

IL RUOLO DEI VIRUS NELLA ONCOGENESI

La neoplasia rappresenta il risultato finale di un processo multifattoriale che si traduce in una grave alterazione dell'omeostasi cellulare e tissutale. La trasformazione neoplastica è causata da più eventi genetici che si accumulano nel DNA cellulare, causando, alla fine, la perdita del controllo fisiologico della replicazione cellulare, il che si traduce, nella capacità di proliferare indipendentemente dalla presenza di fattori di crescita, della insensibilità ai **segnali antiproliferativi**.

I virus oncogeni

I virus che possiedono la caratteristica di indurre alterazioni dei normali processi omeostatici del ritmo proliferativo cellulare, vengono definiti virus oncogeni, a loro volta distinti in virus oncogeni con genoma a **DNA** e virus oncogeni a **RNA**.

La trasformazione cellulare

La cellula trasformata possiede due caratteristiche principali: la prima è la capacità di moltiplicarsi illimitatamente e la seconda è quella di causare la formazione di una massa neoplastica.

Il meccanismo della trasformazione cellulare

La proliferazione cellulare viene normalmente regolata da fattori denominati oncogeni e geni oncosoppressori. Gli oncogeni hanno un ruolo essenziale nell'attivare l'ingresso della cellula nella fase replicazione inibendo, il possibile avvio del processo di morte cellulare programmata o apoptosi. I geni oncosoppressori sono molecole che controllano negativamente la proliferazione cellulare promuovendo, in molti casi, il processo di apoptosi, i due geni oncosoppressori più noti sono quelli che **codificano la proteina 53 e la proteina Rb**. La **p53** inibisce la progressione verso la **fase S** del ciclo cellulare mantenendo la cellula in **fase G1**.

La **proteina Rb** regola negativamente l'entrata nel ciclo replicativo della cellula. Nella azione pro-oncogenica virale, è possibile evidenziare l'inibizione di geni oncosoppressori o l'attivazione incontrollata di oncogeni.

Poxivirus

Per quello che concerne l'uomo, l'unico **proxvirus** collegato alla formazione di lesioni da **iperproliferazione cellulare** risulta essere il **virus del mollusco contagioso** che determina una neoformazione nodulare di natura benigna a carico dell'epidermide. Le neoformazioni caratteristiche del tumore benigno sono localizzate e senza capacità di metastatizzante, inoltre regrediscono spontaneamente e generalmente non recidivano dopo asportazione. Non è noto quale sia il meccanismo dell'azione oncogenica esplicata dai **poxvirus**. Producono proteine omologhe a fattori di crescita cellulare, come **il fattore di crescita epiteliale EGF**, che potrebbe giocare un ruolo importante.

Herpesvirus

Per quello che concerne l'oncogenesi umana giocano un ruolo : **Herpes simplex di tipo 2, virus di Epstein-Barr, e dell'Human herpesvirus 8 HHV-8**.

EBV agente eziologico della **mononucleosi infettiva**, infetta i **linfociti B** e le cellule epiteliali localizzate in regioni ricche di tessuto linfoide, come la regione faringea. Dopo **l'infezione EBV** entra in uno stato di latenza. L'effetto dell'infezione latente da parte di **EBV** è, in assenza di una

pronta risposta immune cellulo-mediata che rimuova i linfociti infetti, l'immortalizzazione dei **linfociti B** i quali vengono stimolati indefinitivamente alla proliferazione perdendo, al tempo stesso, la capacità di raggiungere la differenziazione terminale (non si differenziano in plasmacellule). Nello stato di **latenza**, il genoma di **EBV** esprime **6 proteine** a localizzazione nucleare, complessivamente denominante **EBNA** e **3** proteine che si localizzano sulla membrana cellulare, **LMP1, LMP2A, LMP2B**. **Gli antigeni EBNA** e le proteine di membrana sembrano correlate all'immortalizzazione dei linfociti. In particolare **EBNA-2** e **LMP-1**. La prima è in grado di promuovere la trascrizione di alcuni geni, tra i quali l'oncogene **c-fgr** il cui prodotto è, implicato nella stimolazione della proliferazione cellulare, **LMP-1** agisce modulando in modo positivo la proliferazione cellulare, sia associandosi, sulla membrana citoplasmatica, ad una proteina che media **segnali di attivazione proliferativi**, si stimolano l'attivazione dell'oncogene cellulare **bcl-2**, il cui prodotto è in grado di contrastare efficacemente la morte cellulare programmata. In questo modo i linfociti infetti latentemente da **EBV**, formano una popolazione cellulare in attiva proliferazione sottratta ai controlli omeostatici fisiologici, che offre una aumentata probabilità, alla comparsa di un eventuale secondo evento che possa provocare **trasformazione neoplastica**.

L' **HHV-8** è stato messo in relazione con il **sarcoma di Kaposi**, con una rara forma di linfoma diffuso a **cellule B**. La relazione è basata sulla costante presenza di **HHV-8** nelle cellule caratteristiche di queste patologie e sulla presenza, nel genoma virale, di sequenze che codificano omologhi di prodotti cellulari in grado di stimolare la proliferazione delle cellule infette (**IL-6, ciclina D, recettore per IL-8 e bcl-2**).

Hepadnavirus. Il virus della epatite B

Due sono i meccanismi, mutualmente non esclusivi, invocati per spiegare l'associazione tra **HBV** e neoplasia epatica. Il **DNA** virale, durante l'infezione, si integra nel DNA cellulare. Il genoma virale integrato, a sua volta, presenta una serie di mutazioni, delezioni, duplicazioni e fenomeni di ricombinazione con regioni del **DNA cellulare**, inducendo una serie di instabilità nel genoma cellulare. Oltre a ciò, la proteina codificata dal **gene X di HBV**, che è in grado di dimerizzare con il prodotto del gene **oncosoppressore p53**, attivando la trascrizione di numerosi oncogeni cellulari, favorendo così l'attivazione della proliferazione cellulare. In genoma virale, inoltre, una volta integrato **nel DNA cellulare**, potrebbe alterare l'espressione di geni **oncosoppressori** o di geni che codificano fattori che intervengono nel processo di differenziazione cellulare. Una seconda possibilità, è che **HBV** abbia nella patogenesi dell'**epatocarcinoma** un ruolo indiretto, e che la neoplasia insorge in seguito alla cronicizzazione dell'epatite e allo sviluppo della cirrosi epatica. Si tratterebbe di una deviazione in senso neoplastico del processo di rigenerazione epatocitica che si sviluppa come meccanismo compensatorio della distruzione cellulare, alla risposta immune citotossica specifica contro gli epatociti infetti da **HBV**.

Virus della epatite C. Flavivirus

Si ritiene che il virus abbia un ruolo indiretto e che l'insorgenza del tumore sia una conseguenza dei fatti **rigenerativo-riparativi** cronici imposti dalla distruzione del parenchima epatico, a cui si aggiunge la iperstimolazione da citochine prodotte dai linfociti e **macrofagi epatici**.