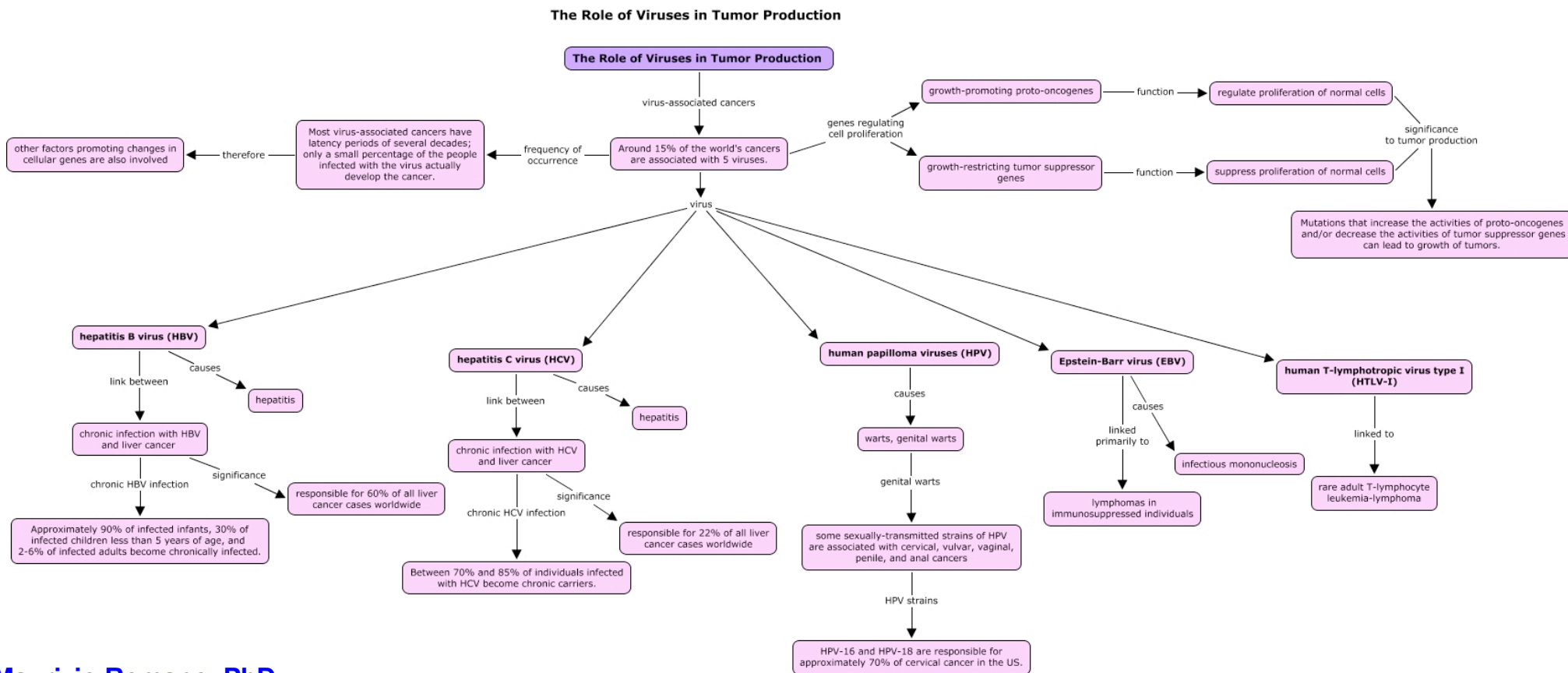


Cancerogenesi da Microorganismi e Infiammazione



Maurizio Romano, PhD

Dipartimento di Scienze della Vita

Edificio R – Stanza 219

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

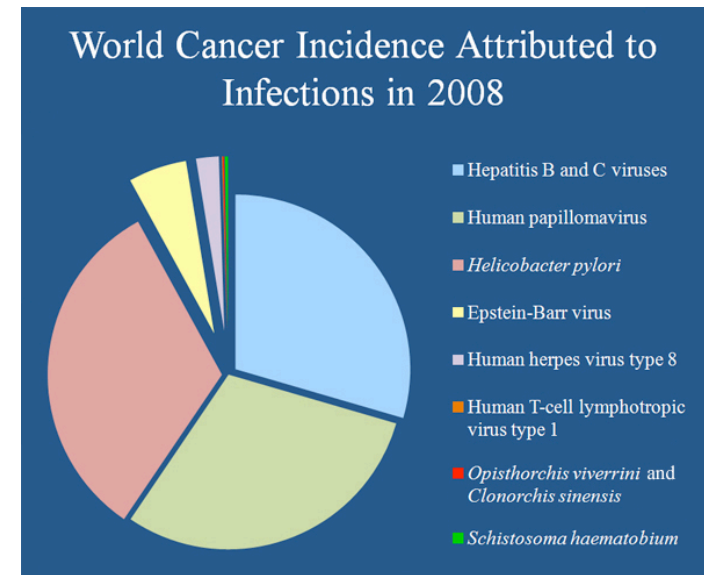
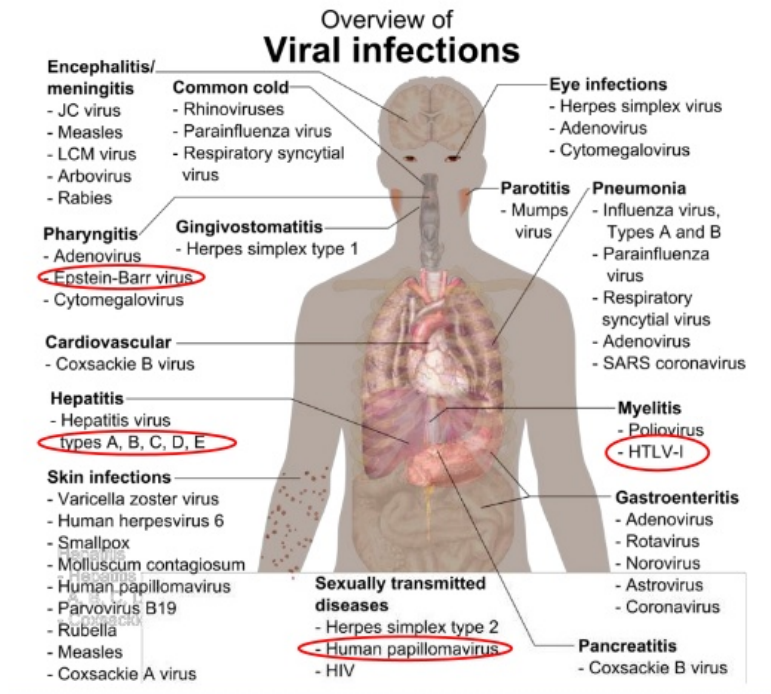
e-mail: mromano@units.it

http://faculty.cbcmed.edu/~gkaiser/puzzles/Unit%204/Answers_viruses%20and%20cancer.html

Infezioni causano 1 tumore su 6

- ✓ 2008: IARC (International Agency for Research on Cancer, organizzazione intergovernativa con sede a Lione, che fa parte dell'Organizzazione Mondiale della Sanità) hanno segnalato in 4 agenti infettivi (HPV, *H. pylori*, HBV e HCV) la causa di ~2 milioni di tumori sui ~13 milioni registrati nell'anno in esame.

<https://gco.iarc.fr/causes/infections/tools-pie>

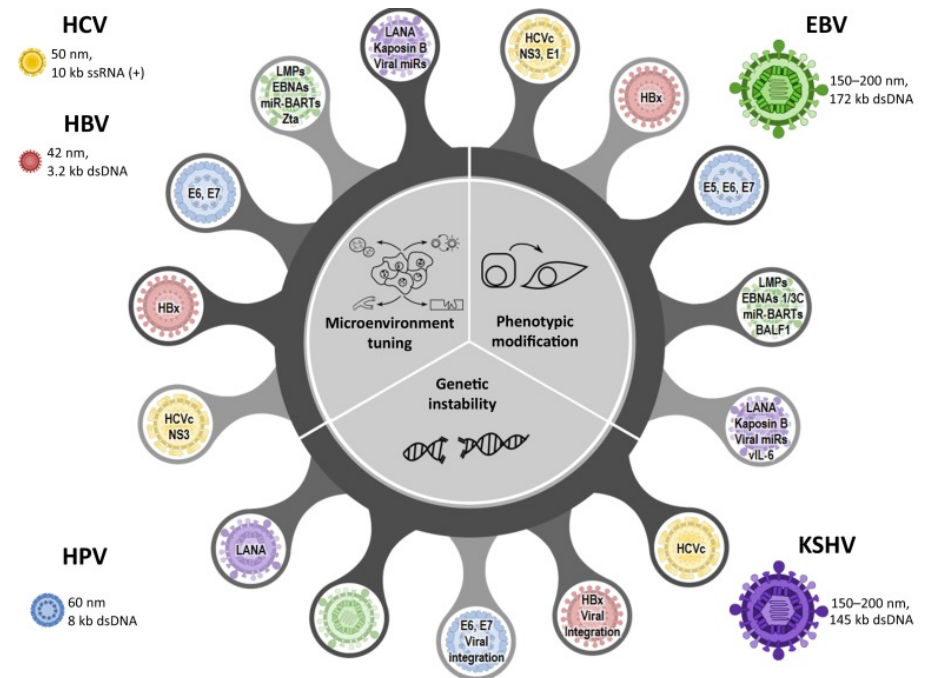


Pie chart illustrating how the **Hepatitis B and C viruses**, **Human papillomavirus**, and ***Helicobacter pylori*** make up a very large % of the infections in 2008 that lead to cancer incidence, compared to others such as the Epstein-Barr virus, Human herpes virus type 8, Human T-cell lymphotropic virus type 1, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*, and *Schistosoma haematobium*.
(Lancet Oncology, Volume 13, Issue 5, May 2012)

Virus oncogeni

- L'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha identificato 7 virus come agenti cancerogeni per l'uomo:

- ✓ Human papilloma virus (HPV)
- ✓ Epstein-Barr virus (EBV)
- ✓ Hepatitis B virus (HBV)
- ✓ Hepatitis C virus (HCV)
- ✓ Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)
- ✓ Human T-cell lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)
- ✓ Merkel cell polyomavirus (MCV)



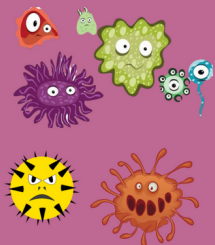
HPV

6 cose da sapere sul
Papilloma virus



Il virus HPV colpisce 8 persone su 10

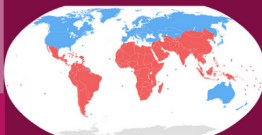
Esistono oltre 100 tipi di HPV che infettano l'uomo e almeno 13 di loro provocano il cancro



Il 70% dei tumori alla cervice uterina è causato da



L'85% delle morti annue di cancro alla cervice avviene nelle regioni meno sviluppate del mondo



La vaccinazione non
sostituisce i programmi di
screening precoce



I dati di copertura vaccinale sono ancora inferiori rispetto agli obiettivi previsti dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale

Papillomavirus

Papillomavirus

- Oltre 100 tipi di HPV: ~40 tipi => mucose genitali ; ~60 tipi => verruche non genitali

Table 1 | Classification of papillomaviruses

Group	Prototypes	Site of infection	Acute consequences	Chronic consequences	Other features
Cutaneous	HPV1, HPV2, BPV1	Skin	Warts	None	Synchronous regression, lasting immunity
Mucosal	HPV6, HPV11, COPV, ROPV	Genital mucosa	Warts	None	Slow resolution in immunosuppressed individuals
Mucosal high risk	HPV16, HPV18, HPV31, HPV33, HPV45, BPV4	Anogenital mucosa (other mucosal surfaces)	Flat lesion (CIN 1)	~2% persist, ~1% progress to invasive cancer	Slow resolution in immunosuppressed individuals, variable malignant potential
Cutaneous high risk	HPV5, HPV8, CRPV	Skin	Flat lesion or none Warts	Promotes SCC (?)	SCC more common in immunosuppressed individuals

BPV, bovine papillomavirus; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; COPV, canine oral papillomavirus; CRPV, cottontail rabbit papillomavirus; DTH, delayed-type hypersensitivity; HPV, human papillomavirus; ROPV, rabbit oral papillomavirus; SCC, squamous skin cancer.

Basso rischio di trasformazione:

HPV 6, 11, 44, 53-55, 26, 32, 42, 61, 62, 81-84, 64, 34, 73, 66, 67, 69, 70, 40,57

Rischio intermedio:

HPV 35, 39, 41, 51, 52, 56, 58, 59, 68

Rischio elevato (identificati in più dell'80% dei carcinomi della cervice):

HPV 16 (nel 50%), 18, 31, 33, 45.

- Maggior parte HPV causa lesioni benigne (verruche*) ed i condilomi* o papillomi che interessano le mucose genitali e orali. La maggior parte delle infezioni genitali da HPV regredisce spontaneamente. Una piccola quota invece, se non trattata, può evolvere lentamente verso una forma tumorale (tumore del collo dell'utero), che è quasi sempre correlato alla presenza dell'HPV.

***Verruche:** escrescenze che nascono sulla pelle, di uno spessore più alto e di un colore grigio-giallastro. Si possono trovare su mani, dita, viso, piante dei piedi, contorno delle unghie e nella zona genitale, dove prendono il nome di **condilomi**. **Condilomi:** a differenza delle verruche, hanno una forma simile alla **cresta di un gallo** e, pur causando pruriti ed irritazioni a volte intense, in genere non dolgono.

* Solo una piccola parte delle infezioni da HPV è tuttavia destinata, se non trattata, a causare un cancro.

* Oltre il 98% dei tumori del collo dell'utero sono causati dall'HPV.

Cancro Cervicale: esito raro di infezione comune

- ✓ **HPV 16 e HPV18:** più frequente tra quelli ad alto rischio nel carcinoma della cervice;
- ✓ Infezione persistente con HPV oncogeni è condizione necessaria per evoluzione a carcinoma.
- ✓ **Fumo di sigaretta, uso prolungato di contraccettivi orali, coinfezione da HIV ed elevata parità sono cofattori certi nella cancerogenesi cervicale.**
- ✓ DNA HPV presente ~98% dei carcinomi cervicali.
- ✓ Per ogni **milione** di donne infettate con un qualunque tipo di HPV:
 - **100.000** svilupperanno un'anomalia citologica cervicale
 - **8.000** svilupperanno un CIN III (ca in situ)
 - **1.600** svilupperanno un cancro del collo dell' utero

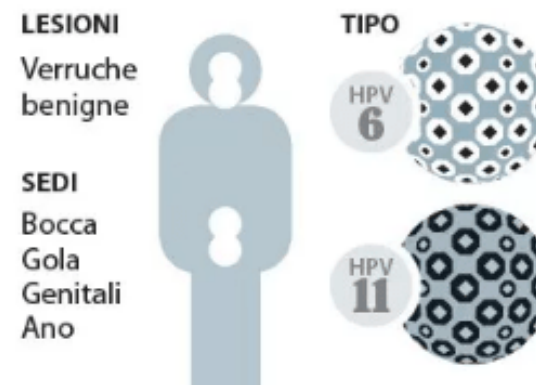
Fonte: ISS-CNESPS

IL PAPPILLOMA VIRUS

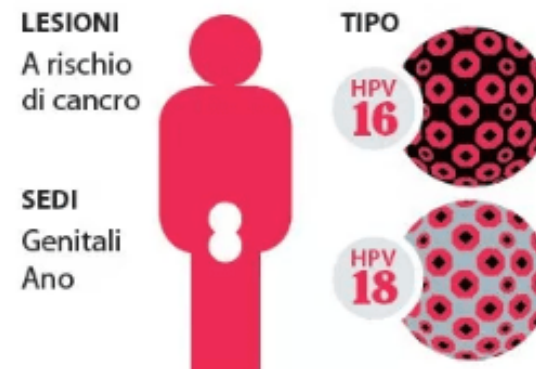
Oltre 100 i ceppi Hpv
40 tipi colpiscono mucose e genitali
60 tipi causano verruche non genitali

I CEPI PRINCIPALI

80% dei casi delle verruche genitali



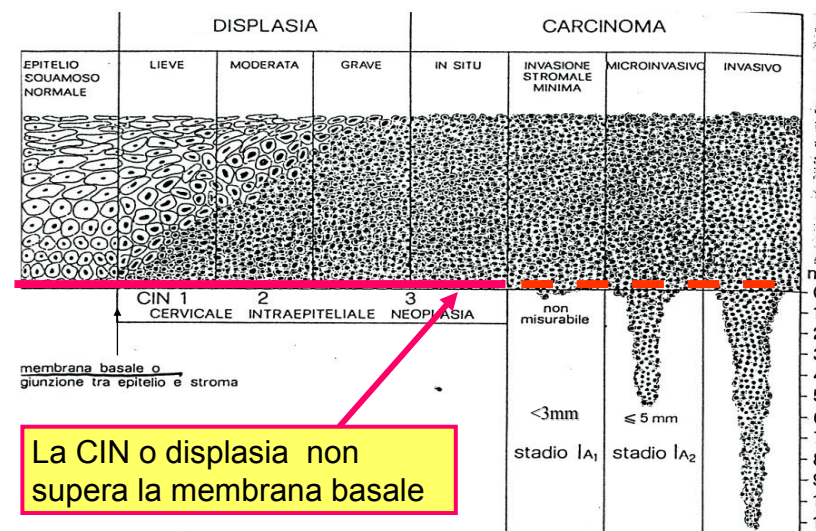
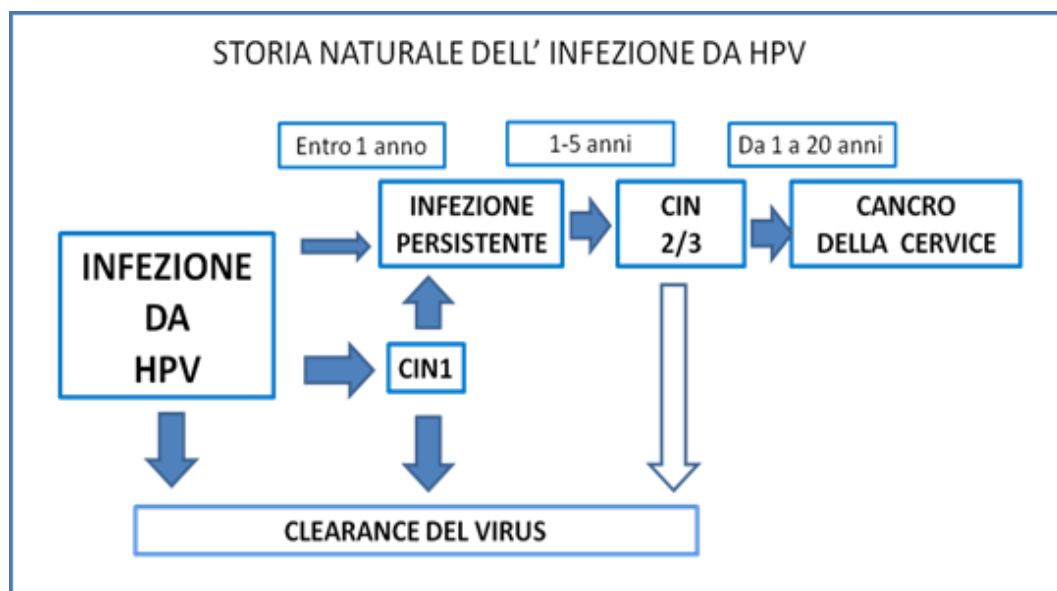
70% dei casi di tumore alla cervice



Sintesi dei ceppi e casi

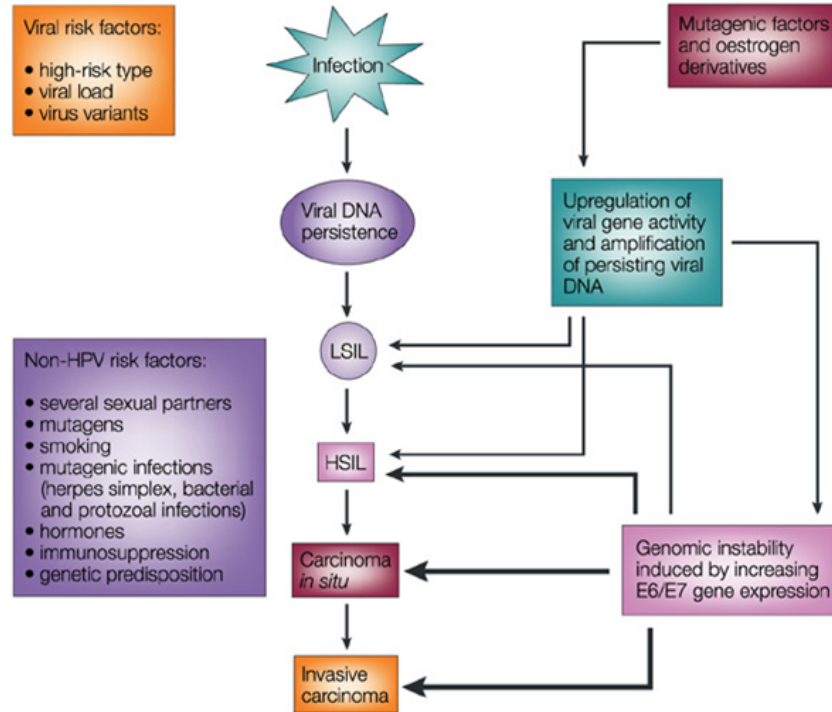
Storia dell'Infezione

- ❖ Infezione da HPV è molto frequente nella popolazione: **fino all'80% delle donne sessualmente attive si infetta** nel corso della vita, con un **picco di prevalenza fino a 25 anni di età**.
- ❖ Storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e virus. Esistono tre possibilità di evoluzione dell'infezione: **regressione, persistenza e progressione**.
- ❖ **Regressione:** La maggior parte delle infezioni è transitoria, perché il virus viene eliminato dal sistema immunitario prima di sviluppare un effetto patogeno. Il **60-90%** delle infezioni, incluse quelle da tipi oncogeni, si **risolve spontaneamente entro 1-2 anni dal contagio**.
- ❖ **Persistenza:** persistenza dell'infezione virale è la condizione necessaria per la progressione verso il carcinoma. In questo caso, si possono sviluppare lesioni precancerose che possono progredire fino al cancro della cervice. In caso di infezione persistente, il **tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza delle lesioni precancerose è di circa 5 anni**.
- ❖ **Progressione:** la **latenza per l'insorgenza del carcinoma cervicale può arrivare a 20-40 anni**
- ❖ **Cofattori di progressione:** Fumo di sigaretta, contraccettivi orali, l'elevato numero di parti, la presenza di altre malattie sessualmente trasmesse



	Regressione	Persistenza	Progressione	
			a CIN3	a carcinoma
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	56%	- -	14%

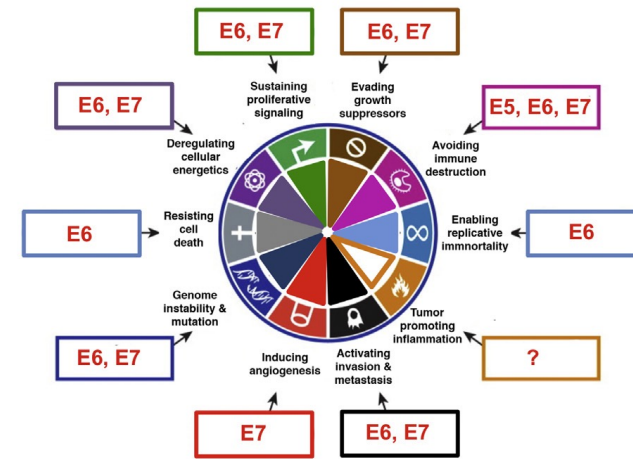
Cancerogenesi da Papillomavirus



Nat Rev Cancer. 2002 May;2(5):342-50.
doi: 10.1038/nrc798.

Meccanismi oncogenici di HPV

- Mantenimento della proliferazione cellulare
- Instabilità genomica delle cellule infettate
- Blocco dell'apoptosi
- Integrazione del genoma virale in quello dell'ospite
- Immuno-evasione



- Due sono i principali meccanismi con cui l'integrazione del DNA virale in quello dell'ospite può portare allo sviluppo di un tumore.

- Blocco apoptosi cellulare
- Blocco sintesi delle proteine regolatorie ciclo cellulare => mitosi non controllate

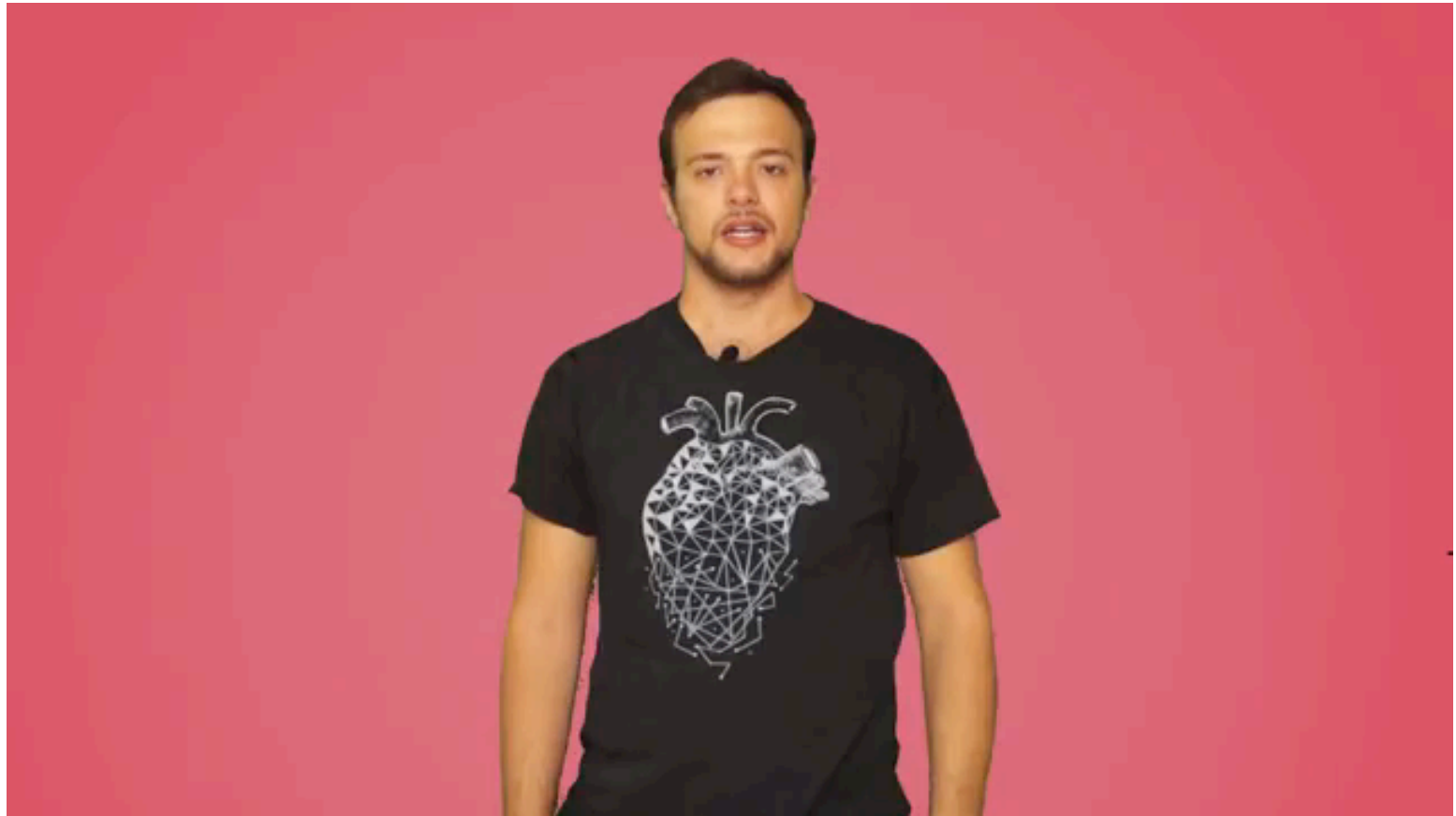
- Due geni integranti all'interno del genoma di HPV che hanno un ruolo cruciale nella formazione del tumore:

- E6 inibisce p53
- E7 inibisce Rb

- Proteina E6 di HPV si lega alla proteina p53 => degradazione precoce di p53 => cellula può dividersi senza controllo.
- Proteina E7 lega la proteina Rb => libera TF E2F1 => ingresso in fase S.

HPV in video

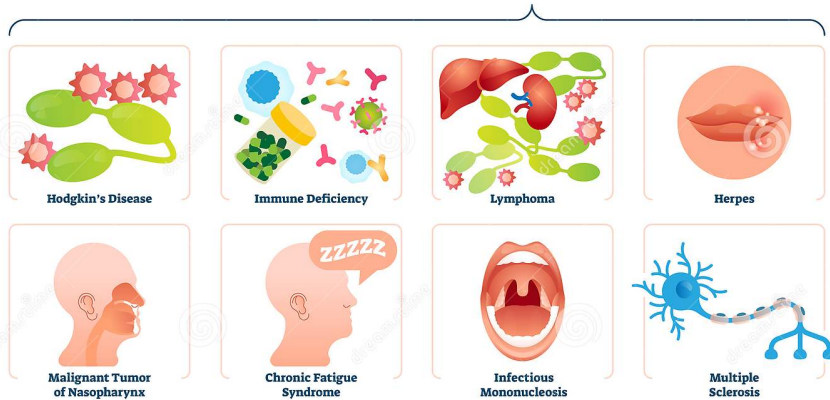
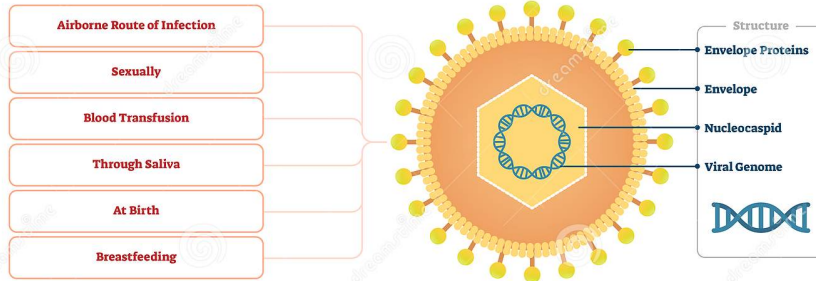
<https://youtu.be/h7UEumodlOw>



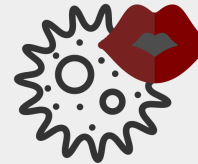
EBV

EPSTEIN-BARR VIRUS

WAYS OF INFECTION

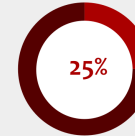


La malattia del bacio



Il virus **EBV** (Epstein-Barr) fa parte della famiglia degli herpesvirus, è responsabile della **mononucleosi** infettiva ed è coinvolto anche nella formazione di alcuni tumori.

Incidenza



di coloro che contraggono il virus dell'EBV si **ammala** di mononucleosi.



della popolazione è **portatrice sana**



di coloro che vengono colpiti nei Paesi industrializzati è **adolescente**.

Sintomi



Febbre



Linfonodi ingrossati



Dolore alla gola



Affaticamento o stanchezza

15 - 35 anni

La fascia di età più colpita dalla mononucleosi.

Prevenzione



Usare il **preservativo** evitando di venire a contatto con mucose e liquidi corporei che sono possibili mezzi di contagio.



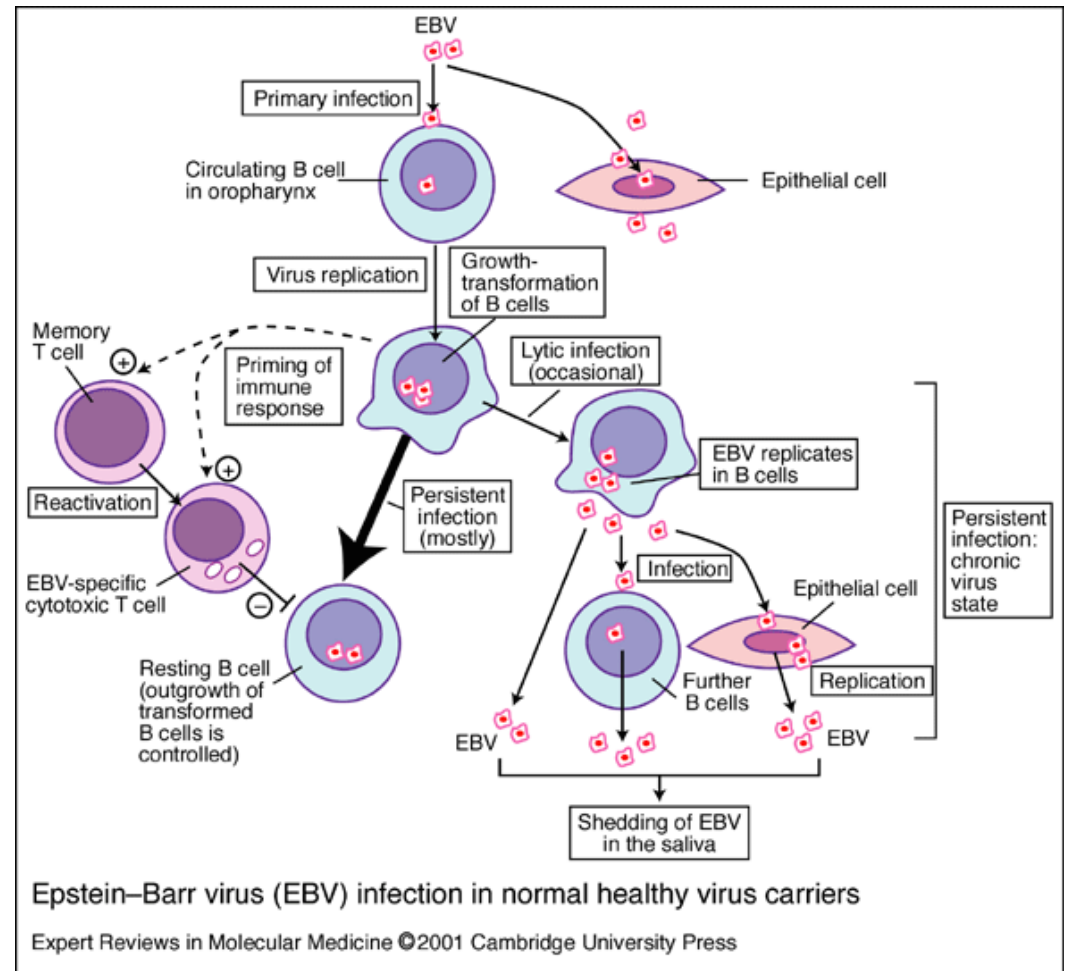
Evitare il contatto con i fluidi corporei e soprattutto con la **saliva** di chi è nella fase conclamata della malattia.

Fonte: mononucleosi.info, www.ncbi.nlm.nih.gov

S.I.C.
Società Italiana della Contraccezione

Epstein-Barr Virus

- **Virus Epstein-Barr (EBV, HHV-4):** virus a DNA appartenente alla famiglia degli Herpesvirus (come varicella, fuoco di S. Antonio ed Herpes labiale/genitale).
- **Infezioni veicolate dal Virus Epstein-Barr sono estremamente comuni:** >90% degli adulti occidentali presenta Abs anti-EBV
- **La maggior parte degli individui ottiene l'immunità adattativa (sviluppa anticorpi specifici contro il Virus Epstein-Barr, senza mai accusare alcun sintomo d'infezione).**
- **Virus B-linfotropo (recettore CD21)**



Agente causale della mononucleosi:

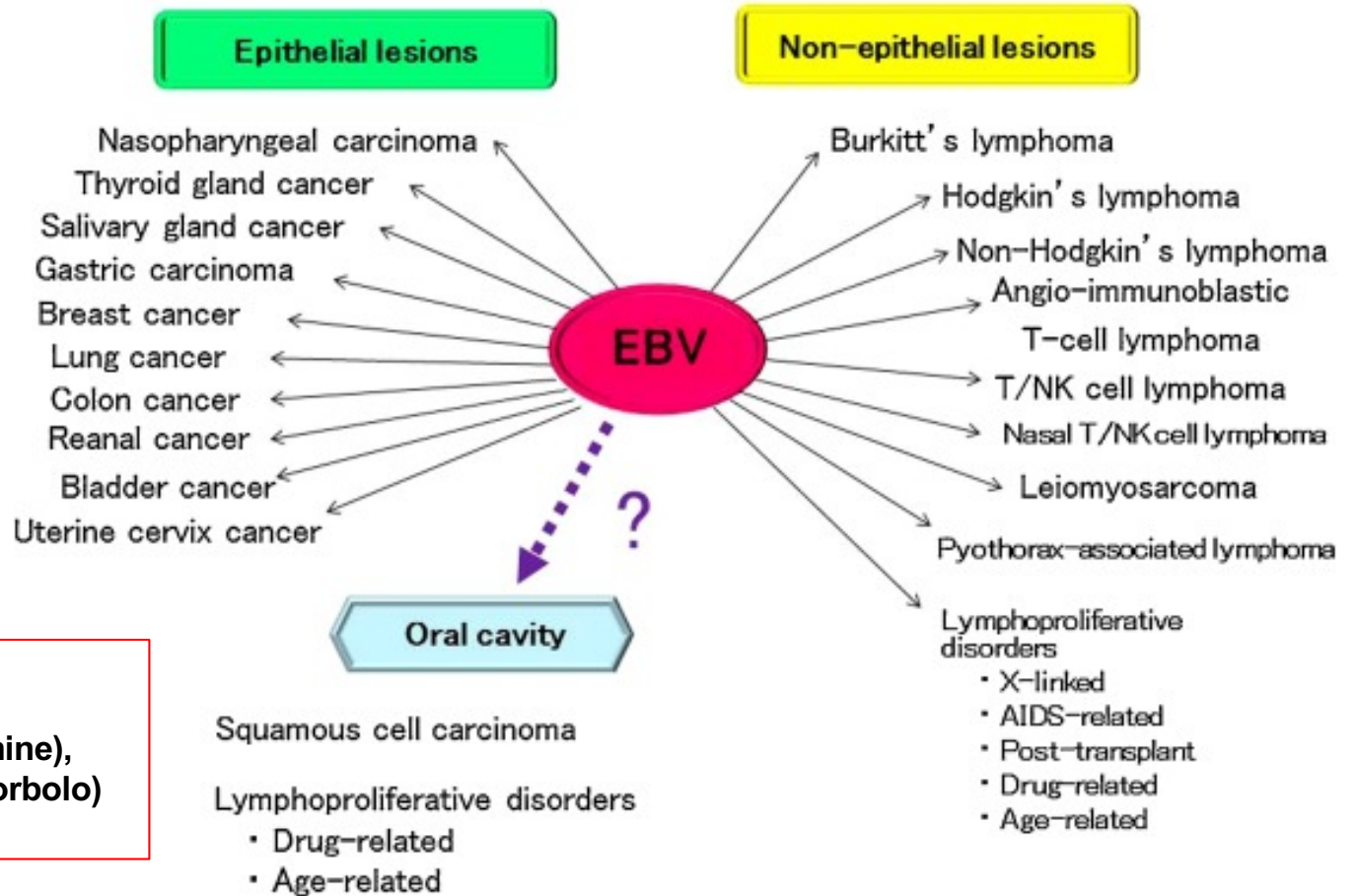
- ✓ Le cellule del linfocita T_{CTL} combattono l'infezione
- ✓ Dopo che la mononucleosi è guarita, un certo numero di cellule B continua ad essere infettata dal virus in fase latente (~1 su milione).
- ✓ In tutte le situazioni in cui c'è un'espansione policlonale B, la carica virale aumenta e l'infezione può riattivarsi.
- ✓ Su sangue periferico di una persona infettata coltivato in vitro si vede lo sviluppo di linee di cellule linfoblastoidi:
 - ⇒ Linfociti B immortalizzati, che se trasfusi in un animale normale non si dimostrano essere neoplastiche.
 - ⇒ Se queste cellule sono trasfuse in un animale immunodepresso => insorgenza di tumore. Lo stesso può succedere anche in un uomo.

EBV

TUMORI associate ad infezione da EBV

- ❖ Linfomi in soggetti immunodepressi
- ❖ Carcinoma nasofaringeo (soprattutto in Cina sud-orientale)
- ❖ Linfoma di Burkitt (endemico; 8/100.000 bambini in Africa e Papua Nuova Guinea)
- ❖ Linfomi di Hodgkin disease (in pz immunosoppressi, virus trovato nel 50% dei casi)

EBV-related human tumors and tumor-like lesions



Fattori ambientali:

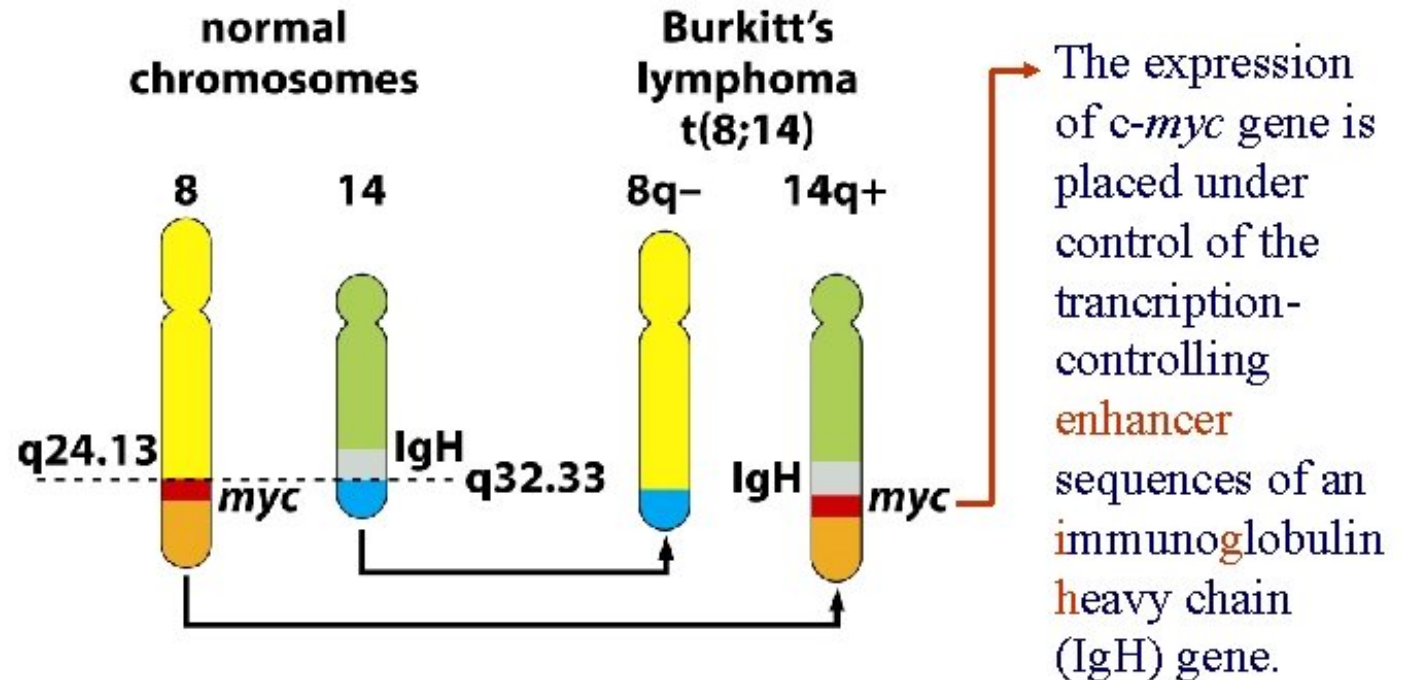
- Consumo di pesce essiccato (nitrosamine),
- Terapia con Euphorbiaceae (esteri di forbolo)

Linfoma di Burkitt: forma endemica e sporadica

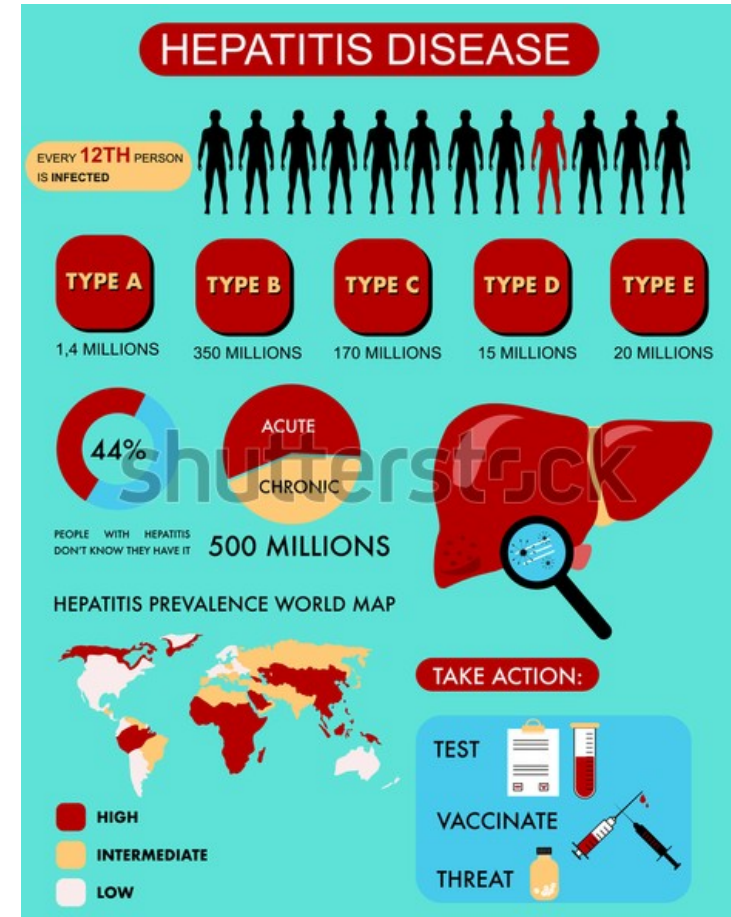
- **Forma endemica:** 100% dei linfomi di Burkitt è conseguente ad infezione di EBV
- **Forma sporadica:** 20% dei pazienti sono infetti da EBV

Chromosome translocations in Burkitt's lymphoma

- Tumore dei linfociti B descritto inizialmente da Denis Burkitt
- Entrambe le forme manifestano la **translocazione (8;14)** dell'**oncogene gene c-Myc**
- **Concomitanza tra infezione EBV e Malaria** in Africa e Nuova Guinea
- **Incidenza tumore nel resto del mondo 20-100x più bassa che in Africa (indipendente da malaria)**
- **Attivazione replicazione Linfociti B policlonale da EBV favorisce t(8;14)**



	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Classification	Picornavirus	Hepadnavirus	Flaviviridae family	Small defective RNA virus, infects with HBV	Calicivirus or alpha-virus family
Mode of transmission	Fecal-oral, rarely: percutaneous	Percutaneous, sexual, perinatal	Percutaneous, rarely: sexual, perinatal	Percutaneous, sexual, perinatal	Fecal-oral
Prophylaxis	Ig, vaccine	HBIG, vaccine	None	None (HBV vaccine for susceptible)	None
Incubation days	15-50	30-180	15-160	21-140	14-63
<i>Clinical features</i>					
Chronic infection	No	1-10%, up to 90% in neonates	80-90%	Common	No
Carrier state	No	Yes	Yes	Yes	No
Severity of symptoms	Usually mild, age dependent	Moderate	Asymptomatic to mild	May be severe	Usually mild
Fulminant hepatitis	<0.1%	1%	Rare	Up to 20% in superinfection	10-20% in pregnant women
Hepatocellular carcinoma	No	Yes	Yes	?	No



HEPATITIS KILLS

At least 60% of liver cancer cases are due to late testing and treatment of viral hepatitis B and C.

More people die from hepatitis than HIV, TB & malaria combined in the Americas.

Timely testing and treatment saves lives.

Source: PAHO/WHO www.paho.org/hepatitis

#Hepatitis

Virus dell'EPATITE & carcinoma epatico

Epatite B

HEPATITIS B: ARE YOU AT RISK?

HEPATITIS B IS A SERIOUS & DEADLY DISEASE

Hepatitis B virus infects people of all ages & as many as **2.2M people** in the US are chronically infected

Up to 40% of chronic infections lead to cirrhosis, liver failure, and liver cancer, which may lead to death

HEPATITIS B IS EASILY SPREAD

Hepatitis B is **7 DAYS** infectious than HIV and can live outside the body for **7+ days** and still cause infection

2/3 of those living with chronic hepatitis B do not know they are infected but can still spread the virus to others

MANY ADULTS ARE AT RISK

Brenda Diabetes
Phil Chronic Liver Disease
Mai Immigrant from SE Asia
Ken Infected with HIV
Thomas Multiple Sexual Partners
Lola IV Drug User (Shares Needles)

SAFE & EFFECTIVE VACCINES ARE AVAILABLE

Only 25% of US adults get vaccinated against hepatitis B as recommended by the Centers for Disease Control & Prevention (CDC)

Feature	Hepatitis B
Public-health impact	
Worldwide	350 million people infected
United States	1 million people infected; ~5,000 deaths per year
Clinical course of infection	
Vertical (or perinatal) transmission	Most common from mother to neonate, followed by childhood infection
Horizontal transmission	Intravenous drug use, parenteral, sexual
Vertical (or perinatal) transmission: infection outcome	90% of individuals have chronically evolving hepatitis
Horizontal transmission: infection outcome	90% of individuals recover
Characteristic histological features of chronic hepatitis	Ground-glass inclusions of HBsAg in hepatocytes, appearing as pale, eosinophilic areas in the cytoplasm but not the nucleus
Disease progression	
Liver cirrhosis	2–5 per 100 person years in HBeAg-positive patients (genotype C HBV associated with higher risk than genotype B)
Hepatocellular carcinoma (HCC)	5-year cumulative HCC incidence in patients with cirrhosis in Western countries is 5%; 5-year cumulative HCC incidence in patients with cirrhosis in Asia is 16%; 0.2 per 100 person years in asymptomatic HBsAg carriers; 0.1 per 100 person years in untreated patients without cirrhosis; 3–8 per 100 person years in Asian patients with compensated cirrhosis
Preventive vaccination	Yes (using recombinant HBsAg), induces neutralizing HBsAg-specific antibodies and CD4+ and CD8+ T cells; vaccination of neonates prevents persistent infection
Therapy for persistent infection	Interferon- α , lamivudine or adefovir dipivoxil; frequent development of lamivudine escape mutations; rarely leads to HBV clearance

Evoluzione dell'infezione da HBV

J. Clin. Med. 2020, 9, 222; doi:10.3390/jcm9010222

J. Clin. Med. 2020, 9, 222

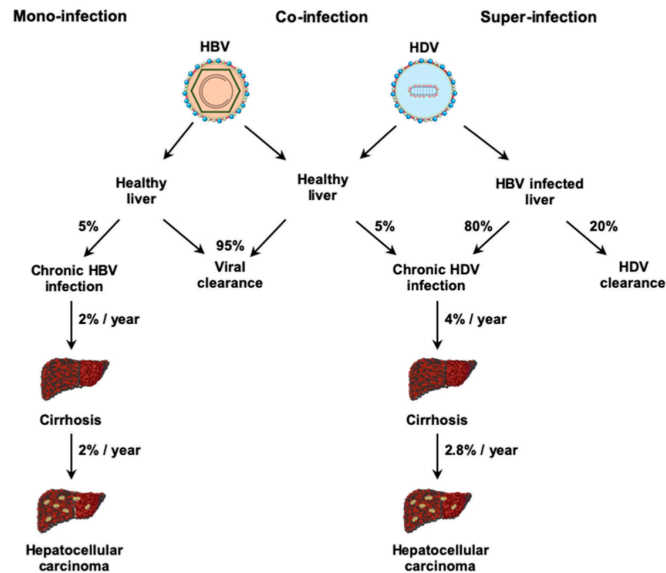
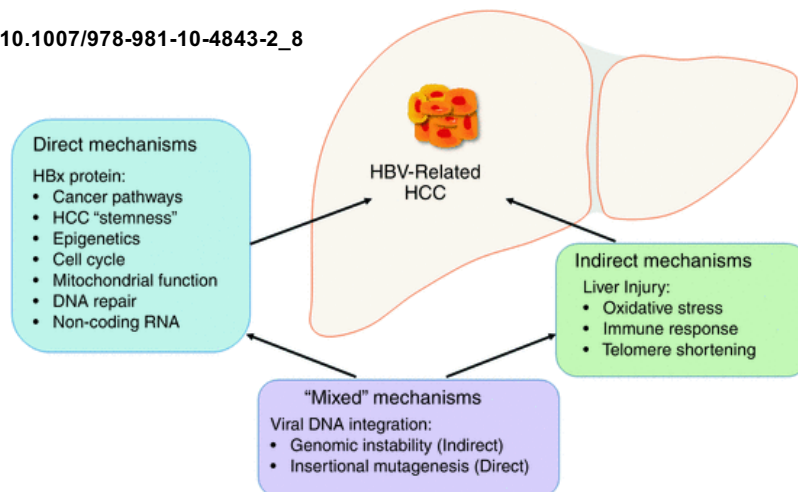


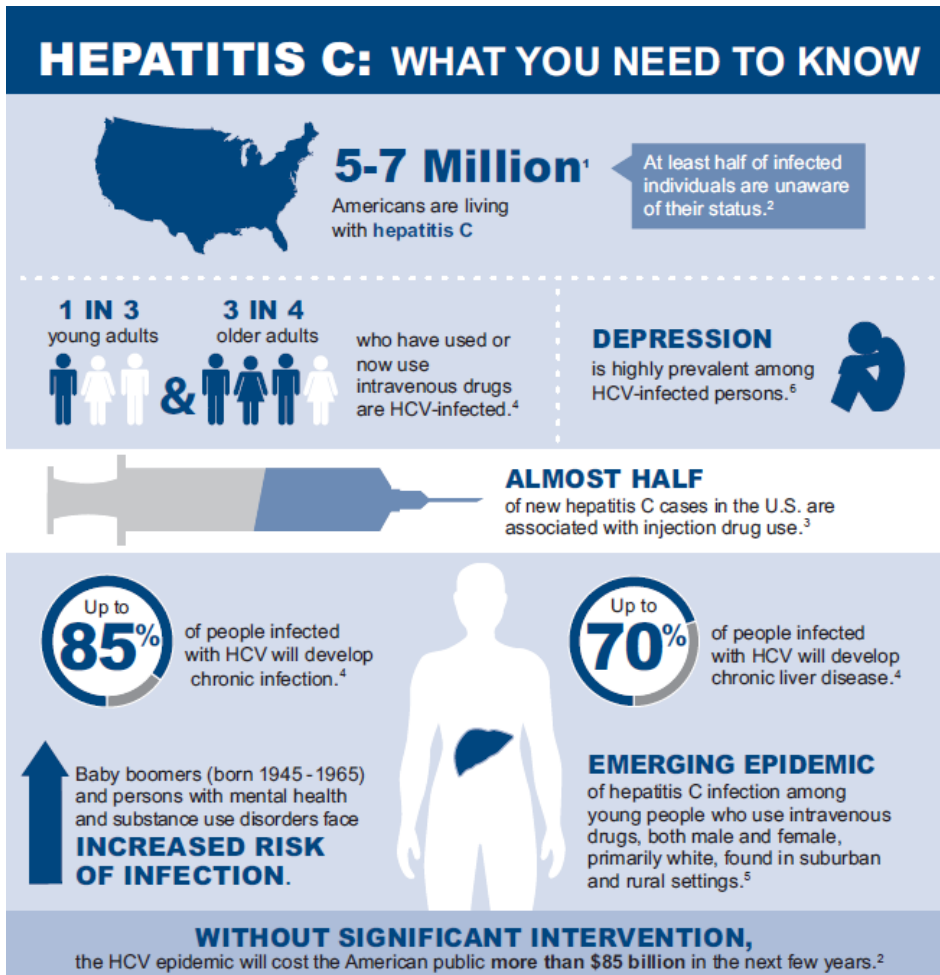
Figure 4. Natural history of HBV mono-infection and HDV co- and super-infection.

https://doi.org/10.1007/978-981-10-4843-2_8

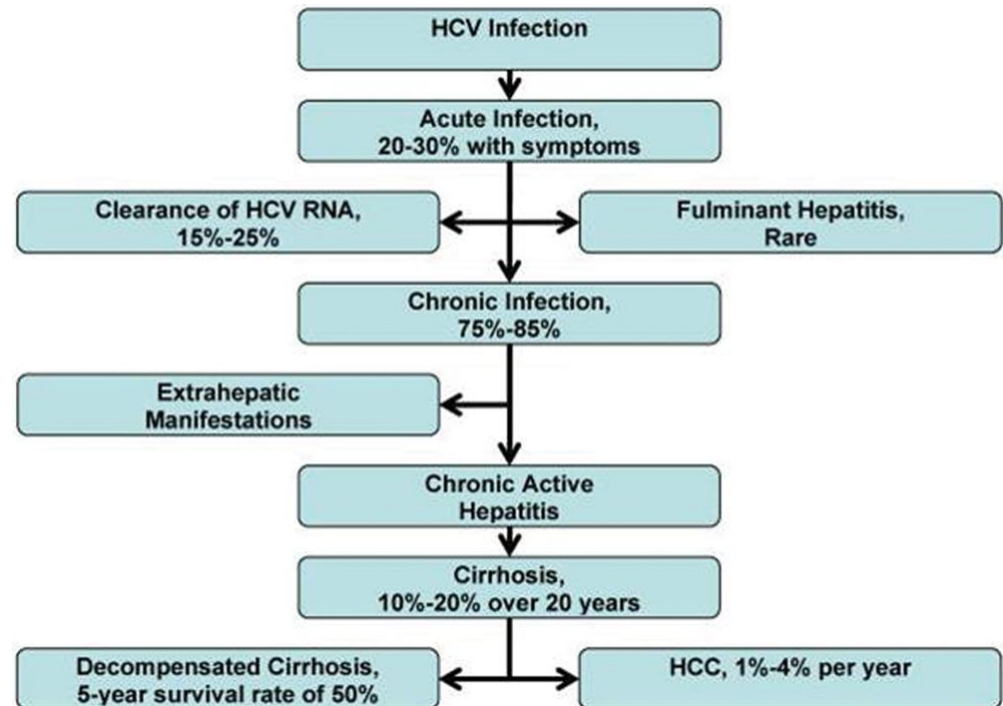


- Storia naturale dell'infezione da **HBV** varia a seconda dell'età in cui si acquisisce l'infezione.
- **ADULTI** >90% delle persone infettate da HBV sono in grado di eliminare il virus in sei mesi (infezione acuta non è suscettibile di cronicizzazione)
- ~5-10% => **CRONICIZZAZIONE**
- **Neonati** => rischio ~90% cronicizzazione
- **Bambini 1-5 anni** => rischio ~25-50% cronicizzazione
- **Evoluzione** => fibrosi => **cirrosi** => insufficienza epatica => **HCC**
- **Virus Delta (HDV):** "difettivo" => può svilupparsi solo in soggetti affetti da HBV.
- Due modalità d'infezione da HDV:
 - ✓ **Co-infezione Delta e HBV;**
 - ✓ **Super-infezione Delta in soggetto già portatore cronico di HBV.**
- La maggioranza delle infezioni Delta si presenta sotto forma di epatite acuta di gravità variabile a seconda della presenza o meno di danno epatico preesistente.
- **Tende a cronicizzare nel 90% dei casi.** Il tempo di incubazione può arrivare fino a sei mesi come nel caso dell'Epatite B o C.

HCV



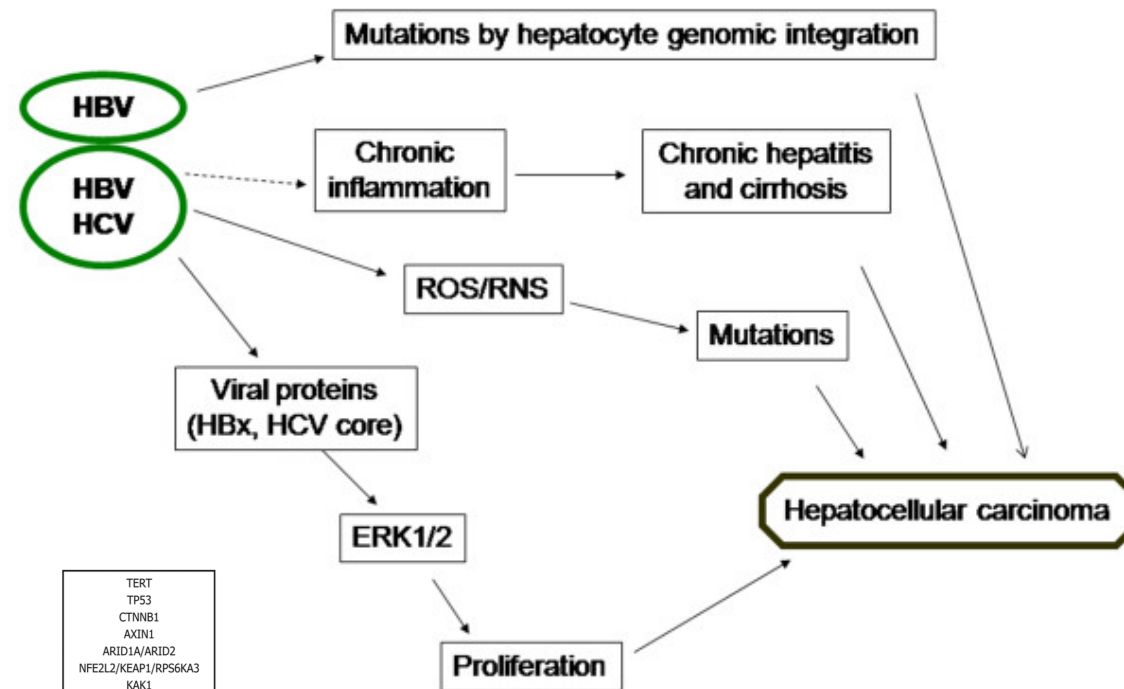
- ❖ A seconda degli studi, nel 18-34% dei casi l'infezione acuta si risolve spontaneamente, in virtù dell'azione del sistema immunitario.
- ❖ Nella maggioranza dei casi l'infezione cronicizza.
- ❖ Circa 25% soggetti con epatite cronica sviluppa cirrosi, con un rischio annuale dell'1-4% di epatocarcinoma nei cirrotici.
- ❖ Progressione della fibrosi è difficilmente prevedibile, dipendendo dall'interazione tra fattori ambientali, virali e legati all'ospite.



- Journal of Clinical and Translational Hepatology 2018;6(1):79-84
DOI: [10.14218/JCTH.2017.00067](https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00067)
- Westbrook RH et al. J Hepatol 2014; 61: S58–S68.

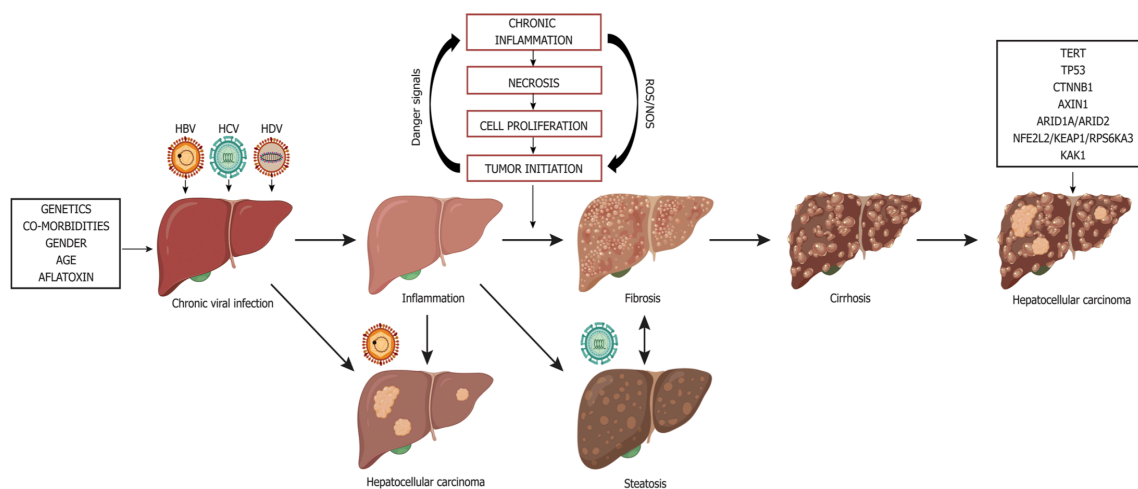
Evoluzione delle epatiti virali verso Epatocarcinoma

- ❖ **Maggior parte delle infezioni da HCV sono asintomatiche**
- ❖ **> 50% dei pz sviluppa epatite**
- ❖ **Infezione cronica -> Epatocarcinoma**



DOI: [10.1186/1479-5876-9-171](https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-171)

D'souza S *et al.* Viral hepatitis and HCC



World J Gastroenterol 2020 26(38): 5759-5783

Progression of liver disease caused by Hepatitis B, C, or D infection (10-40 years)

Figure 7 Liver disease progression to hepatocellular carcinoma from chronic viral hepatitis infection. Genetics, co-morbidities, gender, age, and aflatoxin exposure influence liver disease progression along with chronic viral infection with hepatitis B, C, and/or delta virus. Cirrhosis is the greatest risk factor for development of hepatocellular carcinoma, however, hepatocellular carcinoma in the context of chronic Hepatitis B virus infection can occur in the absence of cirrhosis. Chronic hepatitis C infection can lead to steatohepatitis, which can accelerate fibrosis and cirrhosis. Superinfection with Hepatitis delta virus in individuals who have chronic Hepatitis B virus infection creates an accelerated disease course leading to liver failure and/or hepatocellular carcinoma. Many driver mutations (telomerase reverse transcriptase, TP53, CTNNB1, AXIN1, ARID1A/ARID2, NFE2L2/KEAP1/RPS6KA3, KAK1) can occur as liver disease progresses to hepatocellular carcinoma and can lead to accelerated disease progression. TERT: Telomerase reverse transcriptase; HBV: Hepatitis B virus; HDV: Hepatitis delta virus; HCV: Hepatitis C virus.

Kaposi Sarcoma

Kaposi Sarcoma (KS) is a cancer that causes patches of abnormal tissue to grow under the skin, in the lining of the mouth, nose and throat or in other organs



SYMPTOMS

- 1 Skin lesions (pink to brown, brown-red or reddish purple)
- 2 A raised or slightly raised bump (nodule) or a flat area on the skin
- 3 Swelling in the arms, legs and elsewhere due to KS causes damage to lymph vessels
- 4 Lung, stomach and bowel problems
- 5 Anaemia, as the lesions occasionally bleed slowly
- 6 Before the HIV/AIDS epidemic, KS usually developed slowly. In HIV/AIDS patients though, the disease moves quickly

REDUCE YOUR RISK

A person can reduce risk by avoiding known risk factors that raise risk of HIV infection:

- 1 Avoid risky sexual practices, such as having unprotected sex
- 2 Avoid using intravenous (IV) needles that have been used by someone else



Research • Educate • Support

SCREENING

To be sure that a lesion is caused by KS, the doctor will do a biopsy to take a small sample of tissue from the lesion and send it to a laboratory to be analysed.

TREATMENT & PROGNOSIS

- 1 Treatment of Kaposi sarcoma can be difficult due to the immunosuppressed state of many of the people who are affected
- 2 The doctor will recommend treatment based on the patient's general health as well as on where the lesions are, how extensive they are and how many there are
- 3 For people with AIDS, anti-HIV medications are used against the virus. This can improve the person's overall health and help treat Kaposi sarcoma
- 4 Outlook for Kaposi sarcoma depends on the form of the disease
- 5 About one-third of people with classic Kaposi sarcoma develop another cancer which can be fatal

Virus del Sarcoma di Kaposi (HHV8)

Kaposi Sarcoma

Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)
→ aka Human herpesvirus 8 (HHV-8)

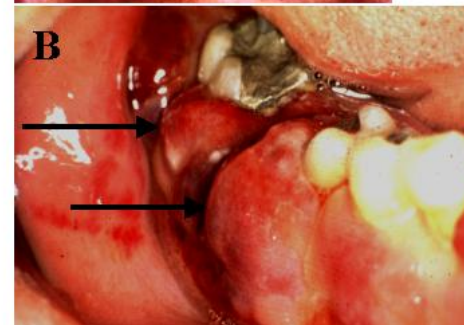
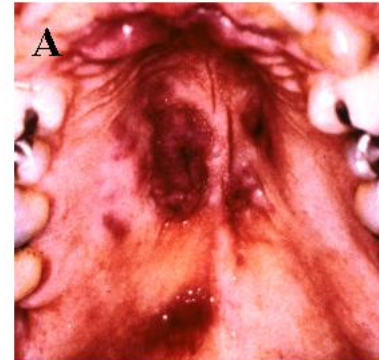


Clinical

- Purplish, reddish blue or dark brown/black macules, plaques, and nodules
- Nodular lesions may ulcerate and bleed

Virus del Sarcoma di Kaposi (HHV8)

- Identificato nel 1994 come causa del sarcoma di Kaposi.
- Human Herpesvirus 8 (HHV8)
- Infezione generalmente asintomatica, ma sviluppo neoplasie in soggetti immunodepressi
 - Soggetti affetti da HIV
 - Pazienti trapiantati
- KSHV è la terza causa di neoplasie provocate da virus.
 - In Africa a causa della diffusione dell' AIDS, KS è il tumore più comune



incidenza KSHV

uomini HIV+	25-30%
donne HIV+	3-4%
emofilici HIV+	2-3%

HIV-1

<https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hiv-infection-aids.html>

- ❖ ~ il 40% dei tumori tra le persone HIV positive sono stati causati dalle infezioni, rispetto al solo 4% nella popolazione generale.
- ❖ Pazienti HIV+ sono colpiti da specifiche tipologie di tumori correlati alle infezioni.
- ❖ Popolazione generale (USA): i tumori ad origine infettiva maggiormente diffusi sono quelli dello stomaco, del fegato e della cervice uterina.
- ❖ Pazienti HIV+: i principali tumori associati alle infezioni sono il **sarcoma di Kaposi (KSHV)**, il **linfoma dovuto al virus di Epstein–Barr (EBV)** ed il **tumore dell'ano legato al Papillomavirus umano (HPV)**.
- ❖ **Donne HIV+: HPV è responsabile del 50% tutti i tumori dovuti alle infezioni.**

Table 1

Malignancy	Risk factor	Proportion of all malignancies ^a (%)	Proportion of all non-AIDS malignancies ^a (%)
Lung cancer	Tobacco	14	23
Hodgkin's lymphoma	EBV	5	8
Anal cancer	HPV	2	4
Liver cancer	HCV, HBV, alcohol	2	4
Nonmelanoma skin cancer	Ultraviolet radiation	ND	ND

Malignancy	SIR (95% CI) ^a	Relationship with immunosuppression?	Increasing incidence over time?
Lung cancer	2.6 (2.1–3.2)	Uncertain	No
Hodgkin's lymphoma	6.7 (4.5–9.5)	Yes, but nonlinear	Yes
Anal cancer	9.1 (5.1–15)	Uncertain	Yes
Liver cancer	3.1 (1.7–5.2)	Uncertain	No
Nonmelanoma skin cancer	ND	Yes	No

Table 2

Malignancy	Potential HIV-related immunologic mechanisms
Lung cancer	Chronic pulmonary inflammation, repeated infections
Hodgkin's lymphoma	Immunosuppression, immune reconstitution
Anal cancer	Immunosuppression in relation to early-stage neoplasia, duration of immunosuppression
Liver cancer	Immunosuppression, duration of immunosuppression
Nonmelanoma skin cancer	Immunosuppression

Virus della Leucemia umana a cellule T

- **HLTV-1:** primo retrovirus umano ad essere stato documentato.
 - Endemico in Giappone, nei Caraibi e nel Sud America. In Europa si è registrato solo qualche caso sporadico.
 - Come il virus dell'AIDS ha un marcato tropismo per le cellule T CD4 positive, e perciò questo sottogruppo di cellule è il principale bersaglio della trasformazione neoplastica.
 - Causa leucemia caratterizzata da linfociti con nucleo a forma di fiore (flower cells).
 - **TAX:** proteina virale che interagisce con fattori trascrizionali i quali, a loro volta, possono attivare sequenze promotrici di numerosi geni cellulari come recettori per fattori di crescita, c-onc, citochine.
 - **MECCANISMO di CANCEROGENESI:** ipoespressione della DNA pol. B (riparazione del DNA => instabilità genomica).
 - In vitro, cellule T infettate dall'HTLV-1 producono linee linfoblastoidi simili alle B infettate dall'EBV. La proliferazione è policlonale.
 - Nel giro di numerosi anni (anche decenni), il virus può portare ad alterazioni cromosomiche o eventi mutageni a carico di una cellula che così passa da iperproliferativa a tumorale: si sviluppa perciò una leucemia con crescita questa volta monoclonale.
- ✓ **Leucemia si sviluppa dopo lunga latenza (20-30anni) nell'1% degli infetti.**

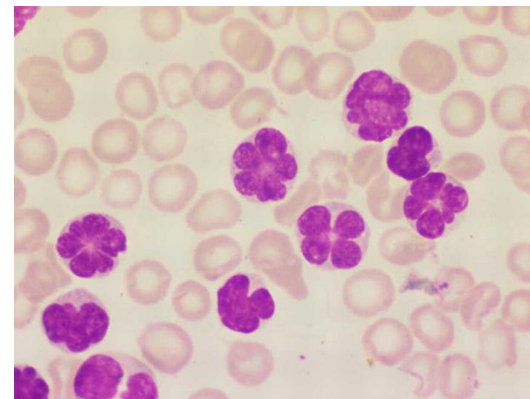
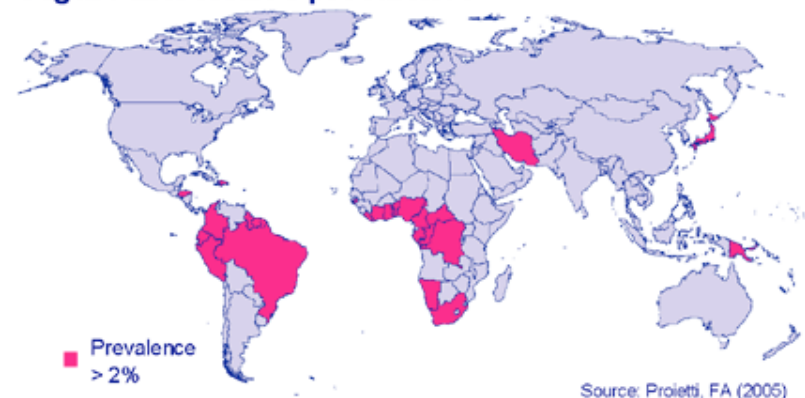
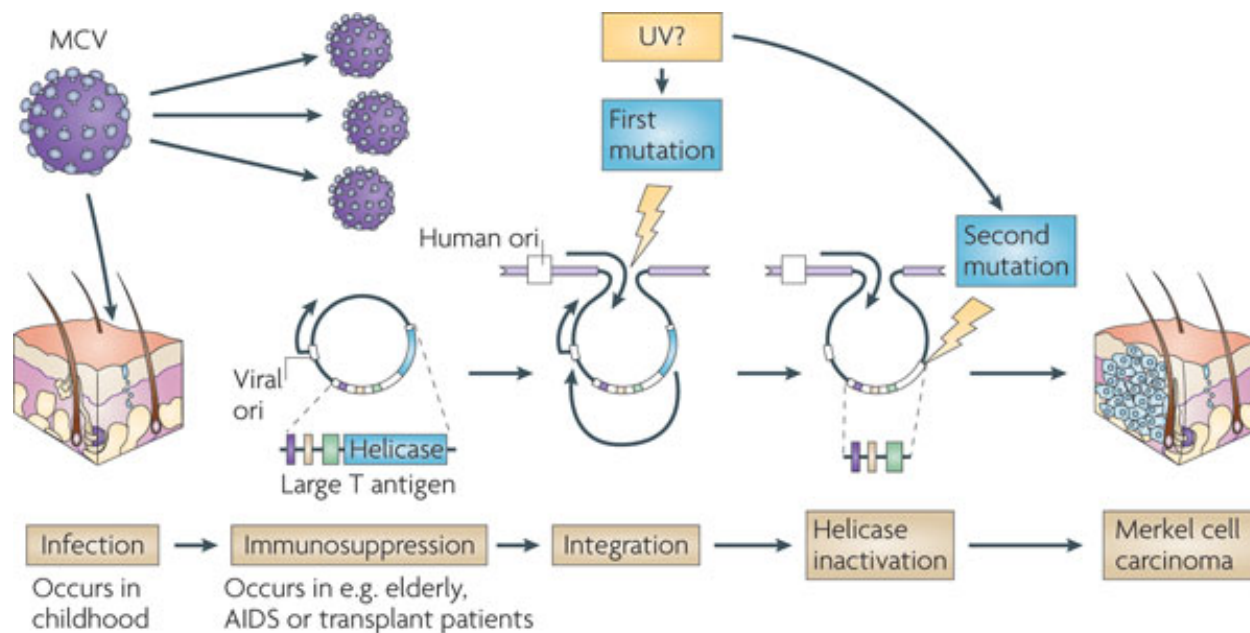
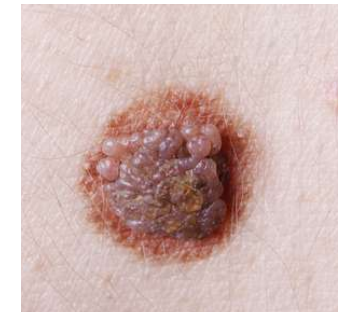
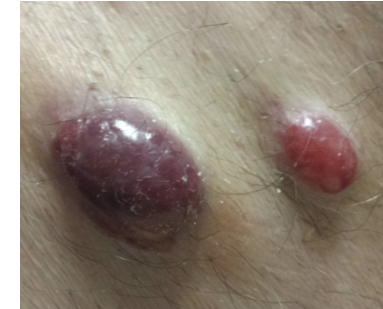


Figure 2.1: HTLV1 prevalence



Merkel cell polyomavirus (MCV)

- MCV (Merkel cell polyomavirus) isolato nel 2008, causa i **tumori cutanei a cellule di Merkel**.
- Sebbene infezione sia diffusa nella popolazione (60-70% di sieropositività), il tumore si sviluppa **solo in soggetti immunodepressi**.
- ✓ ~ 80% dei tumori sono infettati da MCV.
- ✓ Tumori tendono ad essere localmente invasivi, infiltrando il sottocutaneo, il tessuto adiposo, e i muscoli.
- ✓ Tipicamente metastatizzano precocemente, più spesso ai linfonodi regionali, diffondendo poi spesso in modo aggressivo attraverso il sangue a: fegato, polmoni, cervello e ossa.



Human Cancer Viruses

Virus	% of Cancer	Cancer Types
Hepatitis (HBV and HCV)	4.9%	Hepatocellular
Human T-lymphotropic (HTLV)	.03%	Adult T cell leukemia
Human Papillomavirus (HPV)	5.2%	Cervix, Anus, Vulva, Vagina, Oropharynx
Kaposi sarcoma associated herpesvirus (HHV-8)	0.9%	Kaposi sarcoma, multicentric Castleman, primary effusion lymphoma
Merkel cell polyomavirus	NA	Merkel cell
Epstein-Barr (EBV)	NA	Burkitt, nasopharynx

[Why do viruses cause cancer? Highlights of the first century of human tumour virology](#)

Patrick S. Moore & Yuan Chang
Nature Reviews Cancer 10, 878-889 (December 2010)

✓ **Batterio microaerofilo GRAM Negativo**

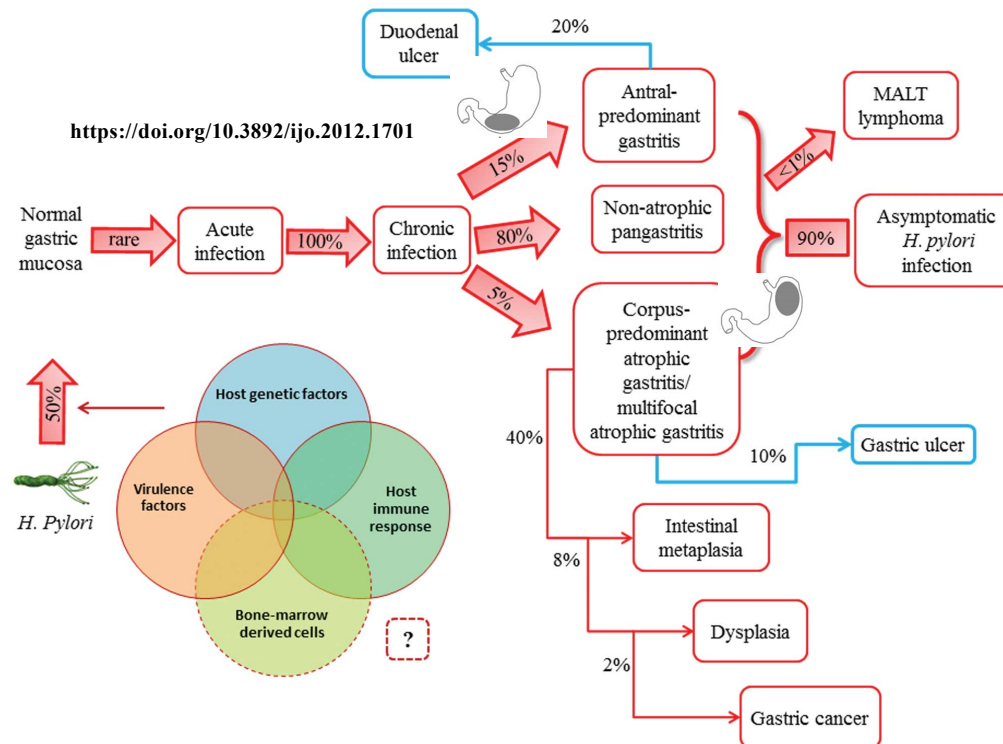
✓ **Causa gastrite cronica**

✓ **Presente nel 95-100% dei pazienti con ulcera duodenale e nel 75-85% di quelli con ulcera gastrica (ma anche in una sostanziale proporzione, 30-60%, di soggetti sani)**

✓ **Trasmissione del bacillo è diretta (orale-orale, presente nella placca dentale; orale-fecale) e la prevalenza aumenta con l'età ed è inversamente proporzionale alle condizioni socioeconomiche ed igieniche**

✓ **Si localizza negli strati profondi del muco e tra muco e cellule epiteliali gastriche ma non invade la mucosa.**

Helicobacter pylori

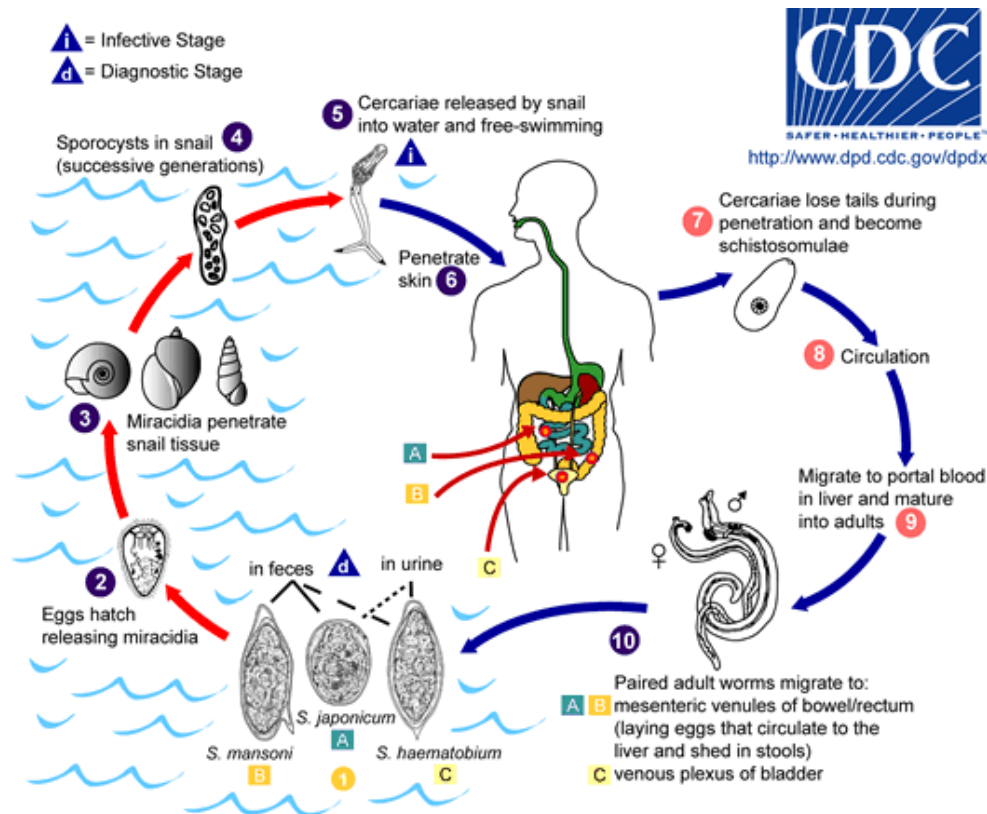


Cancerogenesi da Schistosoma

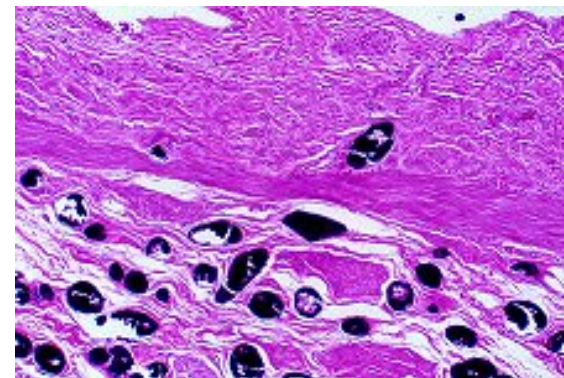
- **Schistosoma mansoni** (intestinale)
- **S. haematobium** (urinario)
- **S. japonicum** (intestinale)
- **S. mekongi** (intestinale)
- **S. intercalatum** (intestinale)



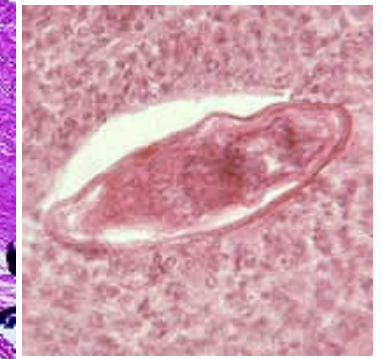
ehp.niehs.nih.gov/docs/2004/112-2/



Le lumache sono un ospite intermedio
Dopo il contatto con l' uomo, il parassita passa attraverso la pelle e matura in un altro stadio larvale (schistosomula), poi migra nei polmoni e nel fegato dove completa la maturazione raggiungendo la fase adulta. I vermi adulti migrano nell' intestino, fegato o vescica.



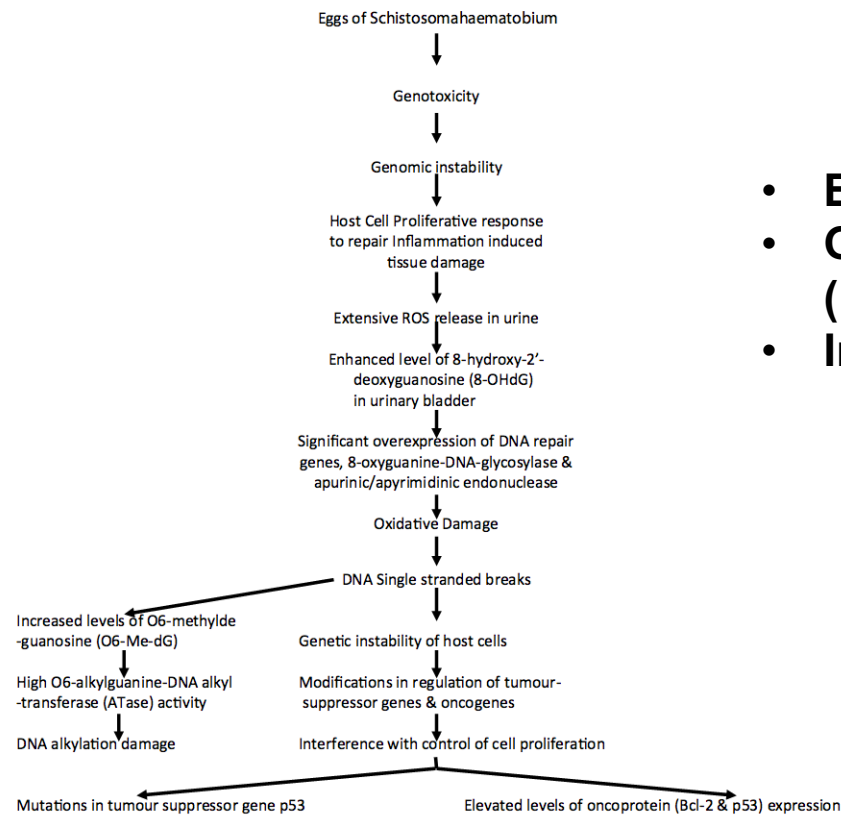
S sp. nella vescica



S sp. nel fegato

Cancerogenesi da schistosoma

Schistosoma species	Main associated cancer	Level of evidence
Schistosoma haematobium	Bladder carcinoma	High
	Cervical carcinoma	Low
Schistosoma mansoni	Colorectal carcinoma	Low
Schistosoma japonicum	Liver carcinoma	Low
	Colorectal carcinoma	Low



- Evidenze epidemiologiche
- Generazione di cancerogeni (Nitrosamine)
- Infiammazione cronica

Scheme 1a: Development of urinary bladder cancer by infection of eggs of *Schistosoma haematobium* [18] The recent evidences were quoted [18] to elaborate secretion of mitogenic proteins by *O. viverrini* in liver tissues to promote cell proliferation, mutagenesis followed by carcinogenesis, while in *C. sinensis* infections, up-regulation of cyclin B and transcription factor E2F1 also co-occurred.

CANCER CAUSES AND PREVENTION

Risk Factors

- Age
- Alcohol
- Cancer-Causing Substances
- Chronic Inflammation**
- Common Cancer Myths and Misconceptions
- Diet
- Hormones
- Immunosuppression
- Infectious Agents
- Obesity
- Radiation
- Sunlight
- Tobacco
- Genetics

Chronic Inflammation

Inflammation is a normal physiological response that causes injured tissue to heal. An inflammatory process starts when chemicals are released by the damaged tissue. In response, white blood cells make substances that cause cells to divide and grow to rebuild tissue to help repair the injury. Once the wound is healed, the inflammatory process ends.

In chronic inflammation, the inflammatory process may begin even if there is no injury, and it does not end when it should. Why the inflammation continues is not always known. Chronic inflammation may be caused by infections that don't go away, abnormal immune reactions to normal tissues, or conditions such as obesity. Over time, chronic inflammation can cause DNA damage and lead to cancer. For example, people with chronic inflammatory bowel diseases, such as ulcerative colitis and Crohn disease, have an increased risk of colon cancer.

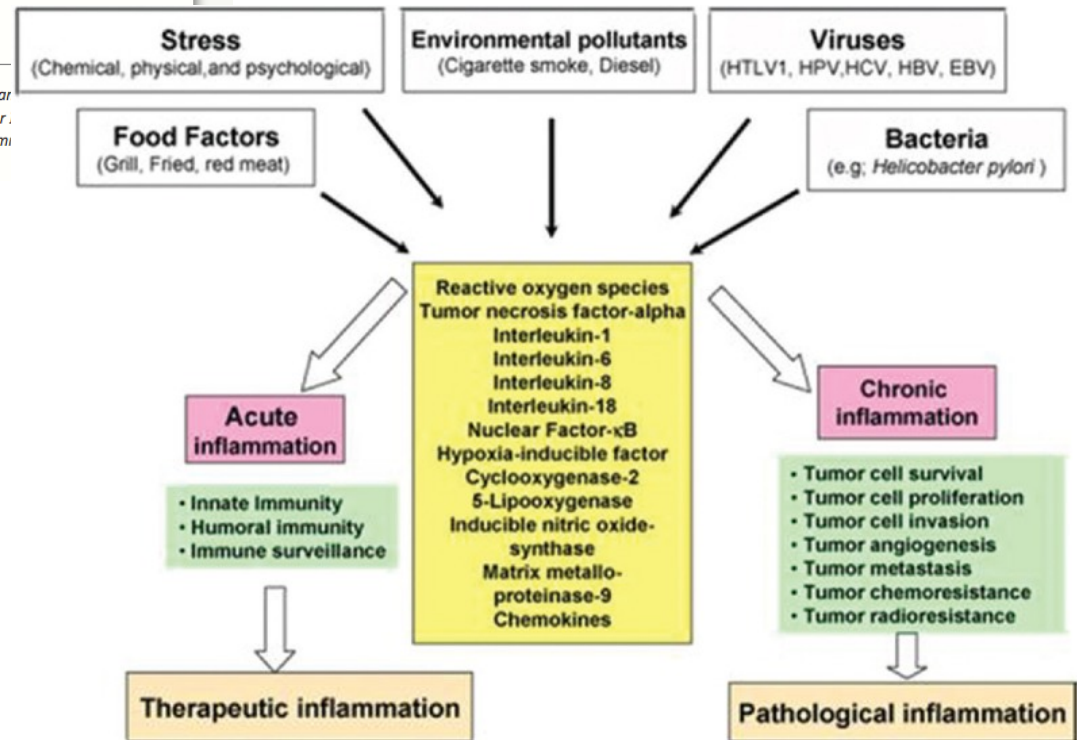
Many studies have investigated whether anti-inflammatory medications, such as aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs, reduce the risk of cancer. However, a clear answer is not yet available. For more information, see [Aspirin to Reduce Cancer Risk](#).

Posted: April 29, 2015

If you would like to reproduce some or all of this content, see [Reuse of NCI Information](#) for guidance and permissions. In the case of permitted digital reproduction, please credit the National Cancer source and link to the original NCI product using the original product's title; e.g., "Chronic Inflammation originally published by the National Cancer Institute."

Infiammazione & Cancro

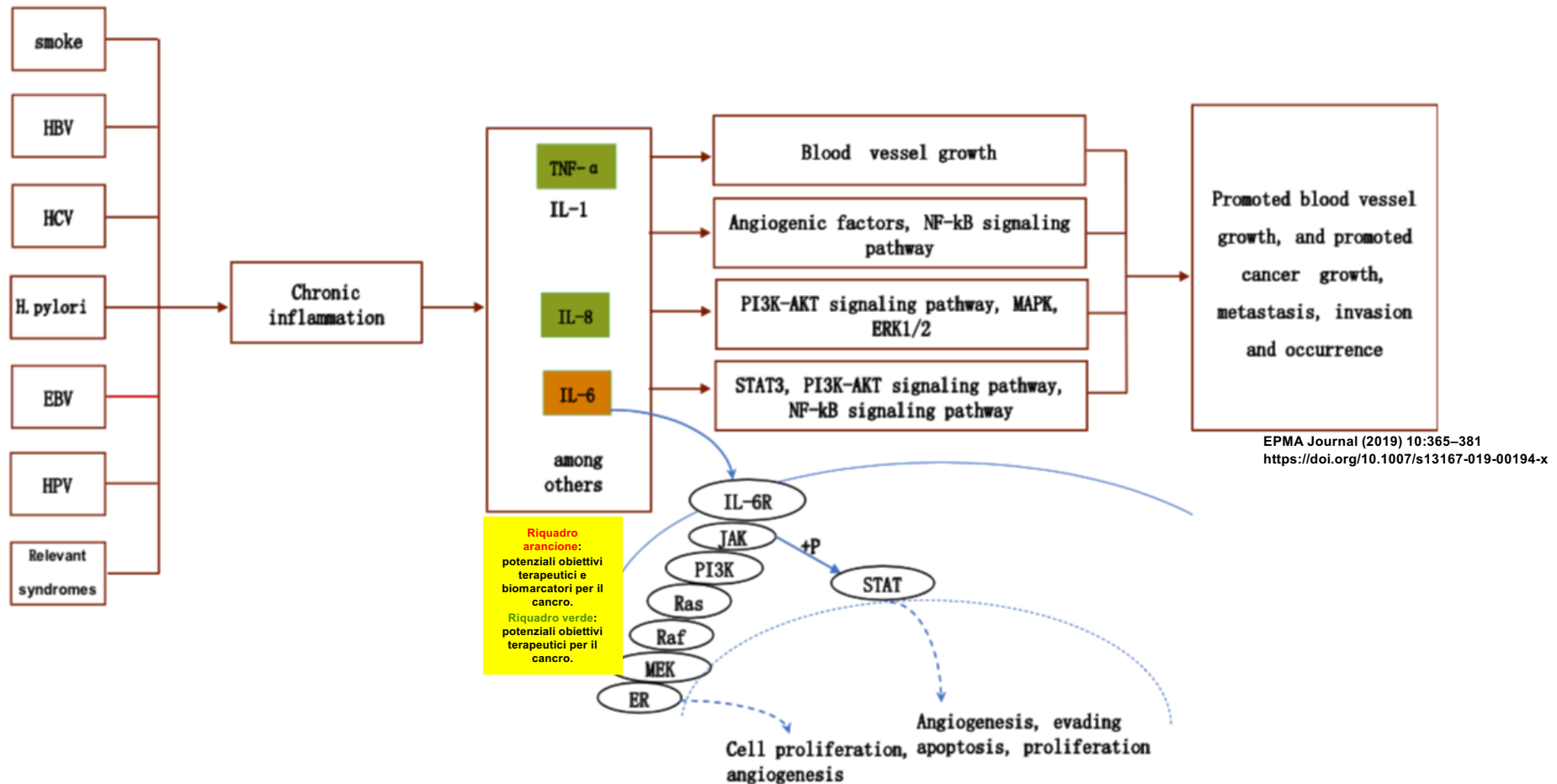
Ann Afr Med. 2019 Jul-Sep; 18(3): 121–126.
doi: [10.4103/aam.aam_56_18](https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18)



Infiammazione & Cancro

Inflammation that causes insults or pathological conditions	Associated malignancy
Silica, asbestos, smoking-associated silicosis and bronchitis	Lung carcinoma
Pelvic inflammatory disease	Ovarian carcinoma
Chronic indwelling urinary catheter	Bladder carcinoma
<i>TRYP1</i> mutation-associated pancreatitis and alcoholism-associated pancreatitis	Pancreatic carcinoma
UV irradiation-associated skin inflammation	Melanoma
Asbestos	Mesothelioma
Bile acids	Cholangiosarcoma and colorectal carcinoma
Gastric acid-associated Barrett's metaplasia and reflux oesophagitis	Oesophageal carcinoma
Gall bladder stone-associated cholecystitis	Gall bladder carcinoma
Lichen sclerosus (a skin condition)	Vulvar carcinoma
Inflammatory bowel disease	Colorectal carcinoma
Hashimoto's thyroiditis (an autoimmune disease of the thyroid) and Sjögren's syndrome (an autoimmune disease of exocrine glands)	Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma
Gingivitis (inflammation of the gum tissue) and lichen planus	Oral squamous cell carcinoma
Sialadenitis (inflammation of the salivary gland)	Salivary gland carcinoma

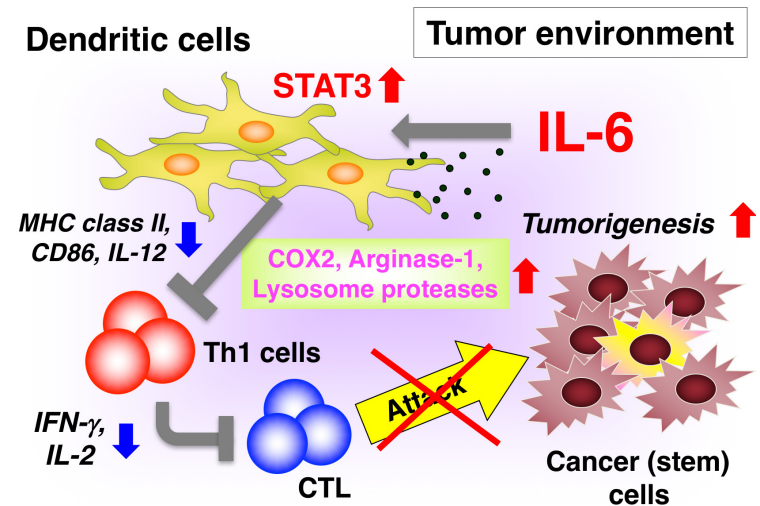
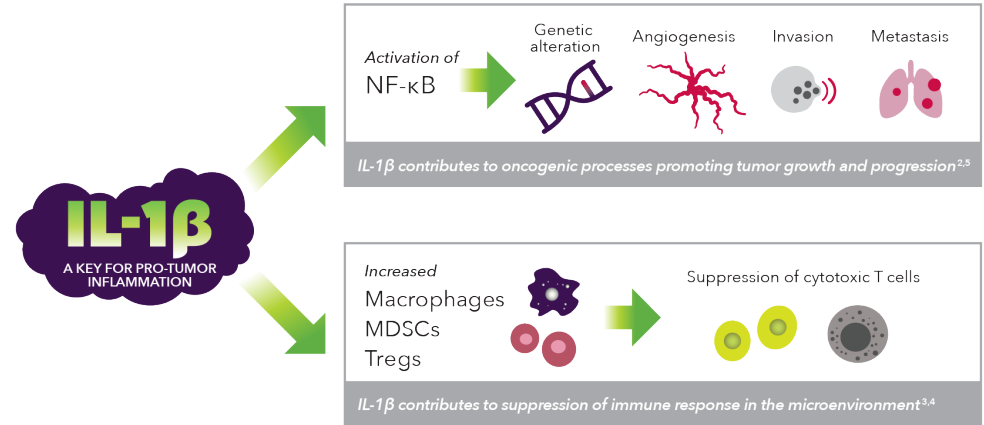
Inflammation & Cancer



- Esiste una forte relazione tra tumore e infiammazione, che è il punto caldo della ricerca sul cancro.
- **Inflammation può promuovere la comparsa e lo sviluppo del cancro (promuovendo la crescita dei vasi sanguigni, la proliferazione delle cellule tumorali e l'invasività del tumore, regolando negativamente la risposta immunitaria e modificando l'efficacia di alcuni farmaci antitumorali).**
- È stato dimostrato che ci sono un gran numero di fattori infiammatori e di cellule infiammatorie nel microambiente tumorale, e che l'immunità che promuove il tumore e l'immunità antitumorale esistono contemporaneamente nel microambiente tumorale.
- Tipica relazione tra infiammazione cronica e tumore è stata presentata dalle relazioni tra:
 - ✓ **Helicobacter pylori, gastrite cronica e cancro gastrico;**
 - ✓ **Fumo, sviluppo di polmonite cronica e cancro ai polmoni**
 - ✓ **Virus dell'epatite (principalmente virus dell'epatite B e C), sviluppo di epatite cronica e cancro al fegato.**
 - ✓ **Macroparassiti**
- Prevenzione dell'infiammazione cronica è un fattore che può prevenire il cancro
- I biomarcatori basati sull'infiammazione cronica sono strumenti utili per prevedere e prevenire il cancro.

Inflammation – Fumo – Cancro polmonare

- Fumo causa un'inflammation cronica associata al cancro ai polmoni
- Cancro del polmone: a piccole cellule + non a piccole cellule (NSCLC,80%)
- Malattia polmonare cronica ostruttiva (BPCO) è una bronchite cronica e/o enfisema caratterizzata dall'ostruzione del flusso d'aria (insufficienza respiratoria).
- BPCO: importante fattore di rischio di cancro ai polmoni
- Ipossia da BPCO => fattori di trascrizione ipossici => inibiscono apoptosi, => cancro ai polmoni.
- Inflammation cronica => diminuzione della capacità di depurazione dei polmoni => sostanze tossiche in contatto con le cellule epiteliali respiratorie => rischio cancro ai polmoni.
- Danno polmonare causato dall'inflammation cronica della BPCO => danno al DNA => rischio di carcinogenesi
- Fumo gioca un ruolo importante nel cancro ai polmoni e nella BPCO: può causare inflammation e stress ossidativo nei polmoni, che possono scatenare la BPCO ed il cancro ai polmoni
- Stress ossidativo causato dal fumo di sigaretta => Attivazione NF-κB + protein chinasi attivata da mitogeno (MAPK) => rilascio di chemochine e citochine e quindi innescando una risposta infiammatoria
- Fumo => attiva immunità innata + specifica => TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-8

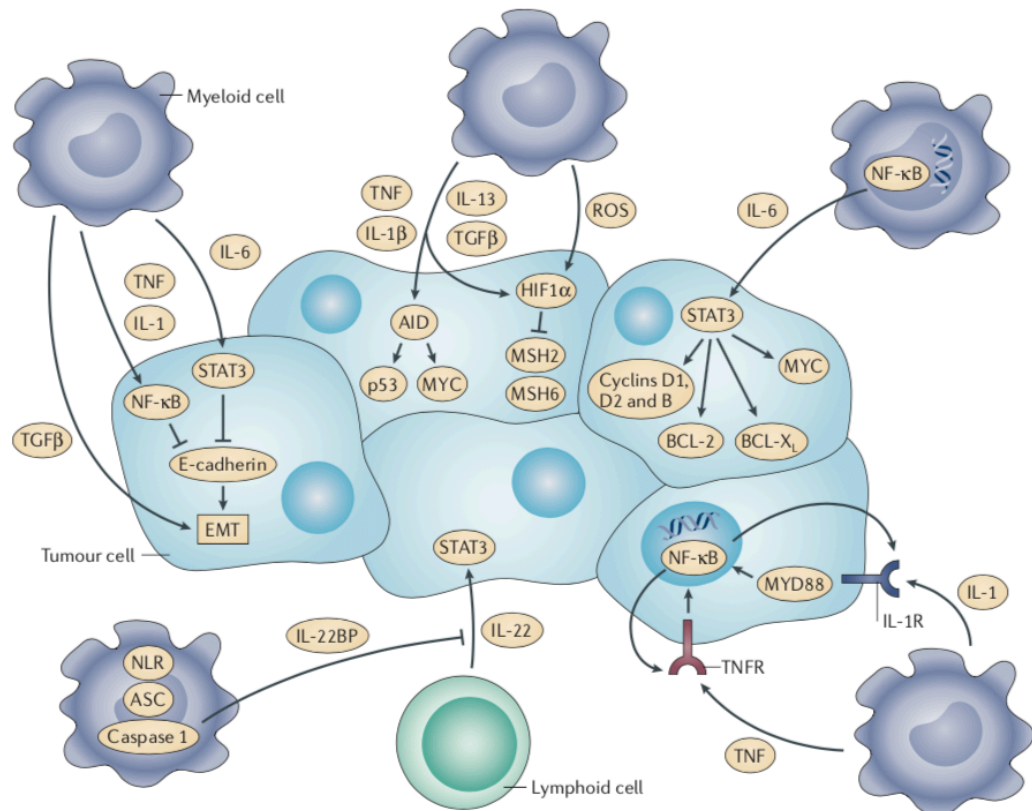


Cancer Science, Volume: 108, Issue: 10, Pages: 1947-1952, First published: 27 July 2017, DOI: (10.1111/cas.13332)

References:

1. Carmi Y, Dotan S, Rider P, et al. *J Immunol.* 2013;190(7):3500-3509.
2. Chaudhry SI, Hooper S, Nye E, Williamson P, Harrington K, Sahai E. *Oncogene.* 2013;32(6):747-758.
3. Bunt SK, Sinha P, Clements VK, Leips J, Ostrand-Rosenberg S. *J Immunol.* 2006;176(1):284-290.
4. Chen L, Huang C-F, Li Y-C, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(11):2045-2058.
5. Taniguchi K, Karin M. *Nat Rev Immunol.* 2018;18(5):309-325.
6. Grivnennikov SI, Greten FR, Karin M. *Cell.* 2010;140(6):883-899.

Infiammazione & Cancro



ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; HIF1 α , hypoxia-inducible factor 1 α ; IL-1R, IL-1 receptor; MYD88, myeloid differentiation primary response 88; NLR, NOD-like receptor; ROS, reactive oxygen species; TGF β , transforming growth factor- β ; TNF, tumour necrosis factor; TNFR, TNF receptor.

- Le cellule mieloidi infiltranti i tumori contribuiscono alla carcinogenesi in vari modi.
- **Citochine pro-infiammatorie inducono STAT3 e NF- κ B nelle cellule tumorali => soppressione dell'apoptosi e alla promozione della progressione del ciclo cellulare.**
- **Instabilità genomica: Citochine =>**
 - **Citidina deaminasi indotta dall'attivazione (AICDA, AID e DNA citosina deaminasi a filamento singolo): crea mutazioni nel DNA mediante deaminazione della base della citosina => uracile (che è riconosciuto come timina). Da C:G => U:A**
 - **Downregulation proteine riparazione del DNA dipendente dall'ipossia.**
- **STAT3 e NF- κ B => transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) mediante la downregolazione dell'espressione dei marcatori di differenziazione epiteliale.**

Cancerogenesi & Radicali liberi

