

www.fisiokinesiterapia.biz

- 1908** Ellerman e Bang
trasmissione di una leucemia dei polli tramite filtrato acellulare
- 1910** Peyton Rous
trasmissione del sarcoma dei polli tramite filtrato acellulare
- anni '30** Bittner scoprì il virus del tumore mammario del topo
Shope condusse i suoi esperimenti sul virus del papilloma e del fibroma del coniglio
- 1951** Ludwig Gross scoprì il virus della leucemia del topo

I quattro postulati che identificano i virus oncogeni e definiscono il loro ruolo nell'eziologia delle neoplasie dell'uomo e degli animali

- costante presenza e persistenza del virus o del suo genoma nelle cellule del tumore
- immortalizzazione o trasformazione neoplastica dopo transfezione del genoma virale o di suoi frammenti in cellule coltivate *in vitro*
- dimostrazione che queste modificazioni del fenotipo cellulare dipendono da specifiche funzioni espresse dal genoma virale
- evidenza epidemiologica e clinica che l'infezione virale rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo della neoplasia.

VIRUS ONCOGENI DELL'UOMO E DEGLI ANIMALI

DEOSSIRIBOVIRUS

FAMIGLIA VIRALE	VIRUS	OSPITE NATURALE	TUMORI ASSOCIATI
POXVIRIDAE	VIRUS DEL FIBROMA DI SHOPE VIRUS YABA MOLLUSCO CONTAGIOSO	CONIGLIO SCIMMIA UOMO	FIBROMA IPERPLASIA NODULARE FIBROMATOSA IPERPLASIA NODULARE EPIDERMICA
HERPESVIRIDAE	HERPESVIRUS DELLA RANA MALATTIA DI MAREK HERPESVIRUS ATELES HERPESVIRUS SA/MIRI VIRUS DI EPSTEIN-BARR HERPESVIRUS DI TIPO 2 CITOMEGALOVIRUS	RANA POLLO SCIMMIA SCIMMIA UOMO UOMO UOMO	ADENOCARCINOMI NEUROLINFOMATOSI (LINFOCITI T) LINFOMI, LEUCEMIE (LINFOCITI T) LINFOMI, LEUCEMIE (LINFOCITI T) LINFOMA DI BURKITT, LINFOMI A CELLULE B CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA SARCOMA DI KAPOSI
PAPOVAVIRIDAE	POLIOMA SV40 BK E JC PAPILLOMA	TOPO SCIMMIA UOMO UOMO BOVINI ALTRI MAMMIFERI	CARCINOMI DI VARI ORGANI E SARCOMI SARCOMI ED EPENDIMOMI IN TOPI E CRICETI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO NEI RODITORI E NELLE SCIMMIE PAPILLOMI CUTANEI, GENITALI E LARINGEI POSSONO PROGREDIRE A CARCINOMI PAPILLOMI CUTANEI, GENITALI DEL TRATTO ALIMENTARE E URINARIO POSSONO PROGREDIRE A CARCINOMI PAPILLOMI, POSSONO PROGREDIRE A CARCINOMI
ADENOVIRIDAE	TIPI 2, 5, 12	UOMO	SARCOMI NEI CRICETI
HEPADNAVIRIDAE	GRUPPO DELL'EPATITE B	UOMO, RODITORI, UCCELLI	CARCINOMA EPATOCELLULARE PRIMARIO

RIBOVIRUS

FAMIGLIA VIRALE RETROVIRIDAE	VIRUS	OSPITE NATURALE	TUMORI ASSOCIATI
ONCOVIRUS	VIRUS DELLA LEUCEMIA E SARCOMA AVIARI VIRUS DELLA LEUCEMIA E SARCOMA MURINI VIRUS DEL TUMORE MAMMARIO DEL TOPO VIRUS DELLA LEUCEMIA E SARCOMA DEI FELINI VIRUS DELLA LEUCEMIA BOVINA VIRUS DELLA LEUCEMIA E SARCOMA DEI PRIMATI VIRUS T LINFOTROPICO UMANO	UCCELLI TOPO TOPO GATTO BOVINI SCIMMIA UOMO	LINFOMI, LEUCEMIE, SARCOMI LINFOMI, LEUCEMIE, SARCOMI ADENOCARCINOMA MAMMARIO LINFOSARCOMI, LEUCEMIE (LINFOCITI T) LINFOSARCOMI (LINFOCITI B) FIBROSARCOMI, LEUCEMIA MIELOIDE LINFOMI E LEUCEMIA DELL'ADULTO A CELLULE T
LENTIVIRUS	GRUPPO DEI VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA	UOMO, SCIMMIA GATTO	SARCOMA DI KAPOSI, LINFOMI A CELLULE B

VIRUS ONCOGENI DELL'UOMO E DEGLI ANIMALI			
DESOSSIRIBOVIRUS			
FAMIGLIA VIRALE	VIRUS	OSPITE NATURALE	TUMORI ASSOCIATI
POXVIRIDAE	VIRUS DEL FIBROMA DI SHOPE VIRUS YABA <u>MOLLUSCO CONTAGIOSO</u>	CONGLIO SCIMMIA <u>UOMO</u>	FIBROMA IPERPLASIA NODULARE FIBROMATOSA IPERPLASIA NODULARE EPIDERMICA
HERPESVIRIDAE	HERPESVIRUS DELLA RANA <u>MALATTIA DI MAREK</u> HERPESVIRUS ATELES HERPESVIRUS SAUVIRI <u>VIRUS DI EPSTEIN-BARR</u> <u>HERPESVIRUS DI TIPO 2</u> CITOMEGALOVIRUS	RANA <u>POLLO</u> SCIMMIA SCIMMIA <u>UOMO</u> <u>UOMO</u> <u>UOMO</u>	ADENOCARCINOMI NEUROLINFOMATOSI (LINFOCITI T) LINFOMI, LEUCEMIE (LINFOCITI T) LINFOMI, LEUCEMIE (LINFOCITI T) LINFOMA DI BURKITT, LINFOMI <u>A CELLULE B</u> <u>CARCINOMA DELLA CERVICE UTERINA</u> SARCOMA DI KAPOSI
PAPOVAVIRIDAE	FOLIOMA SV40 BK E JC <u>PAPILLOMA</u>	TOPO SCIMMIA <u>UOMO</u> <u>UOMO</u> BOVINI ALTRI MAMMIFERI	CARCINOMI DI VARI ORGANI E SARCOMI SARCOMI ED EPENDIMOMI IN TOPI E CRICETI TUMORI DEL SISTEMA NERVOSO NEI RODITORI E NELLE SCIMMIE <u>PAPILLOMI CUTANEI, GENITALI E LARINGEI POSSONO PROGREDIRE A CARCINOMI</u> <u>PAPILLOMI CUTANEI, GENITALI, DEL TRATTO ALIMENTARE E URINARIO, POSSONO PROGREDIRE A CARCINOMI</u> PAPILLOMI POSSONO PROGREDIRE A CARCINOMI
ADENOVIRIDAE	TIPI 2, 5, 12	<u>UOMO</u>	SARCOMI NEI CRICETI
<u>HEPADNAVIRIDAE</u>	<u>GRUPPO DELL'EPATITE B</u>	<u>UOMO, RODITORI, UCCELLI</u>	<u>CARCINOMA EPATOCELLULARE PRIMARIO</u>
RIBOVIRUS			
FAMIGLIA VIRALE RETROVIRIDAE	VIRUS	OSPITE NATURALE	TUMORI ASSOCIATI
<u>ONCOVIRUS</u>	VIRUS DELLA LEUCEMIA E SARCOMA AVIARI VIRUS DELLA LEUCEMIA E SARCOMA MURINI VIRUS DEL TUMORE MAMMARIO DEL TOPO VIRUS DELLA LEUCEMIA E SARCOMA DEI FELINI VIRUS DELLA LEUCEMIA BOVINA VIRUS DELLA LEUCEMIA E SARCOMA DEI PRIMATI <u>VIRUS T LINFOTROPICO UMANO</u>	UCCELLI TOPO TOPO GATTO BOVINI SCIMMIA <u>UOMO</u>	LINFOMI, LEUCEMIE, SARCOMI LINFOMI, LEUCEMIE, SARCOMI ADENOCARCINOMA MAMMARIO LINFOSARCOMI, LEUCEMIE (LINFOCITI T) LINFOSARCOMI (LINFOCITI B) FIBROSARCOMI, LEUCEMIA MIELOIDE <u>LINFOMI E LEUCEMIA DELL'ADULTO A CELLULE T</u>
<u>LENTIVIRUS</u>	GRUPPO DEI VIRUS DELL'IMMUNODEFICIENZA ACQUISITA	<u>UOMO, SCIMMIA, GATTO</u>	SARCOMA DI KAPOSI, LINFOMI A CELLULE B

Flaviviridae virus dell'epatite C uomo carcinoma epatocellulare primario

Tabella 14.1. Virus umani sospettati di svolgere azione oncògena.

Virus	Patologia infettiva	Neoplasie associate	Cofattori oncògeni
Virus a DNA			
Epstein-Barr (EBV)	Mononucleosi infettiva	Linfoma di Burkitt Carcinoma rinofaringeo Morbo di Hodgkin Linfomi T, Linfoepiteliomi Leiomioidi Adenocarcinoma gastrico	Ridotta immunocompetenza; fattori genetici
Papilloma 16,18,33 (HPV-16/18/33)	Verruche e condilomi	Carcinomi ano-genitali e del distretto cervico-facciale	Uso di contraccettivi orali; stato ormonale e/o immunologico del paziente; infezione da <i>Chlamydia trachomatis</i>
Epatite B (HBV)	Epatite	Epatocarcinoma	Ingestione di aflatossine o di altri agenti epatotossici; fattori immunogenetici
Herpesvirus 8 o 9* (KSHV)	Sconosciuta	Sarcoma di Kaposi; linfomi primari delle cavità sierose (PEL)	Ridotta immunocompetenza; infezione da HIV
JCV**	Leucoencefalopatia multifocale progressiva	Tumori gliali	Ridotta immunocompetenza
Virus a RNA			
Epatite C (HCV)	Epatite	Epatocarcinoma	Sconosciuti
Leucemia T (HTLV-1)	Paraparesi spastica tropicale, uveite (HUV)	Leucemia ATL Linfomi T anaplastici CD30+ Micosi fungoide/Sindrome di Sezary	Fattori immunogenetici (alplotipo HLA?)

* L'herpesvirus del sarcoma di Kaposi (KSHV) rappresenta il nono o l'ottavo tipo di herpesvirus umano, a seconda se i tipi 6A e 6B sono considerati distinti oppure no.

** Il potenziale oncògeno di questo poliomavirus ubiquitario (infetta in età pediatrica più del 70% della popolazione mondiale) è ben documentato, ma il suo ruolo nella genesi di tumori umani (astrocitomi, glioblastomi, medulloblastomi) è tuttora dubbio.

Virus a DNA

Cellule permissive - la replicazione in molti casi è di tipo litico, quindi non possono essere trasformate.

Cellule non permissive – la replicazione non è possibile, quindi possono essere trasformate.

Virus a RNA

Replicazione e trasformazione possono coesistere.

Papillomavirus

- Sono piccoli virus a DNA.
- Sono stati identificati più di 80 tipi di papillomavirus umani (**HPV**).
- Negli ospiti naturali, questi virus inducono solitamente la comparsa di lesioni iperplastiche autolimitanti (papillomi, verruche) nel tessuto sede del loro ciclo replicativo: epitelio cutaneo e mucoso. Talvolta, sotto l'influenza di fattori ambientali o genetici, queste lesioni si trasformano in neoplasie maligne.
- Si sospetta che gli HPV intervengano nella genesi di numerose neoplasie umane, della sfera genitale maschile, dell'ano, del cavo orale e delle vie urinarie. L'attenzione degli oncologi si è però focalizzata sul carcinoma della cervice uterina. Ciò per una duplice ragione:
 - il riscontro nel 95% di queste neoplasie del DNA di HPV nel nucleo delle cellule tumorali;
 - Il carcinoma cervicale è, dopo quello della mammella, la neoplasia femminile più frequente in ambito mondiale.

Associazione dei vari tipi di HPV con neoplasie umane

- Dei 35 e più tipi di HPV che infettano il tratto genitale, una ventina sono quelli associati a lesioni pre-neoplastiche o neoplastiche.
- I più frequenti sono gli HPV ad alto rischio: HPV-16 e HPV-18.
- Pure frequenti sono gli HPV a basso rischio, associati prevalentemente a lesioni displastiche generalmente non evolutive: HPV-6 e HPV-11.
- Vi è poi un gruppo più numeroso di HPV considerato a rischio intermedio.

Tabella 14.4. Condizioni morbose umane associate all'infezione da papillomavirus (HPV).

Condizioni morbose	Distretto epiteliale	Tipi HPV prevalenti
Non neoplastiche		
Condilomi acuminati	Mucocutaneo	6, 11
Epidermodisplasia verruciforme	Cutaneo	5, 8, 14, 17, 20
Papillomi laringei	Mucocutaneo	11
Verruca comune	Cutaneo	2, 7
Verruca piana	Cutaneo	3, 10
Neoplastiche		
Carcinomi ano-genitali	Mucocutaneo	16, 18, 45, 31, 33
Carcinomi delle vie urinarie	Mucocutaneo	16, 18
Carcinoma orale	Mucocutaneo	16, 18

- L'infezione cervicale da HPV determina la comparsa di lesioni displastiche, definite:
 - Lesione intraepiteliale squamosa (SIL)
 - Neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN).
- A seconda della gravità queste lesioni vengono distinte in tre gradi (I-III).
- Nel 60% dei casi le CIN di grado I e II regrediscono spontaneamente, mentre nella restante parte dei casi persistono e, in una certa percentuale di questi (45-60%), progrediscono ulteriormente sfociando, dopo alcuni anni, in un carcinoma squamoso invasivo. Le lesioni persistenti sono generalmente quelle in cui l'infezione è sostenuta da HPV-16 e HPV-18 o da altri tipi filogeneticamente correlati.

STADIO DIFFERENZIATIVO
DELLA CELLULA EPITELIALE

PAPILLOMA

CICLO VIRALE

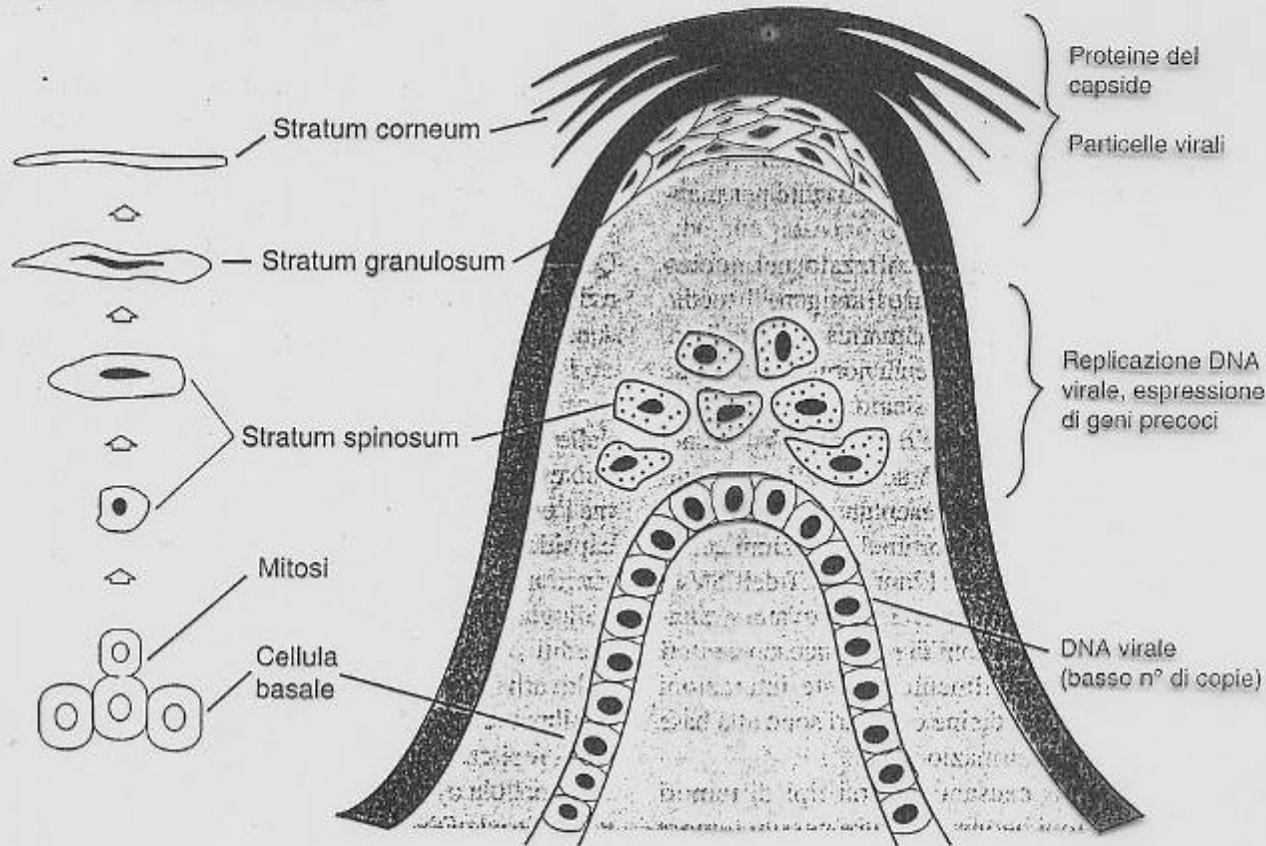


Fig. 32.5 - Rappresentazione schematica di un papilloma cutaneo. Il ciclo replicativo del papillomavirus è strettamente dipendente dallo stadio differenziativo della cellula epiteliale. Gli stadi differenziativi dell'epidermide sono mostrati a sinistra, e gli eventi del ciclo virale sono indicati a destra. Gli eventi finali della replicazione virale (sintesi di proteine del capsido e morfogenesi dei virioni) si verificano solo nelle cellule differenziate terminalmente.

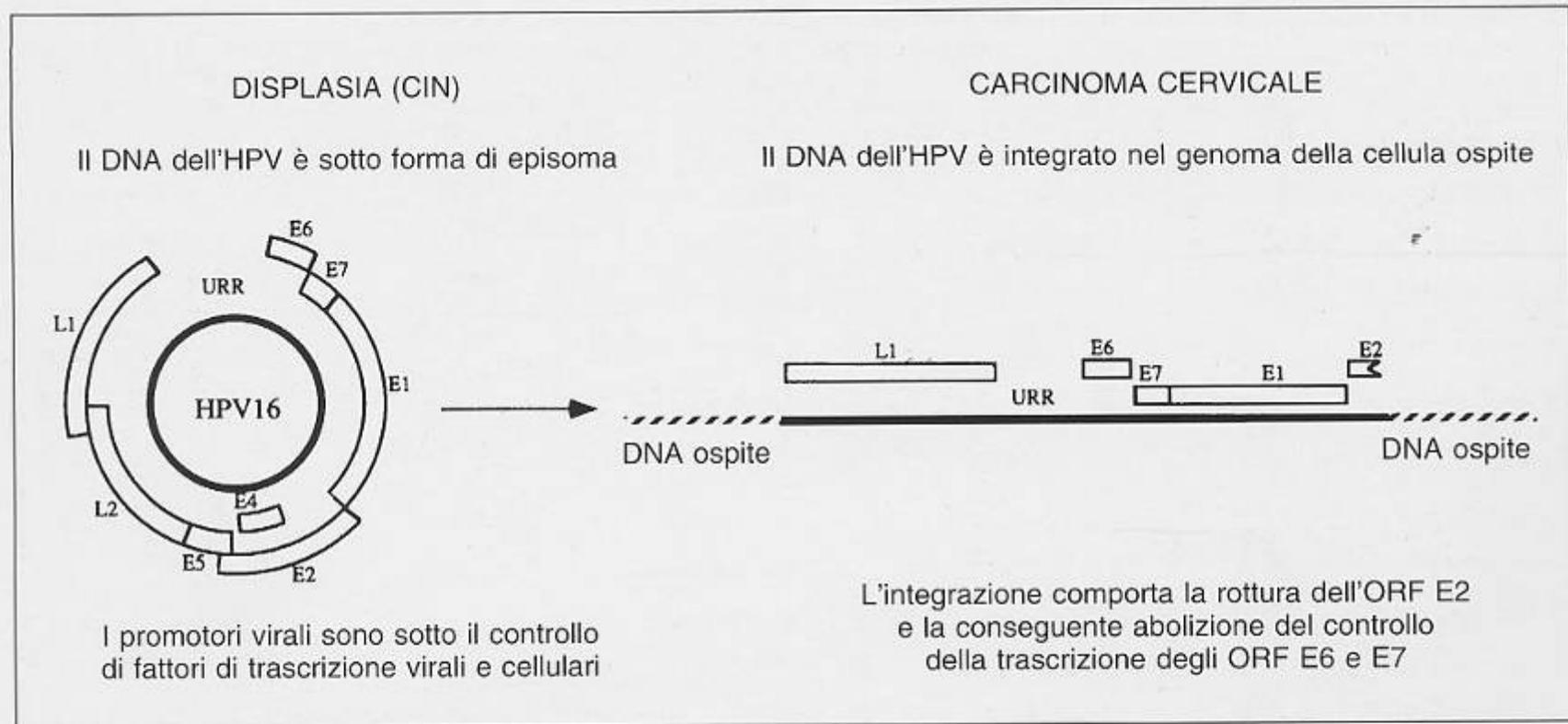


Figura 14.8. Nelle displasie cervicali (CIN), il DNA dell'HPV è presente nelle cellule infettate sotto forma di episoma. I suoi siti promotori, localizzati prevalentemente nella regione URR, sono sottoposti al controllo di fattori di trascrizione cellulari e virali, tra i quali il prodotto dell'ORF E2. Nei carcinomi cervicali, il DNA dell'HPV è generalmente integrato nel genoma delle cellule infettate. Quest'integrazione si accompagna alla rottura dell'ORF E2 (a volte anche dell'ORF E1). Rimangono invece sempre integri gli ORF E6 e E7, la cui trascrizione aumenta per il venir meno dell'effetto trans-repressivo del prodotto virale E2.

- Il polipeptide E7 interagisce con la chinasi CDK2-A e con le anti-oncoproteine p110 (rb) e p107
- Il polipeptide E6 interagisce con l'anti-oncoproteina p53

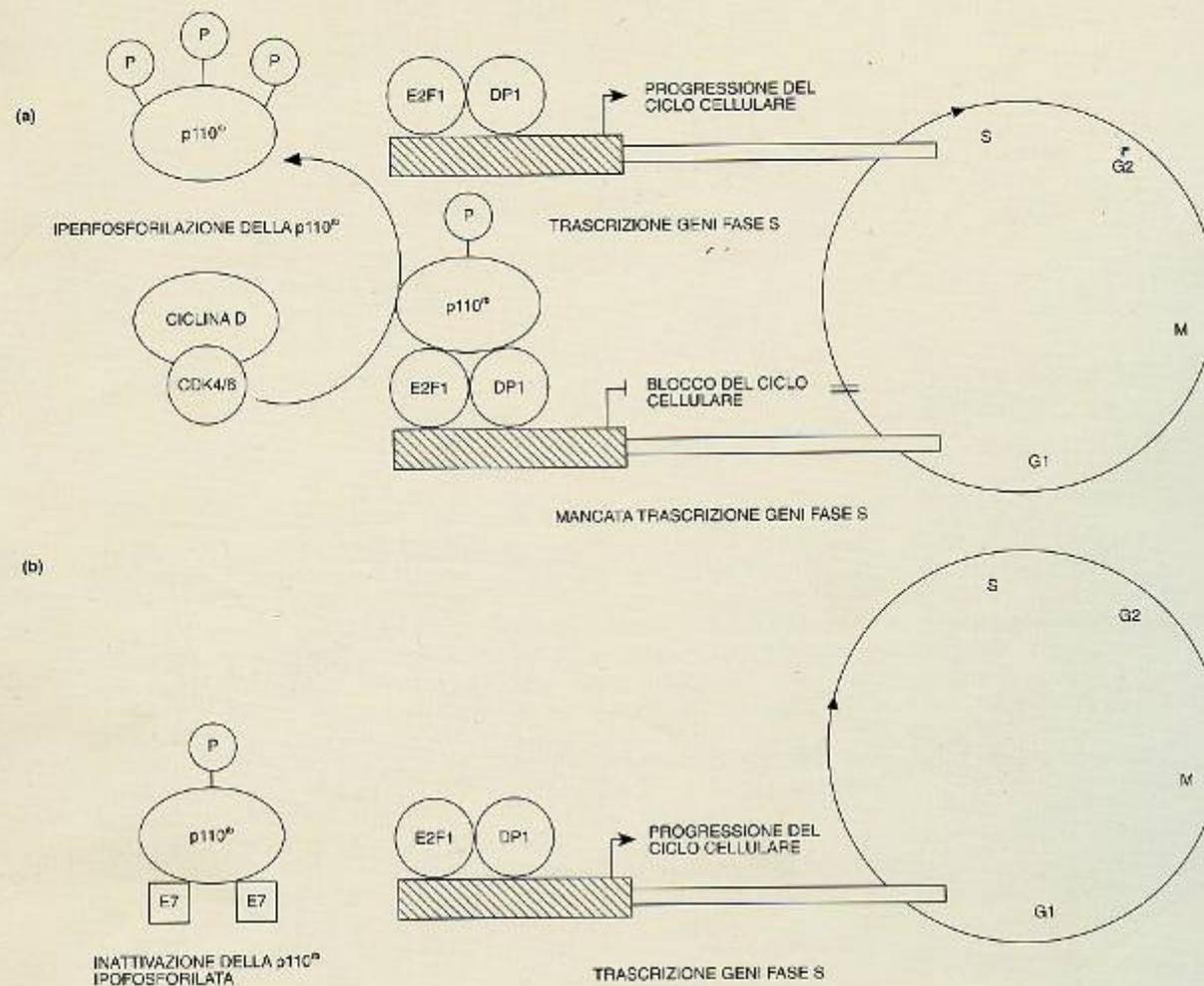
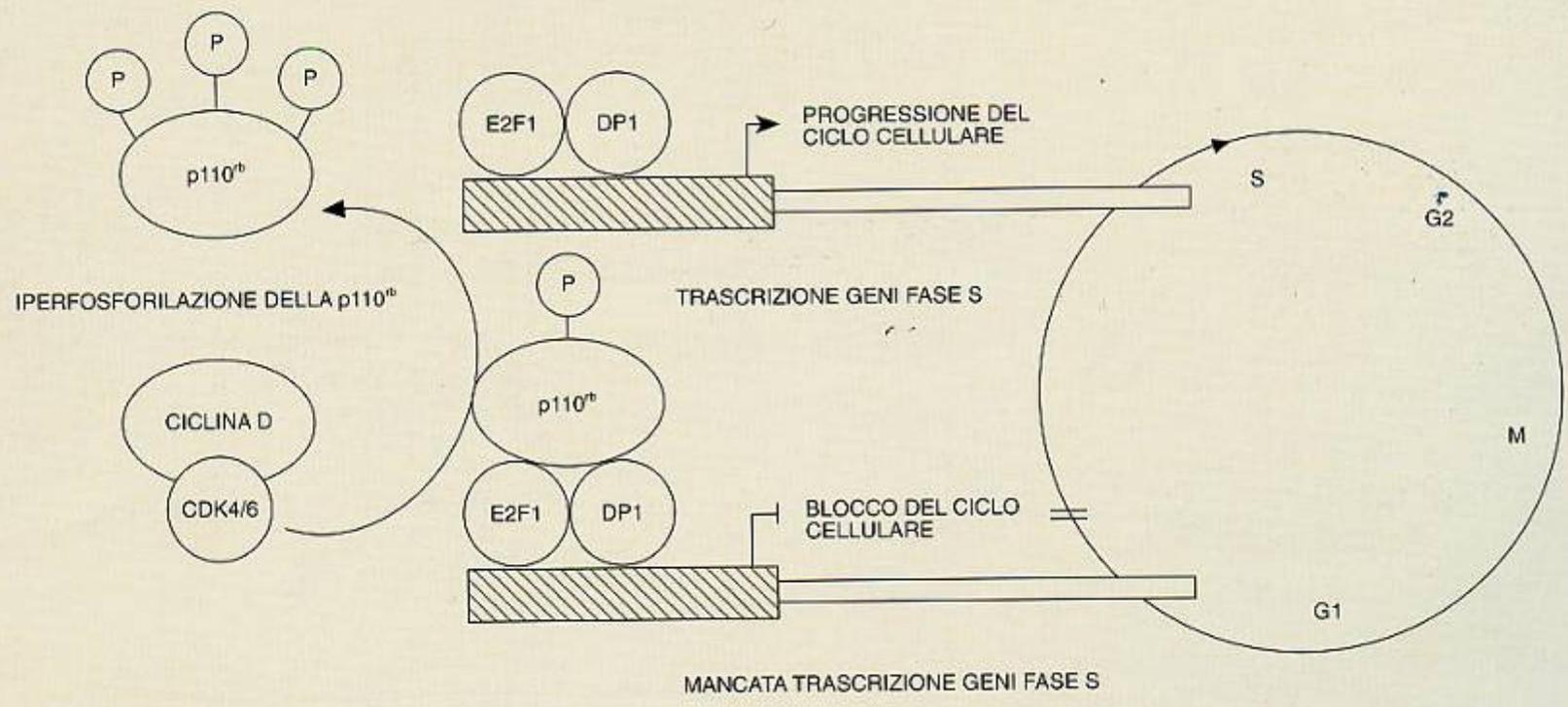
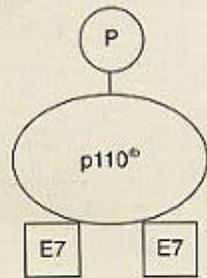


Figura 14.10. (a) Nel nucleo delle cellule in fase G1, l'anti-oncoproteina p110^b allo stato ipofosforilato forma complessi con alcuni fattori di trascrizione, tra i quali l'eterodimero E2F1/DP1, impedendo loro di promuovere la trascrizione dei geni richiesti per l'avvio della fase S. La sua iperfosforilazione, indotta da stimoli mitogeni e operata dalle chinasi ciclina-dipendenti Cdk4/6-D, rimuove questo blocco e consente alla cellula di transitare nella fase S. **(b)** I polipeptidi codificati dagli ORF E7 dei tipi di HPV ad alto potenziale oncogeno (HPV-16, HPV-18) interagiscono con elevata affinità con la p110^b ipofosforilata impedendo che essa formi complessi con l'eterodimero E2F1/DP1 e altri fattori di trascrizione. Le cellule infettate, pertanto, possono transitare liberamente dalla fase G1 alla fase S.

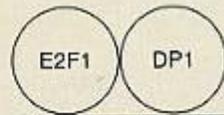
(a)



(b)

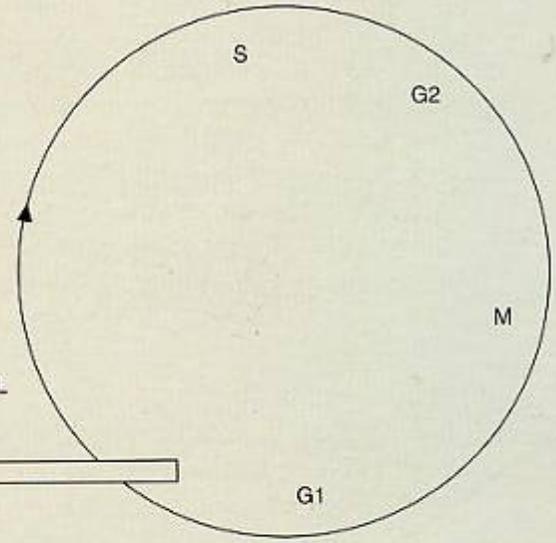


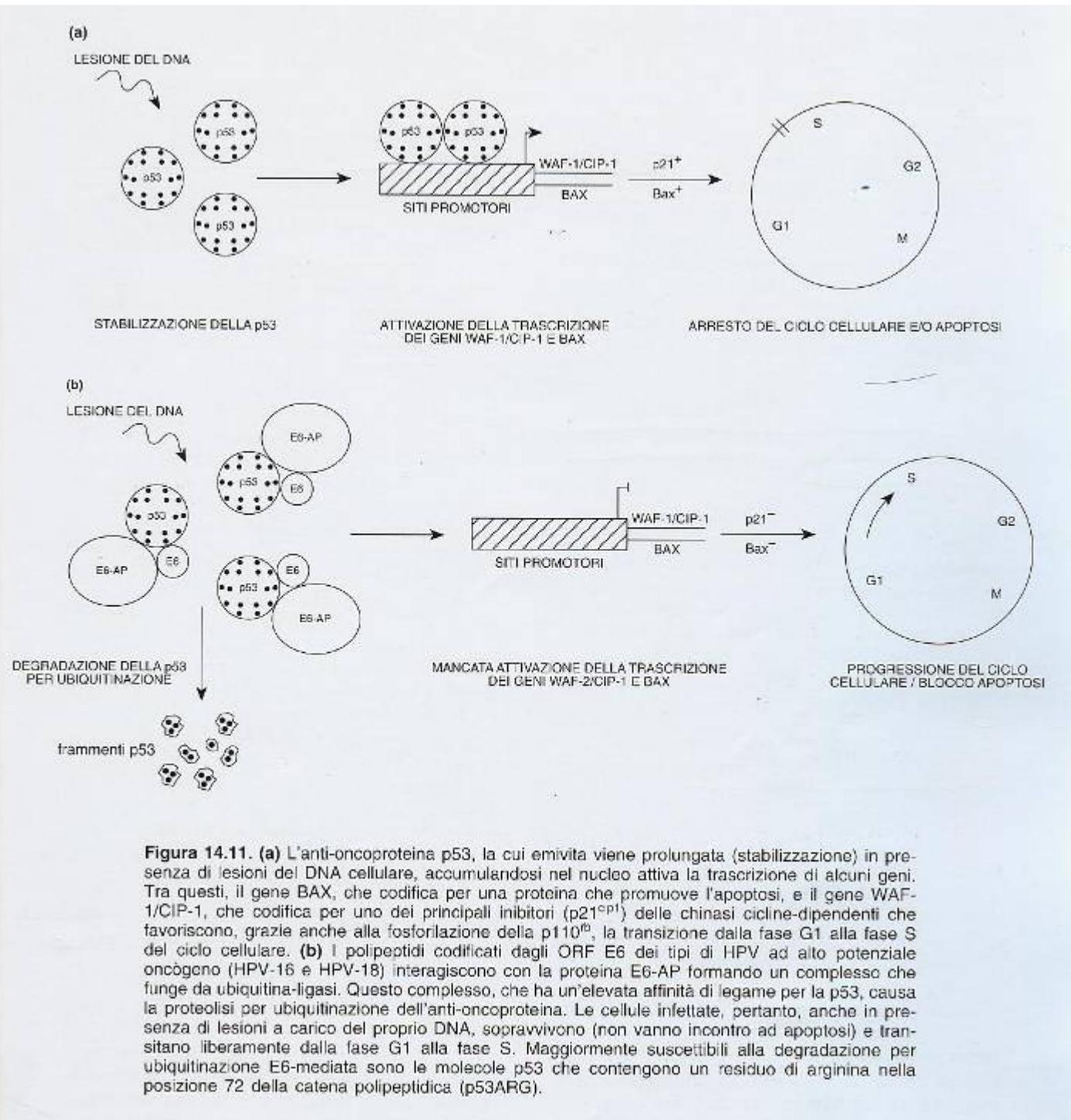
INATTIVAZIONE DELLA p110^δ
IPOFOSFORILATA



PROGRESSIONE DEL
CICLO CELLULARE

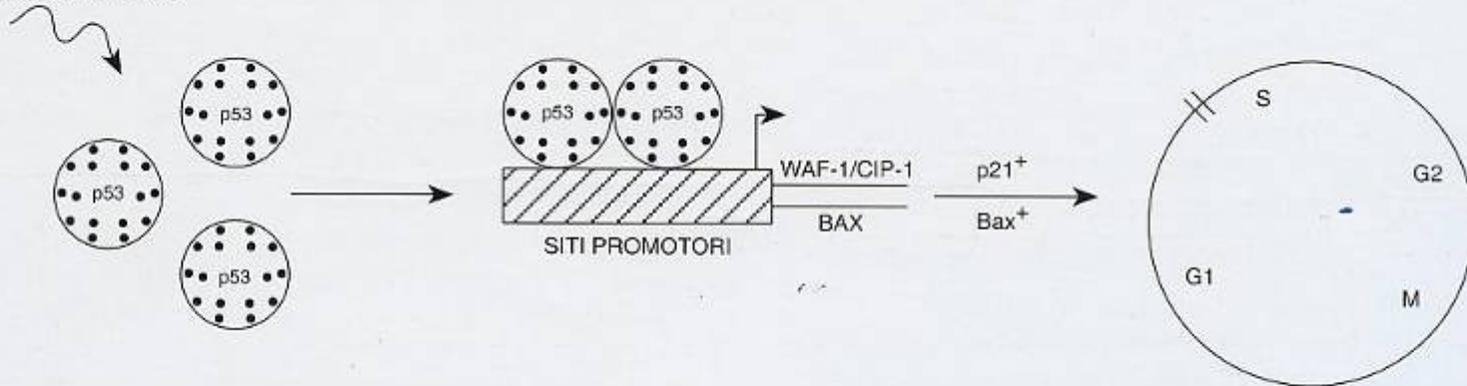
TRASCRIZIONE GENI FASE S





(a)

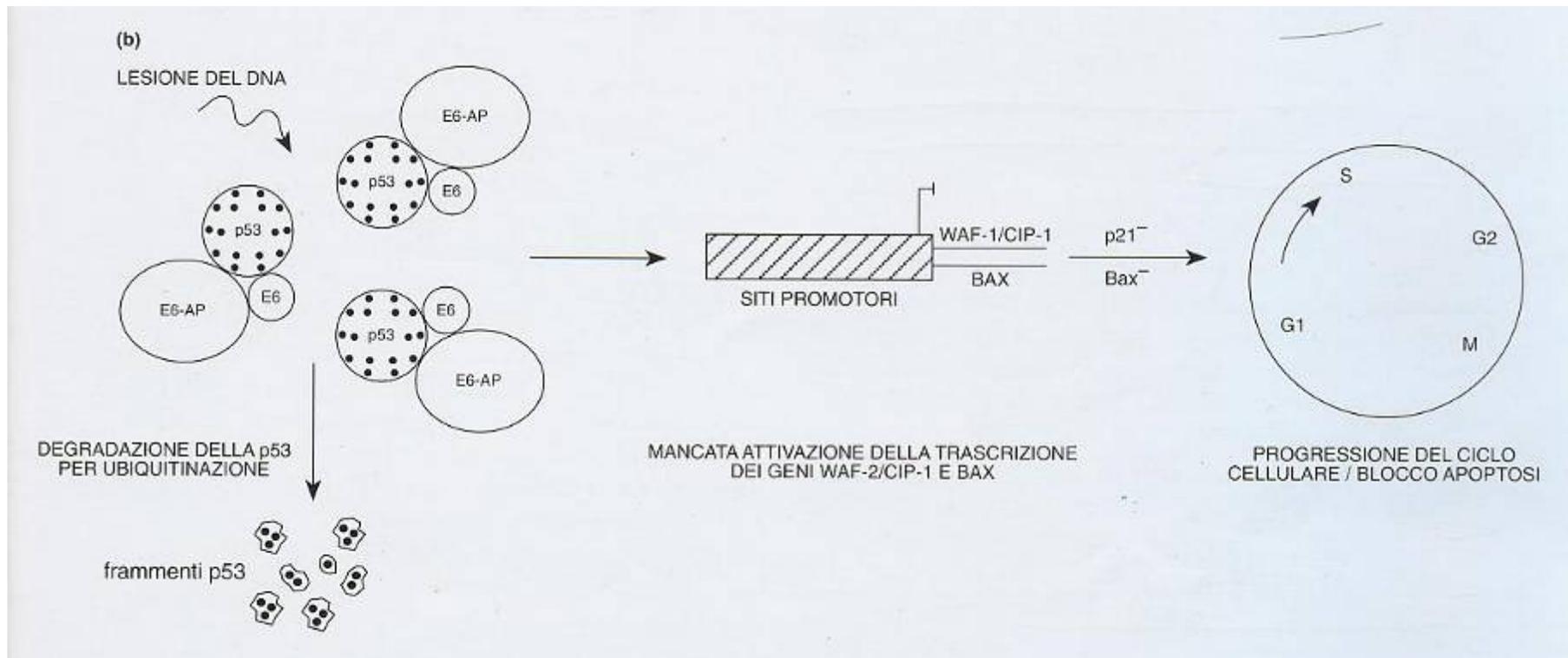
LESIONE DEL DNA



STABILIZZAZIONE DELLA p53

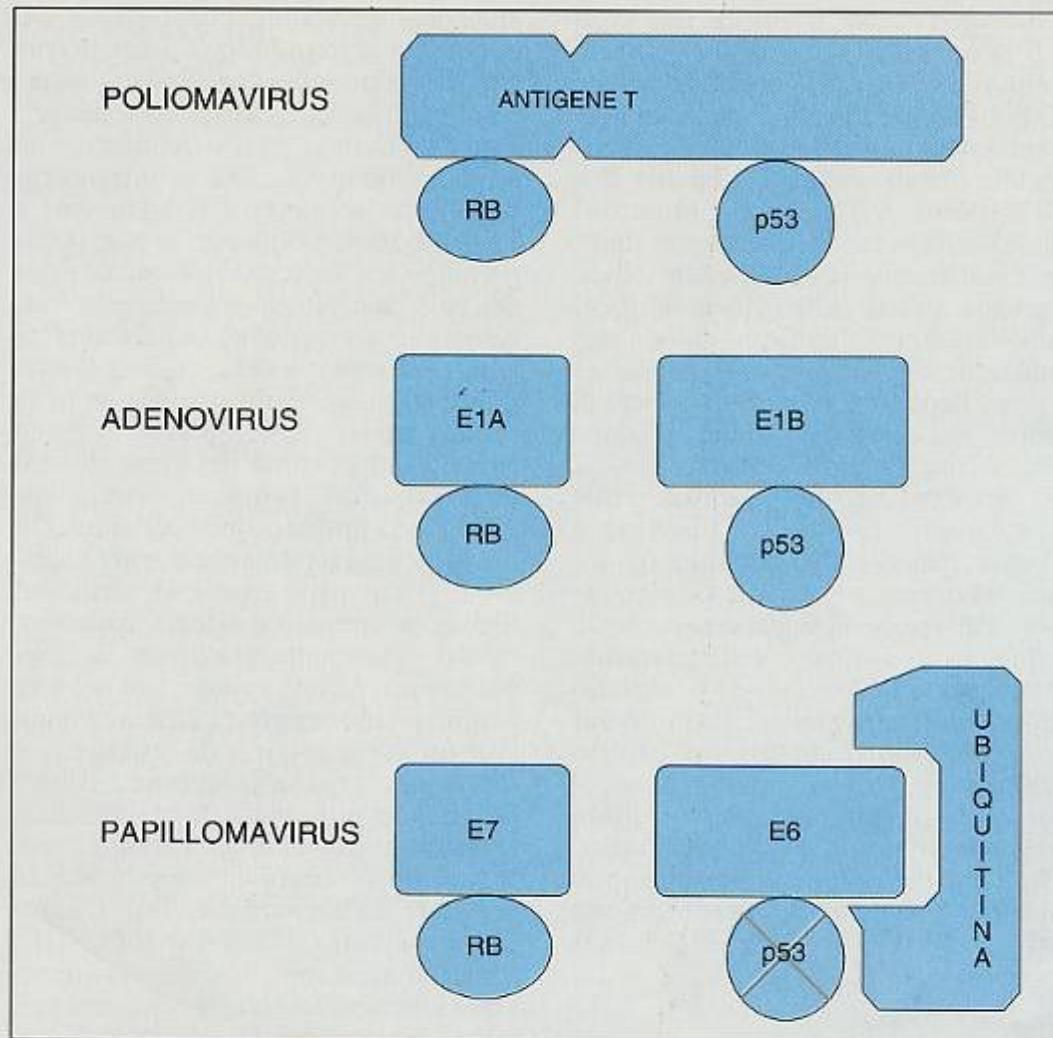
ATTIVAZIONE DELLA TRASCRIZIONE
DEI GENI WAF-1/CIP-1 E BAX

ARRESTO DEL CICLO CELLULARE E/O APOPTOSI



- Ulteriori conferme dell'importanza dei polipeptidi E6 e E7:
 - I polipeptidi E6 e E7 degli HPV a basso potenziale oncogeno (HPV-6 e HPV-11) hanno ridotta affinità di legame per la p53 e la p110^{rb}.
 - Mutazioni puntiformi, con sostituzione di un aminoacido nel sito di legame alla p110 del polipeptide E7, possono far acquisire all'HPV-6 un'elevata capacità trasformante.
- L'esito dell'infezione potrebbe essere condizionato anche da fattori genetici, in particolare anche dal polimorfismo del gene TP53. Questo gene è presente in due principali forme alleliche: il codone 72 può codificare per un'arginina (R) o per una prolina (P). Sembra che gli individui omozigoti TP53^{72R}/ TP53^{72R} siano 7 volte più suscettibili alla cancerogenesi da HPV rispetto agli eterozigoti, poiché le loro proteine p53 vengono più facilmente degradate, dopo interazione con il polipeptide E6.

Il DNA degli HPV è stato trovato anche in papillomi e carcinomi della laringe, del polmone, dell'uretere, della vescica, della prostata, del labbro, della lingua, dell'esofago e della mammella.



Uno dei principali fattori di oncogenicità di poliomavirus, adenovirus e papillomavirus è la capacità delle loro proteine trasformanti di legare e inattivare i prodotti dei geni oncosoppressori *RB* e *p53*. La proteina E6 di papillomavirus spinge il suo effetto fino a degradare la *p53* attivando un sistema proteasico dipendente dall'ubiquitina. La *p53* degradata è indicata con una croce sul simbolo che la identifica.

LINFOMA DI BURKITT



Figura 14.4. Linfoma di Burkitt. A sinistra: aree geografiche di diffusione della neoplasia. In colore blu scuro sono indicate le regioni africane di massima diffusione, con i puntini bianchi le zone ove sono stati segnalati casi sporadici. A destra: bambino africano di 6 anni affetto da **linfoma di Burkitt** prima (a) e dopo (b) trattamento con radioterapia e chemioterapia.

- EBV è ubiquitario ed è trasmesso principalmente con la saliva.
- Nei paesi sottosviluppati, il contagio avviene nei primi anni di vita e l'infezione decorre generalmente in modo asintomatico.
- Nei paesi industrializzati, ove si usufruisce di validi presidi igienici, l'infezione primaria è solitamente contratta nella tarda adolescenza o in età adulta. Nella metà dei casi esita in una sindrome clinica nota come **mononucleosi infettiva**.
- Fonte dell'infezione sono i portatori sani del virus. L'infezione primaria da EBV, inapparente o clinicamente manifesta, conferisce infatti all'individuo lo stato di portatore per tutta la durata della vita.

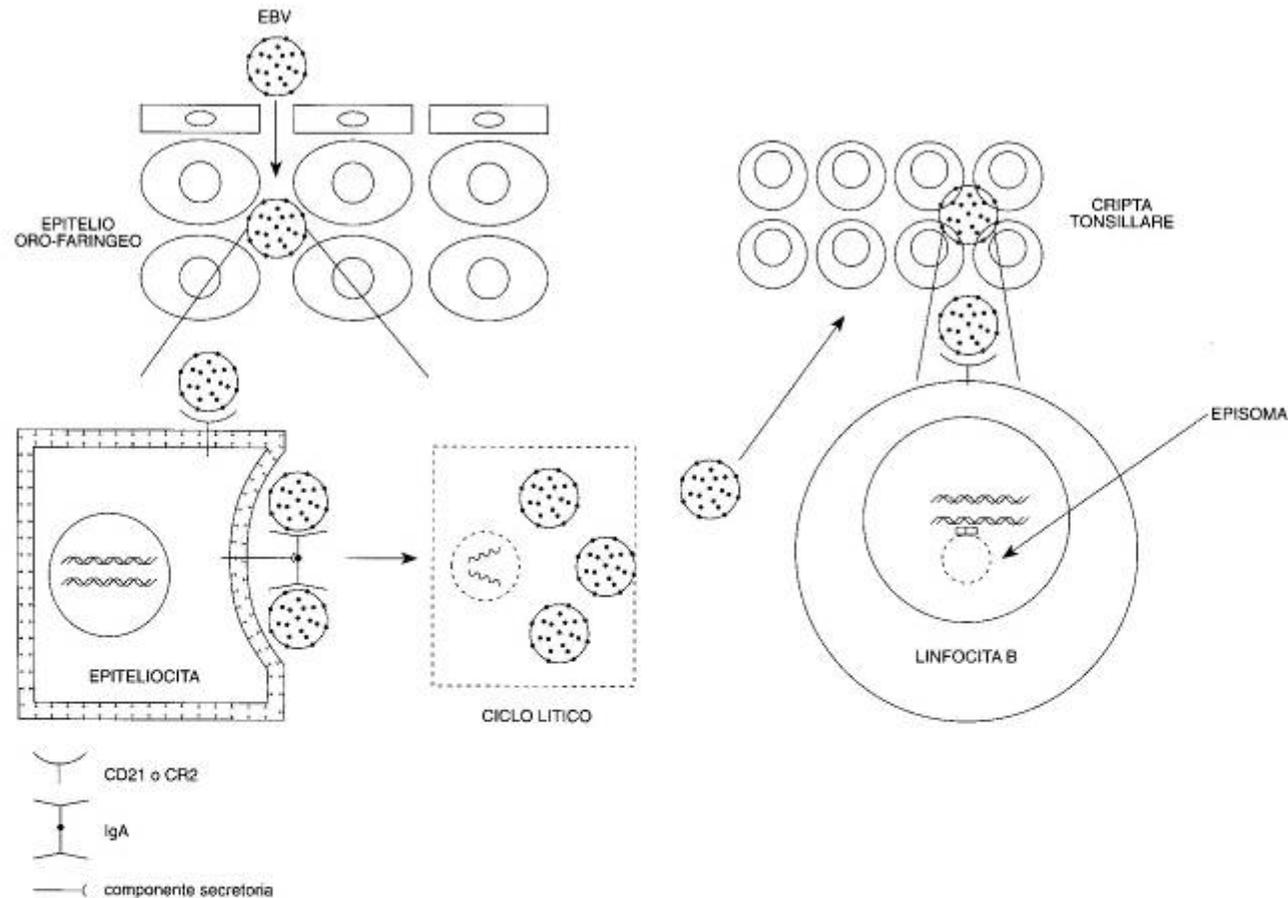


Figura 14.3. Rappresentazione schematica dei principali eventi iniziali dell'infezione primaria da virus di Epstein-Barr (EBV). Il virus accede all'organismo umano attraverso il cavo orale (tramite la saliva). In questa sede, esso penetra negli epitelioцитi oro-faringei, inizialmente interagendo col recettore membranario CD21 o CR2 e, in una fase successiva, venendo inglobato per endocitosi dopo ancoraggio IgA-mediato alla componente secretoria. Negli epitelioцитi ha luogo il ciclo replicativo che esita nella lisi delle cellule infettate e nel rilascio all'esterno dei virioni neoprodotti. Alcuni di questi infettano gli epitelioцитi adiacenti, mentre altri interagiscono col recettore CD21 espresso sulla membrana dei linfociti B delle locali stazioni linfatiche, penetrando al loro interno. Nei linfociti B il virus non si replica, ma permane nel nucleo sotto forma circolare episomale (infezione latente). Un certo numero di questi linfociti passa in circolo trasportando con sé il virus EB. In seguito a stimoli di varia natura, il genoma virale latente, presente nel nucleo dei linfociti B, può attivarsi con ripristino del ciclo replicativo e litico. È questa attivazione intermittente, che si verifica anche in sede oro-faringea, che conferisce all'individuo infettato lo stato di portatore permanente del virus, rendendolo possibile fonte di contagio.

- Nei linfociti B il virus rimane prevalentemente in forma latente, come episoma. Occasionalmente si integra nel genoma cellulare, dando luogo alla replicazione virale.
- *In vitro* EBV immortalizza una piccola percentuale di linfociti B, creando linee cellulari linfoblastoidi.
- Durante la latenza il virus esprime solo una piccola parte del suo corredo genomico

Tabella 14.2. Proteine del virus di Epstein-Barr espresse (o esprimibili) nella cellula ospite durante l'infezione latente*.

Proteina**	Sinonimo	Peso molecolare (kDa)	Localizzazione cellulare	Sequenze codificatrici (ORF)**	Funzione
EBNA-1		67-97	Nucleo	BKRF1	Responsabile del mantenimento del DNA virale in forma circolare
EBNA-2		80-97	Nucleo	BYRF1	Regola la trascrizione di geni virali e cellulari
EBNA-3	EBNA-3a	140-158	Nucleo	BLRF3 e BERF1	Attivatore trascrizionale
EBNA-4	EBNA-3b	150-155	Nucleo	BERF2a e BERF2b	Attivatore trascrizionale
EBNA-5	EBNA-LP	20-50	Nucleo	Esoni W e Y di BamHI	Regolatore trascrizionale
EBNA-6	EBNA-3c	144-180	Nucleo	BERF3 e BERF4	Attivatore trascrizionale
LMP-1	LMP	60-65	Plasmamembrana	BNLF1	Vedi testo
LMP-2A	TP-1	57-66	Plasmamembrana	Situate in TR e U1	Modulatore della trasmissione di segnali
LMP-2B	TP-2	57-66	Plasmamembrana	Situate in TR e U1	Ignota

* Tra i prodotti del genoma EBV espressi nella fase di latenza sono compresi due piccoli RNA non poliadenilati e non tradotti (EBER-1 e EBER-2), nonché, talvolta, una proteina EA-R codificata dall'ORF BHRF1.

** EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigens) = antigeni nucleari del virus EB; LMP (Latent Membrane Proteins) = proteine di membrana della fase di latenza; ORF (Open Reading Frame) = sequenza continua di nucleotidi non interrotta da codoni di arresto.

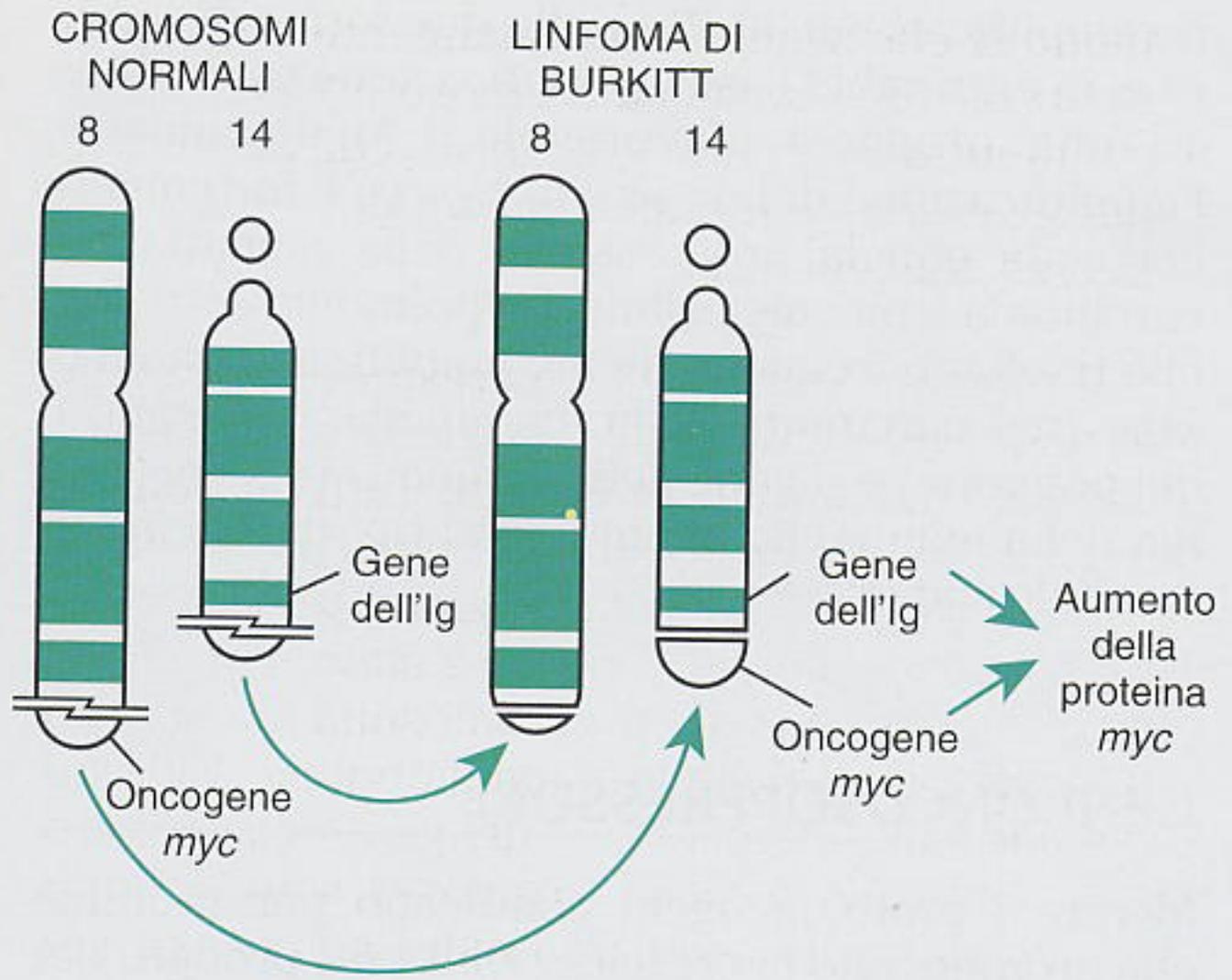
Tabella. Grado di attivazione dei CTL da parte dei complessi che distinte glicoproteine HLA-I formano con i peptidi generati dalla proteolisi delle proteine latenti EBV.

HLA	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	EBNA-4	EBNA-5	EBNA-6	LMP-1	LMP-2A
A2	-	+	+	-	-	+	-	+++
A11	-	-	-	+++	-	+	-	-
A24	-	-	+	-	-	-	+	-
B7	-	+	-	-	-	+++	-	-
B8	-	-	+++	+	-	+	-	-
B18	-	+	-	-	-	-	-	-
B27	-	+	+	-	-	++	-	+
B35	-	-	++	-	-	+	-	-
B40	-	-	+	-	-	-	+	-
B44	-	-	-	-	-	+++	-	-
B51	-	-	-	-	-	-	+	-
?	-	-	-	-	+	-	-	-

LINFOMA DI BURKITT



Figura 14.4. Linfoma di Burkitt. A sinistra: aree geografiche di diffusione della neoplasia. In colore blu scuro sono indicate le regioni africane di massima diffusione, con i puntini bianchi le zone ove sono stati segnalati casi sporadici. A destra: bambino africano di 6 anni affetto da **linfoma di Burkitt** prima (a) e dopo (b) trattamento con radioterapia e chemioterapia.



- Particolarmente efficace è l'intervento dei linfociti T citotossici CD8+ (CTL). Questi linfociti riconoscono, con modalità HLA-ristretta, tutte le proteine EBV della fase latente, ad eccezione dell'EBNA-1.
- Poiché due delle proteine virali di latenza, EBNA-2 e LMP-1, immortalizzano i linfociti B, l'intervento dei CTL evita la proliferazione incontrollata delle cellule che ospitano EBV allo stato latente e impedisce che la riattivazione del ciclo replicativo (che intermittenemente si verifica, abbia effetti patologici).
- Per tutta la vita si mantiene un equilibrio tra i linfociti B che albergano il virus e il sistema immunitario (CTL).

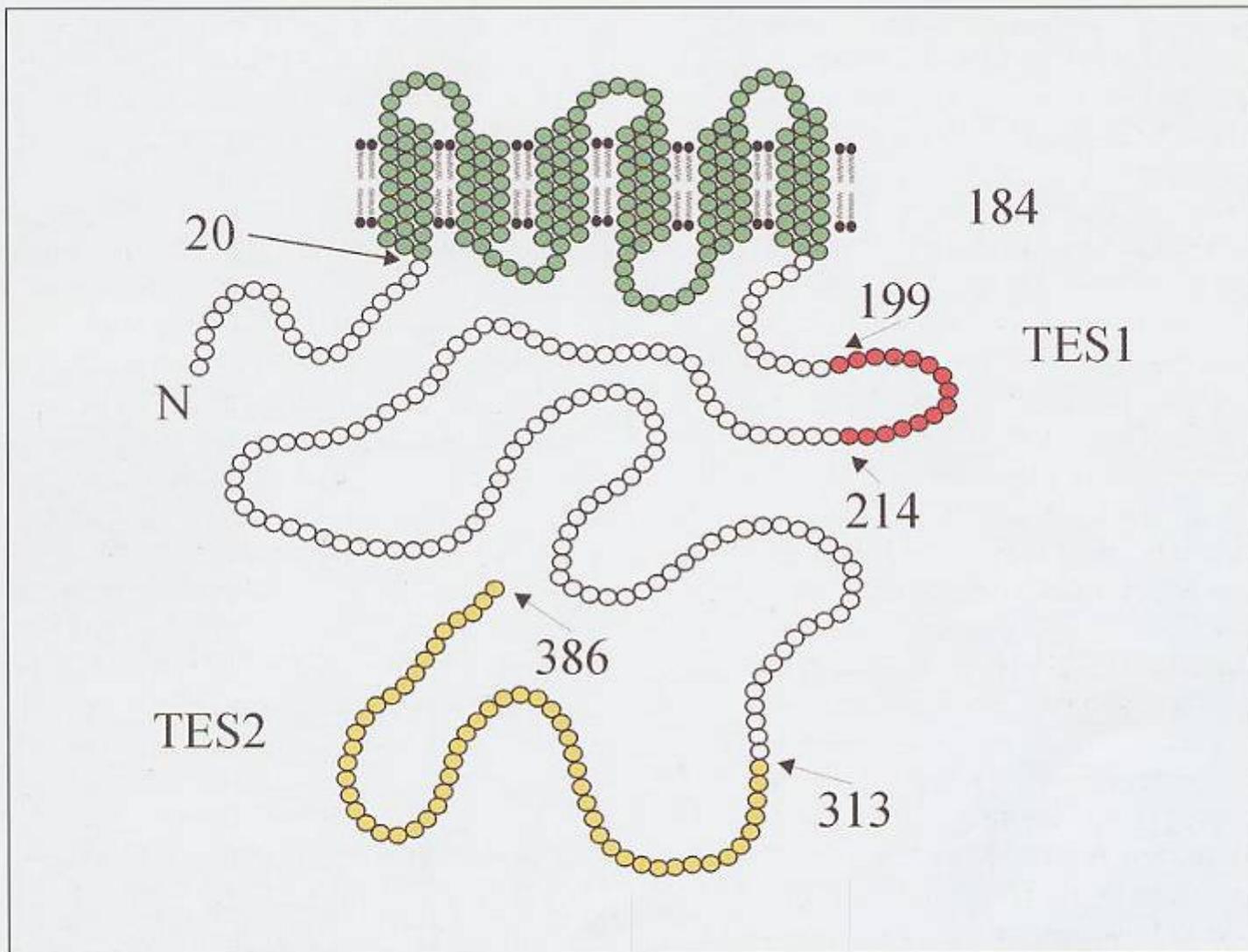


Figura 14.6. Struttura della proteina LMP-1 (codificata dal genoma virale B95.8) e suo posizionamento nella plasmamembrana delle cellule infettate. In verde i sei segmenti transmembranari; in rosso il dominio TES1 fornito di un sito di legame per i fattori TRAF (TNF-Receptor Associated Factors); in giallo il dominio TES2 fornito di un sito di legame per i fattori TRADD (TNF-Receptor Associated Death Domain proteins).

Possibile patogenesi del linfoma di Burkitt

- In una prima fase, la sintesi della proteina virale LMP-1 causerebbe la proliferazione policlonale di linfociti B infettati.
- Sia il dominio TES1 che TES2 sono in grado di attivare i fattori di trascrizione NFkB e AP-1, che stimolano la sopravvivenza e la crescita cellulare.
- Fattori immunodepressivi, come la malaria, rendono meno efficace il controllo da parte dei CTL
- Prolungando il ciclo vitale dei linfociti, si renderebbe possibile un evento raro, quale la traslocazione del Myc.
- La cellula in cui questo evento si verifica, grazie all'attivazione costitutiva del c-Myc, può generare un clone precursore del linfoma.
- L'espressione di LMP-1, non più necessaria, viene prima ridotta e poi soppressa

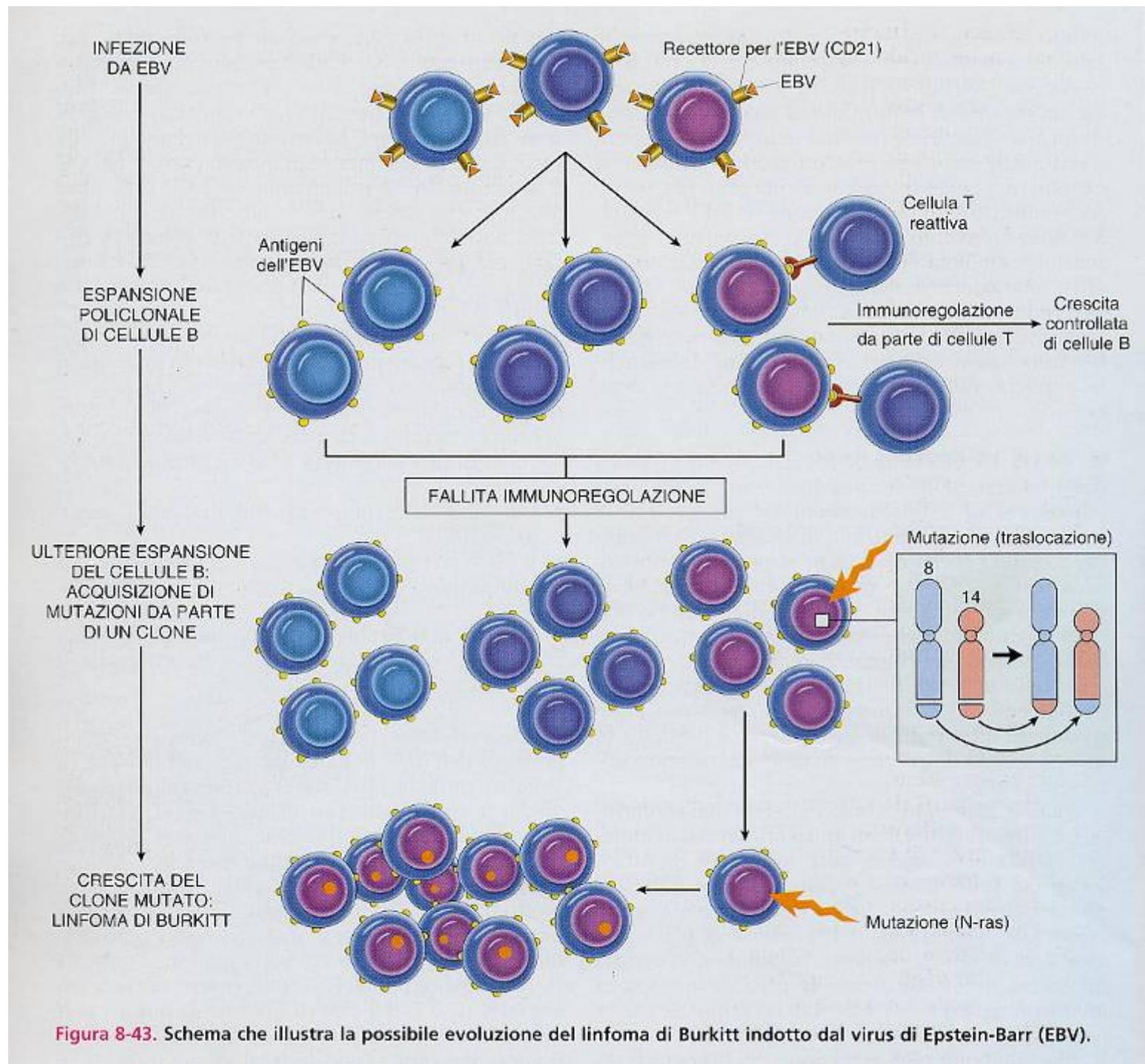


Figura 8-43. Schema che illustra la possibile evoluzione del linfoma di Burkitt indotto dal virus di Epstein-Barr (EBV).

Tabella 14.3. Tipi di latenza del virus di Epstein-Barr (EBV) in cellule neoplastiche o immortalizzate.

Tipo di latenza	Fenotipo cellulare			Citotipi neoplastici o immortalizzati
	EBER	EBNA	LMP	
I	1 ⁺ , 2 ⁺	1 ⁺		Linfoma di Burkitt, Carcinoma gastrico
II	1 ⁺ , 2 ⁺	1 ⁺	1 ⁺ , 2A ⁺ , 2B ⁺	Carcinoma rino-faringeo, Morbo di Hodgkin
III	1 ⁺ , 2 ⁺	1-6 ⁺	1 ⁺ , 2A ⁺ , 2B ⁺	Linee cellulari linfoblastoidi (LCL)
IV	1 ⁺ , 2 ⁺	2 ⁺		Leiomioma, Leiomiosarcoma

Carcinoma rino-faringeo

- Trae origine dall'epitelio delle cavità retronasali.
- Di raro riscontro in Europa e in Nord America, è frequente invece nella Cina meridionale e nel Sud-Est asiatico, dove rappresenta il 25% di tutte le neoplasie.
- In tutte le cellule tumorali si riscontrano episomi di EBV.
- Il carcinoma rino-faringeo rappresenta dunque l'espansione clonale di una popolazione di epitelio-citi infettati latentemente dal EBV,

L'infezione da EBV sembra avere un ruolo causale anche:

- Nella forma giovanile del morbo di Hodgkin
- In alcuni casi di carcinoma gastrico
- In linfoepiteliomi di vari organi
- In neoplasie che si manifestano nei malati di AIDS:
 - Linfomi B negli adulti
 - Leiomiomi e leiomiosarcomi nei bambini
- Nelle sindromi linfoproliferative che colpiscono fino al 10% degli individui che hanno ricevuto un trapianto
- Nei linfomi B che colpiscono con alta incidenza gli individui affetti da immunodeficienze primarie, quali la sindrome di Duncan o linfoproliferativa X-associata.

Sarcoma di Kaposi



Figura 14.22. Paziente affetto da sindrome di immunodeficienza acquisita (AIDS). Si notano sul viso e sul collo i segni delle proliferazioni vascolari e le tumefazioni linfonodali tipiche del **sarcoma di Kaposi** varietà linfadenopatica (forma aggressiva).

- Tumore di raro riscontro nei paesi occidentali, ove colpisce soprattutto gli anziani, manifestando un decorso cronico, indolente e raramente letale.
- Insorge con elevata frequenza (15-20% dei casi), e in forma particolarmente aggressiva, nei pazienti affetti da AIDS, soprattutto quelli di età inferiore a 50 anni appartenenti alla categoria degli omosessuali maschi.

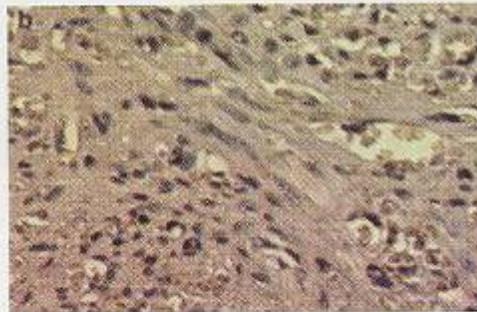
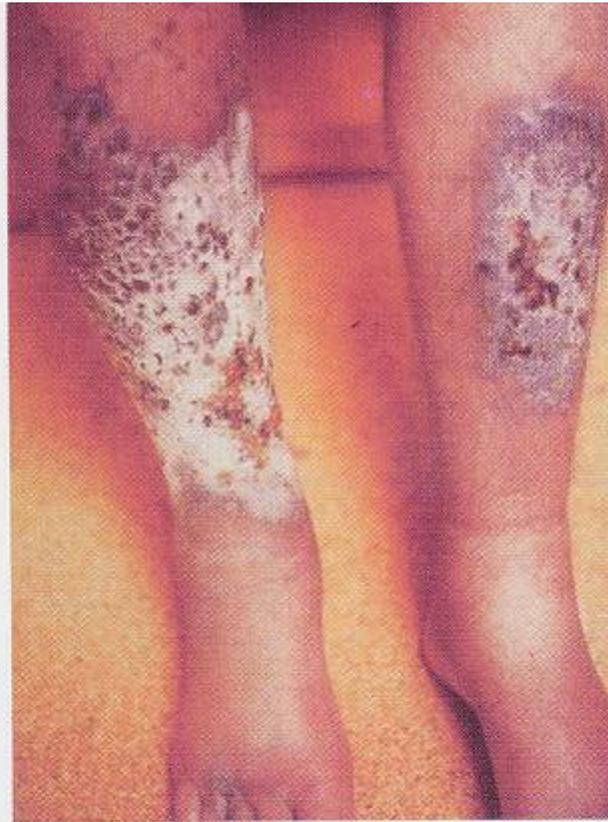


Figura 14.23. Sarcoma di Kaposi (KS). Ben visibili (*in alto*) le lesioni cutanee purpuree, prevalentemente localizzate negli arti inferiori, che caratterizzano la forma classica di KS. All'esame istologico (*in basso*), queste lesioni risultano costituite, nello stadio florido nodulare, da cordoni di cellule fusiformi (**spindle cells**) in attiva proliferazione, da canali vascolari fenestrati e da abbondanti depositi di emosiderina. Sebbene la maggioranza delle "spindle cells" esprima tipici marcatori endoteliali (fattore VIII, CD34), alcune di esse esprimono determinanti antigenici di numerosi citotipi. Ciò fa supporre che il loro progenitore sia una cellula mesenchimale multipotente.

Sarcoma di Kaposi

- All'esame istologico risulta costituito da cordoni di cellule fusiformi (spindle cells) in attiva proliferazione, da canali vascolari fenestrati e da abbondanti depositi di emosiderina. Sebbene la maggioranza delle cellule fusiformi esprima tipici marcatori endoteliali (fattore VIII, CD34), alcune di esse esprimono determinanti antigenici di numerosi citotipi. Ciò fa supporre che il loro progenitore sia una cellula mesenchimale multipotente.

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

Tabella 14.9. Evidenziazione (mediante PCR) della presenza di sequenze del DNA di KSHV in campioni biotipici di lesioni sarcomatose di Kaposi (KS) di vario tipo.

Tipo di lesione KS	Individui colpiti	Campioni analizzati	Positività (%)
KS classico	Anziani, prevalentemente maschi, di etnia euro-mediterranea o medio-orientale	175	91
KS endemico	Giovani o anziani di Paesi africani equatoriali	80	89
KS iatrogeno	Pazienti sottoposti a trattamenti immunosoppressivi	13	100
KS AIDS-associato	Pazienti affetti da AIDS; in particolare maschi omo o bisessuali	259	97
Tessuti sani di controllo		743	2

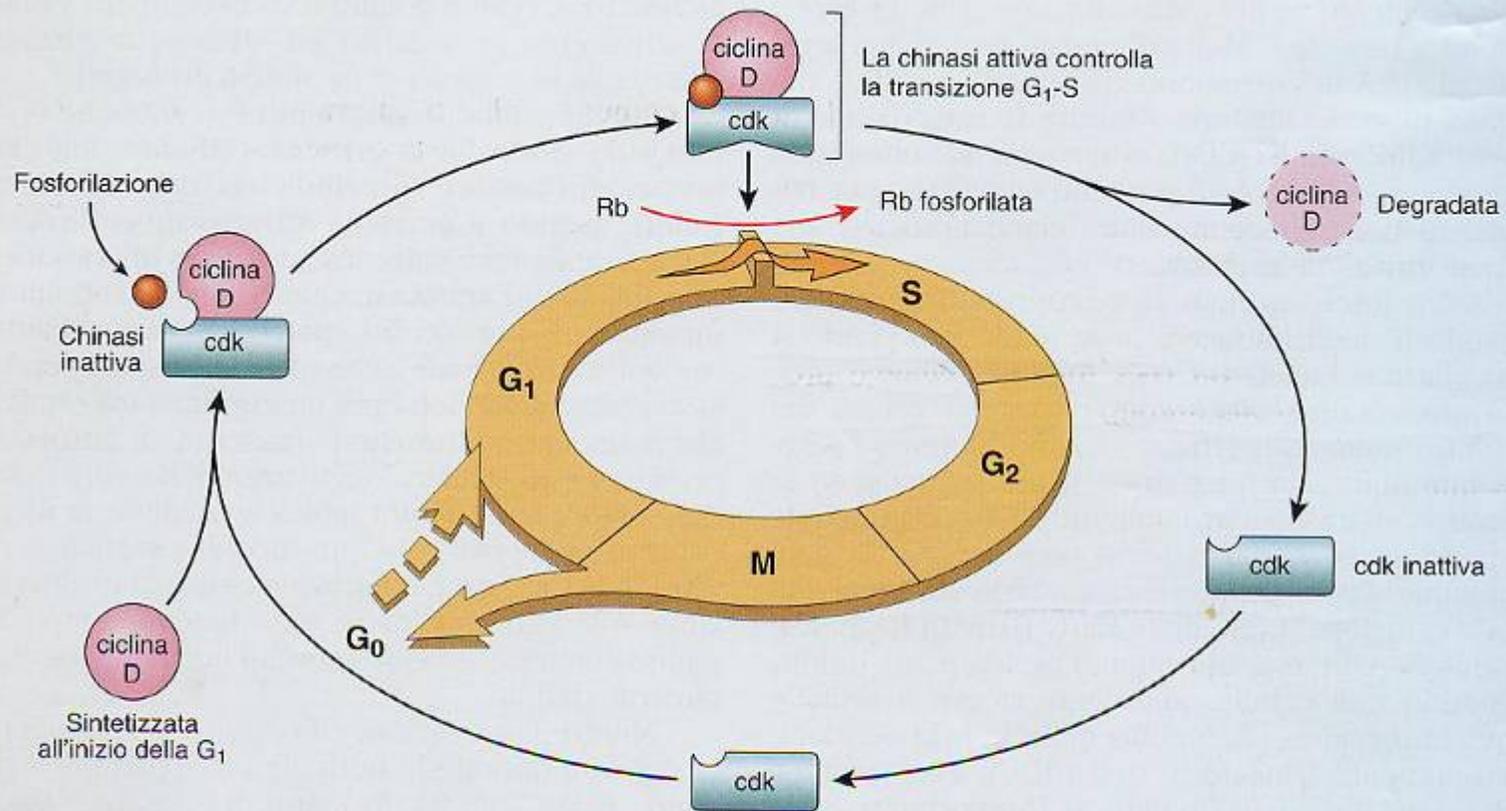
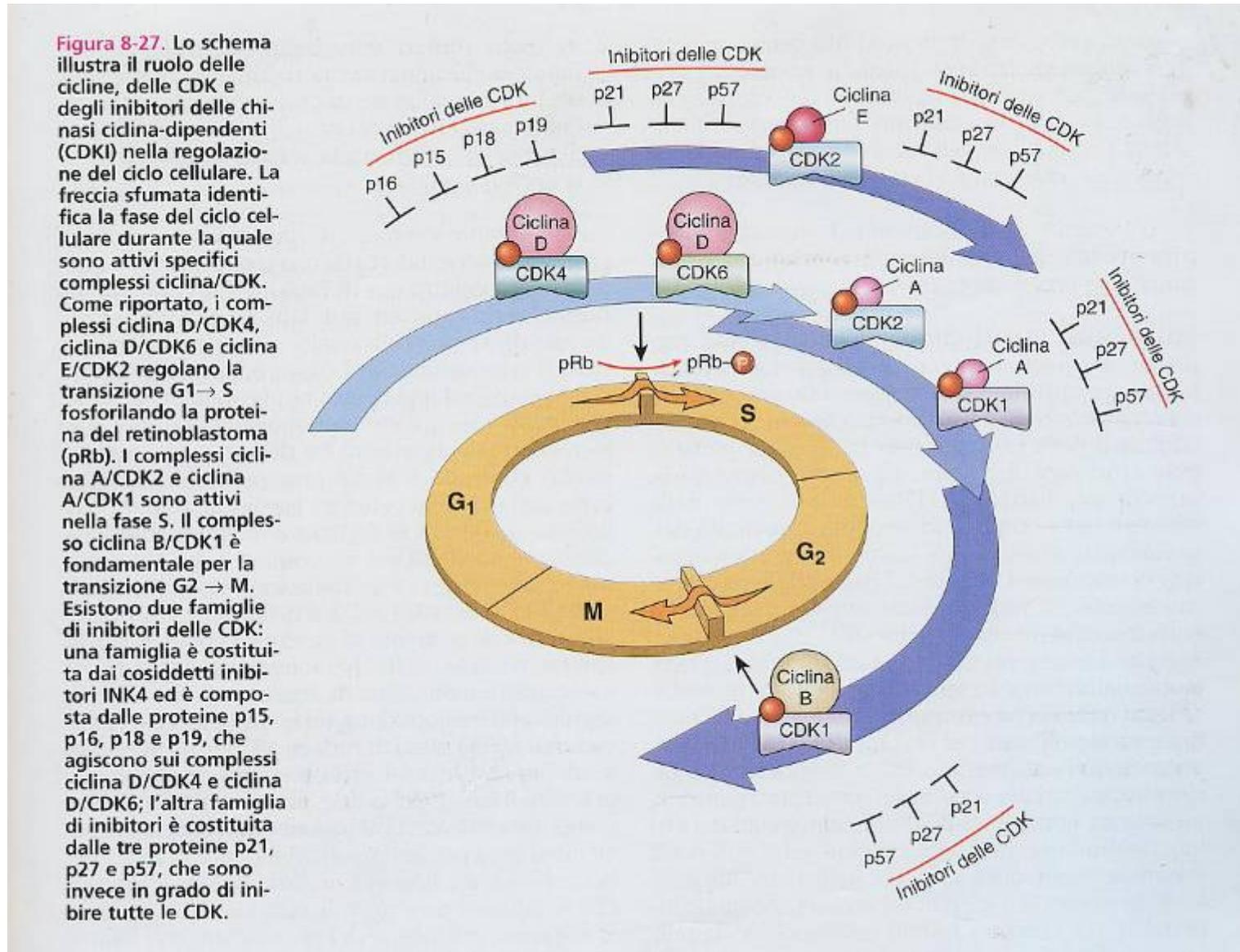


Figura 8-26. Lo schema illustra il ruolo delle cicline e delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK) nella regolazione del ciclo cellulare. Nell'esempio riportato, la CDK viene espressa costitutivamente in una forma inattiva e viene attivata solo dopo essersi legata alla ciclina D, sintetizzata nella fase G₁. La forma attiva della CDK consente alla cellula di attraversare il punto di controllo che si interpone tra la fase G₁ e la fase S mediante la fosforilazione della proteina del retinoblastoma (pRb). Appena la cellula entra nella fase S, la ciclina D viene degradata, riportando la CDK in uno stato inattivo.

La v-ciclina D si lega alla CDK6 e fosforila RB in maniera analoga al complesso c-ciclina/CDK6. Tuttavia, contrariamente al quest'ultimo, il complesso v-ciclina D/CDK6 non viene inibito dagli inibitori delle CDK.



Virus dell'epatite B (HBV)

- L'elevata stabilità dei virioni HBV infettivi, presenti principalmente nel circolo ematico, ma anche nella saliva, nelle urine e nello sperma, rende l'epatite B altamente contagiosa.
- L'HBV non è citopatico, o lo è in misura assai ridotta. Le lesioni a carico degli epatociti sono per la maggior parte causate dagli effettori della risposta immunitaria dell'ospite. Quando l'infezione è contratta in età precoce, i segni clinici sono generalmente assenti per l'instaurarsi di uno stato di tolleranza immunitaria. A distanza di 20-30 anni questa tolleranza si interrompe e i linfociti T citotossici aggrediscono gli epatociti infettati.

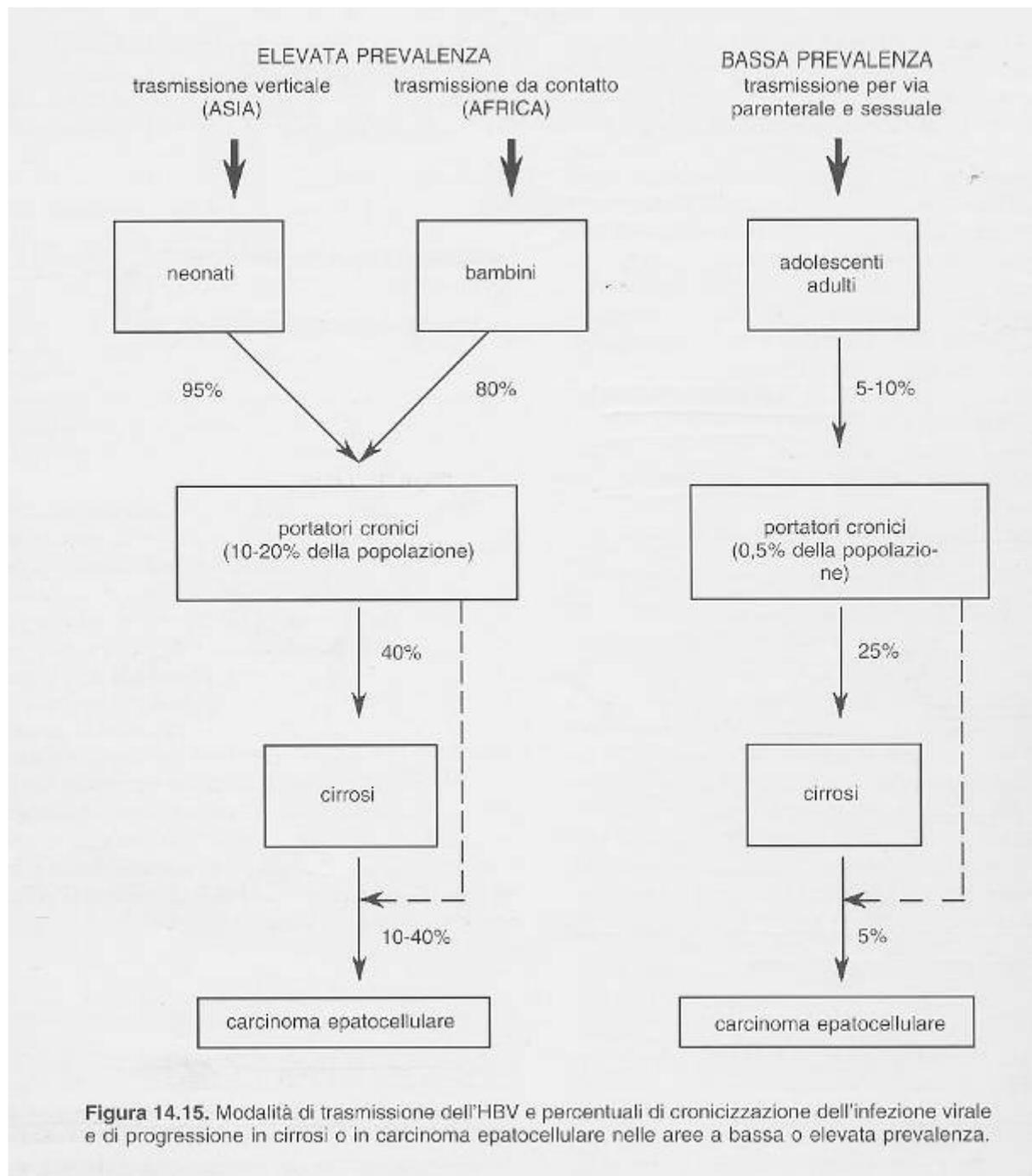
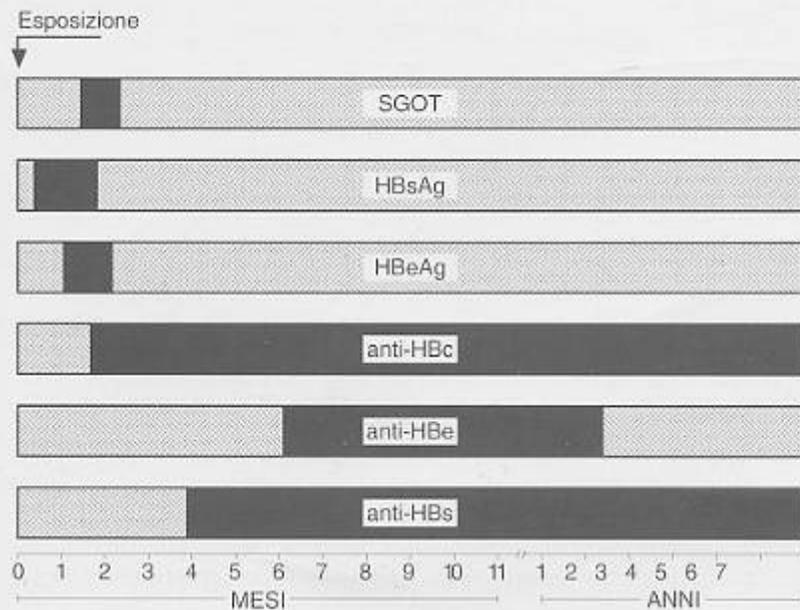
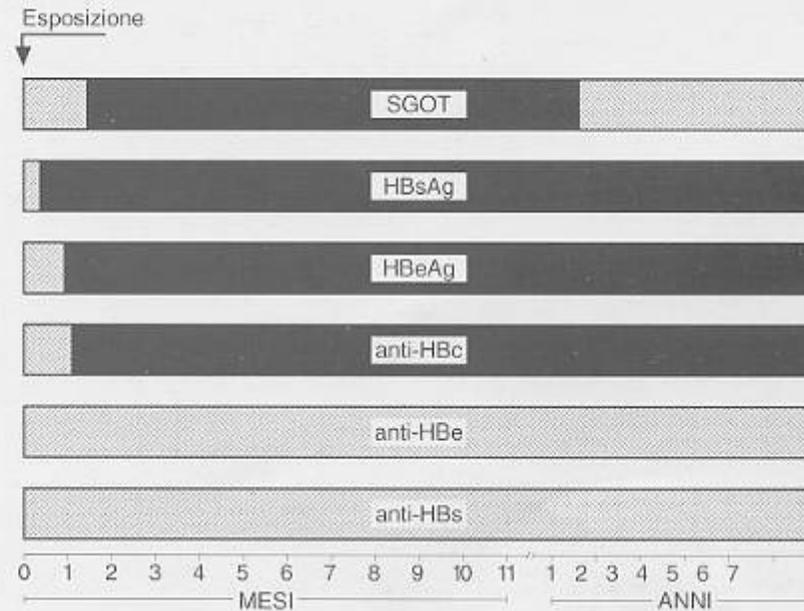


Figura 14.15. Modalità di trasmissione dell'HBV e percentuali di cronicizzazione dell'infezione virale e di progressione in cirrosi o in carcinoma epatocellulare nelle aree a bassa o elevata prevalenza.



(a)



(b)

Figura 14.16. Quadri sierologici dell'infezione da HBV seguita da: (a) guarigione; (b) cronicizzazione. SGOT = transaminasi glutamico-ossalacetica; HBsAg = antigene di superficie del virus; HBeAg = antigene solubile del "core" virale; anti-HBc/HBe/HBs = immunoglobuline dirette specificamente contro gli antigeni HBV indicati.

EFFETTO ONCOGENO DI HBV

MECCANISMI DIRETTI

Mutagenesi inserzionale: inserzione del genoma virale in prossimità degli oncogeni *N-myc* e *c-erbA*, del gene oncosoppressore per *p53* oppure nella sequenza del gene per la ciclina A o per il recettore B dell'acido retinoico.

Effetto transattivante del prodotto del gene virale *X* su oncogeni cellulari: *c-myc*, *c-fos*, *c-jun*.

MECCANISMI INDIRETTI

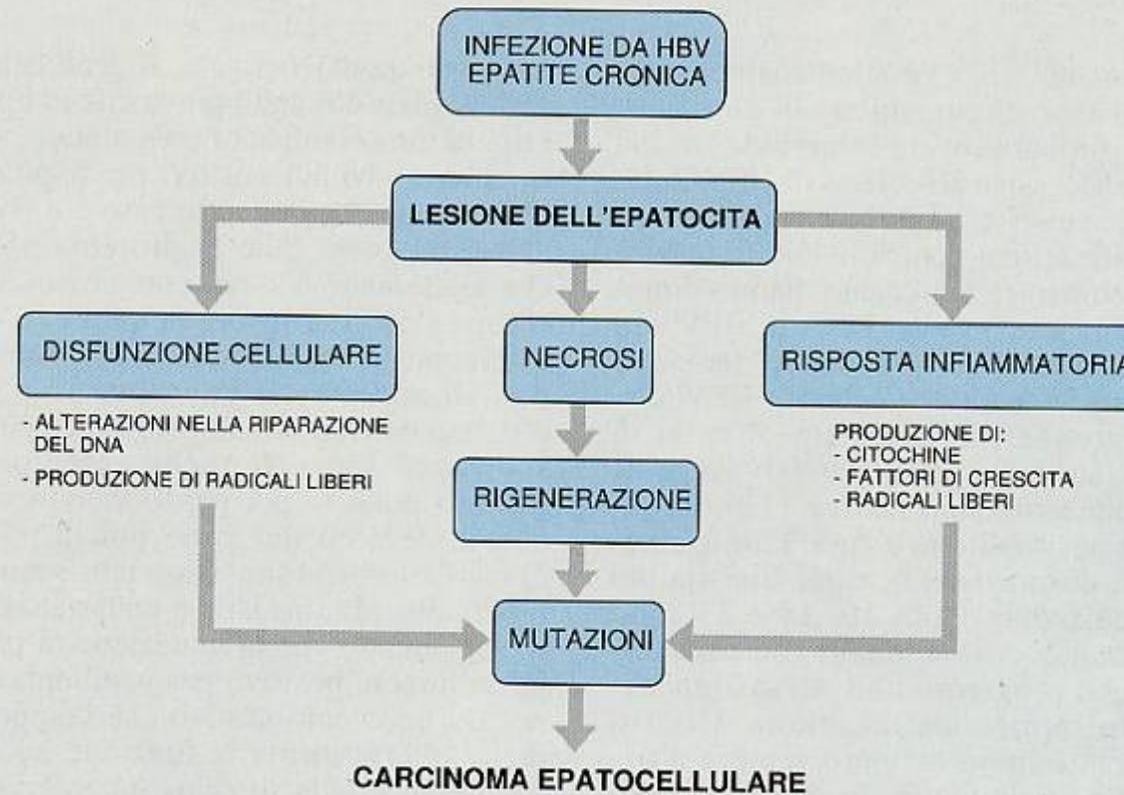


Tabella 14.6. Rapporti tra introduzione di aflatossina B₁ (AFB₁) con gli alimenti, prevalenza di infezione cronica da virus epatite B (HBsAg⁺) e mortalità per carcinoma epatocellulare (HCC) tra le popolazioni residenti in quattro differenti distretti della regione meridionale del Guangxi in Cina.

Distretto di residenza	Livello medio di AFB ₁ (mg/persona/anno)	Prevalenza di HBsAg ⁺ (%)*	Mortalità per HCC*
A	51,8	23,1	613,5
B	18,0	24,7	288,5
C	2,3	24,8	182,2
D	0,3	21,6	175,4

* Indici corretti per età.