

# Arenavirus e tumori fibro ossei “odontogeni”: patogeni di origine alimentare, abitudini alimentari ,oncovirus e SPILOVER

Dott. Marco de Feo  
Dental practitioner and  
volunteer at Saint Mary's  
Hospital- Uganda

Prof.ssa Silvia D'Agostino  
Oncogenomic and Epigenetic Unit  
Dep.of Diagnostics Research and Tech.Innovation  
Head and Neck Tumours,  
Regina Elena national Cancer Institute , Rome.

Prof. Steve Ahuka  
Inst.National de Recherche Biomédicale  
Kinshasa University, Dep.of Microbiology and Covid -Ebola



# Tumori «odontogeni» fibro-ossei

---

I tumori «odontogeni» (OT) sono considerati dall'OMS eventi *estremamente rari (definiti orfani)*, i loro dati epidemiologici sono scarsi e sottostimati nei Paesi in via di sviluppo perché non esiste una raccolta sistematica di caratteristiche cliniche comprese le analisi istologiche dei campioni di tessuto. L'eziologia dell'OT nell'uomo è *sempre stata sconosciuta* e rappresenta un'importante sfida terapeutica e diagnostica.

Inoltre, gli studi hanno dimostrato che la distribuzione e la frequenza di questa patologia presenta variazioni geografiche.

D'altra parte, sono molto comuni in specifiche aree geografiche, soprattutto nell'Africa Sub-sahariana, in Asia e in America Latina.

I dati epidemiologici sono molto scarsi, a causa della mancanza di registrazione negli ospedali dei Paesi in via di sviluppo.

## WHO histological classification of odontogenic tumours

### MALIGNANT TUMOURS

#### Odontogenic carcinomas

Metastasizing (malignant) ameloblastoma <sup>1</sup>	9310/3
Ameloblastic carcinoma – primary type	9270/3
Ameloblastic carcinoma – secondary type (dedifferentiated), intraosseous	9270/3
Ameloblastic carcinoma – secondary type (dedifferentiated), peripheral	9270/3
Primary intraosseous squamous cell carcinoma – solid type	9270/3
Primary intraosseous squamous cell carcinoma derived from keratocystic odontogenic tumour	9270/3
Primary intraosseous squamous cell carcinoma derived from odontogenic cysts	9270/3
Clear cell odontogenic carcinoma	9341/3
Ghost cell odontogenic carcinoma	9302/3

#### Odontogenic sarcomas

Ameloblastic fibrosarcoma	9330/3
Ameloblastic fibrodentino–and fibro-odontosarcoma	9290/3

### BENIGN TUMOURS

#### Odontogenic epithelium with mature, fibrous stroma without odontogenic ectomesenchyme

Ameloblastoma, solid / multicystic type	9310/0
Ameloblastoma, extraosseous / peripheral type	9310/0
Ameloblastoma, desmoplastic type	9310/0
Ameloblastoma, unicystic type	9310/0
Squamous odontogenic tumour	9312/0
Calcifying epithelial odontogenic tumour	9340/0
Adenomatoid odontogenic tumour	9300/0
Keratocystic odontogenic tumour	9270/0

#### Odontogenic epithelium with odontogenic ectomesenchyme, with or without hard tissue formation

Ameloblastic fibroma
Ameloblastic fibrodentinoma
Ameloblastic fibro-odontoma
Odontoma
Odontoma, complex type
Odontoma, compound type
Odontoameloblastoma
Calcifying cystic odontogenic tumour
Dentinogenic ghost cell tumour

#### Mesenchyme and/or odontogenic ectomesenchyme with or without odontogenic epithelium

Odontogenic fibroma
Odontogenic myxoma / myxofibroma
Cementoblastoma

#### Bone-related lesions

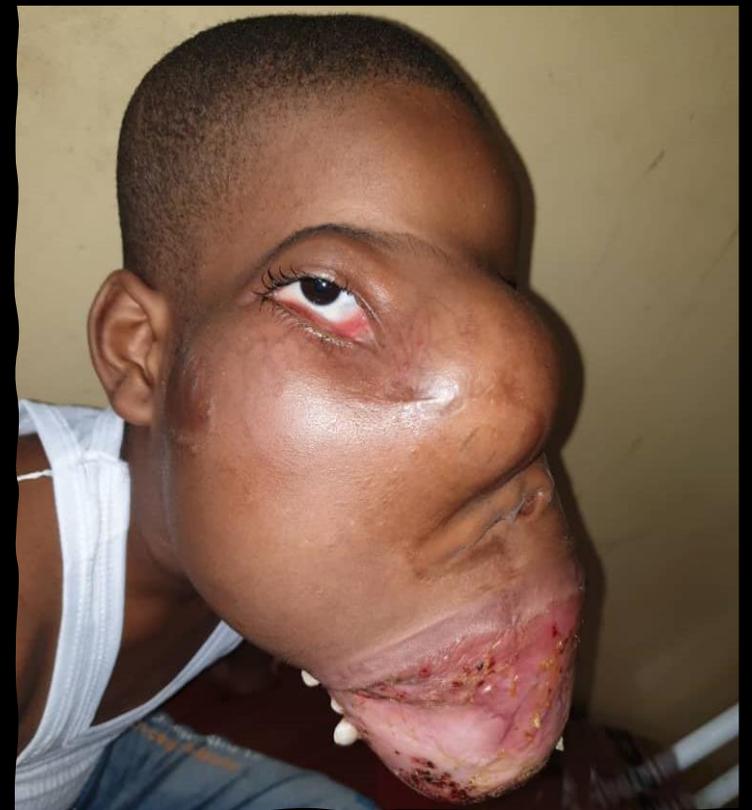
Ossifying fibroma
Fibrous dysplasia
Osseous dysplasias
Central giant cell lesion (granuloma)
Cherubism
Aneurysmal bone cyst
Simple bone cyst

#### OTHER TUMOURS

Melanotic neuroectodermal tumour of infancy
see Chapter 1, pp. 70-73

- La quarta e ultima classificazione OMS risale al 2017 e ha visto una profonda ridefinizione del concetto di tumori odontogeni, indicati come tumori rari (rappresentanti l'1% dei tumori del cavo orale), normalmente consistenti in entità benigne ma potenzialmente ad andamento aggressivo.

- 
- Tra gli OT, è stato documentato nella popolazione locale subsahariana casi di fibromi ossificanti, ameloblastomi, displasia fibrosa e fibromixoma odontogeno, che causano devastanti deformazioni facciali di bambini e giovani adulti.
  - L'intervento chirurgico, l'unica terapia, lascia visi deformi condannando i pazienti all'isolamento.
  - Poiché gli ospedali sono pochi e lontani dai villaggi, i pazienti li raggiungono quando le deformità facciali sono gravemente progredite.
  - Inoltre i pazienti si rivolgono prima agli «stregoni».
  - Dopo la resezione chirurgica hanno un tasso di recidiva molto alto.









- Al Saint Mary's Hospital Lacor nel Nord Uganda in un anno nonostante le restrizioni ai viaggi per il covid, sono stati eseguiti nel 2022, 41 interventi su tumori fibrosi: 17 ameloblastoma, 16 fibroma ossificante, 8 displasia fibrosa.

Il paziente più piccolo aveva 6 mesi.

Nell'ospedale Universitario di Kampala (Mulago) si operano circa 200 tumori fibro ossei l'anno.

## Tumori epiteliali odontogeni “benigni” ameloblastoma



### Derivazione (ipotesi)

- Organo dello smalto
- Residui epiteliali (Hertwig/Malassez)
- Epitelio cisti odontogene
- Mucosa orale
- Epitelio eterotopo (tasca Rathke)

### Ipotesi eziologiche

- Irritazione
- Sepsi
- Traumi (estrazioni)
- Deficit dietetici (rachitismo)
- Virus (polioma, HPV 6,16,18, EBV)
- Carcinogeni chimici (nitrosouree)



---

- **Ameloblastoma in the Northeast region of Brazil: A review of 112 cases**

- We propose that racial factors may have strong influence on the incidence of ameloblastomas in the northeast region of Brazil, since most people have African descent. Data related to gender, location, radiographic appearance, size, symptoms, clinicopathologic subtypes and recurrence were similar to previous studies conducted in various parts of the world.

Thiago de Santana Saantos , Marta Rabello Piva , Emanuel Savio De Souza Andrade , André Vajgel, Ricardo José de Holanda Vasconcelos , Paulo Ricardo Sachete Martins-Filho

September 2014

Journal of Oral and Maxillofacial Pathology 18(Suppl 1):S66-71

---

## Gnathic and peripheral ameloblastomas lack human papillomavirus DNA

- **Conclusions:** No conclusions can be drawn about the etiologic role of HPV from this study, but surgical manipulation is suggested to be one of the reasons for HPV presence attributable to contamination from the surface mucosal epithelium in these tumors.

Verduin L, Bishop J, Mills SE. Gnathic and peripheral ameloblastomas lack human papillomavirus DNA.

Ann Diagn Pathol. 2015 Oct;19(5):306-9. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.06.006

Questa paziente soffriva di ameloblastoma alla mascella sinistra e dopo alcuni mesi l'ameblastoma è apparso a destra. Si può pensare a una riattivazione virale.  
Tribù Acholi-Uganda



**ST. MARY'S HOSPITAL LACOR**

**ADMISSION CHART**

NAMES Molly Apoko	AGE 38	SEX F	WARD S1	OPD No.	IP No.
VILLAGE Poguta	PARISH PADUN	SUB-COUNTY AWACH	COUNTY ACHANA	DISTRICT GULU	
NEXT OF KIN AJOK	RELATIONSHIP MOTHER	TEL. NO.			

DATE OF ADMISSION: Ameloblastoma of the mandible

ADMISSION DIAGNOSIS: Ameloblastoma of the mandible

FINAL DIAGNOSIS:

STATUS AT DISCHARGE: Recovered (R), Unchanged (U), Referred (Re), Self Discharged (S), Dead (DD)

**CONSENT FOR OPERATION**

I, \_\_\_\_\_, do hereby consent to such operation under an anaesthetic being performed on me/ny... as their operation surgeon thinks it necessary in the interest of my/their health.

Signature: \_\_\_\_\_ Date: 02/10/2019

I hereby certify that I translated and explained the effect of the above consent to Mr./Mrs./Ms. \_\_\_\_\_ who appeared to understand and signed/thumb printed the same in my presence.

Signature: \_\_\_\_\_ Date: 02/10/2019

Witness: \_\_\_\_\_ Date: 02/10/2019

Questa paziente ha avuto 7 recidive in 4 anni. E' deceduta all'età di 13 anni. Tribù Karimojong-Uganda





# LO STRANO CASO DI ROBERT PENMAN

EDINBURGH 1828

**Cancer Revolution**  
**Science, Innovation and Hope**  
**Science Museum**  
**London**





- Hanno crescita illimitata e non sono estremamente rari
- Non originano esclusivamente dal legamento parodontale ma anche nelle ossa edentule e ossa in generale , per cui non sono propriamente odontogeni. Il paziente più piccolo aveva 6 mesi.
- Non colpiscono solo popolazioni di pelle nera e non è genetico.
- Tutti i pazienti hanno un comune denominatore ma nessuno dei pazienti ha subito un trauma e ci potrebbe essere una spiegazione del perché questi tumori colpiscono bambini e giovani adulti.
- Non pare ci sia predilezione di sesso
- Non vi sono casi in popolazioni che vivono lungo i fiumi ( Rio delle Amazzoni, Nilo, Congo) ma vi sono casi nella stessa popolazione che vive però nell'entroterra. Le popolazioni che vivono intorno alle miniere sono molto colpite. In uno stesso Paese i tumori colpiscono solo determinate zone dove si vive in povertà rispetto alle aree ricche ( quartieri ricchi- periferici e poveri) . Sono quindi territorio-dipendenti.
- Hanno un'alta frequenza di recidiva, fino a 7 volte
- Non sempre recidivano nello stesso punto . La recidiva si presenta a distanza di pochi mesi o anni anche in punti diversi dei mascellari



Hellebuyck T, Pasmans F, Ducatelle R, Saey V, Martel A. Detection of arenavirus in a peripheral odontogenic fibromyxoma in a red tail boa (*Boa constrictor constrictor*) with inclusion body disease. *J Vet Diagn Invest.* 2015 Mar;27(2):245-8. doi: 10.1177/1040638714562825.

# Darwinian Algorithm

Un particolare virus mostra un particolare tropismo per un tipo specifico di cellula che causa un tumore specifico.

Un virus è in grado di infettare qualsiasi tipo cellulare, invece, se nel corso dell'evoluzione ***l'algoritmo darwiniano***, che è alla base dell'intera vita biologica, ha sperimentato che l'infezione di una cellula determina un aumento dell'efficienza replicativa su una data cellula rispetto all'infezione di un altro tipo cellulare per cui il virus acquisirà un tropismo particolare per la prima cellula.

Questo è un processo che, per "prove ed errori", seleziona quegli organismi il cui genotipo li rende più adatti all'ambiente in cui vivono.

È interessante notare che, a seguito della diagnosi di fibromixoma odontogeno, sono stati osservati corpi inclusi intracitoplasmatici (ammassi di particelle virali) in 11 su 25 serpenti della stessa collezione, tutti apparentemente sani.

La malattia del corpo di inclusione (IBD inclusion body disease) è una malattia virale infettiva e invariabilmente fatale che colpisce gli esemplari in cattività della famiglia dei serpenti.

È così chiamata a causa dei caratteristici corpi di inclusione intracitoplasmatici che si osservano negli esami clinici nelle cellule epidermiche, **nelle cellule epiteliali della mucosa orale**, nelle cellule epiteliali viscerali e nei neuroni.

Inoltre, 6 mesi dopo la diagnosi principale del fibromixoma nel caso descritto, un boa positivo per IBD della raccolta si è presentato con un ampio gonfiore nel terzo caudale del corpo con diagnosi di **linfoma intestinale**.

Campioni di tessuto del linfoma intestinale sono stati successivamente sottoposti ad **arenavirus RT-PCR** e sequenziamento, con risultati positivi.

MEDICAL CONCEPT



COMMENTARY

Open Access

# Arenavirus as a potential etiological agent of odontogenic tumours in humans



Marco de Feo<sup>1,2</sup>, Cristina De Leo<sup>3</sup>, Umberto Romeo<sup>1</sup>, Paola Muti<sup>4</sup>, Giovanni Blandino<sup>5</sup> and Silvia Di Agostino<sup>5\*</sup>

## Abstract

Odontogenic tumors (OT) are considered rare events and their epidemiologic data are scarce and under-estimated in developing countries because there is no systematic collection of clinical features including histological analyses of the tissue samples. Furthermore, there is an underestimation of the disease relevance and affected people are often marginalized in spite of severe functional impairment of aero-digestive tract. Etiology of OT in humans is still unknown and it represents an important therapeutic and diagnostic challenge.

Lassa fever is an acute viral haemorrhagic illness caused by Lassa virus, a member of the arenavirus family of viruses. The disease is endemic in the rodent population in West-East Africa. Humans usually become infected with Lassa virus through exposure to the food or household items contaminated with urine or feces of infected rats. It is also reported person-to-person infections. About 80% of people infected by Lassa virus have no symptoms but the virus establishes a life-long persistent infection.

The present commentary significance is to start, for the first time ever, a systematic collection of clinical features and tissue sample collection at the St. Mary's Hospital in Lacor (Gulu) North Uganda where the considered pathologies have an important frequency. The systematic collection will allow to corroborate the possible association between arenaviruses infection and pathogenesis of odontogenic tumors in humans.

**Keywords:** Odontogenic tumors, Arenavirus, Lassa virus, Ameloblastoma, Ossifying fibromas, Fibrous bone tumors

## Background

Odontogenic tumors (OTs) are uncommon neoplastic lesions of the maxilla and mandible, which present difficult diagnosis and therapeutics. The majority of these lesions represent real neoplasms with a subgroup of them characterized by invasive behavior. Furthermore, studies have shown that the distribution and the frequency of this pathology presents geographic variations [1–3]. Currently, there is very little information from specific locations such as Uganda and retrospective published studies are very dated [3].

Among the OTs, it was documented in the sub-saharan local population cases regarding ossifying fibromas, ameloblastomas, fibrous dysplasia and odontogenic fibromixoma, which cause devastating facial deformations of children and young adults [3]; the surgical intervention leaves deformed faces condemning patients to the isolation. About 70% of these tumors originate in the head and neck region and the

pathogenesis is unknown [1]. There is a broad scientific consensus reporting that these tumors are more frequent in developing countries as Uganda, Mozambique, Nigeria, Ghana, Benin, Zimbabwe, Tanzania and other sub-Saharan african countries rather than others, despite ethnic differences and genetic diversities [2].

In the Uganda villages, people live in huts in contact with the earth, sleeping on the ground and on mats, often bitten by mice, drinking and cooking with water from wells or ponds where children and adults bathe, easily contaminated by urine and rat feces. The local populations consider rat meat as a particularly delicious food, main source of protein and iron, but rats are often eaten either raw or cooked on charcoal which doesn't inactivate contaminating viruses [4]. Because of the hospitals are few and far from villages, patients reach them when facial deformities have severely progressed. We, as medical staff, often observed the presence of oral tumors in children living in these difficult conditions (Fig. 1a–f). Scientific reports on populations who consume rats, serpents and bats are scarce and only reported by newspapers and magazines (<https://www.theeastafrican.co>).

\* Correspondence: [silvia.diagostino@ifo.gov.it](mailto:silvia.diagostino@ifo.gov.it)

<sup>5</sup>Oncogenomic and Epigenetic Unit, Department of Diagnostic Research and Technological Innovation, IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, 00144 Rome, Italy

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.



## Arenavirus-Odontogenic Tumors project (AROTP) Protocol Version: 1



### Identification of prevalent arenavirus that cause odontogenic tumors in/around/beyond Kinshasa

(Collaboration project between DRC and Italy)

**Sponsor:** Department of Medical Biology, Kinshasa University Hospital, Faculty of Medicine, University of Kinshasa

October 2021

### Modification history

## Aspetti sociali

Nei villaggi dell'Uganda la gente vive in capanne a contatto con la terra, dormendo per terra e su stuoie, spesso morsa dai topi, bevendo e cucinando con l'acqua di pozzi o stagni dove si bagnano bambini e adulti, facilmente contaminata da urina e feci di topo .

Le popolazioni locali considerano la carne di ratto un alimento particolarmente prelibato, principale fonte di proteine e ferro, ma spesso i ratti vengono consumati crudi o cotti sulla carbonella che non inattiva i virus contaminanti.

Poiché gli ospedali sono pochi e lontani dai villaggi, i pazienti li raggiungono quando le deformità facciali sono gravemente progredite.







Foto originali cortesia Opiyo Odong , Coo-Pil village. Tribù Acholi Uganda









# Aspetti sociali e tabù

L'abitudine di nutrirsi di topi, pipistrelli e serpenti è una tradizione ancestrale, coperta da tabù culturali ma anche politici.

I governi tengono nascosta questa abitudine. Ciò rende la ricerca sul campo su questo argomento molto difficile e talvolta impossibile da svolgere.

Anche il ***cambiamento climatico*** ha favorito questa abitudine, la desertificazione e la scomparsa dei grandi mammiferi spinge le persone dei villaggi e delle città, a mangiare i topi.

Le abitudini cambiano da etnia ad etnia; da ciò possiamo osservare la maggiore incidenza di tumori in un'etnia anziché in un'altra.





Ratti maggiormente consumati nella R.D Congo e Uganda

- Sp., *Aethomys chrysophilus*, *Tatera leucogaster*, Mbewa *Cricetomys gambianus*, *Otomys tropicalis*, *Dasymys incomptus* (Ndolo), *Lemniscomys striatus*, *Mus Mattheyi* Sp. (2), *Mastomys Natalensis*, *Thryonomys swinderianus* ( Greater cane rat or Grasscutter).



- Pipistrelli: *Cardioderma cor* ( heart-nosed bat).

Tutte queste specie topi sono serbatoi di Arenavirus



# Metodi di cottura dei piccoli animali selvatici

da testimonianze presso le tribù Uganda e Congo



Bollito per pochi minuti (15 minuti)



Affumicato al sole o anche macinato



Fritto



Grigliato ma cotto al sangue



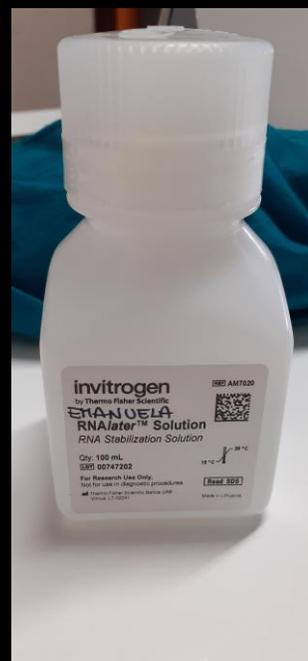
Crudo: spesso si preferiscono fegato, cervello e midollo osseo

Nessuno di questi metodi inattiva l'Arenavirus

## Tra le possibilità di contagio ci possono essere:



- la masticazione e il possibile passaggio di patogeni attraverso le ferite della mucosa orale
- cibo morso da ratti o frutta morsa da pipistrelli
- acqua contaminata per vari usi (da bere, pulizia personale, lavare le stoviglie, l'acqua della cottura viene poi bevuta)
- contatto con le feci ed urine
- Le feci di ratto vengono sciolte nei cibi per uso terapeutico (emorroidi, epilessia, anemia falciforme o per stimolare l'appetito).
- **Il virus passa nel latte materno e attraverso la placenta, nel sangue e nel Sistema linfatico.**
- **L'inattivazione si ottiene solo utilizzando un detergente ad alto potere cationico e facendo bollire per lungo tempo a 120 - 150°C.**



Studio pilota su 34 campioni biologici di 9 pazienti

Reagenti per estrazione RNA: Quiagen  
Reagenti per Real time RT-PCR: Altona RealStar



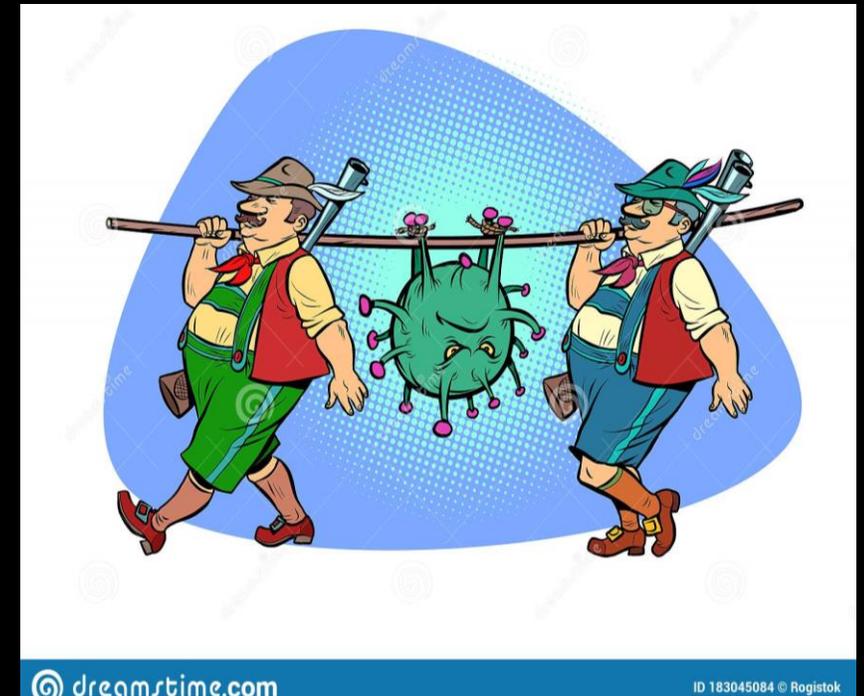
Sono stati prelevati 34 campioni biologici di osso e gengiva tumorali dai seguenti tumori:

AMELOBLASTOMA, FIBROMA OSSIFICANTE, FIBROMIXOMA, DISPLASIA FIBROSA

24 campioni tumorali sono risultati **positivi** per **Lassa virus (Arenavirus)** con titolo virale alto

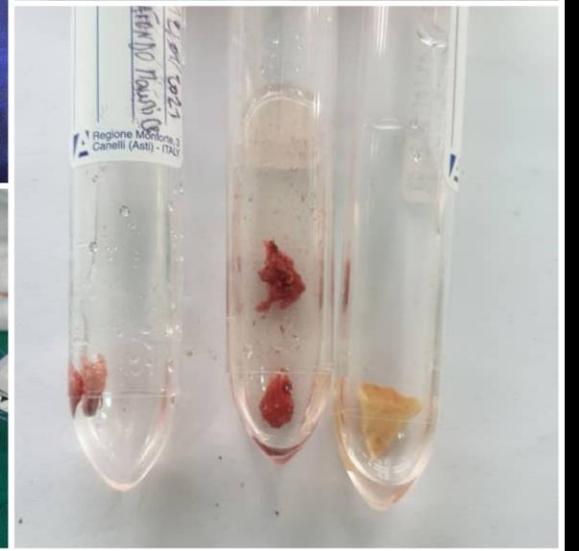
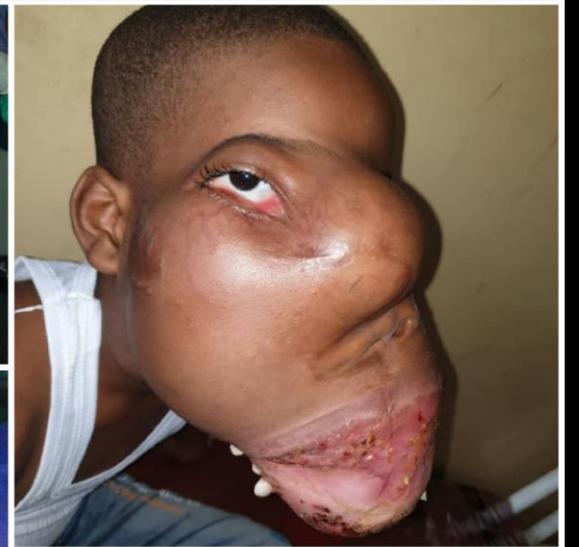
2 campioni di tessuto di osso e gengiva apparentemente sani di controllo sono risultati positivi

3 negativi e 5 invalidati





Healthy oral mucosa tissue



Healthy bone tissue

## **Detection of Lassa virus in a pilot cohort of odontogenic fibrous-bone tumors**

Marco de Feo<sup>1\*</sup>, Frédéric Dilu Tamba<sup>2\*</sup>, Gracia Kashitu Mujinga<sup>3</sup>, Anguy Makaka Mutondo<sup>3</sup>, Patrick I. Mpingabo<sup>3</sup>, Opiyo Stephen Odong<sup>4</sup>, Chiara Castellani<sup>5</sup>, Steve Ahuka-Mundeke<sup>3,6</sup>, Silvia Di Agostino<sup>7§</sup>.

<sup>1</sup> Saint Mary's Hospital, Lacor, Gulu, Uganda.

<sup>2</sup> Service of Maxillo-facial surgery and stomatology, Department of General surgery, School of Medicine, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo.

<sup>3</sup> School of Medicine, University of Kinshasa, Kinshasa, Democratic Republic of the Congo

<sup>4</sup> Pharmacist at Gulu Regional Referral Hospital, Uganda.

<sup>5</sup> School of Medicine, University of Bandundu, Bandundu, Democratic Republic of the Congo

<sup>6</sup> Department of Medical Biology, Kinshasa University Hospital, National Institut of Biomedical Research, Kinshasa, Democratic Republic of Congo.

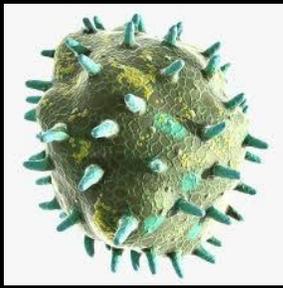
<sup>7</sup> Department of Health Sciences, Magna Græcia University of Catanzaro, 88100 Catanzaro, Italy.

§ **Corresponding author:** Silvia Di Agostino, Department of Health Sciences, Magna Græcia University of Catanzaro, 88100 Catanzaro, Italy – E-mail: sdiagostino@unicz.it.

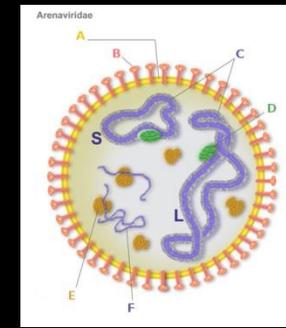
\* These authors have equally contributed

### **ABSTRACT**

Odontogenic fibrous-bone tumor (OT) is a rare condition in developed countries, however it is very common in developing countries. The systemic and epidemiological data collected by the health centers are scarce and dishomogeneous. Furthermore, most of the population with this cancer underestimates the disease as in its initial stage it is painless and the



# ARENNAVIRUS (RNA)



Gli **arenavirus (genere)** fanno parte di una famiglia di virus gli: ***Arenaviridae*** i cui membri sono generalmente associati a malattie (zoonosi) trasmesse dai roditori all'uomo. Il virus è solitamente associato ad un ospite **roditore o pipistrello** specifico che fa da serbatoio naturale per il virus.

Le infezioni sostenute dagli Arenavirus sono relativamente comuni negli esseri umani in alcune delimitate aree del mondo e possono essere causa di malattie gravi (febbri emorragiche, Viral Hemorrhagic Fever).

Sottoclasse di genotipo per la codificazione delle proteine RNA trascrittasi sono identiche per il **virus dell'EBOLA**

La presenza dei tumori qui studiati segue la mappa della diffusione del virus in Africa, Asia e America Latina.

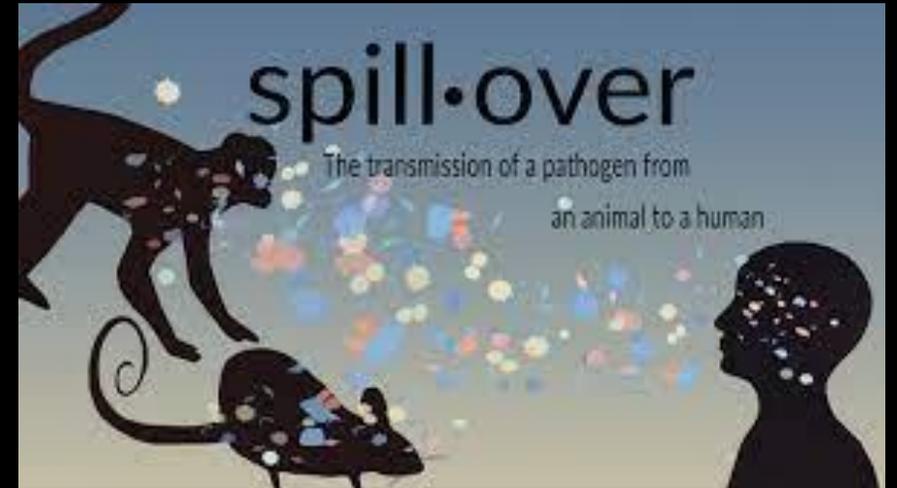
In Alabama (USA) più del 4% della popolazione è sieropositivo per gli antigeni all'Arenavirus e questo spiega l'esposizione umana al patogeno.

Recentemente il LASV è stato identificato come un **virus Spillover** più minacciosi tra gli agenti patogeni conosciuti, considerando tra i fattori di rischio l'elevata popolazione della specie ospite naturale e la sua capacità di mutare eludendo l'immunità cellulo- mediata.

- Il genotipo scoperto è tuttora sconosciuto e sarà rilevato a breve tempo attraverso una sequenza genomica ( Full genomic sequence).
- Il genotipo potrebbe essere una mutazione che ha introdotto delle sequenze oncogenetiche e bisognerà, una volta sequenziato confrontarlo con gli Arenavirus noti nell'albero filogenetico.

## Spillover

- Il salto di specie (in inglese **spillover**) è un processo naturale per cui un patogeno degli animali evolve e muta e diventa in grado di infettare, riprodursi e trasmettersi all'interno della specie umana .
- Nel caso dei virus, che sono i patogeni più comuni nelle zoonosi, si tratta sempre di un cambiamento nei loro geni. I virus, mutando, possono acquisire nuove capacità, tra cui produrre nuove versioni delle proteine del capsido in grado di riconoscere cellule umane, penetrare in esse e replicarsi efficacemente.
- Accade più frequentemente nei virus a RNA.



# GRUPPO DI RISCHIO 4

✓ RISCHIO INDIVIDUALE: elevato 

✓ RISCHIO COLLETTIVO: elevato 

- Possono provocare gravi malattie nell'uomo
- Costituiscono un grave rischio per gli operatori
- Elevato rischio di propagazione nella comunità
- Non sono disponibili di norma efficaci misure preventive o terapie

- Filovirus (Ebola, Marburg)
- Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus
- Lassa virus
- Variola virus

## TYPES OF ONCOVIRUS



virus	virus discovered	method of discovery	virus classification	malignancy	other disease
Epstein–Barr virus (EBV)	1964	cell culture and electronmicroscopy	<i>Herpesviridae</i> dsDNA	Burkitt's lymphoma diffuse large B-cell lymphoma Hodgkin lymphoma undifferentiated nasopharyngeal ca. gastric adenocarcinoma leiomyosarcoma post-transplant lymphoproliferative ds.	infectious mononucleosis X-linked lymphoproliferative syndrome/(Duncan syndrome)
hepatitis B virus (HBV)	1965	serologic screening	<i>Hepadnaviridae</i> dsDNA-RT	hepatocellular carcinoma	hepatitis cirrhosis
human T-lymphotropic virus-1 (HTLV-1)	1980	cell culture, RT assay and electromicroscopy	<i>Retroviridae</i> ssRNA-RT, positive strand	adult T-cell leukaemia (ATL)	HTLV-1 myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)
human genital papillomavirus (HPV)	1983	DNA hybridization	<i>Papillomaviridae</i> dsDNA	cervical carcinoma squamous cell head and neck ca. squamous cell anal cancer vulvar cancer	
hepatitis C virus (HCV)	1989	cDNA library screening	<i>Flaviviridae</i> ssRNA-RT, positive strand	hepatocellular carcinoma rare lymphomas?	hepatitis cirrhosis
Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV/HHV8)	1994	representational difference analysis (RDA)	<i>Herpesviridae</i> dsDNA	Kaposi's sarcoma primary effusion lymphoma multicentric Castleman ds.	
Merkel cell polyomavirus (MCV)	2008	digital transcriptome subtraction (DTS)	<i>Polyomaviridae</i> dsDNA	Merkel cell carcinoma	

## Cancro, correlazioni con Arenavirus

Il sistema immunitario può attaccare direttamente le cellule tumorali tramite cellule T CD8 citotossiche specifiche per l'antigene, usare le cellule natural killer (NK) o la citotossicità mediata da anticorpi. Inoltre, le citochine interferone (IFN) - $\gamma$  oppure IFN di tipo I (IFN-I) possono esercitare direttamente funzioni antiproliferative e effetti pro-apoptotici sulle cellule tumorali, o indirettamente, attraverso modulazione del microambiente tumorale.

Viene da pensare che, l'infezione da arenavirus inibendo la produzione di linfociti e interferone, e nel contempo stimolando la produzione di citochine infiammatorie (IL-6 etc.), crea un ambiente favorevole all'instaurazione di una **infiammazione persistente** che porta alla trasformazione tumorale delle cellule del tessuto infettato.

La fuga dalla sorveglianza immunitaria delle cellule tumorali è principalmente spiegata quindi da un'attivazione immunitaria limitata, indotta da immunosoppressione all'interno del microambiente.

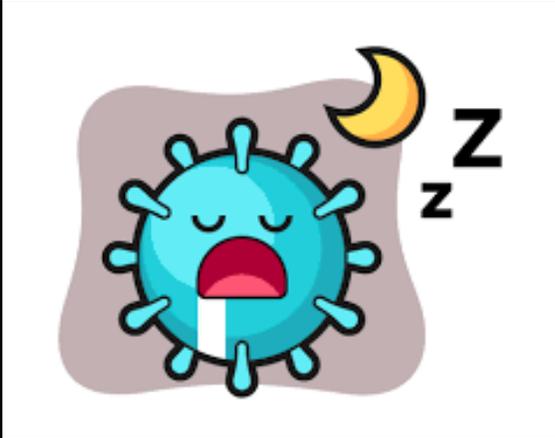
In generale **il meccanismo con cui lavorano i virus è creare una infiammazione**. Le cellule in continuo stress da citochine infiammatorie cominciano a perdere il controllo di vari check point cellulari tra cui uno dei più comuni che salta è quello della riparazione del DNA, e da qui l'evento mutageno che determina la prima cellula trasformata che darà vita al clone tumorale.

Il fatto interessante che gli Arenavirus si spostano nel sistema linfatico e nel sangue, per cui li ritroviamo nella tiroide, paratiroidi e ghiandole salivari.

E che l'Arenavirus si concentri negli organi linfatici, paratiroidi, ghiandole salivari e il sito dei tumori è una fortissima correlazione tra il putativo agente eziologico ed il tumore.

Inoltre spostandosi per vie linfatiche e vie ematiche e concentrandosi in quelle sedi può facilmente infiltrare l'osso circostante, o comunque dare vita all'infiammazione cronica in quella sede che determina il rilascio delle citochine infiammatorie correlate con la tumore-genesi in situ. Bisogna considerare che la latenza dei virus può essere di anni, o tutta una vita, hanno tanto tempo quindi per determinare l'insorgenza del tumore.

## LATENZA DEL VIRUS



Alcuni virus sono in grado di sfuggire alle risposte immunitarie generate contro di loro e di instaurare uno stato di latenza non visibile al sistema immunitario.

Tali virus si nascondono nelle cellule T CD4+, in tutte le cellule T, nei linfociti B, nelle cellule epiteliali germinali, nei neuroni e in altri.

Possono riattivarsi quando l'immunità è compromessa.

Non è noto quali siano gli eventuali effetti dei virus dormienti sul sistema immunitario.

Alcuni di questi virus contribuiscono alla trasformazione maligna delle cellule.

**La latenza del virus** (o **latenza virale**) è la capacità di un virus patogeno di rimanere dormiente (latente) all'interno di una cellula.

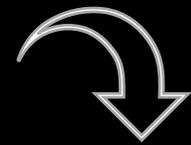
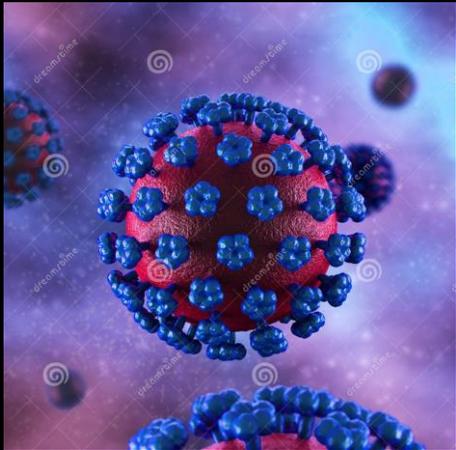
Un'infezione virale latente è un tipo di infezione virale persistente che si distingue da un'infezione virale cronica.

La latenza è la fase del ciclo vitale di alcuni virus in cui, dopo l'infezione iniziale, cessa la proliferazione delle particelle virali.

Tuttavia, il genoma virale non è completamente sradicato. Il risultato è che il virus può riattivarsi e iniziare a produrre grandi quantità di progenie virale senza che l'ospite venga nuovamente infettato da un nuovo virus esterno e rimanga all'interno dell'ospite a tempo indeterminato.

- 
- Gli studi globali rivelano che circa uno su sei tumori in tutto il mondo hanno un'eziologia infettiva.
  - Sebbene questa frazione attribuibile stimata sia significativa, è probabilmente una sottostima sostanziale rispetto ai paesi in via di sviluppo che sono particolarmente colpiti dai tumori virali ma tendono ad avere scarsi o inesistenti registri dei tumori.
  - In Uganda i centri di ricerca rivelano che fino al 50% dei tumori incidenti sono causati da agenti infettivi e che questi tumori affliggono una popolazione più giovane di quella tradizionalmente osservata negli ambienti nordamericani o europei.
  - In definitiva, un piccolo numero di virus causa una grande frazione di casi di cancro umano, in particolare nelle nazioni meno sviluppate ( 20%).

**Più campioni biologici tumorali inclusi urina, saliva e sangue e campioni controllo su popolazione Africa Equatoriale**



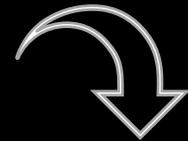
**Lassa Virus**

**Sequenza genomica: genotipo o genotipi?**

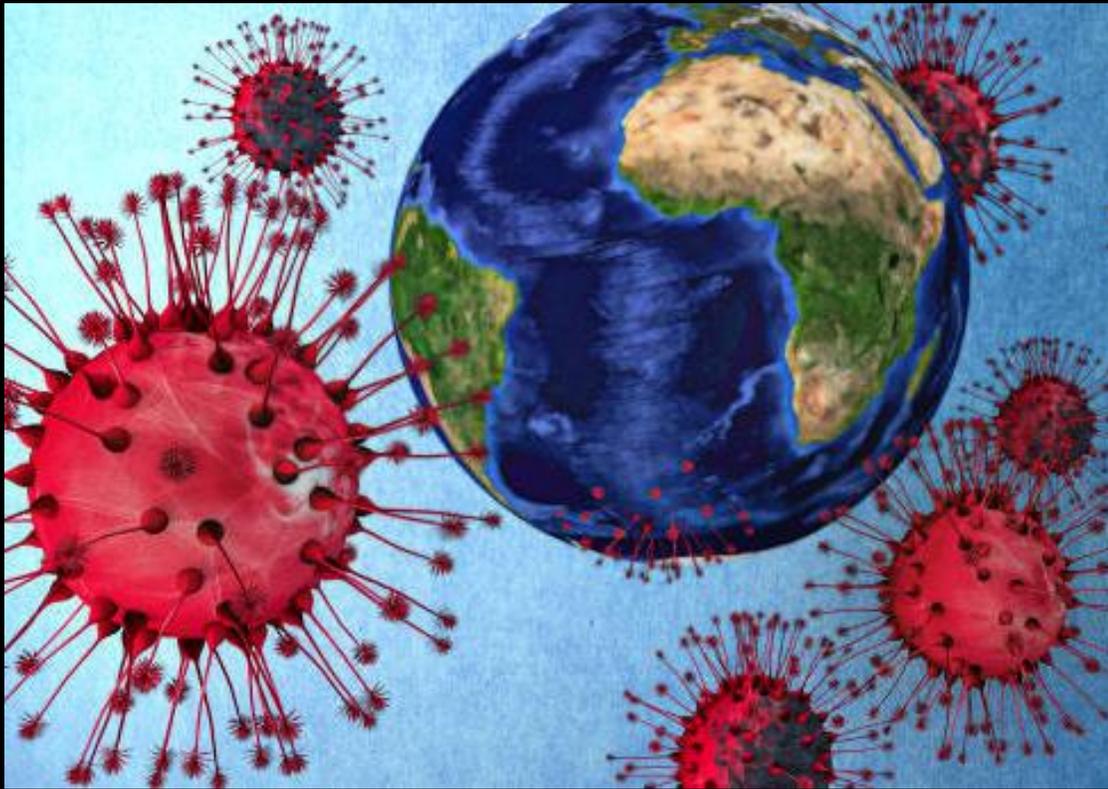


**Terapia: quali cellule vengono colpite?**

**Campioni biologici su popolazione europea Caucasica**



**Lassa Virus (ceppo?) o quale o cosa?**



- 
- Arenaviruses that have been reported in Africa.
    - ▪ Lassa virus (All western Africa)
    - ▪ Lujo virus (South Africa, Zambia)
    - ▪ Lymphocytic choriomeningitis virus (Worldwide)
    - ▪ Luna virus (South Africa, Zambia)
    - ▪ Mobala virus (Central Africa Republic)
    - Ippy virus (Central Africa Republic)
    - ▪ Mopeia virus (Mozambique, Zimbabwe)
    - ▪ Morogorovirus (Tanzania)



clideo.com

# Pattern of distribution of odontogenic tumors in sub-Saharan Africa

International Dental Journal

Volume 67, Issue 5, October 2017, Pages 308-317

I patologi orali dei diversi Paesi dovrebbero sforzarsi di compilare, aggiornare e conservare adeguatamente i dati su questi importanti tumori e le agenzie di ricerca globali dovrebbero mostrare maggiore interesse nel finanziare progetti di ricerca su questi tumori. Potrebbe essere necessario istituire un registro africano delle OT per consentire la raccolta di informazioni autentiche sulle OT nelle popolazioni africane ai fini della pianificazione sanitaria in queste regioni.

**Denis P. BURKITT**

**1911 - 1993**

**Burkitt lymphoma**



**EBV**



Dedico questa ricerca ai miei amici Missionari Comboniani e ai medici volontari laici che negli anni mi hanno accompagnato lungo le piste africane e brasiliane facendomi conoscere e apprezzare le popolazioni più emarginate.

Molti di questi amici non ci sono più, le guerre e le malattie li hanno portati via prematuramente.

Questi tumori colpiscono soprattutto i poveri andando di pari passo con la fame e la mancanza di igiene escludendo così dalla medicina miliardi di persone .



La vita di ogni essere vivente è sacra e  
bisogna averne il massimo rispetto.

Albert Schweitzer



