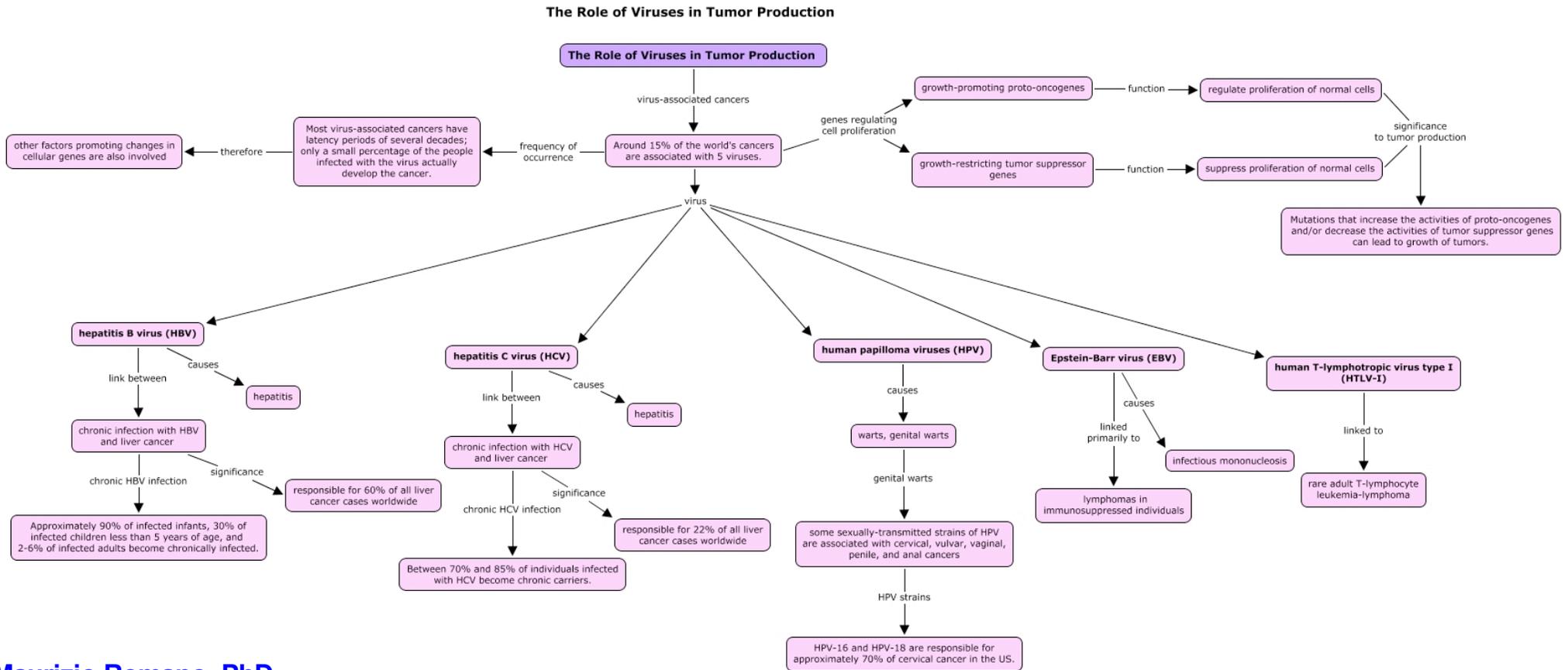


Cancerogenesi da Microorganismi & Infiammazione



Maurizio Romano, PhD

**Dipartimento di Scienze della Vita
Edificio R**

<http://tinyurl.com/edificior>

<http://tinyurl.com/maurizioromanoita>

Università di Trieste

Via A. Valerio, 28

Tel: 040-3757316

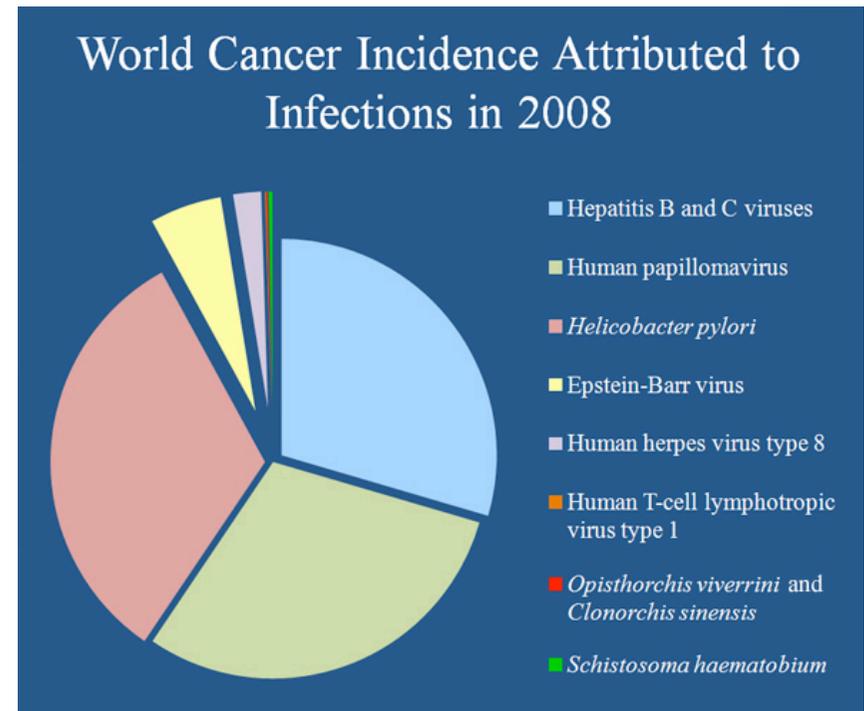
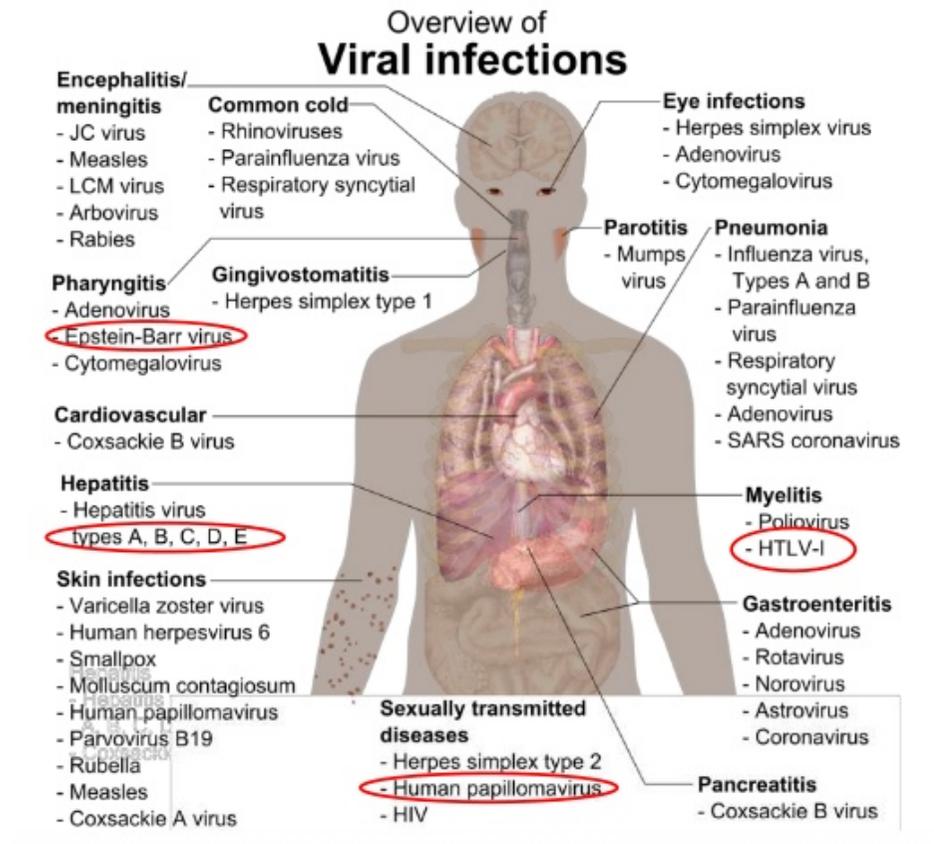
e-mail: mromano@units.it

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

Infezioni causano 1 tumore su 6

- ❖ **2008 IARC: 4 agenti infettivi (HPV, H. pylori, HBV e HCV) => causa di ~2 milioni di tumori sui ~13 milioni registrati nell'anno in esame.**

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

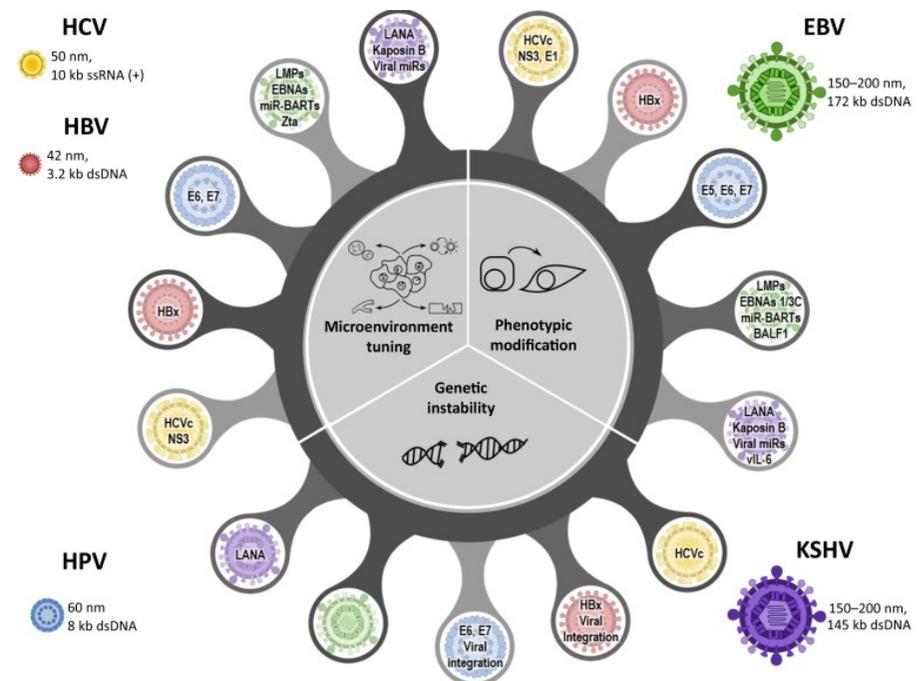


<https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/vaccination-recommendation/others-infections>

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

- 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)



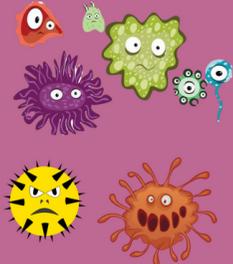
HPV

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 (**verruche¹**) ed i **condilomi²** 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 ³.

¹ **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**.

² **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.

³ **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:

➤ 100.000	anomalia citologica cervicale	10%
➤ 8.000	CIN III (carcinoma in situ)	0.8%
➤ 1.600	Cancro del collo dell'utero	0.16%

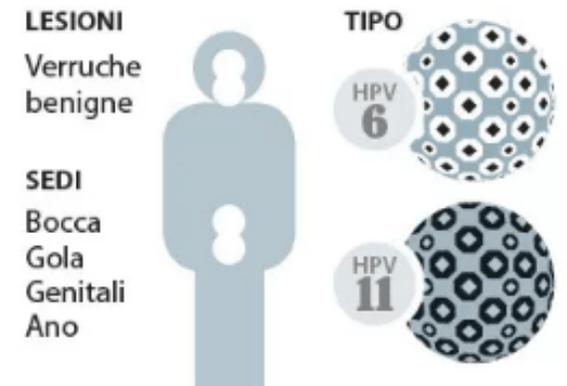
Fonte: ISS-CNESPS

IL PAPILOMA VIRUS

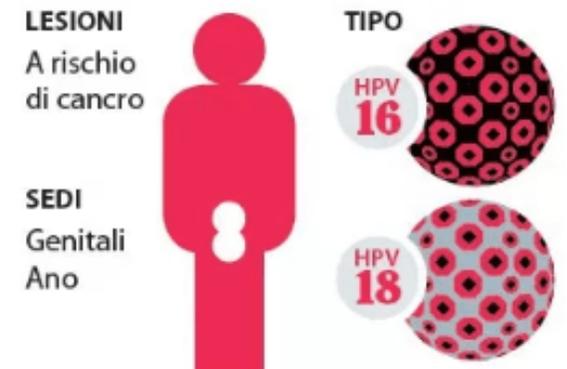
Oltre 100 i ceppi Hpv
40 tipi colpiscono mucose e genitali
60 tipi causano verruche non genitali

I CEPPI PRINCIPALI

80% dei casi delle verruche genitali



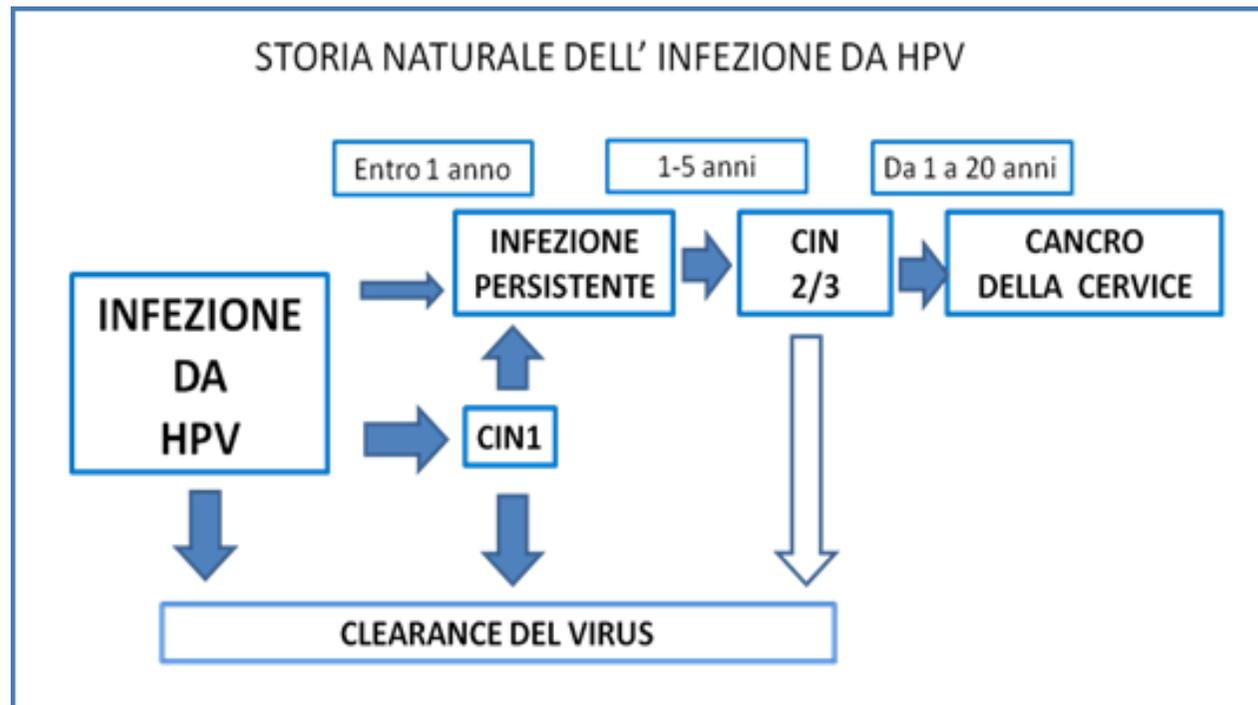
70% dei casi di tumore alla cervice



Sintesi dei ceppi e casi

Storia di un'infezione

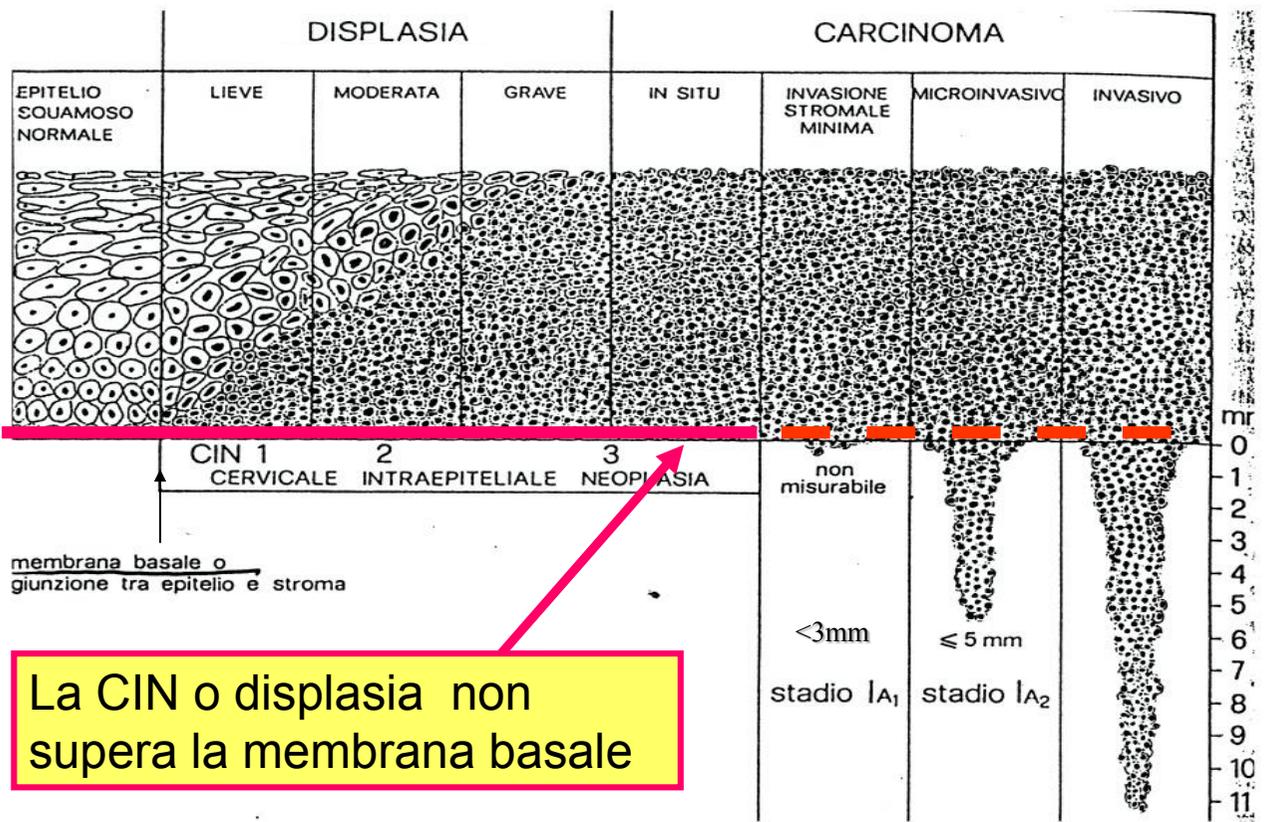
- Fino all'80% delle donne sessualmente attive si infetta nel corso della vita, con un picco di prevalenza fino a 25 anni di età.
- Storia naturale dell'infezione è fortemente condizionata dall'equilibrio che si instaura fra ospite e virus. Esistono tre possibilità di evoluzione dell'infezione: **regressione**, **persistenza** e **progressione**.



Storia dell'infezione

❖ **Regressione:** 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:** 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.



La CIN o displasia non supera la membrana basale

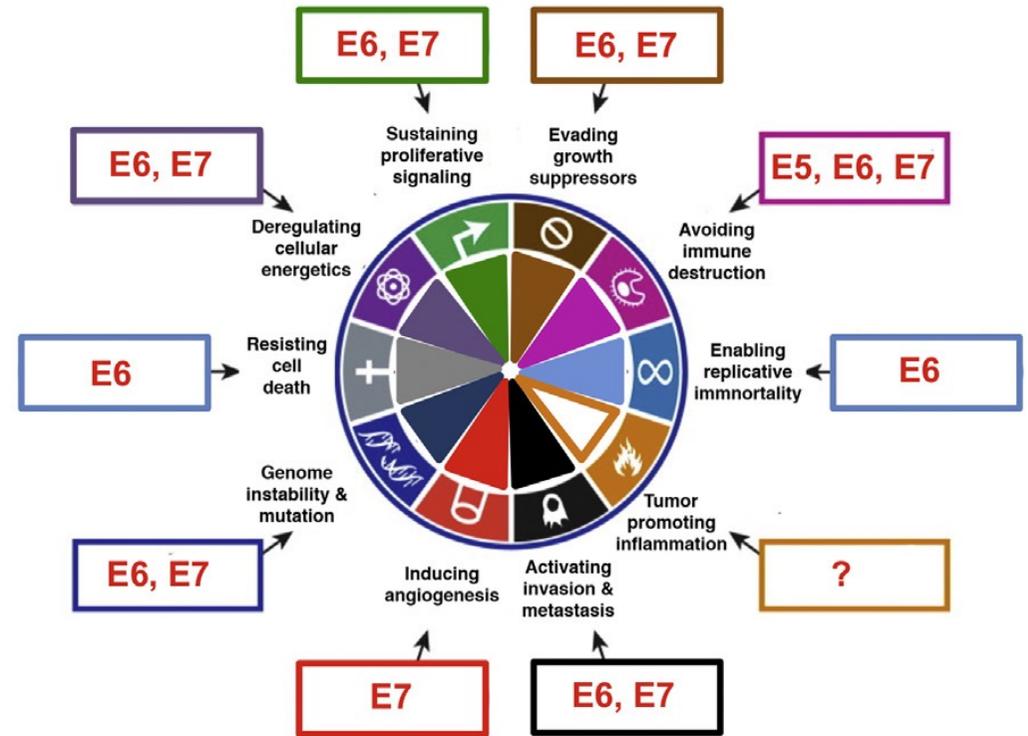
	Regressione	Persistenza	Progressione	
			a CIN3	a carcinoma
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2	43%	35%	22%	5%
CIN 3	32%	56%	--	14%

❖ **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

Meccanismi oncogenici di HPV

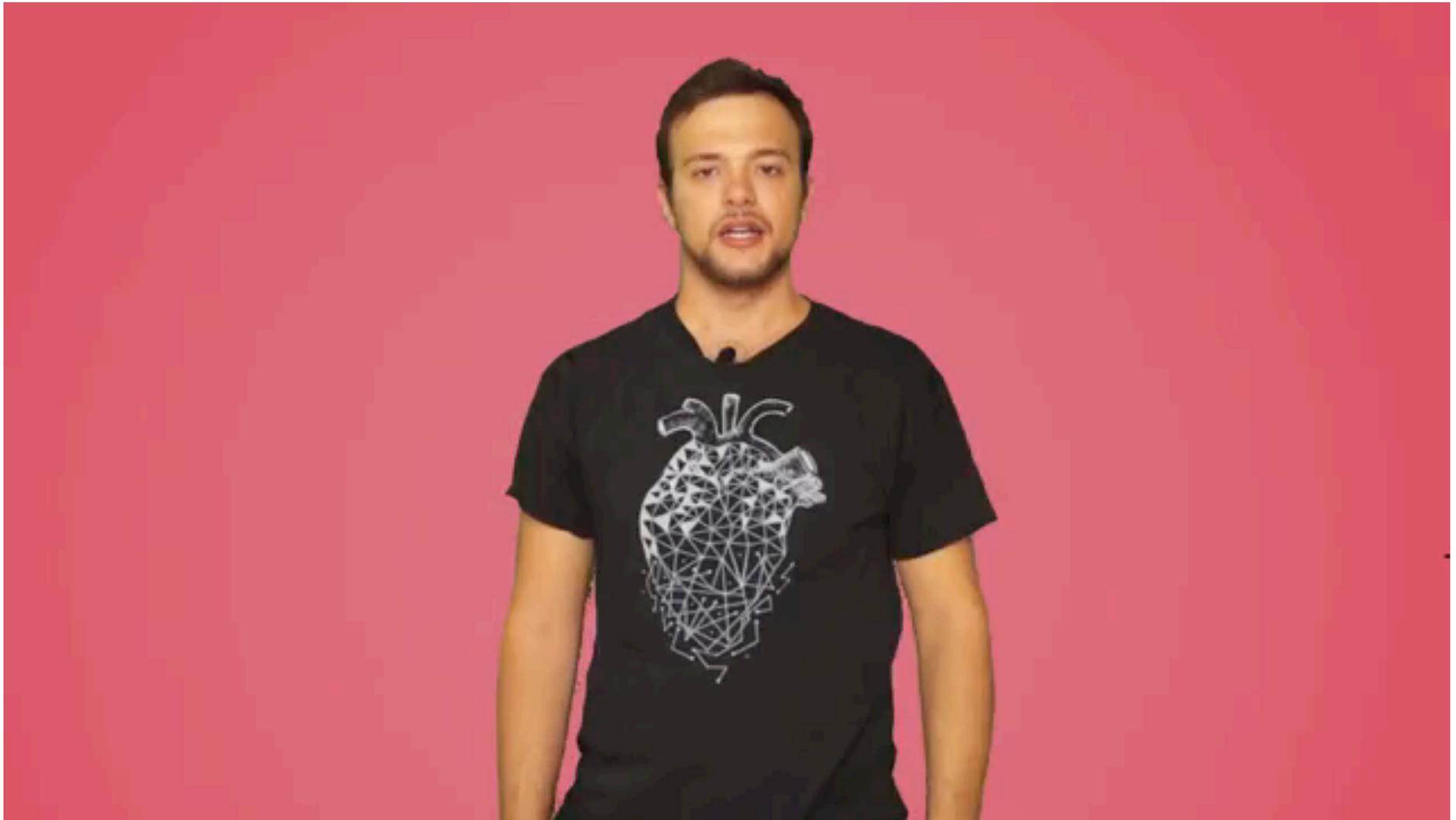
- **Integrazione:** HPV si può integrare nel genoma dell'ospite. Questo può portare alla deregolazione dell'espressione genica, inclusi geni coinvolti nella crescita cellulare e nella differenziazione, promuovendo la trasformazione cellulare.
- **Instabilità genomica:** HPV può indurre instabilità genomica, aumentando la probabilità di mutazioni genetiche che possono favorire lo sviluppo di cellule tumorali.
- **E6 ed E7:** le proteine virali E6 ed E7 hanno la capacità di interagire con proteine cellulari chiave coinvolte nella regolazione del ciclo cellulare e nella soppressione tumorale. **E6 inibisce la funzione del gene del soppressore tumorale p53. E7 inibisce il gene del soppressore tumorale Rb**, contribuendo entrambe alla proliferazione incontrollata.
- **Blocco dell'apoptosi:** E6 può inibire l'apoptosi interagendo con proteine come p53, riducendo così la capacità delle cellule infettate di sottoporsi a morte cellulare programmata.



- **Immuno-evasione:** HPV può sviluppare strategie per evadere la risposta immunitaria dell'ospite, consentendo la sopravvivenza delle cellule infette e la progressione verso lo sviluppo di tumori.
- **Cooperazione:** HPV può interagire con altri agenti cancerogeni (fumo di tabacco), aumentando ulteriormente il rischio di sviluppare il cancro.

HPV in video

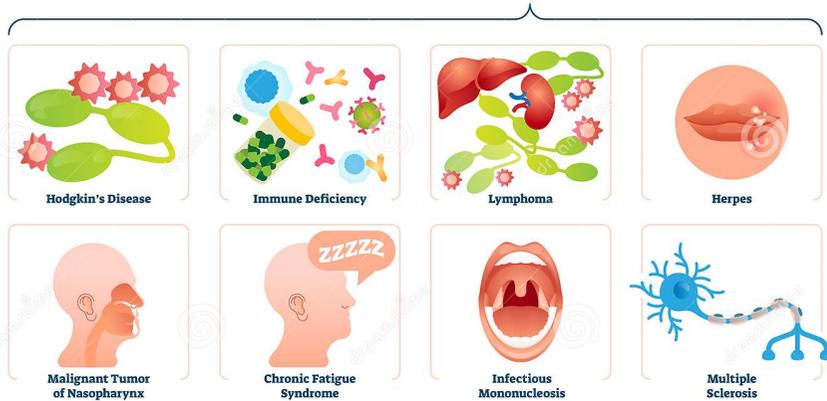
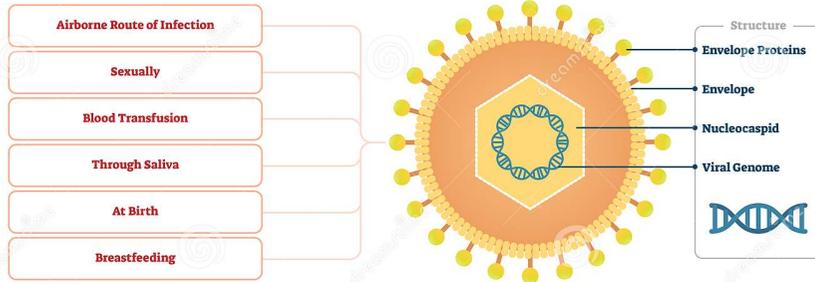
<https://youtu.be/h7UEumodlOw>



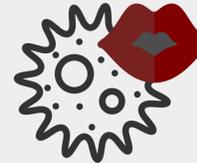
EBV

EPSTEIN-BARR VIRUS

WAYS OF INFECTION

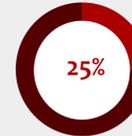


La malattia del bacio



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.



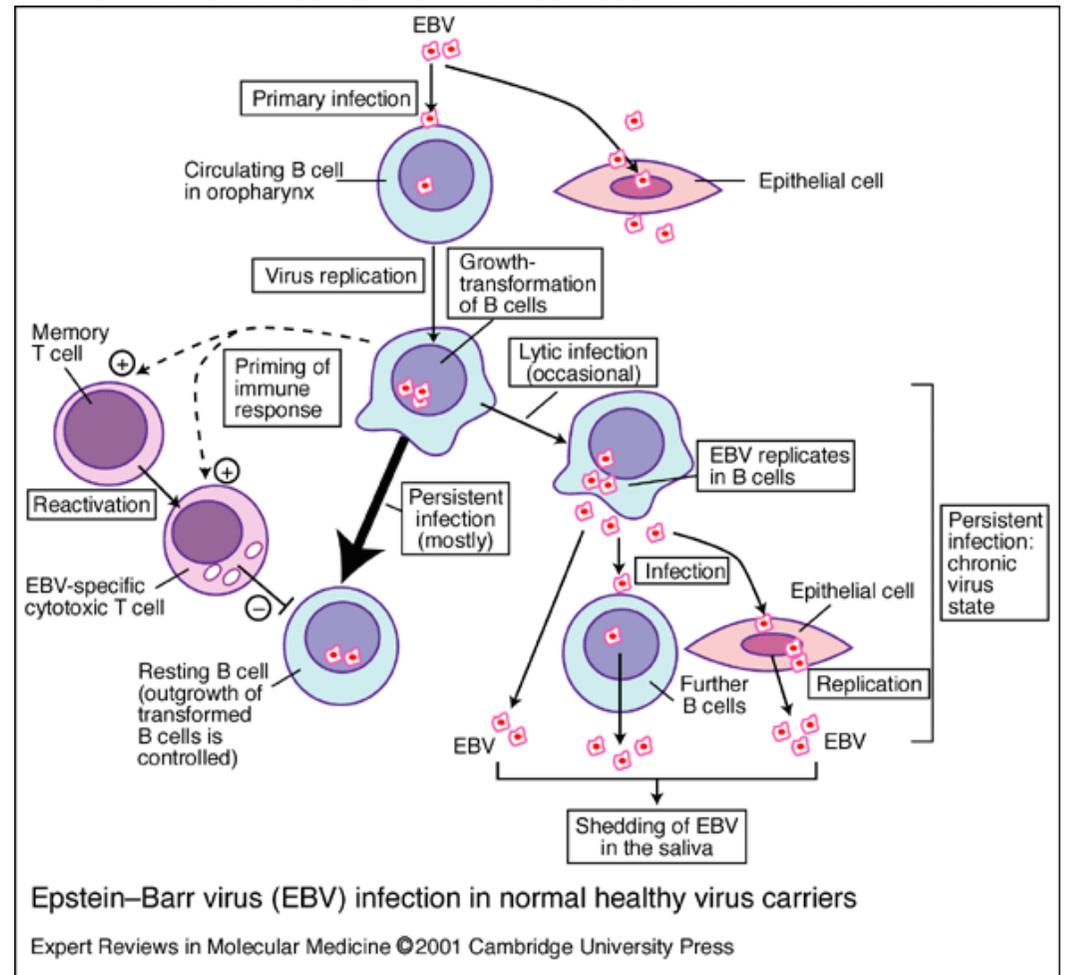
Evitare il contatto con i fluidi corporei e soprattutto con la **saliva** di chi è nella fase conclamata della malattia.

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 anticorpi 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)



EBV

Agente causale della mononucleosi:

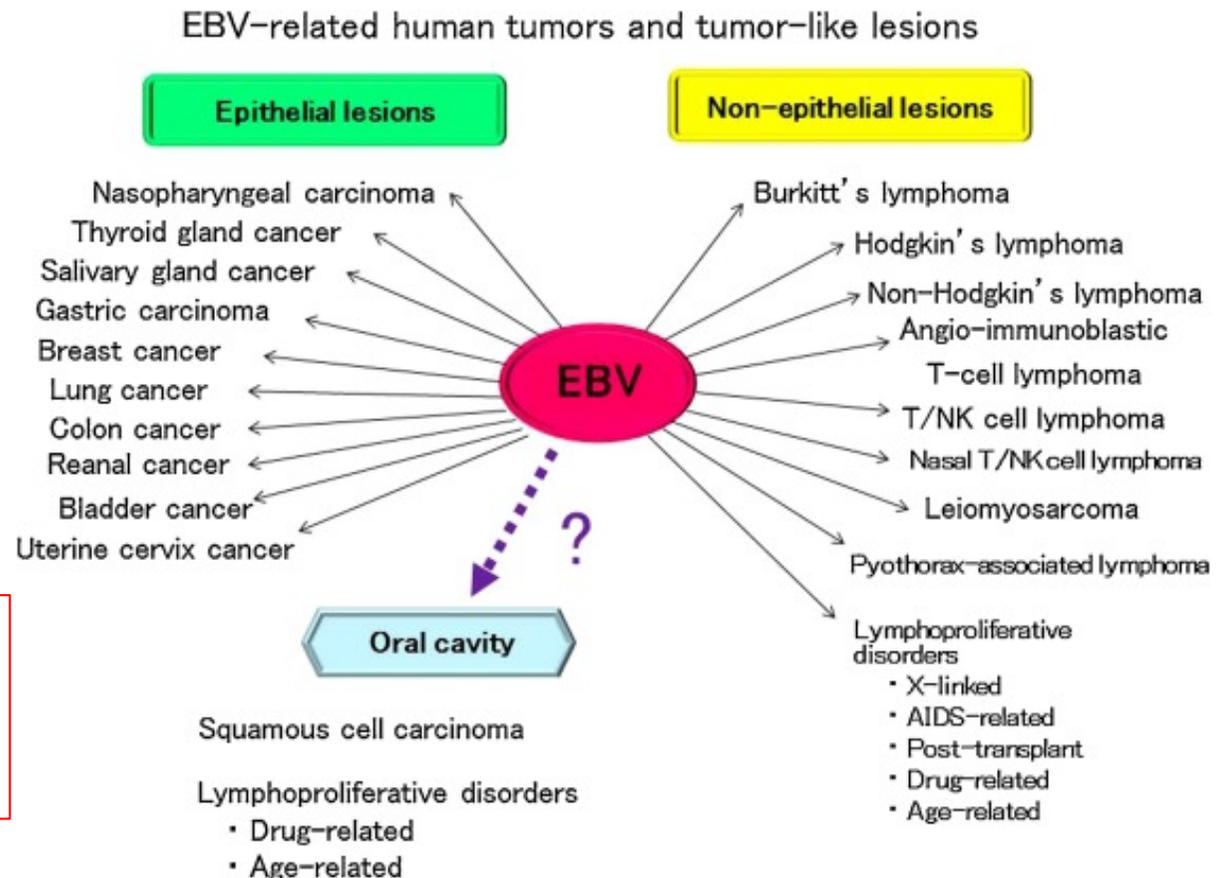
- ✓ Le cellule del linfocita T_{CTL} combattono l'infezione
- ✓ Dopo che la mononucleosi è guarita, un certo numero di L.B continua ad essere infettato dal virus in fase latente (~1 su milione).
- ✓ In tutte le situazioni in cui c'è un'espansione policlonale B, la carica virale aumenta e l'infezione 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 (nitrosammine),
- Terapia con Euphorbiaceae (esteri di forbolo)



Linfoma di Burkitt: forma endemica e sporadica

Forma endemica

- **Diffusione:** Africa equatoriale
- **Età di insorgenza:** Bambini
- **Associazione virale:** EBV in >90% dei casi
- **Localizzazione:** Mascella e ossa facciali (50% dei casi), ileo distale, cieco, ovaie, reni o mammella
- **Traslocazione t(8;14):** presente nel 80% dei casi
- **Prognosi:** Migliore rispetto alla forma sporadica

Forma sporadica:

- **Diffusione:** Europa, America, Giappone
- **Età di insorgenza:** Adulti (età media 45 anni)
- **Associazione virale:** EBV in ~ 30% dei casi
- **Localizzazione:** Addome (ileo distale, cieco)
- **Traslocazione t(8;14):** nel 15-20% dei casi
- **Prognosi:** Peggior rispetto alla forma endemica

Note:

- La traslocazione q(8,14) non è l'unica aberrazione cromosomica associata al linfoma di Burkitt.
- Altre traslocazioni e mutazioni geniche possono essere coinvolte nello sviluppo del linfoma.

Chromosome translocations in Burkitt's lymphoma

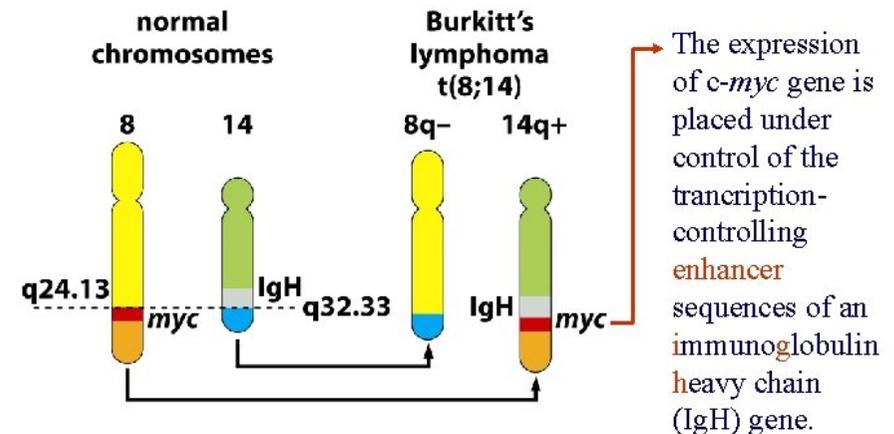


Figure 4.13a *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2007)

Associazione con la traslocazione q(8,14):

- La traslocazione porta alla fusione del gene c-myc con il gene immunoglobulin heavy chain (IGH).
- c-myc è un oncogene che regola la crescita e la proliferazione cellulare.
- La fusione con IGH porta alla sovraespressione di c-myc, che favorisce la crescita incontrollata delle cellule B e lo sviluppo del linfoma.

	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.



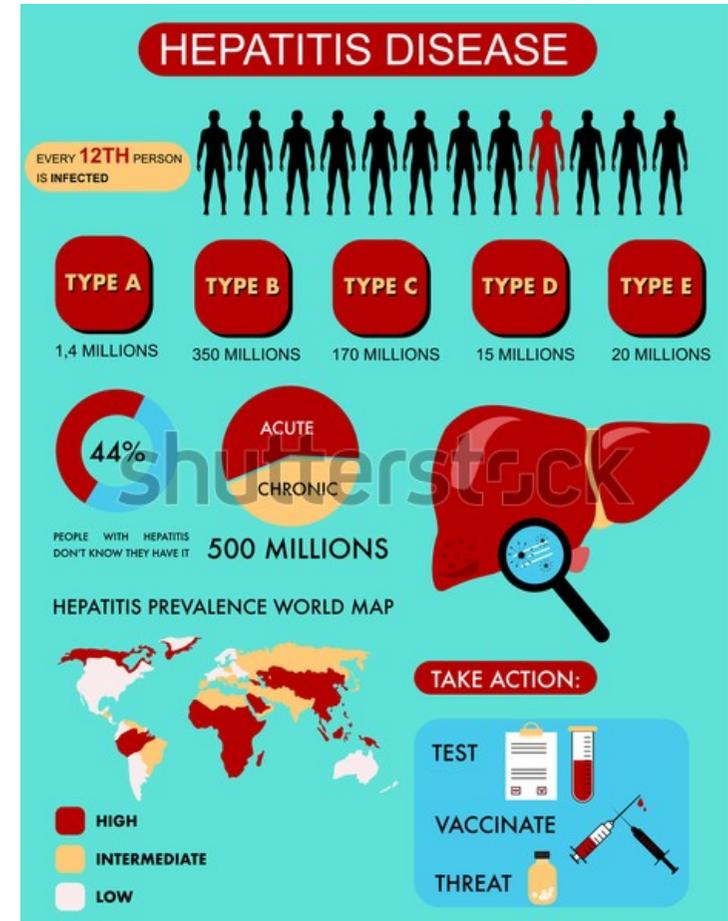
Timely testing and treatment saves lives.

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

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

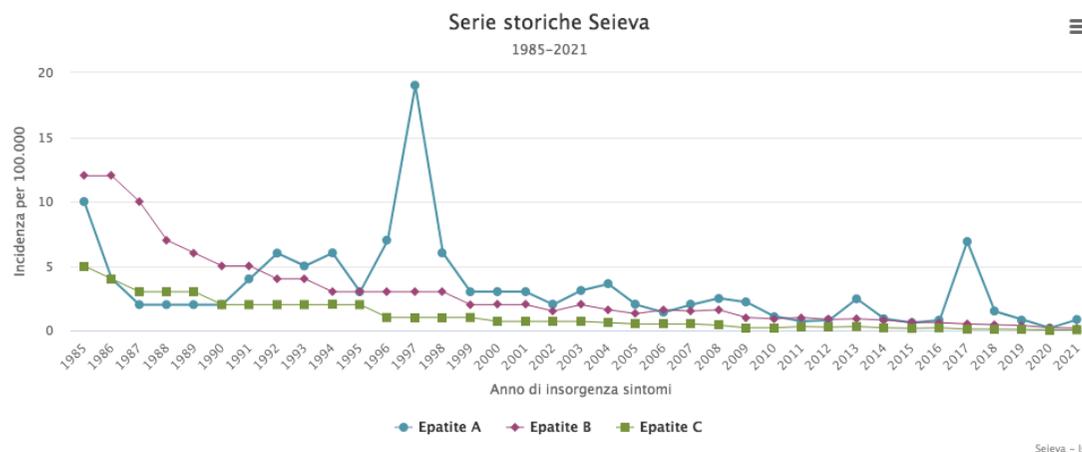
MANY ADULTS ARE AT RISK

Phil Chronic Liver Disease
Brenda Diabetes
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



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

http://viralzone.expasy.org/all_by_protein/1280.html

Evoluzione dell'infezione da HBV

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

Fase acuta:

Adulti

- ❖ Sintomi simil-influenzali (febbre, nausea, vomito) in circa il 30-50% dei casi.
- ❖ La maggior parte degli adulti (90-95%) elimina il virus spontaneamente.

Bambini

- ❖ Spesso asintomatica (90% dei casi).
- ❖ Circa il 90-95% dei bambini sviluppa un'infezione cronica.
- Il virus è presente nel sangue e nelle secrezioni corporee.

Fase di latenza:

- Il virus non è più rilevabile nel sangue, ma è presente nel fegato.
- La persona non è contagiosa.
- Circa il 5-10% degli adulti sviluppa un'infezione cronica.

Fase cronica:

- Il virus persiste nel fegato per anni o decenni.
- Può causare infiammazione e danni al fegato.
- Aumenta il rischio di cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC).

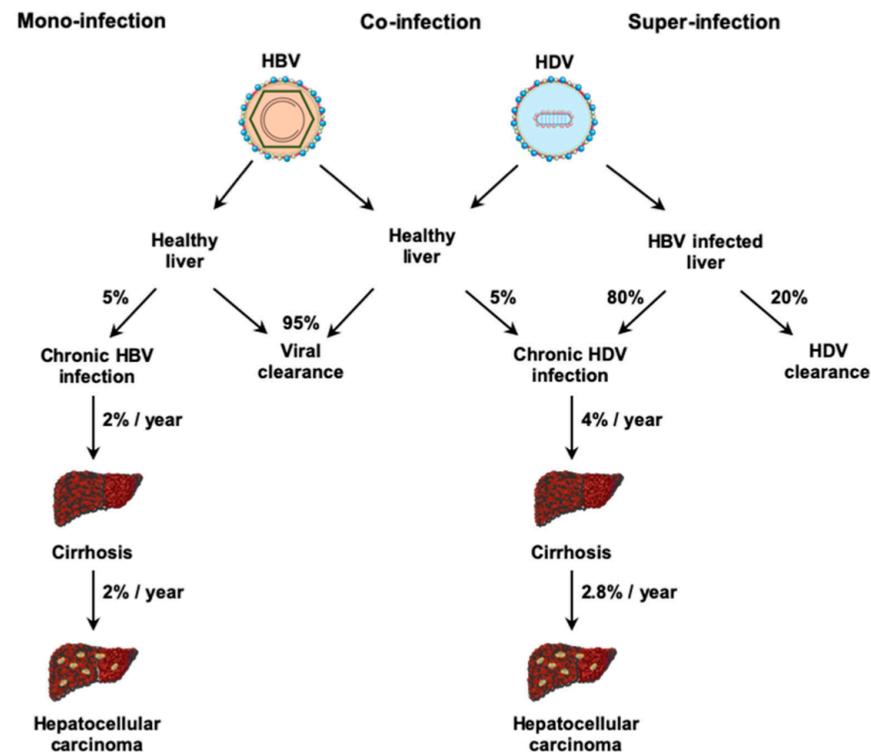


Figure 4. Natural history of HBV mono-infection and HDV co- and super-infection.

Cirrosi:

- Danneggiamento irreversibile del fegato.
- Può causare insufficienza epatica e morte.

HCC:

- Tumore del fegato.
- È la principale causa di morte per le persone con infezione cronica da HBV.

Meccanismi oncogenici di HBV

❖ Integrazione:

- HBV integra il suo DNA nel genoma della cellula ospite.
- L'integrazione può interrompere o attivare oncogeni cellulari, favorendo la crescita incontrollata delle cellule.

❖ Espressione di proteine virali oncogeniche:

- Alcune proteine virali possono interferire con le normali vie di segnalazione cellulare, favorendo la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule.

❖ Disregolazione del ciclo cellulare:

- HBV può alterare il ciclo cellulare, impedendo alle cellule di morire quando dovrebbero.

❖ Evasione del sistema immunitario:

- HBV può evadere il sistema immunitario, rendendo le cellule infette meno visibili alle cellule immunitarie.

❖ Infiammazione cronica:

- HBV può causare infiammazione cronica

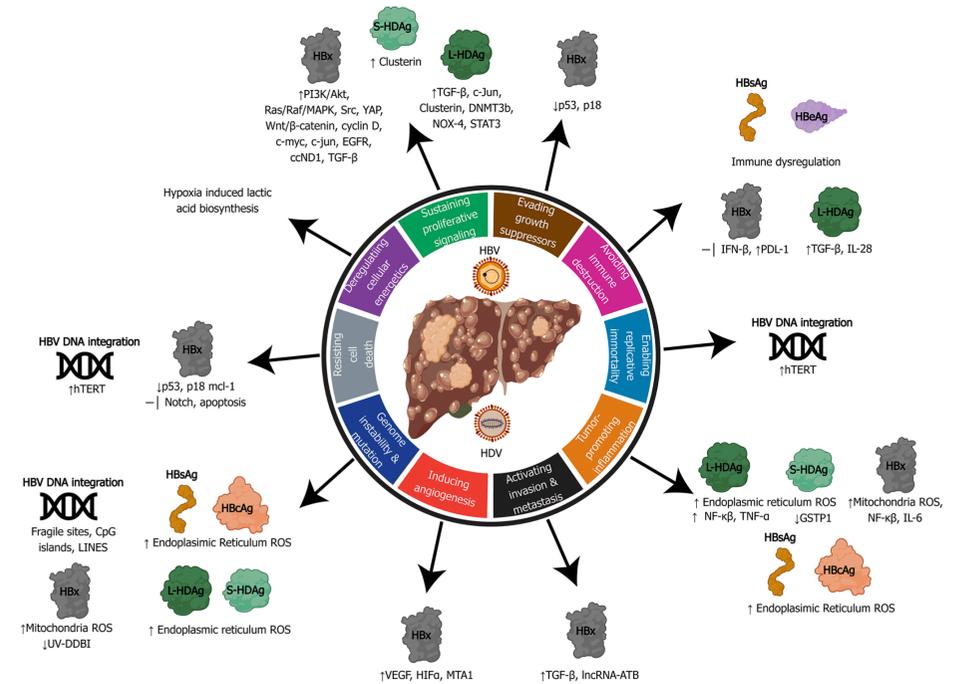


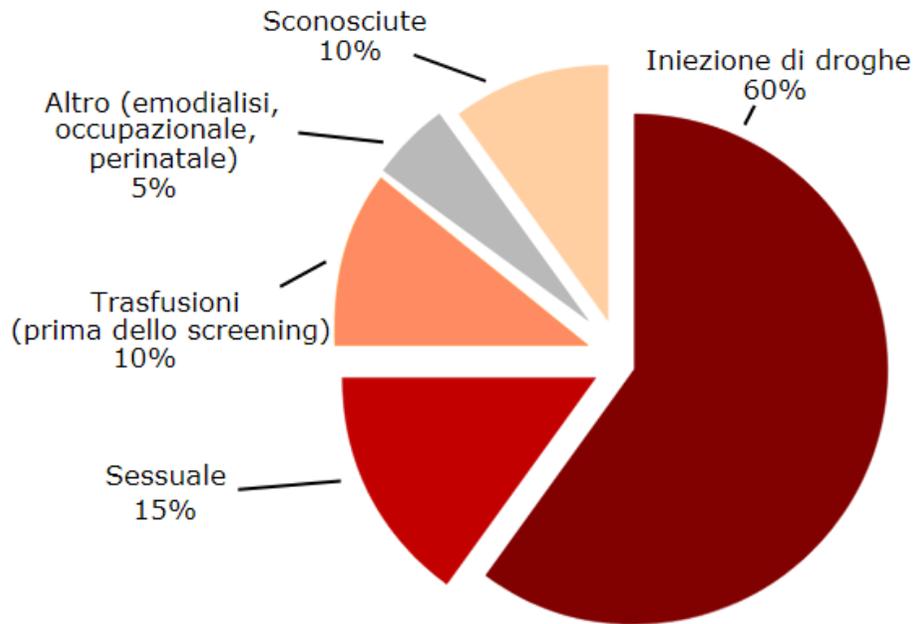
Figure 4 Relating the hallmarks of cancer to the molecular mechanisms of hepatitis B virus and delta virus hepatocarcinogenesis. Hepatitis B virus can activate all ten hallmarks of cancer using viral proteins (HBx, HBsAg, HBeAg, HBcAg) and DNA integration. Hepatitis delta virus has been linked to four 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.

❖ Microambiente tumorale:

- HBV può indurre la produzione di fattori che promuovono la crescita delle cellule tumorali e la formazione di nuovi vasi sanguigni.

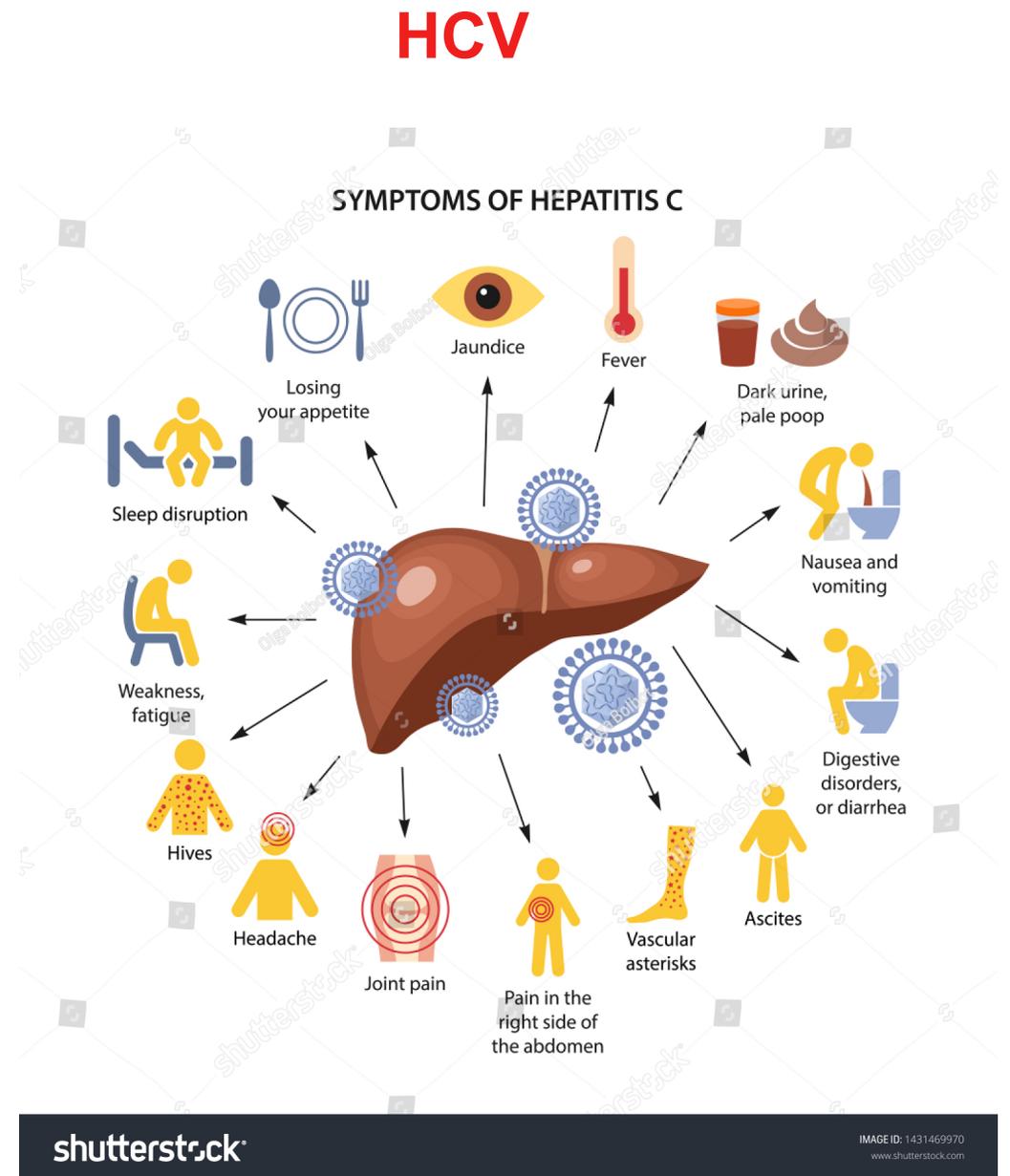
❖ Epigenetica:

- HBV può alterare la metilazione del DNA, un processo epigenetico che può influenzare l'espressione genica (attivazione di oncogeni + inattivazione di geni oncosoppressori).



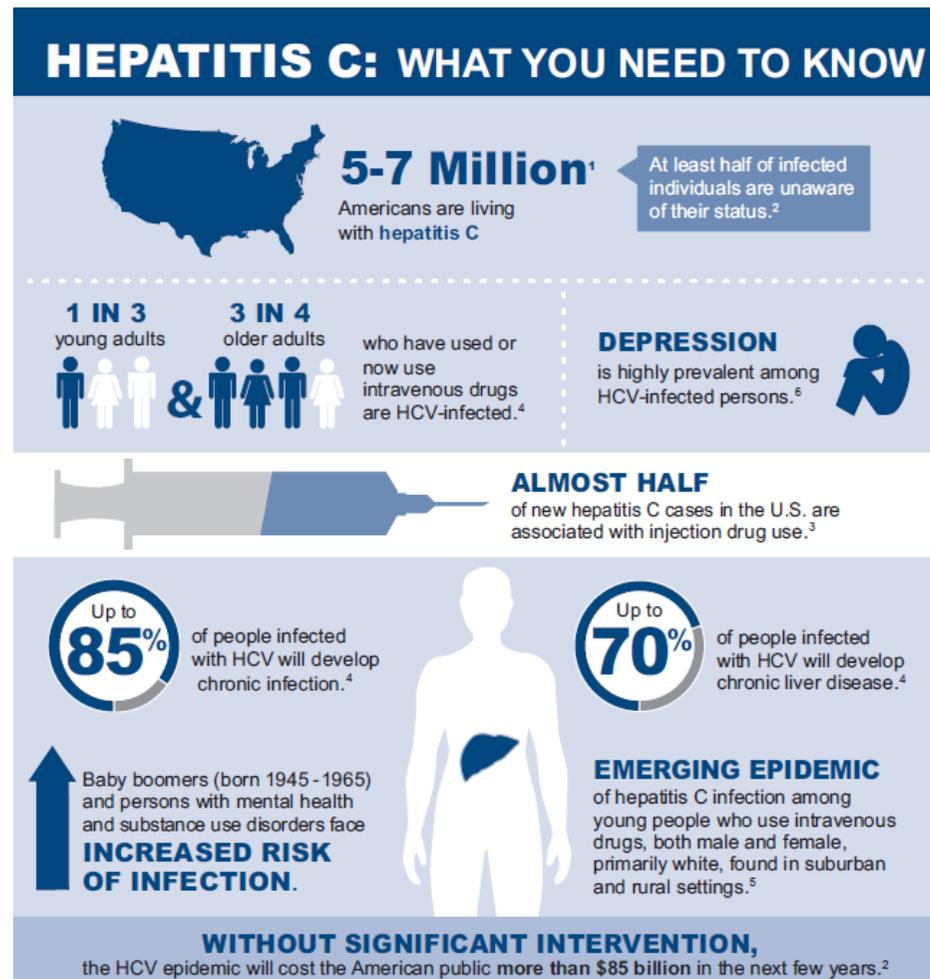
(Figura 1.2.1) Trasmissione dell'epatite C secondo i dati del Centers for Disease Control and Prevention statunitense (2012)

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



HCV

- ❖ 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 il 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.



Evoluzione dell'infezione da HCV

Fase acuta:

Adulti

- ❖ Spesso asintomatica (70-80% dei casi).
- ❖ 15-25% degli adulti elimina il virus spontaneamente.
- ❖ 75-85% degli adulti sviluppa un'infezione cronica.

Bambini

- ❖ Spesso asintomatica (80-90% dei casi).
- ❖ ~ il 80-90% dei bambini sviluppa un'infezione cronica.

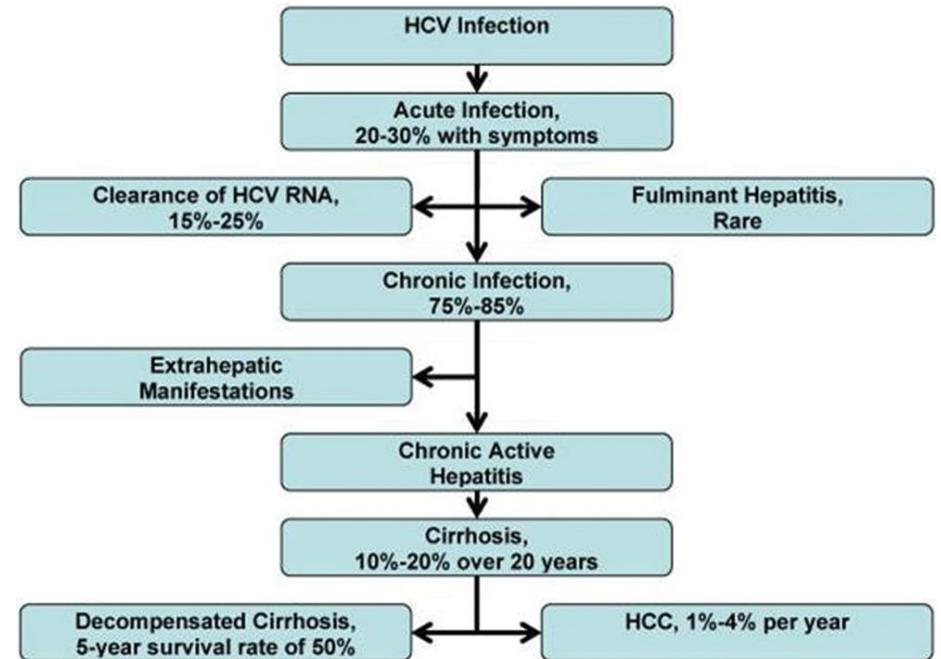
Il virus è presente nel sangue e nelle secrezioni corporee.

Fase di latenza:

- Il virus non è più rilevabile nel sangue, ma è presente nel fegato.
- La persona non è contagiosa.
- Circa il 5-10% degli adulti sviluppa un'infezione cronica.

Fase cronica:

- Il virus persiste nel fegato per anni o decenni.
- Può causare infiammazione e danni al fegato.
- Aumenta il rischio di cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC).



• 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.

Cirrosi:

- Danneggiamento irreversibile del fegato.
- Può causare insufficienza epatica e morte.

HCC:

- Tumore del fegato.
- È la principale causa di morte per le persone con infezione cronica da HBV.

Meccanismi oncogenici di HBV

❖ Integrazione:

- HCV **non integra** il suo DNA nel genoma della cellula ospite.
- Tuttavia, il virus può persistere nelle cellule come RNA replicativo.

❖ Espressione di proteine virali oncogeniche:

- Alcune proteine virali possono interferire con le normali vie di segnalazione cellulare, favorendo la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule.

❖ Disregolazione del ciclo cellulare:

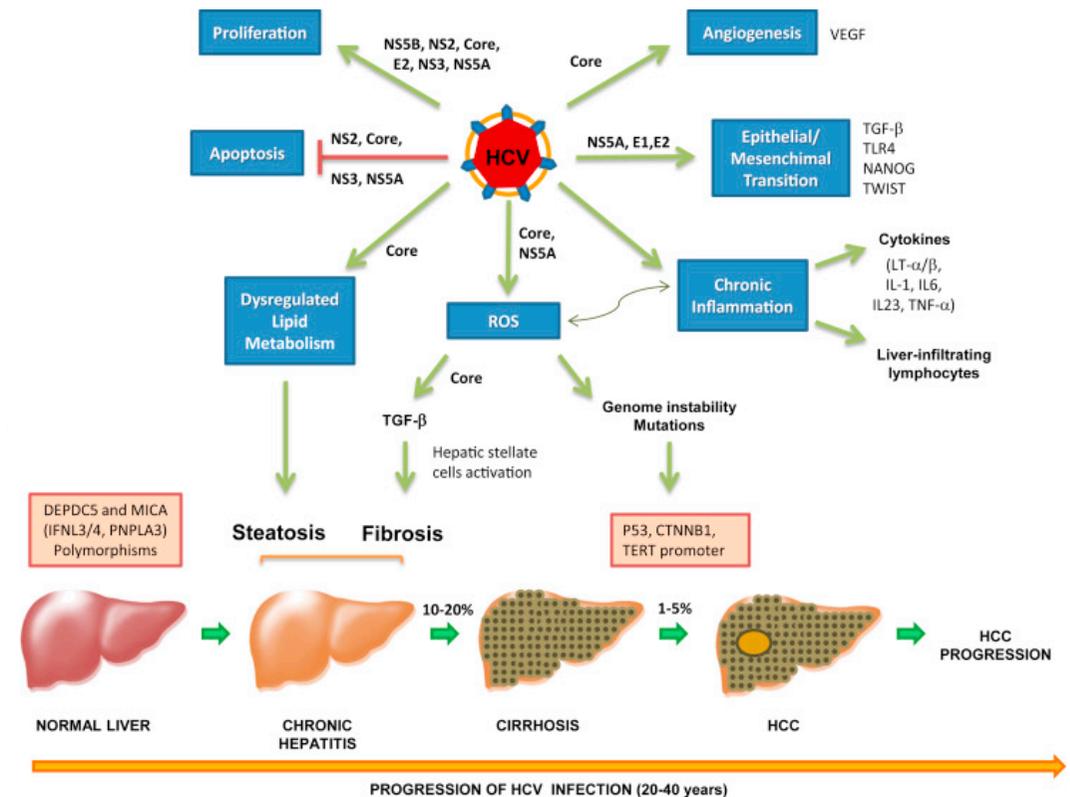
- HCV può alterare il ciclo cellulare, impedendo alle cellule di morire quando dovrebbero.

❖ Evasione del sistema immunitario:

- HCV può evadere il sistema immunitario, rendendo le cellule infette meno visibili alle cellule immunitarie.

❖ Infiammazione cronica:

- HCV può causare infiammazione cronica



Clin Microbiol Infect 2016 Oct;22(10):853-861.
doi: 10.1016/j.cmi.2016.07.019. Epub 2016 Jul 28.

❖ Microambiente tumorale:

- HCV può indurre la produzione di fattori che promuovono la crescita delle cellule tumorali e la formazione di nuovi vasi sanguigni.

❖ Epigenetica:

- HCV può alterare la metilazione del DNA, un processo epigenetico che può influenzare l'espressione genica (attivazione di oncogeni + inattivazione di geni oncosoppressori).

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.
- ❖ 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



- ❖ **Attivazione di pathway di segnalazione cellulare:**
 - esprime proteine che attivano pathway di segnalazione cellulari, come il pathway di NF- κ B e il pathway di PI3K/AKT/mTOR, che promuovono la proliferazione cellulare e la sopravvivenza delle cellule infettate.
- ❖ **Induzione dell'angiogenesi:**
 - produce fattori di crescita e citochine che promuovono l'angiogenesi, che è essenziale per la crescita e la diffusione dei tumori.
- ❖ **Modulazione della risposta immunitaria:**
 - interagisce con il sistema immunitario dell'ospite, inducendo una risposta immunitaria alterata che favorisce la sopravvivenza delle cellule infettate e la crescita tumorale.
- ❖ **Attivazione di fattori di trascrizione oncogenici:**
 - esprime proteine che interagiscono con fattori di trascrizione oncogenici, come STAT3 e HIF-1 α , che promuovono la crescita cellulare, l'angiogenesi e la resistenza alla morte cellulare.
- ❖ **Regolazione dell'espressione genica dell'ospite:**
 - altera l'espressione genica dell'ospite, alterando il profilo di espressione genica delle cellule infettate per promuovere la sopravvivenza cellulare e la proliferazione tumorale.
- ❖ **Induzione dell'infiammazione cronica:**
 - può indurre un ambiente infiammatorio cronico, che favorisce la crescita e la progressione del tumore attraverso l'attivazione di citochine pro-infiammatorie e la modulazione della risposta immunitaria dell'ospite.

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

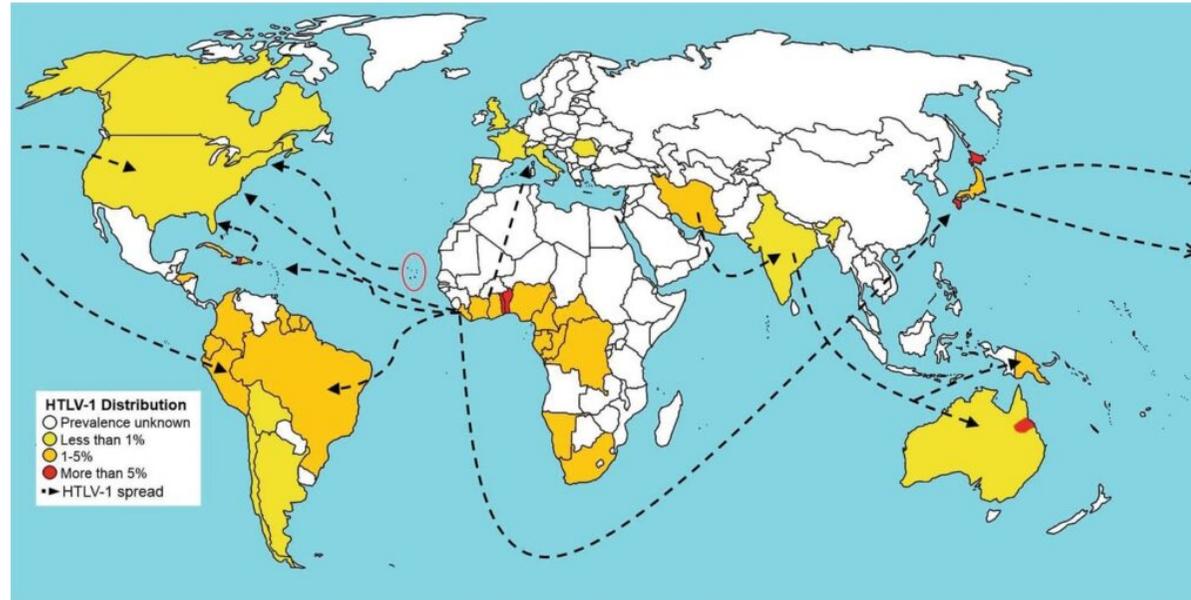
Health system factors

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

Meccanismi oncogenetici:

- ❖ **Immunosoppressione:** compromette il sistema immunitario dell'ospite, in particolare le cellule CD4+, aumentando il rischio di infezioni opportuniste e tumori correlati all'immunosoppressione.
- ❖ **Coinfezioni oncogene:** può favorire la proliferazione di virus oncogeni come l'Herpesvirus umano 8 (HHV-8).

Neoplasie associate a HIV-1:

- ❖ **Sarcoma di Kaposi:** tumore caratterizzato da lesioni cutanee o viscerali e spesso associato all'infezione da HHV-8.
- ❖ **Linfoma non-Hodgkin:** Questi tumori si sviluppano dai linfociti, e alcuni tipi sono particolarmente comuni nei pazienti con HIV/AIDS, come il linfoma immunoblastico diffuso e il linfoma cerebrale primario.

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

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

- ❖ **HTLV-1** (famiglia Retroviridae, sottotipo deltaretrovirus): primo retrovirus umano ad essere stato documentato.
- ❖ **PREVALENZA:** Giappone, Carabi, Centro e Sud America. In Europa si è registrato solo qualche caso sporadico.
- ❖ **Trasmissione:** contatto sessuale, trasmissione verticale da madre a figlio, trasfusione di sangue ed uso di siringhe infette.
- ❖ **Latenza:** leucemia si sviluppa dopo lunga latenza (20-30 anni) nell'1% degli infetti.
- ❖ **Meccanismi di cancerogenesi:**
 - **Integrazione:** può integrare il genoma nel DNA delle cellule ospiti, causando instabilità genetica e promuovendo la trasformazione neoplastica.
 - **Oncogeni cellulari:** può attivare oncogeni cellulari attraverso fattori di trascrizione virali come Tax, che promuove la crescita e la sopravvivenza delle cellule infette.
 - **Immunosoppressione:** può compromettere il sistema immunitario dell'ospite, rendendo le cellule ospiti più suscettibili alla trasformazione neoplastica.
- ❖ **Neoplasie associate:**
 - **Leucemia delle cellule T dell'adulto** (ATL - Adult T-cell Leukemia).
 - **Mielopatia associata a HTLV-1** (HAM/TSP - HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis).
 - Possibile associazione con **linfoma a cellule T**.

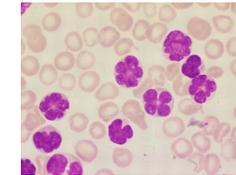
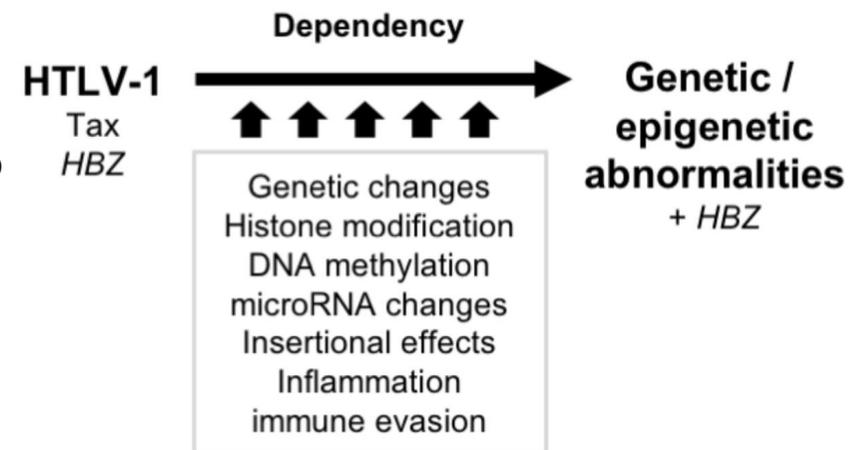
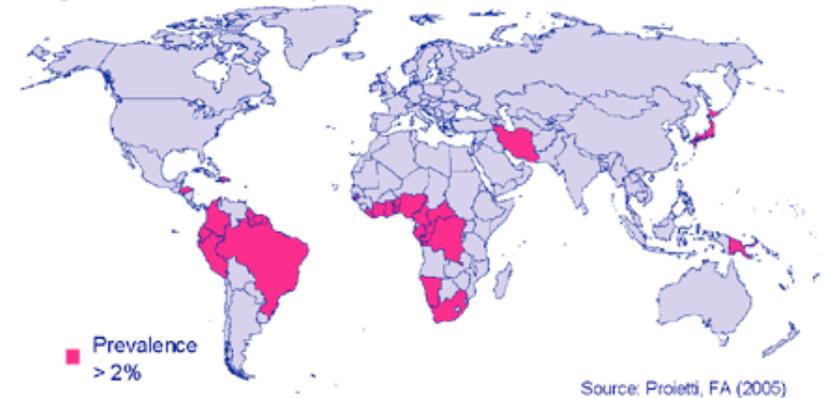
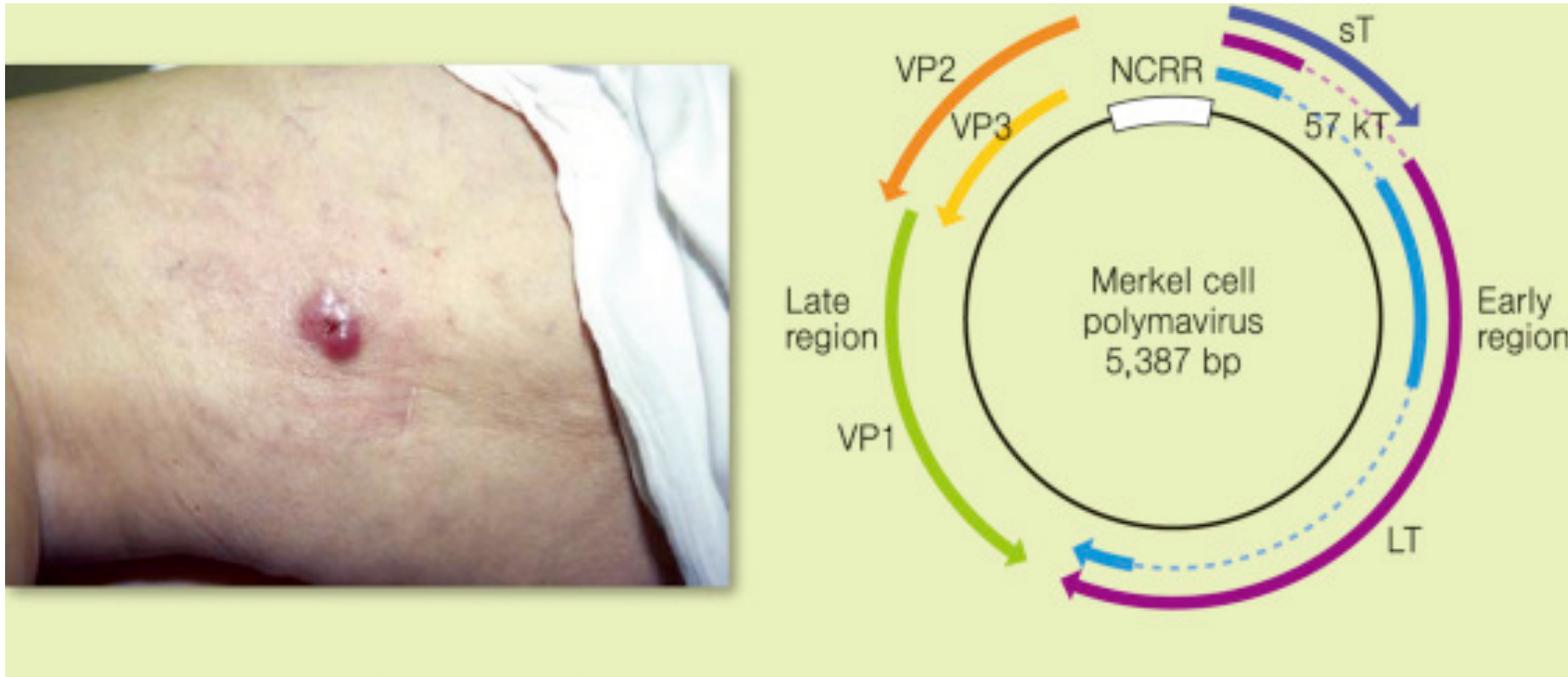


Figure 2.1: HTLV1 prevalence



Merkel cell polyomavirus (MCV)



- ❖ Isolato nel 2008, MCV è un polyomavirus associato ai tumori cutanei a cellule di Merkel.
- ❖ L'infezione da MCV è diffusa nella popolazione, con una sieropositività stimata tra il 60% e il 70%.
- ❖ Tumore si sviluppa principalmente in soggetti immunodepressi, mentre l'infezione da MCV è comune e spesso asintomatica.

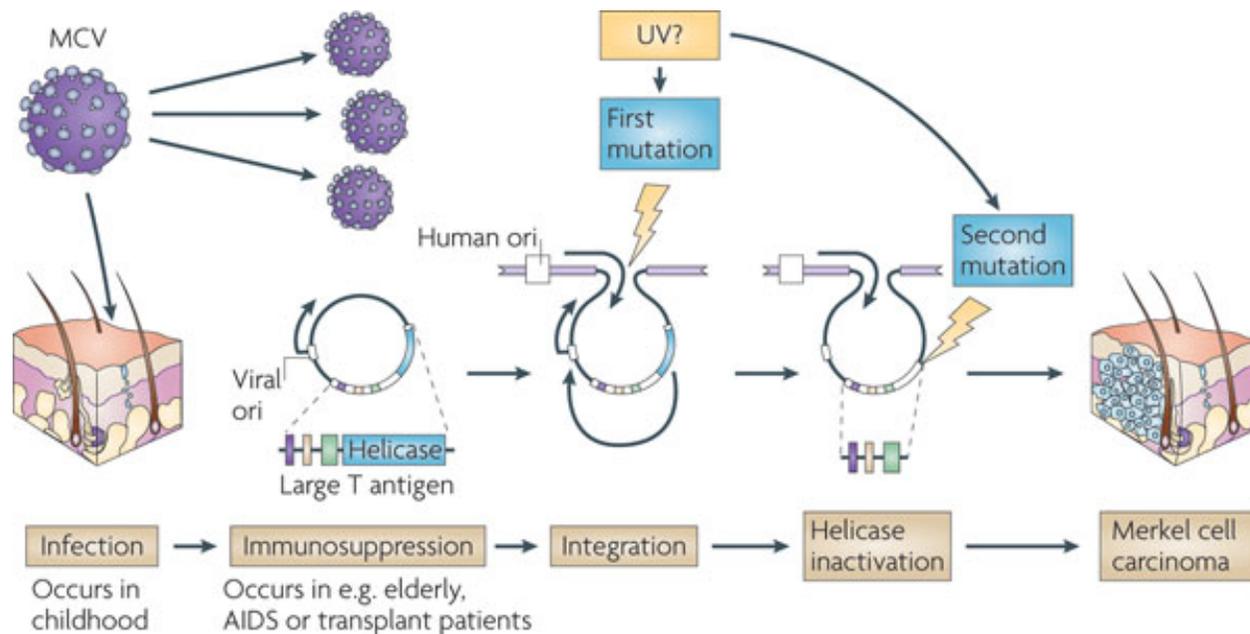
Meccanismi oncogenetici:

- ❖ **Integrazione:** può integrare il suo genoma nel DNA delle cellule ospiti, causando instabilità genetica e promuovendo la trasformazione neoplastica.
- ❖ **Interazione con proteine tumorali:** produce proteine che possono interagire con le vie di segnalazione cellulari coinvolte nella proliferazione e nella sopravvivenza.
- ❖ **Soppressione del sistema immunitario:** può sopprimere la risposta immunitaria dell'ospite, creando un ambiente favorevole alla crescita tumorale.

Neoplasie associate a MCV:

- ❖ Tumori cutanei a cellule di Merkel: Circa l'80% dei tumori cutanei a cellule di Merkel sono infettati da MCV. Questi tumori tendono ad essere localmente invasivi, infiltrando il sottocutaneo, il tessuto adiposo e i muscoli. Inoltre, metastatizzano precocemente, spesso ai linfonodi regionali, e possono diffondersi in modo aggressivo attraverso il sangue, interessando fegato, polmoni, cervello e ossa.

Merkel cell polyomavirus MCV



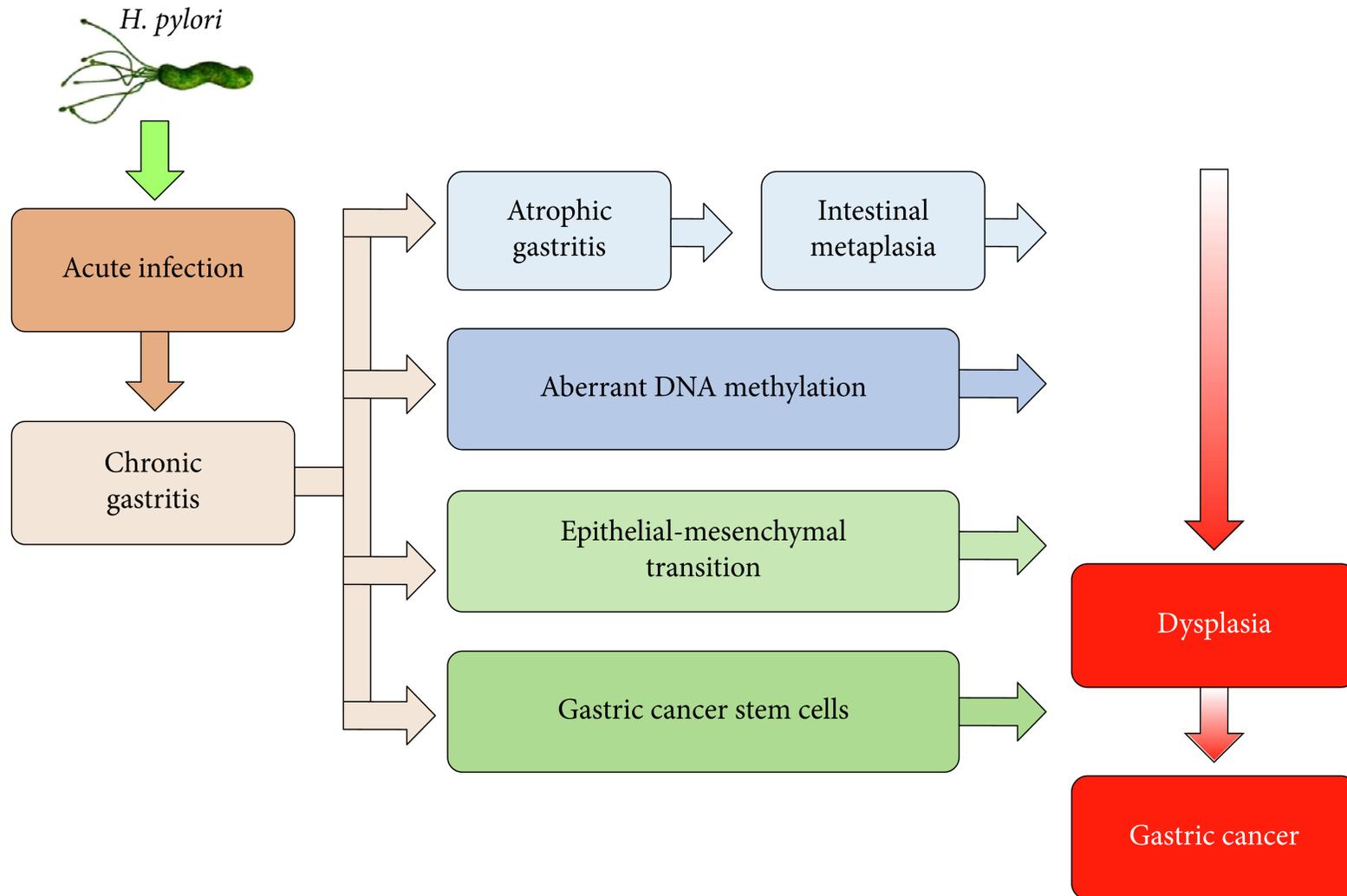
Human Cancer Viruses

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)

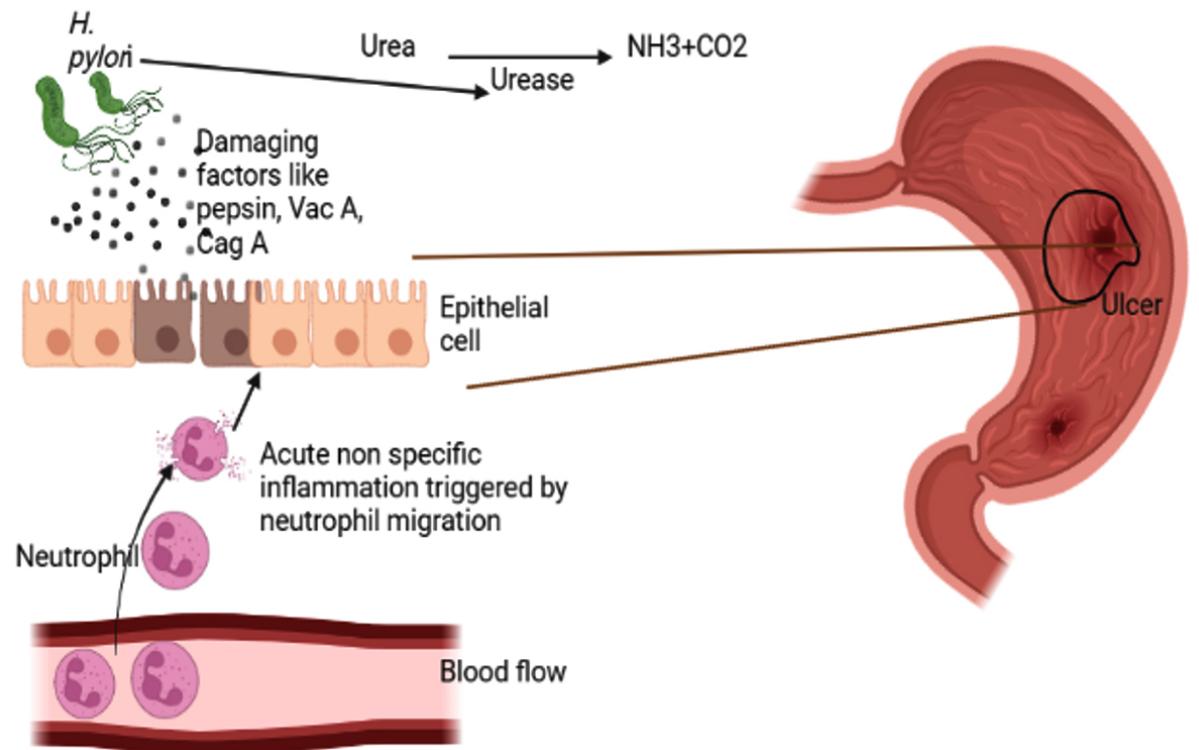
Helicobacter pylori



Helicobacter pylori

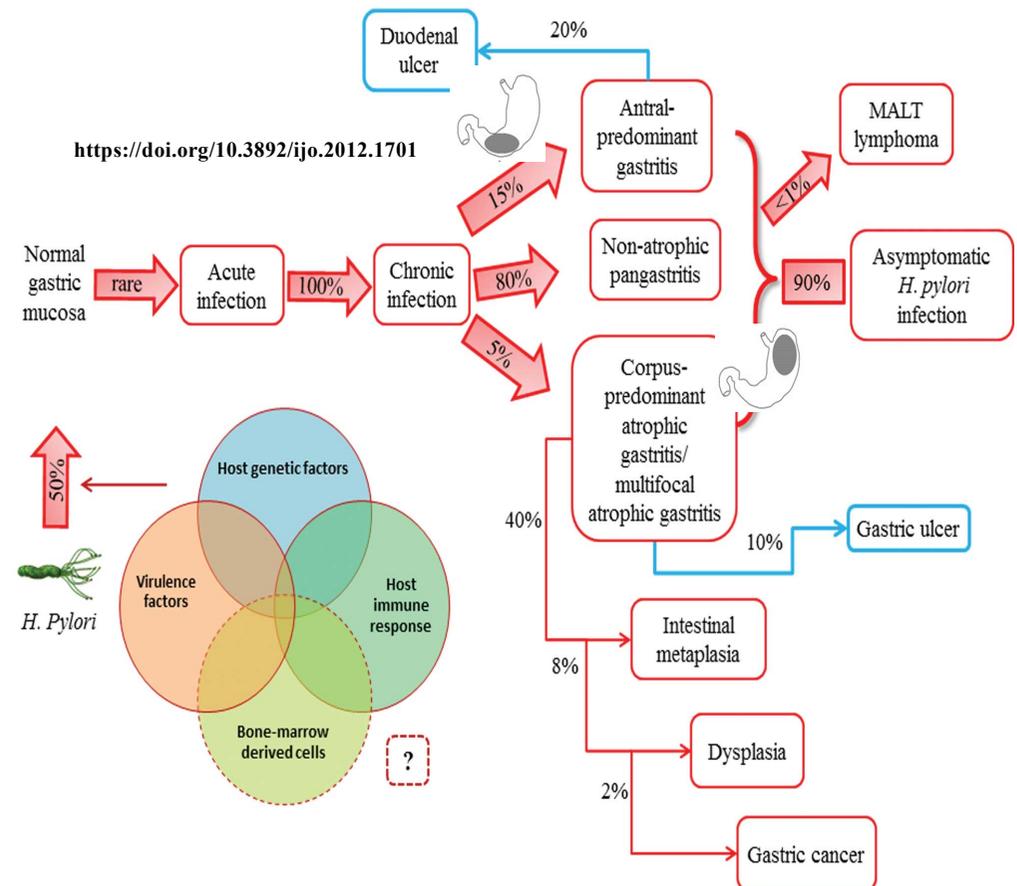
- ❖ Batterio microaerofilo **GRAM Negativo**
- ❖ **Colonizzazione:** Hp colonizza la mucosa gastrica, principalmente nell'antro.
- ❖ **Mucosa gastrica:** Hp produce enzimi e fattori di virulenza che possono danneggiare la mucosa gastrica, compromettendo la barriera protettiva dello stomaco.
- ❖ **Inflammation e risposta immunitaria:** Hp induce una risposta infiammatoria locale e una reazione immunitaria dell'ospite, che contribuiscono al danneggiamento della mucosa gastrica.

- ❖ **Ulcera:** ~10% dei pazienti infetti sviluppa ulcera.
 - **Ulcera gastrica** presente in ~80% dei pazienti
 - **Ulcera duodenale** presente in >90% dei pazienti



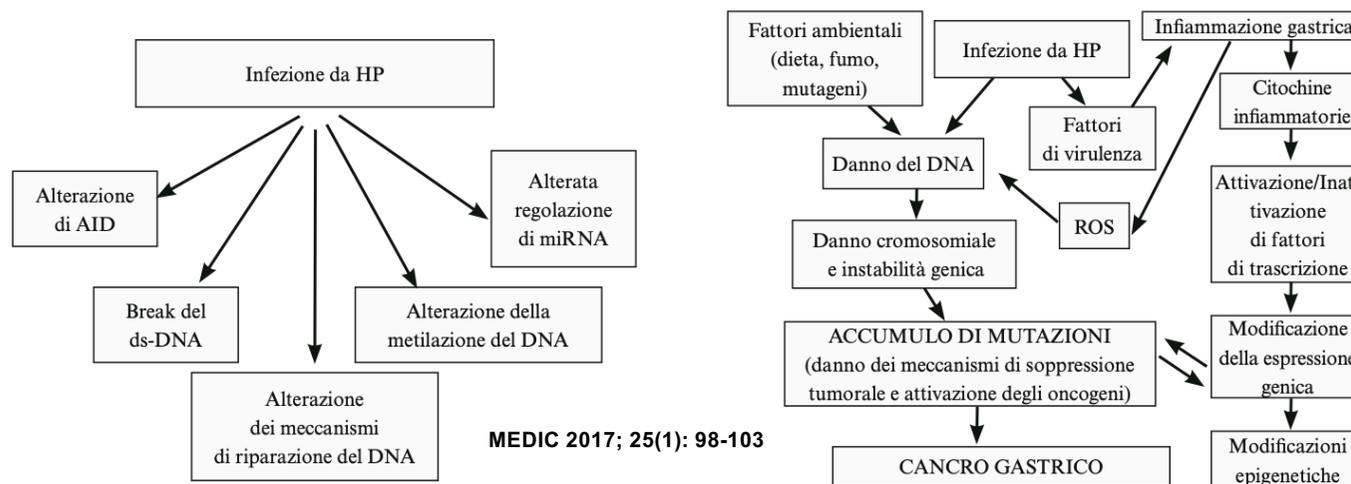
- ❖ **Antro:** *H. pylori* colonizza inizialmente l'antro dello stomaco (sito primario di infezione e può causare gastrite cronica non-atrofica).
- ❖ **Corpo gastrico:** l'infezione può diffondersi dalla regione antrale alla mucosa del corpo gastrico (gastrite atrofica con metaplasia intestinale).
- ❖ **MALToma:** in alcuni pazienti, l'infezione può causare la formazione di linfoma MALT (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue MALToma). Questo tipo di linfoma si sviluppa dalla proliferazione di cellule linfoidi all'interno del tessuto linfoide associato alla mucosa gastrica, in risposta alla cronicità dell'infezione.
- ❖ **Metaplasia intestinale e displasia:** gastrite atrofica con metaplasia intestinale può progredire a **displasia**.
- ❖ **Adenocarcinoma:** la displasia può evolvere ulteriormente in adenocarcinoma dello stomaco. Questa è la forma più comune di cancro gastrico e può essere influenzata da fattori come l'infiammazione cronica e l'instabilità genetica indotte dall'infezione da *H. pylori*.

Dalla colonizzazione ai tumori



Meccanismi di cancerogenicità associati a *Helicobacter pylori*

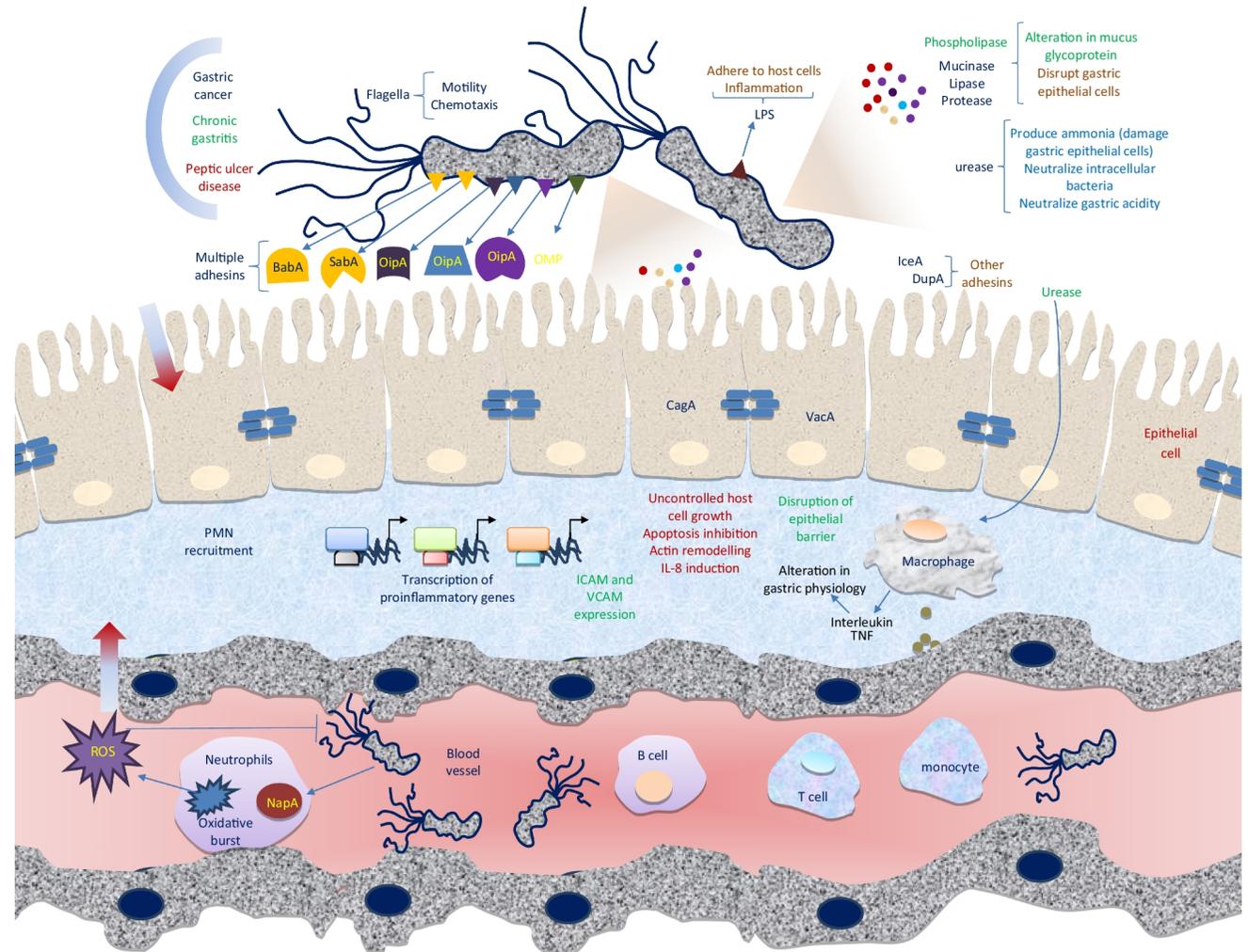
- ❖ **Inflammatione cronica:** *H. pylori* induce una risposta infiammatoria cronica.
- ❖ **Fattori di virulenza:** Hp produce una serie di fattori di virulenza, che possono danneggiare direttamente le cellule dell'epitelio gastrico e promuovere la carcinogenesi.
- ❖ **Instabilità genetica:** Hp può causare instabilità genetica nelle cellule ospiti attraverso meccanismi come la metilazione del DNA, l'induzione di rotture del DNA e la deregolazione dei microRNA.
- ❖ **Attivazione di vie di segnalazione tumorali:** può attivare vie di segnalazione cellulari coinvolte nella crescita e nella sopravvivenza, favorendo così la proliferazione cellulare e la formazione di tumori.
- ❖ **Metaplasia intestinale e della displasia:** Hp può promuovere la metaplasia intestinale e displasia, una condizione pre-cancerosa caratterizzata da alterazioni cellulari suggestive di malignità.
- ❖ **Fattori ambientali:** l'infezione da *H. pylori* può interagire con fattori ambientali, come la dieta e lo stile di vita, per aumentare il rischio di sviluppare il cancro gastrico.



- ❖ *H.p* può causare **instabilità genetica**:
 - **Metilazione della E-caderina, oncosoppressore**
 - **Stimolazione della activation-induced citidina-deamidasi (AID)**
 - **induzione di rotture dsDNA**
 - **Degolazione microRNA**

Fattori di virulenza associati al rischio di cancro gastrico

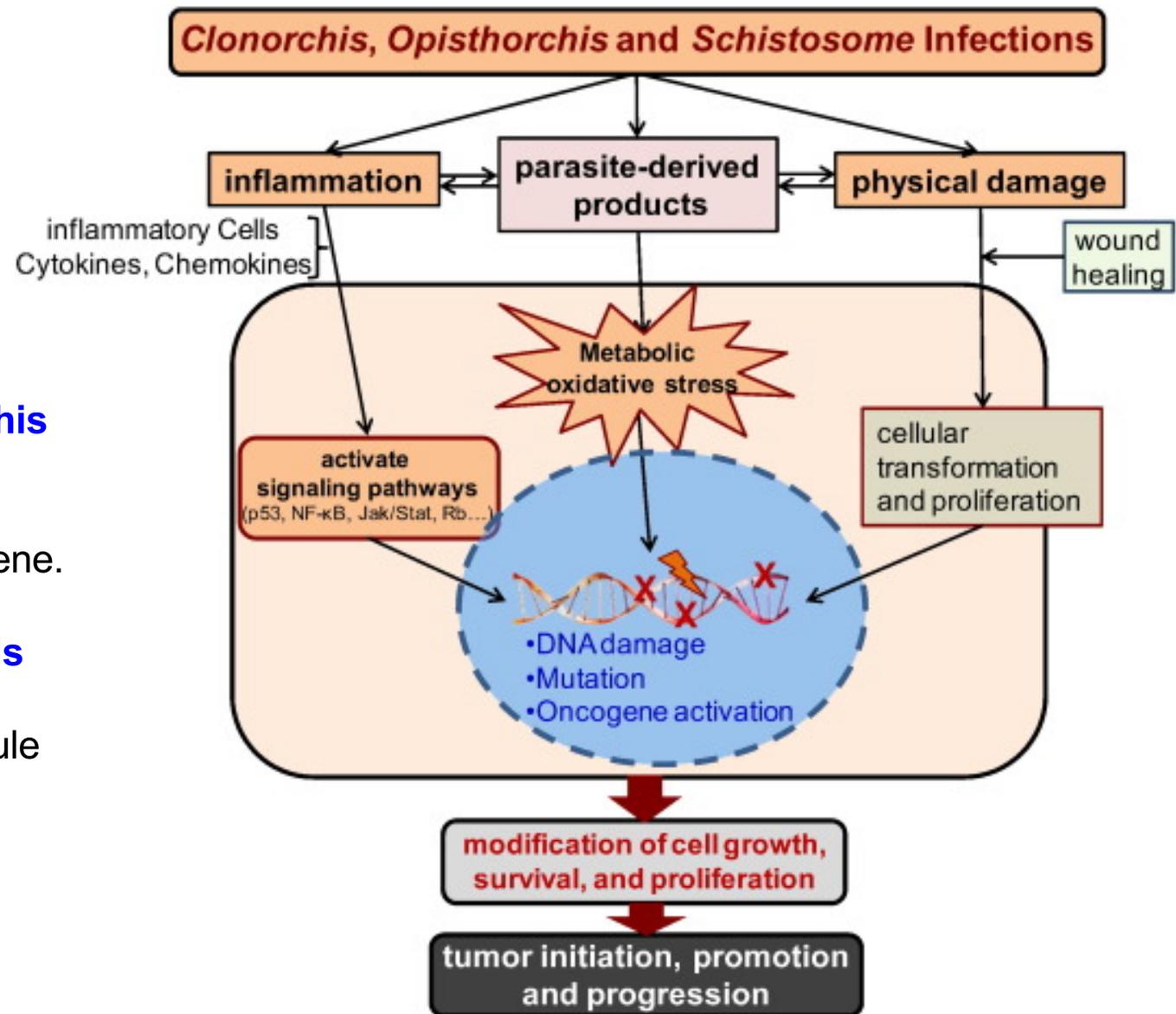
- ❖ **CagA (Citotossina associata al gene A):** presente in alcuni ceppi di *H. pylori*. Le varianti di CagA dette "**tipo A**" sono **maggiormente associate al rischio di cancro gastrico** vs le varianti "tipo B".
- ❖ **VacA (Vacuolating cytotoxin A):** può causare danni alla mucosa gastrica. Alcune **varianti di VacA** sono state associate a un aumentato rischio di sviluppare cancro gastrico.
- ❖ **BabA (adhesin-binding blood group antigen-binding adhesin):** coinvolta nell'adesione di Hp alla mucosa gastrica e nella colonizzazione. I ceppi che esprimono **alti livelli di BabA** possono essere più associati al rischio di cancro gastrico.
- ❖ **Fattore di adesione dell'acido sialico (SabA):** coinvolto nell'adesione di *H. pylori* alla mucosa gastrica. Ceppi che esprimono **alti livelli di SabA** possono essere associati ad un aumentato rischio di cancro gastrico.



Sharndama, H.C., Mba, I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Braz J Microbiol* 53, 33–50 (2022). <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00675-0>

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 Macroparassiti

❖ Infiammazione cronica:

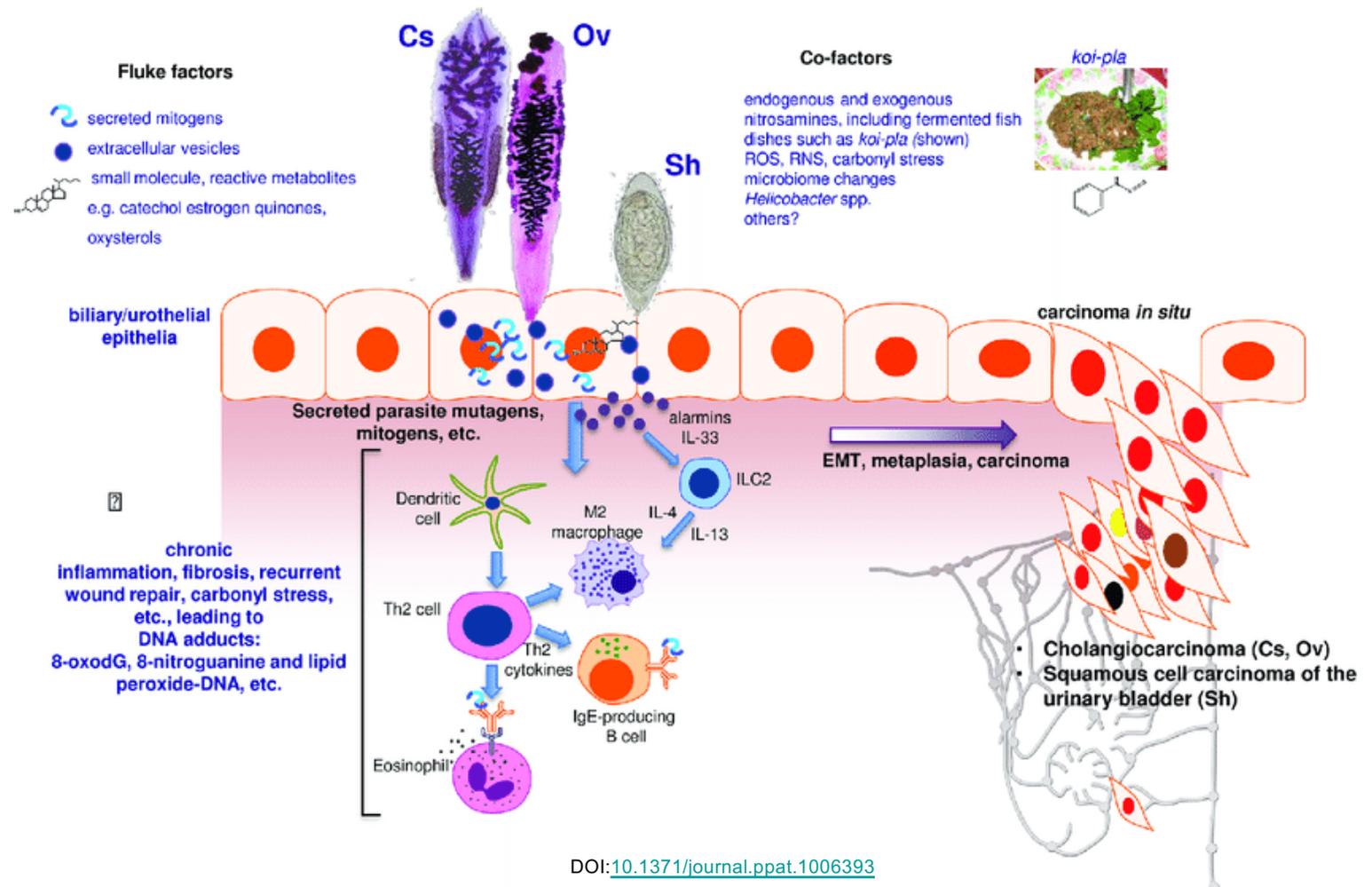
- **Schistosomi:** parete intestinale e dei vasi sanguigni causata dalla risposta immunitaria all'uovo del parassita. **Neoplasie associate:** Carcinoma della vescica, carcinoma del fegato.
- **Opisthorchis viverrini:** parete dei dotti biliari. **Neoplasie associate:** Ca.coledoco, ca fegato.
- **Clonorchis sinensis:** parete dei dotti biliari. **Neoplasie associate:** Ca. coledoco, ca. fegato.

❖ Generazione di ROS:

- Tutti e tre i parassiti possono causare un aumento della produzione di ROS, che danneggiano il DNA delle cellule ospiti e promuovono la carcinogenesi.

❖ Generazione di Nitrosammine:

- **Ov e Cs** possono aumentare la produzione di nitrosammine nel tratto gastrointestinale, che sono composti cancerogeni noti.



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.

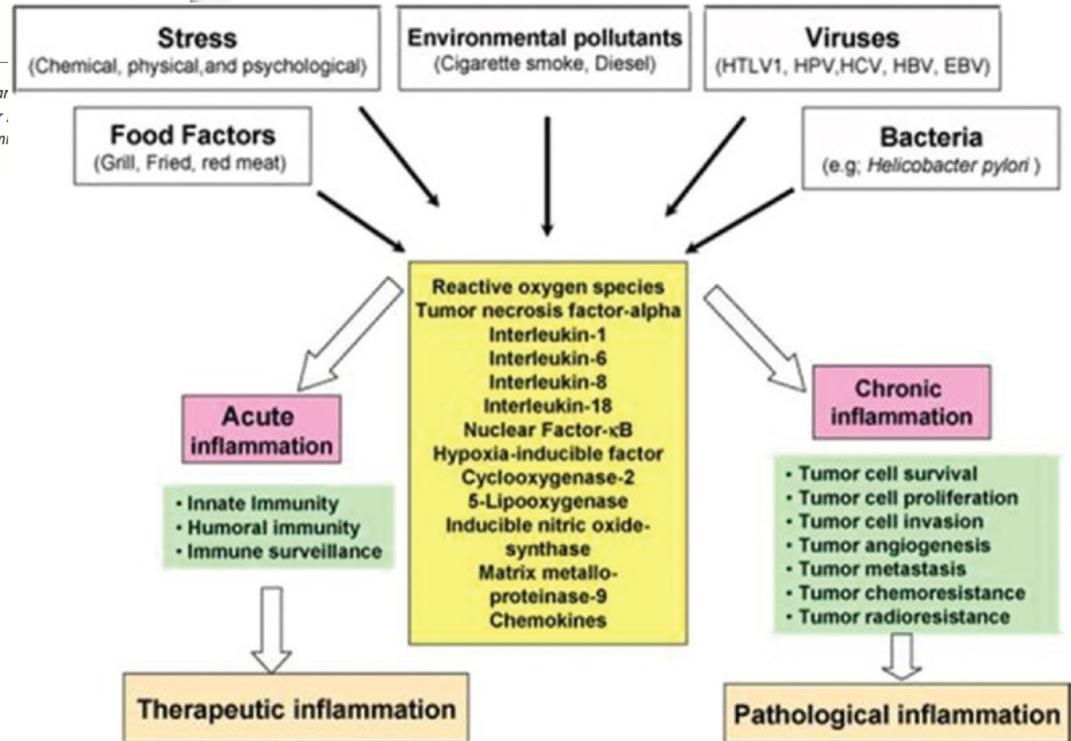
Many studies have investigated whether anti-inflammatory medications, such as aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs, reduce the risk of cancer. However, a clear answer is not yet available. For more information, see [Aspirin to Reduce Cancer Risk](#).

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

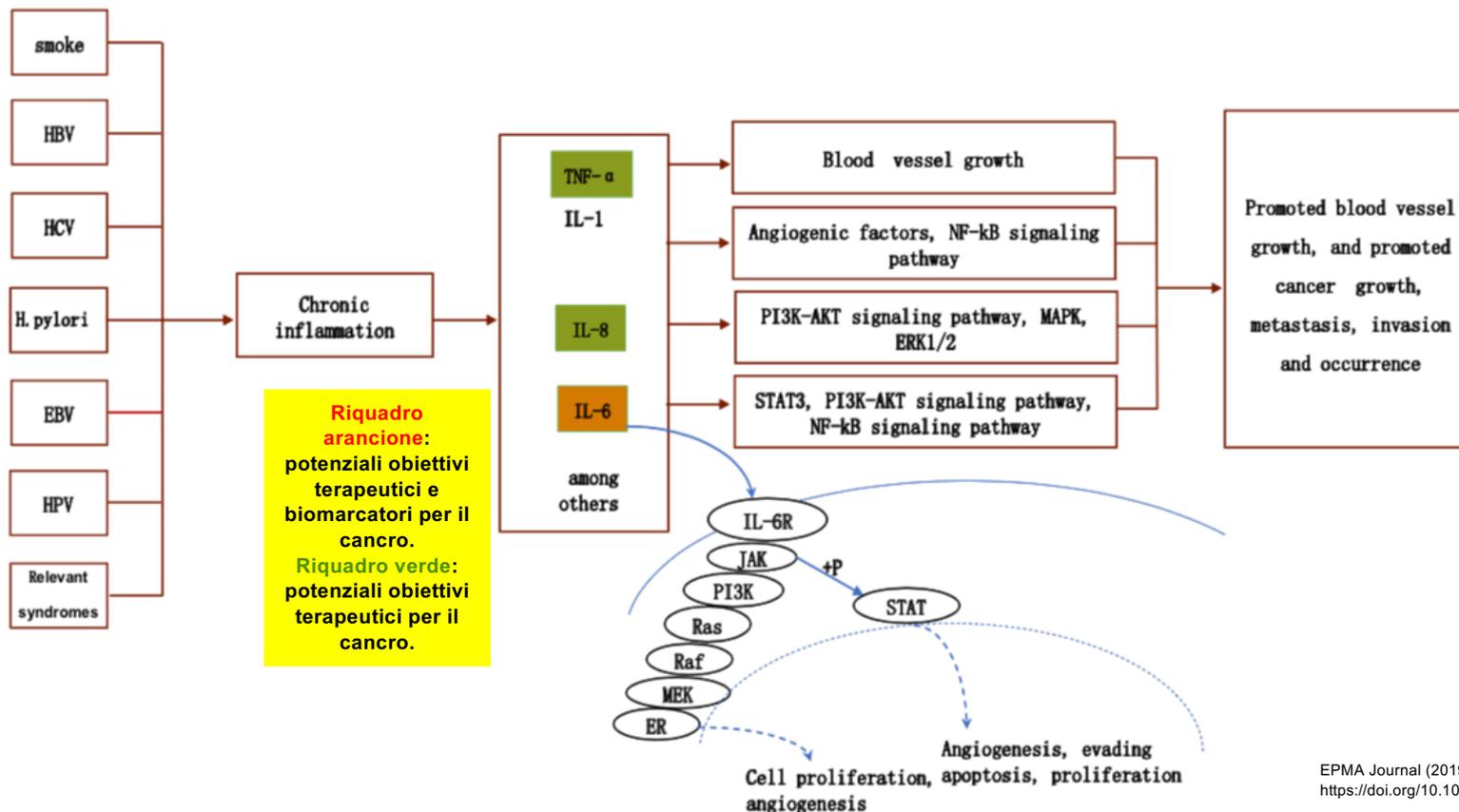
Ann Afr Med. 2019 Jul-Sep; 18(3): 121–126.
doi: [10.4103/aam.aam_56_18](https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18)



Inflammation & Cancer

Mechanisms of oncogenesis

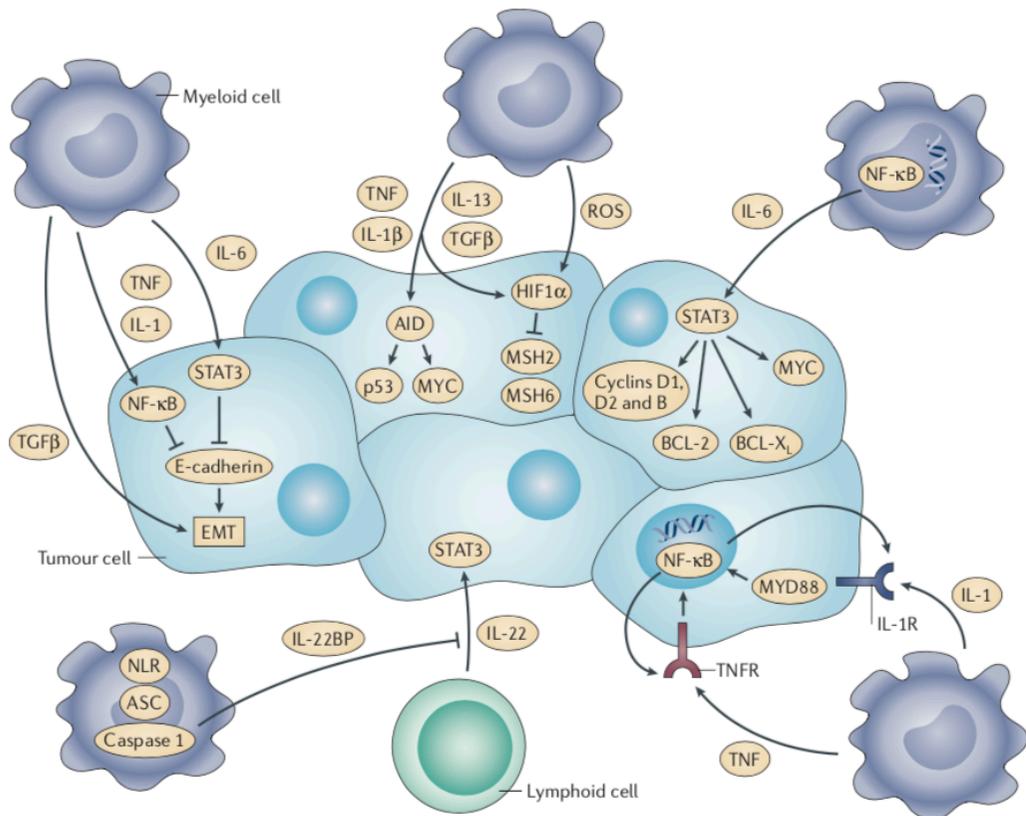
- ❖ **Cytokines inflammatory:** promote cell growth and angiogenesis. [Genomic instability](#).
- ❖ **Activation of intracellular signaling pathways** (such as NF- κ B and STAT3): favor cell growth and cell survival (inhibition of apoptosis).
- ❖ **Oxidative stress:** can cause DNA damage and promote carcinogenesis.
- ❖ **Growth factors:** stimulate cell proliferation.
- ❖ **Promotion of the epithelial-mesenchymal transition (EMT):** facilitates invasion and tumor metastasis.



Neoplasie (alcune) associate all'infiammazione cronica

- Cancro gastrico: associato a *Helicobacter pylori* e gastrite cronica.
- Cancro del fegato: correlato all'epatite cronica causata da virus dell'epatite B e C.
- Cancro ai polmoni: legato al fumo di sigaretta e alla bronchite cronica.
- Carcinoma dell'esofago: associato all'esofagite cronica da reflusso.
- Carcinoma del colon-retto: correlato alla colite ulcerosa e alla malattia di Crohn.
- Carcinoma ovarico: associato all'infiammazione cronica delle tube di Falloppio.
- Carcinoma pancreatico: correlato alla pancreatite cronica.

Citochine & Instabilità genomica



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 (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- κ B => transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) mediante la downregolazione dell'espressione dei marcatori di differenziazione epiteliale.**

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

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 β and inflammation in lung cancer



Jun Zhang^{1*} and Nirmal Veeramachaneni²

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 β therapy in atherosclerotic disease; however, it also revealed interleukin-1 β (IL-1 β) 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 β 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 β inhibition with **canakinumab** on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017.

- ❖ **Inibizione dell'infiammazione cronica:** terapie biologiche anti-citochine pro-infiammatorie (**inibitori dell'IL-1**), possono ridurre l'infiammazione cronica.
- ❖ **Riduzione dell'angiogenesi:** IL-1 è coinvolta nella promozione dell'**angiogenesi**. L'inibizione dell'IL-1 può quindi limitare l'angiogenesi tumorale.
- ❖ **Inibizione della proliferazione cellulare:** IL-1 può promuovere la proliferazione cellulare. Gli inibitori dell'IL-1 possono interrompere questo processo, rallentando la crescita dei tumori e riducendo l'incidenza di nuove neoplasie.
- ❖ **Promozione dell'apoptosi:** IL-1 può inibire l'apoptosi delle cellule tumorali, consentendo loro di evitare la morte cellulare programmata e continuare a proliferare. Gli inibitori dell'IL-1 possono favorire l'apoptosi delle cellule tumorali
- ❖ **Risultati clinici:** Studi come il CANTOS hanno dimostrato che l'uso di terapie anti-IL-1 può portare a una significativa riduzione dell'incidenza e della mortalità totale da neoplasie, suggerendo che queste terapie possono essere un'importante strategia nella prevenzione e nel trattamento del cancro.

Un comune farmaco antinfiammatorio potrebbe potenziare l'immunoterapia del cancro

- ❖ **Attivazione del sistema immunitario:** inibitori dei checkpoint immunologici (CI), come gli anticorpi anti-CTLA-4, anti-PD-1 e anti-PD-L1, agiscono rimuovendo i "freni" che impediscono al sistema immunitario di riconoscere e attaccare le cellule tumorali.
- ❖ **Ampio spettro di neoplasie:** CI hanno dimostrato efficacia nel trattamento di diverse neoplasie, tra cui melanoma, carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), carcinoma renale, carcinoma uroteliale, linfoma di Hodgkin, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo, e molti altri.
- ❖ **Risposta duratura:** in molti pazienti, l'immunoterapia può portare a una risposta duratura e a un prolungamento della sopravvivenza a lungo termine, anche in pazienti con malattia metastatica avanzata.
- ❖ **Farmaci anti-infiammatori:** celecoxib (Celebrex) e simili rendono i tumori nei topi più reattivi ai trattamenti che sfruttano il potere del sistema immunitario del corpo per combattere il cancro.
- ❖ **FANS+CI:** combinazione ha portato a una migliore e più rapida risposta nei topi rispetto al solo trattamento con CI. Fino al 70% dei topi ha risposto al trattamento combinato e molti hanno avuto i loro tumori completamente eliminati.
- ❖ **Steroidi:** anche i farmaci antinfiammatori steroidei hanno mostrato risultati simili quando combinati con gli inibitori del checkpoint, nonostante gli steroidi siano generalmente considerati immunosoppressori. Questa scoperta suggerisce un nuovo ruolo per gli steroidi nella modulazione della risposta immunitaria contro il cancro.

Inflammation e Cancro

<https://youtu.be/nWWrZtkw1As>

