altri agenti che fu portato alla luce dalle ispezioni delle Nazioni Unite dopo la fine della guerra. Anche l'ex Unione Sovietica proseguì le attività di ricerca e sviluppo dopo la firma della Convenzione, destinando al programma ingenti risorse economiche, intellettuali ed umane riuscendo addirittura a produrre una forma di vaiolo stabile al punto da essere utilizzabile in bombe convenzionali (2)(31).

I possibili focolai di guerra nel mondo sono numerosi (fig.1) e inoltre (cosa che accresce l'entità della minaccia) sono ancora molti i paesi che non hanno aderito e/o non hanno ratificato la

Biological Weapon Convention (BWC) del 1972 e per i quali le armi biologiche sono utilizzabili in caso di conflitti bellici (dati ONU). Purtroppo difatti a tutt'oggi sono soltanto 170 (su 204; 196 riconosciuti dall'ONU, cui si aggiungono altri 8 non riconosciuti: Abcasia, Cipro del Nord, Kosovo, Ossezia del Sud, Azauad, Nagorno Karabakh, Somaliland, Transnistria) i Paesi che nel mondo hanno ratificato quella convenzione e la minaccia biologica esercitata dal bioterrorismo è attualmente una realtà con la quale si è costretti a confrontarsi a livello globale.

Non hanno aderito alla BWC:	Hanno aderito ma non ancora ratificato la BWC:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Andorra 2. Angola 3. Chad 4. Comoros 5. Djibouti 6. Eritrea 7. Guinea 8. <i>Israel</i> 9. Kiribati 10. Mauritania 11. Micronesia (Federated States of) 12. Namibia 13. Niue 14. Samoa 15. South Sudan 16. Tuvalu 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Central African Republic 2. Côte d'Ivoire 3. <i>Egypt</i> 4. Haiti 5. Liberia 6. Myanmar 7. Nepal 8. Somalia 9. <i>Syrian Arab Republic</i> 10. United Republic of Tanzania

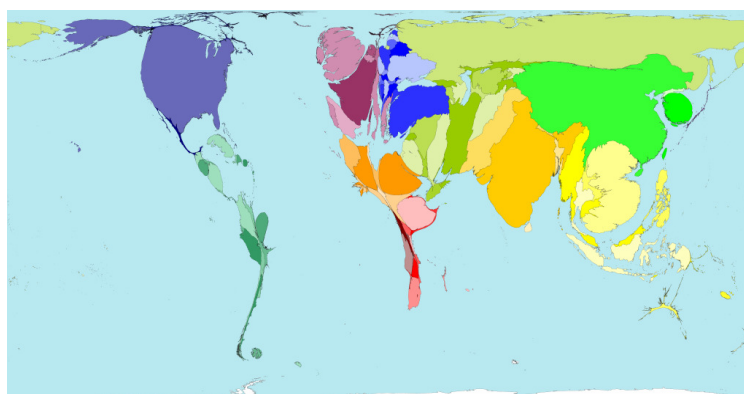


Fig.1 Le dimensioni del territorio indicano la percentuale di tempo trascorso in guerra da parte delle forze armate di tutto il mondo nel periodo 1945-2004 www.worldmapper.org: in altri termini questa mappa mostra il tempo trascorso in guerra dalle forze armate delle varie nazioni. Una grande area sulla mappa potrebbe significare piccole forze che lottano per molti anni, oppure grandi forze che lottano per qualche anno, oppure una via di mezzo. Tra il 1945 e il 2004, in media, di quasi 12 milioni di persone delle forze armate impiegate nei territori in guerra per tutto o parte di ogni anno, più della metà erano in soli 4 territori: il 22% era nella Federazione Russa, il 14% in Cina, l'11% negli Stati Uniti, e l'8% in India. I principali territori che hanno evitato la guerra sono stati il Giappone, la Svezia, l' Austria e Singapore.

1.4 Bioterrorismo

Dai primi anni Ottanta del XX secolo, una serie di attacchi terroristici, il più celebre dei quali (pur se dovuto, sembra, a motivazioni puramente individuali) è stato quello del settembre-ottobre 2001 negli Stati Uniti, consistente nell'invio di lettere contaminate con spore di antrace, ha dimostrato che in questo settore la minaccia più concreta è rappresentata principalmente dal bioterrorismo, fenomeno anche più difficile da prevenire ed eradicare rispetto alla guerra biologica.

Il "bioterrorismo" è il terrorismo esercitato con l'uso e/o con la minaccia dell'uso di agenti biologici e/o di armi biologiche (3)(11)(13)(18)(29).

Molte sono le definizioni di "terrorismo", date dalla comunità internazionale, ma comunemente è nell'immaginario collettivo l'idea della paura e del terrore come mezzo per imporre la propria volontà in maniera violenta ed eversiva.

Ogni atto che abbia un effetto di natura terroristica può essere definito come terrorismo; ma possiamo riportare la seguente definizione più precisa di condotta terroristica (dalla Legge 155 del 2005 "misure urgenti per il contrasto del terrorismo internazionale" nel Codice Penale):

«Art. 270-*sexies* (*Condotte con finalità di terrorismo*) Sono considerate con finalità di terrorismo le condotte che, per la loro natura o contesto, possono arrecare grave danno ad un Paese o ad un'organizzazione internazionale e sono compiute allo scopo di intimidire la popolazione o costringere i poteri pubblici o un'organizzazione internazionale a compiere o astenersi dal compiere un qualsiasi atto, o destabilizzare o distruggere le strutture politiche fondamentali, costituzionali, economiche e sociali di un Paese o di un'organizzazione internazionale, nonché le altre condotte "terroristiche" o "commesse con finalità di terrorismo", definite da convenzioni o altre norme di diritto internazionale vincolanti per l'Italia».

Come già accennato in premessa, anche il "bioterrorismo" è una forma di guerra, condotta in maniera "asimmetrica", tra due o più parti "nemiche", che non rispondono alle stesse regole: ad esempio la comunità internazionale regola minuziosamente ogni attività e perfino il trasporto su strada dei materiali infettanti è regolato dettagliatamente come "trasporto di merci pericolose" ed è disciplinato dall'accordo ADR "*Accord Dangeurosses Route*" (alla categoria 6.1 e 6.2 dell'ADR sono classificati i materiali infettanti) firmato a Ginevra il 30 settembre 1957 e ratificato in Italia con Legge 12 agosto 1962 n. 1839 (lo stesso è stato europeizzato con la direttiva 94/55/CEE del 21 novembre 1994 e da allora ogni due anni gli emendamenti agli allegati ADR vengono trasfusi in una direttiva comunitaria recepita poi in Italia con Decreto Ministeriale).

Ovviamente i terroristi non rispettano alcuna regola e cercano ogni modalità e sotterfugio per aggirare i controlli e perseguire le loro finalità.

E' interessante altresì osservare che i terroristi abitualmente non si ritengono affatto tali, ma si considerino "paladini dei più deboli", "combattenti" per una giusta causa o per la "liberazione di un popolo oppresso", militanti per una "guerra santa" o addirittura "eroi" o "martiri" e cioè testimoni di valori religiosi superiori per i quali immolano la loro stessa vita.

In molti casi questi atteggiamenti mentali e di condotta sono espressione di una vera e propria psicopatologia sia individuale che di gruppo o addirittura di massa, ma l'analisi di questi aspetti esula dalle finalità della presente tesi.

In generale, le ragioni che rendono crescente l'interesse per il possibile (e deprecabile) utilizzo delle armi biologiche a fini terroristici sono molteplici. La prima consiste nell'economicità della produzione e dell'impiego: qualsiasi laboratorio di microbiologia attrezzato in modo anche approssimativo sarebbe in grado di produrre grandi quantità di agenti patogeni; per l'impiego, possono essere utilizzati sistemi estremamente economici quanto efficaci, che vanno dalla semplice frantumazione di un involucro all'uso di più sofisticati mezzi di lancio o di ordigni ad apertura predeterminata. Altre motivazioni sono la notevole complessità e difficoltà nelle procedure di rivelazione e identificazione, circostanza che rende l'arma biologica particolarmente pericolosa e facilmente utilizzabile in azioni di sabotaggio; l'opportunità di effettuare un'azione distruttiva che colpisce essenzialmente gli esseri viventi, lasciando intatte le infrastrutture e i materiali; l'elasticità di impiego, con la possibilità di contaminare vaste aree se si utilizzano aggressivi biologici contagiosi, o di colpire specifici obiettivi se si utilizzano aggressivi biologici non contagiosi disseminati su specifici substrati; il fatto di scegliere o di creare (mediante le tecniche innovative dell'ingegneria genetica) malattie con requisiti biologici e tecnici adatti alla specifica finalità di impiego; la possibilità di convertire facilmente alla produzione di aggressivi biologici impianti farmaceutici, laboratori biologici di ricerca e sviluppo o impianti industriali connessi al settore biologico; la accessibilità e disponibilità diffusa delle conoscenze, anche tramite internet, per biolaboratori clandestini (cosiddetta "garage biology"), sebbene alcuni aspetti della ricerca biotecnologica non siano propriamente alla portata di tutti.

Fortunatamente, sul piano pratico numerose difficoltà hanno limitato, al di là delle dichiarazioni e degli accordi internazionali, l'uso dell'arma biologica. Fra queste possono essere menzionate: l'influenza delle condizioni meteorologiche sull'efficacia dell'aggressivo biologico; l'evoluzione relativamente lenta della maggior parte delle infezioni dovute a microrganismi (le tossine, invece, generalmente agiscono con estrema rapidità); la necessità, infine, da parte dell'aggressore, di disporre di un'adeguata terapia e profilassi per la malattia utilizzata, allo scopo di evitare un possibile 'effetto boomerang', sebbene questi ultimi aspetti non siano tenuti in alcun conto da parte di terroristi "suicidi".

2. NUOVI AGENTI COME ARMI BIOLOGICHE

La minaccia rappresentata dagli agenti biologici tradizionali è andata aumentando dall'inizio del XX secolo ma, presumibilmente, non crescerà ancora a causa di due fattori principali: da un lato i progressi della medicina e della farmacologia permettono un contrasto sempre più accurato degli agenti tradizionali; in secondo luogo, il numero dei patogeni e delle tossine dotati di proprietà tali da poter essere utilizzati come armi biologiche è limitato (17), anche se non tutti i possibili agenti biologici noti e potenzialmente utilizzabili come armi biologiche sono stati effettivamente usati come tali: ad esempio i prioni (5)(20)(40).

Viceversa, nel caso di organismi geneticamente modificati, la minaccia cresce (fig.2) e la sua crescita è tanto più grande quanto maggiori saranno gli sviluppi e le novità derivanti dai progressi delle biotecnologie, in grado di produrre nuove minacce (3)(10)(16)(41). Per avere un'idea dell'entità delle nuove minacce biologiche, basti soltanto pensare che già l'influenza spagnola pandemica del 1918-1919 è stata in grado di causare circa 50 milioni di decessi, pari a quelli della seconda guerra mondiale (1939-1945) e a 5 volte quelli della I guerra mondiale (1914-1918) e che una pandemia dovuta a un nuovo virus influenzale aviario come quello H5N1 modificato recentemente in laboratorio mediante 5 sole mutazioni potrebbe addirittura causare la morte di centinaia di milioni di persone (23)(26.a)(48)

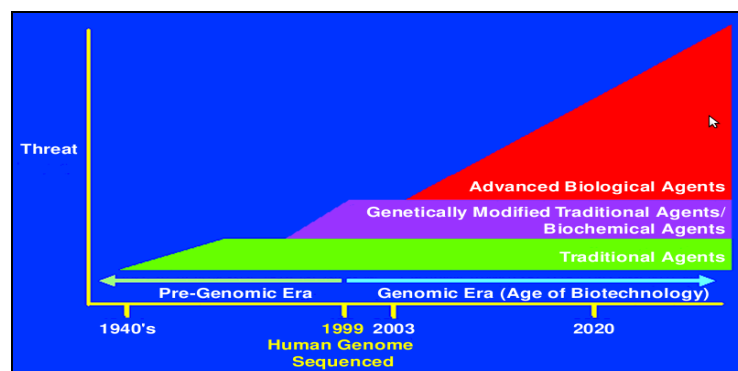


Fig.2 progresso biotecnologico e crescita della minaccia

2.1 Nuovi agenti virali

L'esempio più recente di nuovo agente virale geneticamente modificato che costituisce una potenziale minaccia come arma biologica è il **virus influenzale H5N1**, per il quale è stato scoperto

che alcune mutazioni genetiche lo rendono potenzialmente in grado di causare una pandemia molto peggiore della influenza spagnola del 1918 (23)(26.a)(48).

La scoperta è stata effettuata nel 2012 da parte dei ricercatori dell'*Erasmus Medical Centre* di Rotterdam, guidati dal virologo Ron Fouchier, (Herfst Sander, Fouchier Ron *et al.*: *Airborne transmission of influenza A/H5N1-virus between ferrets*. *Science*. 2012;336:1534-41. Russell Colin A. *et al.*: *The Potential for Respiratory Droplet-Transmissible A/H5N1 Influenza Virus to Evolve in a Mammalian Host*. *Science* 2012;336,1541-7) e da parte di un gruppo di ricercatori giapponesi (Imai M, Watanabe T, Hatta M, Das SC, Ozawa M, Shinya K, Zhong G, Hanson A, Katsura H, Watanabe S, Li C, Kawakami E, Yamada S, Kiso M, Suzuki Y, Maher EA, Neumann G, Kawaoka Y. *Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets*. *Nature* 2012; 486:420-428), i quali hanno dimostrato che bastano solo cinque modificazioni genetiche (fig.3) per produrre una variante estremamente contagiosa del virus dell'*influenza aviaria H5N1*, capace di trasmettersi facilmente a milioni di persone, che potrebbe scatenare una pandemia in grado di uccidere la metà della popolazione mondiale (l'elevata capacità di diffusione del virus prodotto in laboratorio è già stata provata in esperimenti condotti sui furetti, che hanno un sistema respiratorio molto simile a quello dell'uomo).

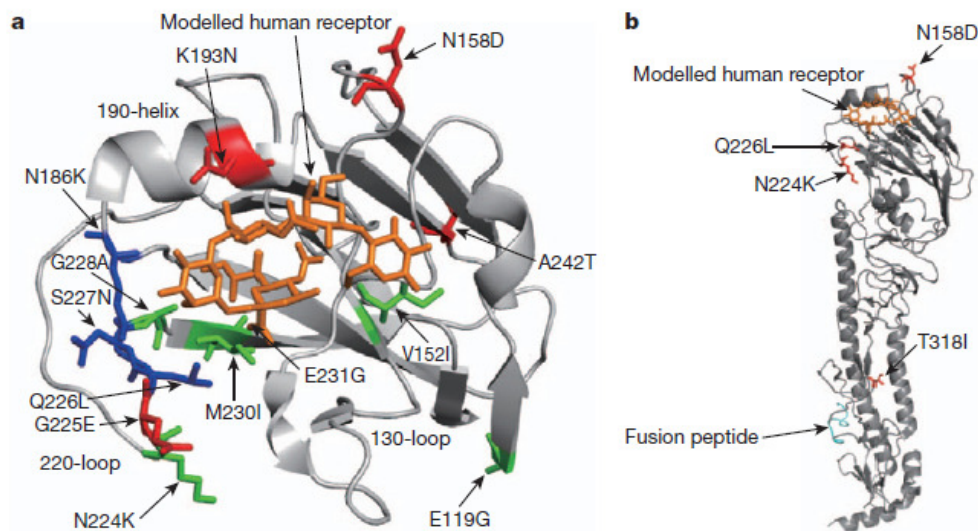


Fig.3 (26.a) evidenzia i siti aminoacidici mutati che aumentano l'affinità con il recettore umano

Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus (MERS-CoV)

Questo particolare ceppo di coronavirus non era stato mai precedentemente identificato nell'uomo (24)(33)(47). Si dispone di informazioni molto limitate sulla trasmissione, sulla severità e impatto clinico con solo pochi casi riportati fino ad oggi. I coronavirus sono una larga famiglia di virus che includono gli agenti eziologici di una vasta gamma di malattie umane, che vanno dal raffreddore comune fino alla SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*). Questa famiglia di virus causa anche un certo numero di malattie negli animali. Al 1° dicembre 2013 l'OMS è stata informata di ulteriori tre casi confermati in laboratorio di infezione da "MERS - CoV", negli Emirati Arabi Uniti. I tre casi appartengono ad una famiglia di Abu Dhabi - una madre (32 anni) che è morta il 2 dicembre 2013, il padre (38 anni) e un figlio (8 anni). La prima comparsa della malattia è stata registrata il 15 novembre 2013. Il padre è in condizioni critiche in ospedale. La madre e il padre non avevano storia di viaggi, nessun contatto con un caso confermato conosciuto e neanche anamnesi di contatto con gli animali. Durante il ricovero, la madre ha dato alla luce un bambino. Il figlio di 8 anni, che ha sintomi respiratori lievi, viene tenuto in isolamento in ospedale. Sono in corso ulteriori indagini su contatti stretti della famiglia, sul neonato e sugli operatori sanitari. Inoltre, due casi precedentemente confermati in laboratorio in Qatar sono morti il 15 e 21 Novembre 2013.

A livello globale, dal settembre 2012 ad oggi, l'OMS è stata informata di un totale di 163 casi confermati in laboratorio di infezione da MERS-CoV, tra cui 71 decessi.

Sulla base della situazione attuale e delle informazioni disponibili, l'OMS incoraggia tutti gli Stati membri a continuare la loro sorveglianza per le gravi infezioni respiratorie acute (SARI) e a rivedere attentamente eventuali casi insoliti.

Gli operatori sanitari sono invitati a mantenere alta la vigilanza. Recenti viaggiatori di ritorno dal Medio Oriente che sviluppano SARI dovrebbero essere testati per MERS-CoV come consigliato nelle raccomandazioni di sorveglianza attuali.

Pazienti diagnosticati e segnalati fino ad oggi hanno avuto malattie respiratorie come la loro malattia primaria. La diarrea è comunemente riportato fra i pazienti e gravi complicazioni includono insufficienza renale acuta e sindrome da *distress* respiratorio (ARDS) con shock. E' possibile che i pazienti gravemente immunocompromessi possono presentarsi con segni e sintomi atipici. Alle strutture sanitarie si ricorda l'importanza di attuazione sistematica di prevenzione delle infezioni e di controllo (IPC). Le strutture sanitarie che forniscono la cura per i pazienti con sospetta o confermata

con l'infezione MERS-CoV devono prendere misure adeguate per ridurre il rischio di trasmissione del virus ad altri pazienti, operatori sanitari e visitatori.

Tutti gli Stati membri dell'OMS sono esortati a valutare tempestivamente e notificare all'OMS ogni nuovo caso di infezione da MERS-CoV, insieme alle informazioni relative alle esposizioni potenziali che possono aver portato a infezioni e una descrizione del decorso clinico. Un'indagine sulla fonte di esposizione deve essere immediatamente iniziata per identificare la modalità di esposizione, in modo che l'ulteriore trasmissione del virus possa essere impedita.

Le persone ad alto rischio di grave malattia a causa di MERS-CoV devono evitare il contatto con gli animali, specie nelle zone dove il virus è riconosciuto per essere potenzialmente in circolazione.

Per il grande pubblico, quando si visita una fattoria o un fienile, devono essere rispettate misure igieniche generali, come ad esempio il lavaggio regolare delle mani prima e dopo aver toccato animali, evitando il contatto con animali malati e seguendo pratiche di igiene alimentare.

L'OMS non consiglia attualmente protezioni speciali nei confronti di questo fenomeno né attualmente raccomanda l'applicazione di eventuali restrizioni di viaggio o commerciali.

L'OMS ha convocato un Comitato di emergenza ai sensi del regolamento sanitario internazionale (RSI) per aggiornare il Direttore generale sullo stato della situazione attuale. Il Comitato di Emergenza, che comprende esperti internazionali provenienti da tutte le Regioni dell'OMS, ha convenuto all'unanimità che, con le informazioni ora disponibili e utilizzando un approccio di valutazione dei rischi, non ci sono attualmente le condizioni per dichiarare un'emergenza di sanità pubblica di rilevanza internazionale (USPPI).

Pandoravirus

La recente scoperta di una nuova classe di virus, i "Pandora-virus" (45)(54), testimonia come ci si debba aspettare continuamente delle novità in ambito biologico, data la estrema varietà presente in natura e la continua evoluzione dei microrganismi dovuta a mutazioni spontanee, favorita dal passaggio tra ospiti anche di specie diverse ma favorita anche ad esempio dalla radioattività sia naturale che indotta dall'intervento umano in ambito nucleare: molte mutazioni sono sfavorevoli alla vita, ma altre determinano l'insorgenza di caratteristiche nuove che consentono una selezione positiva per il nuovo microorganismo che si è formato. Questo naturalmente può rappresentare una nuova minaccia per l'uomo e una nuova possibile arma biologica per i terroristi.

2.2 Nuovi agenti batterici

"Batterio killer, oltre 2.000 casi in Europa. L'Oms: «Variante altamente tossica»; Le sequenze genetiche mostrano che si tratta di una forma mutante di *E. coli*."

"Germania, 11 morti per il batterio killer e la paura si diffonde anche in Europa (29 maggio 2011)".

Questi titoli delle agenzie di stampa dimostrano quanto possa fare presa un episodio limitato di infezioni, anche gravi, determinate da agenti biologici "nuovi" o mutati.

«Questo è un ceppo unico che non è mai stato isolato prima da pazienti e presenta diverse caratteristiche che lo rendono più virulento e capace di produrre maggiori tossine» ha spiegato Hilde Kruse, esperta di sicurezza alimentare all'Oms. Le sequenze genetiche preliminari mostrano che il ceppo è una forma mutante di due diversi batteri dell'*E. coli*, i cui geni letali spiegano perché l'epidemia scoppiata in Europa sia così estesa e pericolosa (10.a). Finora in Europa sono morte 18 persone (17 in Germania e una in Svezia) e oltre 2.000 si sono ammalate, comprese 470 che hanno sviluppato la rara sindrome emolitico-uremica, una particolare complicazione ai reni: oltre alla Germania e la Svezia sono state colpite Gran Bretagna, Olanda, Danimarca e Spagna. Nelle ultime ore è stato accertato un caso in Repubblica Ceca e si stanno facendo accertamenti su altri nove pazienti sospetti. Tutti i contagiati erano rientrati da viaggi in Germania. «Si potrebbe pensare che l'epidemia generata dal batterio dell'*E. coli* provenga da una fonte animale» ha aggiunto Hilde Kruse. «Molti animali - ha spiegato Kruse - sono spesso ospiti di vari tipi di batteri dell'*E. coli* che producono tossine». Sono diversi gli scienziati a sospettare che il batterio possa provenire da letame contaminato usato per fertilizzare i vegetali da cui è partita l'epidemia. In precedenza, i contagi dovuti al batterio hanno colpito soprattutto bambini e anziani, ma l'epidemia scoppiata in Europa ha interessato gli adulti in maniera sproporzionata, in particolar modo le donne. Non è ancora definitivamente chiaro se i nuovi ceppi di *E. coli* siano dovuti soltanto a mutazioni spontanee oppure possano derivare da esperimenti clandestini di biotecnologia (10.a).

2.3 Altri nuovi agenti come armi biologiche

Una possibile nuova minaccia biologica viene da agenti (potenzialmente utilizzabili come armi biologiche) come le tossine geneticamente modificate oppure da nuovi agenti protozoari, micotici e parassitari geneticamente modificati, oppure anche da agenti che causano malattie ad alta letalità, preesistenti ma riemergenti, come ad esempio la meningo encefalite letale da *Naegleria fowleri* (14). *Naegleria fowleri* è un protista, in una delle sue fasi esteriormente affine a un'ameba, che vive in acqua dolce a temperature variabili, incistandosi sotto i 10 °C e sviluppandosi al meglio in acque tiepide fino a 42 °C. Come tutti gli appartenenti al *phylum Percolozoa* ha alcune affinità esteriori con i flagellati, alternando alle fasi ameboidi fasi flagellate. Si tratta di un organismo a vita libera che occasionalmente può parassitare i vertebrati, principalmente mammiferi. Nell'uomo un'infezione da *N. fowleri* può causare una malattia estremamente grave – in altissima percentuale letale: la meningoencefalite amebica primaria (PAM o PAME), che colpisce il sistema nervoso centrale. La malattia ha un andamento rapido, che se non diagnosticata e curata celermente conduce alla morte nell'arco di una settimana. Quando l'uomo utilizza raccolte d'acqua in cui siano presenti le forme biflagellate, se l'acqua giunge accidentalmente all'interno delle cavità nasali, queste forme, seguendo un gradiente di temperatura a loro favorevole, possono penetrare attraverso la mucosa olfattiva, risalire lungo le fibre del nervo olfattivo in cavità cranica attraverso la lamina cribrosa dell'osso etmoide, fino ad arrivare al cervello attraverso i bulbi olfattivi. Qui, in condizioni ottimali di temperatura e di nutrienti, i parassiti si moltiplicano molto attivamente e rapidamente, distruggendo, nutrendosene dopo digestione enzimatica, il tessuto nervoso cerebrale. Le lesioni necrotico-emorragiche di questa malattia la rendono letale in una misura superiore al 90% dei casi. L'infezione umana viene contratta nuotando in fiumi o laghi, soprattutto quando la temperatura dell'acqua è relativamente elevata, e attraverso pratiche di lavaggio delle cavità nasali con acque infette a scopo igienico o rituale. Anche il nuoto in piscina costituisce un fattore di rischio, nel caso in cui le acque e i filtri della stessa non vengano puliti con accuratezza e regolarità. Fondamentale è, altresì, una adeguata clorazione dell'acqua (una concentrazione di cloro di 0,5 mg/l è, in genere, un presidio profilattico sufficiente). La meningoencefalite amebica primaria è caratterizzata da febbre, alterazione del sensorio, nausea, vomito, cefalea, e segni neurologici focali. Il quadro può evolvere rapidamente a coma e morte. La diagnosi si basa sull'isolamento dell'ameba dal liquido cefalorachidiano o spesso da materiale autoptico. Non esiste un protocollo terapeutico standard, sebbene alcuni farmaci sembrano avere buon effetto come l'amfotericina B, un antifungo attivo su *Naegleria fowleri*. Tuttavia i pazienti sopravvissuti sono in tutto meno di una decina. È da segnalare comunque che l'infezione da *Naegleria fowleri* sembra essere un evento relativamente raro. In Italia è stato finora segnalato un unico caso.

Tra le varie tossine (32)(47.a), la *tossina botulinica* (4) è nota da molto tempo sia come arma biologica e sia come una sostanza utilizzata con successo in molti campi della medicina da almeno 15 anni; ad esempio è in assoluto la più richiesta in campo estetico negli Stati Uniti. Dopo anni di incertezze legislative, la tossina botulinica (di tipo A) è stata impiegata anche in Italia. Essa è un farmaco ed il suo utilizzo per la terapia dell'iperidrosi e per la correzione delle rughe è un trattamento farmacologico a tutti gli effetti che deve essere effettuato da un medico specialista. In Italia è approvato solo per l'iperidrosi e per le rughe d'espressione, ma sotto la diretta responsabilità del medico può essere utilizzato anche in altre zone del corpo.

Alcuni scienziati del Dipartimento di Sanità Pubblica della California hanno di recente scoperto una nuova tossina botulinica, la cui sequenza del DNA, però, è stata secretata e non resa alla banche dati pubbliche. Il motivo? La tossina avrebbe un potenziale letale pericoloso per l'uomo, in quanto non c'è ancora un antidoto: lo spettro della guerra biologica ha spaventato gli stessi scienziati che si sono occupati della scoperta.

A pubblicare la notizia è stato il *Journal of Infectious Diseases* (Barash JR, Arnon SS. 2013) (4). E se il riserbo è assoluto per quanto riguarda le sequenze genetiche lo stesso non si può dire per le conseguenze disastrose che avrebbe la tossina qualora fosse assunta da un essere umano. Essa è infatti, in assoluto, la sostanza più tossica finora scoperta. Essendo una neurotossina, essa avrebbe il suo primo effetto nel bloccare i segnali che le cellule nervose tentano di inviare al cervello o ai muscoli, provocando una paralisi totale o parziale. Bastano meno di due miliardesimi di grammo per innescare la paralisi.

Infatti la malattia del botulismo consiste proprio nella progressiva paralisi dei muscoli. Tuttavia, i sieri anti-botulismo (attivi per le altre sette famiglie di botulinica esistenti al momento e consistenti di anticorpi monoclonali) per questo tipo di tossina non esistono.

Il team di scienziati, che ha scoperto la nuova tossina nelle feci di un bambino colpito da botulismo, ha testato gli anticorpi monoclonali su topi e conigli. Mentre per i sierotipi di tossine botuliniche A-G si è dovuto ricorrere, a seconda della gravità e della progressione della malattia, a più o meno siero. Per la nuova tossina, denominata H, si è notata l'inefficacia, anche ad alte dosi.

Ecco perché in attesa che venga elaborato un antidoto efficace, si preferisce tenere il segreto sul DNA. A raccomandare sicurezza sono anche gli esperti in bioterrorismo, contrari anche a pubblicazioni sull'H1N1, cioè come rendere l'aviazione mortale semplicemente con qualche operazione di laboratorio.

2.4 Teoria sperimentale di nuovi armi biologiche da interferenza elettromagnetica

Alcuni recenti studi di Luc Montagnier (nel 2008 premio Nobel per la medicina per la scoperta del virus dell'AIDS effettuata nel 1982) dimostrano come una sequenza genica, ad esempio di un virus, possa determinare un segnale elettromagnetico specifico in grado di trasferire l'informazione genetica a distanza, indipendentemente dalla presenza di altre molecole di acidi nucleici che facciano da primer per la trascrizione della sequenza di basi nucleotidiche (Montagnier L. *et al.*, 2009 e 2011) (35)(36)(37).

In sintesi il gruppo di studio di Luc Montagnier ha dimostrato che gli acidi nucleici a forte diluizione e sottoposti a campi elettromagnetici a bassa frequenza emettono onde elettromagnetiche in grado di fare da stampo dell'acido nucleico in assenza dello stesso.

Diamo qui di seguito una breve descrizione degli esperimenti del gruppo di Montagnier riportati nelle pubblicazioni su *Interdiscip. Sci. Comput. Life Sci.* 2009 e su *Journal of Physics* 2011 (Montagnier L. *et al.*).

Lo strumento utilizzato per individuare i segnali elettromagnetici comprende un solenoide (che cattura la componente magnetica delle onde prodotte dalla soluzione acquosa ultradiluita di DNA in una provetta di plastica) che converte i segnali in corrente elettrica. Tale corrente viene poi amplificata ed analizzata in un PC portatile con un software specifico:

1) vengono individuate onde elettromagnetiche a frequenza ultra bassa (ULF 500-3000 Hz) in talune diluizioni di filtrati (100 nm, 20 nm) provenienti da colture di microorganismi (virus, batteri) o dal plasma umano infettato dagli stessi agenti. I medesimi risultati sono ottenuti dai DNA estratti da essi.

2) I segnali elettromagnetici (EMS) non sono correlati linearmente con il numero iniziale delle cellule batteriche prima della loro filtrazione. In un esperimento è stato dimostrato che i EMS erano simili in una sospensione di cellule di *E. coli* compresa fra 10^9 e 10^{10} . Si tratta di un fenomeno assoluto.

3) I EMS sono osservati solamente in alcune ultra-diluizioni acquose dei filtrati. Per esempio, diluizioni da $10^{(alla-9)}$ a $10^{(alla-18)}$ in talune preparazioni di filtrati di *E. coli*.

4) Nel caso del *Mycoplasma pirum*, un gene isolato (adesina, precedentemente clonata e sequenziata) riusciva a generare i EMS. A mano a mano che il gene veniva clonato in due frammenti, ciascuno dei frammenti isolati era in grado di generare EMS, portando così a pensare che una breve sequenza di DNA fosse sufficiente a generare i segnali. In modo del tutto simile, si è

dimostrato che una corta sequenza di DNA del virus HIV (104 paia di basi) è sufficiente a produrre gli EMS.

5) Alcuni batteri non producono EMS: è il caso dei batteri probiotici come il *Lactobacillus* e di alcune forme di *E. coli* utilizzate come vettore di clonazione.

6) Sono stati estesi questi studi ai virus, sebbene non si sia proceduto all'esame di tutte le famiglie virali. Sono stati individuati EMS simili provenienti da alcuni retrovirus esogeni (HIV, FeLV), virus dell'epatite (HBV, HCV) e virus dell'influenza A (colture *in vitro*). Generalmente, i segnali elettromagnetici (EMS) sono prodotti da filtrati 20 nm di sospensioni virali o provenienti dal DNA estratto: la questione resta aperta per i virus RNA (HCV, influenza), ossia se l'RNA delle particelle virali mature sia una sorgente di EMS o meno. Nel caso dell'HIV, i EMS non sono prodotti dall'RNA o da particelle virali, ma piuttosto dal DNA provirale presente nelle cellule infette.

Nel caso dei batteri, i segnali elettromagnetici (EMS) sono prodotti da filtrati 100 nm e non da quelli 20 nm, il che significa che la dimensione delle strutture che generano i EMS è compresa tra 20 e 100 nm: si tratta dunque di "nanostrutture", qualsiasi sia la loro natura.

Le seguenti osservazioni fanno presupporre che tali nanostrutture siano fatte d'acqua:

1. sono stati utilizzati campioni d'acqua altamente purificata, sebbene non si possa escludere la presenza di tracce di impurità.

2. la produzione di EMS da parte delle nanostrutture è resistente a: trattamento con RNAsi, DNAasi (che distrugge il DNA che genera i EMS), proteasi (proteinasasi K), detergente (SDS).

3. Inoltre, essi sono sensibili al calore (> 70°C) e al gelo (80°C);

Luc Montagnier e il suo gruppo di ricerca ovviamente si sono posti il quesito riguardo quali teorie possano spiegare queste osservazioni sperimentali: per prima cosa l'organizzazione strutturale atomico-molecolare e quantistica dell'acqua può spiegare quasi tutto. Da quando è stata scoperta la struttura a doppia elica del DNA è risaputo che un gran numero di molecole d'acqua sono strettamente legate alla doppia elica e contribuiscono alla sua stabilità. L'interazione delle molecole d'acqua attraverso legami idrogeno è diversa per ciascuna base.

Secondariamente, numerosi studi di fisica indicano che le molecole d'acqua possono formare aggregati o polimeri attraverso legami Idrogeno. Si tratta di strutture piuttosto labili. Recentemente Emilio del Giudice e il suo gruppo di lavoro hanno mostrato e proposto come l'acqua possa essere organizzata in reti di Domini di Coerenza che coinvolgono milioni di molecole d'acqua che hanno la dimensione di nanostrutture (27).

Pertanto si può ipotizzare che queste nanostrutture possano auto mantenersi con le onde elettromagnetiche che emettono, e che possano conservare fedelmente l'informazione genetica del DNA.

Una serie di esperimenti dello stesso gruppo di lavoro sono stati fatti allo scopo di verificare queste ipotesi: è stato utilizzato, come fonte di DNA, un frammento di DNA di HIV preso dalla ripetizione terminale lunga (LTR).

Questo frammento è stato amplificato da PCR (487 paia di basi) e *nested* PCR (104 paia di basi) che utilizzano *primer* specifici. Dapprima si preparano diluizioni di DNA in cui si individua la produzione di EMS in ambiente con sottofondo elettromagnetico.

Si posiziona una delle diluizioni positive (ad esempio 10⁻⁶) in un recipiente protetto da uno strato di metallo spesso 1 mm (una lega in grado di assorbire onde ultrabasse). In prossimità si pone un'altra provetta contenente acqua pura. Intorno ad essi si colloca un solenoide di rame, ricevente corrente di bassa intensità, oscillante intorno a 7 Hz, prodotta da un generatore esterno. Il campo magnetico prodotto viene mantenuto per 18 ore a temperatura ambiente. Il contenuto di acqua di ciascuna provetta è filtrato attraverso filtri di 450 nm e 20 nm e diluito da 10⁻² a 10⁻¹⁵. Gli EMS provenienti da ciascuna delle due provette vengono quindi registrati e così si dimostra che anche la provetta contenente acqua emette EMS, alle diluizioni di quelle che generano EMS nella provetta del DNA originale.

Questo risultato dimostra che si è ottenuta, con un'eccitazione di 7 Hz, la trasmissione, attraverso onde in acqua pura, di nanostrutture inizialmente originate dal DNA.

Le seguenti variabili sopprimono la trasmissione di EMS nella provetta d'acqua:

- Tempo d'esposizione delle due provette < 16-18 ore
- Assenza di bobina
- Generatore di campo magnetico spento
- Frequenza di eccitazione < 7 Hz.
- Assenza di DNA nella provetta 1.

Si è poi intrapresa la fase più critica: esaminare la specificità delle nanostrutture d'acqua indotte ricreando, a partire da esse, la sequenza di DNA.

A tal scopo sono stati aggiunti alla provetta contenente acqua e sottoposta a segnale elettromagnetico (EMS) tutti i componenti per sintetizzare il DNA attraverso reazione a catena della polimerasi (nucleotidi, polimerasi).

L'amplificazione è stata condotta in condizioni classiche (35 cicli) in un termociclatore. Il DNA prodotto è stato poi sottoposto ad elettroforesi su gel di agarosio. Difatti, è stata individuata una banda di DNA della grandezza che si riteneva avesse il frammento LTR originario.

Si è ulteriormente verificato che questo DNA avesse una sequenza identica o prossima alla sequenza di DNA originaria del LTR.

Di fatto era identica al 98% (2 nucleotidi diversi su 104). E' stato anche verificato che questo esperimento è altamente riproducibile (12 volte su 12); è stato anche ripetuto con un'altra sequenza di DNA proveniente da un batterio, *Borrelia burgdorferi*, agente causale della malattia di Lyme. Ciò mostra chiaramente che le nanostrutture d'acqua e la loro risonanza elettromagnetica possono ripetere fedelmente le informazioni del DNA.

Questi elementi forniscono supporto ad una spiegazione provocatoria dell' esperimento di filtraggio del *Mycoplasma pirum* : le nanostrutture indotte dal DNA di *M. pirum* nell'acqua filtrata rappresentano differenti segmenti del suo DNA genomico. Ogni nanostruttura, quando entra in contatto con i linfociti umani, è retrotrascritta nel DNA corrispondente da alcune polimerasi del DNA cellulare. Pertanto vi è una certa probabilità (anche molto bassa) che ciascun pezzo di DNA si ricombini con altri all'interno della stessa cellula al fine di ricostruire l'intero genoma del DNA.

Dobbiamo supporre che in presenza di cellule eucariote la sintesi dei componenti il micoplasma (lipidi di membrana, ribosomi) possa essere istruita dal DNA del micoplasma.

Un'unica cellula di micoplasma è, quindi, sufficiente a generare l'infezione totale dei linfociti.

Tutte le fasi di questi esperimenti possono essere analizzate, verificate e riprodotte.

Ecco un sunto delle condizioni tecniche necessarie affinché si verifichi la generazione di segnali elettromagnetici (EMS):

- Filtrazione: 450/100 nm per il DNA batterico; 450/20 nm per il DNA virale
- Alta diluizione acquosa
- Agitazione meccanica (Vortex) eseguita per ciascuna diluizione
- Eccitazione per mezzo di un sottofondo elettromagnetico ELF (*Extremely Low Frequency*), a partire da una frequenza molto bassa di 7 Hz (impedita dall'assorbimento *mu metal*).

Si tratta dunque di un fenomeno di risonanza. La stimolazione da parte del sottofondo elettromagnetico di frequenza molto bassa è essenziale. Il sottofondo può essere prodotto sia da fonti naturali – le risonanze di Schumann iniziano a 7.83 Hz – sia da attività umane – la principale delle quali è rappresentata dall'energia elettrica (50-60 Hz o 16 2/3).

Il segnale elettromagnetico (EMS) catturato è stato poi trasferito via internet ad un altro laboratorio dove, in sintesi, in un'altra provetta contenente solo acqua, basi nucleotidiche isolate e polimerasi, sottoposta al segnale elettromagnetico trasmesso, si è ricostituita la sequenza di acido nucleico originale in assenza di primer.

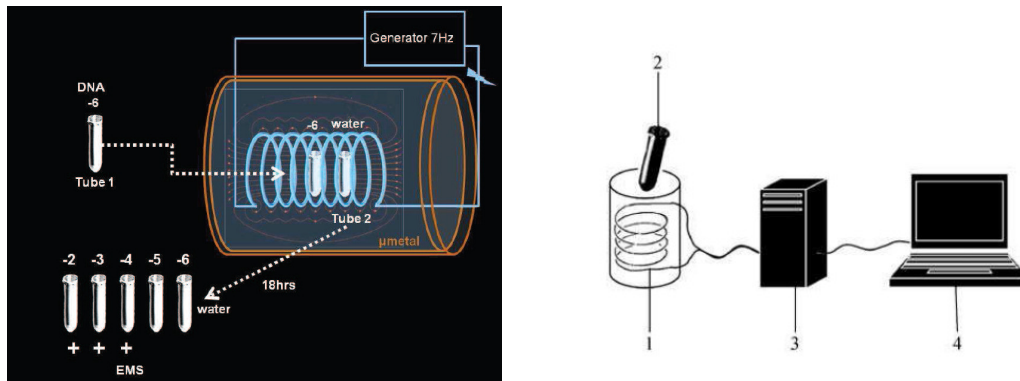


Fig.4 Transmission of DNA genetic information into water through electromagnetic waves. (Montagnier L. *et al.* 2009).

Questi esperimenti, sebbene solo preliminari, aprono prospettive "dual use" nuove, inaspettate e forse impensabili, sia dal punto di vista diagnostico e sia dal punto di vista di possibili nuove modalità di "contagio" indiretto, mediato da segnali elettromagnetici.

3. BIOTECNOLOGIE E MINACCIA BIOLOGICA

La minaccia biologica (Agarwal *et al.*, 2004; Smithson *et al.*, 2000) nasce dalla diffusione nell'ambiente di agenti biologici patogeni con conseguente induzione di uno stato di malattia infettiva o di intossicazione nei soggetti colpiti.

Tale minaccia può originarsi dai seguenti principali eventi:

1. la diffusione naturale della malattia dovuta a cause indipendenti dalla volontà dell'uomo;
2. la diffusione accidentale della malattia dovuta a cause indipendenti dalla volontà dell'uomo ma in cui l'uomo ha delle responsabilità;
3. la disseminazione intenzionale nell'ambiente da parte dell'uomo con conseguente eventuale ulteriore diffusione.

3.1 Biotecnologie genetiche ed epigenetiche

Sviluppo delle biotecnologie: nonostante l'umanità abbia agito da secoli sui genomi delle piante e degli animali senza averne piena consapevolezza, la scoperta della struttura del DNA nel 1953, la comprensione dei meccanismi che sono alla base del trasferimento di materiale genetico, lo sviluppo della biotecnologia molecolare e la realizzazione di processi fondamentali quali ad esempio la reazione a catena della polimerasi, il clonaggio genico e le tecniche di mutazione, hanno portato alla capacità di manipolare il DNA e il patrimonio genetico in modo sempre più efficace allo scopo di ottenere organismi geneticamente modificati che esprimano dei caratteri, non necessariamente fenotipici, di interesse sia civile che militare e con possibilità di applicazioni "duali". Questa nuova capacità ha portato ad un cambio di prospettiva nei programmi di ricerca e studio: infatti mentre prima dell'avvento delle biotecnologie si cercava di studiare i caratteri di un microrganismo naturalmente presente nell'ambiente, tentando di capire come sfruttarli per varie applicazioni, ora si pensa a quali caratteristiche si vorrebbero conferire al microrganismo e al modo migliore e più efficiente per trasmetterglielo. In altre parole, la fase di studio e di programmazione "genetica" sono ora propedeutiche alla fase sperimentale (10)(41)(53).

3.2 Biotecnologie e bioterrorismo

3.2.1 Biotecnologie nella produzione di nuove armi biologiche

La scoperta della molecola del DNA (Acido Desossiribonucleico) quale fattore responsabile delle informazioni genetiche e quindi dei caratteri degli organismi viventi e dei virus, ha aperto nuove frontiere allo studio della biologia ed alla sua applicazione in campo pacifico e bellico.

La biologia molecolare è quella scienza che studia le caratteristiche degli organismi indagando sulla struttura e la funzione degli acidi nucleici (DNA ed RNA), servendosi di tecniche biochimiche, biologiche, biofisiche e genetiche.

Successivamente, come branca specializzata della biologia molecolare, nacque l'ingegneria genetica che studia la possibilità di costruire nuove molecole di DNA per conferire nuovi caratteri agli organismi così modificati.

Queste e altre nuove biotecnologie hanno rivoluzionato la concezione di arma biologica: non più arma costituita da agenti biologici "naturali" ma aggressivi biologici progettati e costruiti secondo le esigenze operative. Le attuali conoscenze tecnico-scientifiche, già impiegate nel campo biomedico, agronomico e veterinario, potrebbero essere impiegate a scopo bellico per aumentare la virulenza di agenti patogeni già naturalmente presenti in ambiente o rendere patogeni agenti biologici normalmente innocui.

Molte possono essere le caratteristiche "utili" da conferire a ipotetici, aggressivi biologici: la resistenza ai farmaci, l'insensibilità ai tradizionali vaccini e ai normali fattori immunologici, la possibilità di influire sulla persistenza nell'ambiente naturale e all'azione di sostanze bonificanti, la produzione in grandi quantità di tossine già conosciute o di nuova costituzione.

E' ipotizzabile, inoltre, l'ottenimento di aggressivi biologici con un potere patogeno così altamente specifico da poter colpire esclusivamente una determinata razza all'interno di una stessa specie (10)(53).

3.2.2 Biotecnologie e contromisure alla minaccia biologica

Le nuove conoscenze di biologia molecolare e le innovative tecniche di ingegneria genetica non hanno comportato solamente un aumento della minaccia dell'arma biologica; esse sono di grandissimo aiuto per sviluppare sistemi utili per la rivelazione e protezione, elementi indispensabili per attuare una efficace difesa biologica (8)(10)(53).

Ad esempio molti sensori biologici funzionano con la tecnica della PCR – (Reazione a Catena della Polimerasi, Polimerase Chain Reaction). Questa tecnica permette di amplificare un tratto di DNA (acido desossiribonucleico) copiandolo un numero considerevole di volte, grazie all'aggiunta, nella soluzione, di oligonucleotidi che riescono ad unirsi tra loro sullo stampo del DNA originale: il raffronto con i dati disponibili su database permette un rapido riconoscimento di eventuali agenti di natura biologica. In ambito nazionale è molto diffuso il Rapid-PCR costituito da un sistema di amplificazione, quantificazione e analisi del DNA tramite il monitoraggio della fluorescenza; il sistema possiede al suo interno una "libreria genomica" in cui sono presenti le caratteristiche molecolari e genetiche dei più comuni aggressivi biologici: questo permette la comparazione automatica, attraverso un opportuno software, del DNA prelevato con quello presente nella libreria nell'arco di circa 40 minuti.

Molti sono i centri di ricerca dove sono in corso studi per l'utilizzazione delle biotecnologie nell'ambito delle contromisure alla minaccia biologica, sempre varia e mutevole.

Ad esempio presso il Centro studi e ricerche della sanità militare sono in corso vari progetti di ricerca in materia di contromisure alla minaccia biologica:

1. database verso agenti B (*european defence agency* 0060);
2. istituzione della Rete Europea dei Laboratori di Biodifesa in collaborazione con altri 10 Paesi Europei in ambito "*european defence agency*" (Italia nazione leader) per disporre di uno strumento di controllo e verifica della convenzione del 1972 sul disarmo biologico;
3. ricerca di nuovi inibitori della tossina botulinica in collaborazione con l'Università di Padova (NIB);
4. sistemi automatici per la diagnosi del *Bacillus Anthracis*;
5. epidemiologia molecolare dell'antrace in Italia: analisi dei *single nucleotide repeats* (Istituto zooprofilattico di Foggia);
6. ultrasequenziamento e metagenomica per attribuzione di colpa in controversie internazionali sul rilascio intenzionale di armi biologiche.

4. CONCLUSIONI

Informazioni sulla fabbricazione di armi biologiche sono ampiamente diffuse su Internet e le informazioni scientifiche di base sono alla portata di molti ricercatori presso i laboratori biologici di tutto il mondo. Purtroppo sembra dunque probabile che in un futuro, anche prossimo, veleni e agenti biologici già noti o anche nuovi per modificazioni genetiche spontanee o indotte in laboratorio potranno essere utilizzati come armi biologiche da terroristi o anche da stati che non hanno aderito alle convenzioni internazionali per l'eliminazione delle armi chimiche e biologiche (M.M.W.R., 2000; O.M.S., 2004).

Mentre per gli agenti biologici già noti le contromisure a livello locale, nazionale ed internazionale sono già ad un discreto stadio di codificazione e diffusione globale nell'ambito del contrasto alle armi di distruzione di massa ed alla loro progressiva riduzione ed eliminazione in tutto il mondo, viceversa per gli agenti biologici nuovi ottenuti in laboratorio mediante l'uso di biotecnologie o derivati spontaneamente da agenti biologici preesistenti (Bell *et al.*, 2009; Korevaar & Visser, 2013) le nuove minacce e le nuove sfide da essi derivanti sono reali e di dimensioni solo in parte prevedibili e trovano il sistema di risposta della comunità internazionale particolarmente vulnerabile e da implementare ad ogni livello (Cohen *et al.*, 2001).

L'uso "duale" delle biotecnologie e della ricerca biotecnologica in ambito civile e militare (Selgelid, 2009) pone da sempre il dilemma etico fondamentale (Bhargava, 2003) che ogni scienziato e ogni operatore tecnico si pone e cioè se le proprie conoscenze ed il progresso delle stesse possa dar luogo ad informazioni e capacità che nelle mani sbagliate come quelle dei terroristi possono causare l'esatto contrario di ciò per cui erano state concepite: non progresso, benessere, pace, ma disordini, terrore, violenza, danni, morte e distruzione.

Luc Montagnier e il suo gruppo di studio (Montagnier, Lavallée *et al.*, 2009; Montagnier, Chenal *et al.*, 2009; Montagnier *et al.*, 2011), al fine di sconfiggere ed eradicare definitivamente alcune malattie infettive, stanno cercando di scoprire come il virus dell'AIDS (ma anche altri patogeni) riescano ad annidarsi in "santuari cellulari" irraggiungibili dalle terapie e da lì contagiare altre cellule vicine tramite segnali elettromagnetici emessi dal DNA in particolari condizioni e che fanno da "stampo" per la replicazione a distanza. Ma se i loro studi sperimentali e preliminari conducessero, come sembra, alla possibilità di trasmettere una infezione virale tramite segnali elettromagnetici, per esempio semplicemente appoggiando un telefono cellulare all'orecchio, allora sarebbe bene che loro facessero attenzione a non divulgare completamente tutti i dettagli delle loro scoperte e delle loro metodiche, che in mano a terroristi senza scrupoli potrebbero diventare delle armi biologiche dirompenti, a livello planetario.

La minaccia biologica e la lotta alle malattie infettive che ogni anno nel mondo mietono decine di milioni di vittime, specialmente nei paesi in via di sviluppo, costituiscono un forte stimolo per la ricerca biotecnologica, che può contare su finanziamenti nazionali ed internazionali sia statali che di fondazioni private. Ad esempio la Gates Foundation con sede a Seattle (nello stato di Washington, pochi chilometri a sud del Canada e dalla costa dell'oceano pacifico) ha finanziato progetti di ricerca contro le malattie infettive con circa 6 miliardi di dollari in otto anni, nell'ambito delle tematiche che sono state individuate come "grandi sfide" a livello globale, tra le quali lo sviluppo di vaccini efficaci e che non richiedono refrigerazione, l'inibizione della capacità di alcuni insetti di veicolare infezioni, la ricerca di terapie per le infezioni latenti, la creazione di nuovi set diagnostico-terapeutici affidabili da mettere a disposizione per i paesi carenti di strutture sanitarie, la lotta contro malattie molto diffuse come malaria, tubercolosi, AIDS, ma anche contro malattie tropicali neglette (Chen, 2006).

Le biotecnologie e le continue scoperte scientifiche rendono possibili scenari inaspettati (come ad esempio nuove modalità di contagio attraverso interferenza elettromagnetica oppure pandemie ad alta letalità da microrganismi geneticamente modificati), ma fortunatamente gli stessi progressi della conoscenza biotecnologica che possono essere usati per produrre nuove armi biologiche si possono utilizzare anche per realizzare nuove contromisure, sia strettamente tecniche come farmaci e vaccini (D'Agostino & Martin, 2009; França *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2008; McLain *et al.*, 2012; Moss, 2011) e sia strutturali (Chen, 2006; Pedraza, 2012), le quali comunque vanno integrate in sistemi organizzativi complessi (O.M.S., 2004; STAN.AG.2873, 2007) a livello locale, nazionale ed internazionale, che non possono prescindere da una adeguata formazione specifica dei quadri ai vari livelli, che non può che essere effettuata se non in ambito universitario integrato ed internazionale.

5. APPENDICE

AGENTI BIOLOGICI di CATEGORIA "A" (ALTA PRIORITÀ)

(con modifiche, da un documento del MINISTERO DELLA SALUTE, Direzione Generale della Prevenzione, Ufficio

III: Malattie infettive e profilassi internazionale - Osservatorio Epidemiologico Nazionale)

1. *Variola major* (vaiolo)
2. *Bacillus anthracis* (antrace o carbonchio)
3. *Yersinia pestis* (peste)
4. Tossina di *Cl. botulinum* (botulismo)
5. Virus noti (Ebola, Marburg, Lassa, Febbri emorragiche sudamericane, etc.)
6. Virus geneticamente modificati mediante biotecnologie
7. Altri agenti patogeni infettivi e/o diffusivi geneticamente modificati, spontaneamente e/o mediante biotecnologie
8. Tossine modificate e altri nuovi agenti utilizzabili come armi biologiche

Microrganismi e/o tossine che possono rappresentare un rischio per la sicurezza nazionale perché:

- possono essere disseminati agevolmente
- causano alta morbosità e mortalità, con potenziale grave impatto sulla sanità pubblica
- possono provocare panico e perturbamento sociale (utilizzabili a fini terroristici)
- richiedono azioni speciali per la preparazione della risposta della sanità pubblica

1. VARIOLA MAJOR (USATO A SCOPO BELLICO O TERRORISTICO)

CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE

Definizione *Variola major* è virus a DNA, patogeno soltanto per l'uomo, altamente diffusibile.

Prima dell'eradicazione della malattia (dichiarazione OMS nel 1980. L'ultimo caso di vaiolo naturale fu registrato nell'ottobre del 1977: il somalo Ali Maow Maalin), era responsabile di altissima morbosità e mortalità, con tasso di attacco tra popolazioni non vaccinate di circa il 50%

Mezzi di possibile diffusione

- Per disseminazione di virus ad opera di velivoli, con formazione di aerosol incolore, inodore e assolutamente invisibile;
- per contaminazione di materiali ed oggetti di uso comune e di diversa natura (es. carta, stoffe, pellami, oggetti di uso comune, etc- trasmissione indiretta)

Resistenza nell'ambiente

- Il virus del vaiolo è stabile se liofilizzato, congelato, o semplicemente conservato in glicerina.
- Nelle croste il virus del vaiolo è stabile, potendo persistere per 3 settimane a 35°C con umidità relativa del 65%; a 26°C resiste per 8 settimane e per 12 settimane in ambiente molto secco (umidità relativa < 10%).
- Viene inattivato dal riscaldamento a 55° C per 30 minuti.

Poiché il virus vaccinico esposto ai raggi ultravioletti viene inattivato in 24 ore (se non protetto da materiale organico), si ritiene che *Variola major* si comporti nello stesso modo.

Fonti di contagio

- Il contagio interumano avviene mediante contatti stretti con secrezioni respiratorie o con lesioni cutanee o mucose di persone con vaiolo conclamato o in fase immediatamente pre-eruttiva.
- trasmissione semidiretta mediante materiali contaminati da poco tempo.

· anche se il virus rimane relativamente stabile nel materiale crostoso, studi condotti durante le attività di eradicazione della malattia sembrerebbero smentire la possibilità di infezione attraverso tale fonte, se non a distanza di breve tempo.

Mezzi di bonifica e smaltimento dei materiali contaminati

I materiali contaminati da secrezioni e fluidi biologici di persone infette vanno inceneriti o autoclavati a temperature di 120°C; è possibile impiegare soluzioni di ipoclorito al 10% di cloro disponibile (10.000 ppm) o disinfettanti a base di ammonio quaternario, oppure altre soluzioni disinfettanti: formaldeide al 4% (formalina al 10%) oppure glutaraldeide al 4% (ph 8-8,5).

Trasporto dei campioni biologici

I campioni devono essere confezionati secondo il sistema a 3 involucri:

1. il flacone contenente il materiale infetto o potenzialmente infetto, di materiale resistente, con etichetta impermeabile, deve essere avvolto in materiale assorbente
2. il contenitore secondario deve contenere il flacone; deve essere di materiale impermeabile e a tenuta stagna.
3. l'involucro esterno, contenente il contenitore secondario, deve essere adatto al trasporto ed in grado di proteggere il materiale da eventuali danneggiamenti; deve contenere, inoltre, i dati identificativi del campione

VARIOLA MAJOR: CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE

Vie di trasmissione

- via aerea
- contatto diretto con materiali contaminati di recente

Periodo di incubazione

Da 7 a 17 giorni, solitamente 10-14 giorni; comunemente 10-12 giorni per la comparsa dei primi sintomi, poi altri 2-4 giorni per la comparsa dell'eruzione.

Periodo di contagiosità

Il paziente è contagioso dalla comparsa delle prime lesioni alla caduta di tutte le croste; la contagiosità è massima nella prima settimana di malattia a causa dell'elevata concentrazione di virus nella saliva

Caratteristiche cliniche

All'esordio sintomi aspecifici di tipo simil-influenzale: febbre, malessere generale, prostrazione, dolori ossei ed articolari, cui subentra, nel giro di 2-4 giorni un'eruzione che riguarda mucose e cute, con progressione in stadi successivi di macule, papule, pustole, croste e con possibilità di ondate successive. Nelle zone a loro tempo endemiche venivano descritte forme di vaiolo maligno e di vaiolo emorragico, così come forme di vaiolo attenuato "*senza esantema*".

La **letalità** del vaiolo maggiore era del 20-40%; quella del vaiolo minore, o *alastrim*, causato dal virus *variola minor* (forma clinica simile ma più attenuata e decorso benigno) era inferiore all'1%.

Metodi di controllo: Vaccinazione.

La vaccinazione antivaiolosa è stata sospesa in Italia nel 1977 e definitivamente abrogata con una legge del 1981. Il vaccino antivaioloso attualmente non viene prodotto in Italia.

Diagnostica

- Isolamento del virus vaioloso
- dimostrazione degli antigeni virali in essudati o materiali crostosi mediante fissazione del complemento, immunofluorescenza, immunoprecipitazione, PCR
- test sierologici per la determinazione di anticorpi specifici

Gli esami di laboratorio vanno eseguiti in strutture dotate di sistemi di alto isolamento (livello di sicurezza BSL 4).

Provvedimenti nei confronti del malato

- Isolamento stretto in strutture dotate di pressione negativa
- disinfezione continua di escreti e fluidi biologici e di tutti i materiali che sono stati a contatto con il paziente, inclusi strumenti e materiale di laboratorio, con utilizzazione di soluzioni di ipoclorito di al 10% oppure di fenolo allo 0,5%, oppure di ammonio quaternario, oppure di formalina, oppure trattamento in autoclave, oppure termodistruzione
- disinfezione terminale con soluzioni di ipoclorito o di fenolo e con formaldeide; le superfici dure vanno spruzzate con disinfettante (ammonio quaternario, fenolo, formalina, cloro) da lasciare agire per almeno 4 ore prima del lavaggio con acqua; disinfezione gassosa con formalina o con ossido di etilene per 6 ore

Trasporto ed evacuazione dei pazienti

Il trasporto dei pazienti dovrà essere preferibilmente effettuato per mezzo di barelle-isolatori depressurizzate, dotate di filtri HEPA (*High Efficiency Particulate Air*).

In caso di mancanza di tali dispositivi di trasporto, le parti del veicolo o dell'aeromobile maggiormente esposte a contatto con il paziente ed i suoi escreti, dovranno essere rivestite di fogli di plastica, al fine di facilitare le successive operazioni di pulizia e disinfezione.

Dopo il trasporto, i mezzi utilizzati dovranno essere puliti, mediante sfregamento con soluzione di ipoclorito o, preferibilmente, con soluzioni di fenolo, risciacquandole dopo un contatto di almeno 30 minuti; si procederà successivamente a disinfezione gassosa con vapori di formaldeide. La disinfezione con formaldeide è altamente sconsigliata nel caso di aeromobili, per il rischio di reazioni chimiche con la strumentazione di bordo.

Provvedimenti nei confronti degli esposti e/o dei contatti

- Ricerca ed identificazione di possibili contatti e fonti di infezione
- stretta sorveglianza degli esposti e dei contatti dei casi clinici per almeno 17 giorni (dopo l'ultimo contatto con casi accertati): misurazione di temperatura due volte al giorno, isolamento immediato al primo sintomo sospetto.

A causa della mancata disponibilità di vaccino non è più possibile eseguire la profilassi vaccinale pre e/o post-esposizione

Provvedimenti nei confronti del personale di assistenza

- Mezzi di protezione: utilizzazione, in tutte le fasi dell'assistenza al malato, compresa l'esecuzione degli esami di laboratorio, di indumenti e mezzi di protezione individuale (maschere, doppio paio di guanti, occhiali, soprascarpe), possibilmente monouso
- Procedure per la rimozione degli indumenti protettivi: nell'anticamera della zona contaminata sciacquare le mani ancora guantate con soluzione di ipoclorito di Na;
 - rimuovere il camice, il copricapo, le soprascarpe e riporli in un sacco di plastica; la casacca o la tuta, il primo paio di guanti e le soprascarpe, andranno rimossi ciascuno con unico movimento, ripiegandoli dall'interno verso l'esterno.
 - indossare quindi un paio di guanti puliti e riporre gli indumenti protettivi nel sacco di plastica;
 - togliere l'eventuale respiratore, tamponarlo con una spugna o un panno imbevuto in una soluzione di ipoclorito di Na e riporlo nel proprio contenitore;
 - rimuovere il secondo paio di guanti e metterli nel sacco insieme agli altri indumenti, e sigillarlo;
 - lavare le mani, spostarsi verso l'area pulita dell'anticamera e porre il sacco di plastica in un altro sacco (tecnica doppio sacco), sulla cui etichetta andrà indicata la destinazione (autoclave, inceneritore, laboratorio)

Terapia

La terapia è di sostegno, con impiego di antibiotici per prevenire superinfezioni batteriche; non esistono dati che possano confermare l'efficacia terapeutica dei farmaci antivirali di nuova generazione, ed i rapporti su possibili benefici

derivanti dall'impiego di tiosemicarbamazone, adenina arabinoside ed arabinoside citosina, risalenti ai primi anni '60, non sono stati successivamente confermati. L'eradicazione della malattia naturale rende di fatto impossibile la produzione di immunoglobuline iperimmuni.

Al bisogno intubazione, tracheotomia, supporto ventilatorio, sostegno cardiovascolare

2. BACILLUS ANTHRACIS (USATO A SCOPO BELLICO O TERRORISTICO)

CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE

Definizione *B. anthracis* è un germe gram positivo, capsulato, **sporigeno**, estremamente resistente in forma sporale all'azione di disinfettanti chimici e fisici; La germinazione avviene a temperatura corporea

Mezzi di possibile diffusione

- per disseminazione ad opera di velivoli di grandi quantità di spore, con formazione di aerosol incolore, inodore e assolutamente invisibile;
- per impregnazione di materiali ed oggetti di uso comune e di diversa natura (es. carta da lettera, pacchi, stoffe, pellami, etc.) sotto forma di leggera polverina

Resistenza nell'ambiente

- Le spore sono resistenti all'azione degli ultravioletti e, se presenti nel terreno, possono rimanere vitali per decenni; nell'acqua contaminata possono resistere a lungo così come in quella pura; le spore sono distrutte in 4-6 giorni alla temperatura di 72-77°C, in 3 ore mediante riscaldamento a secco a 120-140°C e in 5 minuti in autoclave a 121°C (purché non protette da materiale organico).
- Le forme vegetative sono termolabili e sensibili all'azione dei comuni disinfettanti; vengono distrutte in 10-15 minuti mediante riscaldamento a 55-58°C; sono inattivate da esposizione a raggi ultravioletti in 6-7 ore

Fonti di contagio

- Aria, terriccio, materiali di diversa natura contaminati da spore.
- Animali infetti e loro prodotti.
- Il contagio interumano è eccezionale; la trasmissione è semidiretta ed avviene per contatto con materiali biologici infetti.

Mezzi di bonifica e smaltimento dei materiali contaminati

- I materiali contaminati dovrebbero essere inceneriti o autoclavati a temperature di 121°C per 45 minuti oppure immersi in soluzione di formaldeide al 4% (formalina al 10%) per più di 12 ore, come alternativa, assicurando la completa penetrazione della soluzione; nel caso di disinfezione continua al letto del malato può essere impiegata una soluzione di ipoclorito al 10% di cloro disponibile (10.000 ppm)
- Le superfici contaminate (stalle, stanze, veicoli) vanno decontaminate con procedura a 3 stadi
 1. disinfezione preliminare: formaldeide al 10% (formalina circa 30%) oppure glutaraldeide al 4% (ph 8-8,5) in ragione di 1 –1,5 litro/mq, per un tempo di esposizione di 2 ore
 2. pulizia: lavaggio e strofinamento con abbondante acqua calda e asciugatura delle superfici; evitare l'uso di apparecchi pulitori a pressione per la possibile formazione di aerosol infetti
 3. disinfezione finale: formaldeide al 10% (formalina circa 30%) oppure glutaraldeide al 4% (ph 8-8,5) oppure perossido di idrogeno al 3% oppure acido peracetico al 1%, in ragione di 0,4 litri/ mq, per un tempo di esposizione di 2 ore (perossido e acido peracetico sono da evitare se presente sangue)

Trasporto dei campioni biologici

I campioni devono essere confezionati secondo il sistema a 3 involucri:

1. il flacone contenente il materiale infetto o potenzialmente infetto, di materiale resistente, con etichetta impermeabile, deve essere avvolto in materiale assorbente
2. il contenitore secondario deve contenere il flacone; deve essere di materiale impermeabile e a tenuta stagna
3. l'involucro esterno, contenente il contenitore secondario, deve essere adatto al trasporto ed in grado di proteggere il materiale da eventuali danneggiamenti; deve contenere, inoltre, i dati identificativi del campione

BACILLUS ANTHRACIS: CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE

Vie di trasmissione Via aerea. Via cutanea. Per ingestione

Periodo di incubazione Da poche ore a 7 giorni; la maggior parte di casi si verifica entro 48 ore dall'esposizione; sono stati anche osservati casi a distanza di settimane.

Periodo di contagiosità: praticamente inesistente il contagio interumano. Il paziente è contagioso nella fase conclamata tramite fluidi biologici contenenti bacilli e/o spore che contaminano l'ambiente.

Caratteristiche cliniche Le manifestazioni cliniche dipendono dalla via di ingresso

carbuncolo cutaneo: lesione cutanea che, nel giro di 2-6 giorni passa dallo stato di papula a quello di escara necrotica

carbuncolo da inalazione: breve periodo prodromico di tipo similinfluenzale seguito da dispnea ed ipossia con segni radiologici di slargamento dell'ombra mediastinica

carbuncolo gastrointestinale: dolori addominali e diarrea profusa, a volte sanguinolenta, seguiti da febbre e segni di setticemia

carbuncolo orofaringeo, lesioni del cavo oro-faringeo, accompagnati da linfo-adenopatia cervicale, edema del collo, febbre

La **letalità** è varia a seconda delle forme ed oscilla, nei casi non trattati, dal 5 al 90%

Metodi di controllo: Vaccinazione.

In Italia non è disponibile vaccino contro il carbuncolo.

Negli Stati Uniti è disponibile dal 1970 un vaccino acellulare per uso umano, impiegato per il personale militare, ma non per uso civile (*Michigan Dpt of Public Health, Division of Bio Products, Lansing, Michigan*).

Altri Paesi produttori di vaccino sono: Regno Unito, Repubblica Popolare Cinese, federazione Russa.

In generale, il ciclo vaccinale prevede almeno 3 dosi a intervalli di circa 3 settimane con dosi booster a cadenza annuale

Diagnostica Identificazione del *B. anthracis* capsulato su striscio di sangue o altri fluidi biologici mediante esame batterioscopico secondo M'Fadyean

Isolamento di *B. anthracis* da campioni biologici (es: sangue, lesioni cutanee, escreato e tessuti), mediante coltura

Incremento del titolo anticorpale rilevato a distanza di almeno due settimane, determinato mediante metodica ELISA

Ricerca dell'antigene PA con immunocromatografia di Burans

Metodiche molecolari (PCR)

Provvedimenti nei confronti del malato

Precauzioni per il drenaggio e le secrezioni per tutta la durata della malattia nel caso di forma cutanea ed inalatoria.

Disinfezione continua delle secrezioni, dei fluidi biologici e dei materiali contaminati. Disinfezione terminale

Non è richiesto l'isolamento

Provvedimenti nei confronti degli esposti

Sorveglianza sanitaria

In caso di sicura inalazione di spore può essere effettuata chemiopprofilassi con:

Ciprofloxacina 500 mg per os 2 volte al giorno per 60 giorni

Doxiciclina 100 mg per os 2 volte al giorno per 60 giorni

Provvedimenti nei confronti del personale di soccorso

Uso di dispositivi di protezione individuale a seconda delle mansioni

Terapia La terapia si avvale dell'impiego di antibiotici, efficaci se il trattamento viene iniziato tempestivamente (anche prima della comparsa dei sintomi nel caso di soggetti sicuramente esposti).

carbuncolo cutaneo non complicato: penicillina V, 500 mg per os ogni 6 ore per 5-7 giorni oppure penicillina procaina, 1.000.000 UI ogni 12-24 ore oppure penicillina G, 250.000 UI ogni 6 ore; il trattamento sterilizza la lesione cutanea entro 24 ore anche se non altera il successivo evolversi della stessa

carbuncolo da inalazione, carbuncolo orofaringeo e carbuncolo gastrointestinale:

Ciprofloxacina 400 mg 2 volte al dì per via endovenosa, oppure penicillina G, 2.000.000 UI per infusione lenta ogni 4-6 ore fino a normalizzazione della temperatura corporea; successivamente penicillina procaina 1.000.000 UI ogni 12-24 ore. Può essere utile associare al trattamento con penicillina la streptomina 1-2 g. al giorno.

Antibiotici alternativi possono essere tetraciclina, cloramfenicolo, gentamicina, eritromicina

Trattamento di supporto: al bisogno intubazione, tracheotomia, supporto ventilatorio, sostegno cardiovascolare

3. YERSINIA PESTIS (USATO A SCOPO BELLICO O TERRORISTICO)

CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE

Definizione *Yersinia pestis* germe gram negativo, non sporigeno, aerobio, facoltativamente anaerobio, sensibile all'azione dei comuni disinfettanti chimici e fisici; in natura il ciclo di infezione viene mantenuto ad opera di serbatoi (roditori) e vettori (pulci)

Mezzi di possibile diffusione

- per disseminazione di bacilli pestosi mediante aerosol
- per contaminazione di materiali ed oggetti di uso comune - trasmissione indiretta)
- per introduzione di vettori e serbatoi infetti

Resistenza nell'ambiente

Il bacillo della peste resiste poco all'essiccamento, a temperature superiori a 30° C ed inferiori a 5°C, all'azione dei raggi ultravioletti; può resistere per diversi in caso di congelamento

Fonti di contagio

- Forma bubbonica: puntura di pulci infette
- Forma polmonare : inalazione di aerosol contenenti secrezioni di persone malate
- Forma setticemica: d'ambly o come complicazione di forme bubbonica o polmonare

Le pulci (vettori della malattia) rimangono infette per mesi in condizioni favorevoli;

La diffusione della forma polmonare è favorita dagli ambienti affollati

Mezzi di bonifica e smaltimento dei materiali contaminati

- I materiali contaminati da secrezioni e fluidi biologici di persone infette vanno inceneriti o autoclavati a temperature di 120°C; è possibile impiegare soluzioni di ipoclorito al 10% di cloro disponibile (10.000 ppm) o disinfettanti a base di ammonio quaternario, oppure altre soluzioni disinfettanti: formaldeide al 4% (formalina al 10%) oppure glutaraldeide al 4% (ph 8-8,5).
- Disinfestazione con insetticidi specifici ed efficaci nei confronti delle pulci in tutte le zone in cui possono essere presenti roditori
- Derattizzazione

Trasporto dei campioni biologici

I campioni devono essere confezionati secondo il sistema a 3 involucri:

1. il flacone contenente il materiale infetto o potenzialmente infetto, di materiale resistente, con etichetta impermeabile, deve essere avvolto in materiale assorbente
2. il contenitore secondario deve contenere il flacone; deve essere di materiale impermeabile e a tenuta stagna
3. l'involucro esterno, contenente il contenitore secondario, deve essere adatto al trasporto ed in grado di proteggere il materiale da eventuali danneggiamenti; deve contenere, inoltre, i dati identificativi del campione

***YERSINIA PESTIS*: CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE**

Vie di trasmissione · Via aerea nel caso di forme polmonari

- contatto diretto con materiali contaminati
- puntura di vettori infetti

Periodo di incubazione

Da 1 a 7 giorni (può essere leggermente più lungo nei vaccinati); nella peste polmonare primaria è più breve (2-4 giorni). Nel caso di impiego di *Y.pestis* come arma biologica, disseminata per mezzo di aerosol, i primi casi di peste polmonare potrebbero comparire entro 2 giorni

Periodo di contagiosità

La trasmissione da persona a persona avviene nel caso di peste polmonare, ed è favorita dagli ambienti affollati; la peste bubbonica solitamente non si trasmette da persona a persona ma è trasmessa dalla puntura di pulci (vettori della malattia); le pulci rimangono infette per mesi in condizioni favorevoli

Caratteristiche cliniche

Peste bubbonica: linfadenite dolente dei linfonodi tributari del distretto interessato dalla puntura, accompagnata da sintomi generali quali febbre elevata, prostrazione, alterazione del sensorio, disturbi intestinali, tachicardia, ipotensione.

Peste polmonare: broncopolmonite a focolai disseminati; la sintomatologia è caratterizzata da polipnea, cianosi, dolori toracici, tosse con escreato sieroematico altamente contagioso quando aerodisperso, insufficienza respiratoria; coesistono segni di grave compromissione generale; può essere primitiva o secondaria a peste bubbonica.

Peste setticemica: quadro estremamente grave con ipertermia, epatosplenomegalia, turbe psichiche, diarrea, sindrome emorragica grave

Metodi di controllo: Vaccinazione.

In Italia non è disponibile vaccino antipestoso; il vaccino antigenico F1 richiede tre dosi più booster annuali e conferisce protezione soltanto nei confronti della forma bubbonica, ma non della polmonare

Diagnostica · esame diretto di materiale biologico · isolamento in coltura · diagnosi sierologica · metodi molecolari

Provvedimenti nei confronti del malato

- isolamento ospedaliero stretto per pazienti affetti da peste polmonare **per 48 ore dall'inizio di adeguata terapia antibiotica** ; precauzioni per drenaggi e secrezioni
- disinfezione continua di escreti e fluidi biologici e di tutti i materiali che sono stati a contatto con il paziente, inclusi strumenti e materiale di laboratorio, con utilizzazione di soluzioni di ipoclorito di al 10% oppure di fenolo allo 0,5%, oppure di ammonio quaternario, oppure di formalina, oppure trattamento in autoclave, oppure termodistruzione
- disinfezione terminale con soluzioni di ipoclorito o di fenolo e con formaldeide; le superfici dure vanno spruzzate con disinfettante (ammonio quaternario, fenolo, formalina, cloro) da lasciare agire per almeno 4 ore prima del lavaggio con acqua; disinfezione gassosa con formalina o con ossido di etilene per 6 ore
- disinfestazione di abiti, effetti personali e bagagli del paziente

Trasporto ed evacuazione dei pazienti

Il trasporto dei pazienti dovrà essere preferibilmente effettuato per mezzo di barelle-isolatori pressurizzate, dotate di filtri HEPA (High Efficiency Particulate Air). In caso di mancanza di tali dispositivi di trasporto, le parti del veicolo o dell'aeromobile maggiormente esposte a contatto con il paziente ed i suoi escreti, dovranno essere rivestite di fogli di plastica, al fine di facilitare le successive operazioni di pulizia e disinfezione.

Dopo il trasporto, i mezzi utilizzati dovranno essere puliti, mediante sfregamento con soluzione di ipoclorito o, preferibilmente, con soluzioni di fenolo, risciacquandole dopo un contatto di almeno 30 minuti; si procederà successivamente a disinfezione gassosa con vapori di formaldeide. La disinfezione con formaldeide è altamente sconsigliata nel caso di aeromobili, per il rischio di reazioni chimiche con la strumentazione di bordo.

Provvedimenti nei confronti degli esposti e/o dei contatti

- Ricerca ed identificazione di possibili contatti e fonti di infezione
- stretta sorveglianza degli esposti e dei contatti dei casi clinici per almeno 7 giorni: misurazione di temperatura due volte al giorno, isolamento immediato al primo sintomo sospetto.
- chemiopprofilassi con ciprofloxacina (500 mgx2), doxiciclina (100 mgx2); tetraciclina (15-30 mg /Kg/die) o sulfamidici (40 mg/Kg/die) in 4 dosi giornaliere per una settimana
- coloro che rifiutano la profilassi dovrebbero essere tenuti in isolamento rigoroso e attentamente sorvegliati, per osservare l'eventuale comparsa di sintomi sospetti
- in caso di epidemie, in cui la trasmissione dell'infezione sia sostenuta da pulci, i contatti di soggetti con peste bubbonica, oltre che ricevere profilassi, devono essere disinfestati con idonei insetticidi (permetrina, DDT, malathion).

Provvedimenti nei confronti del personale di assistenza

- Mezzi di protezione: utilizzazione, in tutte le fasi dell'assistenza al malato, compresa l'esecuzione degli esami di laboratorio, di indumenti e mezzi di protezione individuale (maschere, guanti, occhiali, soprascarpe), possibilmente monouso
- Procedure per la rimozione degli indumenti protettivi: nell'anticamera della zona contaminata sciacquare le mani ancora guantate con soluzione di ipoclorito di Na;
 - rimuovere il camice, il copricapo, le soprascarpe e riporli in un sacco di plastica; la casacca o la tuta, il primo paio di guanti (eventualmente) e le soprascarpe, andranno rimossi ciascuno con unico movimento, ripiegandoli dall'interno verso l'esterno.
 - indossare quindi un paio di guanti puliti e riporre gli indumenti protettivi nel sacco di plastica;
 - togliere l'eventuale respiratore, tamponarlo con una spugna o un panno imbevuto in una soluzione di ipoclorito di Na e riporlo nel proprio contenitore;
 - rimuovere il secondo paio di guanti e metterli nel sacco insieme agli altri indumenti, e sigillarlo;
 - lavare le mani, spostarsi verso l'area pulita dell'anticamera e porre il sacco di plastica in un altro sacco (tecnica doppio sacco), sulla cui etichetta andrà indicata la destinazione (autoclave, inceneritore, laboratorio)

Terapia Antibiotica: efficace se iniziata entro 24 ore dalla comparsa di sintomi; da continuarsi per 10-14 giorni, mediante streptomicina, oppure CAF, oppure gentamicina.

Al bisogno intubazione, tracheotomia, supporto ventilatorio, sostegno cardiovascolare

4. TOSSINA BOTULINICA (USATA A SCOPO BELLICO O TERRORISTICO)

CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE

Definizione La tossina botulinica è prodotta dal germe *Clostridium botulinum*, bacillo sporigeno gram positivo anaerobio; sono noti 7 tipi antigenici (A,B,C, D; E; F; G) di tossina botulinica.

Mezzi di possibile diffusione

- per contaminazione di alimenti;
- per mezzo di aerosol

La contaminazione delle risorse idriche sembra più problematica, per la necessità di enormi quantitativi di tossina, e per l'inattivazione di questa con i comuni trattamenti per la potabilizzazione dell'acqua; in acqua pura viene inattivata in 3-6 giorni

Resistenza nell'ambiente

Le spore di *C. botulinum*, prodotte in condizioni di assenza di ossigeno sono in grado di resistere fino a 3 - 5 ore alla temperatura di 100°C mentre a temperature di 121°C vengono distrutte dopo 180 secondi; la resistenza al calore è diminuita in ambiente acido ed in presenza di elevate concentrazioni saline e zuccherine.

La tossina botulinica è **termolabile** e viene distrutta dall'esposizione a temperature superiori a 80°C per almeno 10 minuti. La clorazione dell'acqua inattiva la tossina in poco tempo

Fonti di contagio

- Alimenti contaminati dalle spore di *C. botulinum* o da tossina preformata ed introdotta
- Non trasmissibile da persona a persona

Mezzi di bonifica e smaltimento dei materiali contaminati

Trattamento termico

- per la tossina a temperature superiori ad 80°C per almeno 10 minuti;
- per le forme sporali in autoclave a 120°C per almeno 5 minuti.

Clorazione (per le acque)

- in 20 minuti con cloro residuo di 0,2 mg/litro;

Trasporto dei campioni biologici

I campioni devono essere confezionati secondo il sistema a 3 involucri:

1. il flacone contenente il materiale infetto o potenzialmente infetto, di materiale resistente, con etichetta impermeabile, deve essere avvolto in materiale assorbente
2. il contenitore secondario deve contenere il flacone; deve essere di materiale impermeabile e a tenuta stagna
3. l'involucro esterno, contenente il contenitore secondario, deve essere adatto al trasporto ed in grado di proteggere il materiale da eventuali danneggiamenti; deve contenere, inoltre, i dati identificativi del campione

TOSSINA BOTULINICA: CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE

Vie di trasmissione · Ingestione · Inalazione

Periodo di incubazione I sintomi neurologici dell'intossicazione compaiono in genere dopo 12-36 ore dall'ingestione, ma può arrivare ad 8 giorni: la durata del periodo di incubazione è dose-dipendente; la prognosi è tanto più grave quanto più è breve l'incubazione; la letalità in assenza di trattamento può arrivare al 70-80%. In caso di inalazione i sintomi compaiono dopo 12 ore

Periodo di contagiosità non trasmissibile da persona a persona

Caratteristiche cliniche:

Forma classica (Intossicazione botulinica) : sintomi clinici di gravità variabile a carico del sistema nervoso, con diplopia, ptosi palpebrale, visione annebbiata, disartria, disfagia e secchezza delle fauci, difficoltà respiratorie, astenia marcata con progressione fino alla paralisi, simmetrica e con andamento tipicamente discendente. Il quadro clinico è simile sia nel caso di ingestione che nel caso di inalazione

Botulismo da ferita: paralisi progressiva a partire dal punto di inoculo

Metodi di controllo Non applicabili nell'ipotesi di un attacco bioterroristico: in condizioni normali:

- corretta preparazione di conserve ed insaccati in ambito domestico
- sorveglianza della applicazione delle corrette pratiche di lavorazione in ambito industriale e/o artigianale.

Diagnostica · riscontro di tossina botulinica nel siero, nelle feci o in campioni degli alimenti consumati dal paziente

- isolamento di *Clostridium botulinum* dalle feci (nel caso di ingestione di alimenti contaminati da spore).
- reperti elettromiografici di potenziali muscolari aumentati in seguito a stimolazione ad alta frequenza (>20 C/sec) del nervo sono altamente suggestivi di botulismo

Provvedimenti nei confronti del malato: Non è richiesto l'isolamento

Provvedimenti nei confronti degli esposti

- Sorveglianza sanitaria per individuazione di persone che potrebbero avere consumato lo stesso alimento
- La chemioprofilassi non è indicata, così come la sieroprofilassi

Vaccinazione · Non disponibile

Altri provvedimenti · Ricerca e distruzione degli alimenti che potrebbero essere stati contaminati

Terapia · Impiego di siero antitossinico: In Italia è disponibile presso il Ministero della salute siero antitossinico equino polivalente A-B-E.: una U.I. di antitossina A-B-E è in grado di neutralizzare rispettivamente 10.000 DL50 di tossina A e B e 1.000 DL50 di tossina E (la quantità massima di tossina riscontrabile in 1 ml di sangue umano è pari a circa 50 DL50)

- trattamento di sostegno; ventilazione meccanica.

5. VIRUS NOTI, USATI A SCOPO BELLICO O TERRORISTICO

CARATTERISTICHE MICROBIOLOGICHE

Definizione Ipotesi di impiego a scopo bellico o terroristico riguardano virus delle famiglie:

Filoviridae (virus delle febbri emorragiche di Ebola e Marburg)

Arenaviridae (virus delle febbri emorragiche Lassa; Junin; Machupo)

Bunyaviridae (virus delle febbri emorragiche Congo-Crimea)

Flaviviridae (virus della Febbre gialla)

Togaviridae (Alphavirus delle Encefaliti Venezuelana; equina orientale, equina occidentale)

Mezzi di possibile diffusione

- disseminazione per via aerea
- disseminazione di vettori infetti (zanzare, zecche)
- contaminazione di materiali ed oggetti di uso comune

Resistenza nell'ambiente

- In generale si tratta di virus non molto resistenti nell'ambiente esterno, il cui ciclo in natura viene mantenuto ad opera di vettori, o di serbatoi di infezione, ancora non identificati nel caso dei Filovirus.

Fonti di contagio · Nel caso di infezioni da Filovirus, Bunyavirus, Arenavirus il contagio interumano può avvenire mediante contatti stretti con secrezioni respiratorie ed altri fluidi biologici di persone malate.

- Nel caso di infezioni da Flavivirus e Togavirus l'infezione avviene ad opera di vettori, anche se non è possibile escludere il contagio interumano (eventualità comunque rarissima)

- E' possibile la trasmissione semidiretta mediante materiali contaminati da fluidi biologici da poco tempo

Mezzi di bonifica e smaltimento dei materiali contaminati

I materiali contaminati da secrezioni e fluidi biologici di persone infette vanno inceneriti o autoclavati a temperature di 120°C; è possibile impiegare soluzioni di ipoclorito al 10% di cloro disponibile (10.000 ppm) o disinfettanti a base di ammonio quaternario, oppure altre soluzioni disinfettanti: formaldeide al 4% (formalina al 10%) oppure glutaraldeide al 4% (ph 8-8,5).

Trasporto dei campioni biologici

I campioni devono essere confezionati secondo il sistema a 3 involucri:

1. il flacone contenente il materiale infetto o potenzialmente infetto, di materiale resistente, con etichetta impermeabile, deve essere avvolto in materiale assorbente
2. il contenitore secondario deve contenere il flacone; deve essere di materiale impermeabile e a tenuta stagna
3. l'involucro esterno, contenente il contenitore secondario, deve essere adatto al trasporto ed in grado di proteggere il materiale da eventuali danneggiamenti; deve contenere, inoltre, i dati identificativi del campione

VIRUS NOTI USATI A SCOPO BELLICO O TERRORISTICO: CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE E CLINICHE

Vie di trasmissione · Via aerea (Filovirus, Arenavirus) · Vettoriale

- Contatto diretto con materiali contaminati di recente (Filovirus, Arenavirus, Bunyaviridae)

Periodo di incubazione (dipende dall'agente implicato):

- 2-21 giorni per Ebolavirus
- 3-9 giorni per virus Marburg
- 7-21 giorni per Virus Lassa
- 7-16 giorni per virus Junin e Machupo (Febbri emorragiche argentina e boliviana)
- 5-15 giorni per Alphavirus

Periodo di contagiosità

Nelle forme trasmissibili per contagio interumano il paziente è contagioso fin tanto che il virus è presente nel sangue, il che significa dal periodo immediatamente pre-clinico per tempi che possono arrivare a diversi mesi

Caratteristiche cliniche

Le caratteristiche cliniche delle febbri emorragiche virali e delle encefaliti virali sono, almeno all'inizio, molto simili, aspecifici, di tipo similinfluenzale: febbre, malessere generale, prostrazione, dolori ossei ed articolari. Nel giro di 1-4 giorni subentrano sintomi che indirizzano verso una diagnosi definitiva (esantema, o manifestazioni emorragiche, o segni neurologici). La letalità è varia: 50-90% per Ebolavirus, 25% per virus Marburg; 15-60% per Virus Lassa; 5-30% per le Febbri emorragiche argentina e boliviana; 5-15% per encefalite e. orientale, 5-80% per encefalite e. occidentale; 2-50% per febbre emorragica Congo-Crimea; 20-50% per febbre gialla (nelle forme itteriche)

Metodi di controllo: Vaccinazione.

E' disponibile un vaccino efficace solo contro la febbre gialla

Diagnostica · Isolamento virale

- Incremento pari o superiore a 4 volte del titolo anticorpale in soggetti non vaccinati di recente (dopo avere eliminato possibilità di reazioni crociate con altri virus), oppure
- dimostrazione degli antigeni virali in appropriati campioni biologici (sangue, altri fluidi corporei, tessuti).

Gli esami di laboratorio vanno eseguiti in strutture dotate di sistemi di alto isolamento (livello di sicurezza BSL 4)

A causa dell'impossibilità di fare una diagnosi di certezza nelle fasi iniziali della malattia, tutti i casi sospetti vanno considerati come altamente contagiosi:

Provvedimenti nei confronti del malato

- Isolamento stretto in strutture dotate di pressione negativa
- disinfezione continua di escreti e fluidi biologici e di tutti i materiali che sono stati a contatto con il paziente, inclusi strumenti e materiale di laboratorio, con utilizzazione di soluzioni di ipoclorito di al 10% oppure di fenolo allo 0,5%, oppure di ammonio quaternario, oppure di formalina, oppure trattamento in autoclave, oppure termodistruzione
- disinfezione terminale con soluzioni di ipoclorito o di fenolo e con formaldeide; le superfici dure vanno spruzzate con disinfettante (ammonio quaternario, fenolo, formalina, cloro) da lasciare agire per almeno 4 ore prima del lavaggio con acqua; disinfezione gassosa con formalina o con ossido di etilene per 6 ore

Trasporto ed evacuazione dei pazienti

Il trasporto dei pazienti dovrà essere preferibilmente effettuato per mezzo di barelle-isolatori pressurizzate, dotate di filtri HEPA (High Efficiency Particulate Air). In caso di mancanza di tali dispositivi di trasporto, le parti del veicolo o dell'aeromobile maggiormente esposte a contatto con il paziente ed i suoi escreti, dovranno essere rivestite di fogli di plastica, al fine di facilitare le successive operazioni di pulizia e disinfezione.

Dopo il trasporto, i mezzi utilizzati dovranno essere puliti, mediante sfregamento con soluzione di ipoclorito o, preferibilmente, con soluzioni di fenolo, risciacquandole dopo un contatto di almeno 30 minuti; si procederà successivamente a disinfezione gassosa con vapori di formaldeide. La disinfezione con formaldeide è altamente sconsigliata nel caso di aeromobili, per il rischio di reazioni chimiche con la strumentazione di bordo.

Provvedimenti nei confronti degli esposti e/o dei contatti

- Ricerca ed identificazione di possibili contatti e fonti di infezione
- stretta sorveglianza degli esposti e dei contatti dei casi clinici per periodi variabili a seconda del sospetto agente patogeno: misurazione di temperatura due volte al giorno, isolamento immediato al primo sintomo sospetto.

Provvedimenti nei confronti del personale di assistenza

- Mezzi di protezione: utilizzazione, in tutte le fasi dell'assistenza al malato, compresa l'esecuzione degli esami di laboratorio, di indumenti e mezzi di protezione individuale (maschere, doppio paio di guanti, occhiali, soprascarpe), possibilmente monouso
- Procedure per la rimozione degli indumenti protettivi: nell'anticamera della zona contaminata sciacquare le mani ancora guantate con soluzione di ipoclorito di Na;
 - rimuovere il camice, il copricapo, le soprascarpe e riporli in un sacco di plastica; la casacca o la tuta, il primo paio di guanti e le soprascarpe, andranno rimossi ciascuno con unico movimento, ripiegandoli dall'interno verso l'esterno.
 - indossare quindi un paio di guanti puliti e riporre gli indumenti protettivi nel sacco di plastica;
 - togliere l'eventuale respiratore, tamponarlo con una spugna o un panno imbevuto in una soluzione di ipoclorito di Na e riporlo nel proprio contenitore;
 - rimuovere il secondo paio di guanti e metterli nel sacco insieme agli altri indumenti, e sigillarlo;
 - lavare le mani, spostarsi verso l'area pulita dell'anticamera e porre il sacco di plastica in un altro sacco (tecnica doppio sacco), sulla cui etichetta andrà indicata la destinazione (autoclave, inceneritore, laboratorio)

Terapia La terapia è di supporto; la somministrazione di ribavirina può essere utile

6. BIBLIOGRAFIA

1. Agarwal, R., Shukla, S.K., Dharmani, S., Gandhi, A. (2004). *Biological Warfare - An Emerging Threat*. JAPI (Journal of the Association of Physicians of India) 52:733-738.
2. Alibek, K. (2004). *Smallpox: a disease and a weapon*. Int J Infect Dis. 8(Suppl 2):S3-8.
3. Ambrus, J.L. Sr., Ambrus, C.M., Ambrus, J.L. Jr., Akhter, S., Zaidi, S., Rohilla, R., Baig, M.S. (2007). *Bioterror, agroterror, and new diseases*. Discov Med 7(38):82-87.
4. Barash, J.R., Arnon, S.S. (2013). *A Novel Strain of Clostridium botulinum That Produces Type B and Type H Botulinum Toxins*. J Infect Dis Oct.7 (Epub. ahead of print).
5. Barria, M.A., Balachandran, A., Morita, M., Kitamoto, T., Barron, R., Manson, J., Knight, R., Ironside, J.W., Head, M.W. (2014). *Molecular barriers to zoonotic transmission of prions*. Emerg Infect Dis. 20(1):88-97.
6. Bell, S.S., White, A., Sherratt, J.A., Boots, M. (2009). *Invading with biological weapons: the role of shared disease in ecological invasion*. Theor Ecol 2:53–66.
7. Bhalla, D.K., Warheit, D.B. (2004). *Biological agents with potential for misuse: a historical perspective and defensive measures*. Toxicol Appl Pharmacol 199:71– 84.
8. Bhargava, P.M. (2003). *Ethical issues in modern biological technologies*. Reprod Biomed Online 7(3):276-85.
9. Bitam, I., Dittmar, K., Parola, P., Whiting, M.F., Raoult, D. (2010). *Fleas and flea-borne diseases*. Int J Infect Dis 14(8):e667-76.
10. Black, J.L. (2003). *Genome projects and gene therapy: gateways to next generation biological weapons*. Military Medicine 168:864-871.
- 10.a Bloch, S.K., Felczykowska, A., Nejman-Faleńczyk, B. (2012). *Escherichia coli O104:H4 outbreak--have we learnt a lesson from it?* Acta Biochim Pol 59(4):483-8.

11. Cenciarelli Orlando, Rea Silvia, Carestia Mariachiara, D'Amico Fabrizio, Malizia Andrea, Bellecci Carlo, Gaudio Pasquale, Gucciardino Antonio, Fiorito Roberto. (2013). *"Biological Weapons and Bio-Terrorism : a Review of History and Biological Agents"*. Defence S&T Tech Bull 6(2):111-129.

12. Chen, I. (2006). *Thinking big about global health*. Cell 124(4):661-663.

13. Cohen, H.W., Sidel, V.W., Gould, R.M. (2001). *"Preparedness for Bioterrorism?"* N Engl J Med 345(8):1423-1424.

14. Cogo PE, Scagli M, Gatti S, Rossetti F, Alaggio R, Laverda AM, Zhou L, Xiao L, Visvesvara GS. *Fatal Naegleria fowleri meningoencephalitis, Italy*. Emerg Infect Dis 2004; 10(10):1835-7.

15. *"Convention on the prohibition of the development, production and stockpiling of Bacteriological (biological) and toxin weapons and on their destruction"*. Biological Weapons Convention (B.W.C., 1972). Signed at Washington, London, and Moscow April 10,1972. *"Convention sur l'interdiction de la mise au point, de la fabrication et du stockage des armes bactériologiques (biologiques) ou à toxines et sur leur destruction"*. Ouvert à la signature à Londres, Moscou et Washington le 10 avril 1972. (Convenzione sull'interdizione della messa a punto, fabbricazione, immagazzinamento delle armi biologiche e sulla loro distruzione. Aperta alla firma a Londra, Mosca e Washington il 10 aprile 1972). Recueil des traités des Nations Unies 1976, Vol.1015, pp.174-179

16. D'Agostino, M., Martin, G. (2009). *The bioscience revolution & the biological weapons threat: levers & interventions*. Global Health. 5:3-7 .

17. Dando, M. (2001). *"The new biological weapons : threat, proliferation and control"*. Lynne Rienner Publisher. London 2001

18. DaSilva, E.J. (1999). *Biological warfare, bioterrorism, biodefence and the biological and toxin weapons convention*. Electronic Journal of Biotechnology. 2(3):99-129.

19. Del Giudice, E., Tedeschi, A. (2009). *Water and the autocatalysis in living matter*. Electromagnetic Biology and Medicine 28:46

20. Douet, J.Y., Zafar, S., Perret-Liaudet, A., Lacroux, C., Lugan, S., Aron, N., Cassard, H., Ponto, C., Corbière, F., Torres, J.M., Zerr, I., Andreoletti, O. (2014). *Detection of infectivity in blood of persons with variant and sporadic creutzfeldt-jakob disease*. *Emerg Infect Dis* 20(1):114-7.
21. França T.C., Guimarães, A.P., Cortopassi, W.A., Oliveira, A.A., Ramalho, T.C. (2013). *Applications of Docking and Molecular Dynamic Studies on the Search for New Drugs Against the Biological Warfare Agents Bacillus anthracis and Yersinia pestis*. *Curr Comput Aided Drug Des* 9(4):507-17.
22. Gouvras, G. (2004). *Policies in place throughout the world: action by the European Union*. *International Journal of Infectious Diseases* 8(S2): S21—S30
23. Herfst, S., Schrauwen, E.J., Linster, M., Chutinimitkul, S., de Wit, E., Munster, V.J., Sorrell, E.M., Bestebroer, T.M., Burke, D.F., Smith, D.J., Rimmelzwaan, G.F., Osterhaus, A.D., Fouchier, R.A. (2012) *Airborne transmission of influenza A/H5N1-virus between ferrets*. *Science* 336:1534-1541
24. Hijawi, B., Abdallat, M., Sayaydeh, A., Alqasrawi, S., Haddadin, A., Jaarour, N., Alsheikh, S., Alsanouri, T. (2013). *Novel coronavirus infections in Jordan, April 2012: epidemiological findings from a retrospective investigation*. *East Mediterr Health J* 19(S.1):S12-18.
25. Hu, W.G., Nagata, L.P. (2008). *Antibody gene-based prophylaxis and therapy for biodefence*. *Hum Vaccin* 4(1):74-8.
26. Ilchmann, K., Revill, J. (2013). *Chemical and Biological Weapons in the 'New Wars'*. *Sci Eng Ethics* Oct 17. (Epub ahead of print)
- 26.a Imai, M., Watanabe, T., Hatta, M., Das, S.C., Ozawa, M., Shinya, K., Zhong, G., Hanson, A., Katsura, H., Watanabe, S., Li, C., Kawakami, E., Yamada, S., Kiso, M., Suzuki, Y., Maher, E.A., Neumann, G., Kawaoka, Y. (2012). *Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets*. *Nature* 486:420-428.

27. Ispes.Armi.NBC (Ispettorato delle armi dell'esercito - Scuola interforze per la difesa NBC) (2000). *"Aggressivi biologici"*. Pubblicazione N.6295. Anno 2000
28. Korevaar, D.A., Visser, B.J. (2013). *Reviewing the evidence on nodding syndrome, a mysterious tropical disorder*. Int J Infect Dis 17(3):e.149-52.
29. Kumar, A., Verma, A., Yadav, M., Sabri, I., Asthana, A. (2011). *Biological Warfare, Bioterrorism and Biodefence*. J Indian Acad Forensic Med 33(1):69-73.
30. Leitenberg, M. (2001). *Biological Weapons in the Twentieth Century: A Review and Analysis*. Critical Reviews in Microbiology 27(4):267–320.
31. Marmo Federico, Urbano Francesco. (2007). *"Il vaiolo, flagello dell'umanità"*. Rassegna dell'Esercito n.3: pag.104-111.
32. McLain, D.E., Lewis, B.S., Chapman, J.L., Wannemacher, R.W., Lindsey, C.Y., Smith, L.A. (2012). *Protective effect of two recombinant ricin subunit vaccines in the New Zealand white rabbit subjected to a lethal aerosolized ricin challenge: survival, immunological response, and histopathological findings*. Toxicol Sci 126(1):72-83.
33. Memish, Z.A., Alhakeem, R., Stephens, G.M. (2013). *Saudi Arabia and the emergence of a novel coronavirus*. East Mediterr Health J 19(Suppl 1):S7-11.
34. M.M.W.R. 49(RR04). (2000). *Biological and Chemical Terrorism: Strategic Plan for Preparedness and Response Recommendations of the CDC Strategic Planning Workgroup*. CDC (Center for Diseases Control, Atlanta) (Morbidity and Mortality Weekly Report). Apr.1-14
35. Montagnier, L., Aïssa, J., Ferris, S., Montagnier, J.L., Lavallée, C. (2009). *Electromagnetic signals are Produced by aqueous nanostructures derived from bacterial DNA sequences*. Interdiscip Sci Comput Life Sci 1:81-90.
36. Montagnier, L., Aïssa, J., Lavallee, C., Mbamy, M., Varon, J., Chenal, H. (2009). *Electromagnetic detection of HIV DNA in the blood of AIDS patients treated by antiretroviral therapy*. Interdiscip Sci Comput Life Sci 1:245-253.

37. Montagnier, L., Aïssa, J., Del Giudice, E., Lavalley, C., Tedeschi, A., Vitiello, G. (2011). *DNA waves and water*. Journal of Physics: Conference Series 306:1-10.
38. Moquin, R.R., Moquin, M.E. (2002). *Weapons of mass destruction: biological*. Neurosurg Focus 12(3):1-4.
39. Moss, B. (2011). *Smallpox vaccines: targets of protective immunity*. Immunol Rev 239(1):8-26.
40. Moudjou, M., Sibille, P., Fichet, G., Reine, F., Chapuis, J., Herzog, L., Jaumain, E., Laferrière, F., Richard, C.A., Laude, H., Andréoletti, O., Rezaei, H., Béringue, V. (2013). *Highly infectious prions generated by a single round of microplate-based protein misfolding cyclic amplification*. MBio. 5(1):e00829-13.
41. National Research Council. (2004). *Biotechnology research in an age of terrorism*. <http://www.nap.edu/catalog/10827.html> Washington, DC. Nat.Ac.Press. 2004.
42. Norwood, A.E. (2001). *Psychological effects of biological warfare*. Military Medicine 166(12):27-8
43. O.M.S. (2004). *"Public health response to biological and chemical weapons: WHO guidance"* <http://www.who.int/csr/delibepidemics/biochemguide/en/> Org. Mondiale della Sanità.
44. Pedraza, J.M. (2012). *The Need to Establish the Organisation for the Prohibition of Biological Weapons (OPBW): A Proposal for the Future*. Public Organiz Rev 12:57–70
45. Philippe, N., Legendre, M., Doutre, G., Couté, Y., Poirot, O., Lescot, M., Arslan, D., Seltzer, V., Bertaux, L., Bruley, C., Garin, J., Claverie, J.M., Abergel, C. (2013). *Pandoraviruses: amoeba viruses with genomes up to 2.5 Mb reaching that of parasitic eukaryotes*. Science 341:281-286.
46. Pinto, V.N. (2013). *Bioterrorism: Health sector alertness*. J Nat Sci Biol Med 4(1):24-28.
47. Raoult, D., Forterre, P. (2008). *Redefining viruses: lessons from Mimivirus*. Nat Rev Microbiol 6:315-319.

- 47.a Redmann, V., Gardner, T., Lau, Z., Morohashi, K., Felsenfeld, D., Tortorella, D. (2013). *Novel Class of Potential Therapeutics that Target Ricin Retrograde Translocation*. *Toxins (Basel)* 6(1):33-53.
48. Russell, C.A., Fonville, J.M., Brown, A.E., Burke, D.F., Smith, D.L., James, S.L., Herfst, S., van Boheemen, S., Linster, M., Schrauwen, E.J., Katzelnick, L., Mosterín, A., Kuiken, T., Maher, E., Neumann, G., Osterhaus, A.D., Kawaoka, Y., Fouchier, R.A., Smith, D.J. (2012). *The Potential for Respiratory Droplet-Transmissible A/H5N1 Influenza Virus to Evolve in a Mammalian Host*. *Science* 336:1541-1547.
49. Selgelid, M.J. (2009). *Governance of dual-use research: an ethical dilemma*. *Bull World Health Organ* 87:720-723.
50. Smithson, A.E., Levy, L.A. (2000). *Ataxia: The Chemical and Biological Terrorism Threat and the US Response*. <https://www.ncjrs.gov/App/Publications/abstract.aspx?ID=189715> Washington, Oct. 2000.
51. STAN.AG.2873 *CBRN.MED.* (2007).Dec.6. *Concept of operations of medical support in chemical,biological, radiological and nuclear environments*.
52. Urbano Francesco (2005). *"Alle basi del Bioterrorismo: un approccio storico alla Guerra Biologica"*. *Caleidoscopio Letterario*, n.0(Luglio), pag.3-131.
53. van Aken, J., Hammond, E. (2003). *Genetic engineering and biological weapons*. *EMBO Rep.* 4(Suppl 1): S57–S60.
54. Yutin, N., Koonin, E.V. (2013). *Pandoraviruses are highly derived phycodnaviruses*. *Biol. Direct.* 8:25-33.