

# Eziologia e patogenesi

- ▶ Cause esogene o ambientali:

- ▶ Agenti chimici
- ▶ Agenti fisici
- ▶ Agenti biologici

- ▶ Cause endogene:

- ▶ Mutazioni ereditarie
- ▶ Mutazioni casuali
- ▶ Squilibri ormonali
- ▶ Nitrosocomposti

# CAUSE ESOGENE

## CAUSE FISICHE

### ➤ TRAUMI

Hanno un debole potere oncogeno.

L'osteosarcoma del cane si sviluppa maggiormente agli arti anteriori.

### ➤ ALTE E BASSE TEMPERATURE

Basso potere oncogeno.

Si pensa che le marchiature a fuoco possono provocare tumori cutanei.

## ➤ RAGGI UV

Possono provocare tumori cutanei o oculari, specie nelle zone della cute poco pigmentate, in quanto viene a mancare l'azione protettiva del pigmento melanico.

- RADIAZIONI IONIZZANTI E RAGGI X  
es. tumori insorti per terapie lunghe con raggi X.

Le radiazioni cancerogene esplicano la loro azione mediante una mutazione del DNA, con perdita del controllo della proliferazione cellulare

# CAUSE CHIMICHE

Cancerogenesi  
sperimentale

Epidemiologia

**OGNI composto chimico** di nuova sintesi deve **OBBLIGATORIAMENTE** essere sottoposto a prove di cancerogenicità prima di essere immesso in commercio

# Oltre due secoli di storia di cancerogeni chimici

**Il tabacco:** 1761 Dr. Hill (Londra) pubblicò un libretto sugli effetti del tabacco da fiuto:  
polipi che potevano trasformarsi in carcinomi ulcerati (nitrosamine)

**La fuliggine:** 1775 Sir Percival Pott riportò il caso di alcuni spazzacamini con cancro allo scroto

**Il catrame:** 1893 Richard Wolkman relazionò i carcinomi delle mani e degli avambracci di alcuni lavoratori che manipolavano il catrame

1915 Yamagiwa e IchiKawa spennellarono con catrame gli orecchi di conigli ogni 2-3 giorni per un anno, notarono prima lo sviluppo di papillomi poi la trasformazione in carcinomi

Tutti gli agenti sospettati di essere responsabili di cancerogenesi occupazionale nell'uomo, inducono la comparsa di tumori negli animali (da laboratorio e non)

Tutti o quasi tutti i cancerogeni chimici agiscono direttamente o indirettamente con un comune meccanismo patogenetico

*dose soglia*  
*periodo di latenza*  
*tossicità da sommazione*

# DEFINIZIONE DI CANCEROGENO CHIMICO

**AGENTE LA CUI SOMMINISTRAZIONE INDUCE COMPARSA DI TUMORI  
IN ANIMALI DA ESPERIMENTO**

## **DOSE SOGLIA:**

Quantità minima di cancerogeno necessaria per la comparsa di una neoplasia

## **PERIODO DI LATENZA:**

Intervallo di tempo tra l'inizio della somministrazione e il raggiungimento della dose soglia



## Prove di Berenblum

Indipendentemente dal cancerogeno chimico usato  
sulla cute degli animali

Lo sviluppo dei tumori non era improvviso  
ma preceduto da altre manifestazioni patologiche:

Fenomeni iperplastici

Verruche

Papillomi

Carcinomi squamosi

## Teoria difasica

# Beremblum

Iperplasia

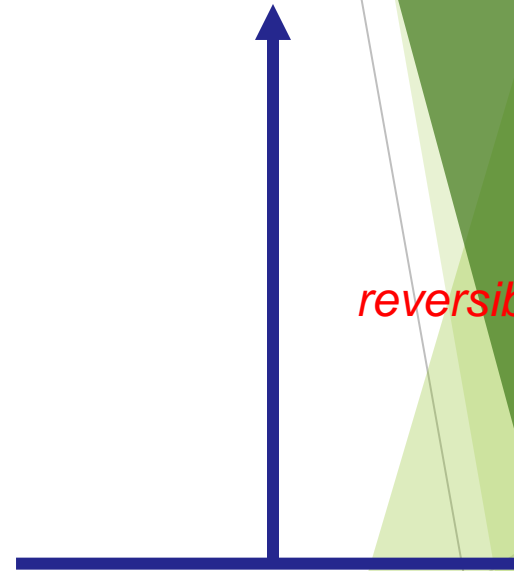


iperplasia

verruca

papilloma

carcinoma squamoso



*reversibilità*

# Beremblum

## Teoria difasica della cancerogenesi

- Iniziazione
- Promozione

*Cocancerogeno  
o agente promuovente*

# Cancerogenesi chimica



Applicazione del cancerogeno:  
spennellatura di catrame

**Fase di iniziazione**



Comparsa delle lesioni preneoplastiche  
Iperplastico  
Necrotico-degenerativo  
**REVERSIBILE**

Alla sospensione del trattamento  
le lesioni preneoplastiche possono  
scompare



**Fase di latenza**

Può durare anche decine di anni

Dose soglia inferiore non provoca tumore  
ma con aggiunta della quantità residua → tumore



## Fase di latenza

Spontaneamente dopo un periodo variabile di latenza può insorgere il tumore



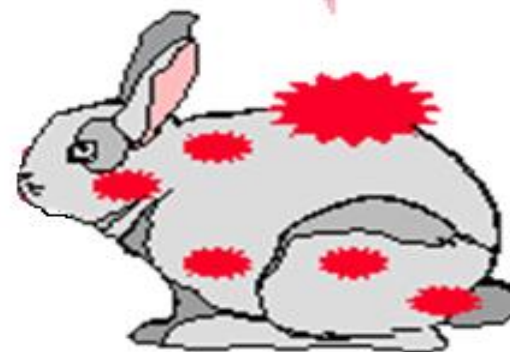
## Fase di promozione



Il periodo di latenza può essere notevolmente accorciato dal trattamento con un promotore (non cancerogeno)

## Fase di progressione

Il tumore acquisisce le caratteristiche di invasione, metastatizzazione

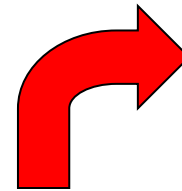


# Induzione dell'iniziazione

In vitro

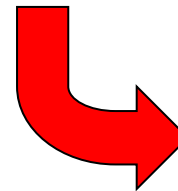


In vivo



Rapido trattamento  
**NO TUMORE**

*Trattamento con benzopirene*



Trattamento prolungato  
**SI TUMORE**

# Papillomi cutanei nei conigli



*regressione*

*ricompaiono*



se le zone in cui erano insorti sono sottoposte a stimoli irritanti, che di per sé non hanno attività cancerogena

# Rapporti iniziazione promozione

| Schema di trattamento                 | Risultato          | Interpretazione del risultato   |
|---------------------------------------|--------------------|---|
| I                                     | Assenza di tumore  | Il trattamento con il solo iniziante non induce comparsa di tumore  |
| P + P + P + P + P + P + P + P + P + P | Assenza di tumore  | Il trattamento col solo agente promovente, anche se lungamente ripetuto, non induce la comparsa di tumore                                   |
| I + P + P + P + P + P + P             | Comparsa di tumore | Il trattamento con l'agente iniziante seguito da quello con l'agente promovente determina la comparsa di tumore                             |
| I                      P + P + P      | Comparsa di tumore | Se tra il trattamento con l'agente iniziante e quello con l'agente promovente intercorre molto tempo si ha costantemente comparsa di tumore |
| PPPPPP + I                            | Assenza di tumore  | Se il trattamento con l'agente promovente precede quello con l'agente iniziante non si ha comparsa di tumore                                |

👉 Gli inizianti: possono essere distinti in due categorie:

**cancerogeni  
diretti**

**cancerogeni  
indiretti o  
procancerogeni**

Sostanze chimiche inizianti ad azione diretta,  
per espletare la loro azione cancerogena non richiedono alcuna trasformazione  
chimica

Sostanze chimiche inizianti ad azione indiretta,  
richiedono una conversione metabolica in vivo per dare origine a cancerogeni  
terminali capaci di trasformare le cellule.

cancerogeni diretti: reattività elettrofilica

→ reagiscono con composti nucleofilici  
(come il DNA)

cancerogeni indiretti: poveri di gruppi elettrofilici

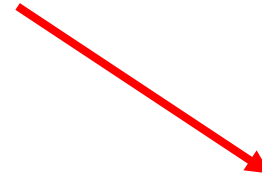
→ non reagiscono con composti  
nucleofilici  
(come il DNA)

Sono precancerogeni. Dalla trasformazione metabolica della sostanza chimica deriva la mutazione. Tali reazioni avvengono a livello epatico, e sono mediate principalmente dall'enzima P450

cancerogeni indiretti



*nelle cellule bersaglio*



cancerogeni intermedi

cancerogeni definitivi



## ❖ **COMPOSTI CHIMICI INORGANICI**

- arsenico (uso medico, insetticida, ecc)
- cromo ( tumori polmonari, cavità nasali)
- asbesto
- **Amine aromatiche**
  - Utilizzate nell'industria dei coloranti e della gomma      carcinomi vescicali

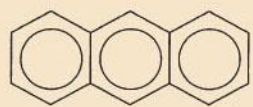
## ❖ COMPOSTI CHIMICI ORGANICI

- Idrocarburi aromatici policiclici

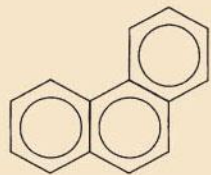
(uomo :rischio professionale, inquinamento atmosferico carcinoma bronchioalveolare, degli alimenti affumicati o grigliati, fumo del tabacco)

### Gli idrocarburi policiclici

Combustione del carbon fossile e del gasolio  
Combustione del tabacco  
Cottura della carne alla brace



Anthracene



Phenanthrene

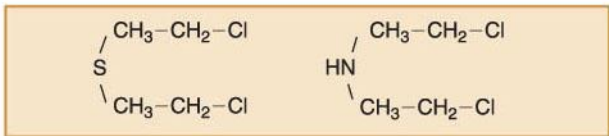
■ Figura 28.7 - Anthracene e fenantrene. In tutti i PHA è presente una struttura di base riportabile a questi due idrocarburi costituiti da tre anelli benzenici condensati in posizione lineare nel primo ed angolare nel secondo.

Cancerogeni indiretti

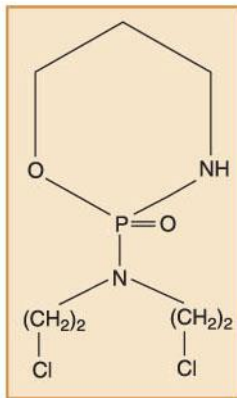
- Cloruro di Vinile

Azione di precancerogeno. Usato nell'industria di materiale plastico per produrre PVC. Determina angiosarcomi epatici, per ingestione di tali sostanze che possono penetrare nei cibi o nelle bevande.

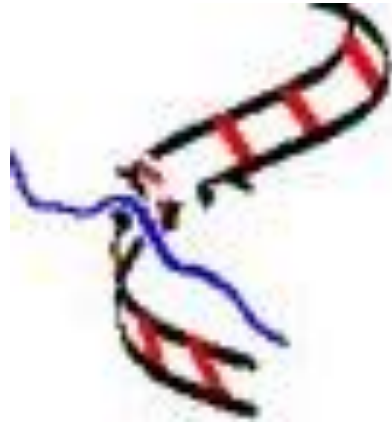
# Composti alchilanti



■ Figura 28.17 - Iprite ed azotoiprite



■ Figura 28.18 - Ciclofosfamida.



Formazione di legami crociati  
Delezione e sostituzione di basi

Cloruro di vinile, materiali  
plastici  
ciclofosfamida, chemoterapici

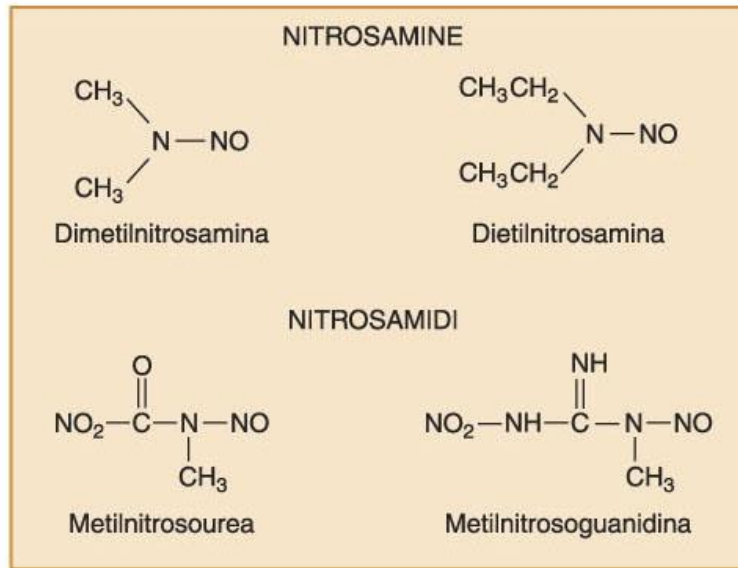
- Aflatossina B1

Prodotta da un micete (*Aspergillus Flavus*).  
Provoca epatomi negli animali che ingeriscono mangimi contaminati con tale micete

- Sostanze oncogene contenute nella felce aquilina (*Pteridium aquilinum*)

Le sostanze oncogene della felce determinano ematuria enzootica. Sono responsabili di tumori vescicali del bovino.

# Nitrocomposti



■ Figura 28.15 - Struttura dei nitrocomposti.

-Nitrosocomposti

Usati come fertilizzanti.

Cancerogeni indiretti →  
Guanina)

Metildiazonio (interagisce con la

Nitrosamine

(fumo di tabacco)

Tumori al polmone, alla vescica  
e alla mucosa nasale

nitrosamidi

# Cancerogenesi da agenti biologici

- ▶ Virus
  - ▶ OncoDNA virus
  - ▶ Retrovirus
- ▶ Batteri che causano infezioni persistenti
  - ▶ *Helicobacter pylori* causa cancro allo stomaco
- ▶ Parassiti
  - ▶ La *Fasciola epatica* causa carcinomi alla vescica e al colon

# CAUSE BIOLOGICHE

## 1) PARASSITI

- azione contemporanea di altri fattori oncogeni ?
- Azione oncogena del parassita : meccanica, produzione di sostanze tossiche, induzione della sintesi di sostanze oncogene

- Sarcomi dell'esofago e dell'aorta provocati dallo *Spirocerca lupi*
- Carcinoma dei dotti biliari provocato da *Clonorchis sinensis*
- Carcinoma vescicale dell'uomo provocato da *Schistosoma Haematobium*.
- **Tumori vascolari associati a Dirofilariosi**

## 2) VIRUS

I virus che stimolano la proliferazione neoplastica si chiamano virus oncogeni.

Lo spettro di azione del virus oncogeno può anche non essere limitato ad una sola specie, ma coinvolgere numerose specie.

Uno steso tipo di virus può dare manifestazioni neoplastiche o non neoplastiche in situazioni diverse , e anche in specie diverse.

- ▶ Invece, in base alla capacità replicativa, distinguiamo i virus oncogeni in **virus competenti** e **virus difettivi**.
- ▶ I **virus oncogeni competenti** contengono, nel loro genoma, tutte le informazioni necessarie alla loro replicazione; essa ha tuttavia effetto *citopatico*, causando la **morte della cellula infettata**.
- ▶ I **virus oncogeni difettivi**, invece, sono privi delle informazioni geniche necessarie alla loro replicazione; pertanto **possono soltanto trasformare la cellula ospite**.

- ▶ il risultato dell'infezione virale può dipendere tanto dalla natura del virus quanto da alcune caratteristiche della cellula ospite; distinguiamo infatti **cellule permissive** e **cellule non permissive**.
- ▶ **Una cellula permissiva** permette l'integrazione completa del genoma virale; il virus potrà quindi replicarsi, secondo un processo che prende il nome di ***infezione produttiva***.
- ▶ Al contrario, l'integrazione del genoma virale in una **cellula non permissiva** comporta la perdita di quelle sequenze fondamentali alla replicazione virale; di conseguenza avremo la trasformazione cellulare. Questo comportamento è tipico dei virus oncogeni a DNA e dei virus ad RNA della famiglia dei retrovirus acuti; non vale infatti per altre famiglie di virus ad RNA

## VIRUS ONCOGENI A DNA

Il DNA del virus viene direttamente incorporato nel DNA cellulare e si replica nel corso della proliferazione della cellula.

Ciò assicura la trasmissione del genoma virale alle cellule figlie.

Le cellule trasformate però non contengono virioni maturi, per cui il virus non potrà essere evidenziato nelle cellule tumorali (virus mascherato), ma vengono messi in evidenza soltanto nuovi antigeni virus-specifici.

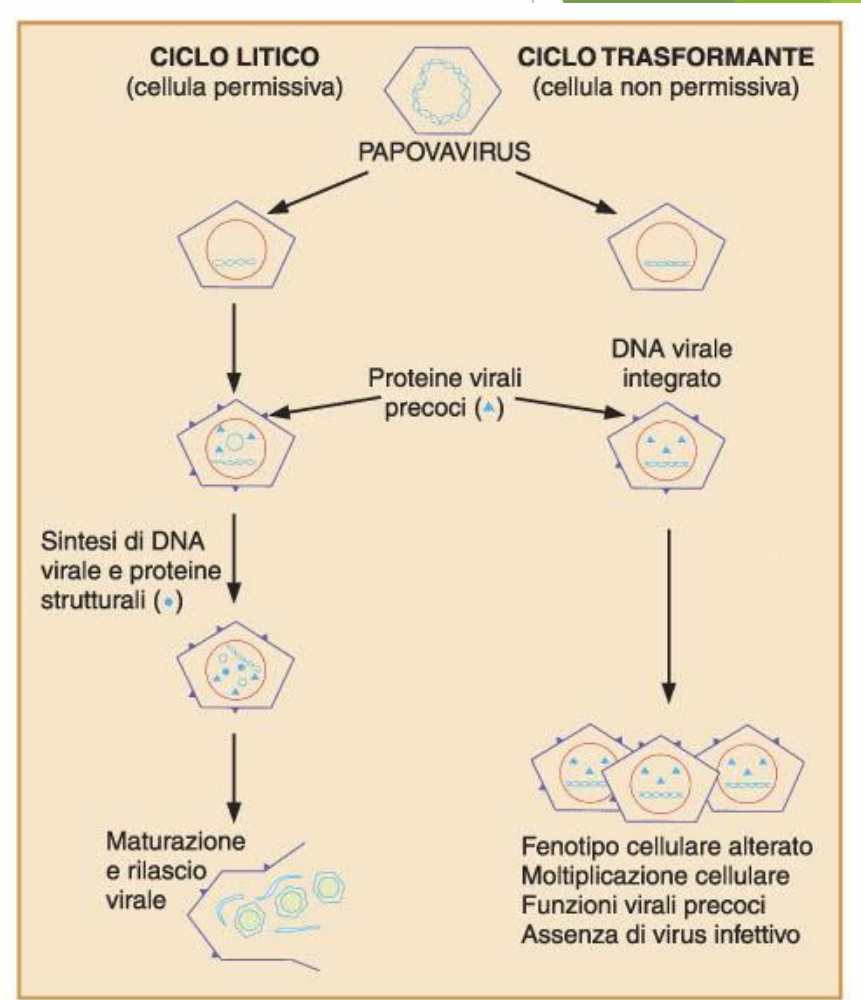
Il DNA virale integrato contiene un "gene trasformante" , che codifica per la formazione di un prodotto , il quale interagisce e modifica alcune sostanze (prevalentemente di superficie) che hanno la funzione di controllare la proliferazione cellulare.

# Interazione virus oncogeno a DNA e cellula ospite

Le cellule permissive non vengono trasformate  
(infezione litica)

La trasformazione può avvenire in cellule che non permettono la produzione di virioni

Avvengono solo le fasi precoci  
Non si ha rilascio di particelle virali



# VIRUS ONCOGENI A DNA

Nella trasformazione neoplastica avvengono solo gli eventi precoci

1) Integrazione del DNA nel genoma cellulare

dipende del tipo di cellula infettata

Può essere integrato l'intero genoma (anche in copie multiple), o solo parte

oppure il genoma virale persiste sotto forma di episoma

2) Uno o più geni virali codificano proteine

che hanno un ruolo determinante nella trasformazione

## Virus oncogeni a DNA :

- ▶ Herpes -virus
- ▶ Virus di Epstein Barr (linfoma di Burkitt, carcinoma nasofaringeo)  
Producono tumori maligni ( carcinoma della cervice della donna, leucosi linfatica, adenomatosi polmonare degli ovini)
- ▶ Papovavirus o papillomavirus  
Producono tumori benigni (papillomi) o maligni.
- ▶ Poxvirus e adenovirus  
Sono poco cancerogeni.

**Tab. 1.3** Virus oncogeni

| <b>Virus</b>                                    | <b>Tumore</b>   | <b>Specie</b>  |
|---|---|----------------|
| <i>Virus a DNA</i>                              |   |                |
| Famiglia Hepadnavirus<br>(virus epatite B)      | Carcinoma epatocellulare  | Uomo           |
| Famiglia Herpesvirus<br>(virus di Epstein-Barr) | Linfoma di Burkitt in Africa,<br>carcinoma nasofaringeo in Cina | Uomo           |
| HHV-8   | Sarcoma di Kaposi   | Uomo           |
| Virus malattia di Marek                         | Malattia di Marek/linfoma                                       | Pollo          |
| Famiglia Papovavirus<br>(papilloma virus)       | Papillomi/verruche  | Uomo e animali |
|   | Carcinomi della cervice   | Uomo           |
|   | (?) Malattia di Bowen/carcinoma squamoso                        | Gatto          |
| Famiglia Adenovirus                             | Adenomi   | Pecora         |
| <i>Virus a RNA</i>                              |   |                |
| Famiglia Retrovirus                             |   |                |
| HTLV-1  | Leucemia a cellule T dell'adulto/linfoma                        | Uomo           |
| FeLV  | Leucemia/linfoma  | Gatto          |
| BLV   | Leucosi bovina/linfoma  | Bovino         |
| ALV   | Leucosi aviare/linfoma  | Pollo          |

## VIRUS ONCOGENI A RNA

I virus oncogeni a RNA utilizzano un enzima, la trascrittasi inversa, che trasforma l'RNA in DNA, con formazione di un "DNA provirus" che si integra nel DNA della cellula e determina la trasformazione neoplastica della stessa con le stesse modalità utilizzate dai virus a DNA.

In molti casi i DNA-provirus albergano nel DNA cellulare allo stato latente e il DNA integrato è incapace di generare virus infettante.

Per cause ancora sconosciute viene successivamente attivato il provirus ed avviata la trasformazione neoplastica.

# CAUSE INTRINSECHE

## CAUSE CHIMICHE

### ✓ ORMONI

Gli ormoni non sono degli oncogeni completi, ma agiscono insieme ad altri fattori oncogeni.

Prolungate terapie con ormoni possono determinare l'insorgenza di tumori, che però possono regredire se viene interrotto lo stimolo ("ormono-dipendenza").

Tumori mammari = estrogeni . Si prevencono ovariectomizzando gli animali prima della pubertà.

Tumori della tiroide= terapie prolungate con ormone tireotropo.

Tumori surrenalici = somministrazione di gonadotropina.

Adenomi perianali = testoserose /castrazione precoce consigliata)

Tumori prostatici nel cane non influenzati dal testosterone

## ✓ NITROSOCOMPOSTI

Sono composti non solo esogeni ma che vengono sintetizzati anche nello stomaco a partire da nitriti e amine secondarie presenti negli alimenti vegetali e animali.

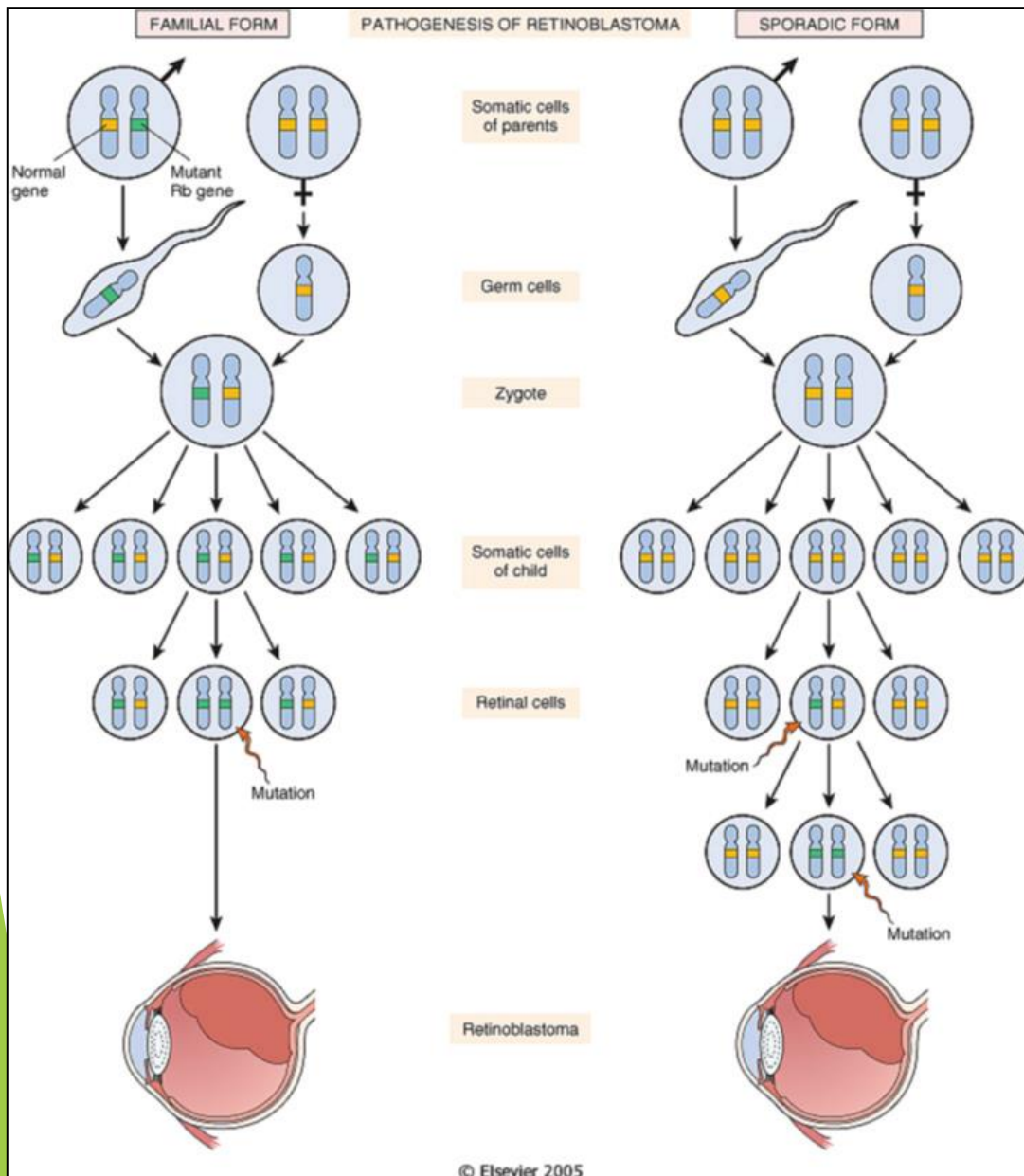
# Ereditarietà e tumori

Alcuni tipi di tumori (1-5%) hanno un SUBSTRATO EREDITARIO nell'uomo, ossia viene trasmesso dai genitori ai figli un fattore che predispone alla trasformazione neoplastica.

Generalmente viene trasmessa una mutazione ad un gene oncosoppressore. (Rb o P53)

I geni oncosoppressori agiscono in modo recessivo, richiedono cioè l'inattivazione di entrambi gli alleli affinché venga iniziata l'attività del gene.

Una copia del gene anomalo è ereditata, mentre la seconda diventa anomala o viene persa ad un certo punto della vita dell'individuo.



Patogenesi del neuroblastoma.

Due mutazioni del locus RB nel cromosoma 13q14 portano alla proliferazione neoplastica delle cellule della retina.

**Nella forma familiare**, tutte le cellule somatiche ereditano un gene RB mutante da un parente portatore.

La seconda mutazione compare dopo la nascita in una delle cellule della retina.

**Nella forma sporadica** entrambe le mutazioni nel locus RB compaiono dopo la nascita.

# GENETICHE

## - *FORME EREDITARIE*

- ▶ linfosarcoma del suino
- ▶ Melanoma maligno del suino

## - *PREDISPOSIZIONE DI RAZZA*

- ▶ melanomi= cavalli a mantello grigio , animali con scarsa pigmentazione melanotica (gatti bianchi = carcinoma squamoso dell'orecchio)
- ▶ boxer e terrier= alto rischio oncogeno
- ▶ Beagle= basso rischio oncogeno

- *PREDISPOSIZIONE DI SPECIE*
- o Cani=alta incidenza di tumori  
tumori mammari , tumori testicolari,  
emangiopericitoma.
- o Gatti = tumori mammari, testicolari meno  
frequentemente rispetto al cane.
- o Ovini, caprini= bassa incidenza di tumori
- o Suini= bassa incidenza di tumori (rari i tumori  
epiteliali)
- o Bovini= carcinoma oculare, carcinoma dell'utero,  
mesotelioma.

**Tab. 1.4** Tumori familiari dell'uomo

| <b>Patologia/tumore</b>                  | <b>Gene</b> | <b>Localizzazione cromosomica</b> |
|--|-------------|-----------------------------------|
| Retinoblastoma                           | RB1         | 13q                               |
| Tumore di Wilms                          | WT1         | 11p                               |
| von Hippel Lindau                        | VPL         | 3p                                |
| Neoplasie endocrine multiple             | MEN1        | 11q                               |
|  | MEN2        | 10q                               |
| Neurofibromatosi                         | NF1         | 17q                               |
|  | NF2         | 22q                               |
| Sindrome di Li-Fraumeni                  | p53         | 17p                               |
| Poliposi adenomatosa familiare           | APC/FAP     | 5q                                |
| Tumore del colon non polipoide familiare | MLH1        | 3p                                |
|  | MSH2        | 2p                                |
| Melanoma maligno                         | MLM         | 9p                                |
| Tumore mammario                          | BRCA1       | 17q                               |
|  | BRCA2       | 13q                               |

**Tab. 1.5** Predisposizione di razza per i tumori del cane

| <b>Patologia/tumore</b>       | <b>Razza</b>                         |
|-------------------------------|--------------------------------------|
| Istiocitosi sistemica/maligna | Cane da montagna bernese             |
| Sarcomi dei tessuti molli     | Retriever a pelo liscio              |
| Fibrosarcoma                  | Golden retriever                     |
| Emangiosarcoma                | Pastore tedesco                      |
| Osteosarcoma                  | Irish wolfhound, Alano, San Bernardo |
| Mastocitoma                   | Boxer, golden/Labrador retriever     |
| Tumori dei chemorecettori     | Boxer, Boston terrier                |
| Carcinoma gastrico            | Pastore belga                        |