

Ecologia microbica

Donato Greco

Conosciamo i germi da molto poco: i batteri da meno di 300 anni con Lister e Pasteur e i virus da poco più di cent'anni con Ivanovsky; piccolissime frazioni della nostra millenaria storia.

Sappiamo invece che Virus e batteri sono presenti su questo pianeta da almeno tre miliardi di anni: in effetti, per dirla con Brison: «il pianeta è il mondo dei microbi: virus, batteri, protozoi, abitano il nostro globo da almeno tre miliardi di anni, l'uomo da solo qualche milione d'anni; il mondo è dei germi e sono loro che ci consentono di vivere».

Infatti anche il corpo umano alberga più cellule batteriche che cellule umane, per non parlare dei fantastiliardi di virus che ci portiamo tranquillamente addosso. Sulla nostra pelle, normalmente sempre coperta di un sottile strato di grasso infarcito di scaglie di pelle morta, albergano più di 100.000 batteri per centimetro quadrato; nel nostro intestino abbiamo oltre 100 trilioni di batteri, migliaia di diverse specie batteriche vivono nelle nostre fauci. Insomma siamo coperti di batteri e di chissà quante diverse specie di virus.

Una buona parte di questi germi ci è vitale: moltissimi processi metabolici sono mediati da batteri e virus: dall'alimentazione alla respirazione, senza germi non ci sarebbe vita umana.

Ancor più, senza germi nell'ambiente il mondo sarebbe una gelida pietra: la

maggioranza dei processi biologici e chimici, vede germi in azione: la fermentazione è cornucopia di vitalità, dal mondo vegetale a quello animale, ma addirittura anche nel mondo minerale.

Di fatto, molto comprensibilmente, l'uomo ha scoperto i germi quali cause di danno, di malattie: l'intera microbiologia è nata come lotta al malanno, come speranza di difesa contro un invisibile nemico; quindi in questi pochi secoli di studi microbiologici, tutto lo sforzo umano è stato concentrato verso la scoperta e la sconfitta di germi cause di malattie nell'uomo e negli animali.

Questo ha inesorabilmente portato alla concezione di germi quali nemici infettanti, legati alla malattia, allo sporco, alla contaminazione, al contagio.

Solo da pochissimi anni si incomincia a scoprire il vero mondo microbiologico, l'immensa vastità e lo sconfinato dinamismo di questi esseri, ma anche le loro virtuose funzioni. Identificare virus, protozoi e batteri come sinonimi di rischio è un madornale errore!

Molecole in viaggio

Buona parte delle teorie sulla nascita della vita, senza intaccare credi religiosi, riconoscono che "la materia vivente" è l'acido nucleico (RNA o DNA): sostanzialmente una lunga elica composta dalla ripetuta sequenza di soli 4 elementari

aminoacidi, tenuti insieme da ponticelli sulfidrici.

Tutta l'evidenza scientifica disponibile fa pensare che poche molecole di carbonio, Idrogeno, ossigeno, azoto e fosforo si fossero casualmente combinate nell'anello ciclo pentanico, la base di tutti e quattro gli aminoacidi; successivamente quest'anello ha attratto altre molecole o gruppi di molecole differenziando diversi aminoacidi; questi ultimi si sono legati tra di loro in catene sempre più lunghe fino a costruire le eliche degli acidi nucleici. Mistero della vita queste eliche: la loro sequenza parla: rispetta precise informazioni: il patrimonio genetico; non solo, ma queste eliche, messe nelle dovute condizioni, sono capaci di riprodurre se stesse in un infinito processo.

Un virus altro non è che qualche elica di acido nucleico dentro una pallina di mucoproteine (J. Brislow), presumibilmente il primo "essere vivente", probabilmente, in una sua primitiva forma, capace di riprodursi anche in assenza di cellule ospiti per poi evolversi, in alcuni milioni di anni, nella forma di parassita cellulare obbligatorio che conosciamo oggi. Insomma il virus, quello che noi crediamo il nostro "nemico" altro non è che il primo mattone della vita da cui tutta la vita discende.

Il batterio è già una struttura vivente organizzata: ha un cervello (il nucleo), un endoscheletro, polmoni (i mitocondri) apparati digestivi, organi di movimento (pseudopodi e ciglia); mangia, elimina, si riproduce, anche si accoppia: ha molti degli elementi che caratterizzano un essere vivente: quanti milioni di anni ci sono voluti perché da un virus discendesse un batterio?

I parassiti (amebe, protozoi, ecc.), poi, sono una ulteriore specializzazione del mondo dei germi: esseri ben più grandi ed organizzati dei batteri: simili a piccoli vermi con piena capacità di vita autonoma.

Tutti nemici?

In tre secoli di batteriologia ed uno solo di virologia abbiamo identificato qualche migliaio di specie batteriche e poche centinaia di specie virali: sostanzialmente alcune di quelle patogene per l'uomo.

Le abbiamo nominate e caratterizzate identificando alcune sostanze proteiche specifiche che spesso abbiamo chiamate antigeni, spesso localizzate sulla superficie esterna di batteri e virus.

Solo da pochi decenni, grazie alla biologia molecolare, siamo entrati nel loro interno ed abbiamo letto il loro acido nucleico, consentendo quindi una identificazione unica di specie e di singolo individuo: la lettura della sequenza di aminoacidi del loro acido nucleico e quindi del loro patrimonio genetico.

Ma quante specie di batteri, virus e parassiti esistono?

Facciamo un esempio: i virus dell'influenza. Conosciamo oggi 9 virus influenzali, nominati grazie all'identificazione di due proteine della capsula esterna del virus che racchiude l'acido nucleico: la Neuraminidasi (N) e l'Emagglutinina (H) due elementi che permettono l'attacco del virus influenzale su una cellula ospite: quindi abbiamo virus H3N2 (quello stagionale), H1N1 (tra cui quello della recente pandemia) ed altre poche combinazioni di H ed N. Ma sappiamo che esistono almeno 9 tipi di Emagglutinina e 14 tipi di Neuraminidasi; la loro semplice combinazione ci porterebbe ad ipotizzare (9x14) 126 tipi diversi di virus, ben più dei nove noti; questo solo a tener conto di N ed H, ma quante altri tipi ne esistono?

Inoltre i virus influenzali spesso mutano: nuovi tipi emergono e, forse, altri tipi scompaiono! Una spirale senza numeri!!

Ben più veloci di un computer!!

Dobbiamo ricordarci che la riproduzione dei virus avviene a spese di una cellula ospite ove il virus penetra ed im-

mette il suo acido nucleico; con rapidità inimmaginabile si avvia un processo di smontaggio di questo acido e di rimontaggio di sequenze analoghe dello stesso acido: ne risulta che da una cellula escono milioni, miliardi di virus figli.

La loro prolificità è sbalorditiva: i più frenetici possono dar vita a una nuova generazione in meno di 10 minuti. *Clostridium per-fringens*, l'odioso batterio che causa la cancrena, può riprodursi in 9 minuti e ricominciare subito a dividersi. «Con un'adeguata fornitura di nutrienti, una sola cellula batterica può generarne 280.000 miliardi in un solo giorno», secondo il biochimico e premio Nobel belga Christian de Duve. Nello stesso lasso di tempo una cellula umana riesce a malapena a dividersi una volta.

La rapidità di riproduzione di un singolo virus in una singola cellula non ha eguali in biologia: miliardi di operazioni al secondo!!

Mutazioni e adattamenti

Tutte esatte? Non proprio: isoliamo da un organismo vivente un virus e ne leggiamo l'esatta sequenza genetica; dallo stesso individuo ripetiamo un isolamento virale ed anche di questo leggiamo l'intera sequenza dell'acido nucleico: non è mai l'esatta riproduzione del primo virus; infatti i virologi, quando confrontano virus simili per la loro sequenza genica parlano di "proporzione di Omologia" solo una parte (80-90%) della sequenza del secondo virus è identica alla prima, un'altra piccola parte non lo è: alcune delle decine di migliaia di "basi" aminoacidiche della spirale di acido nucleico del nuovo virus non sono nello stesso posto del virus genitore: la riproduzione è "sbagliata".

Ma questi errori assai raramente modificano la specie: nella stragrande maggioranza degli eventi sono ininfluenti sulla caratterizzazione di quel virus.

Abbiamo infatti prove che, anche nei secoli e nei millenni, molti virus sono rimasti sostanzialmente uguali: studi di viropalontologia ci dicono che sequenze di genomi virali identificate nelle mummie dei Faraoni egiziani 3.500 anni fa, non sono dissimili agli stessi virus di oggi. Ma allora perché sbagliare?

L'errore nella riproduzione genetica è un altro fondamentale meccanismo di sopravvivenza!

Grazie alla sommatoria degli sbagli ripetuti, infatti, i virus ed anche, se pur meno, i batteri, creano le condizioni per modificare il loro patrimonio informativo e, quindi, si possono adattare a nuove condizioni ambientali, costruendosi quindi solide nicchie ecologiche che ne assicurano la discendenza.

Circa una volta ogni milione di divisioni anche i batteri producono un batterio con una sequenza di acido nucleico diversa dal genitore: un mutante; talvolta questa "mutazione" è funzionale ad affrontare e risolvere rischi vitali, quali l'offesa portata dagli antibiotici: una mutazione potrà determinare una resistenza a quell'antibiotico, oppure un adattamento a diverse condizioni ambientali, infine un adattamento ad una diversa specie ospite quale il passaggio di un'infezione da un ambiente animale all'uomo.

Inoltre batteri e virus possono condividere pezzi della propria informazione genetica. Ogni batterio è in grado di prelevare informazioni genetiche da qualsiasi altro batterio condividendo un unico pool genico.

Germi ambiente e animali

Nati per l'uomo

I germi non sono nati per l'uomo: prova evidente è l'infrequente, ma esistente, salto di specie parassitaria: buona parte delle malattie infettive dell'uomo non nascono nella specie umana, ma sono

adattamenti di precedenti zoonosi, infezioni degli animali non umani.

La peste bubbonica ne è emblema storico: una malattia dei ratti causata da un batterio, la *Pasteurella pestis*, trasmessa da ratto infetto a ratto sano da una pulce, la quale, nel fare i suoi quotidiani pasti di sangue di topo, sugge sangue dal topo ammalato e lo digerisce; purtroppo però la malattia ammazza il topo che diventa corpo freddo; la pulce si vede costretta a cercare un altro topo vivo e caldo, quando lo punge per il suo pasto, vomita nel canale del suo pungiglione un po' di saliva contenente un potente anticoagulante (eparina) così che il sottilissimo tubicino non si otturi dal sangue coagulato: la sua saliva, però contiene un po' di Pasteurelle, residuo del precedente pasto, e quindi la pulce inietta l'infezione nel nuovo topo.

Quando una buona porzione della popolazione murina di quell'ambiente muore di peste, la pulce comincia a trovare sempre più con difficoltà corpi caldi: perché no, allora, saltare sul più vicino corpo caldo disponibile? L'uomo!

A quel punto le pulci si adattano all'ambiente dei corpi umani e diffondono velocemente la pestifera epidemia da uomo ad uomo.

Almeno il 70% delle malattie infettive dell'uomo oggi note ha dei predecessori animali: la salmonellosi è tipica di maiali e pollame, come anche l'influenza, l'epatite ha simile malattia nei topi, la malaria colpisce le zanzare e involontariamente queste talvolta la trasmettono all'uomo, lo stesso AIDS ha genitori nel mondo dei primati, l'Ebola è malattia dei selvatici e dei pipistrelli delle foreste tropicali e così via; altre malattie infettive trovano nell'ambiente, più che nell'uomo, il loro habitat naturale: è il caso dei vibrioni del colera, delle legionelle, ma anche della maggioranza dei virus enterici; infine per poche malattie vedono l'uomo come unico serbatoio e target: tra queste la poliomielite, morbillo, varicella.

Epidemie e ambiente

L'ambiente è un fondamentale determinante del rischio epidemico: temperatura, umidità, tipo di suolo, fenomeni atmosferici, migrazioni animali ed altri, fortemente influenzano il rapporto tra germi e uomo e possono quindi contribuire significativamente allo scoppio di epidemie.

Anche l'ambiente costruito dall'uomo può essere corriere di rischio epidemico: il tessuto urbano, l'inquinamento atmosferico, l'umidità delle case, la produzione ed il consumo di cibo, la vicinanza con animali, sono stati associati a rischi epidemici. Ancor più l'ambiente sanitario, gli ospedali, ove una costante pressione selettiva di antibiotici e disinfettanti di fatto fa emergere colonie nosocomiali resistenti agli antimicrobici. Molto è noto della relazione epidemie ed ambiente, ma molto ancora non si sa con precisione. Di fatto l'uomo interagisce fortemente con l'ambiente e con i germi in esso contenuto non solo nella manipolazione, ma anche con la sua suscettibilità: anche i germi patogeni, come altri milioni di germi che albergano in noi, tendono a creare una Herd Immunity senza provocare malattia, una sorta di vaccinazione naturale ove l'organismo umano, incontrando patogeni a basse dosi infettanti tali da non provocare la malattia, acquisisce permanente memoria difensiva verso quello specifico germe. Questo virtuoso e delicato equilibrio viene rotto per il sopraggiungere di speciali condizioni ambientali (tipica la moltiplicazione della dose infettante in animali/cibo) o di particolari suscettibilità degli ospiti umani.

Infine bisogna considerare la grande capacità evolutiva dei germi: in un solo giorno vivono l'equivalente di molti millenni di vita umana! Si adattano, mutano il proprio codice genetico, sviluppano strategie di sopravvivenza. Ecclatante il contrasto con la teoria evolutiva darwiniana visibile nel frequente fenomeno (vedi Pandemia

influenzale suina) di due diversi agenti infettivi, ospitati in un unico ospite, danno evoluzione ad agenti nuovi con patrimonio genetico combinazione dei due agenti conviventi. Gli esempi del rapporto ambiente ed epidemie sono tanti: se ne cita qui soltanto qualcuno recentemente visto nel nostro Paese.

L'avvento della Zanzara Tigre, probabilmente trasportata in liquido residuo di un carico di copertoni per automobili pervenuto a Genova, ci ha portato la chikungunya, una malattia virale finora ignota nel paese; la febbre di Dengue e la West Nile appaiono in Europa grazie all'aumento medio della temperatura. Molte malattie infettive ancora mostrano una forte stagionalità, non del tutto spiegabile da temperatura ed umidità: le infezioni respiratorie, alcuni esantemi preferiscono il freddo, ma perché il virus della varicella ami il caldo non è noto.

Storia epidemica

L'inizio dell'epopea umana vede gli ominidi in piccoli gruppi nomadi che vivevano di raccolta di alimenti selvatici e di caccia: micro comunità con una attesa di vita breve e ben poca probabilità di scambi contagiosi.

Quando inizia la stabilizzazione delle popolazioni umane, da molti datata in circa 15.000 anni fa, molto presumibilmente nel territorio della "mezza luna d'oro" l'antica Mesopotamia, oggi Iraq, Iran, Afganistan e Turchia orientale, si è aperta la possibilità di contatti stretti tra popolazioni, fino allora gruppi sparsi di cacciatori e raccoglitori: l'agricoltura segna la fine del nomadismo e l'insediamento stabile di popolazioni e si avvale presto della domesticazione di alcuni animali, si formano comunità relativamente grandi insediate in villaggi: aumenta considerevolmente la probabilità di contatto tra persone ed anche tra persone ed animali.

Inoltre la stabilizzazione rende le popolazioni più esposte alle influenze ambientali ed agli eventi stagionali.

Il progressivo esaurimento della fertilità dei terreni occupati spinge alla migrazione verso altri luoghi ed avvia il viaggio continentale delle epidemie.

Il successivo sviluppo delle colonizzazioni, delle guerre, dei trasporti, del commercio, contribuiscono alla diffusione dei contagi, ma anche alla definitiva umanizzazione di germi fino allora raramente vicini all'uomo.

Le epidemie modellano la storia

La documentazione su grandi epidemie inizia circa 6.000 anni or sono in Cina, da allora sempre più ricco è il reportage sulla frequenza periodica sistematica di grandi epidemie che catastroficamente colpiscono grandi popolazioni.

Le epidemie diventano uno dei principali determinanti dell'evoluzione sociale nella storia dell'umanità. Ben più delle guerre e delle carestie le epidemie hanno un importante ruolo di contenimento dello sviluppo demografico ed anche delle positive migrazioni e nuove colonizzazioni di popoli in fuga dai germi. Non furono i cavalli ed i fucili di Cortez a sconfiggere gli Atzechi. Bensì i virus del morbillo, del vaiolo e la tremenda spirocheta della sifilide.

La disperata ricerca del motivo di tante sofferenze causate dalle epidemie conduce dritto al divino: le epidemie sono castighi divini o frutto di capricci del cielo.

I greci raffinano queste ipotesi definendo la teoria dei "miasmi" che persisterà per millenni fino alla scoperta della batteriologia da parte di Lister e Pasteur. Di fatto le epidemie contengono l'esplosione demografica: ogni ventennio decimano le popolazioni, privilegiando bambini e vecchi specie nelle classi più povere: una crudele razionalizzazione

che mantiene un precario equilibrio demografico e sociale.

L'influenza spagnola del 1918, con i suoi 50 milioni di morti è l'ultimo taglione demografico, le epidemie continuano in tono minore, ma soprattutto non ammazzano come prima: scoppia l'esplosione demografica mondiale.

Ma come viaggiano virus e batteri?

Oggi, grazie anche alle moderne tecniche epidemiologiche e alla diagnostica molecolare, si è in grado di interpretare i pattern epidemici con notevole precisione, anche se non si è finora riusciti a contenerne l'impatto patologico: ancora oggi le malattie infettive sono la principale causa, nel mondo, di mortalità e morbosità; in particolare è possibile rintracciare i percorsi che i germi continuamente compiono.

Tradizionalmente germi infettanti hanno viaggiato con le grandi migrazioni degli animali e degli uccelli, ma anche, ben più lentamente, con flussi migratori umani e con eserciti in guerra, scarsamente pure a bordo di lenti navi.

Oggi è possibile vedere come la velocità dei viaggi infettivi si acceleri continuamente: aerei, treni, navi, movimenti di migranti e di profughi, diventano efficaci trasportatori di germi, quasi sempre trasportando individui infetti, ma anche insetti vettori ed animali contagiati.

Se l'influenza spagnola del 1918 ci mise 16 mesi per attraversare il Pacifico, nel 2006 la SARS in una notte ha viaggiato da Hong Kong, Cina, a Toronto, Canada, con disastrose rapide conseguenze.

specie mai vissute sono ormai estinte. Mentre la perdita di specie "ridondanti", poco visibili quali microbi, può essere appena percettibile, perdite più ampie di intere popolazioni, gruppi di specie affini (cladi) o specie che condividono particolari morfologie (per esempio corpi di grandi dimensioni) o attributi funzionali quali meccanismi di alimentazione, può avere effetti profondi, portando al crollo di interi ecosistemi e lo sterminio di grandi dinastie evolutive.

Per i germi estinzione ed emergenza sono vocaboli molto familiari: lo scambio genetico gioca un ruolo determinante nell'evoluzione di molti batteri. La recente disponibilità di nuovi dati sulla sequenza di nucleotidi da più membri di diversi generi batterici ha permesso studi comparativi che hanno rivelato molte caratteristiche di questo processo: tantissime specie batteriche scompaiono e tante nuove ne emergono.

La biosfera contiene numeri astronomici di microrganismi viventi che appartengono a un numero indeterminato di specie. Una interpretazione della loro intensissima vitalità potrebbe essere che l'abbondanza di microrganismi guida la loro dispersione, rendendoli onnipresenti e costruendo una moderata ricchezza globale della specie.

L'idea dell'uomo di poter sconfiggere o controllare le specie microbiche è solo ridicola, anche se è possibile eliminare singole malattie infettive eliminandone l'agente dal globo come è successo per il vaiolo e sta per accadere per la Poliomielite.

Estinzioni, emergenze e riemergenze

Emergenze e riemergenze

Estinzione

L'estinzione è una parte fondamentale della natura – più del 99% di tutte le

Secondo quanto riferisce *A Variegated Squirrel Bornavirus Associated with Fatal Human Encephalitis* sulla rivista *New England Journal of Medicine*, un'encefa-

lite ha ucciso alcuni allevatori di scoiattoli negli Stati Uniti.

Di fatto, da quando sono disponibili tecniche diagnostiche molecolari, non passa settimana senza che sia “scoperta” una nuova malattia infettiva, in gran maggioranza di origine animale.

Nuovi virus e batteri? No, piuttosto nuovi riconoscimenti, ma anche nuovi tipi di germi di specie già note ed anche nuove ricombinazioni di germi mai viste prima (il caso della pandemia influenzale del 2009).

Spesso si tratta di riconoscimenti etiologici di malattie di cui solo in parte conoscevamo l'etiologia; è proprio il caso delle encefaliti: conosciamo un limitato numero di agenti patogeni che possono causare un'encefalite, ma ancora molte encefaliti restano senza l'identificazione di un agente etiologico, stessa cosa per le polmoniti, per molte gastroenteriti ed anche per tante febbri delle prime vie respiratorie, mal di gola e raffreddori.

Ormai le malattie infettive emergenti sono diventate un peso significativo sulle economie globali e sulla salute pubblica. Si è a lungo ipotizzato che la loro comparsa fosse determinata da fattori socio-economici, ambientali ed ecologici, ma solo recentemente studi hanno dimostrato il legame tra questi fattori e le malattie emergenti: uno studio ha analizzato le malattie emergenti tra il 1940 ed il 2004 ed ha dimostrato come queste sono aumentate in modo significativo nel corso del tempo dopo l'avvento della PCR (diagnostica molecolare di acidi nucleici) con un picco di incidenza nel 1980, in concomitanza con la pandemia di HIV. Il 60% proveniva da zoonosi originarie da fauna selvatica e stanno ulteriormente aumentando in modo significativo nel corso del tempo.

Adeguatezza delle risposte

La recente epidemia di Ebola nell'Africa occidentale ha mostrato tutta l'inade-

guatezza della nostra società nell'affrontare rischi epidemici.

Oltre 25.000 casi con oltre 15.000 morti, un migliaio di medici e infermieri colpiti: un bilancio di guerra, per una patologia nota da cinquant'anni e dimostratamente contenibile: una pronta identificazione della malattia avrebbe potuto contenere lo scoppio epidemico a ben pochi casi e qualche decesso: in fatti l'isolamento e le misure fisiche di protezione sono efficaci nell'evitare il contagio.

Così è avvenuto in recenti epidemie di Ebola in Uganda ed altri paesi africani.

Anche la risposta alla pandemia influenzale del 2009 è stata inadeguata e ha provocato ben più danni sociali ed economici che sanitari. Stessa cosa per la SARS del 2004 e così via: il mondo umano attuale non è preparato ad affrontare quella che è la naturale evoluzione del mondo microbico.

L'arrivo a Milano di un paziente non identificato con Ebola provocherebbe certamente un focolaio epidemico; ma è altamente probabile che, in pochi giorni, l'epidemia sarebbe identificata e circoscritta: non è stato così in Guinea nel 2013, come in Haiti, ove, a distanza di anni dall'inizio dell'epidemia, il colera ancora devasta quel paese. Insomma l'inadeguatezza è soprattutto, ma non solo, a carico dei paesi più poveri, mentre la maggioranza delle risorse globali per contrastare la comparsa di nuove epidemie sono mal ripartite, con la maggior parte dello sforzo scientifico e di sorveglianza incentrato sui Paesi ricchi ove è meno probabile che emerga il nuovo contagio epidemico.

Che fare

Appare evidente che bisogna bene aprire gli occhi: aumentare molto considere-

volmente la capacità di osservare, studiare il mondo dei microbi: la sorveglianza, le reti di diagnostica rapida, le strutture di risposta d'emergenza, non possono essere appannaggio di pochi paesi ricchi, ma devono aver una vera distribuzione globale, possibilmente con una gestione indipendente come quella ONU. Non serve coprirsi di disinfettanti ed antibiotici, l'igienismo personale è cosa antica di provata inefficacia: solo il comune lavaggio delle mani è dimostratamente efficace. Serve invece un forte cambio di mentalità: rispetto verso i germi, fautori della nostra vita bella; niente ostracismo, men che meno stigma contro popoli untori. Va perseguito un moderato equilibrio di convivenza: mai vinceremo la battaglia contro i germi, perché questa è battaglia inutile e costosa: dobbiamo capirli meglio, costruire strumenti che ci permettano di vederli bene e presto, dobbiamo contrastare le condizioni sociali ed ambientali che determinano loro involontarie aggressioni alla nostra specie.

Bibliografia

- Bailey N.T.J. (1957) *The Mathematical Theory of Epidemics*, Griffin, London.
- Brison W. (2008) *Piccola storia di quasi tutto*, Tea.
- Didelot X., Maiden M.C.J. (2010) "Impact of recombination on bacterial evolution", *Trends in Microbiology* 18.7: 315-322.
- Fine P.E.M. (1993) "Herd Immunity; History, Theory, Practice", *Epidemiologic Reviews* 15:265-302.
- Finlay B.J., Ken J.C. (1999), "Ubiquitous dispersal of microbial species", *Nature* 400.6747: 828-828.
- Greenwood M. (1935) *Epidemics and Crowd Diseases. An Introduction to the Study of Epidemiology*, Williams and Norgate, London.
- Hamer W. (1928) *Epidemiology Old and New*, Kegan Pau, London.
- Heard M.J. et al. (2013) "The threat of disease increases as species move toward extinction", *Conservation Biology* 27.6: 1378-1388.
- Jablonski D. (2004) "Extinction: past and present", *Nature* 427.6975: 589-589.
- Jones K.E. et al. (2008) "Global trends in emerging infectious diseases", *Nature* 451.7181: 990-993.
- Parrish C.R. et al. (2008) "Cross-species virus transmission and the emergence of new epidemic diseases", *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 72.3: 457-470.
- Zimmer S.M., Burke D.S. (2009) "Historical perspective – emergence of influenza A (H1N1) viruses", *New England Journal of Medicine* 361.3: 279-285.