

RICERCATORI SCOPRONO UN RETROVIRUS COLLEGATO ALLA CFS

Di Giada Da Ros

Presidente [CFS Associazione Italiana](#) – Aviano (PN)

Una importante scoperta è stata annunciata dal Ministero della Sanità americano insieme ai ricercatori che sono stati artefici della scoperta: ci sono prove di un collegamento fra la CFS e un [gammaretrovirus](#) chiamato **Xenobiotic Murine Retrovirus (XMRV)**.

Di seguito trovate la traduzione del [comunicato stampa ufficiale del Ministero della Sanità americano](#):

“Gli scienziati hanno scoperto un potenziale retrovirus collegato alla sindrome da fatica cronica, conosciuta come CFS, una malattia debilitante che colpisce milioni di persone negli Stati Uniti. I ricercatori del Whittemore Peterson Institute (WPI), che si trova presso l’Università del Nevada, Reno, il National Cancer Institute (NCI), parte del National Institutes of Health (il Ministero della Sanità americano) e la Cleveland Clinic riportano la loro scoperta online nel numero di “Science” dell’8 ottobre 2009.

“Abbiamo ora le prove che un retrovirus chiamato XMRV è frequentemente presente nel sangue dei pazienti con la CFS. Questa scoperta può essere un passo significativo nella scoperta di opzioni di trattamento vitali per milioni di pazienti”, dice Judy Mikovits, Ph.D., direttore della ricerca per il WPI e leader del team che ha scoperto questa associazione. I ricercatori hanno tuttavia messo in guardia sul fatto che questa scoperta mostra che c’è un’associazione fra l’XMRV e la CFS, ma non prova che il XMRV causa la CFS.

Gli scienziati forniscono una nuova ipotesi per un collegamento del retrovirus con la CFS. Il virus, XMRV, è stato per la prima volta identificato da Robert H. Silverman, Ph.D., professore nel Dipartimento di Biologia del Cancro, al Cleveland Clinic Lerner Research Institute, in uomini che avevano uno specifico difetto del sistema immunitario che riduceva la loro capacità di combattere le infezioni virali.

“La scoperta dell’XMRV in due importanti malattie, il cancro alla prostata e ora la sindrome da fatica cronica, è molto eccitante. Se viene stabilita una causa-ed-effetto, ci sarebbe una nuova opportunità per la prevenzione e il trattamento di queste malattie”, ha detto Silverman, un coautore dell’articolo sulla CFS.

Una comunanza di un difetto del sistema immunitario nei pazienti con la CFS e con il cancro alla prostata ha portato i ricercatori a cercare il virus nei loro campioni di sangue. In questo studio, gli scienziati del WPI hanno identificato l’XMRV nel sangue di 68 pazienti con la CFS su 101 (il 67 per cento). Al contrario, hanno trovato che otto su 218 delle persone sane (3,7 per cento) contenevano DNA XMRV. La squadra di ricerca non solo ha scoperto che le cellule del sangue contenevano XMRV, ma anche che esprimevano proteine XMRV ad alti livelli e producevano particelle virali infettive. In questo momento si sta sviluppando un test validato clinicamente per individuare gli anticorpi XMRV nel plasma dei pazienti.

Questi risultati sono anche supportati dalle osservazioni delle particelle di retrovirus nei campioni dei pazienti quando vengono esaminate usando la microscopia elettronica a trasmissione. I dati dimostrano il primo isolamento diretto dell’XMRV infettivo negli esseri umani.

“Questi convincenti dati permettono lo sviluppo di una ipotesi che riguarda la causa di questa complessa e incompresa malattia, dal momento che i retrovirus sono casale note di malattie neurodegenerative e del cancro nell’uomo”, dice Francis Ruscetti, Ph.D., del Laboratorio di Immunologia Sperimentale, NCI.

Si è anche dimostrato che i retrovirus come l’XMRV attivano un certo numero di altri virus latenti. Questo potrebbe spiegare perché così tanti differenti virus, come il virus Epstein-Barr, che è stato collegato casualmente al linfoma di Burkitt e ad altri linfomi negli anni Settanta, sono stati associati alla CFS. È importante notare che i retrovirus, come l’XMRV, non sono trasportati dall’aria.

Le prove scientifiche che un retrovirus è implicato nella CFS apre un nuovo mondo di possibilità per così tante persone”, ha detto Annette Whittemore, fondatrice e presidente del WPI e madre di una paziente con la CFS. “Gli scienziati possono ora cominciare l’importante lavoro di tradurre questa scoperta in cure mediche per le persone con malattie collegate all’ XMRV”.

Dan Peterson, M.D., direttore medico del WPI ha aggiunto, “I pazienti con la CFS hanno a che fare con una miriade di problemi di salute mentre la loro qualità della vita diminuisce. Sono eccitato dalla possibilità di fornire ai pazienti, che risultano positivi all’XMRV, una diagnosi inequivocabile, e, si spera molto presto, una gamma di opzioni di trattamento efficace”.

Questo è il comunicato. Un [abstract dell’articolo di ricerca](#) è disponibile online sul sito di [Science](#), mentre l’intero articolo è disponibile per gli abbonati (**Reference:** Lombardi VC, Ruscetti FW, Gupta JD, Pfost MA, Hagen KS, Peterson DL, Ruscetti SK, Bagni RK, Petrow-Sadowski C, Gold B, Dean M, Silverman RH, and Mikovits JA. Detection of Infectious Retrovirus, XMRV, in Blood Cells of Patients with Chronic Fatigue Syndrome. Online October 8, 2009. Science).

Intervistata telefonicamente da [Reuters](#), la dottoressa Mikovits anticipa che “Si possono immaginare una certo numero di terapie combinate che possono essere piuttosto efficaci e che potrebbero essere usate da subito almeno nei trial clinici”. Anticipa che i pazienti potrebbero ottenere benefici da come quelli usati per l’AIDS, il cancro o le infiammazioni. Alcuni dei medicinali utilizzati per l’AIDS, come gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa, potrebbero ad esempio essere usati come potenziali trattamenti per la CFS.

Su [NatureNews](#) poi, William Reeves, principale ricercatore del programma di ricerca sulla CFS dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ammette che la scoperta è “inaspettata e sorprendente” e aggiunge che i CDC stanno già cercando di replicare i dati ottenuti in questi studi.

RETROVIRUS XMRV: UN TEST DIAGNOSTICO ENTRO L'ANNO

Di *Giada Da Ros*

Presidente [CFS Associazione Italiana](#) – Aviano (PN)

La notizia della scoperta di un collegamento fra la ME/CFS e il retrovirus XMRV (*xenotropic murine leukemia virus-related virus*) ha fatto il giro del mondo in men che non si dica. Non solo. La dottoressa Judy Mikovits, direttrice del team di scienziati che ha fatto la scoperta, ha confermato l’ottimismo dicendo che, in seguito al lavoro pubblicato, i loro studi sono continuati e che, anche se i risultati in proposito non sono ancora stati resi pubblici in modo ufficiale, il 95% (contro l’iniziale 67%) dei pazienti sotto indagine è risultato positivo al retrovirus. Anche alcuni pazienti con la fibromialgia sono stati testati e anche loro sono risultati positivi allo stesso virus, anche se il campione era troppo piccolo per riuscire a trarre delle conclusioni significative, almeno per il momento. E’ stato aggiunto che alcuni dei pazienti a cui viene diagnosticata la fibromialgia hanno in realtà la ME/CFS.

Che cos’è l’XMRV. L’XMRV è un retrovirus umano ovvero è un virus che appartiene alla stessa famiglia di virus a cui appartiene l’AIDS. Questi virus hanno le informazioni genetiche nell’RNA anziché nel DNA, si inseriscono nel materiale genetico dell’ospite e ci rimangono per la vita. Fin’ora erano conosciuti solo 3 retrovirus infettivi per l’uomo, l’HIV, l’HTLV-1 e l’HTLV-2, il primo causa l’AIDS, gli altri due la leucemia delle cellule-T e il linfoma delle cellule-T. Ora si è scoperto che anche l’XMRV può contagiare gli esseri umani, così come sappiamo può contagiare gibboni, gatti e koala fra gli animali. È stato identificato per la prima volta dal dottor Robert Silverman mentre studiava i tessuti cancerogeni di uomini che avevano una forma molto aggressiva di cancro alla prostata e che avevano uno specifico difetto nel loro sistema di difesa antivirale. Il collegamento dell’XMRV con la CFS/ME è stata però per la prima volta identificato dal Whittemore Peterson Institute, dalla Cleveland Clinic e dal National Cancer Institute.

Come si trasmette l’XMRV. Non si conoscono ancora le ramificazioni sanitarie dell’XMRV o

della ME/CFS. Si ritiene che l'XMRV sia trasmesso attraverso fluidi corporei come il sangue, lo sperma o il latte materno. Può essere perciò possibile trasmetterlo per contatto sessuale, attraverso la condivisione di aghi, con trasfusioni di sangue e allattando, ma non si trasmette per via aerea, e non si sa ancora se si trasmetta in modo più facile o più difficile degli altri retrovirus umani. Condividere articoli come spazzolini da denti, rasoi e altri oggetti che possono venire a contatto con il sangue non è raccomandato come misura precauzionale. La dottoressa Mikovits ha ipotizzato che il virus non si stia diffondendo molto rapidamente per il semplice fatto che le persone con la ME/CFS "[sono troppo malate per fare qualunque cosa](#)". Quello che sanno è che di media alcune persone con la ME/CFS hanno un'aspettativa di vita minore di coloro che non vivono con questa sindrome.

Che cosa causa la CFS. I risultati mostrano che si può essere contagiati dall'XMRV e non per questo avere la ME/CFS. La causa della CFS, per ora ignota, è probabile che sia un processo multifattoriale che si verifica in persone predisposte. LA ME/CFS è una complessa malattia sistemica neuro-immunitaria alla cui patogenesi sembra contribuire l'XMRV. Ulteriori studi sono però necessari per capirne la portata. Il [Whittemore Peterson Institute](#) ha sviluppato un test del sangue per individuare l'XMRV. Il test al momento sta passando il vaglio della valutazione e convalida clinica. Il centro sta anche negoziando un accordo con un laboratorio clinico per permettere delle analisi. Non possono infatti fare analisi e offrire risultati individuali dal loro laboratorio di ricerca. Non appena questi servizi saranno disponibili, e in che modo dovranno essere richiesti, lo faranno sapere. In questo momento sul loro sito c'è scritto di tornare periodicamente a verificare per aggiornamenti, ma fino a qualche giorno fa dicevano che speravano di avere un test clinico disponibile per il pubblico entro l'anno.

CFS E XMRV SUL "NEW YORK TIMES": LA DOTT.SSA KLIMAS RISPONDE

Di *Giada Da Ros*

Presidente [CFS Associazione Italiana](#) – Aviano (PN)

La dottoressa **Nancy G. Klimas**, direttrice del dipartimento di immunologia della *University of Miami School of Medicine* e direttrice della ricerca clinica su AIDS/HIV al *Miami Veterans Affairs Medical Center*, nonché membro del direttivo della [Associazione Internazionale della CFS/ME](#), ha risposto ad alcune domande dei lettori di un apposito [blog](#) di consulenza medica del [New York Times](#) in merito alla CFS/ME e alle nuova scoperta di un collegamento con il retrovirus XMRV.

Di seguito trovate la traduzione delle [domande che le sono state rivolte e delle risposte che ha dato](#). Il grassetto nelle domande è nostro, per poter individuare a colpo d'occhio l'argomento della domanda.

Domanda: Ho la CFIDS da 25 anni. Se è un virus, è **contagioso?** Come si trasmette? Ora mi preoccupo di poterlo trasmettere ad altri. Grazie.

Nona

Risposta: In generale, i retrovirus non si diffondono attraverso l'aria o goccioline, ma si trasmettono sessualmente, verticalmente (da madre a feto) o attraverso trasfusioni di sangue. Da quello che abbiamo appreso da altri retrovirus, è chiaro che la quantità di virus conta, e le persone con un basso quantitativo di virus circolante non sono tanto contagiose quanto le persone con alti livelli di virus nel sangue. Con l'XMRV, il retrovirus recentemente trovato in molti pazienti con la sindrome da fatica cronica, non abbiamo informazioni sufficienti per valutare quanto infettivo possa essere.

Ogni volta che si solleva la possibilità di trasmissione sessuale, la gente si preoccupa di essere in qualche modo responsabile di infettare i partner sessuali. Sebbene questo sia possibile, è importante ricordare che molte infezioni possono venire dall'esposizione fra trisavoli e vengono mantenute per generazioni come infezioni latenti o come infezioni da vecchie esperienze di qualunque partner sessuale in una catena di partner. Sappiamo che è molto inusuale che entrambi i partner sviluppino

la sindrome da fatica cronica, o CFS. E sebbene la CFS da-madre-a-figlio possa capitare, non è comune.

È chiaro che ci sono un numero di fattori che aumentano il rischio di CFS: la genetica, il funzionamento immunitario, la severità dell'infezione sollecitante – solo per citarne qualcuno. Essere semplicemente esposti a un virus, o anche contagiati, non significa che la persona si ammali. Non sappiamo nemmeno se l'infezione con il virus XMRV causi effettivamente la malattia, o se sia uno dei diversi virus associati che si è riattivato (come l'HHV-6, l'EBV e gli enterovirus).

È importante non prendere queste nuove scoperte riguardo al virus XMRV per qualcosa di più di un elettrizzante nuovo sviluppo. Abbiamo bisogno di studi di conferma, poi di studi per vedere se il virus contribuisce alla ragione della persistenza della malattia e dei sintomi. La buona notizia è che se l'XMRV è collegato alla CFS, ci sono molti farmaci antivirali che sono già stati testati con sicurezza nell'HIV che possono inibire la riproduzione del virus. Così quel genere di studi possono essere disegnati molto rapidamente.

Domanda: C'è un'analisi specifica, del sangue o di altro tipo, per determinare se una persona è contagiata dal virus XMRV?

Beau Brincefield

Risposta: Il test per l'XMRV di cui si è data notizia è al momento solo usato in un *setting* di ricerca. Si è citata la direttrice della ricerca del Whittemore Peterson Institute, che è stato parte delle recenti scoperte, la quale ha detto che stanno sviluppando un test commerciale che si aspettano sia disponibile “entro alcune settimane”. Pure diversi altri laboratori commerciali stanno sviluppando dei test.

Alcuni punti importanti: primo, le analisi degli anticorpi significano che sei stato esposto a un virus e non ti dicono che effettivamente hai un'infezione attiva in corso. Secondo, una tecnica conosciuta come test PCR misura qualcosa che viene chiamato “carico virale”, e il test è disegnato in modo tale da misurare o il virus attivo che si riproduce o il virus latente (inattivo). Entrambe le misurazioni sarebbero utili con questo nuovo virus, ma non vi abbiamo accesso salvo che in un contesto di ricerca.

Un altro modo di vedere se sei contagiato è attraverso le colture virali. Il recente studio pubblicato su Science ha usato tanto le colture quanto il test PCR.

Domanda: In passato ero molto attivo e mi piaceva molto praticare degli sport. Poi sono stato colpito da un qualche tipo di infezione. Alla fine, dopo essere stato da diversi medici e professionisti nel campo sanitario, finalmente mi è stata diagnosticata la CFS. Ora penso di affrontarla più facilmente. Cerco di avere un periodo di riposo durante il giorno. Mi piacerebbe praticare di nuovo degli sport, ma mi sento così male dopo che ci provo, e i miei muscoli sono tutti così doloranti. Ha qualche consiglio? **Dovrei spingermi e tornare a far sport?** Sto trovando difficoltoso già così com'è tenermi al passo con il college e con il normale camminare che uno deve fare. Non voglio mollare l'università.

Pat

Risposta: La maggior parte dei pazienti con la CFS reagisce meglio se spezza i propri esercizi in piccoli segmenti, si prende brevi momenti di riposo e poi prova di nuovo. Certamente spingersi può causare dei “crolli” e delle ricadute che possono durare dei giorni, anche delle settimane. Per questo dico ai miei pazienti di usare la regola dei 5 minuti: 5 minuti di esercizio, poi 5 minuti di star stesi, poi altri cinque minuti – aumentando i loro esercizi di incrementi di cinque minuti.

Se riesce già a tollerare più esercizio di così, allora provi ad arrivare fin dove arriva, faccia una pausa, poi provi per un altro round. Inoltre, i pazienti con la CFS tollerano gli esercizi di flessibilità e di resistenza (stretching e allenamento con i pesi) meglio degli esercizi di aerobica. Poiché i pazienti con la CFS tendono ad avere delle cadute di pressione sanguigna mentre fanno esercizio, di solito tollerano meglio gli esercizi di aerobica mentre sono in posizione distesa – nuotare, andare in bicicletta da sdraiati, quel genere di cose.

Domanda: Vorrei associarmi al *post* numero 25 e chiedere **quando e come uno può offrirsi volontario** per far parte del trial farmacologico? Per piacere ci aiuti.

Sally

Risposta: Ci sono trial farmacologici e altri studi in corso, in tutti gli Stati Uniti e il mondo, che guardano a questa malattia e ai suoi possibili trattamenti. Gli investigatori al Whittemore Peterson Institute e altrove stanno già pianificando trial antivirali basati su questo nuovo elettrizzante sviluppo nella ricerca. Terrei d'occhio tre siti web in particolare — l'[International Association for CFS/ME](#), la [CFIDS Association of America](#), e il [Whittemore Peterson Institute for Neuro-Immune Disease](#) per ulteriori sviluppi.

Domanda: Già agli inizi degli anni '90, la dottoressa Elaine DeFreitas del Wistar Institute di Filadelfia ha scoperto un nuovo retrovirus umano (strettamente imparentato all'HTLV 2, con aspetti simili agli spumavirus) nei pazienti con la CFIDS. Questo è stato in seguito confermato da due altri importanti ricercatori (e da un laboratorio commerciale). La dottoressa DeFreitas aveva quasi finito di farne la sequenza dei geni e ha pubblicato un articolo meticoloso su un'importante rivista specializzata. Poi i Centers for Disease Control and Prevention e L'Istituto Superiore di Sanità americano hanno intenzionalmente distrutto la sua reputazione perché non si inseriva nelle loro vigorose affermazioni che la CFIDS era psiconevrosi. Nessuno ha seguito quel cammino per timore che la propria carriera fosse distrutta allo stesso modo. Tutto questo è stato dettagliatamente raccontato nello straordinario libro "Osler's Web".

Si tratta dello stesso virus nel "nuovo" XMRV?

Justin Reilly

Risposta: La dottoressa DeFreitas stava svolgendo un lavoro elettrizzante e bisognerebbe farle le congratulazioni per i suoi iniziali risultati che suggerivano una infezione virale nella CFS. Da allora, la tecnologia è avanzata in modo spettacolare, dando agli investigatori nuovi strumenti per cercare virus che nel 1990-1992 dovevano ancora essere identificati, compreso il virus XMRV.

Sono anche stati sviluppati nuovi farmaci antivirali che potrebbero essere potenzialmente efficaci nel controllare questo genere di infezioni. Abbiamo anche una comprensione molto più forte della tossicità di questi farmaci e del loro uso sicuro.

Mi congratulo con i ricercatori del Whittemore Peterson Institute per il loro diligente lavoro. Sono anche molto contenta per Elaine oggi. Vorrei anche chiedere ai pazienti di pazientare un altro po' in modo che i ricercatori possano escogitare e metter in atto quel genere di trial clinici che ci faranno sapere se questo virus è il perno nel continuo della malattia.

Domanda: Ritengo che il paragone con l'HIV (solo perché capita che sia un altro retrovirus) sia allarmista, non necessario e, al peggio, il genere di giornalismo sensazionalista con poco fondamento nei fatti che è più tipico dei giornali scandalistici che altro! Da quello che ne deduco... al meglio il collegamento fra i due è debole e generale.

Quello che mi fa arrabbiare è che il paragone con l'HIV è completamente fuori contesto; ci sono molti retrovirus che si sa che non causano per nulla alcuna patologia – paragonarlo a quello che è il più conosciuto e temuto è semplicistico e semplicemente sbagliato. Non dovremmo dimenticare che i retrovirus sono stati comuni lungo la storia umana, e mentre alcuni non causano alcuna malattia, la maggior parte non si avvicinano nemmeno all'estremo dell'HIV.

Paragonare il virus all'HIV è creare inutile allarme e sofferenza a persone che già hanno a che fare con una difficile malattia. Non solo il paragone è inutile fuori dal contesto, non offre informazioni utili al lettore.

Chiedo che lei pensi alle conseguenze morali del suo negligente paragone – l'orrore e l'angoscia di quelli che possono aver pensato che possa essere tanto debilitante quanto l'HIV, così come il terrore al pensiero di poterlo potenzialmente trasmettere ad un'altra persona.

David

Risposta: Fa una buona argomentazione. Questo è uno studio, i risultati devono essere validati, poi lo studio successivo guarderà alle opzioni di trattamento. E ha ragione, alcuni retrovirus sono apparentemente benigni, mentre altri sono patogeni.

Ma spero che lei non dica che i pazienti con la CFS non sono malati tanto quanto i pazienti con l'HIV. I miei pazienti con l'HIV per la maggior parte sono in piena forma grazie a tre decenni di

intensa ed eccellente ricerca e miliardi di dollari investiti. Al contrario, molti dei miei pazienti con la CFS sono terribilmente malati e impossibilitati a lavorare o a partecipare alla cura delle loro famiglie.

Divido il mio tempo clinico fra le due malattie e posso dirle che se dovessi scegliere fra le due malattie (nel 2009) preferirei avere l'HIV. Ma la CFS, che ha un impatto su milioni di persone nei soli Stati Uniti, ha avuto una piccola frazione dei dollari per la ricerca che sono stati diretti all'HIV.

Nonostante questi limiti, c'è stato un considerevole sforzo nel cercare di capire la cause e di sviluppare trattamenti efficaci.

Bisognerebbe congratularsi con il Whittemore Peterson Institute per il loro fantastico lavoro, svolto in un centro nuovo di zecca pagato attraverso donazioni private, denaro statale e la collaborazione dell'Istituto Superiore di Sanità. Ricerca creativa e finanziamento creativo!

Domanda: Pensa che il sonno sia un fattore nella CFS? Ha sentito parlare dello Xyrem (nome commerciale dell'acido gamma-idrossibutirrico, GHB, *ndt*) usato per facilitare la Fase 4, il sonno profondo? Quasi tutti quelli con la fibromialgia e/o la CFS riportano di non essere in grado di dormire profondamente – cioè di avere un sonno ristoratore. Siamo tutti aspettando ansiosamente un aiuto in questa vita. Così tanti anni sono stati persi a causa di queste malattie.

Abot Bensussen

Risposta: C'è un trial clinico in corso per studiare gli effetti dello Xyrem, un medicinale usato per trattare i disordini del sonno come la narcolessia, nella fibromialgia. Certamente, avere sonno ristoratore è una buona cosa, e onde del sonno lente sono la chiave per avere un sonno ristoratore. Un esperto del sonno può aiutare con questa parte del trattamento, ma è importante che venga fatto uno studio del sonno prima di considerare qualunque ipnoinducente.

In uno studio del mio gruppo, abbiamo trovato che circa metà dei pazienti con la CFS sviluppano qualche tipo di apnea nel sonno nel tempo, una condizione trattabile che può venire peggiorata da alcuni medicinali per il sonno

SCOPERTA XMRV: INTERVISTA AD ANNETTE WHITTEMORE E JUDY MIKOVITS

Di *Giada Da Ros*

Presidente [*CFS Associazione Italiana*](#) – Aviano (PN)

La recente scoperta di un retrovirus chiamato XMRV collegato alla CFS/ME, di cui sono stati co-autori insieme ad altri la dottoressa Judy Mikovits e il dottor Peterson, si è avuta anche grazie ai finanziamenti di Annette Whittemore che ha fondato il Whittemore Peterson Institute (WPI), un ospedale dedicato alle malattie neuro-immunitarie, in Nevada, con l'obiettivo di essere un punto di riferimento per chi soffre di CFS, fibromialgia e malattie simili. Nel 2005 lo stato ha approvato un progetto congiunto che coinvolge anche la facoltà di medicina dell'Università del Nevada e il Nevada Cancer Institute per realizzare un centro che fosse lo stato dell'arte per la biologia molecolare con la costruzione nel campus della facoltà di una struttura atta alla ricerca, che sarà completata e inaugurata nel 2010. In attesa che l'Istituto sia completato la ricerca del WPI si svolge nei laboratori diretti dalla dottoressa Mikovits e del dottor Peterson, laboratori in cui appunto è stata appena fatta la scoperta dell'XMVR. La Mikovits e la Whittemore sono elettrizzate del fatto che questo sia avvenuto ancor prima di aprire i battenti, per così dire, e di quello che potrebbero ancora realizzare in futuro. Le due donne sono state intervistate in una trasmissione locale. Sotto trovate in video, in originale, la prima parte di quell'intervista, dell'8 ottobre 2009:

Di seguito trovate una trascrizione tradotta di quello che viene detto nel video. Nel parlato ci si interrompe e si aggiungono parole pleonastiche che sarebbero pensati nella lettura. Per questa ragione, la traduzione non riporta parola per parola, ma fa una trascrizione "pulita", per così dire, per quanto comunque molto accurata.

Presentazione della voce fuori campo: Questo è “Nevada Newsmakers” con il conduttore Sam Shed nel forum politico senza regole. Ora, dal centro di trasmissione di “Nevada Newsmaker”, ecco a voi Sam Shed...

Sam Shed: E di nuovo su “Nevada Newsmaker” siamo elettrizzati di dare il benvenuto nel programma ad Annette Whittemore, che è presidente e fondatrice del Whittemore Peterson Institute e a Judy Mikovits, direttrice della ricerca per il WPI e medico. Non credo di aver mai fatto una trasmissione più elettrizzante di questa perché quello di cui stiamo parlando è una notizia estremamente importante. Voglio leggere, se posso, giusto il primo paragrafo del vostro comunicato stampa: “Gli scienziati del Whittemore Peterson Institute hanno scoperto un collegamento significativo fra l’XMRV e la ME/CFS” - che affronteremo fra un momento - “un retrovirus recentemente identificato chiamato XMRV è stato collegato a una malattia neurologico-immunologica che colpisce più di un milione di persone negli Stati Uniti. Gli scienziati del Whittemore Peterson Institute, che si trova all’Università del Nevada-Reno e i loro collaboratori al National Cancer Institute e alla Cleveland Clinic hanno scoperto un collegamento retrovirale alla encefalomielite mialgica – sindrome da fatica cronica. Hanno recentemente pubblicato la loro innovativa scoperta sulla rivista “Science” una delle principali riviste al mondo di ricerca scientifica originale, notizie e commentari globali. L’articolo intitolato “Individuazione del retrovirus infettivo XMRV nelle cellule del sangue dei pazienti con la CFS” è una grande scoperta nel capire l’origine di questa malattia. Cominciamo con la cosa più di base, ovvero che cos’è un retrovirus...

Mikovits: Ci sono solo altri due retrovirus umani conosciuti, il virus della leucemia delle cellule T e l’HIV, il retrovirus che causa l’AIDS. Entrambi questi virus causano il cancro, malattie neurologiche, deficienze immunitarie e disordini infiammatori negli esseri umani. L’XMRV è solo il terzo retrovirus umano infettivo dimostrato e questo è quello che il nostro lavoro ha fatto.

Shed: Che cosa vi ha fatto guardare a questo virus? Lo dico perché è stato originariamente scoperto nei tessuti del cancro alla prostata degli uomini con specifici difetti genetici del sistema immunitario dal dottor Silverman della *Cleveland Clinic*. Perché lo avete applicato alla CFS/ME?

Mikovits: Sì è vero, quel link genetico era il gene ereditario del cancro alla prostata numero 1; è un enzima antivirale che è anche un marchio delle anomalie dei pazienti con la CFS/ME. Perciò abbiamo ragionato che, se questo virus stava contagiando gli uomini con questo difetto immunitario e causando il cancro alla prostata, poteva essere in effetti il colpevole della CFS.

Shed: Quali sono stati i suoi pensieri quando avete cominciato a intraprendere questa strada?

Whittemore: sapevo che la cosa principale che dovevamo fare era cercare le risposte e ho sempre creduto che avremmo trovato un agente patogeno sottostante; non aveva senso che così tanti virus differenti fossero stati chiamati in causa come cause di questo disturbo. Perciò sono assolutamente elettrizzata. Questo è esattamente quello che ci siamo attivati per fare.

Shed: Una delle cose che è sempre stata così frustrante per coloro che soffrono di fatica cronica, fibromialgia e altre malattie collegate è che per un sacco di tempo le persone, i medici pensavano che fossero pazze per il fatto che i sintomi si manifestavano in un posto e poi apparivano in un altro, senza che si riuscisse a tracciare la cosa.

Whittemore: E’ stato davvero molto, molto interessante e la cosa elettrizzante è che Judy può dirle come il virus funziona. Tutti i sintomi hanno senso sulla base di quello, per cui è meraviglioso avere questo puzzle in cui tutti i pezzi si stanno trovando insieme all’improvviso e incastrando così bene. Sono certa che lei (*rivolta alla dottoressa Mikovits*) possa dirlo.

Shed: Quello che stavo per dire, specificatamente, colleghiamolo alle donne. Molti dei problemi sono stati che le donne ne hanno sofferto e adesso lei è stata in grado di individuare il problema in un incredibile lavoro di investigazione.

Mikovits: Quello che dice è corretto. Si tratta di un semplice retrovirus il che significa che la sua espressione, il suo essere *on* e *off*, è controllato – questo lo abbiamo appena imparato, sono dati ancora non pubblicati – solo da tre cose: la risposta agli ormoni, e la risposta all’elemento infiammatorio, quello che è chiamato l’elemento NF-kB, perciò il cortisolo, che è l’ormone dello stress, attiva il virus molto rapidamente e continua a tenerlo espresso, e lo stesso fanno eventi

infiammatori causati da altri agenti patogeni e così succede con altri pro-ormoni come gli androgeni e progesteroni, cosa che ha pure senso in riferimento al cancro alla prostata, il cancro alla prostata infiammatorio e il fatto che la malattia sia più prevalente nelle donne.

Shed: Una delle cose che sono comuni qui è che questa non è una malattia che si trasmette attraverso l'aria, che è qualcosa a cui le persone hanno potenzialmente pensato. Questo è qualcosa che c'è in tutto il mondo. Voglio dire, è semplicemente sbalorditivo, ma sono effettivamente fluidi e sangue che sono stati...

Whitemore: È giusto. Penso che, ovviamente, esaminandolo e descrivendolo in modo più completo, potremo [capire di più], ma nella storia di questi altri virus questo è quello che hanno scoperto, non si trasmette attraverso l'aria, per fortuna.

Shed: OK, questa scoperta ha molte più ramificazioni che non solamente per la CFS/ME. Noi in questo programma siamo stati grandi sostenitori della comunità dell'autismo e abbiamo cercato di trattare l'argomento il più possibile. Che effetto può avere sulla comunità dell'autismo questa ricerca? E le scoperte, voglio dire, non è solo ricerca, ma sono scoperte.

Mikovits: A dire il vero, noi abbiamo... non è nell'articolo e non è pubblicato, ma abbiamo effettivamente fatto alcuni di quegli studi e abbiamo trovato il virus presente in un numero significativo dei campioni di sangue di persone autistiche che fin'ora abbiamo esaminato.

Shed: Allora c'è anche un favoloso potenziale che questo possa portare a delle soluzioni per la comunità dell'autismo.

Mikovits: Lo abbiamo collegato a un diverso numero di malattie neuro-immunitarie, incluso l'autismo. Sicuramente non è la sola cosa perché ci sono dei difetti genetici che hanno come risultato l'autismo, ma ci sono anche i fattori ambientali, c'è sempre l'ipotesi di, sa, "il mio bambino, viene individuato, poi si ammala e poi sviluppa l'autismo". E' interessante notare, su questa nota, se posso fare della speculazione, la questione del vaccino... questo può anche spiegare perché il vaccino a volte porta alcuni bambini all'autismo: perché questi virus vivono, si dividono e crescono nei linfociti, nelle cellule di risposta immunitaria, le cellule-B e le cellule-T, perciò quando fai un vaccino mandi le tue cellule-B e cellule-T del tuo sistema immunitario in iperattività, quello è il suo lavoro. Se ospiti un virus e ne replichi un intero gruppo, in questo modo hai rotto l'equilibrio fra la risposta immunitaria e il virus, perciò potresti aver avuto il virus sottostante e lo hai amplificato con quel vaccino e così dai il via alla malattia in modo tale che il tuo sistema immunitario non può più controllare altre infezioni e questo ha creato una deficienza immunitaria.

Shed: Facciamo una pausa, altro su questa eccitante scoperta quando torniamo.

Nella [seconda parte dell'intervista](#), le due donne hanno sottolineato che sicuramente sono a favore delle vaccinazioni e che si rendono conto di quanto siano importanti per la salute dei bambini. Quello che sta loro a cuore è cercare di individuare e capire se qualcuno è positivo all'XMRV all'interno della famiglia, in modo tale da cercarlo anche nei bambini e fare in modo di proteggere il bambino riuscendo ugualmente a vaccinarlo evitando l'autismo, anche se nessuna delle due intende in alcun modo dire che la vaccinazione causa l'autismo, perché ci sono diversi fattori che ne sono coinvolti.

Hanno poi continuato a dire che visto che si tratta di un retrovirus e che si ha molta esperienza nello sviluppare dei farmaci per combatterli, la cosa positiva è che si potrebbero sviluppare delle cure con tempismo. Ci stanno già lavorando. E magari potrebbero anche riuscire a scoprire anche la causa della CFS/ME. Quello che per loro è fondamentale è poter continuare a lavorare con lo stesso ritmo e per questo hanno bisogno di fondi e si stanno attivando per cercare di averne il più e il prima possibile. Sono anche elettrizzate della risposta della comunità scientifica. Hanno presentato il loro lavoro tre volte (al momento dell'intervista), due volte in conferenze chiuse e una volta in un incontro internazionale e tutti erano attentissimi e la comunità scientifica si è messa subito a studiare la scoperta per cui sicuramente riceveranno molto aiuto. Ugualmente lo studio potrà essere rilevante anche per chi soffre di fibromialgia. E' un campo completamente nuovo e ora che hanno dimostrato che c'è un patogeno alla base, tutti sono elettrizzati. La Whitemore, che ha una figlia

con la CFS/ME, ha anche mostrato il suo entusiasmo personale, e anche un pizzico di tristezza per la salute persa e gli anni persi. Ora guarda al futuro e spera di avere presto delle cure e anche un vaccino. Per tutto il resto rimandano al sito del [Whittemore Peterson Institute](#).

IL DR. DAVID S. BELL SULL'XMRV: UN "VIRUS BURATTINAIO"

Di *Giada Da Ros*

Presidente [CFS Associazione Italiana](#) – Aviano (PN)

Il dottor David S. Bell, che esercita la professione a Lyndonville, New York, è da anni uno dei maggiori esperti di CFS/ME, con numerose pubblicazioni in proposito, fra cui “A Disease of A Thousand Names” (Una malattia dai Mille Nomi, del 1988) e “The Doctor’s Guide to Chronic Fatigue Syndrome” (La Guida per il medico alla Sindrome da Fatica Cronica, del 1990). Di casi nella sua carriera Bell ne ha visti moltissimi. Ha un [suo sito](#), e pubblica periodicamente “Lyndonville News”, una [newsletter](#) (a cui è possibile anche abbonarsi) in cui, di volta in volta, fa il punto della situazione sulla CFS e dove in alcuni casi risponde anche alle domande dei pazienti.

“Cavolacci! Proprio quando voglio andarmene in pensione si presenta questa cosa”, ha scherzosamente esordito in ottobre ([Volume 6, numero 2](#)) rispetto alla scoperta dell’XMRV, “come farò ad avere un po’ di pace e tranquillità?”. Più seriamente poi, dopo essersi congratulato con coloro che hanno effettuato la scoperta, di cui si è moto rallegrato, ha ribadito la necessità di mettersi al lavoro, ora. “Per molti anni la ME/CFS è andata avanti, anche se zoppicando, sulla complessa scienza che punta ai meccanismi della malattia che molti medici hanno ignorato. È andata avanti, anche se zoppicando, con specialisti scettici, con l’establishment medico, con le agenzie governative. È andata avanti, anche se zoppicando, nonostante gli attacchi delle compagnie che dovevano valutare l’invalidità. Ora possiamo metterci al lavoro.” E, dopo aver fatto un sunto di quello che ha rivelato da ricerca annunciata, ha espresso un suo commento valutativo in proposito che riportiamo tradotto qui sotto:

Commento Personale: l’XMRV come “Virus Burattinaio”

La CFS è una singola malattia o è una collezione eterogenea di malattie che causano la fatica? Questa domanda è stata importante per 25 anni ed è necessario che sia affrontata all’inizio dell’era dell’XMRV. Per certi versi, tutte le malattie sono “eterogenee”. C’è l’agente virale e c’è l’ospite. Non ci sono due ospiti identici, perfino due gemelli identici hanno differenze “epigenetiche”. Per questo è inevitabile che il fenotipo (il modo in cui una malattia si manifesta in una persona) possa variare. Il virus della polio è un buon esempio. Un agente causa una blanda infezione simile all’influenza in una persona e la paralisi in un’altra. Ma la poliomielite non deve essere pensata come una malattia eterogenea.

L’XMRV potrebbe “causare” la CFS perché permette ad altri agenti (EBV, Lyme, enterovirus, eccetera) di esprimersi diversamente. Dopotutto, l’XMRV è un retrovirus e guardate alle variazioni in fenotipo negli altri retrovirus umani conosciuti. I linfociti che esprimevano l’XMRV erano “attivati”, cosa che implica che questo agente non se ne stava solo quietamente nascosto nelle cellule come fanno alcuni agenti.

La Teoria dei “Due Colpi” circola da vent’anni. Il primo colpo è un colpo silenzioso che altera il sistema immunitario, e il secondo è un herpesvirus o qualche altro agente. Effettivamente gli herpesvirus possono portarsi dietro i retrovirus, così ecco altro lavoro da fare per il Whittemore-Peterson Institute. John Coffin ha scritto “Un Nuovo Virus – Quante Vecchie Malattie?”

Penserei all’XMRV come al “burattinaio”. È noto per essere collegato al cancro alla prostata; si nasconde nell’ombra e tira certi fili facendo sì che certe cellule diventino maligne. Forse tira un altro filo per causare l’EBV a essere più attivo, o la Lyme, o l’enterovirus? Un altro filo per alterare l’RNase L? Si aprono molte, molte domande.

Ma sappiamo già molte cose. Primo, la ME/CFS non è come la solita infezione media, la polmonite per esempio. Questa è una malattia veramente complicata. Ma l’AIDS era complicato e adesso è capito piuttosto bene. Secondo, conosciamo gli aspetti clinici della ME/CFS, mettendo da parte le

discussioni su che definizione si utilizza. E la buona notizia: dopo aver seguito pazienti per venti anni, non molti stanno sviluppando il cancro. Ma c'è una cattiva notizia; il cancro ci mette molto tempo per mettersi in movimento.

Ma la notizia veramente buona è che se l'XMRV è il burattinaio della ME/CFS, è concepibile che sia molto curabile. In teoria più curabile dell'HIV. Molto lavoro da fare.

La politica della ME/CFS intimidisce. Ma ora potrebbe essere il momento di avanzare rapidamente e far sì che qualcosa venga fatto. Di nuovo congratulazioni agli autori e agli Whittemore. E' ora che il CDC (i Centri di Controllo sulle Malattie) e l'NIH (L'istituto Superiore di Sanità americano) siano costruttivi e facciano della scienza."

Nella newsletter successiva ([Volume 6, numero 3](#)) si sofferma in modo più approfondito sulla scoperta, riportando anche le teorie del meccanismo che ne sarebbe sotteso, e annuncia che in seguito al grande interesse dimostrato globalmente nei confronti dell'XMRV, terrà una conferenza in proposito il 6 Dicembre 2009. Rispetto alla scoperta di cui è co-autore il dottor Peterson, che Bell spiegherà nell'incontro, ha commentato: "È mia personale opinione che stiamo assistendo alla storia. Lo dirà il tempo."

E fa una considerazione anche sul nome della malattia, su cui da sempre si discute. "Sindrome da Fatica Cronica è un nome miserabile. Penso che l'XMRV si rivelerà essere il burattinaio che tira i fili delle malattie variamente chiamate CFS, ME, fibromialgia, sclerosi multipla atipica, mononucleosi cronica... E se è così, il nome dovrebbe essere XAND, per Xmrv Associated Neuroimmune Disease (Malattia Neuroimmunitaria Associata all'XmrV). Ho sentito la signora Annette Whittemore usare questo termine e suona giusto. Storia." Come ha detto lui stesso, lo dirà il tempo.

INCONTRO CFSAC: PRESENTAZIONE DEL DOTTOR DANIEL PETERSON SULL'XMRV

Di *Giada Da Ros*

Presidente [CFS Associazione Italiana](#) – Aviano (PN)

Commettee(CFSAC, cioè il Comitato di Consulenza sulla CFS) è un organismo che si propone di dare consigli e fare raccomandazioni al Ministro della Sanità americano, attraverso l'intermediazione della figura di un vice-ministro della sanità, su una vasta gamma di argomenti relativi alla CFS/ME, incluso: lo stato attuale delle conoscenze e della ricerca sulla epidemiologia e i fattori di rischio; le diagnosi correnti o proposte e i metodi di cura; lo sviluppo e l'implementazione di programmi di informazione. Il comitato è costituito da 11 membri che durano in carica 4 anni. Il presidente del CFSAC è nominato dal Ministro della Sanità o da un suo sostituto, 7 devono essere scienziati che fanno ricerca in campo biomedico e che hanno esperienza con la CFS, e 4 devono essere esperti in campo sanitario rispetto alla CFS. Inoltre, vi sono altri 5 membri ex officio senza diritto di voto, un per ciascuna delle seguenti agenzie: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Food and Drug Administration (FDA), Health Resources and Services Administration (HRSA), Istituto Superiore di Sanità - National Institutes of Health (NIH), Social Security Administration (SSA), oltre ad altri che dovessero ritenersi eventualmente necessari per lo svolgimento dei lavori del comitato.

Gli scorsi 29 e 30 ottobre il comitato si è riunito in un intenso incontro di due giorni, che è stato possibile seguire anche in diretta sul web. La [prima giornata](#) si è parlato per quasi 7 ore, la [seconda giornata](#) per poco più di 5 ore. Uno dei momenti clou è stata la presentazione da parte del dottor Daniel Peterson della scoperta relativa al retrovirus XMRV, presentazione che trovate anche su YouTube divisa in una [prima](#), [seconda](#) e [terza parte](#).

Di seguito, anche con l'ausilio delle *slide* da lui utilizzate, riportiamo la trascrizione tradotta di quella presentazione. Una avvertenza: l'incontro prevedeva una sottotitolazione simultanea in

originale. Purtroppo però detta sottotitolazione è piena di errori, anche gravi, e omissioni. Per questa ragione, nel fare la traduzione non ci siamo basati su quella, ma sulla presentazione orale, su quello che insomma è stato detto. Naturalmente i collegamenti ipertestuali sono nostri e non del dottor Peterson. Inoltre, in chiusura, trovate una sintesi del dottor Bell che ha fatto una analisi di questa presentazione sottolineandone i punti fondamentali da ricordare.

PRESENTAZIONE DEL DOTTOR PETERSON

Ringrazio tutti per l'opportunità di parlare al comitato, soprattutto come medico che pratica da molti anni, e per l'opportunità di condividere le eccitanti nuove scoperte, per quanto ancora preliminari, che siamo stati in grado di realizzare all'Istituto (il Whittemore Peterson Institute, *ndt*). In questa breve e necessariamente ampia presentazione cerco di iniettare nuovo materiale scientifico in questo campo della CFS, che ne ha molto bisogno.

Per cominciare, c'è una sorta di rappresentazione grafica (*slide 1*) del virus XMRV di fronte a voi sulla sinistra, e a destra un'immagine naturale presa al microscopio elettronico da uno dei pazienti, che dimostra la presenza di un retrovirus.

Facciamo un ripasso del ciclo di vita dei retrovirus. Ricordate tutti che i retrovirus possono essere latenti, ma possono anche essere attivi, e le tecniche per valutare se sono latenti o attivi sono di tipo diverso e sono disponibili anche per questo specifico retrovirus. Naturalmente quello presentato lì (*slide 2*) è un modello per l'HIV

Per l'XMRV era importante fare una differenziazione rispetto a tutti gli altri retrovirus topini che fanno parte della famiglia dei gammaretrovirus, e questo [albero filogenetico](#) (*slide 3*), che è stato sviluppato nel fare la sequenza dei geni, dimostra che questo specifico XMRV che abbiamo isolato nei pazienti con la CFS è simile, ma non identico, all'XMRV dei pazienti con il cancro alla prostata, che sono rappresentati dai VP-62 e VP-25. Notate anche che da un punto di vista filogenetico questo particolare gruppo di XMRV è piuttosto diverso dai retrovirus dei topi. Quello che significa, detto in un modo anche semplicistico, è che c'è stata una deviazione genetica dei retrovirus degli altri topi, in modo tale per cui è estremamente improbabile che questo rappresenti una contaminazione da topi nel laboratorio. Secondo, potete vedere che ci sono differenze genetiche nelle stringhe di cui è stata fatta la sequenza, che è quello che uno si aspetta da retrovirus che sorgono in luoghi diversi e da differenti infezioni.

Questo lavoro è stato condotto da una inusuale collaborazione del settore privato, il Whittemore Peterson Institute, e il National Cancer Institute e la Cleveland Clinic. Sollevo l'argomento per far vedere che cosa si può raggiungere in un periodo di tempo relativamente limitato, con delle risorse economiche relativamente limitate, combinando l'expertise, che nessuna di queste entità da sola avrebbe avuto (*slide 4*).

Il gruppo utilizzato nello studio di cui si è parlato in *Science* viene dal deposito nazionale del WPI (*cf. slide 5*). Abbiamo collezionato campioni per un certo numero di anni in condizioni di -80°F , e i campioni del deposito includevano campioni da Nevada, California, Oregon, Florida, Carolina del Nord e New York, così come anche campioni di pazienti internazionali. I criteri per l'inclusione nel deposito erano molto semplici: una diagnosi di CFS, la fascia d'età andava fra i 19 e i 75 anni, e i pazienti erano costituiti dal 67% da donne, cosa che rappresenta la generale incidenza di gender per i pazienti con la CFS, con un'età mediana di 55 anni. Questo dato ha persone lievemente più vecchie di altri studi e questo è probabilmente dovuto al fatto che sono state prese da ambulatori clinici, come il mio, che hanno seguito i pazienti per un periodo di tempo molto lungo. C'erano 320 campioni di controllo che erano pressappoco associati per età, sesso e distribuzione geografica.

Specifico che questi campioni di controllo non sono stati controlli che avessero qualche tipo di contatto, gente che lavorava nel laboratorio, membri della famiglia eccetera, cosa che potenzialmente poteva influenzare fortemente i risultati rispetto ai soggetti di controllo

Si sono sollevate molte domande quando abbiamo fatto questa scoperta: quali fossero le cellule contagiate, quali i tipi di tessuti, se il sangue era il posto in cui guardare, o se si dovesse guardare al midollo osseo, al cervello, al fluido spinale, eccetera. La domanda immediata che è sorta nella mia mente è stata “come si trasmette?” e questo naturalmente è una grande preoccupazione per questioni come le riserve di sangue. Poi la domanda cruciale è: le persone contagiate hanno nei fatti una risposta immunitaria, e se ce l’hanno, possiamo misurarla e alla fine possiamo manipolarla a beneficio dei pazienti? Naturalmente c’è la domanda ovvia: ci sono interazioni far questo particolare retrovirus e il sistema immunitario? Ci siamo posti di nuovo quelle domande che sono state poste nell’HIV molti anni fa. Un’altra domanda che naturalmente è pertinente riguarda il fatto è molto ben noto che i retrovirus topini causano linfomi, la leucemia eccetera... può la versione umana di questo retrovirus, l’XMRV, essere associata anche a uno sviluppo del cancro? E infine, date le scoperte, ci siamo chiesti se questo ci desse alcune idee e direzioni per ideare terapie più specifiche di quanto non siamo riusciti ad fare per la CFS in passato.

Perciò di nuovo, i criteri del CDC sono ben noti a tutti e voglio sottolineare come nella definizione clinica già addirittura nell’ ’88, e nel ’94, con la revisione [della definizione], c’era un’enfasi su una malattia simile all’influenza, su sintomi che suggeriscono la possibilità di un inizio e di un perpetuarsi della sindrome di origine virale (*slide 7*).

Naturalmente ci ha creato problema il fatto che sia chiaramente una malattia eterogenea, altamente dipendente dalla definizione clinica, altamente dipendente dall’osservatore per poter trovare i gruppi che sono stati studiati, ed è stato detto molte, molte volte che questo deve essere reso più chiaro, in tutti gli studi che sono stati fatti, e il concetto di lavoro di network-clinico è assolutamente critico, credo, da percepire, particolarmente se abbiamo un agente come questo, che può essere studiato al di là dei confini regionali (*slide 8*). Quello che mi ha intrigato per molti anni è il fatto che, se studi la letteratura sui pazienti severamente colpiti dalla sindrome da fatica cronica, certe cose spiccano, per esempio la disfunzione dell’RNASE L e il *pathway* antivirale è stato riportato dai ricercatori in tutto il mondo. Le stesse scoperte sul basso numero e funzionamento delle cellule *natural killer*: ricercatori molto affidabili come la dottoressa Klimas hanno riportato questo dato molte e molte volte, e ci sono anomalie nel sistema immunitario naturale con cellule-T attivate e la produzione di citochine infiammatorie e la maggior parte ha cercato di riprodurre quelle specifiche scoperte. Perciò la domanda è stata: in che modo queste nuove scoperte dell’XMRV hanno impatto su quello che sapevamo già?

Bene, questo particolare tipo di gammaretrovirus è un retrovirus piccolo e semplice. Si codifica solo per le proteine strutturali, e per questo potrebbe presentare problemi differenti rispetto alla terapia, ad esempio. Potrebbe essere molto più difficile dell’esistente terapia per l’HIV. I farmaci esistenti potrebbero o non potrebbero essere efficaci. Ancora, sappiamo che i retrovirus non sono, nei fatti, ubiquitari e non sono benigni. E questo gruppo di retrovirus in particolare è conosciuto per non essere benigno e direi che anche l’HIV e HTLV-1 pure non sono benigni nella popolazione umana (*slide 9*).

Ho giusto selezionato alcuni pezzi rappresentativi del lavoro scientifico in modo che possiate cogliere quello che stiamo facendo e come si presenta. A sinistra (*slide 10*) vedete 11 pazienti rappresentativi che sono stati testati per la gag (gene del retrovirus che codifica per le proteine strutturali, *ndt*) e vedete che 68 dei 101 pazienti che sono stati testati sono risultati positivi – positivi con uno schema molto pulito e chiaro. Sul lato destro vedete un campione di 11 soggetti di

controllo, dove un soggetto di controllo è risultato positivo, utilizzando la stessa tecnica. Quando lo estrapolai per i 320 [soggetti di controllo], scopri che c'erano 12 soggetti di controllo positivi, per una percentuale di circa 3.75%, e come medico che esercita la professione questo è un dato di grave preoccupazione per me perché questo significa approssimativamente, se questo dato tiene con gli altri gruppi di controllo, che approssimativamente il 4% della popolazione c'è una prova di questo virus e lo abbiamo saputo solo facendo i controlli. Per cui si apre un'intera area di preoccupazione con rispetto allo sviluppo della malattia, alle malattie associate o la sicurezza delle scorte di sangue, ad esempio.

È sorta la domanda: in quali cellule possiamo trovare questo specifico XMRV? E questo è un po' complesso, ma in pratica abbiamo preso cellule-B e cellule-T stimulate e siamo stati in grado di dimostrare la presenza del virus sia nelle cellule-B che nelle cellule-T. Questo rappresenta un solo paziente, ma è stato replicato anche negli altri pazienti (*slide 11*).

Poi si è sollevata la domanda: possiamo trasmettere questo virus, l'XMRV, dai globuli bianchi dei pazienti alle [linee cellulari](#) e la linea cellulare selezionata è stata la linea cellulare del cancro alla prostata umano e infatti in questa *slide* rappresentativa (*slide 12*) vedete che i globuli bianchi di tre pazienti sono stati in grado di contagiare la linea cellulare della prostata. I controlli non erano in grado, perciò... E questo è stato replicato in un certo numero di pazienti

Più affascinante probabilmente è stata la capacità di dimostrare attraverso il plasma ultracentrifugato che possiamo trasmettere l'infezione con fluido privo di cellule e per i novizi nella virologia questo significherebbe che ci sono virus attivi nel plasma di questi pazienti che potrebbero infettare le linee cellulari (*slide 13*).

E infine (*slide 14*) abbiamo guardato alla microscopia elettronica e noterete in questa particolare linea cellulare infettata, sulla destra, l'ovvio "germogliare" di una particella di retrovirus, e sulla sinistra vedete una pleora di particelle virali in vari stati di maturità

La successiva domanda che è sorta è stata sulla risposta degli anticorpi e se potevamo dimostrare una risposta degli anticorpi a questo virus (*slide 15*).

La successiva domanda che è sorta è stata sulla risposta degli anticorpi e se potevamo dimostrare una risposta degli anticorpi a questo virus (*slide 15*).

E di nuovo, questa è una *slide* piuttosto complicata (*slide 16*), con varie linee cellulari e anticorpi dell'[envelope](#) e quello che indica è che in una porzione significativa di pazienti - un esempio nell'angolo in basso a destra - era presente un dimostrabile anticorpo dell'envelope.

E questi numeri non si vedono chiaramente come dovrebbero per qualche ragione (*slide 17*), mi scuso per questo, ma essenzialmente, quello che abbiamo fatto qui è stato cercare l'XMRV nei pazienti che erano negativi alla [PCR](#) e abbiamo dimostrato che una significativa porzione di quei pazienti avevano in effetti gli anticorpi, 19 su 33, e 30 su 33 avevano virus trasmissibile nel plasma con la tecnica che è stata descritta, e 10 su 33 hanno dimostrato una espressione della proteina. Perciò se prendete uno di questi test, dei tre test che ho indicato, e lo applicate al gruppo di pazienti, scoprite che il 99% di 101 pazienti ha qualche prova di una attività di questo retrovirus.

Ora, in seguito all'articolo su Science, sono stati fatti ulteriori studi all'NCI [National Cancer Institute, *ndt*] e alla Cleveland Clinic usando dei gruppi senza alcun tipo di collegamento, in un altro laboratorio. Questo è stato ovviamente un iniziale studio di validazione e i risultati di quello studio sono stati recentemente analizzati e 9 su 15 di quei pazienti erano positivi secondo la

tecnologia del PCR; 13 su 15, o circa 87%, positivi attraverso la tecnica della co-coltura, e il plasma era positivo in approssimativamente il 53% secondo quella tecnica. Per cui questa è stata una validazione indipendente al di fuori del laboratorio del WPI (*slide 18*).

Volevo mostrare un altro paio di aree interessanti a cui stiamo guardando, perché chiaramente uno non vuole confinare la propria ricerca su un retrovirus a un piccolo gruppo di pazienti, e abbiamo avuto un caso interessante in Nevada di una famiglia che ha gemelli che hanno contratto la Malattia di Niemann Pick o Alzheimer infantile, e la famiglia ha raccontato di una brutta malattia simile all'influenza e i genitori sono entrambi positivi agli anticorpi per l'XMRV e, cosa interessante, entrambi i gemelli sono positivi alla infezione attiva. Perciò penso che questo lasci molto su cui riflettere, come minimo (*slide 19*).

Perciò naturalmente abbiamo deciso che dovevamo guardare in modo ampio alle **XMRV Associated Neuroimmune Diseases (XAND)** – Malattie Neuroimmuni Associate all'XMRV – e ci sono molti, molti candidati per questo (*slide 20*). Questa è chiaramente una enorme area di ricerca che per me è straordinariamente eccitante e in effetti ho avuto collaboratori in tutto il mondo che hanno detto “per piacere, studiate i miei pazienti con l'artrite reumatoide, per piacere guardate ai miei pazienti con il Lupus”, e penso che sia molto interessante. Abbiamo in effetti guardato alla Sclerosi Multipla atipica, perché un sacco di neurologi adesso stanno categorizzando un certo gruppo di pazienti come persone che hanno una Sclerosi Multipla atipica. Ci sono un sacco di disturbi neurologici ma non incontrano bene i criteri per la Sclerosi Multipla, per cui abbiamo preso tre di quei pazienti che, di nuovo, erano positivi alla tecnica PCR. La Fibromialgia è una malattia ovvia a cui guardare. Abbiamo preso dei pazienti con una fibromialgia ben caratterizzata, un numero relativamente piccolo, 20 di quelli, di cui il 60 per cento erano positivi. Come sapete, c'è una significativa sovrapposizione fra quelle sindromi, soprattutto dal punto di vista dei sintomi. L'autismo è stata una malattia ovvia a cui guardare, dove c'è un'altra grande ondata di richieste dai genitori rispetto alla eziologia e alla patogenesi di quel disturbo. Un numero molto piccolo di persone sono state testate oggi con una approssimazione del 40% di positività. E naturalmente la lista potrebbe andare avanti e avanti e avanti con stati di varie malattie che probabilmente dovrebbero venire investigate da appropriate agenzie che dovrebbero fare la stessa cosa.

La riorganizzazione clonale delle cellule gamma-T è stata interessante per me perché molti anni fa l'ho trovato in modo costante nel tempo in un sotto-gruppo di pazienti nel gruppo del Nevada. E questa è una *slide* piuttosto complicata (*slide 21*), ma se guardate alla linea gialla, il gruppo di soggetti corrispondenti usati come controlli è un controllo che è positivo per la riorganizzazione clonale delle cellule gamma-T e le riorganizzazioni clonali delle cellule gamma-T si vedono nei pre-linfomi e in alcune infezioni virali. E in questo gruppo di pazienti sulla destra, vedete che avevano una anomalia molto forte, che si sviluppa molto rapidamente. E quello è un gruppo di pazienti di cui sono particolarmente preoccupato e che volevo studiare ulteriormente.

Per cui dalla pubblicazione dell'articolo su Science abbiamo infatti guardato a quel gruppo di pazienti, così come al gruppo di pazienti che ha sviluppato un linfoma o la leucemia o un disturbo collegato che venivano dal gruppo di pazienti con la Sindrome da Fatica Cronica che ho seguito per 25 anni. E, cosa interessante, vedrete che non solo tutti avevano la riorganizzazione clonale delle cellule-T, ma tutti quelli che sono stati testati sono risultati positivi all'XMRV (*slide 22*).

Su questo particolare paziente (*slide 23*) voglio fare diverse osservazioni. Questo paziente è una specie di “paziente indice” per me per il fatto che ha avuto una diagnosi nel 1984 e in effetti l'ho mandato al NIH (National Institute of Health – Istituto Superiore di Sanità) per studi nel 1988 a causa della severità dei suoi sintomi. Ed è stato seguito all'NIH per molti, molti anni per una varietà di ragioni. Alla fine ha fatto una **splenectomia** e gli è stata fatta la diagnosi di **linfoma mantellare**, 16

anni dopo aver vissuto con la sua malattia molto disabilitante. È stato trattato in modo molto aggressivo con la terapia delle cellule staminali e con il trapianto di midollo osseo e nonostante questo è morto a causa di una crisi finale della leucemia mieloide cronica. Quello che è interessante è che siamo stati in grado di sviluppare linee cellulari clone da questo paziente, linee cellulari-B, e infatti quando lo abbiamo analizzato, nella figura di mezzo, troverete livelli estremamente alti di XMRV nella sua linea cellulare-B. Quelle che è anche più interessante per me è l'immagine sulla destra. Quello che questo rappresenta è che siamo stati in grado di prendere del siero che era stato congelato nel 1984, al tempo in cui avevo chiesto aiuto ai CDC con questo disturbo, scongelarlo e infettare le cellule. E questo è veramente spettacolare per me e apre anche opportunità per studi in altri luoghi dove hanno raccolto e conservato siero. Spesso le cellule PBMC (cellule mononucleari del sangue periferico) non sono raccolte e conservate, ma molti ricercatori hanno fatto una banca di siero. E in una qualche maniera fa anche paura pensare che si può ottenere sangue che stato congelato per 25 anni e ottenere virus attivi e infettivi.

Abbiamo guardato alle variazioni genetiche nelle cellule dell'RNA che sono state riportate nei pazienti con cancro alla prostata (*slide 24*). È una anomalia genetica piuttosto comune nella popolazione in generale e infatti non abbiamo trovato nessuna correlazione con i pazienti che erano positivi. Ci sono molti differenti genotipi di cellula RNA e probabilmente uno dei progetti a cui dovremmo guardare è ai differenti genotipi dei pazienti che ne sono colpiti.

Ancora, ci si è domandati se forse le [cellule NK](#) avessero un ruolo critico da interpretare qui. Questa (*slide 25*) è proprio una rappresentazione di una famiglia di cui ha riferito Paul Levine che aveva una disfunzione delle cellule NK in molti membri della famiglia con lo sviluppo di cancro e sindrome da fatica cronica.

Perciò si può generare un'ipotesi (*slide 26*), in modo molto simile a come si è fatto per l'ipotesi dell'HIV, e cioè che si sviluppa una infezione acuta, si sviluppa una risposta degli anticorpi, alla fine sin ha un fallimento del sistema immunitario e postuliamo qui che forse c'è una irregolarità nel numero e nella funzione di cellule NK con il risultato di una malattia prolungata e molto significativa. Questo è un modello che potrebbe essere testato in modo abbastanza semplice, e penso che sia qualcosa che dovremmo fare rapidamente e con giudizio.

Vi ringrazio per la vostra attenzione e sono disponibile alle domande.

Dopo prolungati applausi il presidente ha commentato che erano molto meritati. Ha preso la parola, lo ha ringraziato e ha esordito dicendo che quello che aveva appena sentito gli ricordava quello che era successo molti anni prima con l'infezione dell'HIV perinatale e che gli studi di *follow-up* nell'HIV pediatrico hanno fatto sì che si conservassero 87.000 campioni di plasma e cellule che sono state congelate dai pazienti e si potrebbe guardare a questi campioni per possibili infezioni retrovirali. Ha poi aggiunto che lui si trovava in quella commissione per aver riportato alcuni casi di sindrome da fatica cronica pediatrica e che come pediatra aveva trovato anche spaventoso sentire quello che era stato spiegato, ma ora che si è aperta la finestra alla possibilità di infezioni perinatali, questo sarà molto utile sia per i bambini che per gli adulti.

Sono seguite alcune domande. Chi ha preso la parola ha ringraziato molto il WPI per l'apertura dimostrata nei confronti dell'esterno, per il modo in cui stanno mettendo a disposizione della comunità scientifica le informazioni e per essersi resi disponibili a collaborazioni. Si è chiesto di rispondere però a un commento del dottor Reeves, fatto subito dopo la pubblicazione dello studio, in cui questi lamentava il fatto che, secondo lui, la "popolazione" studiata non era ben caratterizzata. Peterson, visibilmente infastidito dalla osservazione negativa, ha risposto che, come prima cosa, pubblicare su *Science* dovrebbe parlare da sé e, come seconda cosa, la popolazione era

ben caratterizzata e che il loro non era un articolo clinico e perciò non parlavano dei singoli pazienti che presentavano l'XMRV, ma questi pazienti sono stati comunque studiati in modo estensivo prima.

Il dottor Leonard Jason ha poi fatto due domande. Una riguardava le scorte di sangue. Ha chiesto se, ora che si sa di questo retrovirus, ci siano delle linee guida in proposito da parte del National Cancer Institute, e quali siano le potenziali implicazioni legali per qualcuno che dovesse ricevere una trasfusione e che dovesse poi risultare positivo al retrovirus. Ha anche chiesto se si sia mai verificato fin'ora. Peterson ha risposto che era già stato contattato da due avvocati che sono specializzati nell'HIV contratto in seguito a una trasfusione di sangue proprio perché guardavano a possibili situazioni di trasmissione dell'XMRV in seguito a trasfusioni ed erano molto desiderosi di intraprendere possibili eventuali azioni legali. Ha poi aggiunto di aver avuto dei gruppi di pazienti che si sono ammalati con una trasfusione. C'è n'è uno in particolare dove hanno localizzato i donatori di questa trasfusione ed era molto ansioso di fare a loro il test. Hanno campioni di sangue pre- e post-trasfusione per quel paziente per cui si saprà qualcosa di più preciso in futuro. Al momento presente si sentiva di fare una raccomandazione molto più forte che non la semplice cautela. Ha dichiarato di dire sempre hai propri pazienti di NON donare sangue. Gli è però capitata una paziente che aveva insistito per farlo ugualmente, motivata da una sorta di dovere civico. Immaginava che se lo faceva quel genere di pazienti, lo facevano sicuramente anche altri, senza contare quei pazienti che pure sono sani e non sanno di avere il virus, come è capitato alle persone nel loro gruppo di controllo.

Leonard Jason ha anche chiesto un commento a proposito della collaborazione con i CDC riguardo ai campioni di sangue. Voleva in particolare sapere se i CDC avevano campioni di sangue del loro istituto e capire la natura della collaborazione. Peterson ha preferito che fosse Annette Whittemore a rispondere a questa domanda e le ha lasciato la parola. Costei ha risposto che lei stessa aveva dovuto porre quella domanda quando lo aveva saputo perché era stata una sorpresa anche per lei; sperava fosse così e che quello probabilmente veniva trattato dalla dottoressa Mikovits. Quindi non poteva rispondere, ma sperava che le persone coinvolte lavorassero congiuntamente perché accadesse e ha aggiunto che la sua preoccupazione era che venissero utilizzate le tecniche giuste visto che loro erano disposti a condividere i campioni.

Con questo si è chiuso l'intervento in quella sede del dottor Peterson. Il dottor David Bell, nel focalizzarsi sui punti fondamentali illustrati da Peterson in questa presentazione nel suo "Lyndonville News" ([Volume 6, Numero 3- Novembre 2009](#)) ha sintetizzato tre elementi fondamentali da tenere a mente:

1. Il DNA dell'XMRV è stato trovato in 68 su 101 pazienti. Questo lascia fuori 33 pazienti con la CFS che sono risultati negativi. Ma ulteriori esami hanno fatto rilevare che 19 di questi 33 erano positivi agli anticorpi all'XMRV, 30 di questi 33 avevano virus trasmissibile nel plasma, e 10 di questi 33 avevano l'espressione proteica, con il risultato finale di 99 pazienti su 101 con prove di infezione da XMRV.
2. Ne consegue che in futuro, quando ci saranno maggiori conoscenze, sarà magari possibile procedere in modo più semplice e avere un test unico per conoscere il proprio status rispetto all'XMRV, ma al momento attuale sono necessari diversi test, e specificatamente di: a) DNA attraverso la PCR; b) infettività virale; c) ricerca delle proteine virali; d) anticorpi all'envelope dell'XMRV. Bell in proposito ha espresso cautela e ha invitato a fare le cose per bene dall'inizio. Già c'è sufficiente dubbio intorno alla CFS. Non si possono fare le cose pressappoco.

3. La presentazione fornisce una versione aggiornata della teoria del meccanismo di messa in funzione della CFS che un tempo era chiamata la “teoria dell’X Factor”, espressione che ora Bell ritiene perfino ironica visto che il retrovirus messo in campo si chiama XMRV. La teoria, divisa in tappe, è questa: I. infezione dell’XMRV; II. Infezione delle cellule B, dei linfociti T e delle cellule NK; III. Deperimento del numero e dell’attività delle cellule NK; IV. Riattivazione di altri agenti patogeni. Notava Bell come i pazienti con l’AIDS si sentono meglio con la soppressione delle infezioni secondarie. E questo spiegherebbe perché il trattamento con antibiotici, antivirali, gammaglobuline e altri agenti fa sentire meglio alcuni pazienti con la CFS/ME.

STUDIO INGLESE NON TROVA COLLEGAMENTO FRA XMRV E CFS/ME

Di *Giada Da Ros*

Presidente [CFS Associazione Italiana](#) – Aviano (PN)

Il 6 gennaio [PLoS ONE](#), una rivista inglese online per la comunicazione sulla ricerca scientifica e medica passata al vaglio dei colleghi ma aperta a tutti, ha pubblicato una ricerca dal titolo “[Fallimento nell’individuare il nuovo retrovirus XMRV nella Sindrome da Fatica Cronica](#)” condotta da [Myra McClure](#), professore di retrovirologia all’Imperial College di Londra.

Rispetto alla metodologia, il gruppo di pazienti scelto, con un’età fra i 10 e i 70 anni, con un’età mediana di 40 anni, rispondeva ai criteri di diagnosi dei CDC e ha ricevuto uno screening medico in modo da appurare che non ci fossero altre malattie organiche. “Il DNA estratto dai campioni di sangue di 186 pazienti è stato esaminato per il [provirus](#) dell’XMRV e per il virus murino della leucemia che è strettamente imparentato attraverso PCR nidificato usando specifici inneschi oligonucleotidici. Per controllare l’integrità del DNA, il gene cellulare della beta-globina è stato amplificato. I controlli negativi (acqua) e i controlli positivi (DNA molecolare clonato infetto di XMRV) sono stati inclusi. Sebbene il gene della beta-globina sia stato amplificato in tutti i 186 campioni, né l’XMRV né le sequenze MLV sono state individuate.” La conclusione è stata che sebbene non si sia trovato un collegamento fra la CFS/ME e l’XMRV questo potrebbe essere il risultato di differenze fra la popolazione del Nord America e quella dell’Europa riguardo all’infezione da XMRV.

Il team dell’Imperial College di Londra, che ha condotto la ricerca, intervistato dalla [BBC](#), che come molte altre fonti di informazione ha subito raccolto la notizia, ha sottolineato che sono sicuri che, almeno in Inghilterra non ci sia un collegamento fra XMRV e CFS e che a questo punto non è il caso di utilizzare i potenti farmaci anti-retrovirali che conosciamo perché non ci sono prove sufficienti che siano necessari o utili. Anzi, potrebbero essere addirittura dannosi.

Su Science, in un articolo intitolato “[La Sindrome da Fatica Cronica attaccata di nuovo](#)”, il giornalista Sam Kean commenta: “Ecco che si ricomincia”, osservando come questo sviluppo potrebbe ri-precipitare il campo degli studi sulla CFS nella stessa confusione e acrimonia che lo ha caratterizzato per anni. “Questo risultato nullo porta la domanda di che cosa – se qualcosa – era sbagliato con l’articolo originario. Nel loro articolo, gli autori di PLoS ONE sembrano suggerire che la causa sia stata una contaminazione, dichiarando che sono stati molto attenti a lavorare in laboratori che non hanno mai trattato con XMRV e in macchine per la PCR che non analizza nessun tessuto topino. Ma la McClure dice che

il suo gruppo voleva semplicemente rendere questo esplicito, non accusare nessuno.” A Science dichiara: “Non proviamo alcun piacere nel trovare i colleghi in errore o nel distruggere le speranze dei pazienti.”

Il dottor John Coffin, un microbiologo della Tuft University a Medford, nel Massachusetts, ritiene che entrambi gli studi possano aver ragione e afferma che l’articolo di PLoS ONE è troppo “preliminare” per chiudere il dibattito. Sostiene anche che la CFS potrebbe avere molte cause alle spalle. Pensare che per tutti coloro che hanno la CFS ci sia la stessa eziologia potrebbe essere ingenuo.

Nei prossimi giorni pubblicheremo la risposta del Whittemore Peterson Institute alla ricerca pubblicata da PLoS ONE.

COMUNICATO STAMPA DEL WPI IN RISPOSTA ALLO STUDIO INGLESE STUDIO INGLESE

Di Giada Da Ros

Presidente [CFS Associazione Italiana](#) – Aviano (PN)

Di seguito riportiamo tradotto il [comunicato stampa](#) che il Whittemore Peterson Institute ha diffuso in seguito alla [pubblicazione su PLoS ONE](#) di uno studio inglese che è stato incapace di trovare l’XMRV nei pazienti con la CFS/ME da loro esaminati.



PER DIFFUSIONE IMMEDIATA

Frankie Vigil

R&R Partners for

Whittemore Peterson Institute

775-336-4555

frankie.vigil@rrpartners.com

Dichiarazione Ufficiale del Whittemore Peterson Institute Riguardo allo Studio Inglese

Il Whittemore Peterson Institute (WPI) ha esaminato l’articolo intitolato “Fallimento nell’individuare il nuovo retrovirus XMRV nella Sindrome da Fatica Cronica”. Questo studio non ha duplicato le rigorose tecniche scientifiche usate dal WPI, dal National Cancer Institute e dalla Cleveland Clinic, perciò non può essere considerato uno studio di riproduzione né i risultati possono dichiarare di essere altro che un fallimento non solo a individuare l’XMRV, ma anche un fallimento nel far pensare a risultati che abbiano un significato.

I metodi scientifici usati dal WPI sono molto precisi e richiedono tecniche specifiche per assicurare accuratezza. Le differenze impiegate da Erlwein e gli altri non solo spiegano il loro fallimento nel replicare lo studio del WPI, ma rendono anche le conclusioni prive di significato. Queste differenze includono, ma non sono limitate alle seguenti:

Volume e trattamento dei campioni di sangue.

Differenze sui criteri/la popolazione dei pazienti;

Numero e tipo di test fatti per assicurare risultati accurati, inclusa la coltura dei globuli bianchi;

Uso di un controllo di plasmide molecolare in acqua contro un campione di sangue positivo; e

Differenti sequenze di innesco e protocollo di amplificazione usato per trovare il virus, che non sono stati validati da un contro clinico.

Lo studio del WPI è stato pubblicato dopo 6 mesi di rigoroso esame e tre conferme di laboratori indipendenti, cosa che prova che non è avvenuta contaminazione e che l'XMRV infettivo era presente nel 67% dei pazienti con la CFS diagnosticati secondo i criteri Canadesi e i criteri Fukuda. Al contrario, questo ultimo studio è stato pubblicato online dopo solo tre giorni di esame. Rimangono significative e critiche domande rispetto allo status dei campioni dei pazienti usati nello studio inglese dal momento che possono essere stati confusi con pazienti psichiatrici affaticati, dal momento che il Regno Unito ha relegato i pazienti con la "CFS" alla cura psichiatrica e non alle tradizionali pratiche mediche. "Si sa poco riguardo alla diffusione dell'XMRV nel mondo, molto meno sulla incidenza dell'XMRV nella CFS/ME o nel cancro alla prostata" enfatizza la dottoressa Judy Mikovits. "Il WPI e i suoi collaboratori all'NCI sono attivamente impegnati con team di ricerca internazionali per investigare queste importanti questioni."

Il WPI non raccomanda l'uso di farmaci anti-retrovirali che si deve ancora provare che siano efficaci nel trattare le infezioni da XMRV. Tuttavia, diverse grandi compagnie farmaceutiche hanno espresso interesse nello sviluppare farmaci anti-retrovirali e immunomodulatori che tratteranno in modo efficace le malattie associate all'XMRV.

Il WPI è impaziente di avere i risultati di altri gruppi scientifici in giro per il mondo, che siano seri rispetto al replicare i suoi risultati scientifici, usando le stesse tecniche del WPI e dei suoi collaboratori. Il fatto che l'XMRV è stato individuato nel 67% dei campioni con la CFS nello studio degli Stati Uniti ha determinato una significativa associazione fra l'XMRV e la CFS, cosa che esige un'indagine molto più seria da parte delle agenzie della salute responsabili nel mondo sulle cause di questa debilitante malattia.

Whittemore Peterson Institute

Il Whittemore Peterson Institute per le Malattie Neuro-Immunitarie esiste per portare scoperta, conoscenza e trattamenti efficaci ai pazienti con malattie che sono causate da una acquisita cattiva regolazione del sistema immunitario e del sistema nervoso, che spesso risulta in una malattia e una disabilità che dura tutta la vita. Il WPI è il primo istituto al mondo dedicato alle malattie neuro-immunitarie associate all'X (XAND) e altre malattie associate all'X, integrando il trattamento dei pazienti, la ricerca di base e clinica e l'educazione medica.

LA DOTT.SSA VERNON RAGIONA SUI RISULTATI PUBBLICATI DA "RETROVIROLOGY"

Secondo studio negativo sull'XMRV: ancora in cerca di uno studio di replicazione corretto e robusto.

Di *Giada Da Ros*

Presidente *CFS Associazione Italiana* – Aviano (PN)

Un secondo studio che ha cercato l'XMRV nella CFS ne è uscito a mani vuote. Il 15 Febbraio 2010, autori del Regno Unito (UK) hanno pubblicato un articolo sulla rivista specializzata ad accesso libero *Retrovirology* intitolato “Assenza del

virus xenotropico murino imparentato al virus della leucemia nei pazienti del Regno Unito con la sindrome da fatica cronica”. Questi investigatori hanno usato metodi quantitativi e sensibili per cercare l'XMRV nei campioni di sangue raccolti dai pazienti con la CFS, donatori di sangue sani e pazienti clinici con altre patologie. Hanno anche cercato anticorpi che potrebbero bloccare l'XMRV dall'infettare le cellule nella porzione liquida del sangue (siero e plasma) della CFS e dei controlli.

Prima di arrivare ai dettagli dell'articolo, guardiamo al gruppo che ha dato notizia di questi risultati. L'investigatore leader, il dottor Harriett CT Groom, e tre altri autori sono del dipartimento di virologia del Medical Research Council National Institute for Medical Research, l'equivalente dell'Istituto Superiore di Sanità per gli Stati Uniti. Uno di questi investigatori, il dottor Jonathan Stoye, è stato il co-autore dell'editoriale in *Science* che accompagnava la notizia di Lombardi e gli altri che per la prima volta ha stabilito un'associazione fra XMRV e CFS. Il dottor Stoye è un retrovirologo noto in tutto il mondo. Quattro autori sono del gruppo della CFS alla St. George's University di Londra, compreso il dottor Jonathan Kerr, meglio conosciuto per la sua ricerca che descrive gli aspetti genomici e infettivi della CFS. Il dottor Kerr è anche co-investigatore grazie alla borsa di ricerca del Whittemore Peterson Institute finanziata dall'Istituto Superiore di Sanità (Americano). Due autori, incluso il dottor John Gow, sono della Caledonia University di Glasgow, in Scozia. Il dottor Gow ha un lunga documentata serie di pubblicazioni nella ricerca sulla CFS. Due altri autori vengono dal Barts e dal London National Health Service Trust e dal University College di Londra. Ciascuno dei loro contributi a questo studio è descritto alla fine dell'articolo.

Questo studio includeva tre diversi gruppi:

1. St. George's University di Londra (SGUL):

Questo gruppo era formato da 142 pazienti adulti con la CFS e 157 donatori di sangue sani dal Gruppo CFS della Divisione di Medicina Cellulare e Molecolare. Questi soggetti avevano dai 18 ai 65 anni. I campioni di sangue, che contenevano sia frazioni di cellule che di liquido, erano stati raccolti fra 1,5 e 4 anni dalla diagnosi.

2. Barts e il London National Health Service

Trust (BLT): Questo gruppo era costituito da 226 campioni di siero presi nel 2008 e nel 2009.

Cinquantasette sono stati ottenuti da pazienti nella clinica prenatale; 58 sono stati presi da pazienti con patologie del sangue; 55 venivano da pazienti con problemi al fegato; 55 venivano da pazienti con problemi al fegato dalla clinica per problemi ai reni. Tutti questi campioni sono stati usati come campioni di controllo

3. Glasgow Caledonian University (GC): Questo

gruppo era costituito da 28 pazienti con la CFS (20 campioni di siero e 3 di plasma) e 12 controlli (8 campioni di siero e 4 di plasma). I pazienti con la CFS avevano fra 28 e 79 anni e i campioni sono stati raccolti fra il 1995 e il 2003.

ABC sul sangue:

Globuli rossi (eritrociti): Contengono emoglobina e aiutano a distribuire ossigeno alle cellule

Globuli bianchi (leucociti): svolgono le funzioni del sistema immunitario.

Piastrine (trombociti): Svolgono funzione di coagulazione e impediscono ai batteri di entrare nelle cellule.

Plasma: Rappresenta circa il 55% del fluido del sangue ed è composto da acqua, piastrine e globuli. Se estrai le proteine coagulanti dal plasma, questo viene chiamato siero.

Ci sono molti differenti metodi usati per raccogliere, conservare e trattare i campioni di sangue. I componenti del sangue possono essere testati per cose differenti, e test per differenti componenti del sangue possono produrre risultati differenti quando testati per la stessa cosa. Tutti questi fattori devono essere presi in considerazione nello standardizzare i test del sangue nel tempo, dallo stesso laboratorio e attraverso diversi setting di laboratorio. Nella ricerca, è pratica comune usare campioni raccolti e conservati nel tempo; tuttavia, variazioni nel protocollo della conservazione del trasporto e del trattamento devono essere considerati nella analisi dei dati e nelle conclusioni.

Gli autori riportano che tutti i pazienti con la CFS incontravano i criteri di definizione della CFS (Fukuda), ma non c'erano altre dichiarazioni sulle caratteristiche di quei pazienti in termini di gravità della malattia di altri marker clinici. Il gruppo di pazienti, essendo costituito da pazienti da diversi centri non è specifico di questo studio; i campioni dai pazienti con la CFS usati nello studio pubblicato su *Science* sono stati raccolti dagli ambulatori di diversi medici in varie regioni, secondo le informazioni che si trovano sul sito web del Whittemore Peterson Institute.

Gli investigatori guidati dal dottor Groom hanno reso noti diversi tipi di esperimenti nell'articolo di *Retrovirology*. Hanno usato metodi della reazione della catena della polimerasi (PCR) identici a quelli di cui hanno riportato Lombardi e gli altri nell'articolo di *Science*, eppure non sono stati in grado di individuare l'XMRV nei campioni dai campioni dell' SGUL. Hanno poi sviluppato un test quantitativo PCR differente, ma molto sensibile, che potesse individuare addirittura solo 16 copie di DNA dell'XMRV. Eppure di nuovo non c'era prova di acidi nucleici dell'XMRV nei campioni dell' SGUL. Hanno usato una tecnica apposita chiamata "spiking" (pungolamento) per mostrare che nei campioni non c'era nulla che impedisse che l'XMRV si amplificasse.

Gli anticorpi neutralizzanti impediscono che i virus entrino nella cellula, "neutralizzando" perciò l'infezione. Groom e gli altri hanno cercato prova di anticorpi neutralizzanti nel siero o nel plasma preso dai pazienti e dai controlli sani. Hanno trovato che 26 (4.6%) dei 565 campioni di siero potevano neutralizzare l'XMRV, impedendogli di entrare nelle cellule. Tuttavia, solo uno dei 26 era siero ottenuto da un paziente con la CFS. La maggior parte di questi erano pure in grado di neutralizzare la risposta a virus simili, cosa che indica una significativa reattività incrociata nelle risposte sierologiche.

Lo studio di *Retrovirology* ha trovato prova di XMRV individuando anticorpi specifici nei campioni presi dai soggetti di studio, cosa che dimostra che l'XMRV non ha contagiato le persone. Ma come l'altro studio condotto nel Regno Unito di cui si parlava in PLoS ONE, questo studio non ha individuato un più alto livello di XMRV nelle persone con la CFS. Perché? La tecnica di PCR usata nell'articolo era identica a quella nell'articolo di *Science* e altri metodi che hanno usato potevano essere considerati migliori e più sensibili. Gli anticorpi usati dai due laboratori erano differenti, tuttavia. Questi investigatori non hanno testato altrettanti campioni di sangue di controlli sani (157 nel gruppo SGUL) rispetto a quando hanno fatto quelli dell'articolo di *Science* (218 controlli sani), che ha trovato XMRV nel 3,7% dei controlli sani. (La fonte dei campioni dei controlli sani non era descritta nell'articolo di *Science*). Forse la cosa più importante è che questo studio di *Retrovirology* ha fatto il test per l'XMRV a donatori di sangue sani; i donatori di sangue vengono sottoposti a visita medica per molte cose ed è probabile che siano un gruppo molto più sano dei controlli ottenuti dalla popolazione generale. L'inclusione del gruppo di comparazione BLT di individui con altre condizioni è nuovo di questo studio.

Perché non è stato trovato DNA dell'XMRV nei campioni con la CFS? Una differenza fra i pazienti con la CFS selezionati per il gruppo SGUL e quelli testati nello studio di *Science* potrebbe essere la severità e la durata della malattia. I campioni di sangue del gruppo CFS dello SGUL sono stati presi in tempi relativamente recenti nel corso della CFS (1-4 anni). I pazienti con la CFS nello studio di *Science* erano severamente malati oltre ad avere disfunzioni immunitarie, sebbene le specifiche caratteristiche non siano state rese note. Potrebbe semplicemente essere che i pazienti con la CFS nel gruppo SGUL non fossero comparabili (ad esempio, malati così a lungo) a quelli studiati nell'articolo di *Science*. Tuttavia, la reputazione del dottor Kerr e la sua esperienza nella ricerca sulla CFS/ME, insieme alla sua recente collaborazione con il the Whittemore Peterson Institute, suggerisce che si sarebbe preso cura di usare criteri di selezione simili nel suo progetto di studio. (È messo in nota nei riconoscimenti che "JK" – Jonathan Kerr – era uno dei tre autori che hanno progettato lo studio).

Ma se l'XMRV è in grado di contagiare le persone – come mostrato da questo articolo, nell'articolo di *Science* e negli articoli sul cancro alla prostata – non dovrebbero gli esperti essere in grado di individuare o trovare anticorpi nel sangue? Non necessariamente. I virus hanno bisogno di sopravvivere. Il modo migliore per loro di farlo è adattarsi all'ospite in modo tale da potersi

preservare. Rimanere a livelli molto bassi è un modo di evitare di venire individuati dal sistema immunitario in modo da sopravvivere. Sebbene il dottor Groom e i suoi colleghi abbiano sviluppato un test PCR sensibile e quantitativo, l'XMRV potrebbe essere in grado di nascondersi a meno di 16 copie (il limite di sensibilità in questo studio), o potrebbe non essere presente nelle cellule del sangue dei pazienti con la CFS che stanno male da meno tempo. Un altro trucco che i virus usano è sabotare la risposta immunitaria. In un elegante studio pubblicato su *Proceedings of the National Academy of Sciences* nel febbraio 2010, investigatori francesi hanno mostrato che i retrovirus, incluso l'XMRV, contengono un dominio immunosoppressore (ISD) nelle proteine dell'envelope. L'envelope è la porzione esteriore del virus cioè quella porzione che si suppone che la risposta immunitaria riconosca. Questo ISD permette al virus di infettare le cellule ma in qualche modo – e questo meccanismo non si capisce – impedisce al corpo di montare una risposta immunitaria e di sviluppare anticorpi neutralizzanti contro il virus. Questo “trucco” dei virus appena scoperto potrebbe spiegare perché così pochi campioni di siero avevano anticorpi neutralizzanti dell'XMRV negli esperimenti descritti nello studio di *Retrovirology*. L'elevata gamma di anticorpi dell'XMRV descritti nell'articolo di *Science* potrebbe spiegare la reattività sierologia incrociata. Ci sono casi noti in cui il sistema immunitario viene in contatto con un agente complesso come un virus e stimola reazioni multiple a parti del virus e ad altre molecole.

Allora, che cosa ci vuole per avere un corretto e robusto studio di replicazione?

Intensa attenzione al dettaglio. Poiché la selezione dei pazienti è stata un potenziale fattore di confusione nei due studi negativi, la comunità scientifica deve capire le caratteristiche cliniche dei pazienti con la CFS che erano positivi all'XMRV nell'articolo di *Science*. La CFS è una malattia cronica eterogenea con molti possibili sottotipi, ciascuno reso ancor più complesso da co-malattie comuni come la Sindrome dell'Intestino Irritabile, la fibromialgia e la depressione. La mancanza di sottotipi universali e di criteri di organizzazione sulla severità e sulla durata della malattia, rendono le comparazioni una sfida. Molti pazienti con la CFS vengono sottoposti a una varietà di trattamenti in modo da ricevere sollievo da questa debilitante malattia. I trattamenti, specialmente quelli che direttamente agiscono sul sistema immunitario, possono anche avere effetto sul ciclo di vita dell'XMRV e sulla individuazione del virus.

La standardizzazione dei metodi di analisi pure deve progredire. Come abbiamo riportato in gennaio, il Gruppo di Lavoro sulla Ricerca Scientifica dell'XMRV nel Sangue del Dipartimento americano di Salute e Scienze Umane sta sviluppando pannelli analitici che permetteranno a laboratori multipli di standardizzare i metodi per ottimizzare l'individuazione sensibile del DNA provirale dell'XMRV e dell'RNA virale. Una volta che i metodi sono standardizzati, questi stessi laboratori hanno intenzione di testare gruppi codificati di campioni di sangue ottenuti primariamente da donatori sani e da pazienti con la CFS che sono stati indicati come positivi dall'XMRV.

Finché i metodi non sono standardizzati e alla comunità scientifica non viene fornita informazione rispetto alle specifiche caratteristiche dei soggetti con la CFS (e dei controlli) che sono risultati positivi nello studio di *Science*, siate preparati a leggere di altri studi negativi. Si spera che gli investigatori di *Science* rendano disponibili queste informazioni prima che l'interesse nell'XMRV associato alla CFS si affievolisca e diventi un altro ancora dei tentativi frustrati di risolvere la CFS. Raggiungere il consenso scientifico nel ruolo dell'XMRV nella CFS richiede più ricerca e maggiore collaborazione, così come è necessario quando vengono fatte molte altre importanti scoperte.