

Allegato No.7: Retrovirus naturali e Cancro

Si è molto discusso in passato sull'origine virale dei tumori.

Attualmente sono noti molti virus capaci d'indurre tumori nell'uomo e negli animali.

La produzione del tumore, in assenza di replicazione virale, è stata osservata con i virus sia a DNA che ad RNA.

Sebbene la prima affezione maligna nota di origine virale, la *leucemia aviaria*, sia stata scoperta all'inizio del XX secolo, solo a partire dagli anni 60 e 70 il campo dell'oncologia virale è stato oggetto di ampio interesse.

Verso la fine degli anni 70 si giunse così alle seguenti conclusioni:

- 1) ACCERTATA l'eziologia virale delle *verruche* e del *mollusco contagioso* dell'uomo (tumori benigni).
- 2) ACCERTATE le molte somiglianze cliniche, anatomico-patologiche ed epidemiologiche fra tumori umani e quelli degli animali inferiori, per i quali l'eziologia virale è stata dimostrata.
- 3) ACCERTATO il ruolo di alcuni virus comuni (Adenovirus, Herpesvirus) nella produzione sperimentale di tumori negli animali.
- 4) ACCERTATE le analogie biofisiche, biochimiche, e antigeniche tra virus dei tumori animali e alcuni virus dell'uomo.

L'intensificarsi degli studi ha così portato alla scoperta della eziologia virale di molti tumori comuni degli animali inferiori. Queste scoperte sono state rese possibili dai progressi tecnologici nei metodi delle colture di tessuto, dall'uso di animali neonati di costituzione genetica nota e dall'applicazione di moderni metodi biofisici, biochimici ed immunologici.

I virus che inducono la comparsa di tumori possono essere classificati in due gruppi principali con proprietà fisiche, chimiche e biologiche differenti: quelli che, come materiale genetico, contengono RNA, e quelli che contengono DNA.

L'infezione virale di una cellula è stata descritta come la penetrazione di un sistema genetico (virus) nella sfera d'azione (DNA) di un altro sistema (cellula eucariota umana o animale). L'infezione di una cellula con un virus citocida provoca la morte della cellula, ma l'infezione con un virus tumorale porta ad una coesistenza sincrona virus-cellula, che determina un profondo cambiamento delle proprietà delle cellule infette. Questo fenomeno, chiamato *trasformazione cellulare*, è stato indagato a fondo fin dagli anni 60 e 70.

Numerose prove indicano che il cancro origina come fenomeno che interessa una sola cellula. La cellula alterata possiede nuove proprietà anormali, che vengono trasmesse geneticamente alle cellule figlie. Ai cambiamenti genetici presenti nelle cellule tumorali possono corrispondere alterazioni morfologiche, metaboliche ed antigeniche. Possono quindi dare uno dei seguenti risultati: le cellule alterate invadono i tessuti circostanti e danno metastasi in organi e tessuti distanti, portando a morte l'ospite, oppure l'ospite può mantenere la sua omeostasi mediante meccanismi di controllo immunologico (umorale o cellulare). Un tumore, pertanto, può essere definito come una crescita di cellule permanentemente o temporaneamente non controllata; può essere generalizzato o metastatico, culminando nella morte dell'ospite (tumore maligno), o può restare localizzato (tumore benigno).

VIRUS tumorali a RNA (Oncornavirus)

Sebbene i virus tumorali a DNA e ad RNA differiscano profondamente nel modo di replicazione, il fatto che i geni degli Oncornavirus, analogamente a quelli dei virus tumorali a DNA, si integrano nel DNA cromosomico della cellula ospite, suggeriscono un possibile meccanismo comune di Oncogenesi per i 2 gruppi di agenti virali.

Gli Oncornavirus sono tutti simili fra loro per struttura, composizione chimica, reazione agli agenti chimici e fisici e il modo di replicazione. Sono suddivisi nei tipi A, B, C in base a differenze morfologiche, antigeniche ed enzimatiche.

Essi sono una sottofamiglia (chiamata *Oncoviridae*) nell'ambito della famiglia dei *Retroviridae*, in quanto che tutti i membri possiedono una *trascrittasi inversa* (DNA polimerasi RNA-dipendente), con la quale possono trascrivere il loro RNA virale nel DNA della cellula ospite. Successivamente sintetizzano molecole di DNA a doppio filamento, dopo che le molecole di DNA a singolo filamento sono state liberate dall'ibrido RNA-DNA da un altro enzima (RNAasi H). Questi reperti avvalorano l'ipotesi che l'RNA degli Oncornavirus si replichi in vivo nell'uomo attraverso un DNA intermediario. La *trascrittasi inversa* degli Oncornavirus è stata purificata e si è visto che è una proteina della parte interna dei virus, con un peso molecolare di circa 60.000-80.000 Dalton, separabile dagli antigeni gs degli Oncornavirus. La *trascrittasi inversa* non è presente solo negli Oncornavirus qui di seguito descritti.

Diversi altri tipi di virus a RNA, che causano infezioni latenti nel loro ospite d'origine, possiedono l'enzima. Questo è certo per virus antigenicamente correlati che inducono infezioni "lente" delle pecore (Visna-virus [simile clinicamente alla "sindrome della Mucca Pazza"]), e virus che formano sincizi (foamy) e hanno origine dai primati, dai bovini e dai felini.

Famoso è pure l'HIV, che sembrerebbe correlato con l'insorgenza dell'AIDS (Sindrome da Immuno-Deficienza Acquisita), sindrome comunque non ancora chiarita nella sua origine, essendo stata ipotizzata anche altra origine virale (il ben noto virus oncogenico a DNA "SV40").

Molte piante OGM (e anche alcuni animali da allevamento, come polli e salmoni) sono anche modificate proprio immettendo al loro interno dei virus di questo tipo (*Retroviridae*), cioè muniti di *trascriptasi inversa* per modificare il DNA della pianta stessa (o per indurre la produzione dell'ormone della crescita o di altri ormoni in animali da allevamento).

Molti di questi virus vengono classificati nella sottofamiglia degli *Oncornaviridae* (famiglia dei *Retroviridae*), poiché oltre alla presenza della *trascriptasi inversa* (caratteristica dei *Retroviridae*) hanno in comune altre proprietà biologiche e biofisiche, come quella di provocare tumori. Ad esempio, il Visnavirus trasforma in vitro le cellule murine; il suo genoma a RNA è costituito da una molecola di 60-70S con le stesse proprietà degli Oncornavirus.

Sarebbe quindi opportuno indagare meglio i *Retroviridae* impiegati dalle Multinazionali GMO per fare piante OGM (o per indurre la produzione dell'ormone della crescita o di altro tipo in animali da allevamento, come polli e salmoni).

Reazioni agli agenti chimici e fisici degli Oncornavirus

A causa del loro involucro che contiene lipidi, i virus tumorali a RNA sono sensibili all'etere. Essi vengono inattivati dal riscaldamento a 56 gradi Celsius per 30 minuti, dal trattamento con acidi deboli (pH 4,5) e dalla formalina 1: 4.000. Possono essere conservati a temperature inferiori ai 70 gradi Celsius sottozero.

Proprietà antigeniche degli Oncornavirus

Negli Oncornavirus si trovano 2 tipi di antigeni:

- 1) Antigeni tipo-specifici o sottogruppo-specifici associati con l'involucro virale e caratteristici di singoli ceppi o di gruppi di ceppi entro gli Oncornavirus di ciascuna specie. Sono codificati dal gene *env*. Essi sono evidenziabili in prove sierologiche di neutralizzazione, fissazione del complemento, immunodiffusione e immunofluorescenza con sieri di animali, che hanno tumori che producono il virus o con sieri immuni già preparati contro virioni intatti. Gli antigeni dell'involucro dei virus di tipo C AVIARI contengono almeno 2 componenti glicoproteici con peso molecolare di 85.000 Dalton e 35.000 Dalton. Non vi sono reazioni crociate tra gli antigeni dell'involucro degli Oncornavirus aviari e dei mammiferi, o tra Oncornavirus di specie diverse di mammiferi. Inoltre, non si hanno reazioni crociate tra i virus di tipo C e di tipo B entro il sistema murino, e tra i tipi C e D in quello dei primati.
- 2) Antigeni gruppo specifici (*gs*) associati con i polipeptidi interni della parte centrale del virione. Sono prodotti del taglio della poliproteina codificata dal gene *gag*. Essi sono evidenziabili per mezzo di prove di fissazione del complemento, immunodiffusione e immunofluorescenza e con saggi radioimmunologici usando sieri di animali di specie eterologhe affetti da tumori indotti da virus, sieri immuni preparati contro virioni rotti con *Tween 80-etere* o sieri immuni monospecifici contro singoli polipeptidi. L'antigene principale *gs* (*p30*) è un polipeptide basico con peso molecolare di circa 30.000 Dalton; è comune ai virus di tipo C entro una specie ospite (volatili, felini, hamster, topi, primati, ratti, vipere). Non sono state osservate reazioni crociate tra gli antigeni *p30* degli Oncornavirus aviari e quelli degli Oncornavirus dei mammiferi. Inoltre, non si hanno reazioni crociate tra gli antigeni *p30* dei virus di tipo C e di tipo B del topo o tra i tipi C e D dei primati.

Replicazione degli Oncornavirus e trasformazione cellulare

Una proprietà comune degli Oncornavirus è che essi non sono citocidi per le cellule nelle quali si replicano. Come altri virus, gli Oncornavirus dopo aver infettato una cellula, attraversano una fase di eclisse. La cellula infetta produce nuovo virus, continua a moltiplicarsi e può subire o non subire la trasformazione maligna. Il virus infettivo e le particelle virali sono facilmente messe in evidenza nella maggior parte delle cellule tumorali o delle cellule trasformate in vitro. I virus maturano sulla membrana cellulare e vengono continuamente liberati dalla cellula per gemmazione della membrana cellulare. L'RNA virale, penetrato nella cellula, viene trascritto a DNA subito dopo l'infezione: l'ibrido RNA-DNA viene poi ulteriormente trascritto a un DNA a doppio filamento il quale, durante la divisione cellulare, si integra nel DNA della cellula ospite. Il DNA specifico del virus (Provirus) integrato serve come stampo permanente per la

trascrizione delle molecole di RNA della progenie virale, sia come gene trasmissibile ereditariamente per la trasformazione.

Induzione di tumori da Oncornavirus

Questi virus possono causare tumori, in condizioni naturali, generalmente soltanto nei loro ospiti d'origine, raramente in altri tipi di animali, compreso quindi l'uomo. Non è noto se il relativo "rispetto delle altre specie", comune a questi *Retroviridae* presenti in natura, e qui sottoelencati (Complessi A, B, C, D, E), si sia mantenuto anche nei *Retroviridae* manipolati per produrre piante OGM, o mangimi per animali, o per modificare il DNA stesso di alcuni animali ad uso alimentare per la specie umana (salmoni, polli). Sappiamo invece che questo "rispetto delle altre specie", non è applicato nel caso dei virus tumorali a DNA.

Complesso A [Complesso della *Leucemia-sarcoma aviario*] :

Leucemie

Le affezioni leucemiche sono comuni nei polli, e i virus che inducono leucemia sono ampiamente diffusi in questi animali. I tipi principali di leucemia virale sono la leucemia linfoide (virus della linfomatosi aviaria), la leucemia mieloide (virus della mieloblastosi aviaria), la leucemia eritroide (virus della eritroblastosi aviaria).

Il virus infettivo e le particelle fisiche del virus si possono trovare in alte concentrazioni nelle cellule tumorali, nel sangue periferico e in altri organi degli animali infetti, un fenomeno che non si osserva con i virus tumorali a DNA. I mieloblasti o gli eritroblasti ottenuti da uccelli ammalati e fatti crescere in coltura di tessuto, continuano a liberare virus che, a sua volta, può indurre la malattia per inoculazione nei polli. Quasi tutti gli allevamenti di polli sono infetti con vari tipi di questi virus, ma specialmente con quello della linfomatosi. Il virus viene trasmesso *orizzontalmente* mediante la saliva e le feci producendo negli animali adulti un'infezione caratterizzata da viremia transitoria e anticorpi persistenti. Relativamente pochi volatili adulti sviluppano la malattia clinica. La trasmissione *verticale* è stata dimostrata nella gallina viremica, ma non nel gallo viremico. Si tratta di una trasmissione *verticale non genetica*, in cui l'informazione dell'Oncornavirus viene trasmessa attraverso la linea germinale sotto forma di provirus a DNA. La trasmissione *verticale* determina polli viremici infetti congenitamente, tolleranti al virus, privi di anticorpi e disseminatori permanenti del virus stesso. L'incidenza della leucemia negli animali infetti congenitamente è molto più alta che negli animali infetti per contatto.

Sarcomi

Il virus del sarcoma di Rous ha subito sperimentalmente innumerevoli passaggi da quando fu isolato per la prima volta nel 1911, ed è probabile che attualmente sia diverso dal virus che si trova in natura. Questi virus aviari, differenti fra loro per oncogenicità, struttura antigenica e spettro d'ospite, causano comunque sarcomi nei volatili di tutte le età e negli embrioni di pollo da laboratorio, ma contrariamente ai virus della linfomatosi, *non* vengono trasmessi naturalmente. Essi inducono, inoltre, tumori nelle anatre, nei tacchini, nei piccioni e in altri uccelli. I virus del sottogruppo Schmidt-Ruppin possono infettare le cellule dei mammiferi e indurre così tumori, come già dimostrato quando vengono inoculati nei neonati di ratti, hamster siriani e cinesi, conigli, topi, cavie e *scimmie*. Questi tumori aviari di solito contengono ancora virus infettivo, mentre quelli dei mammiferi, stranamente, spesso sono privi di questi virus.

Nota 1: Questi tipi di Retrovirus producono particelle di tipo C. Particelle simili agli Oncornavirus di tipo C sono state messe in evidenza con la microscopia elettronica in cellule o nel plasma di pazienti con tumori solidi dell'uomo, come il Linfoma di Hodgkin e NON-Hodgkin, e i sarcomi.

Nota 2: Attualmente si stanno compiendo ricerche bibliografiche per scoprire se virus aviari del sottogruppo D siano stati impiegati per creare piante OGM. E' comunque noto che Retrovirus di questo tipo (induttori di leucemia nei polli) sono stati usati come vettori per veicolare geni umani nel DNA di questi volatili, allo scopo di aumentarne la produzione.

Questi stessi Retrovirus sono stati anche usati come vettori per impiantare il gene dell'ormone della crescita in alcune specie di pesci di allevamento (Salmoni), allo scopo di farli crescere più in fretta.

Complesso B [Complesso della *Leucemia-sarcoma murino*] :

Leucemie

Sono stati isolati numerosi virus leucemogeni murini che inducono diversi tipi di leucemia. Per esempio, il virus Graffi causa forme mieloidi di leucemia in alcuni ceppi di topo, mentre in altri ceppi di topi si verifica leucemia linfatica in un'alta percentuale di casi.

Il virus Gross causa quasi tutti i tipi noti di malattia leucemica: è stato dimostrato che la maggior parte dei virus della leucemia sono murino-patogena nei ratti e che il virus Moloney è patogeno pure negli Hamster.

Gli animali neonati sono i più suscettibili agli effetti dei virus leucemogeni, ma la malattia può essere prodotta anche negli animali giovani e adulti. Fattori genetici hanno un ruolo importante nel determinare la suscettibilità dei topi ai virus, nella natura della malattia causata e nella trasmissione del virus. Grandi quantità di virus infettivi e di particelle virali sono presenti nel sangue e nei tessuti tumorali degli animali infetti. I virus leucemogeni murini sono diffusi in natura e il virus di Gross è il prototipo di questi agenti responsabili di leucemie naturali.

Sarcomi

Sono stati isolati numerosi ceppi di questi virus. Essi inducono sarcoma in hamster, ratti e topi neonati. Il passaggio di alcuni ceppi in cellule di ratto ha dato luogo all'acquisizione di sequenze di acido nucleico di ratto da parte dell'RNA del menoma di questi virus.

Nota 1: Questi tipi di Retrovirus producono particelle di tipo C. Particelle simili agli Oncornavirus di tipo C sono state messe in evidenza con la microscopia elettronica in cellule o nel plasma di pazienti con tumori solidi dell'uomo, come il Linfoma di Hodgkin e NON-Hodgkin, e i sarcomi.

Complesso C [Complesso del tumore (carcinoma) mammario murino]:

L'oncogenesi da parte di diversi ceppi virali di questo tipo è molto complesso, poiché dovuto all'interazione tra il virus, la costituzione genetica dell'ospite e fattori ormonali.

Il ceppo virale più virulento conosciuto (MuMTV) determina adenocarcinomi mammari nelle femmine di topo, con grandi quantità di *virus infettivo* e di *particelle B* nel tumore, nel latte e nel sangue. In questi animali il *virus è trasmesso dalla madre alla prole attraverso il latte. Il virus induce adenocarcinomi della sola ghiandola mammaria e soltanto in topi delle linee suscettibili. Gli animali che non sviluppano tumori rimangono infetti in modo subclinico e trasmettono il virus alla progenie.*

Studi eseguiti negli anni 70 con differenti ceppi di topi indicarono che la distribuzione di questo virus altamente virulento (MuMTV) era ubiquitaria persino nei ceppi di topi virus-positivi ma a bassa incidenza di cancro mammario. In alcuni ceppi di topo, il virus MuMTV veniva raramente espresso in modo completo. Studi di ibridazione dimostrarono che i tessuti dei ceppi di topi sia a bassa frequenza (es.: BALB/c) sia ad alta frequenza (es.: C3H) di tumore mammario, contenevano sequenze di DNA di MuMTV e quantità variabili di RNA virale. Tutti i topi avevano sequenze endogene di questo virus MuMTV, altamente virulento, nel loro DNA. Ma le proprietà e le funzioni del virus MuMTV "endogeno", come entità distinta dal virus MuMTV "esogeno", *trasmesso attraverso il latte*, non furono chiarite.

Sempre negli anni 70 furono anche descritti ceppi di virus (GR) trasmessi verticalmente per via oculare o con lo sperma, apparentemente sotto forma di un provirus a DNA integrato (trasmissione verticale genetica).

Nota 1: Questi tipi di Retrovirus producono particelle di tipo B. Particelle simili agli Oncornavirus di tipo B sono state messe in evidenza nel cancro mammario umano e nel latte sia di donne Parsi (popolazione indiana con incidenza molto elevata di cancro mammario) e sia di donne americane con anamnesi familiare di cancro mammario. Queste particelle contengono RNA ad alto peso molecolare (70S), e l'attività enzimatica della trascrittasi inversa: tutte caratteristiche dei Retrovirus. Sieri immuni di coniglio contro il virus MTV purificato precipitano un antigene solubile presente nei sieri delle donne con cancro mammario. Inoltre, è stato osservato che il DNA sintetizzato in vitro dall'enzima del VTM (usando l'RNA del VTM come stampo) si ibrida con l'RNA polisomiale ottenuto dagli adenocarcinomi mammari della specie umana. Tale ibridazione non è stata osservata con l'RNA derivante da altre affezioni maligne o da tessuti normali dell'uomo. È stato riferito pure che l'RNA presente negli estratti di adenocarcinomi mammari dell'uomo è un componente 70S racchiuso assieme alla DNA polimerasi RNA diretta in una particella che ha la densità caratteristica degli Oncornavirus. Il DNA sintetizzato in vitro dal complesso RNA umano 70 S-enzima si ibridizza specificamente con l'RNA del VTM. Usando le stesse tecniche, il gruppo di ricerca trovò la presenza di RNA complementare all'RNA dell'R-VLMu (ma non a quello del VTM) in altri tumori maligni della specie umana non correlati al cancro della mammella. Si vide che il DNA ottenuto in vitro dall'R-VLMu con l'uso della trascrittasi inversa si ibridizza con l'RNA ottenuto in cellule di varie leucemie, linfomi (compreso il linfoma di Burkitt) e sarcomi. Fu riferito che l'RNA presente nelle cellule di varie leucemie umane è un RNA 70S unito ad una trascrittasi inversa. Si osservò, infine, che il DNA sintetizzato da questo complesso si ibridizza specificamente con l'RNA dell'R-VLMu, ma non con l'RNA del VTM o del virus della mieloblastosi aviaria.

Nota 2 : *carcinomi mammari nella specie umana.* Non sappiamo se questi virus possano attecchire anche nelle mucche da latte e passare quindi alla specie umana. Tutto ciò è comunque estremamente preoccupante alla luce dell'impiego odierno dei mangimi OGM, creati in laboratorio spesso con impiego di Retrovirus, mangimi che da circa 10 anni vengono dati alle mucche da latte, con rischio quindi, a lungo andare, di modificazioni transgeniche spontanee e quindi di possibili "epidemie" di tumori mammari nella specie umana.

Complesso D [Complesso della leucemia-sarcoma felino]:

Il virus della leucemia felina e del sarcoma felino sono stati isolati da *gatti domestici* affetti da leucemia e fibrosarcoma.

Leucemia

Il virus della leucemia è un agente infettivo comune nelle popolazioni di gatti randagi. La maggior parte delle infezioni sono lievi e transitorie, e solo una piccola percentuale dei gatti presenta leucemie o linfomi nella tarda età. Il 70% dei gatti con leucemia liberano virus infettivo che viene trasmesso facilmente agli animali vicini. I gattini neonati sono i più sensibili allo sviluppo di una viremia persistente e dell'insorgenza di tumori.

Sarcoma

Anche il virus del sarcoma è spesso presente. Può colpire anche altre specie, fra cui cani, conigli, e *scimmie*.

Nota 1: Questi tipi di Retrovirus producono particelle di tipo C. Particelle simili agli Oncornavirus di tipo C sono state messe in evidenza con la microscopia elettronica in cellule o nel plasma di pazienti con tumori solidi dell'uomo, come il Linfoma di Hodgkin e NON-Hodgkin, e i sarcomi.

Passaggio all'uomo: Non sappiamo se questi virus possano attecchire anche specie umana, essendo comunque dimostrato che il virus del sarcoma felino *naturale* (cioè non-OGM) colpisce anche i *primati*. Tutto ciò è comunque estremamente preoccupante alla luce dell'impiego odierno di mangimi OGM per cani e gatti domestici, creati in laboratorio spesso con impiego di Retrovirus simili, mangimi che da circa 10 anni vengono venduti anche in Europa come cibo per cani e gatti domestici, con rischio quindi, a lungo andare, di possibili "epidemie" di leucemie e di sarcomi prima nei cani domestici e nei gatti randagi e/o domestici, e quindi con possibile successivo passaggio nella specie umana, data la presenza di questi animali domestici nelle case, ed essendo comunque dimostrato che il virus del sarcoma felino *naturale* (cioè non-OGM) colpisce anche i *primati*.

Complesso E [Oncornavirus dei primati]:

Il virus del sarcoma della scimmia lanosa (SSV-1) induce sarcomi nelle scimmie apaline neonate;
il virus della leucemia del gibbono (GALV) provoca leucemia in questa specie.

Nota 1: Questi tipi di Retrovirus producono particelle di tipo C. Particelle simili agli Oncornavirus di tipo C sono state messe in evidenza con la microscopia elettronica in cellule o nel plasma di pazienti con tumori solidi dell'uomo, come il Linfoma di Hodgkin e NON-Hodgkin, e i sarcomi.

Nota 2: non è noto se Retrovirus simili sono stati impiegati per produrre piante OGM, o mangimi per animali da allevamento.

Altri Retrovirus

Virus Visna

E' un virus che determina demielinizzazione del Sistema Nervoso Centrale, con quadro clinico compatibile a quello della "sindrome della mucca pazza". Il periodo d'incubazione varia da pochi mesi a molti anni. Colpisce le pecore dell'Islanda. A causa delle notevoli somiglianze tra questo virus e i virus tumorali a RNA, è stato assegnato alla famiglia dei *Retroviridae*. Le somiglianze comprendono: montaggio e maturazione del virione per gemmazione, il diametro del virione (70-100 nm), la presenza di una DNA-polimerasi RNA-dipendente (trascrittasi inversa), di RNA 40S e 70S e di un corredo polipeptidico simile. Inoltre contiene proiezioni e aculei sulla membrana esterna, e le particelle colorate negativamente somigliano a quelle del virus del sarcoma di Rous.

Sono state anche notate strutture interne filamentose (particelle C) simili a quelle descritte per i Retrovirus del complesso aviario, murino e felino.

Nota: il virus Visna è, probabilmente, lo stesso virus del *Morbo della Mucca Pazza*, o *malattia di Kuru* o di *Creutzfeldt-Jacob*.

Il *Kuru* si caratterizza per i seguenti sintomi: rigidità, atassia cerebellare progressiva, tremori, disartria e instabilità emotiva, senza significativi segni di demenza. La lesione fondamentale a livello cellulare è la vacuolizzazione intracitoplasmatica nell'assone e nei dendriti dei neuroni, fusione dei vacuoli, rigonfiamento e distruzione delle cellule. L'infiltrazione perivascolare di cellule mononucleate è scarsa o assente, e manca l'interessamento meningeo, la demielinizzazione primaria, la pleiocitosi liquorale, nonché alterazioni consistenti della VES, di altri valori del sangue e reazioni febbrili (in qualsiasi stadio dell'affezione).

Verso la fine degli anni 70 fu documentato un caso di trasmissione della malattia di *Creutzfeldt-Jacob* da uomo a uomo, attraverso il trapianto di cornea. Il paziente presentò i sintomi della malattia di *Kuru* 18 mesi dopo il trapianto e morì

successivamente. Parti del suo cervello furono prelevate al momento dell'esame autoptico, e furono conservate in soluzione fisiologica al 10% di formolo (4% di formaldeide) per 7 mesi. Una sospensione di tessuto cerebrale fu successivamente iniettata in uno scimpanzè, che mostrò i sintomi della malattia di *Creutzfeld-Jacob*, o *Kuru*. L'incapacità delle soluzioni fisiologiche al 10% di formolo, usate ordinariamente negli studi di anatomia patologica, di distruggere l'infettività del virus della malattia di *Creutzfeld Jacob* suggerisce la necessità di usare cautela nella manipolazione di questi tessuti.

HIV

E' sospettato di essere l'agente causale dell'AIDS, ma attualmente il dibattito scientifico è ancora aperto. Di recente si è prospettato per l'AIDS un altro agente causale: l'SV40 (Virus tumorale a DNA).