

PLAGUE

L'intrepida avventura di una scienziata, alla ricerca della verità sui retrovirus umani e il loro collegamento con la sindrome da fatica cronica (ME/CFS), l'autismo e altre malattie

Riflessioni e chiarimenti a cura di Aura Premoli

Il libro *Plague*, (Kent Heckenlively, Judy Mikovits) racconta una storia emblematica, sfortunatamente frequente ai nostri giorni, ovvero la manipolazione degli studi scientifici, a vari livelli, per pilotare una ricerca verso un risultato desiderato, al fine di favorire gli interessi economici di grossi gruppi commerciali.

Inoltre racconta ampiamente il ruolo dei mezzi di informazione, anche quelli così detti scientifici, per sostenere tesi senza fondamento e gettare discredito su personaggi troppo integri e troppo appassionati alle sorti del genere umano, che non si piegano alle esigenze di mercato.

Un altro tema che emerge è la misoginia: gli autori evidenziano come ancora al giorno d'oggi esiste una netta discriminazione, a tutti i livelli, nei confronti delle donne.

E' la storia della scoperta di un virus che risulta coinvolto, insieme ad altri fattori predisponenti, nella genesi di tumori, EM/CFS (Encefalomielite mialgica/sindrome da stanchezza cronica), autismo e altre patologie croniche, su base infiammatoria, collegate in particolar modo al funzionamento del sistema immunitario e del SNC (sistema nervoso centrale).

La storia si dispiega di pari passo con gli eventi paradossali che coinvolgono la dottoressa Judy Mikovitz, una dei responsabili dell'identificazione del ruolo di questo particolare virus patogeno e per questo motivo, ostacolata, licenziata e imprigionata.

Di seguito farò solo un'esposizione delle implicazioni che queste ricerche potrebbero aver avuto, e potrebbero avere in futuro, in relazione alla salute di intere fasce di popolazione.

Che cosa è un virus?

Un virus è una particella molto elementare, costituita semplicemente da una sequenza di acidi nucleici (costituenti base dei nostri geni) rivestiti da proteine.

Poiché i virus non hanno gli strumenti necessari per la loro espressione, devono utilizzare i processi biochimici di una cellula ospite per compiere il loro ciclo vitale. Questo processo abitualmente distrugge la cellula, causando una malattia.

Retrovirus: caratteristiche e storia.

Un virus può essere costituito da DNA o RNA, che utilizzano direttamente il sistema espressivo della cellula; esistono però anche dei virus particolari, chiamati retrovirus (RV), che utilizzano l'enzima trascrittasi inversa, per produrre la corrispondente porzione di DNA, che verrà poi inserita nel DNA dell'ospite, in una specifica posizione, attraverso l'enzima integrasi.

Questo passaggio ulteriore, che li rende sensibili alle mutazioni, fa sì che evolvano più rapidamente di altri virus: questa particolarità rende alcuni di questi virus (come l'HIV = virus dell'immunodeficienza umana) molto resistenti al trattamento.

Il fatto di inserirsi nel nostro DNA in modo specifico è stato anche sfruttato per la terapia genica, ovvero per inserire delle porzioni di DNA in caso di malattie genetiche.

Questi retrovirus diventano parte integrante del corredo genetico di un individuo, quindi non uccidono la cellula e si riproducono solo quando una cellula si divide, ma nel contempo diventano trasmissibili in linea verticale, ovvero da genitori a figli; presentano anche una trasmissibilità attraverso il latte materno e la saliva. Una volta attivi all'interno della cellula, producono proteine specifiche che causano un danno al corretto funzionamento cellulare e di conseguenza una malattia.

I primi retrovirus sono stati identificati negli animali, in particolare i virus della leucemia murina (MLV), che sono ritenuti causa di cancro in alcuni topi.

Nel 1970 sono stati riconosciuti i primi 3 retrovirus umani: tra questi l'HTLV (Adult T cell Leukemia Virus) che può causare una forma di leucemia e sindromi infiammatorie e neurologiche. Questo virus è molto stabile geneticamente e si manifesta come malattia solo nel 5% delle persone infettate, mentre il 95% restano asintomatiche.

Nel 1982 viene isolato il virus HIV (retrovirus responsabile dell'AIDS = sindrome di immunodeficienza acquisita) che presenta invece la caratteristica di essere estremamente instabile geneticamente, riuscendo a modificarsi anche nel corso della vita dell'ospite.

Nel 2006, alcuni scienziati hanno evidenziato che un tipo di virus della leucemia murina (MLV), chiamato virus della leucemia murina xenotropico (XMRV), può potenzialmente infettare gli esseri umani. E nel 2014 l'FDA afferma che l'XMRV è uno dei virus della leucemia murina (MLV) che sono stati riconosciuti come trasmissibili all'uomo. (FDA 2014).

Gli organi bersaglio di questi retrovirus sono il sistema immunitario e il SNC e le cellule di elezione per la loro latenza sono quelle del sistema immunitario, quindi le terapie che stimolano un aumento del numero di queste cellule, causano un incremento del numero di cellule infette e possono concorrere, attraverso vari meccanismi, al manifestarsi di stati patologici.

PATOGENESI CARATTERISTICA:

- infiammazione e disturbi della regolazione ormonale e dell'interferone
- elevata produzione di ROS/RNS (radicali liberi)
- immunodeficienza

Nelle fasi iniziali, possono essere impiegate terapie che inibiscono gli enzimi che sostengono il loro ciclo vitale (trascrittasi inversa e integrasi) impedendo così il loro diffondersi, mentre dal momento che il virus si è sistemato nel DNA non è più possibile intervenire in modo radicale.

Come si è visto chiaramente nel caso dell'AIDS, nelle sindromi che coinvolgono il sistema immunitario, è interessante osservare che non abbiamo mai la presenza di un singolo virus, ma si ritrovano sempre altri virus opportunisti (come gli Herpes Virus, i Citomegalovirus, Epstein Barr Virus, i virus dell'epatite) che possono risvegliarsi e causare le patologie correlate. Per esempio, il Sarcoma di Kaposi (causato dal virus HHV-8), forma tumorale caratteristica in passato degli uomini anziani del sud Italia, è diventato estremamente frequente nei pazienti sieropositivi per l'AIDS. Quindi si tratta sempre di infezioni contemporanee sostenute da più agenti infettivi.

Si è riconosciuto, inoltre, una tendenza ad una notevole latenza di questi virus prima della manifestazione della malattia, (variabile dai 2 anni nelle aree povere del Brasile, ai 20 anni in alcune aree benestanti del Giappone) in relazione alle condizioni socio economiche e ambientali. Quindi si può notare una correlazione con fattori quali lo stile di vita, l'alimentazione, gli stress ambientali (inquinamento ecc.).

Nel genoma umano, troviamo il 15% di retrovirus endogeni, che si sono inseriti nel corso della storia umana e che vengono mantenuti silenti (Non Replication Competent retrovirus) cioè non in grado di produrre particelle infettive, da un sistema immunitario efficiente. Questo fenomeno è presente anche negli animali e ciò riveste una notevole importanza in quanto questi retrovirus si possono spostare da una specie ad un'altra, e acquisire in questo passaggio una virulenza imprevista, o viceversa. Questo meccanismo veniva sfruttato proprio per attenuare la virulenza di particolari virus con lo scopo di produrre dei vaccini: uno dei tessuti più utilizzati era il cervello di topo. Oppure possono ricombinarsi con retrovirus endogeni di un'altra specie, dando origine a nuovi virus.

Come è nata la correlazione tra l'XMRV e la sindrome da stanchezza cronica e l'autismo?

In letteratura sono riportati i primi casi di sindrome da stanchezza cronica (CFS) nel 1934-35, presso il County Hospital di Los Angeles, durante un'epidemia di poliomielite, riguardanti 198 tra medici e personale infermieristico. Prima di allora, la CFS non era mai stata descritta. E' una patologia invalidante, non ancora riconosciuta dal SSN italiano, chiamata anche encefalomielite mialgica, caratterizzata da dolori migranti a tutto l'apparato muscolo-scheletrico, un'intensa stanchezza con una notevole difficoltà nel recupero dopo uno sforzo mentale o fisico e da una riduzione dell'efficienza del sistema immunitario: presenta delle caratteristiche comuni con l'AIDS.

A questo personale sanitario era stato somministrato il vaccino antipolio Brodie per protezione durante l'epidemia. Ciò potrebbe dare una spiegazione al fatto che la sindrome si fosse manifestata tra il personale medico sano e non tra i più vulnerabili pazienti. Inoltre risulta che siano state loro offerte cifre astronomiche, per quei tempi, affinché non parlassero di quanto era loro accaduto.

Riguardo l'autismo, invece, il primo caso risulta un bambino nato nel 1931, sei mesi dopo che era stato sviluppato il vaccino contro la febbre gialla, da parte dell'istituto Rockefeller, utilizzando tessuto di cervello di topo come terreno di crescita per il virus. I primi casi si sono verificati in genere in bambini di genitori con un background medico o comunque scientifico.

Sappiamo che la preparazione di questi vaccini richiedeva il passaggio attraverso il tessuto di topo e possiamo quindi ipotizzare che si siano riattivati virus endogeni con un conseguente processo di ricombinazione genetica. Questa eventualità era già stata intuita nel 1953, quando durante un incontro dell'Organizzazione Mondiale della Sanità era stato affermato che "due evidenti obiezioni sorgono all'uso di questo vaccino: 1 - a causa del fatto che il tessuto cerebrale murino impiegato possa essere contaminato da virus patogeni per l'uomo benché latenti nel topo o possa essere la causa di encefalite demielinizzante e 2 - che, a causa di proprietà antigeniche e neurotrope, possa provocare serie reazioni a livello del sistema nervoso centrale (SNC)".

Da allora c'è stato un incremento continuo dei casi di entrambe queste sindromi fino ad arrivare al giorno d'oggi, a percentuali molto elevate in riferimento al periodo molto breve trascorso dalla loro prima apparizione.

Nel 1991 abbiamo la prima evidenza della presenza di retrovirus nei malati di sindrome da stanchezza cronica e nel 2009 abbiamo il primo isolamento dall'uomo di un virus xenotropico della leucemia murina (XMRV) infettivo: si evidenzia anche che questo XMRV

è diverso dai retrovirus trovati nei topi, escludendo quindi l'ipotesi di una contaminazione da laboratorio.

A conferma di ciò, l'XMRV viene trovato con maggiore frequenza in pazienti con mutazioni (tipo il deficit dell'enzima RNASEL, caratteristico della difesa antivirale) o con difetti nelle difese immunitarie.

Nel novembre 2014, ricercatori dell'FDA, del National Health Institute e della scuola medica di Harvard, hanno pubblicato uno studio che esamina la presenza di virus della leucemia murina (MLV) nel sangue ottenuto da due gruppi di donatori: pazienti con diagnosi di sindrome da stanchezza cronica e donatori di sangue sani. Questo studio conferma una ricerca precedente [Lombardi et al. *Science* October 23, 2009 326: 585] che aveva mostrato la presenza di XMRV (virus della leucemia murina xeno tropico), una variante genetica di virus tipo MLV, nel sangue di pazienti con CFS. Lo studio dimostra una forte associazione tra una diagnosi di sindrome da stanchezza cronica e la presenza nel sangue della sequenza genica di virus tipo MLV, mentre la riscontra in un numero modesto di donatori sani. Anche se l'associazione statistica è evidente, questo studio NON provano che questi retrovirus siano la causa della sindrome da stanchezza cronica. Varie sequenze geniche, simili a quelle del XMRV, recentemente scoperto, sono state identificate in campioni provenienti da 32 su 37 pazienti con sindrome da stanchezza cronica (86,5%) e solo in 3 su 44 (6,8%) donatori di sangue sani.

Infezioni virali e sindromi infiammatorie

Come abbiamo visto, c'è un collegamento tra queste infezioni virali, e patologie su base infiammatoria del SNC. Si ipotizza che le cellule della microglia (con attività di macrofagi, derivate dal sistema immunitario) che sono deputate alla prima difesa delle cellule nervose, in presenza di una stimolo aggressivo, si modificano e producano notevoli quantità di sostanze pro-infiammatorie, provocando stati patologici del SNC, situazione che ritroviamo frequentemente nelle malattie cronico-degenerative, quali Parkinson, Alzheimer, sclerosi multipla, SLA, autismo e demenza ecc.. Da uno studio condotto da ricercatori dell'Università di Rochester è emerso che la plasticità del cervello, ossia la sua capacità di ristrutturare le connessioni fra i neuroni, dipende in modo essenziale dall'azione delle cellule della microglia, le cellule immunitarie che proteggono il cervello dalle infezioni e distruggono le cellule morte in seguito a una lesione. Fino a poco tempo fa si riteneva che il ricablaggio dei circuiti cerebrali fosse gestito esclusivamente dai neuroni, ma più di recente sono emersi dati che indicano un coinvolgimento anche della microglia.

Infezioni concomitanti, virus riattivati, OGM (possibile veicolo di proteine alterate), suscettibilità genetica, eccesso di sostanze tossiche nel corpo, possono creare la tempesta perfetta e portare all'attivazione della microglia. Non dobbiamo dimenticare che anche le proteine che avvolgono questi virus possono presentare una loro tossicità.

Vaccini

Avendo evidenziato il ruolo che l'insieme di diversi fattori "stressanti" ha sull'omeostasi dell'organismo umano, a conclusione riassumiamo l'importanza che possono aver avuto i vaccini nell'aumento delle patologie cronico degenerative che si evidenzia al giorno d'oggi.

- 1) Nella manipolazione di microrganismi per la produzione di nuovi vaccini, possono essere riattivati/creati nuovi virus.
- 2) Possono diventare veicolo essi stessi di retrovirus.
- 3) Apportano sostanze tossiche come mercurio, alluminio, formaldeide ecc., che a loro volta affaticano e indeboliscono le difese dell'organismo.

- 4) Impegnano e “distolgono” il sistema immunitario lasciando senza controllo i retrovirus endogeni.
- 5) Moltiplicano le cellule immunitarie eventualmente già infettate.
- 6) Possono raggiungere il SNC attraverso una barriera emato-encefalica alterata o, ancora più facilmente, attraverso il sistema linfatico, attivando le cellule della microglia.

Ricordando che la terapia vaccinale viene iniziata nei primissimi mesi di vita, quando non abbiamo ancora un sistema immunitario ed emuntorio efficienti, possiamo immaginare come le capacità difensive dell'organismo umano vengano messe duramente alla prova o come, in presenza di altri fattori predisponenti, come quelli già segnalati, si possa facilmente manifestare una gamma di patologie, a distanza anche di molti anni, classificate oggi come di causa non nota.

Stranamente, in questo contesto, le autorità sanitarie della maggior parte dei paesi, non applicano il principio di precauzione né finanziano, come sembrerebbe logico (date le devastanti implicazioni che si possono avere sul genere umano dalla diffusione di infezioni difficilmente controllabili e curabili), ampi studi scientifici indipendenti, che aiutino ad avere certezze sull'innocuità delle terapie utilizzate quotidianamente su larga scala, come le trasfusioni e le vaccinazioni.

Per la Bibliografia, faccio riferimento a quella pubblicata nel testo originale Plague.

Microglial activation and its implications in the brain diseases.

2007

[Dheen ST¹](#), [Kaur C](#), [Ling EA](#).

Author information

Abstract

An inflammatory process in the central nervous system (CNS) is believed to play an important role in the pathway leading to neuronal cell death in a number of neurodegenerative diseases including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, prion diseases, multiple sclerosis and HIV-dementia. The inflammatory response is mediated by the activated microglia, the resident immune cells of the CNS, which normally respond to neuronal damage and remove the damaged cells by phagocytosis. Activation of microglia is a hallmark of brain pathology. However, it remains controversial whether microglial cells have beneficial or detrimental functions in various neuropathological conditions. The chronic activation of microglia may in turn cause neuronal damage through the release of potentially cytotoxic molecules such as proinflammatory cytokines, reactive oxygen intermediates,

proteinases and complement proteins. Therefore, suppression of microglia-mediated inflammation has been considered as an important strategy in neurodegenerative disease therapy. Several anti-inflammatory drugs of various chemical ingredients have been shown to repress the microglial activation and to exert neuroprotective effects in the CNS following different types of injuries. However, the molecular mechanisms by which these effects occur remain unclear. In recent years, several research groups including ours have attempted to explain the potential mechanisms and signaling pathways for the repressive effect of various drugs, on activation of microglial cells in CNS injury. We provide here a comprehensive review of recent findings of mechanisms and signaling pathways by which microglial cells are activated in CNS inflammatory diseases. This review article further summarizes the role of microglial cells in neurodegenerative diseases and various forms of potential therapeutic options to inhibit the microglial activation which amplifies the inflammation-related neuronal injury in neurodegenerative diseases.

MICROGLIA E PLASTICITA' NEURALE

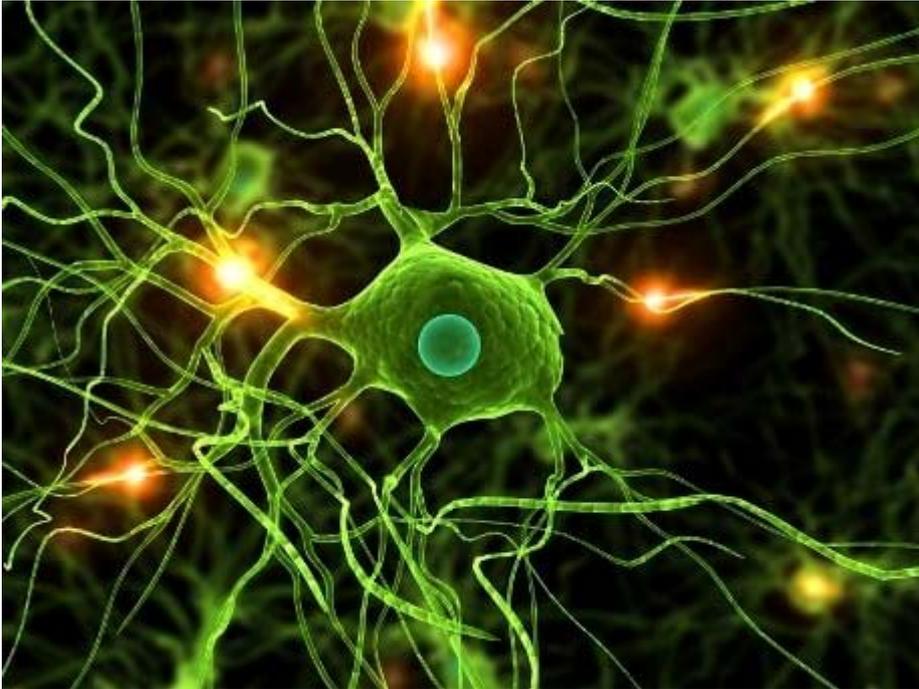
La plasticità cerebrale, il processo che permette la riconfigurazione dei circuiti nervosi, dipende in modo essenziale dall'azione di alcune cellule immunitarie che eliminano, "potandoli", i collegamenti fra neuroni divenuti inutili. Le risorse cellulari liberate porteranno alla creazione di nuove connessioni(*red*)

[neuroscienze](#)

La plasticità del cervello, ossia la sua capacità di ristrutturare le connessioni fra i neuroni, dipende in modo essenziale dall'azione delle cellule della microglia, le cellule immunitarie che proteggono il cervello dalle infezioni e distruggono le cellule morte in seguito a una lesione.

Fino a poco tempo fa si riteneva che il ricablaggio dei circuiti cerebrali fosse gestito esclusivamente dai neuroni, ma più di recente sono emersi dati che indicano un coinvolgimento anche della microglia.

Il nuovo studio - condotto da ricercatori dell'Università di Rochester e [pubblicato su "Nature Communications"](#) - conferma il ruolo di queste cellule nella plasticità cerebrale, sottolineandone l'importanza e chiarendo alcuni dei meccanismi della loro azione.



Cortesia National Eye Institute (<https://nei.nih.gov/>) Nei loro esperimenti sui topi, i ricercatori hanno osservato le cellule della microglia in azione mentre stavano riorganizzando le connessioni fra i neuroni quando il cervello invece di ricevere le informazioni visive da due occhi le riceveva da uno solo. Hanno così visto che le cellule della microglia prendevano di mira le sinapsi - i punti di collegamento che permettono la comunicazione fra i neuroni - scollegando fisicamente un neurone da un altro, ma lasciando intatti gli altri collegamenti importanti.

Tranciando le connessioni divenute inutili, vengono così indirettamente rinforzate le altre sinapsi e c'è la possibilità di crearne delle nuove, più appropriate, grazie alle risorse cellulari liberate da quella "potatura".

Microglia

La [microglia](#) è costituita da [macrofagi](#) specializzati in grado di effettuare la [fagocitosi](#) che protegge i neuroni del sistema nervoso centrale. Benché tecnicamente non siano cellule della glia in quanto derivano dai [monociti](#) e non dal tessuto ectodermico, sono categorizzate in questo modo per via del loro ruolo di supporto ai neuroni. Nell'adulto vi è la microglia parenchimale, popolazione permanente, e quella perivascolare, situata nella membrana basale dei capillari encefalici e periodicamente sostituita da cellule provenienti dal midollo osseo. Le microglia sono cellule relativamente piccole rispetto alle macroglia, hanno forma diversa e un nucleo oblungo. Si spostano all'interno del cervello, normalmente sono presenti in piccolo numero ma si moltiplicano in caso di danni al cervello.

Ruolo dell'inflammatione nelle patologie

Dott. Paolo Mainardi, Università di Genova

Oggi è molto evidente il ruolo dell'inflammatione come agente patogenetico di molte patologie. La Vezzani, Mario Negri, Milano, lo riporta per le crisi epilettiche, altri ricercatori lo riportano nel Parkinson, nell'Alzheimer, nella sclerosi multipla, nella SLA, nell'autismo,... Tutti questi studi ci mostrano come una volta che il tessuto cerebrale è infiammato, si arrivi ad una graduale e progressiva manifestazioni di diversi sintomi che dipendono dalle differenti vulnerabilità individuali, dipendenti da diverse localizzazioni delle aree fragili cerebrali. Jobe li definisce bad function neurons e attribuisce alla serotonina cerebrale il compito di controllarli, mantenendoli isolati. Il sintomo non è dovuto alla presenza di questi neuroni malfunzionanti, ma dall'incapacità di scollegarli dalle circuitazioni neuronali attive. Oggi sappiamo che questo compito è svolto dal neuropeptide NPY, "elettricista" del cervello, responsabile dei processi di sinaptogenesi (formazione di nuovi collegamenti tra neuroni) e di neurogenesi (formazione di nuovi neuroni), ovvero dalla plasticità del sistema nervoso centrale. La sintesi del NPY è controllata dal triptofano intestinale. Quando una disbiosi intestinale riduce il triptofano, si ha uno stato ansioso, dovuto alla riduzione della serotonina cerebrale. In questo modo si avvantaggia la captazione cerebrale della tirosina, che compete con il triptofano per la stessa porta di accesso, e quindi si avrà una maggiore sintesi cerebrale di dopamina (agilità), di noradrenalina (funzioni cognitive) e di adrenalina (forza fisica). Quindi lo stato ansioso nella risposta acuta a uno stress è positivo in quanto ci mette nelle condizioni ideali per affrontare un pericolo. Studi su animale ci dimostrano addirittura una sua azione anticonvulsiva. Però quando siamo in questo stato neurotrasmettitoriale, ottimale per affrontare un pericolo, si paga una tassa: si riducono i processi riparativi cerebrali in quanto si riduce la sintesi di NPY. Se questo stato diventa cronico, smettiamo di riparare il cervello e iniziano a manifestarsi i primi sintomi: un lieve disturbo del sonno, un'incapacità a stare concentrati, un senso di stanchezza. A questi poi seguono sintomatologie più gravi, che dipendono dalla localizzazione delle aree fragili cerebrali. Ovvero di dove sono localizzati i neuroni malfunzionanti, che ognuno di noi ha, ma che diventano causa di sintomi solo quando si riducono la capacità di mantenerli fuori dalle circuitazioni neuronali attive.

L'inflammatione non è solo responsabile delle patologie nervose mentali. È riportato che anche le placche di arteriosclerosi, o di beta-amiloide, si formino solo su tessuto infiammato, lo stesso per i tumori, così come è causa di infertilità maschile e femminile o di ovaie policistiche nelle donne.

Per il suo modo intrinseco di lavorare, l'intestino è la più comune sorgente d'inflammatione, se questa diventa cronica riesce a migrare in tutti gli organi. A conferma, le donne celiache manifestano una maggior incidenza sia di ovaio policistico, di infertilità e di patologie neurologiche, non una in particolare, ma diverse sulla base delle diverse architetture cerebrali. Queste sono ereditate su base genetica, come il colore degli occhi, l'altezza, ..., ma anche acquisibili durante il delicato processo di maturazione intestinale post-natale.

New Study on the Detection of Murine Leukemia Virus-related Virus Gene Sequences in the Blood of Patients with Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Healthy Blood Donors –

06 nov 2014

What did the new study evaluate?

Nov 2014. Investigators from the Food and Drug Administration's (FDA) Center for Biologics Evaluation and Research, the National Institutes of Health (NIH) Clinical Center, and Harvard Medical School have published a study in the scientific journal *Proceedings of the National Academy of Sciences* that examines the presence of MLVs in blood collected from two groups -- patients diagnosed with CFS and healthy blood donors.

This study tested blood samples collected from the New England area in the mid-1990s from 37 patients diagnosed with CFS, as well as samples from 44 healthy blood donors collected in the Clinical Center Blood Bank, NIH, between 2003 and 2006. Investigators performed DNA sequencing on each sample that produced positive product for verification of MLV-like gene sequences. Diverse MLV gene sequences, similar to that of the recently discovered XMRV, were identified in samples from 32 of the 37 patients with CFS (86.5%) and 3 of the 44 (6.8%) healthy blood donors that were tested.

Follow-up samples were collected from 8 of the CFS patients in 2010, and 7 of these again tested positive for MLV-like gene sequences.

What did the new study conclude?

This study supports a previous investigation[Lombardi et al. *Science* October 23, 2009 326: 585]that showed XMRV, a genetic variant of MLV-like viruses, to be present in the blood of people with CFS. The study demonstrates a strong association between a diagnosis of CFS and the presence of MLV-like virus gene sequences in the blood. The study also showed that MLV-like viral gene sequences were detected in a small fraction of healthy blood donors. Although the statistical association with CFS is strong, this study does NOT prove that these retroviruses are the cause of CFS. Further studies are necessary to determine if XMRV or other MLV-related viruses can cause CFS