



Virus, i killer silenziosi

Settembre 2020

Le infezioni virali più frequenti sono le infezioni dell'apparato respiratorio. Causano sintomi gravi soprattutto nei lattanti, nelle persone anziane e nei soggetti affetti da disturbi polmonari o cardiaci. Altri virus colpiscono l'apparato gastrointestinale, come i norovirus ed i rotavirus, il fegato, il sistema nervoso, l'apparato genitale, la pelle, la placenta ed il feto, ecc. Altri virus interessano tipicamente più apparati come gli enterovirus, coxsackie ed echovirus, ed i citomegalovirus.

Secondo le conclusioni di uno studio pubblicato sulla rivista *The Lancet Global Health*, [Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis](#), sono state 2.2 milioni le persone che hanno ricevuto una diagnosi oncologica per «colpa» di un virus. Un paziente su 9 è entrato a contatto con uno dei patogeni in grado di farci ammalare di cancro.

Specifici virus, alterando il DNA delle cellule ospiti, le rendono soggette allo sviluppo di tumori. Il virus aderisce ad una cellula, vi penetra e libera il suo DNA o RNA che assume il controllo della stessa e la costringe a replicare il virus. Generalmente, la cellula infetta muore, poiché il virus impedisce lo svolgimento delle sue normali funzioni, ma prima libera nuovi virus che continuano ad infettare altre cellule. Alcuni virus non uccidono le cellule che infettano, bensì ne alterano le funzioni. Talvolta, la cellula infetta perde il controllo della normale divisione cellulare e diventa tumorale.

Virus e cancro

Alcuni virus alterano il DNA delle cellule ospiti in modo tale da renderle soggette allo sviluppo di tumori. Alcuni di questi virus, come gli herpesvirus, lasciano il loro materiale genetico nella cellula ospite, dove rimane in forma quiescente per un lungo periodo di tempo fino a quando il virus è in grado di iniziare nuovamente a replicarsi e causare la malattia. Sappiamo ormai da oltre mezzo secolo che diverse infezioni possono determinare l'insorgenza di un tumore. Le prime conoscenze in questo campo risalgono all'inizio del 1900. Fu il patologo Peyton Rous, responsabile di un laboratorio di ricerca al Rockefeller Institute di New York, a scoprire che i polli avevano un rischio più alto di ammalarsi di sarcoma dopo aver contratto un'infezione virale. La sua scoperta venne ritenuta sensazionale. L'agente eziologico prese il nome dello scienziato che l'aveva scoperto, premiato nel 1966 con il Nobel per la Medicina: virus del sarcoma di Rous. Successivamente furono chiariti anche i passaggi della «conversione» di una cellula sana in una cancerosa, con l'**integrazione dei geni** del virus con il corredo genetico del «bersaglio». E, a seguire, furono progressivamente identificati i diversi patogeni in grado di causare tumori.

Più di 2 milioni di casi di tumori ogni anno sono dovuti a infezioni. In cima alla lista quelli dello stomaco, a seguire quelli del collo dell'utero e del fegato (Fondazione Umberto Veronesi).

La ricerca sui virus a RNA ed a DNA associati allo sviluppo di tumori ha fornito un contributo fondamentale negli ultimi 20 anni alla ricerca sul cancro.

In particolare, gli studi sul controllo della crescita cellulare hanno contribuito all'identificazione degli elementi funzionali e delle basi genetiche che sono risultati validi per tutti i tipi di neoplasie.

I virus a RNA associati a tumori, principalmente i retrovirus, trasportano oncogeni cellulari coinvolti nei processi di mitosi e crescita cellulare. I retrovirus tendono a mutare.

I virus tumorali a DNA codificano per oncogeni virali cruciali per la replicazione virale e la crescita e trasformazione cellulare.

Lo studio di questi meccanismi ha condotto all'identificazione dei soppressori della crescita tumorale.

La ricerca in questi settori ha, inoltre, fatto sviluppare il concetto che lo sviluppo del cancro si verifichi in seguito ad una concomitanza di fattori e di eventi successivi e cooperanti.

Nel 2018, secondo le conclusioni di uno studio pubblicato sulla rivista *The Lancet Global Health*, [Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis](#), sono state 2.2 milioni le

persone che hanno ricevuto una diagnosi oncologica per «colpa» di un virus. **Un paziente su 9** è entrato a contatto con uno dei patogeni in grado di farci ammalare di cancro.

Sono soprattutto quattro i virus da temere

Solo alcuni virus sono noti come causa di cancro, ma probabilmente anche altri ne sono responsabili. I virus finora identificati come causa eziologica di tumori nell'uomo sono:

- Papillomavirus (HPV), implicato nello sviluppo dei tumori della cervice uterina, di altre sedi genitali (vulva, vagina, ano, pene) e del distretto testa-collo (cavità orale, faringe, laringe)
- il virus dell'epatite B (HBV) e C (HCV), responsabili del carcinoma del fegato
- il virus di Epstein Barr (EBV), causa del carcinoma del rinofaringe, linfoma di Hodgkin e Non Hodgkin e del tumore gastrico
- il virus della leucemia a cellule T di tipo I.

I singoli virus hanno ruoli differenti nel processo di trasformazione cellulare e specifici ceppi possono avere diverso potere oncogeno. I virus associati a tumori sono caratterizzati dalla capacità di instaurare un'infezione persistente nell'uomo e, poiché non sono esclusivamente agenti carcinogenetici, lo sviluppo del tumore rappresenta un evento accidentale nel corso della storia naturale dell'infezione. Tra l'infezione iniziale e la comparsa del tumore possono intercorrere anche parecchi anni, sebbene i processi di carcinogenesi nei tumori associati a virus possano essere sia di tipo indiretto che diretto (*Istituto Superiore di Sanità*).

Il cancro come errore di percorso

Sono i meccanismi di infezione che i virus usano per poterci invadere e per potersi replicare che causano il cancro, che non è mai l'obiettivo ma una sorta di trascurabile errore di percorso.

Le vie attraverso cui l'infezione virale degenera in tumore sono quindi differenti a seconda del patogeno responsabile, così come cambiano le strategie di invasione e sfruttamento della cellula da un patogeno ad un altro.

Alcuni virus tumorali della famiglia dei **retrovirus** (virus che integrano il proprio genoma in quello della cellula che infettano, diventando provirus) possono trasportare nel genoma **protooncogeni**, che funzionano come un "acceleratore" per la formazione del tumore, o degli **onco-soppressori** mutati che sarebbero un "freno" per il tumore ma che essendo mutati sono disattivati.

Ci sono virus che, per potersi replicare all'interno di cellule non in fase di replicazione, hanno escogitato lo stratagemma di ingannare la cellula fornendole **falsi segnali di proliferazione** per indurla a replicare e poter quindi sfruttarne i macchinari enzimatici come la polimerasi che la cellula produce solo durante il ciclo cellulare per duplicare il proprio genoma, di cui il virus necessita per poter replicarsi.

Questi stimoli di crescita virale possono far impazzire la cellula, che sfugge così al controllo dei veri fattori endogeni e prolifera eccessivamente generando una neoplasia, come succede nel carcinoma della cervice uterina causato dal **Papillomavirus** ed anche nell'infezione da **EBV, HHV8 e HTLV-1**.

Altri virus associati a tumori sono caratterizzati dalla capacità di instaurare un'infezione persistente-cronica (**HBV e HCV**); in questo caso non sono i virus ad essere strettamente carcinogenetici e lo sviluppo del tumore rappresenta un evento accidentale nel

corso della storia naturale dell'infezione poiché il sistema immunitario, esasperato da un'infezione che non si conclude, può sbagliare e iniziare a bersagliare come nemici le cellule del nostro organismo.

Gli oncovirus sono stimati essere responsabili di circa il 15% di tutti i casi di tumori diagnosticati e considerando che per questi virus non esistono vaccini, è ancor più fondamentale impegnarsi in **strategie di prevenzione** che limitino le infezioni, come ha dichiarato Linda Birnbaum (*Dipartimento della Salute Americano, National Institute of Environmental Health Sciences*).