



Gestione della crisi Covid-19 in un'ottica One Health: possiamo fare di meglio?

Maurizio Ferri

Coordinatore Scientifico SIMeVeP

Luglio 2020

La visione olistica-globale One Health parte dall'assunto che la salute delle persone è intrinsecamente legata a quella degli animali e dell'ambiente, pertanto qualsiasi modello sanitario ad essa ispirato deve prevedere un'integrazione interdisciplinare, coordinata e trasparente delle professionalità che operano in settori diversi della sanità pubblica, ma che condividono gli stessi interessi ed obiettivi sanitari.

L'interrelazione tra animali, ecosistemi e salute umana è la chiave per comprendere l'epidemiologia delle infezioni umane, il 60% delle quali sono trasmesse da animali (zoonosi), mentre il 72% di quelle emergenti originano dalla fauna selvatica. Sebbene la maggior parte dei patogeni zoonotici non siano in grado di sostenere la trasmissione interumana perché privi dei geni necessari per l'adattamento all'ospite umano, alcuni posseggono queste caratteristiche e dunque è imperativo prevenire o contenere il salto all'uomo e il rischio di epidemie o pandemie, che, come dimostrato dalla pandemia Covid-19, producono effetti devastanti e a lungo termine sulla salute umana e sull'economia globale.

Il Covid-19, un'infezione zoonotica analoga a SARS e MERS, è il risultato del probabile salto di specie del nuovo coronavirus SARS Cov-2 dal pipistrello che funge da reservoir ad un ospite intermedio e da questi all'uomo (spill-over), in cui l'acquisizione di caratteristiche genetiche ed una maggiore efficienza di adattamento virale al nuovo ospite hanno creato le condizioni per la rapida trasmissione interumana e la diffusione pandemica. Queste dinamiche di trasmissione inter-specie rendono necessari opportuni e sempre aggiornati programmi di sorveglianza integrata finalizzati al rilevamento di segnali 'genomici' virali all'interno di hot-spot eco-ambientali con stretta interfaccia animale-umana e con potenziale epidemico o pandemico.

L'approccio One Health per la gestione della pandemia Covid-19 e di quelle future richiede, da un lato lo sviluppo di sinergie ed integrazioni metodologiche tra la medicina veterinaria e quello umana ed una più ampia mobilitazione delle competenze veterinarie (epidemiologi, virologi) all'interno delle task force nazionali, dall'altro il coinvolgimento di figure professionali non necessariamente afferenti al settore medico-veterinario, come sociologi, ingegneri, esperti ambientali, economisti, esperti di fauna selvatica. Se le conoscenze dell'ambiente e dell'ecosistema sono fondamentali per migliorare il controllo delle malattie infettive trascurate ed



emergenti, molte delle quali sono zoonosi, un ulteriore passaggio culturale propone una convergenza metodologica tra One Health, dominato dalle discipline veterinarie e mediche, ed Eco Health. Sebbene entrambi sfidino il tradizionale riduzionismo degli approcci biomedici collocando la salute degli animali e dell'uomo nel loro più ampio contesto ecologico e promuovendo la ricerca transdisciplinare e interdisciplinare, Eco Health dedica un'attenzione maggiore alle più ampie relazioni tra la salute e gli ecosistemi, concentrandosi sull'ambiente e sui relativi sistemi socio-economici.¹ In sostanza, sfruttando questa convergenza e con una visione olistica e di relazioni multi-sistemiche, le autorità sanitarie sono in grado inserire le emergenze sanitarie all'interno di un sistema molto più ampio e di assicurare interventi di prevenzione e controllo efficaci e sostenibili.

Collaborazione tra servizi medici e veterinari per l'attività di sorveglianza epidemiologica

La professione veterinaria si presenta ontologicamente con un forte accento One Health. Le esperienze fatte dai veterinari sul campo per la prevenzione e controllo delle infezioni zoonotiche (es. Salmonella e Campylobacter) e per la gestione delle passate epidemie animali (es. influenza aviaria, blue tongue, pesti suine, afta) e dei programmi di sorveglianza di virus emergenti o ri-emergenti della fauna selvatica, costituiscono un prezioso know-how funzionale alla gestione della pandemia Covid-19 e di quelle future. In un'ottica One Health queste attività necessitano di una più forte integrazione interdisciplinare (medicina veterinaria ed umana), che purtroppo fa fatica a strutturarsi centralmente all'interno del sistema sanitario pubblico. Tuttavia non mancano esperienze collaborative facilitate dalla disponibilità di sistemi informatici per la condivisione ed utilizzo di dati integrati di sanità animale, umana ed ambientale, come risorsa evidence-based per i decisori politici e per gli studi di valutazione del rischio. In Italia la sorveglianza One-Health viene felicemente declinata con il piano nazionale di preparazione e risposta all'infezione West Nile, che colpisce i cavalli, si trasmette all'uomo ed è endemica in alcune regioni italiane, principalmente nelle province del nord situate nel bacino del Po. Complessivamente in Italia dal 2018 sono stati notificati oltre 247 casi umani autoctoni di malattia neuro-invasiva da West Nile. L'applicazione del piano ha consentito ai veterinari di rilevare la circolazione virale nei vettori (zanzara del genere Culex) nove giorni prima dell'insorgenza dei sintomi del primo caso umano confermato. Ciò ha consentito di attivare risposte tempestive sia per il controllo vettoriale, sia per l'adozione in medicina umana delle misure di sicurezza nelle donazioni del sangue e trapianti e per prevenire la trasmissione dell'infezione umana.² Questa esperienza di integrazione disciplinare insegna che, per poter intercettare ed interpretare i 'background noises' o segnali di allarme all'interno dei sistemi di sorveglianza ed attuare misure

¹ Sarah Harrison*, Lucy Kivuti-Bitok, Alexandra Macmillan, Patricia Priest. EcoHealth and One Health: A theory-focused review in response to calls for convergence. Review article. Environment International 132 (2019) 105058.

² Riccardo Flavia, Monaco Federica, Bella Antonino, e col. An early start of West Nile virus seasonal transmission: the added value of One Health surveillance in detecting early circulation and triggering timely response in Italy, June to July 2018. Euro Surveill. 2018;23(32):pii=1800427.



preventive, è imperativo lavorare in modo collaborativo oltre i confini e le discipline esistenti all'interno dei sistemi di sanità pubblica.

L'importanza della sanità e benessere degli animali per proteggere la salute umana

L'importanza del ruolo dei veterinari in sanità pubblica deriva da attività su cui convergono l'interesse degli animali, dell'ambiente e delle persone. Negli allevamenti i veterinari attuano programmi di prevenzione e riduzione delle infezioni e, nel caso siano necessari trattamenti, si attengono ad un uso responsabile e prudente di farmaci per evitare la resistenza antimicrobica. In quest'ottica la corretta prescrizione e/o somministrazione di medicinali, in particolare di antibiotici mirano oltre che a curare gli animali malati, riducendone la sofferenza e le perdite economiche, a preservare la loro efficacia e contrastare il fenomeno dell'antibiotico resistenza. Ciò avviene anche limitando (ottimizzando) l'impiego di alcuni antimicrobici ritenuti critici (CIA) per la medicina umana come le cefalosporine, coerentemente con l'approccio One Health. Come emerge dall'ultimo rapporto ESVAC dell'ottobre 2019, nell'ultimo decennio sono stati fatti significativi passi avanti nella lotta all'antibiotico-resistenza con la vendita di antibiotici per uso veterinario in Europa diminuita di oltre il 32% tra il 2011 e il 2017 e con una tendenza al ribasso.

Il benessere degli animali, collegato alla loro salute e alla sicurezza alimentare, è argomento di forte interesse per i consumatori, nonché elemento chiave per la riduzione dell'uso di antimicrobici e per la sostenibilità della catena di approvvigionamento alimentare. Solo animali sani e i loro prodotti possono entrare nella catena alimentare e sotto questo aspetto i veterinari sono responsabili della fornitura di beni pubblici. Negli allevamenti è essenziale raccogliere in una fase precoce i segnali (sia biologici che comportamentali) che gli animali producono quando sottoposti a noxae infettive o fattori di stress ambientale, per limitare o evitare la comparsa di infezioni e l'uso di antimicrobici. I veterinari sanno che per garantire un livello minimo di protezione, occorre che i sistemi di allevamento si adattino alle esigenze degli animali e non il contrario, ed in questa direzione si colloca anche l'attuale processo di revisione della normativa Comunitaria in materia di benessere degli animali durante il trasporto e al macello.

La pandemia Covid-19 segnala la necessità di una collaborazione tra settori e discipline per lo sviluppo di piani di emergenza adeguati

Per la gestione dell'emergenze epidemiche e pandemiche, occorre promuovere relazioni intersettoriali e interdisciplinari sia a livello nazionale, con lo sviluppo di piani di emergenza integrati ed adeguati e la creazione di una task force centrale, sia internazionale, poiché i virus non conoscono confini e la mancanza di risposte adeguate in un paese rende vani gli interventi di controllo e prevenzione adottati a livello globale. .

Se non è stato fatto abbastanza per prevenire la pandemia Covid-19, quindici anni dopo l'allarme lanciato dall'esperto Michael T. Osterholm su Foreign Affairs con l'articolo 'Preparing for the next pandemic', non c'è dubbio che per la prossima gli interventi dovranno assicurare cospicue risorse



umane e materiali e promuovere le sinergie e collaborazioni interprofessionali per lo sviluppo di piani nazionali di emergenza. Per il successo di tali piani sono essenziali la comunicazione e la trasparenza tra tutti i soggetti, per raccogliere ed utilizzare in modo integrato i dati generati nei diversi settori e definire le misure di controllo e prevenzione. Utilizzando un modello simile a quello militare, queste operazioni devono realizzarsi già in tempi di pace con lo sviluppo di strumenti e la definizione di ruoli specifici all'interno di una piano strategico (armi) che consentano di essere più preparati a contrastare le future pandemie (vincere la guerra). Per tradurre ciò su scala nazionale è imperativo che la politica ed il governo si impegnino con maggiori finanziamenti ed un'attenta ed efficiente spesa di tali finanziamenti e, sotto la guida delle istituzioni sanitarie, programmino esercitazioni annuali di simulazione di epidemie, in modo da sapere quando e come rispondere.

Per l'emergenza Covid-19 e con una prospettiva di collaborazione più ampia, è possibile realizzare iniziative di convergenza interdisciplinare che mirino a promuovere un dialogo multicentrico strutturato ed una completa condivisione dei dati. Su questa linea il One Health Center of Excellence, presso l'Università della Florida, ha lanciato l'iniziativa One Health 'circolare' basata su una visione ampia del sistema sanitario, in cui le informazioni e i dati generati durante l'epidemia di Covid-19 sono condivisi e analizzati centralmente al fine di orientare le azioni politiche evidence-based. Con questo nuovo approccio vengono utilizzati i dati provenienti dai contesti clinici, ma anche dall'esterno, attraverso l'analisi nelle aree più colpite e con alti tassi di mortalità, di dati ambientali e di resistenza agli antibiotici, nonché elementi sociali e altri elementi di comorbilità.

Il settore veterinario ritenuto fondamentale per la gestione dell'emergenza Covid-19

L'emergenza Covid-19 ha generato effetti distorsivi non previsti sulla catena di approvvigionamento alimentare a partire dalla produzione primaria. Il settore veterinario ha svolto un ruolo importante durante la crisi garantendo la funzionalità del sistema dei controlli e la tutela della salute pubblica. Attraverso la revisione dei piani emergenza sono state gestite alcune criticità quali il sovraffollamento di animali negli allevamenti, con conseguenti problemi di benessere dovute alla sospensione delle attività di macellazione, ed il rischio di contagio interumano negli impianti. Il sistema ha retto con il mantenimento della frequenza adeguata dei controlli per la sanità e benessere animale e sicurezza degli alimenti ed il rispetto delle misure di distanziamento sociale negli impianti di lavorazione, consentendo un rapido ripristino della vita quotidiana e dell'economia.

Purtroppo le misure di contenimento, adottate in alcuni paesi europei ed extraeuropei, non hanno impedito la creazione di catene di contagio Covid-19 nei macelli ed impianti di lavorazione delle carni. Escludendo gli animali da reddito come carrier del virus, almeno in questa fase della filiera, i contagi sono stati favoriti da alcune condizioni quali: le grandi dimensioni degli impianti, con molti lavoratori costretti a lavorare a stretto contatto e senza i dispositivi di protezione individuali, la mancanza di tutela sindacale e sociale con contratti di subappalto ed alloggi in residenze collettive sovraffollate ed in ultimo il sistema di condizionamento.



I principali ostacoli per l'attuazione dell'approccio One Health

L'approccio One Health richiede il superamento di una serie di gap relativi a: comunicazione, formazione e risorse finanziarie.

Per far fronte all'emergenza sanitaria Covid-19 ed altre ad elevato impatto socio-economico e sanitario, la comunicazione rappresenta un elemento chiave per assicurare flussi informativi rapidi all'interno dei sistemi di sorveglianza, con scambio continuo di dati tra i veterinari, medici ed altre professionalità, tra questi e le funzioni governative ed all'esterno con le parti interessate e il pubblico in generale. Le difficoltà di comunicazione possono essere esacerbate dalla mancanza di una strategia di coordinamento tra i paesi e a livello nazionale tra le agenzie ed istituti coinvolti.

L'istruzione e la formazione hanno un ruolo fondamentale per la costruzione di una mentalità One Health e per promuovere un'azione culturale di contrasto alla percezione che la società e le istituzioni hanno del ruolo secondario degli animali (reservoir o ospiti intermedi di patogeni) nell'epidemiologia delle infezioni umane. Se da un lato occorre sviluppare una nuova leadership politica misurata sull'importanza dei programmi di sorveglianza veterinaria della fauna selvatica per prevenire future pandemie o panzoozie, dall'altro è necessario che i programmi One Health siano inseriti all'interno di percorsi formativi a partire dall'Università fino alla formazione post-laurea attraverso i moduli di sviluppo professionale continuo.

I suddetti ostacoli, comunicativi e formativi sono legati principalmente allo scarso impegno politico nell'assegnazione di risorse finanziarie per la formazione, per l'attuazione di progetti One Health a tutti i livelli (locale, nazionale e globale) e per la creazione di reti dedicate.

Se si esaminano le recenti iniziative istituzionali comunitarie, One Health non ha il risalto che merita. Nel documento strategico della Commissione Europea 'Dal produttore al consumatore: per un sistema alimentare equo, sano e rispettoso dell'ambiente' (From Farm to Fork-F2F) 'l'approccio One Health non viene considerato nella sua visione più ampia'³ sul fronte degli stanziamenti comunitari per Covid-19 invece, all'interno del primo piano d'azione 'ERAvsCorona' concordato tra la Commissione ed i ministri della sanità dei paesi membri,⁴ le dieci azioni prioritarie e coordinate di ricerca e innovazione a breve termine non contemplano azioni in un'ottica One Health.⁵

I cambiamenti necessari per migliorare i meccanismi dei fondi di ricerca per Covid-19

La progettazione di una ricerca efficace e sostenibile richiede la definizione di priorità e meccanismi di finanziamento celeri specie in situazioni di crisi che richiedono risposte rapide. Per fronteggiare l'emergenza Covid-19, l'UE ha adottato un meccanismo di accelerazione mobilizzando

³ https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/f2f_action-plan_2020_strategy-info_en.pdf.

⁴ https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/covid-firsteravscorona_actions.pdf.

⁵ FVE press release. EU Farm to Fork Strategy: An ambitious strategy which would gain from comprehensively embracing ONE HEALTH. <https://www.fve.org/cms/wp-content/uploads/051-FVE-press-release-F2F-200702.pdf>.



48,25 milioni di euro per 18 progetti destinati a vaccini e terapie tramite il programma di ricerca Horizon 2020, e 72 milioni di euro per le terapie e la diagnostica nell'ambito dell'iniziativa sui medicinali innovativi (IMI), che sarà integrato con 45 milioni di euro da partner privati e industriali. Le azioni riguarderanno l'epidemiologia, i programmi di preparazione e risposta alle epidemie, gli strumenti diagnostici, i trattamenti, i vaccini e le infrastrutture. Purtroppo in confronto alla disponibilità di enormi sovvenzioni per la ricerca nel campo dell'assistenza sanitaria umana (es. epidemiologia, diagnostica, vaccini, ecc.) appaiono inadeguati gli stanziamenti comunitari negli stessi settori della veterinaria: epidemiologia, vaccini o cure per animali, quando è ormai evidente che la prevenzione della salute umana si basa in larga misura sulla prevenzione e controllo delle infezioni animali. Questa tendenza è confermata dall'assenza di progetti di ricerca veterinaria e One Health all'interno della piattaforma 'European Research Area corona platform'.⁶ Ma le basi e le intenzioni ci sono: con il Programma Quadro 7, l'UE aveva già finanziato progetti multidisciplinari come ERA-NET ICRAD, basato sul precedente ERA-NET STAR-IDAZ (la rete globale di salute animale) finalizzati a migliorare la salute e il benessere degli animali e a sviluppare nuove strategie di individuazione e gestione di alcune delle principali epidemie e minacce (re) emergenti (es. peste suina africana ed influenza).

Sicuramente possiamo fare di meglio per rafforzare la sorveglianza regionale e globale negli hotspot che presentano condizioni ecologiche favorevoli alla trasmissione virale inter-specie. Se l'evidenza scientifica ci dice che alcune specie animali (suini, gatti, furetti, visoni) hanno recettori cellulari SARS simili o identici a quelli umani e supportano la replicazione virale, esiste la possibilità che il virus compia un ulteriore salto di specie senza la necessità di modificazioni genetiche significative. Inoltre le mutazioni genetiche casuali prodotte durante la replicazione potrebbero incrementare la potenzialità per uno sviluppo endemico in alcune specie animali, comprese quelle domestiche. Per queste ragioni le nuove linee guida per la sorveglianza del SARS-Cov-2 dovrebbero includere anche gli animali da reddito e i pet.⁷

Si spera comunque che sia l'UE che la comunità internazionale assegnino in futuro priorità di finanziamento per lo sviluppo dei sistemi di intelligence epidemica e di piattaforme di sorveglianza virale, quali PREEMPT⁸ ed ECO HEALTH Alliance,⁹ finalizzati alla identificazione e monitoraggio di patogeni zoonotici emergenti e alla conoscenza dei fattori che contribuiscono alla loro diffusione pandemica.

Validazione degli strumenti necessari per la diagnostica, vaccini e altre opzioni di trattamento in un'ottica One Health

La strategia veterinaria dell'UE per la salute degli animali, ispirata al principio "prevenire è meglio che curare" è legata alla disponibilità e al miglior utilizzo negli allevamenti di vaccini, farmaci e misure di bio-sicurezza, per limitare gli episodi di trasmissione virale inter-specie (animali

⁶ <https://ec.europa.eu/info/funding-tenders/opportunities/portal/screen/covid-19>.

⁷ Rania Gollakner and Ilaria Capua. Is COVID-19 the first pandemic that evolves into a zoonotic? *Veterinaria Italiana* 2020, 56 (1), 11-12. doi: 10.12834/VetIt.2246.12523.1.

⁸ <https://www.preemptproject.org/>

⁹ <https://www.ecohealthalliance.org/program/predict>



selvatici-domestici) ed evitare che gli allevamenti diventino una fonte di problemi sanitari globali. La cooperazione internazionale, l'esistenza di standard animali armonizzati e i progressi in medicina veterinaria fanno sì che le infezioni negli allevamenti, comprese le zoonosi, non si diffondano a livello globale allo stesso modo e con la stessa velocità del Covid-19. È noto che una forte accelerazione nelle azioni di contrasto a Covid-19 proviene dai progressi del sequenziamento genomico virale (Next generation sequencing) con la condivisione globale ed analisi bioinformatica delle sequenze, dalla disponibilità di programmi di intelligenza artificiale ed algoritmi e dall'uso di modelli animali per lo sviluppo di trattamenti terapeutici e vaccini umani.

Sempre in un'ottica One Health si colloca la creazione di vaccini animali contro alcune zoonosi. Di recente il Jenner Institute presso l'Università di Oxford ha sviluppato un nuovo vaccino contro la Febbre della Valle del Rift (FVR), denominato ChAdOx1,¹⁰ la cui efficacia protettiva è stata confermata dai ricercatori del Pirbright Institute (UK). La FVR è un'infezione che colpisce i ruminanti (pecore, capre, bovini e cammelli) e si trasmette all'uomo attraverso il contatto con animali infetti e relativi tessuti contaminati oltre che per puntura di zanzare infette. L'infezione umana nei casi gravi può causare cecità, encefalite e febbre emorragica ed ad oggi non esistono vaccini umani. ChAdOx1 costituisce una nuova tecnologia di vaccino vettoriale che utilizza un adenovirus della scimmia non replicante integrato con i geni che codificano alcune glicoproteine dell'envelope virale responsabili della risposta immunitaria. Oltre che per la FVR, la tecnologia ChAdOx1 viene attualmente utilizzata per lo sviluppo di vaccini contro le infezioni virali MERS,¹¹ Chikungunya¹² e Nipha.¹³ Questi nuovi vaccini costituiscono un esempio eccellente dell'approccio One Health che consente alle diverse discipline di ricerca di collaborare, per fornire soluzioni che giovano contemporaneamente agli animali, alle persone e agli ecosistemi.

Nell'attuale corsa globale allo sviluppo di vaccini umani Covid-19 è in prima linea l'Università di Oxford che in collaborazione con la casa farmaceutica anglo-vedese AstraZeneca ha utilizzato la tecnologia ChAdOx1 per la produzione del vaccino virale vettoriale ChAdOx1 nCov-19 contenente il materiale genetico della proteina del picco del virus SARS-CoV-2. I trials sono stati condotti tra Aprile e Maggio su 1077 volontari sani, di età compresa tra i 18 e i 55 anni, per valutare la sicurezza, l'immunogenicità e l'efficacia del vaccino.¹⁴ Sono in corso studi clinici umani di Fase I/II in Inghilterra e fase III in Brasile e Sud Africa. Se tutto andrà bene, entro la fine di Agosto potrebbe

¹⁰ Stedman, A., Wright, D., Wichgers Schreur, P.J. *et al.* Safety and efficacy of ChAdOx1 RVF vaccine against Rift Valley fever in pregnant sheep and goats. *npj Vaccines* **4**, 44 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41541-019-0138-0>.

¹¹ Neeltje van Doremalen, Elaine Haddock, Friederike Feldmann *et al.* A single dose of ChAdOx1 MERS provides broad protective immunity against a variety of MERS-CoV strains *BioRxiv* 2020.04.13.036293; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.036293>.

¹² López-Camacho C, Kim YC, Blight J, *et al.* Assessment of Immunogenicity and Neutralisation Efficacy of Viral-Vectored Vaccines Against Chikungunya Virus. *Viruses*. 2019;11(4):322. Published 2019 Apr 3. doi:10.3390/v11040322.

¹³ van Doremalen N, Lambe T, Sebastian S, *et al.* A single-dose ChAdOx1-vectored vaccine provides complete protection against Nipah Bangladesh and Malaysia in Syrian golden hamsters. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(6):e0007462. Published 2019 Jun 6. doi:10.1371/journal.pntd.0007462.

¹⁴ Immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Pedro M Folegatti*, Katie J Ewer*, Parvinder K Aley, Brian Angus *et al.* *The Lancet*. Published online July 20, 2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-41](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-41).



essere chiaro ai ricercatori se il vaccino funziona o meno ed il progetto prevede di renderlo disponibile per le emergenze entro il mese di Ottobre del 2020

Sempre sul tema One Health opera il progetto ZAPI (Zoonoses Anticipation and Preparedness Initiative) una piattaforma per la rapida caratterizzazione, progettazione e produzione su larga scala di vaccini per prevenire la diffusione di virus responsabili di infezioni animali ed umane come come la FVR, Schmallenberg e MERS.¹⁵ ZAPI, che riunisce le istituzioni di ricerca veterinarie e quelle mediche, le ONG, le agenzie di regolazione e i produttori di vaccini e di biotecnologie, è finanziato con 9,5 milioni di euro (2015-2021) nell'ambito dell'azione "Preparazione e risposta" e concentrato sullo studio delle difese dei coronavirus animali per la definizione di trattamenti umani efficaci.

¹⁵ <http://zapi-imi.eu/>.