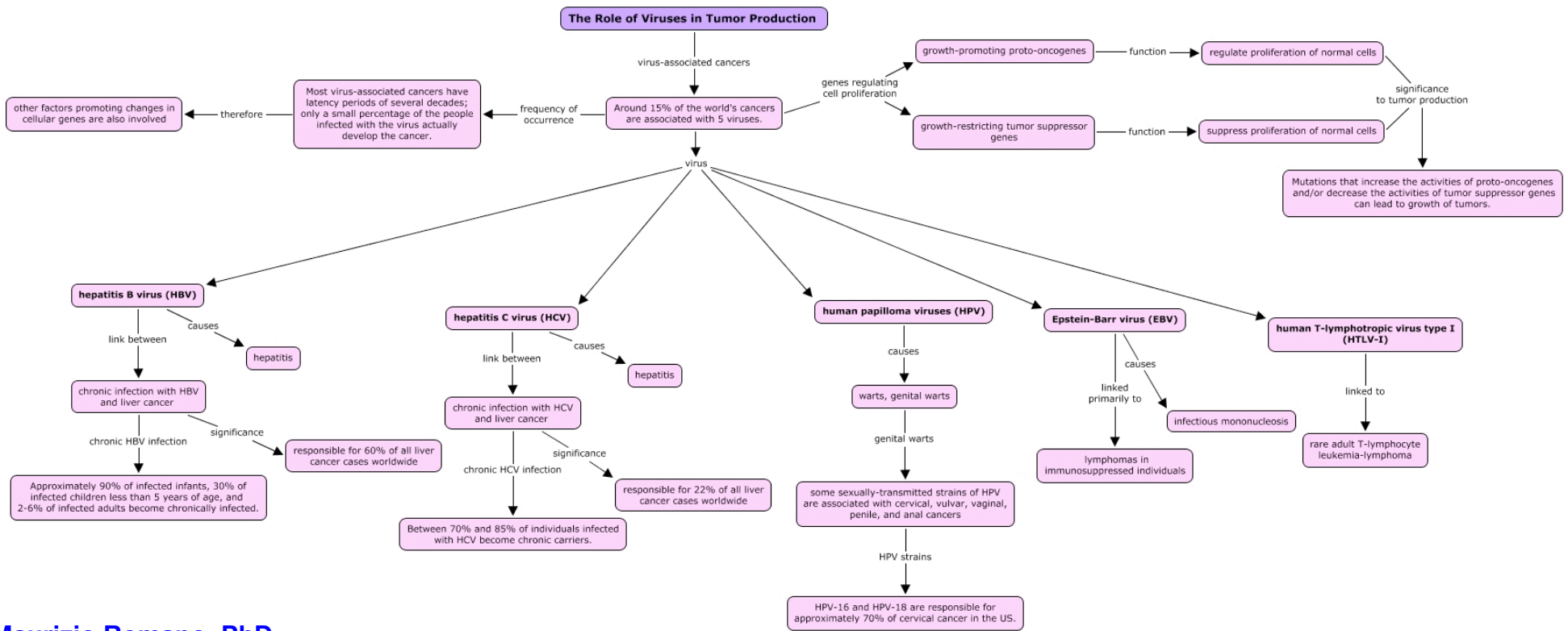


# Cancerogenesi da Microorganismi e Infiammazione

## The Role of Viruses in Tumor Production



**Maurizio Romano, PhD**

**Dipartimento di Scienze della Vita**

**Edificio R – Stanza 219**

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

[http://faculty.cbcemd.edu/~gkaiser/puzzles/Unit%204/Answers\\_viruses%20and%20cancer.html](http://faculty.cbcemd.edu/~gkaiser/puzzles/Unit%204/Answers_viruses%20and%20cancer.html)

**Università di Trieste**

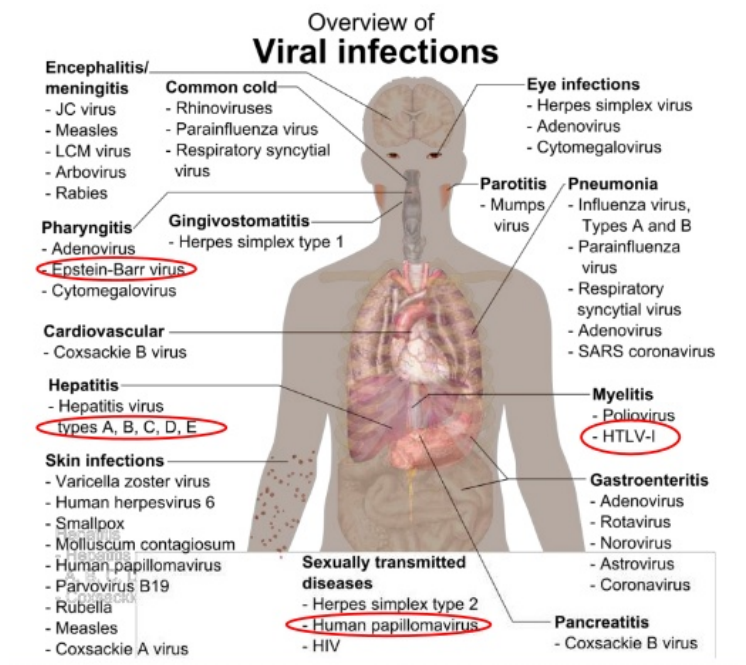
**Via A. Valerio, 28**

**Tel: 040-3757316**

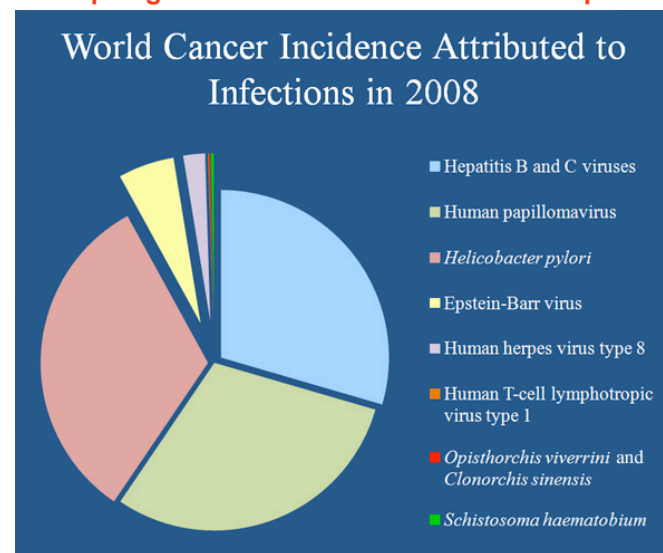
**e-mail: mromano@units.it**

## 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>



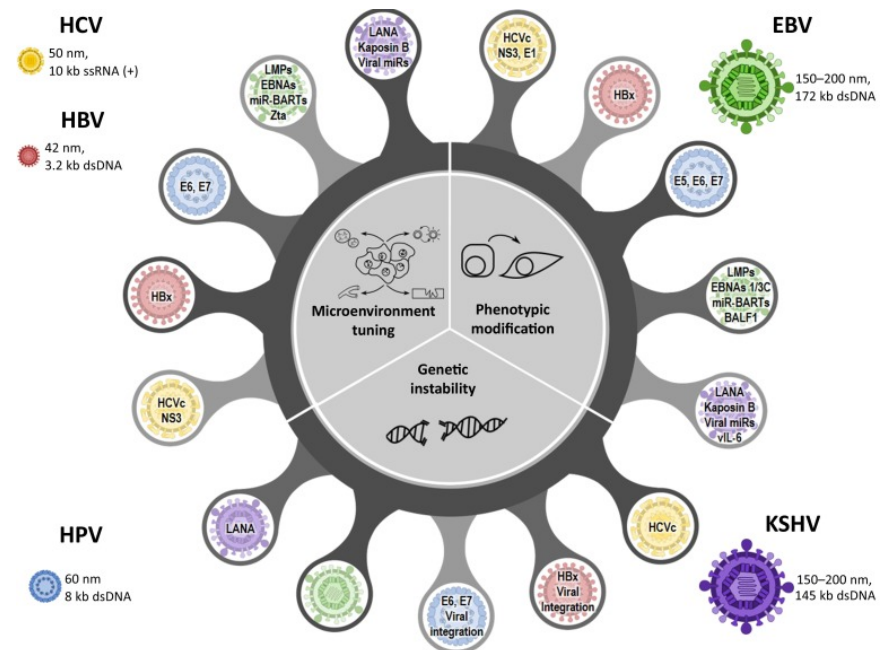
<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/vaccination-recommendation/others-infections>

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 e -2 (HTLV-1, HTLV-2)
- ❖ Merkel cell polyomavirus (MCV)



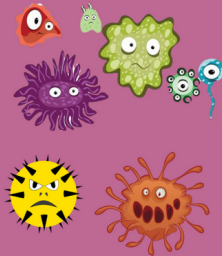
# HPV

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 => epitelio genitale ; ~60 tipi => epitelio non genitale**

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<sup>1</sup>**) ed i **condilomi<sup>2</sup>** o **papillomi** che interessano le **mucose genitali e orali**.
- Maggior parte delle infezioni genitali da HPV regredisce spontaneamente.
- Piccola quota può evolvere lentamente verso una forma tumorale (**tumore del collo dell'utero**), che è quasi sempre correlato alla presenza dell'HPV <sup>3</sup>.

<sup>1</sup> **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**.

<sup>2</sup> **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.

<sup>3</sup> Oltre il 98% dei tumori del collo dell'utero sono causati dall'HPV.

## Cancro Cervicale: esito raro di infezione comune

- ❖ Basso rischio: **HPV 6 e HPV11**
- ❖ Alto rischio: **HPV 16 e HPV18**
  
- ❖ 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 **1.000.000** di donne infettate con qualunque tipo HPV:
 

<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>100.000</b></li> <li>➤ <b>8.000</b></li> <li>➤ <b>1.600</b></li> </ul>	<p>anomalia citologica cervicale</p> <p>CIN III (ca in situ)</p> <p>Cancro del collo dell'utero</p>	<p><b>10%</b></p> <p><b>0.8%</b></p> <p><b>0.16%</b></p>
--	---	--

Fonte: ISS-CNESPS

## IL PAPILOMA VIRUS

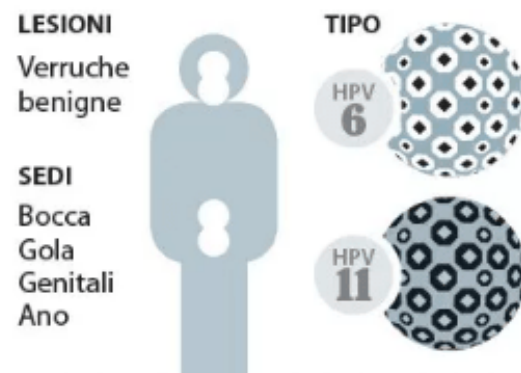
**Oltre 100** i ceppi Hpv

**40 tipi** colpiscono mucose e genitali

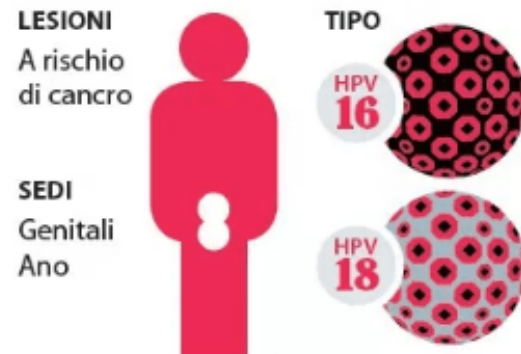
**60 tipi** causano verruche non genitali

### I CEPPI PRINCIPALI

**80%** dei casi delle verruche genitali



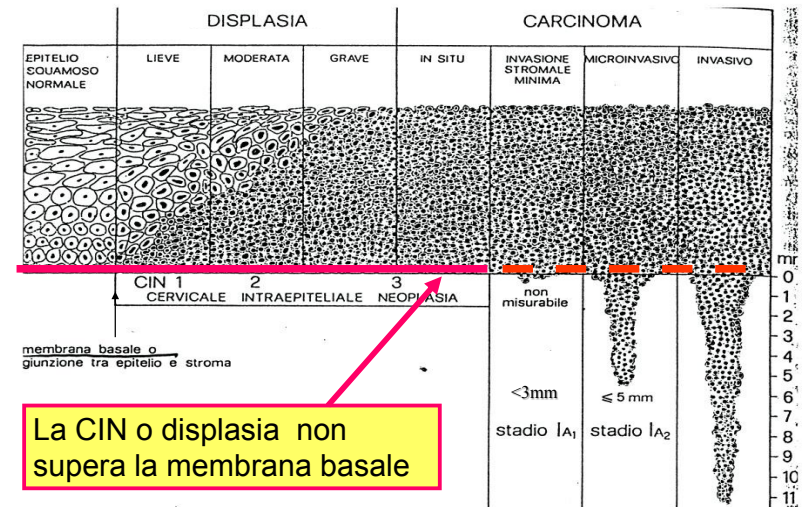
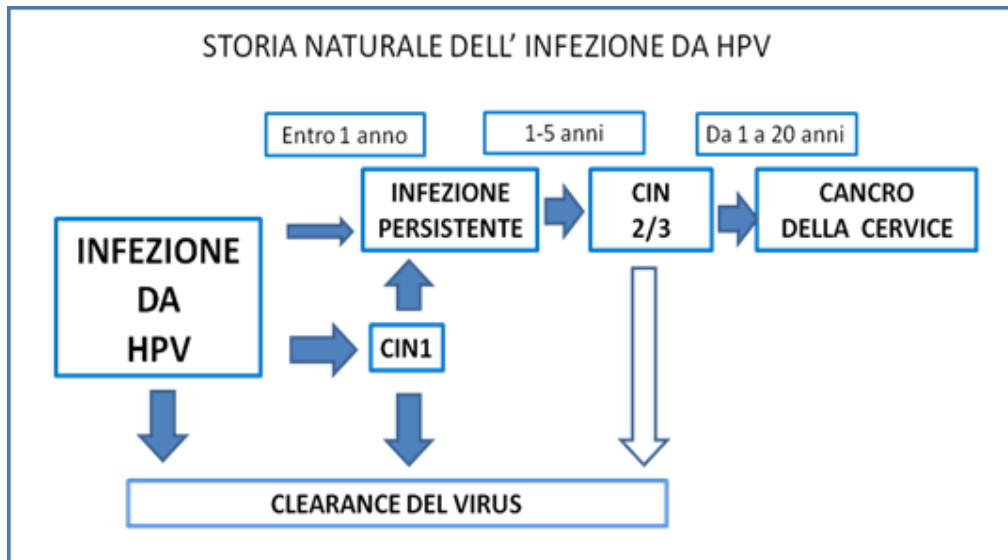
**70%** dei casi di tumore alla cervice



Sintesi dei ceppi e casi

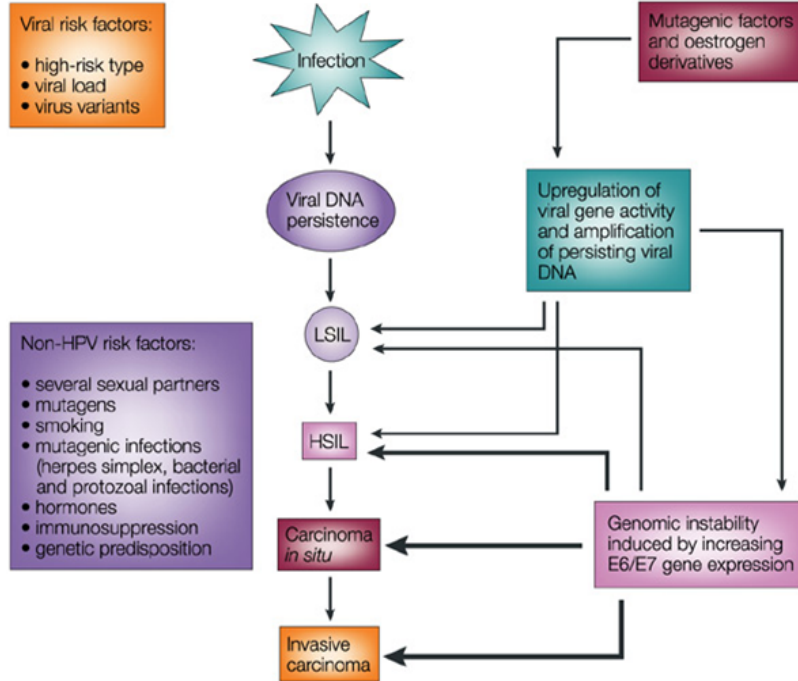
# Storia dell'infezione

- ❖ 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%

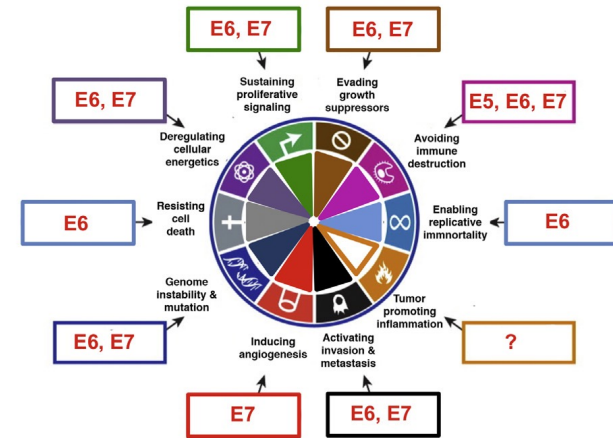
# Cancerogenesi da Papillomavirus



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 proteine regolatorie ciclo cellulare => mitosi incontrollate**

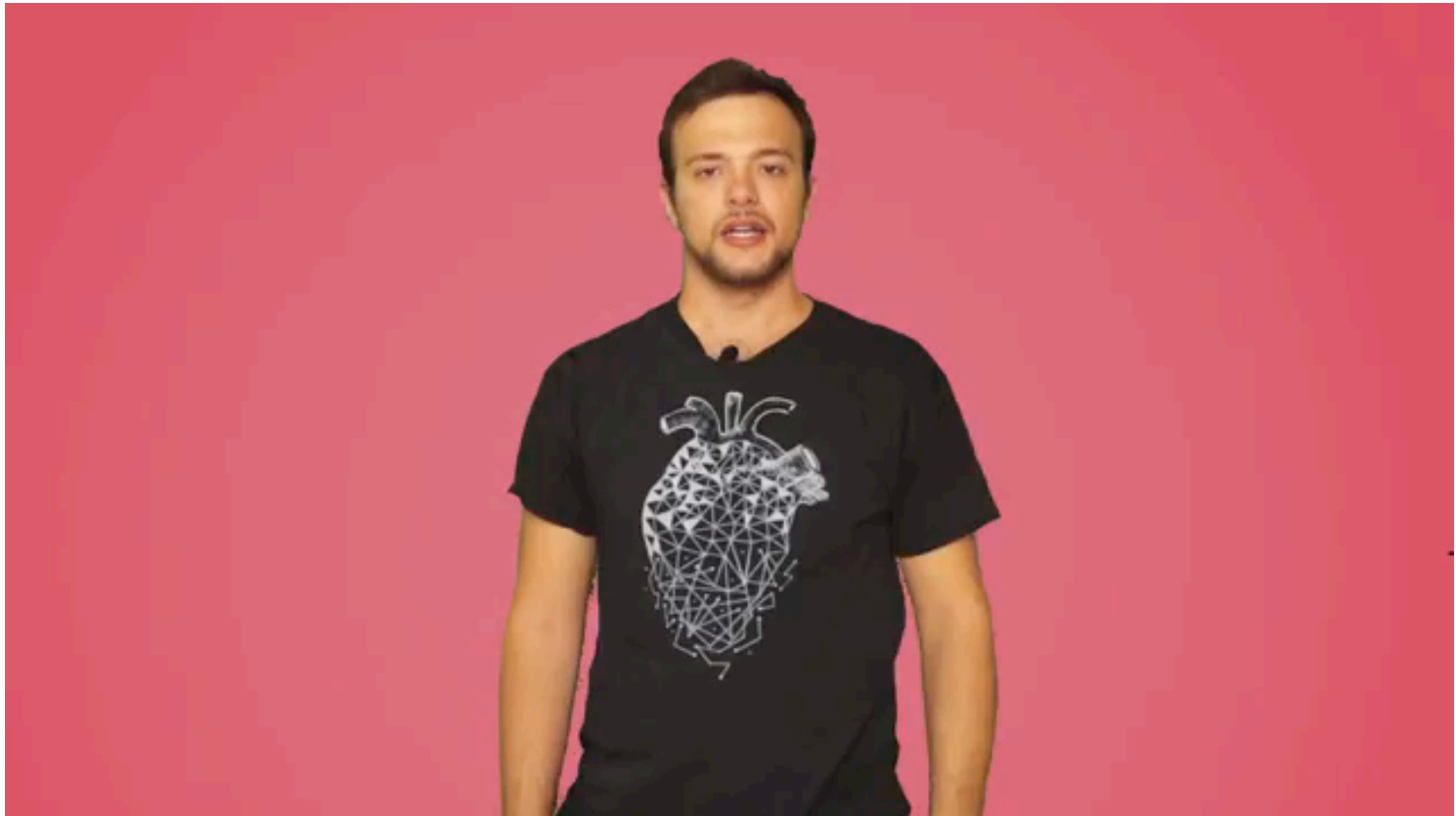
- Due geni di HPV che hanno un ruolo cruciale nella formazione del tumore:

- **E6 inibisce p53**
- **E7 inibisce Rb**

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

# HPV in video

<https://youtu.be/h7UEumodlOw>

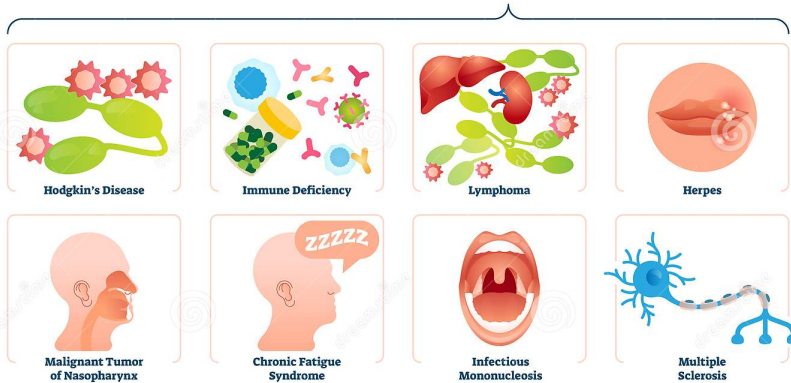
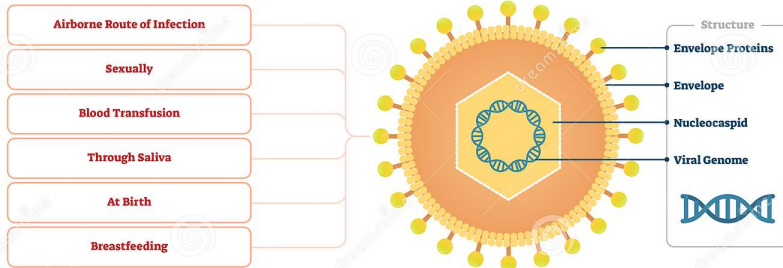




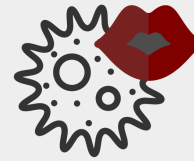
# EBV

## 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.

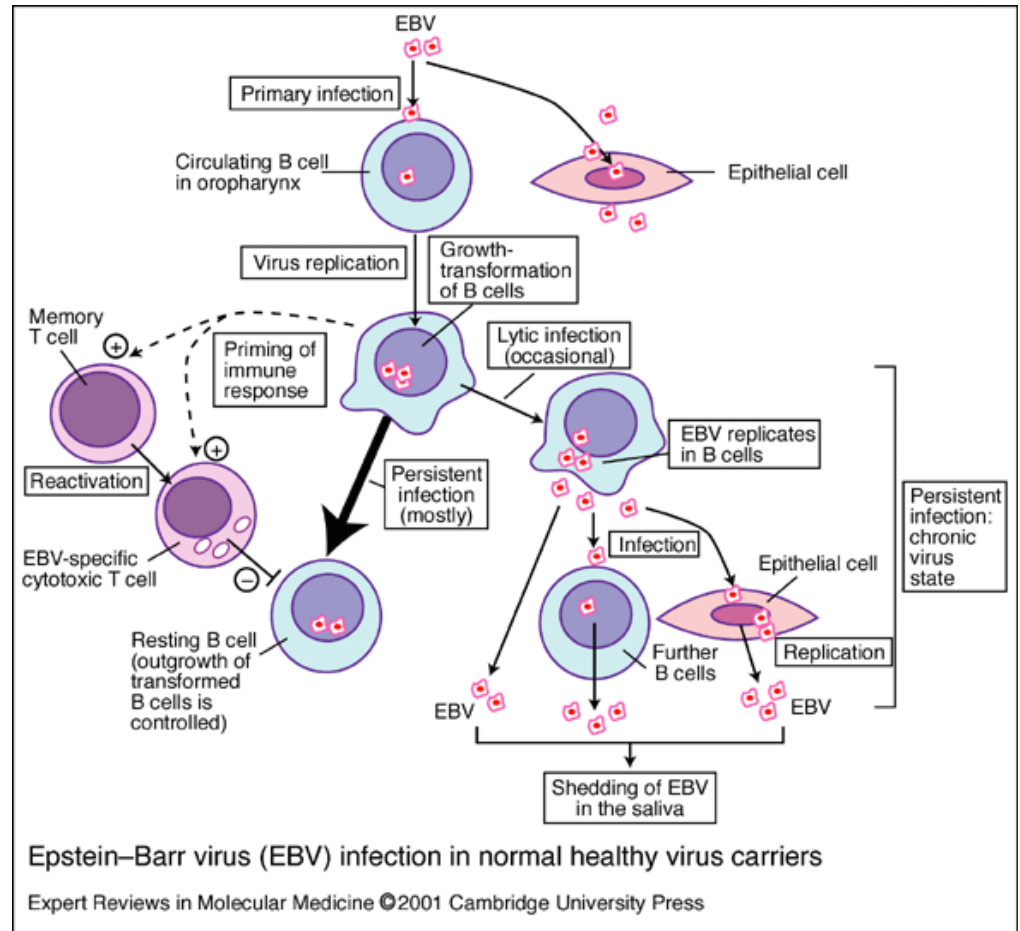


Evitare il contatto con i fluidi corporei e soprattutto con la **saliva** di chi è nella fase conclamata della malattia.



# 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-lymftropo** (recettore CD21)



# EBV

## Agente causale della mononucleosi:

- ✓ Le cellule del linfocita T<sub>CTL</sub> 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.

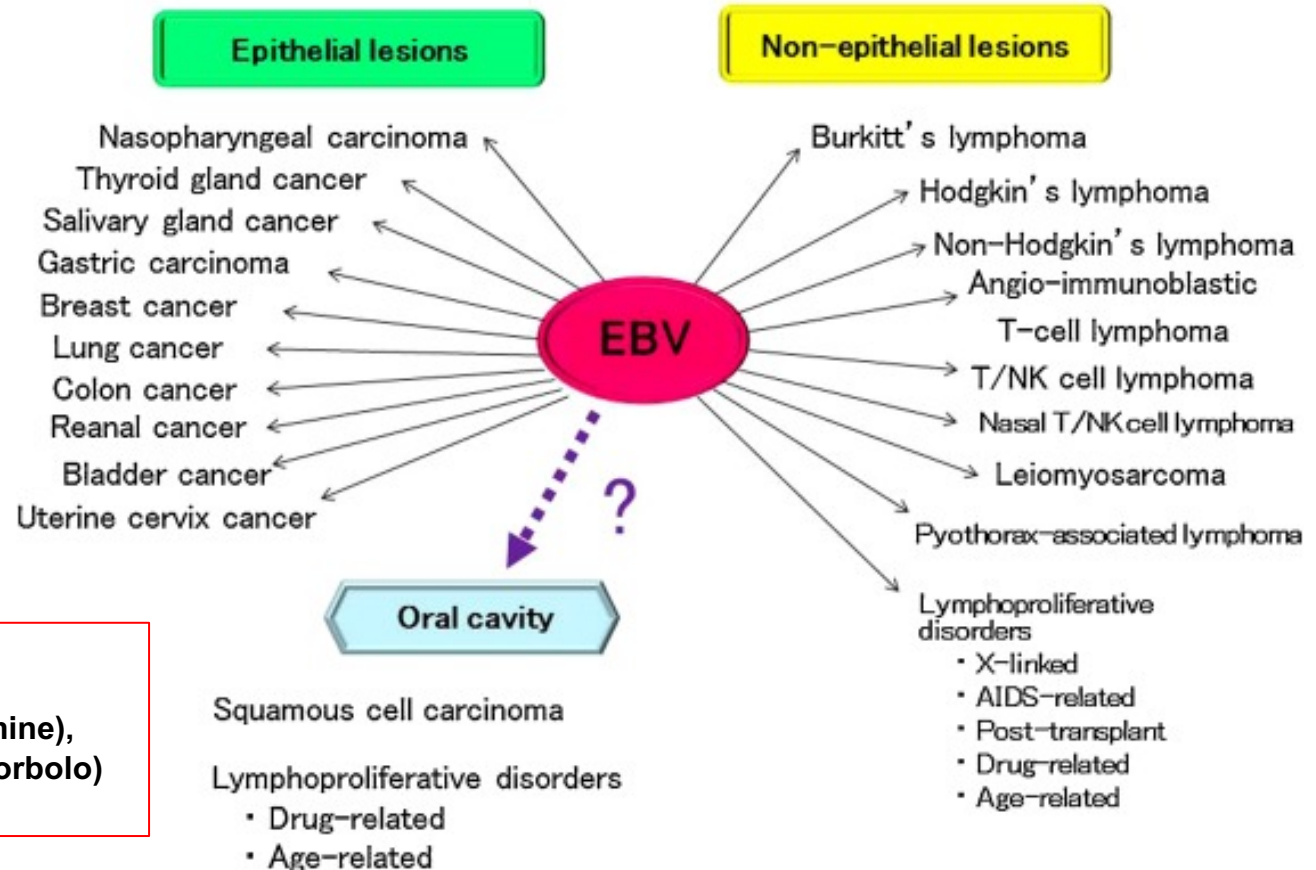
## TUMORI associate ad infezione da EBV

- ❖ **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)

## Fattori ambientali:

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

## EBV-related human tumors and tumor-like lesions

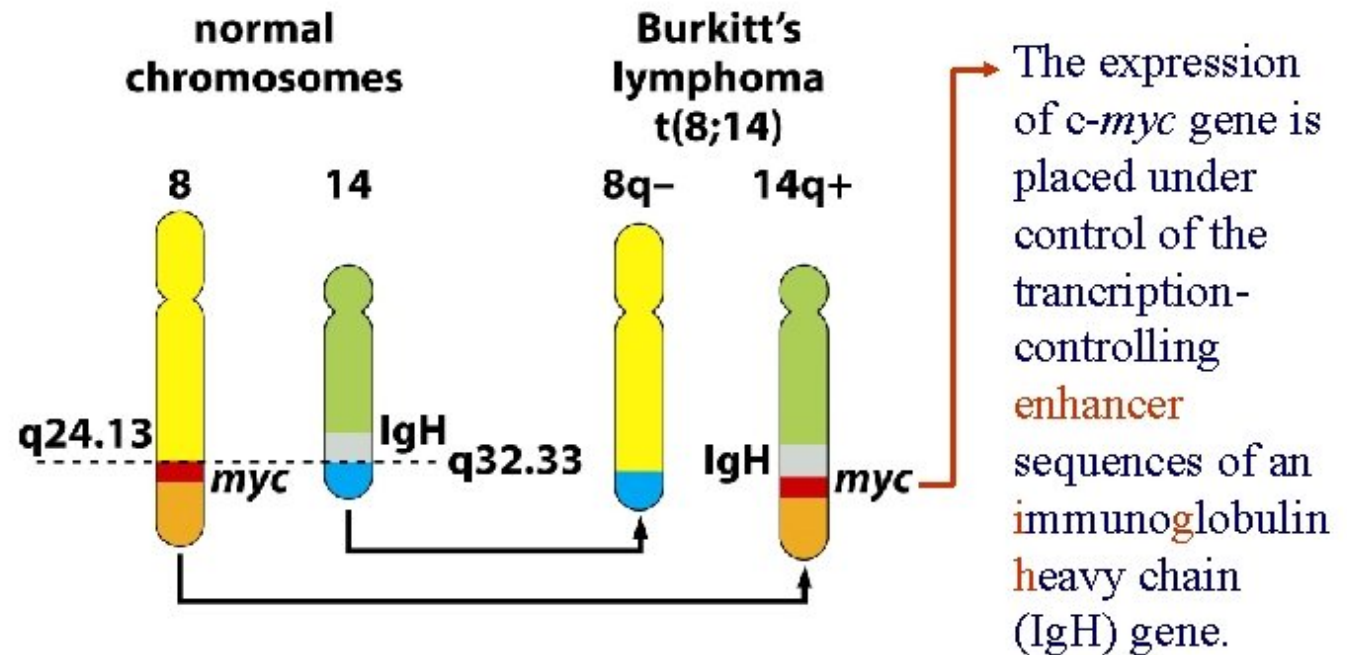


# Linfoma di Burkitt: forma endemica e sporadica

- **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
Clinical features					
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.



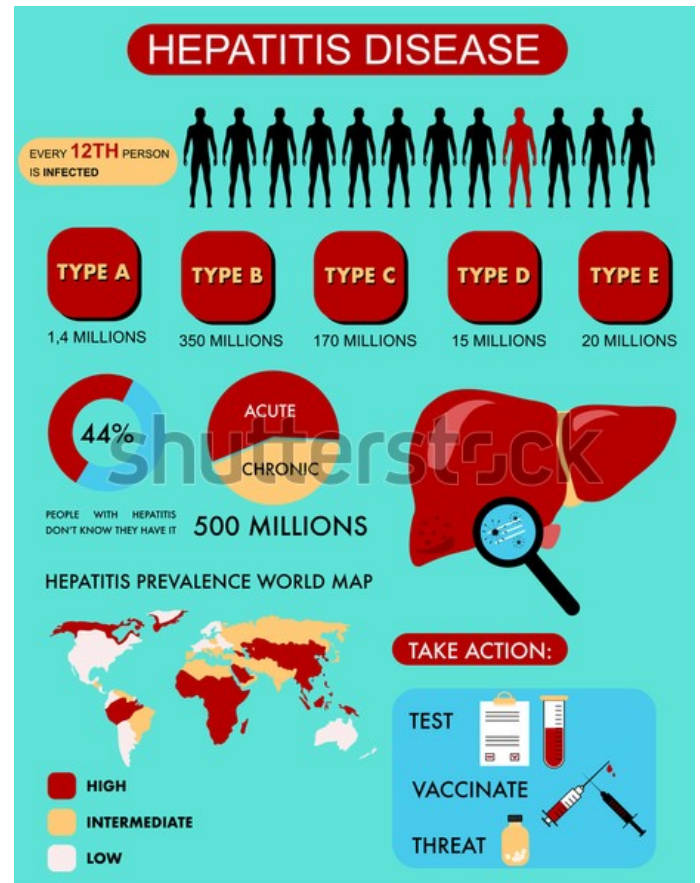
Timely testing and treatment saves lives.

Source: PAHO/WHO [www.paho.org/hepatitis](http://www.paho.org/hepatitis)

**PAHO**



#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 **50 to 100X more** infectious than HIV and can live outside the body for **7+ days** and still cause infection

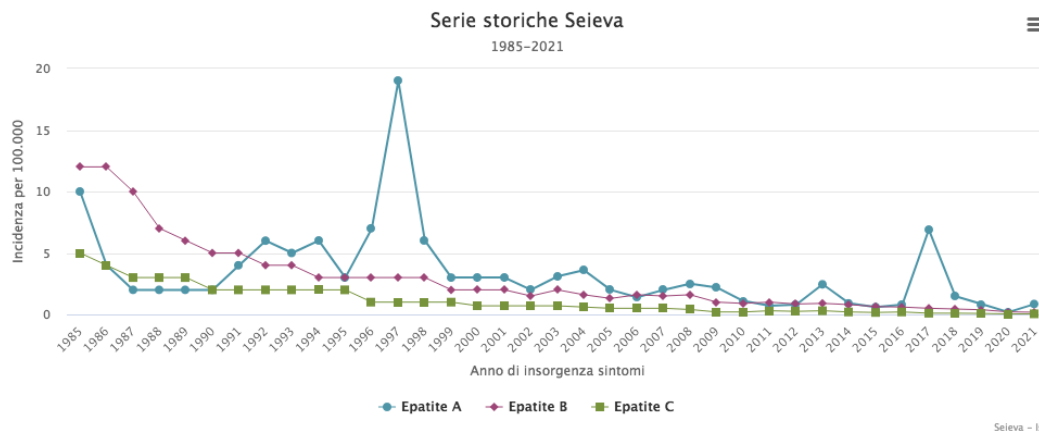
**2/3 of those** living with chronic hepatitis B do not know they are infected but can still spread the virus to others

**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)



<https://www.epicentro.iss.it/epatite/dati-seieva>

Feature	Hepatitis B
<b>Public-health impact</b>	
Worldwide	350 million people infected
United States	1 million people infected; ~5,000 deaths per year
<b>Clinical course of infection</b>	
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
<b>Disease progression</b>	
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- $\alpha$ , lamivudine or adefovir dipivoxil; frequent development of lamivudine escape mutations; rarely leads to HBV clearance

[http://viralzone.expasy.org/all\\_by\\_protein/1280.html](http://viralzone.expasy.org/all_by_protein/1280.html)

## Evoluzione dell'infezione da HBV

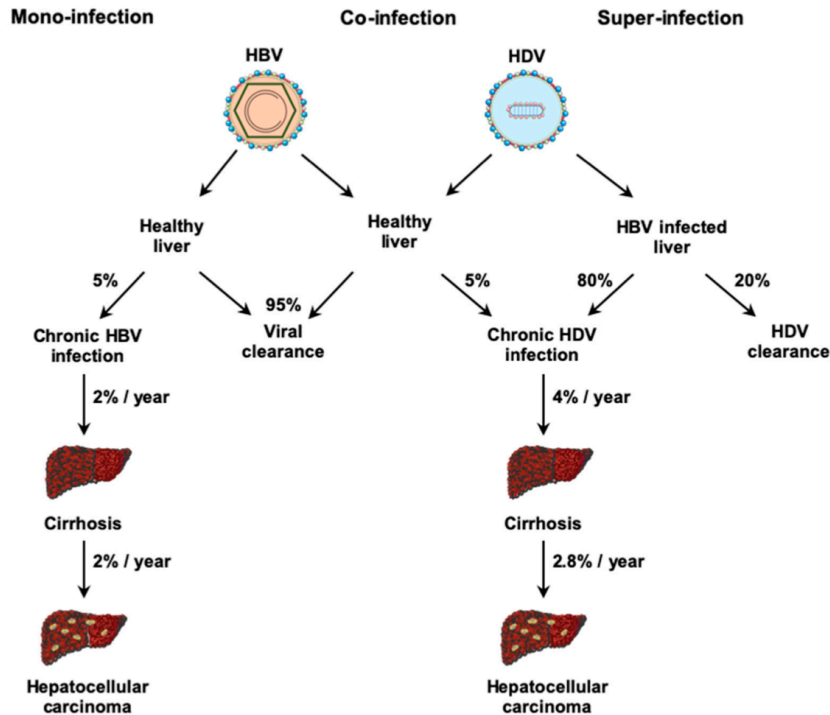
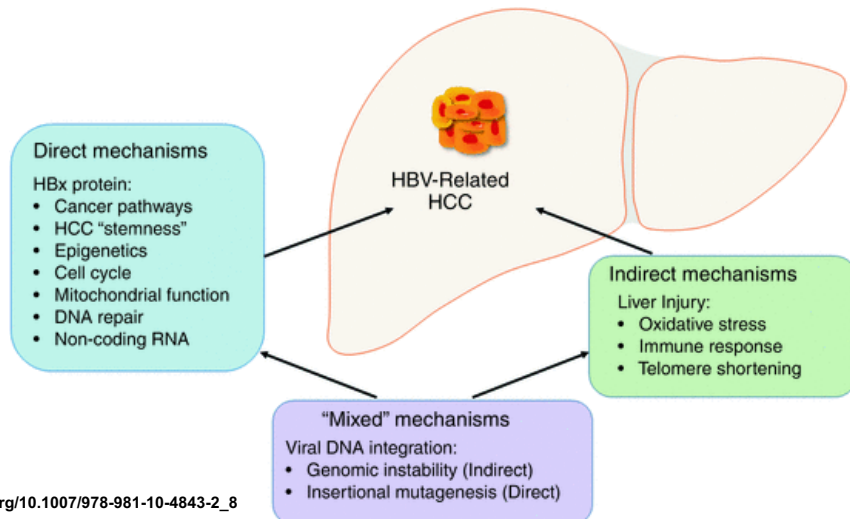


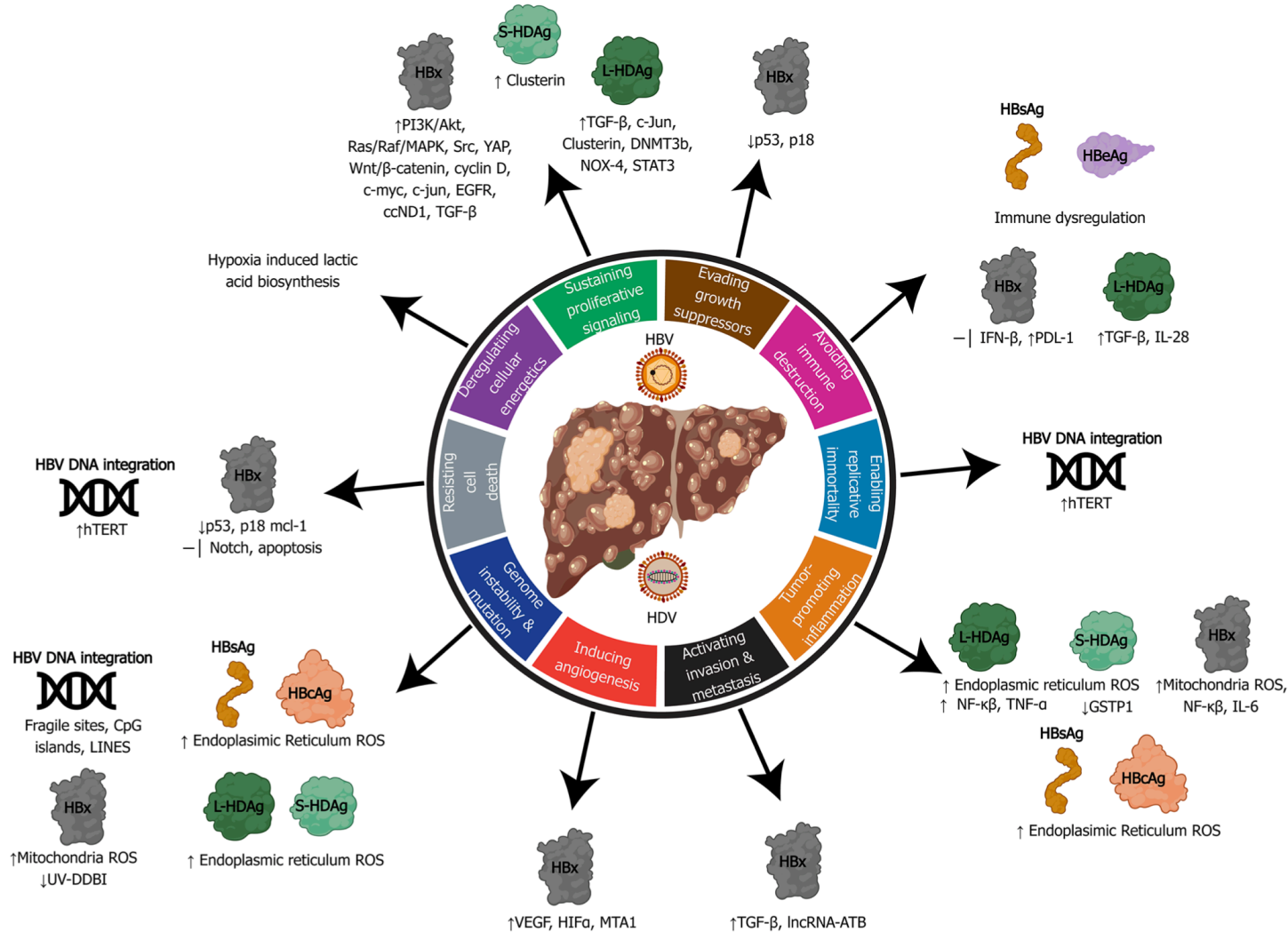
Figure 4. Natural history of HBV mono-infection and HDV co- and super-infection.



- 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.

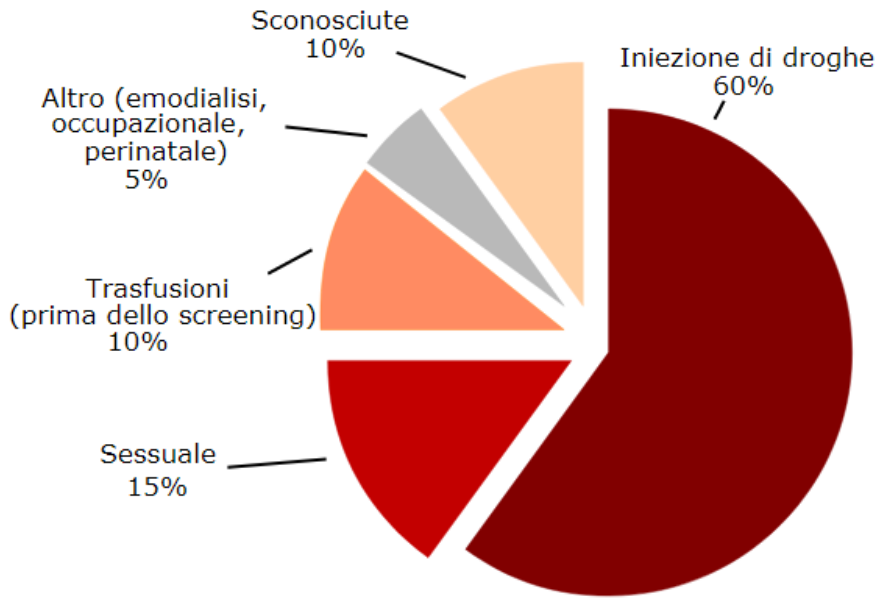


## Epatocarcinoma



HBx è in grado di influenzare profondamente la biologia della cellula infettata attraverso la modulazione di pathway di trasduzione di segnali proliferativi, antiproliferativi e metabolici

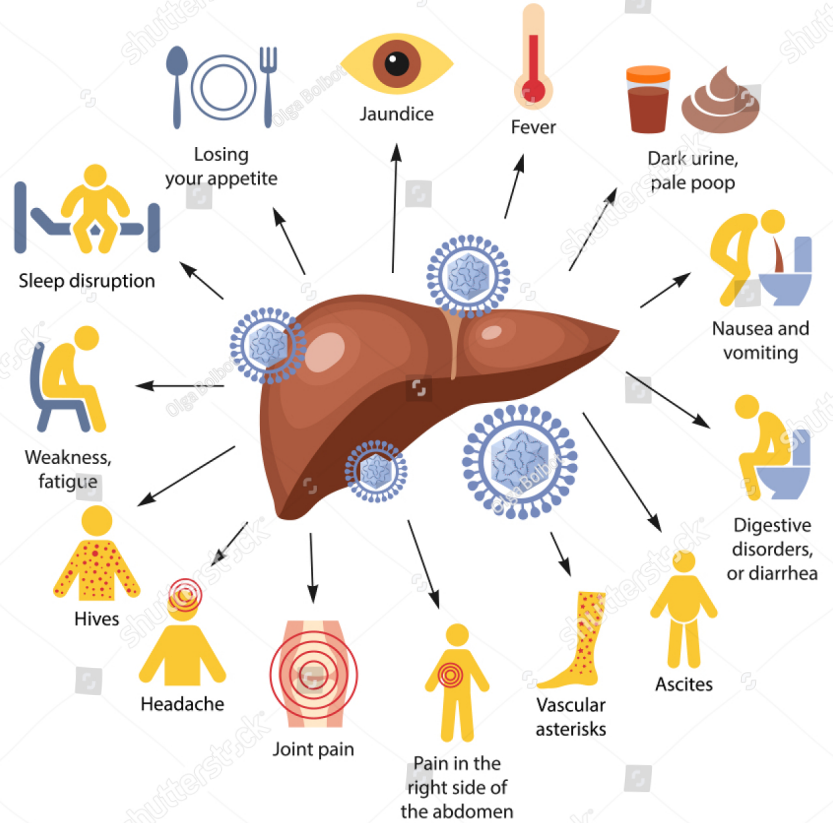
**Figure 4** Relating the hallmarks of cancer to the molecular mechanisms of hepatitis B virus and delta virus hepatocarcinogenesis. Hepatitis B virus can activate all ten hallmarks of cancer using viral proteins (HBx, HBsAg, HBeAg, HBcAg) and DNA integration. Hepatitis delta virus has been linked to four hallmarks, primarily through molecular mechanisms manipulated by the large and small hepatitis delta virus antigens (L-HDAg and S-HDAg). HBV: Hepatitis B virus; HDV: Hepatitis delta virus; ER: Endoplasmic reticulum; ROS: Reactive oxygen species.



(Figura 1.2.1) Trasmissione dell'epatite C secondo i dati del Centers for Disease Control and Prevention statunitense (2012)

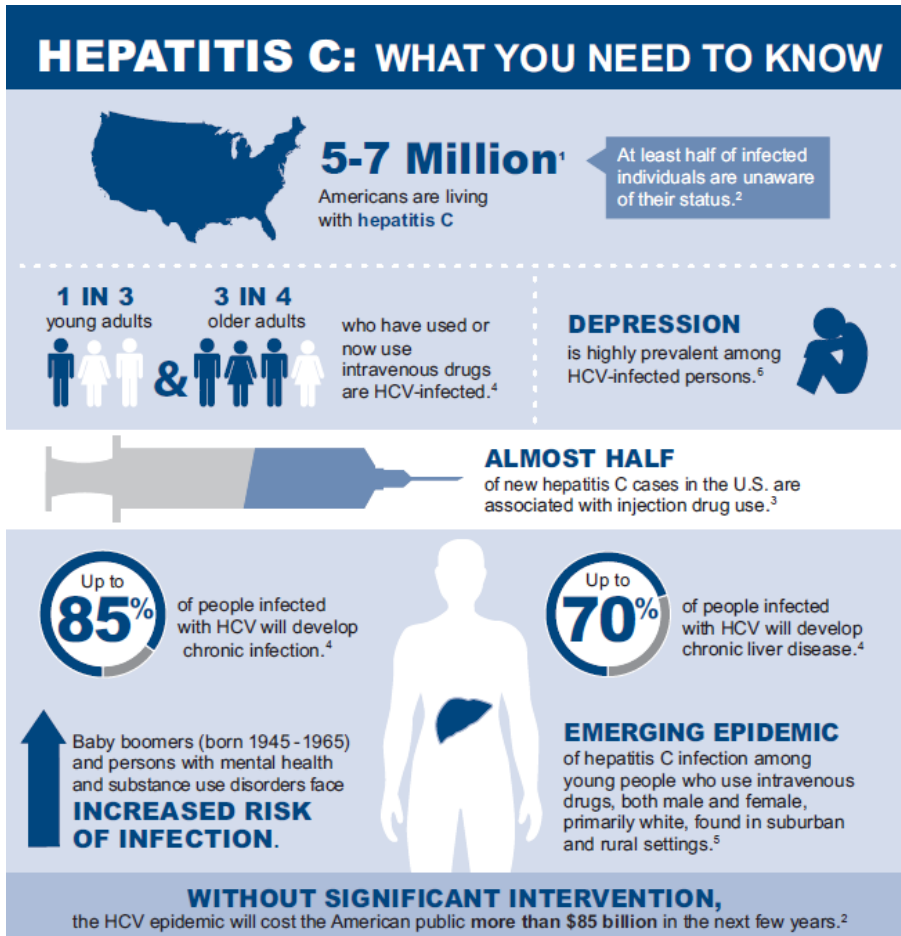
# HCV

## SYMPTOMS OF HEPATITIS C

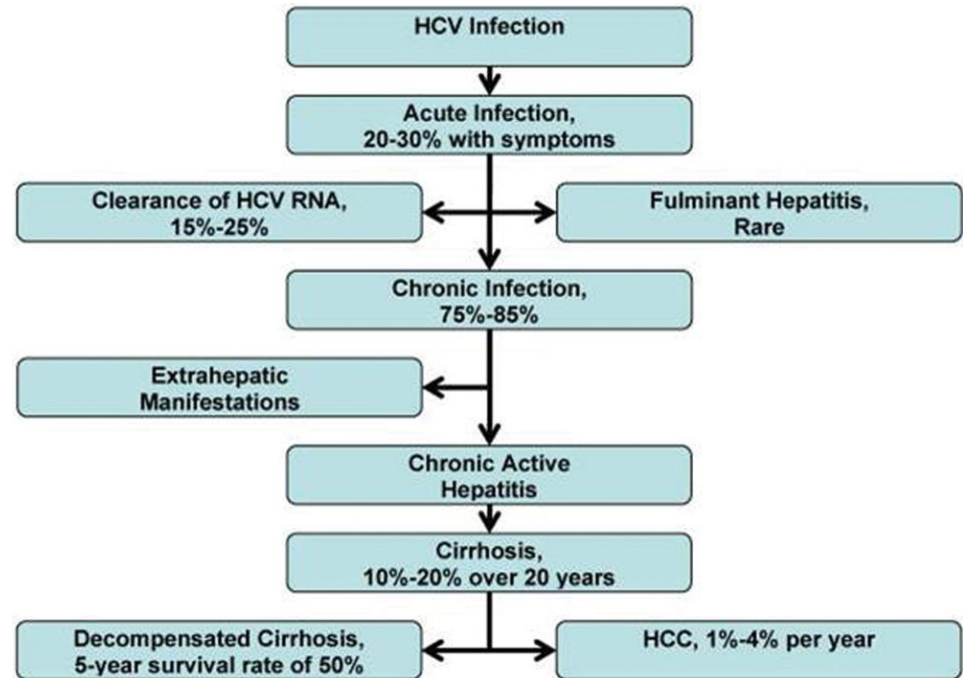


**70-80%**  
of people with hep C  
don't show any symptoms

# HCV



- ❖ A seconda degli studi, nel 15-25% 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 HCC nei cirrotici.
- ❖ Progressione della fibrosi è difficilmente prevedibile, dipendendo dall'interazione tra fattori ambientali, virali e legati all'ospite.

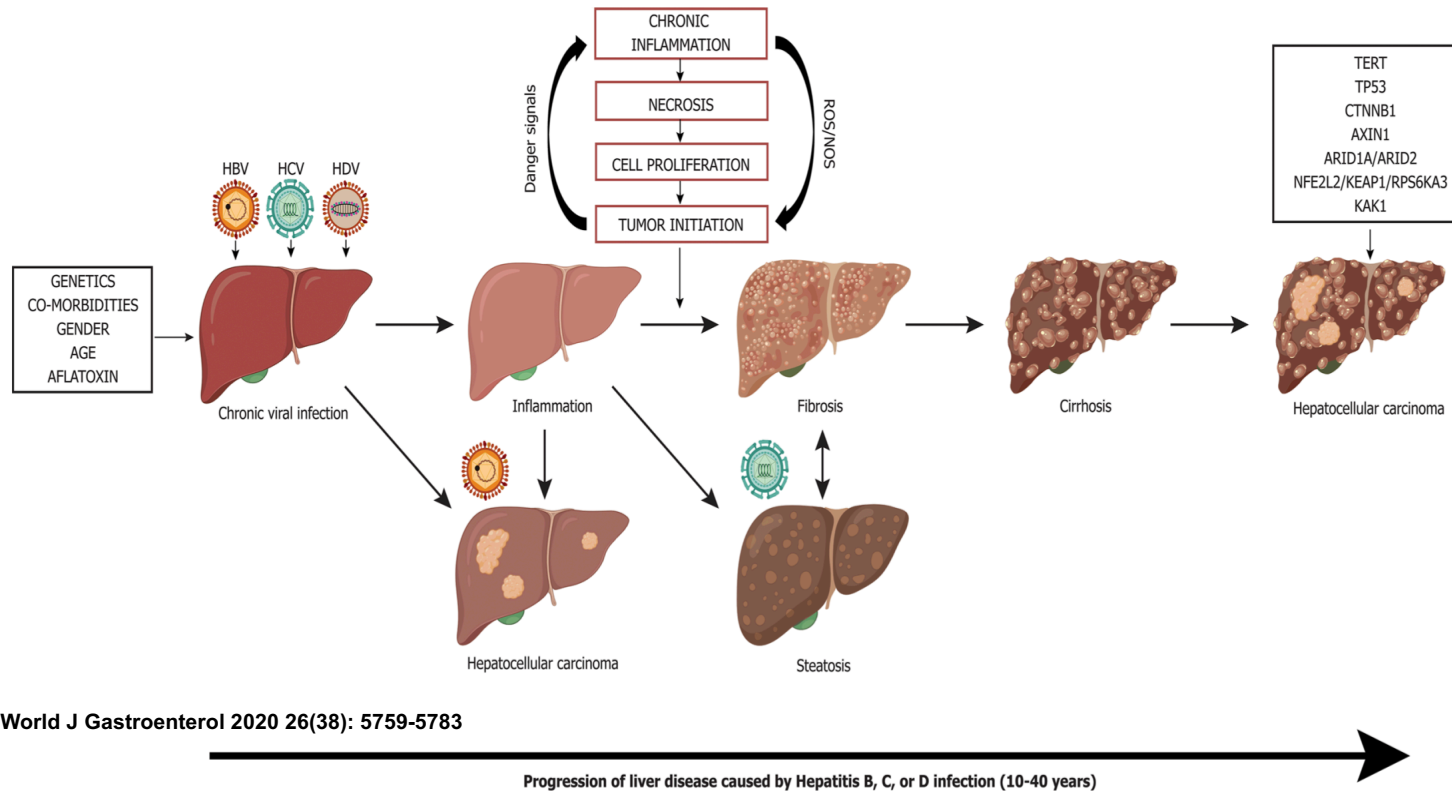


- Journal of Clinical and Translational Hepatology 2018;6(1):79-84  
DOI: [10.14218/JCTH.2017.00067](https://doi.org/10.14218/JCTH.2017.00067)
- Westbrook RH et al. J Hepatol 2014; 61: S58–S68.

# Evoluzione delle epatiti virali verso HCC

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

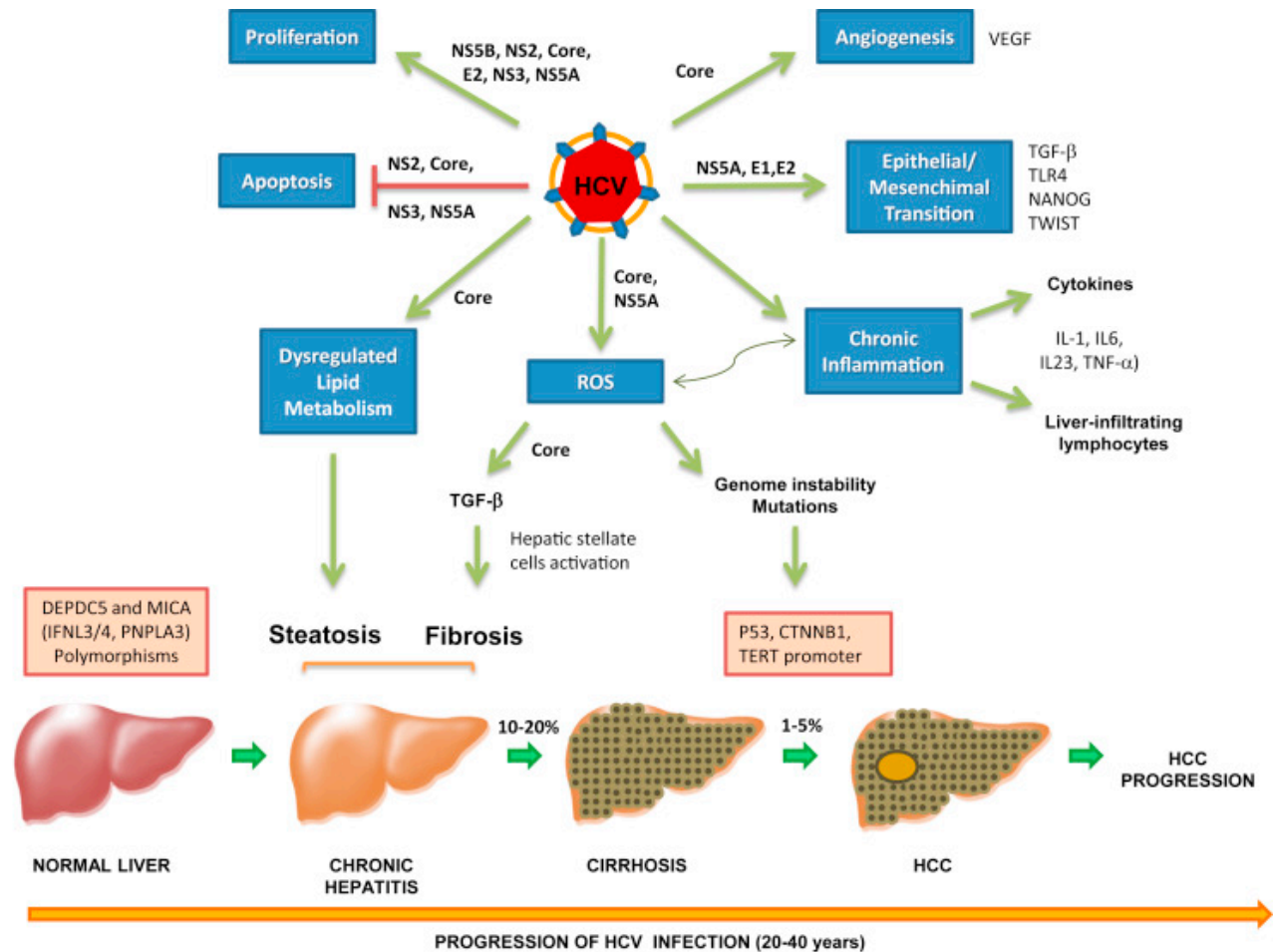
- ❖ **Maggior parte delle infezioni da HCV sono asintomatiche**
- ❖ **> 50% dei pz sviluppa epatite**
- ❖ **Infezione cronica -> Epatocarcinoma**



**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.

# Meccanismi di Cancerogenesi

- ❖ Epatocarcinogenesi è un processo multistep che può durare anni; comporta un accumulo progressivo di diverse alterazioni genetiche che portano alla trasformazione maligna.
- ❖ La trasformazione maligna degli epatociti avviene attraverso un aumento del turnover delle cellule epatiche, indotto da lesioni epatiche croniche e rigenerazione, nel contesto dell'infiammazione e dello stress ossidativo.
- ❖ Le proteine dell'HCV possono direttamente up-regolare le vie mitogeniche, bloccare la morte cellulare e indurre la produzione di ROS.
- ❖ HCV scatena un'infiammazione persistente con accumulo di linfociti infiltranti nel fegato e produzione di diverse citochine, che sono strettamente legate allo sviluppo dell'HCC.
- ❖ Infiammazione cronica =>> ROS, fonte di mutazioni genetiche. I ROS sono anche associati all'induzione del TGF- $\beta$ , che porta all'attivazione delle cellule stellate epatiche e alla fibrogenesi.
- ❖ TGF- $\beta$ , insieme a TLR4, gioca un ruolo importante nella transizione epiteliomesenchimale.
- ❖ HCV disregola il metabolismo lipidico dell'ospite, causando un accumulo di grasso nel fegato che in molti pazienti è associato all'HCC.
- ❖ HCV è anche in grado di indurre vie angiogeniche e metastatiche.
- ❖ Polimorfismi, principalmente nei geni DEP domain containing 5 (DEPDC5) e MHC class I polypeptide-related sequence A (MICA), hanno recentemente dimostrato di aumentare il rischio di sviluppare l'HCC.





# Virus del Sarcoma di Kaposi (HHV8)

## 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

## Kaposi Sarcoma

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



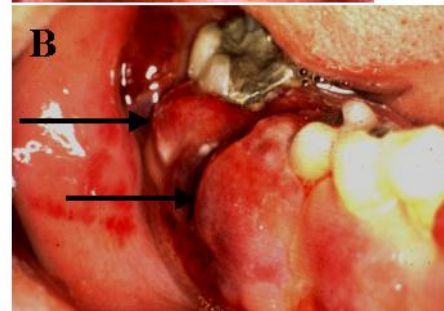
### Clinical

- 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

## Cancers in people living with HIV

### Risk factors

#### Immune Dysregulation

Low CD4 T-cell count  
Chronic immune activation  
T-cell exhaustion

#### Oncogenic viruses

EBV, KSHV, HPV, HBV, HCV

#### Smoking

Inflammation

#### Aging

Immune senescence



### Outcome disparities

#### Cancer-specific factors

Advanced stage at presentation  
Delayed diagnosis  
Other medical co-morbidities

#### Treatment related factors

Inadequate HIV treatment  
Inadequate supportive care  
Lack of access to clinical trials  
Less aggressive or no cancer treatment

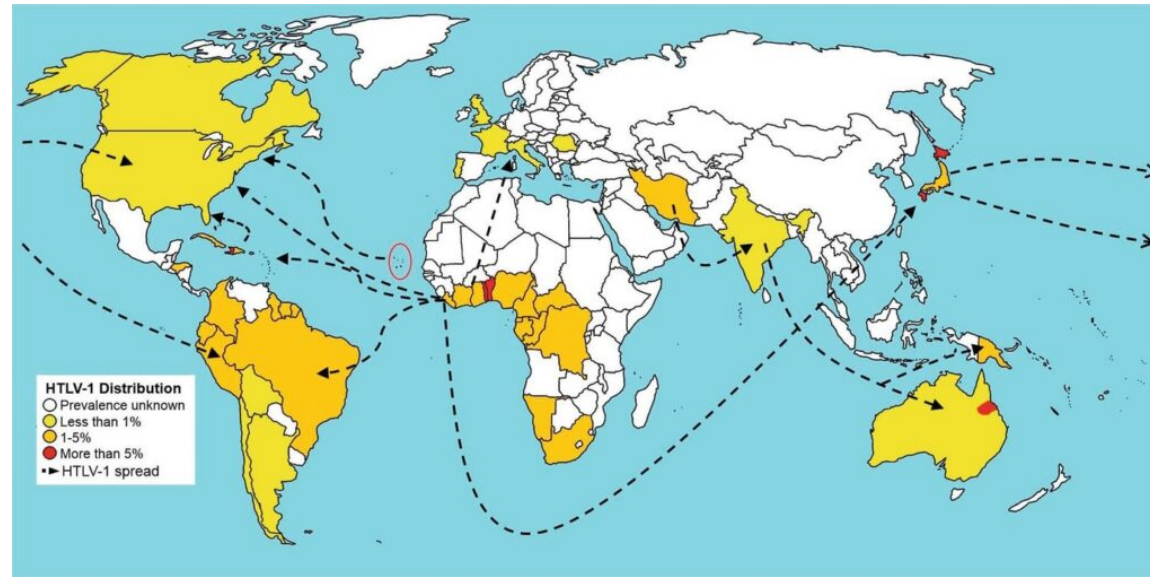
#### Health system factors

Co-ordination of HIV and cancer care  
Lack of multidisciplinary support  
Stigma

**The Changing Face of HIV-Associated Malignancies:  
Advances, Opportunities, and Future Directions**

# Human T-Leukemia Virus (HTLV)

## Virus Umani T-Linfotropici



- ❖ **HTLV-1** è stato il primo virus oncogeno umano ad essere scoperto nel 1980. E' in grado di provocare la Leucemia/Linfoma a cellule T dell'adulto (ATLL) e la Paraparesi Spastica Tropicale (HAM/TSP), un disordine infiammatorio che colpisce il midollo spinale causando rigidità e debolezza degli arti inferiori, dolore lombare, incontinenza e disfunzione erettile. Questo virus può causare anche altre patologie infiammatorie dell'occhio (uveiti), delle articolazioni (artriti), dei muscoli (miositi), dell'albero respiratorio (alveoliti e bronchiectasie), della pelle (dermatiti) e della tiroide (tiroiditi).
- ❖ **HTLV-2** ha un'omologia genetica di circa il 60% con HTLV-1 ed è stato isolato da forme atipiche di Leucemia a Cellule Capellute (Tricoleucemia), anche se ad oggi questa correlazione è messa in dubbio; sembra essere correlato anch'esso alla Paraparesi Spastica Tropicale, alla Micosi Fungoide e ad altre patologie infiammatorie.
- ❖ **HTLV-3 e HTLV-4** in passato rappresentavano rispettivamente HIV-1 e HIV-2 denominati Virus dell'Immunodeficienza Umana solo in seguito. Nel 2005 furono scoperte due nuove tipologie di HTLV in una regione del Camerun, nell'Africa centrale, e furono rinominati HTLV-3 e HTLV-4. Ancora oggi questo "problema tassonomico" crea delle incomprensioni tra i clinici. Servono tuttavia ulteriori studi per comprenderne l'eventuale patogenicità nell'uomo e la reale incidenza nel mondo.
- ❖ **HTLV-5** isolato per la prima volta da Vittorio Manzari e si sospetta sia associato a linfomi cutanei maligni a cellule T come la Micosi Fungoide e la Sindrome di Sézary.

# 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 <sup>a</sup> (%)	Proportion of all non-AIDS malignancies <sup>a</sup> (%)
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) <sup>a</sup>	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



# HTLV-1 (Virus della Leucemia umana a cellule T)

- **HTLV-1:** primo retrovirus umano ad essere stato documentato.
- **PREVALENZA:** Giappone, Caraibi, Centro e 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+, 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.**

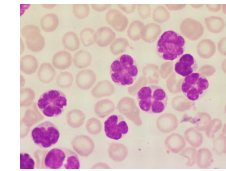
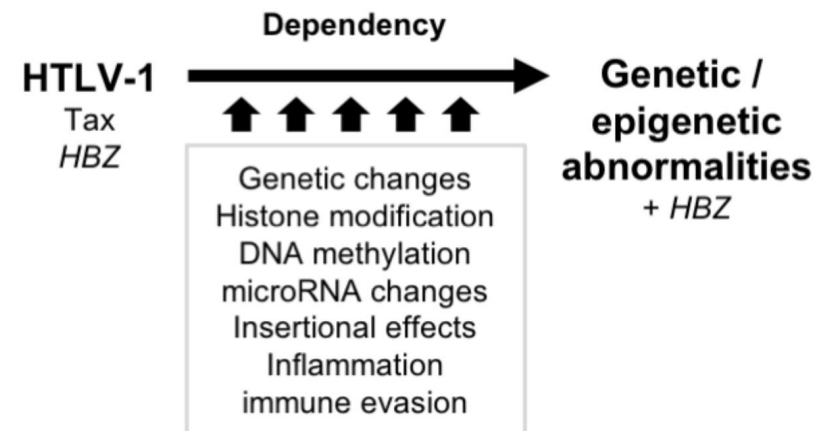
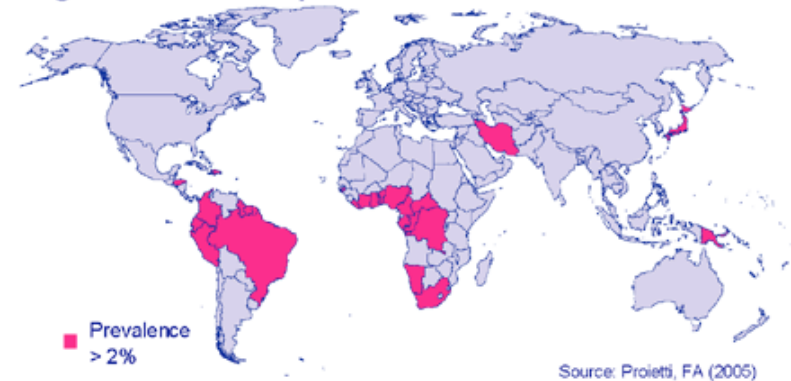
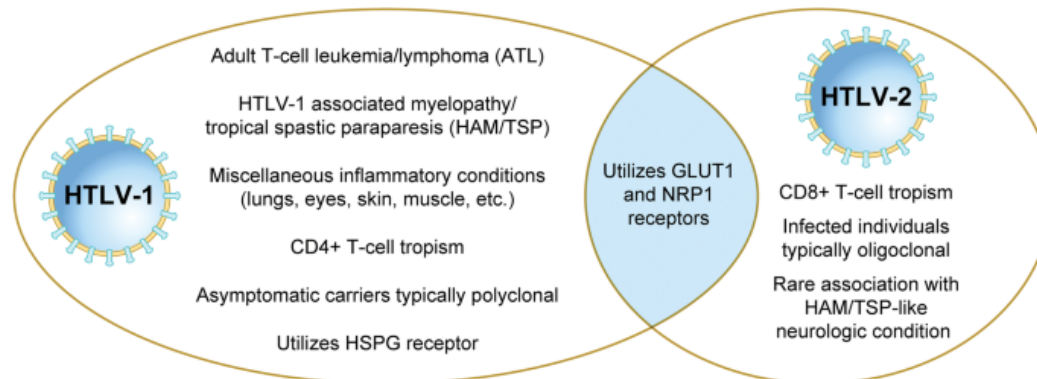


Figure 2.1: HTLV1 prevalence



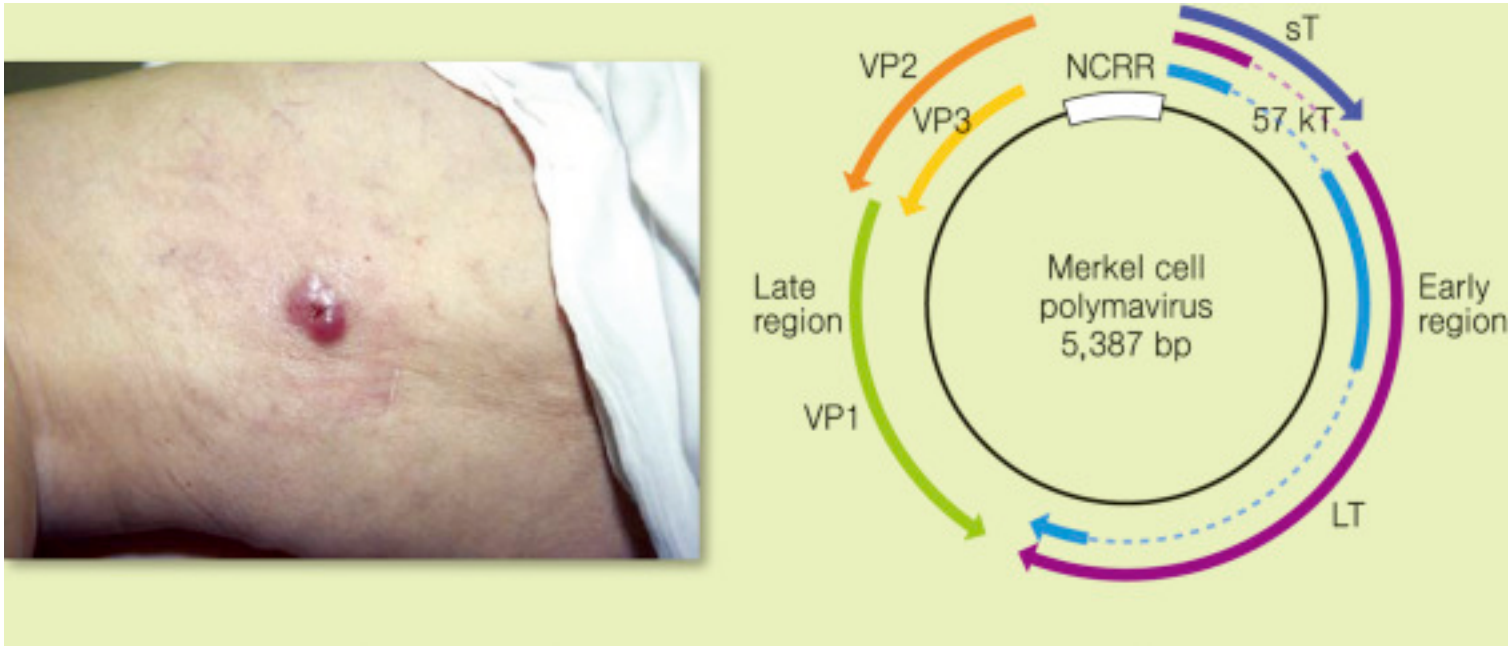
# HTLV-2

- ❖ HTLV-II viene trasmesso in modo simile a HTLV: il virus può essere trasmesso per trasfusione di prodotti ematici cellulari.
- ❖ **PREVALENZA:** HTLV-II invece appare endemico tra le popolazioni dei nativi Americani ed è prevalente tra coloro che fanno uso di droghe per via endovenosa in Europa e nel nord America.
- ❖ La coinfezione da HIV-1 e da Human T-cell Leukemia Virus type II (HTLV-II) si riscontra in circa il 5-10% dei tossicodipendenti (IDU) italiani.
- ❖ Forse associato a **tricoleucemia o leucemia a cellule capellute**.
- ❖ HTLV-II è certamente collegato a problemi polmonari e neurologici, artriti, asma e dermatiti.



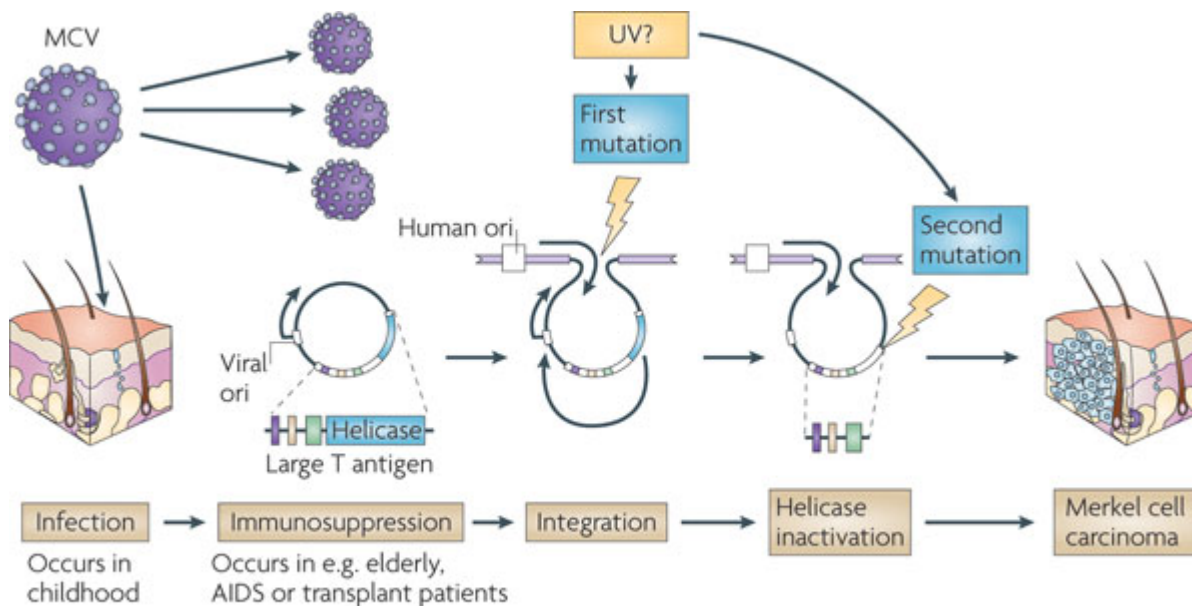
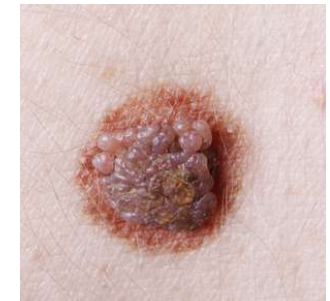


# Merkel cell polyomavirus (MCV)



# 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.**

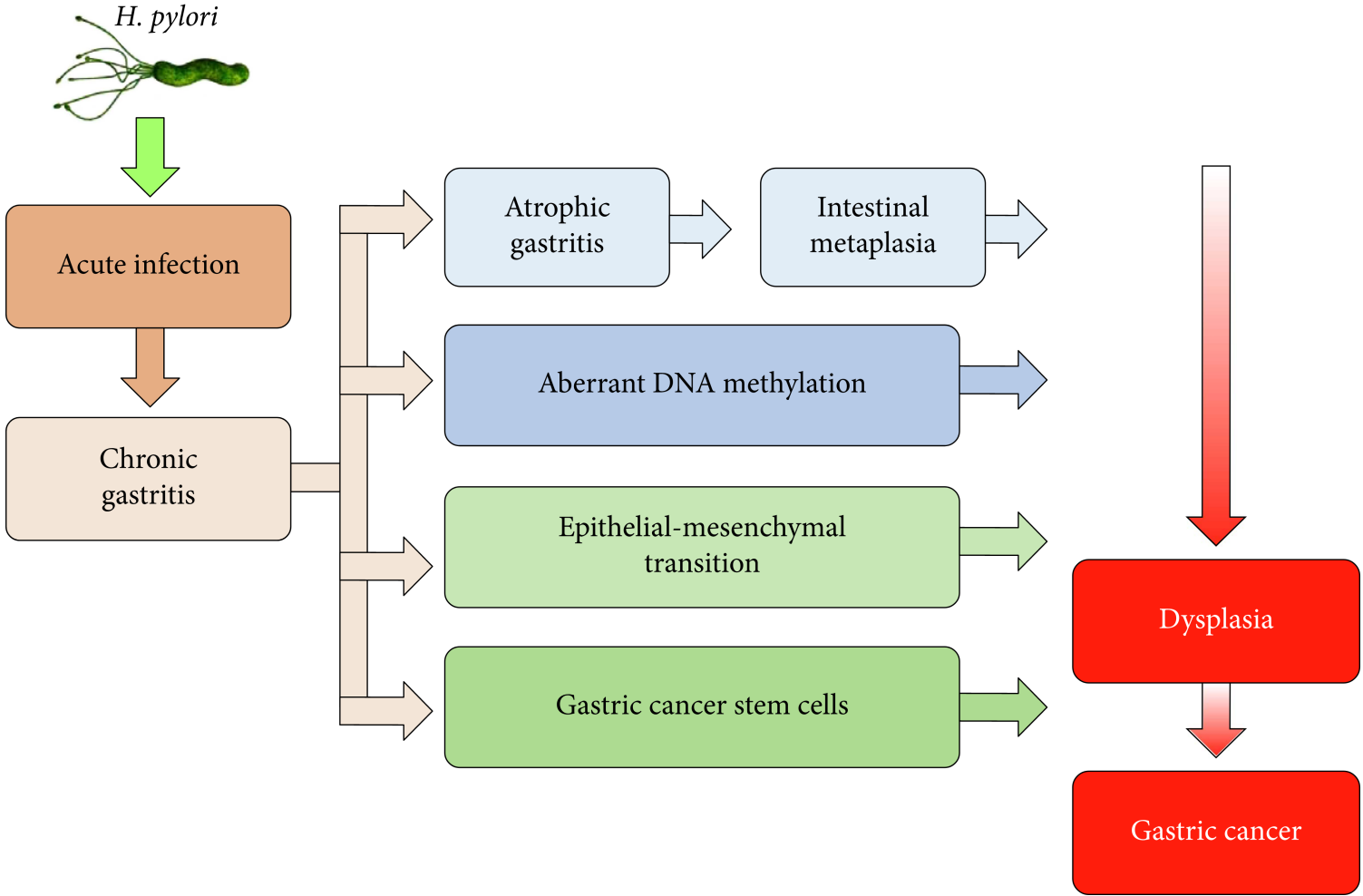


## Human Cancer Viruses

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
<b>Merkel cell polyomavirus</b>	<b>NA</b>	<b>Merkel cell</b>
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)

# Helicobacter pylori



❖ **Batterio microaerofilo GRAM Negativo**

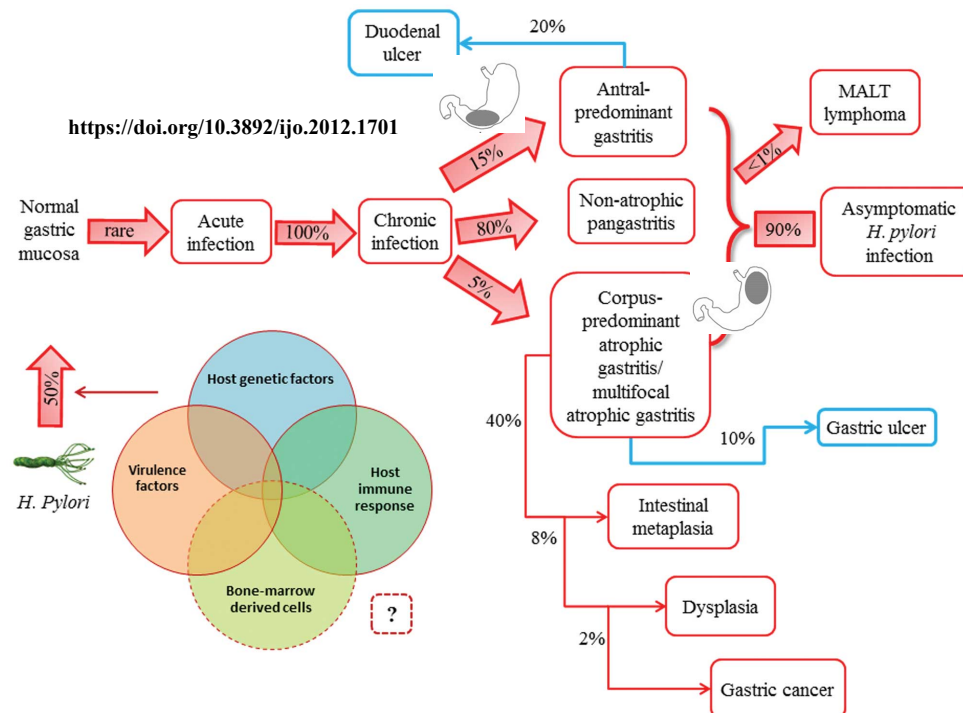
❖ **Causa gastrite cronica**

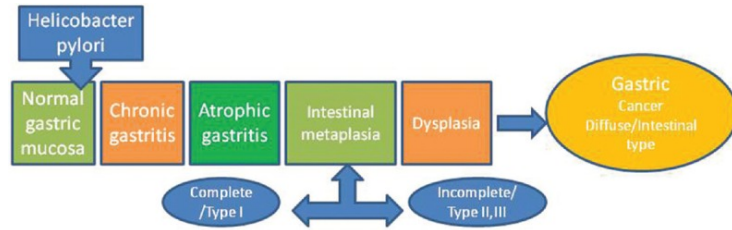
❖ **Presente nel 95-100% dei pazienti con ulcera duodenale e nel 75-85% di quelli con ulcera gastrica (ma anche in una sostanziale proporzione, 30-60%, di soggetti sani)**

❖ **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.**

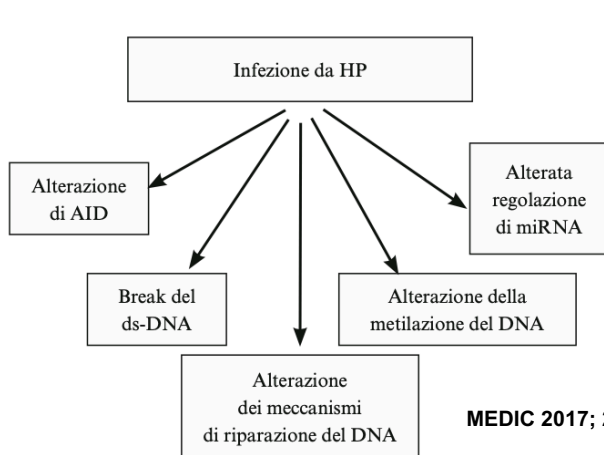
# Helicobacter pylori



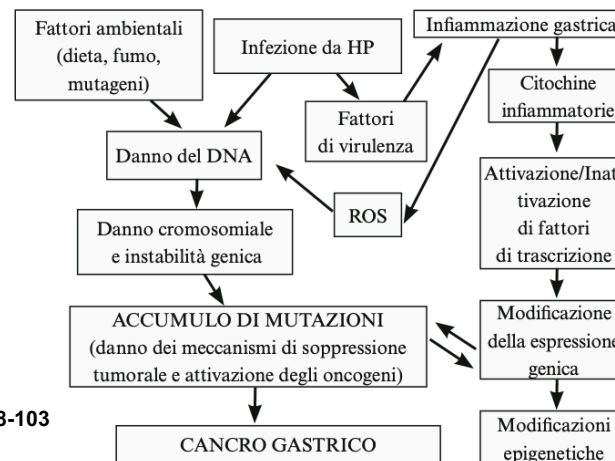


- Infezione da HP => **gastrite cronica non-atrofica in tutti i pazienti infetti**
- Fattori ambientali + fattori legati all'ospite => **evoluzione in gastrite atrofica con metaplasia intestinale.**
- **Primo sito di colonizzazione della mucosa gastrica in corso di infezione da HP: antro**
- **Coinvolgimento della mucosa aumenta gradualmente => gastrite a livello del corpo gastrico. L'interessamento della piccola curvatura del corpo avviene più rapidamente rispetto a quello della grande curvatura, maggiormente estesa, e determina un pattern istologico di atrofia pseudopilorica.**
- **Atrofia gastrica costituisce il precursore del tumore gastrico.**
- **In un sottogruppo di pazienti:**

**Metaplasia intestinale => displasia => adenocarcinoma**



MEDIC 2017; 25(1): 98-103



- **Instabilità genetica da:**
  - **Inflammatione acuta e cronica da HP**
  - **Interazione diretta batterio/ospite**
  - **Interazioni con fattori esogeni favorenti la produzione locale di carcinogeni**
- **HP può causare direttamente instabilità genetica:**
  - **Metilazione della E-caderina, oncosoppressore**
  - **Stimolazione della activation-induced citidina-deamidasi (AID)**
  - **induzione di rotture dsDNA**
  - **Degolazione microRNA**
- **Infezione da parte di ceppi più virulenti di HP costituisce un ulteriore aumento del rischio neoplastico.**
- **Tumore gastrico = inflammation-associated cancer, favorito da una inflammatione cronica, di lunga durata della mucosa e caratterizzato da un aspetto istologico di inflammatione acuta su cronica**

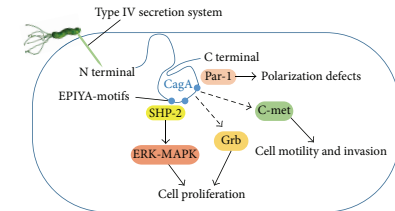


FIGURE 1: CagA and major functions. CagA is delivered into gastric epithelial cells via bacterial type IV secretion system. CagA interacts with many signaling molecules that are important for the regulation of cell proliferation, polarity, and motility.

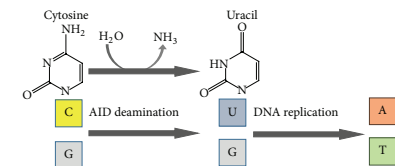
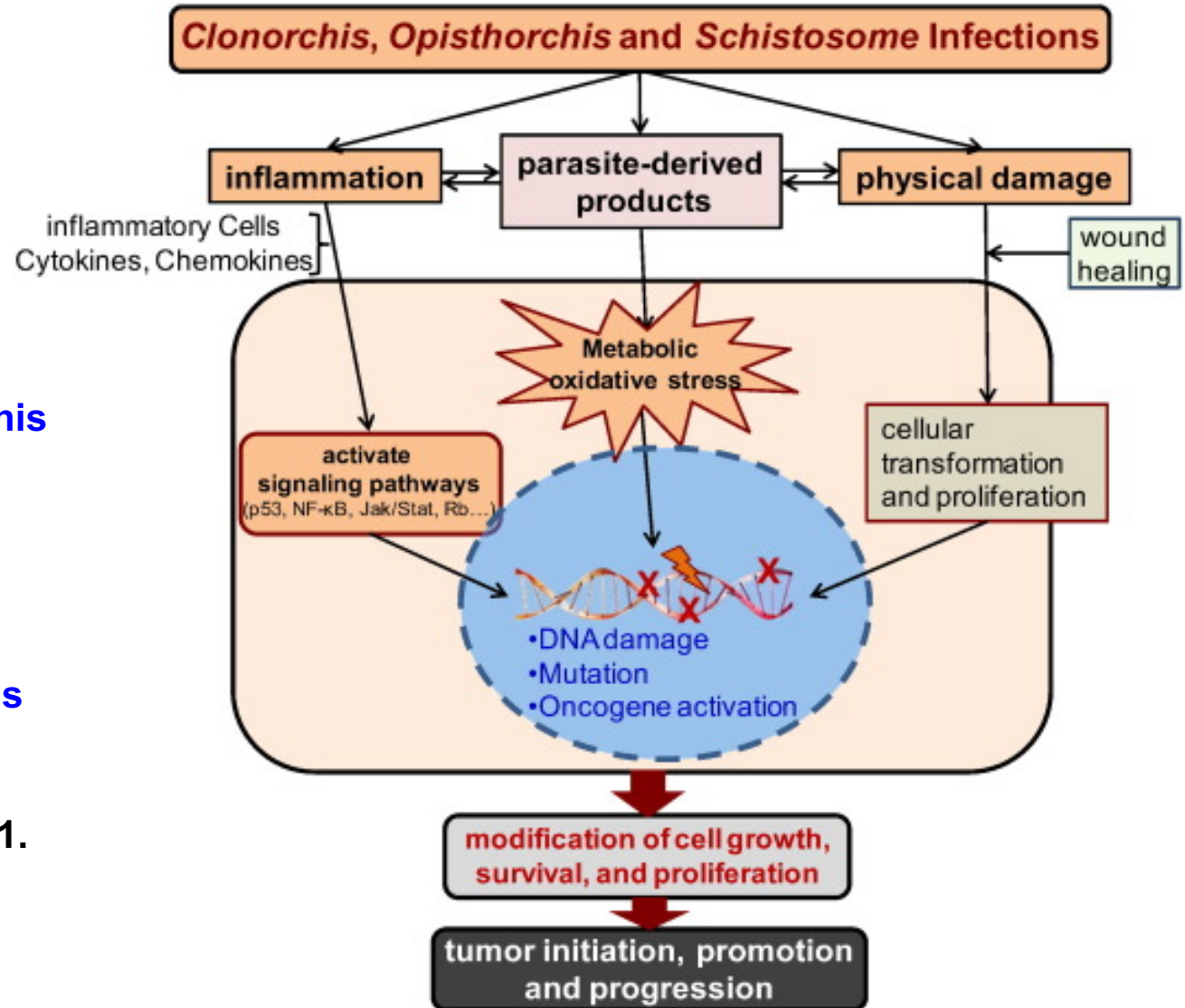


FIGURE 2: Activation-induced cytidine deaminase (AID) as the DNA/RNA editing enzyme. AID is induced by *H. pylori* infection and promotes the accumulation of various mutations.



# Macroparassiti

- ❖ Infestazioni da **Elminti Schistosomi, Opisthorchis viverrini e Clonorchis sinensis** sono potenzialmente cancerogene.
- ❖ **Strongyloides stercoralis** può essere un cofattore rilevante nei linfomi a cellule T legati all'HTLV-1.



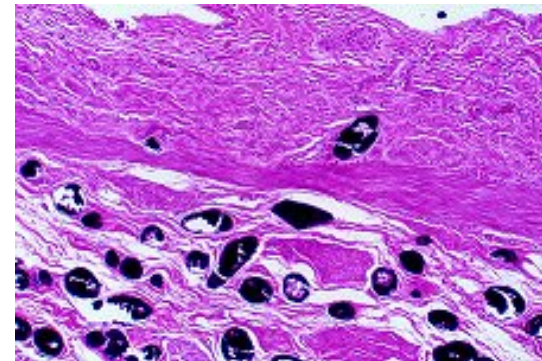
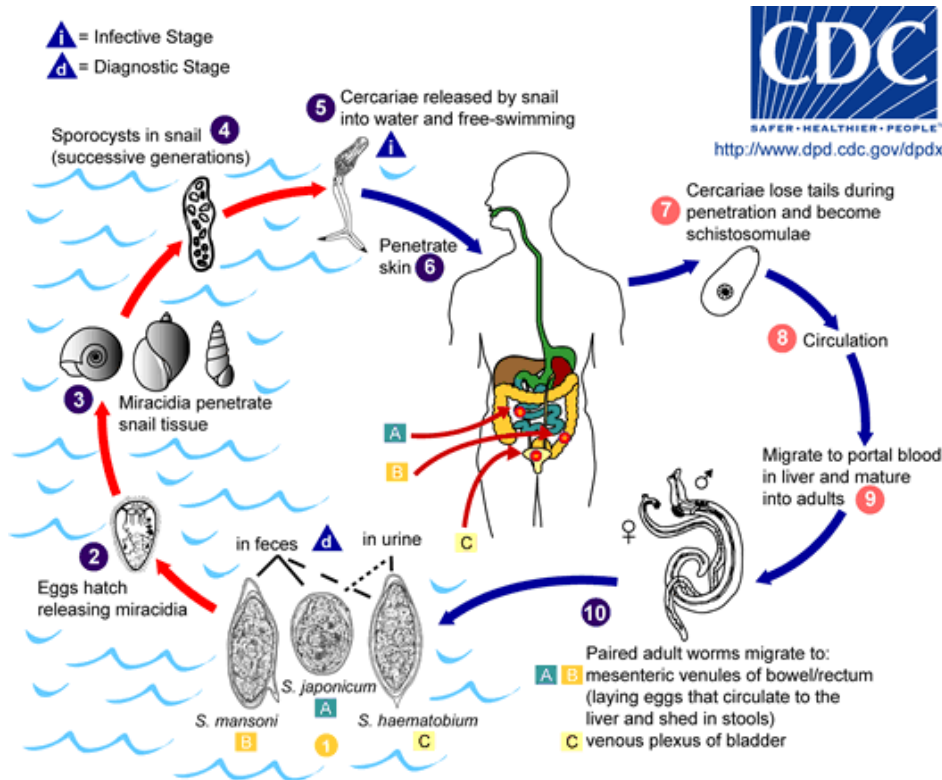
# Cancerogenesi da Schistosoma

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

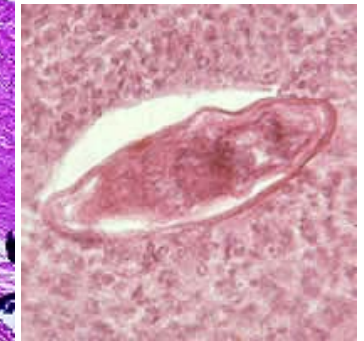


[ehp.niehs.nih.gov/docs/ 2004/112-2/](http://ehp.niehs.nih.gov/docs/2004/112-2/)

**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**



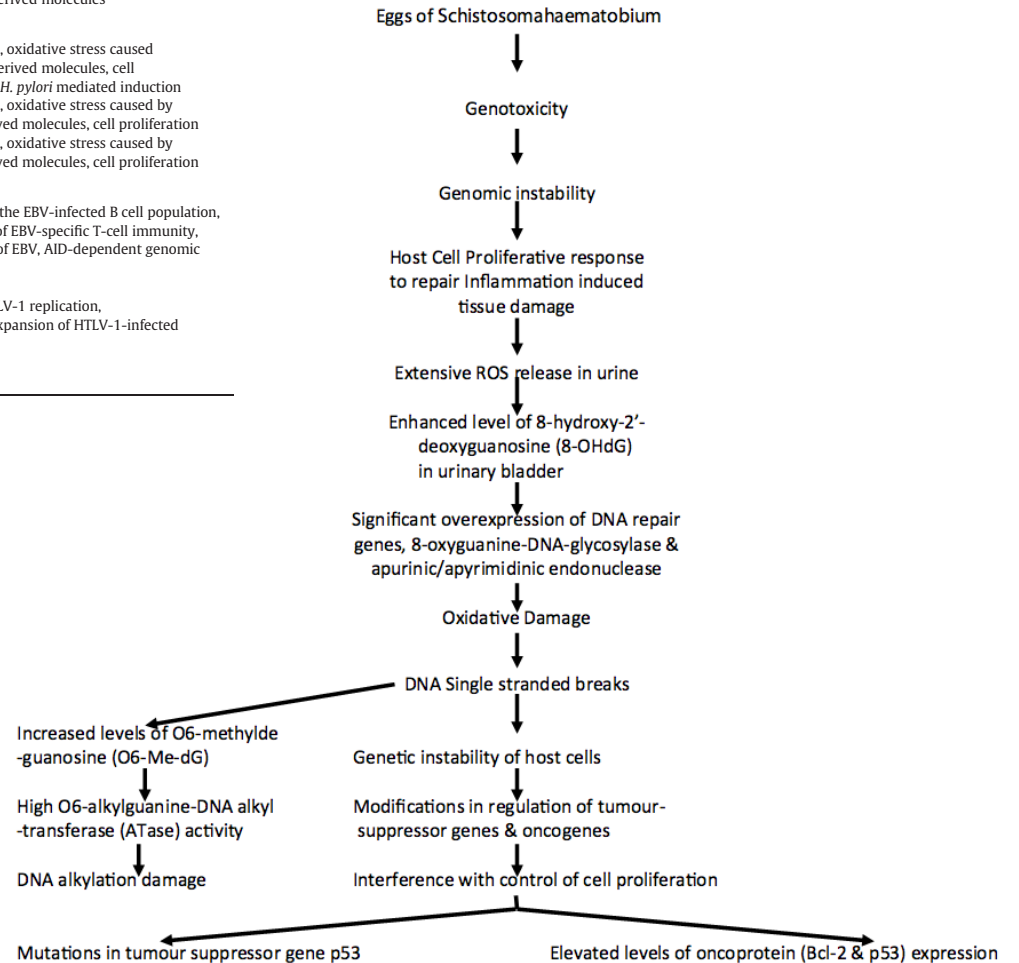
**S sp. nel fegato**

**Table 1**  
Parasitic pathogens and infection-associated malignancy.

Parasitic pathogens	Disease	Endemic areas	Associated cancer	Proposed mechanism of carcinogenesis
<i>Blood flukes</i>				
<i>Schistosoma haematobium</i>	Schistosomiasis	sub-Saharan Africa	Urinary bladder cancer, adenocarcinoma, squamous cell carcinoma	Inflammation, oxidative stress caused by parasite-derived molecules
<i>Schistosoma japonicum</i>	Schistosomiasis	sub-Saharan Africa	Colorectal cancer, rectal cancer, squamous cell carcinoma, membranous nephropathy, metastatic lung cancer	Inflammation, oxidative stress caused by parasite-derived molecules
<i>Schistosoma mansoni</i>	Schistosomiasis	sub-Saharan Africa	Adenocarcinoma, colorectal cancer, hepatocellular carcinoma	Inflammation, oxidative stress caused by parasite-derived molecules
<i>Liver flukes</i>				
<i>Opisthorchis viverrini</i>	Opisthorchiasis	Southeast Asia	Cholangiocarcinoma	Inflammation, oxidative stress caused by parasite-derived molecules, cell proliferation, <i>H. pylori</i> mediated induction
<i>Clonorchis sinensis</i>	Clonorchiasis	China, Korea, northern Vietnam	Cholangiocarcinoma	Inflammation, oxidative stress caused by parasite-derived molecules, cell proliferation
<i>Opisthorchis felineus</i>	Opisthorchiasis	Europe and Russia	Cholangiocarcinoma	Inflammation, oxidative stress caused by parasite-derived molecules, cell proliferation
<i>Plasmodia species</i>				
<i>Plasmodium falciparum</i>	Malaria	sub-Saharan Africa, Southeast Asia	Burkitt lymphoma ( <i>indirect carcinogenicity</i> )	Expansion of the EBV-infected B cell population, Suppression of EBV-specific T-cell immunity, Reactivation of EBV, AID-dependent genomic translocation
<i>Plasmodium vivax</i>				
<i>Plasmodium ovale</i>				
<i>Plasmodium malariae</i>				
<i>Plasmodium knowlesi</i>				
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Strongyloidiasis	sub-Saharan Africa, South and Central America, Southeast Asia	HTLV-1 induced lymphomas/leukemias ( <i>indirect carcinogenicity</i> ) Colon adenocarcinoma	Stimulate HTLV-1 replication, Oligoclonal expansion of HTLV-1-infected lymphocytes
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Chagas' disease	South and Central America	Gastrointestinal cancer, Uterine leiomyoma	Unknown

- ❖ **Inflammation cronica**
- ❖ **Generazione ROS**
- ❖ **Generazione Nitrosamine**

## Cancerogenesi da Macroparassiti



**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.

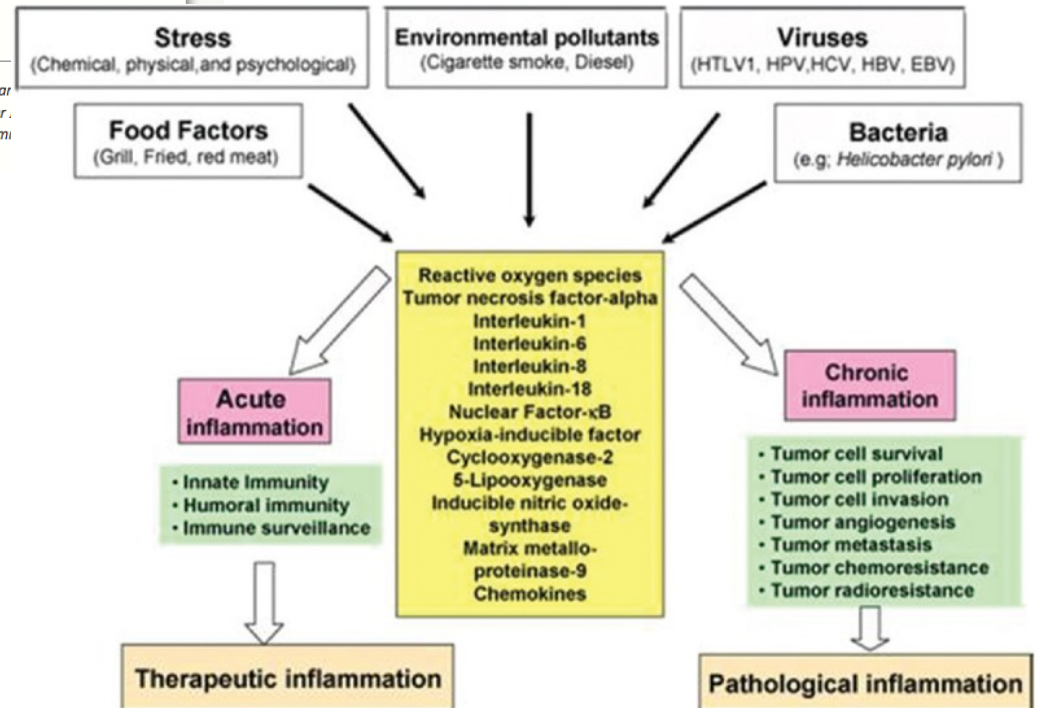
Many studies have investigated whether anti-inflammatory medications, such as aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs, reduce the risk of cancer. However, a clear answer is not yet available. For more information, see [Aspirin to Reduce Cancer Risk](#).

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)

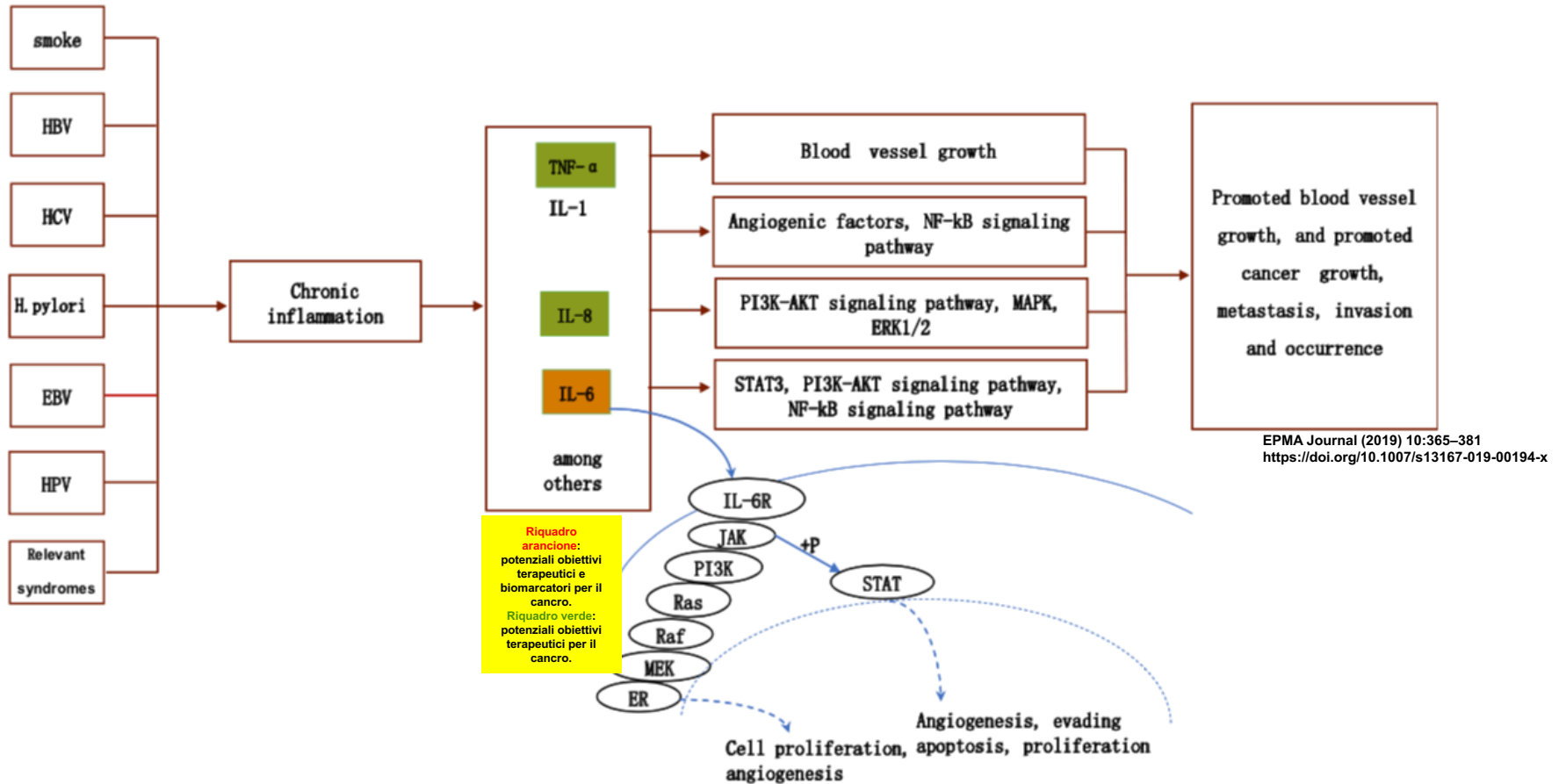


# Inflammation & Cancro

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



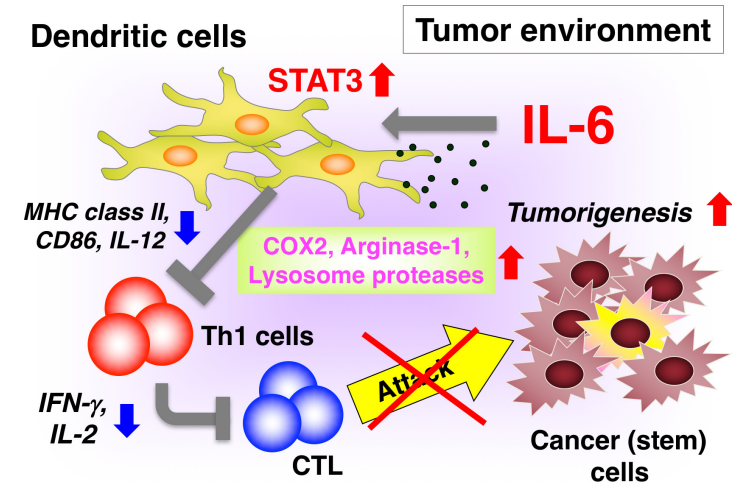
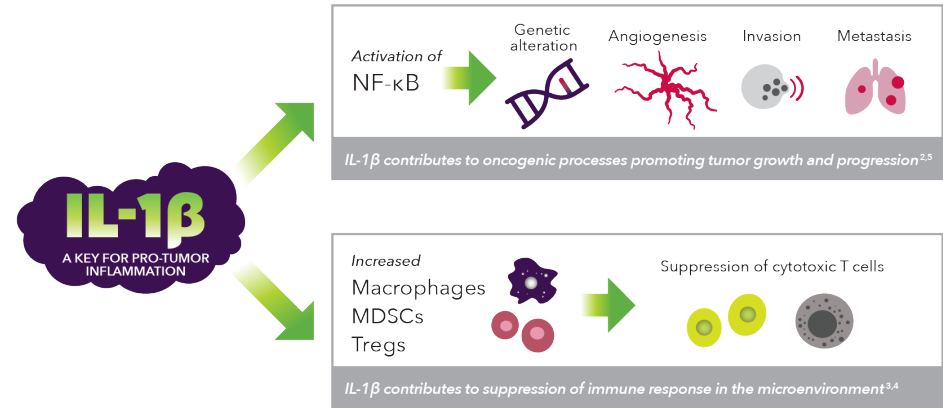
# Inflammation & Cancer



- Esiste una forte relazione tra tumore e infiammazione,.
- **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.

# Infiammazione – Fumo – Cancro polmonare

- Fumo causa un'inflammatione 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.
- Infiammazione 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'infiammazione cronica della BPCO => danno al DNA => rischio di carcinogenesi
- Fumo gioca un ruolo importante nel cancro ai polmoni e nella BPCO: può causare infiammazione 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

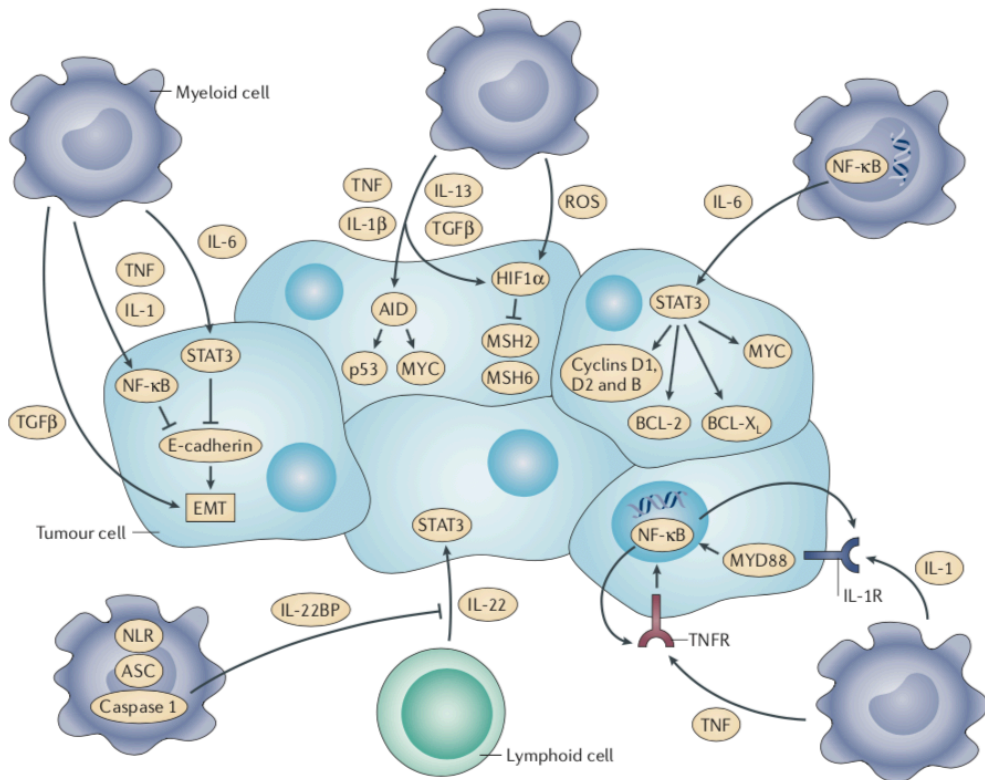


Cancer Science, Volume: 108, Issue: 10, Pages: 1947-1952, First published: 27 July 2017, DOI: (10.1111/cas.13332)

## References:

1. Carmi Y, Doton 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. Grivnenkov SI, Greten FR, Karin M. *Cell.* 2010;140(6):883-899.

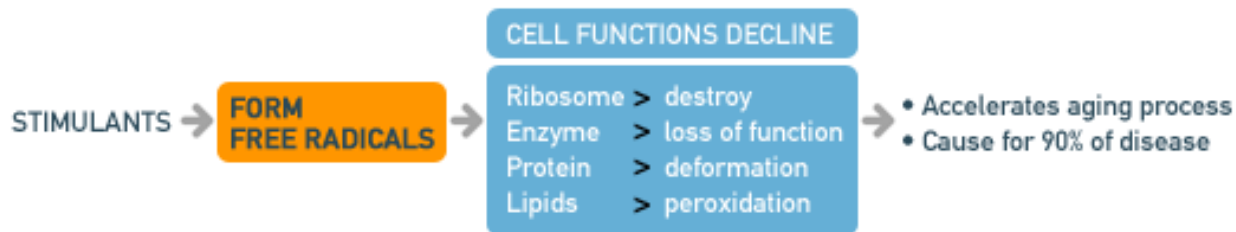
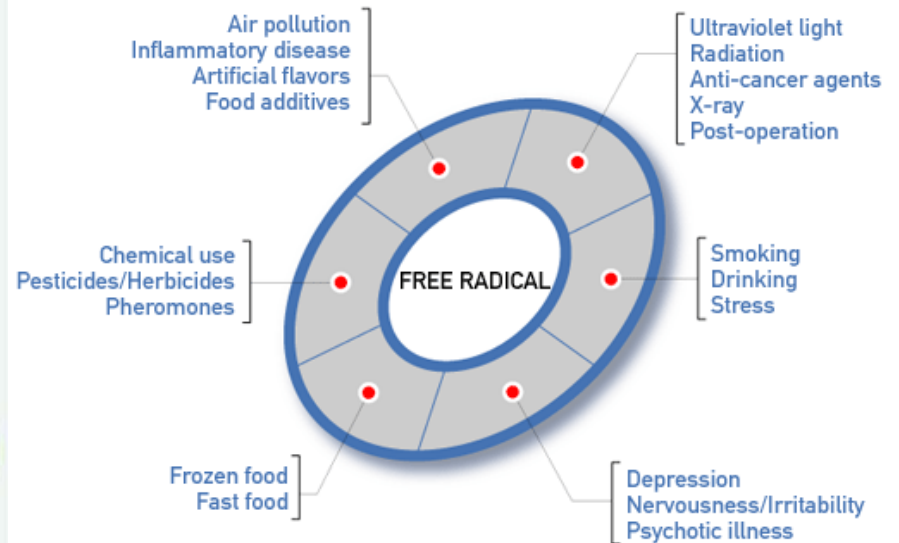
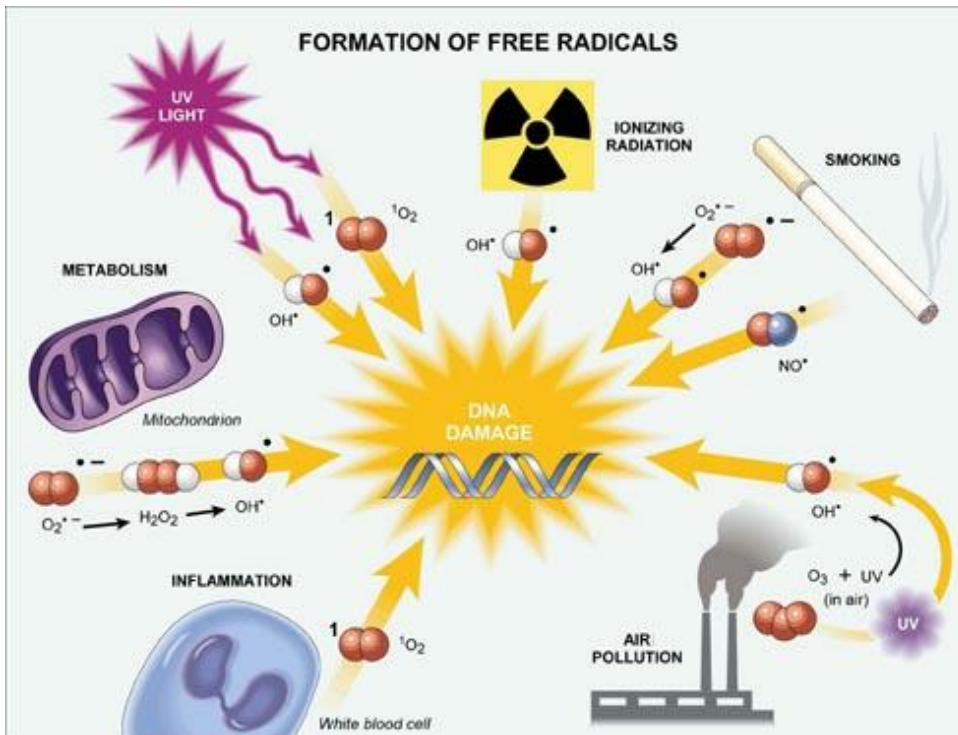
## Inflammation & Cancer



ASC, apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD; HIF1 $\alpha$ , hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ ; IL-1R, IL-1 receptor; MYD88, myeloid differentiation primary response 88; NLR, NOD-like receptor; ROS, reactive oxygen species; TGF $\beta$ , transforming growth factor- $\beta$ ; 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- $\kappa$ B nelle cellule tumorali => soppressione dell'apoptosi e alla promozione della progressione del ciclo cellulare.**
- **Instabilità genomica: Citochine =>**
  - **Citidina deaminasi indotta dall'attivazione (AID):** 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- $\kappa$ B => transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) mediante la downregolazione dell'espressione dei marcatori di differenziazione epiteliale.**

# Cancerogenesi & Radicali liberi



# Infiammazione e cancro polmonare: mAb anti-IL-1 beta riduce incidenza/mortalità

- ❖ Un risultato secondario nell'ambito di un ampio studio clinico nei pazienti affetti da aterosclerosi ha dimostrato che la riduzione dell'infiammazione sistemica ottenuta con un farmaco inibitore dell'interleuchina-1beta ha significativamente ridotto l'incidenza del cancro polmonare, nonché la mortalità totale da cancro polmonare. Il farmaco canakinumab è già commercializzato per il trattamento di rare malattie autoimmuni.
- ❖ Lo studio *Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study* (CANTOS) sta suscitando notevole scalpore, dopo che i risultati dello studio sono stati presentati al Congresso Europeo di Cardiologia (ESC) 2017 e sono stati contemporaneamente pubblicati sul *New England Journal of Medicine* (1).
- ❖ Dopo un *follow-up* mediano di 3,7 anni, si è verificata una riduzione del 67% dell'incidenza del tumore polmonare (P = .00008) e una riduzione del rischio, dose dipendente, della mortalità da cancro, che ha raggiunto il 51% con la dose più elevata del farmaco (P = .0009).

Zhang and Veeramachaneni *Biomarker Research* (2022) 10:5  
<https://doi.org/10.1186/s40364-021-00341-5>

Biomarker Research

REVIEW

Open Access

## Targeting interleukin-1 $\beta$ and inflammation in lung cancer



Jun Zhang<sup>1\*</sup> and Nirmal Veeramachaneni<sup>2</sup>

### Abstract

Inflammation is a process that protects organs against various potentially harmful stimuli and enables repair. Dysregulated inflammation, however, damages tissues and leads to disease, including cancer. Cancer-related inflammation is characterized by cytokine production, leukocyte infiltration, angiogenesis, and tissue remodeling—all critical processes in modulating the tumor microenvironment (TME). The TME is known to play a key role in tumor progression, and targeting its immune component to achieve a better anti-tumor response is the basis of immunotherapy. Despite the critical role cytokines play in the TME and tumor progression, there is currently only one therapy approved by the FDA that directly involves cytokine signaling: human recombinant interleukin-2 protein, aldesleukin. The recent Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS) trial evaluated the use of anti-interleukin-1 $\beta$  therapy in atherosclerotic disease; however, it also revealed interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) blockade with canakinumab led to a significantly lower incidence of lung cancer. This has opened a promising new avenue for lung cancer therapy, and strategies using anti-IL-1 $\beta$  therapy alone or in combination with chemotherapy and/or immune checkpoint blockade are currently being evaluated in several clinical trials.

**Keywords:** Interleukin-1 beta, Lung cancer, Inflammation, Tumor microenvironment, Immunotherapy

- Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. *Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease*. *N Engl J Med* 217.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, et al; CANTOS Trial Group. *Effect of interleukin-1 $\beta$  inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Lancet* 2017.



## Common anti-inflammatory drug could boost cancer immunotherapy

- ❖ I farmaci anti-infiammatori ampiamente utilizzati rendono i tumori nei topi più reattivi ai trattamenti che sfruttano il potere del sistema immunitario del corpo per affrontare il cancro
- ❖ Immunoterapia basata su **checkpoint inhibitors** sembra funzionare meglio e più velocemente nei topi se combinato con farmaci anti-infiammatori.
- ❖ Quando i ricercatori hanno trattato i tumori che crescono nei topi usando un inibitore del checkpoint, meno del 30% dei topi ha risposto al trattamento.
- ❖ Quando ai topi sono stati dati gli inibitori del checkpoint insieme a un comune antinfiammatorio (celecoxib, Celebrex), fino al 70% dei topi ha risposto al trattamento combinato e molti hanno avuto i loro tumori completamente sradicati.
- ❖ Il celecoxib prende di mira una proteina chiamata COX-2, che aiuta le cellule tumorali a sfuggire al sistema immunitario e a crescere in modo aggressivo. Tagliando la via di fuga del cancro, il farmaco può aiutare a rendere gli inibitori del checkpoint più efficaci.
- ❖ Risultati simili sono stati raggiunti anche quando si combinano gli inibitori del checkpoint con farmaci antinfiammatori steroidei - una scoperta sorprendente, poiché gli steroidi sono ampiamente considerati per sopprimere il sistema immunitario.

# Inflammation e Cancro

<https://youtu.be/nWWrZtkw1As>

