

TUMORI DELLA VESCICA

Il ruolo della felce e del papillomavirus bovino tipo 2

Prof. Franco Roperto

Dipartimento di Patologia e Sanità animale, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Napoli Federico II

I tumori della vescica nel bovino sono evenienze rare rappresentando solo lo 0.01-0.1% di tutti i tumori che si osservano in questa specie. Invece, essi sono evenienze comuni in bovini adulti, di età compresa tra 4-8 anni, per lo più di razza podolica, allevati in ambienti umido-temperati, allo stato brado e/o semibrado, in terreni acidi ricchi di felce (*Pteridium aquilinum*). In questi animali i tumori della vescica possono raggiungere incidenze elevatissime fino a oltre il 90%. La felce, vegetale che parassita i terreni poveri e incolti, contiene molte sostanze tossiche che sono clastogene (inducono rottura del DNA), mutagene (alterano il DNA) oncogene, responsabili, cioè, di eventi carcinogenici. In aggiunta, altre sostanze esprimono la loro tossicità attraverso processi infiammatori più o meno gravi.

La tossicità di queste sostanze varia in rapporto alla specie animale considerata. Per esempio, nel suino la tossicità della felce è legata alla presenza di una emolisina che si rende responsabile di un'anemia emolitica; nel cavallo le manifestazioni cliniche più frequenti legate a ingestione di felce sono ascrivibili a deficit vitaminici del complesso B poiché *P. aquilinum* contiene sostanze ad azione simile alla tiaminasi; nelle pecore e nelle capre l'ingestione di felce è correlata con fenomeni di cecità in seguito a patologie regressive che si verificano nelle cellule nervose della retina, coni e bastoncelli. La tossicità della felce trova il suo più ampio spettro di lesioni nei bovini nei quali si rende responsabile sia di processi infiammatori sia di tumori.

Cistiti sono state correlate con l'ingestione di sostanze quali la braxina A, B e C. Quest'ultima si rende responsabile di gravi cistiti emorragiche a decorso acuto e/o iperacuto. La quercetina (flavanoide) e ptaquiloside (sesquiterpenoide) sono strettamente correlati con manifestazioni neoplastiche. La quercetina è una sostanza clastogena e mutagena; può agire in sinergia con il

papillomavirus bovino tipo 4 dando così origine a tumori esofagei, la cui incidenza è sottostimata. Infatti, da un'indagine epidemiologica circa l'incidenza di queste lesioni, nei bovini, eseguita in alcuni macelli pubblici della Campania, abbiamo trovato che oltre il 10% di bovini regolarmente macellati manifesta lesioni neoplastiche a carico della mucosa esofagea. Ptaquiloside è il più importante fattore oncogeno della felce. È responsabile di tumori della vescica, nel bovino, e rappresenta un fattore di rischio per l'uomo che raggiunge attraverso il latte. L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) in una lista di sostanze da studiare prioritariamente per gli effetti cancerogenici, considera "High Priority" lo studio di ptaquiloside sia sotto gli aspetti oncogenetici sia ecologici.

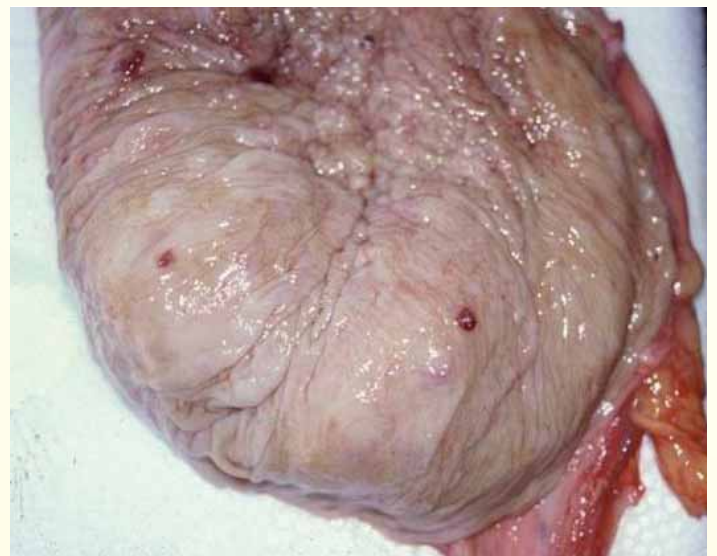


Foto 1. Tumore unifocale della vescica.



Ptaquiloside (PT) viene ingerito con la felce e, giunto nella vescica, l'ambiente alcalino caratteristico delle urine dei bovini attiva lo ptaquiloside. PT attivato alchila il DNA del gene RAS nel codone 61; ciò comporta una alterata sintesi proteica, in particolare della p21 che perde, così, la sua proprietà funzionale che è quella di modulare il ciclo mitotico cellulare. Si vengono a creare, nel contesto uroteliale, “*loci minoris resistentiae*” di cellule “iniziate” che sotto l'azione di agenti infettivi (batteri e virus) possono andare incontro a promozione tumorale. Clinicamente, la sindrome che si manifesta in bovini con tumori della vescica è conosciuta come Ematuria Cronica Enzootica. Ptaquiloside è presente anche nel latte. La maggior incidenza di tumori gastrici, statisticamente significativa da un punto di vista epidemiologico, che si osserva in persone che vivono in Costa Rica e Venezuela sarebbe da ascrivere all'abitudine alimentare in uso in quei luoghi, quella cioè di bere il latte crudo di bovini affetti da ematuria enzootica cronica. Finora, la difficoltà di valutare come fattore di rischio per l'uomo la presenza di ptaquiloside negli alimenti, in particolare nel latte, risiedeva nell'instabilità della sostanza. Si dovevano studiare, cioè, i prodotti di decadimento (PT B) per poter risalire all'eventuale presenza della sostanza oncogena, PT A.

Questa obiettiva difficoltà è stata ormai superata dal fatto che, recentemente il mio team di concerto con i ricercatori del Dipartimento di Chimica dell'Università La Sapienza di Roma coordinati dal professor Nicoletti e in collaborazione con il professor Marabelli, è riuscito a mettere a punto una nuova procedura metodologica che permette di evidenziare direttamente, in matrici organiche (latte, sangue etc.), PT A anche in concentrazioni molto basse (1 ng/ml). Sarà allora possibile studiare più dettagliatamente la presenza di ptaquiloside nella catena alimentare, in generale, e nel latte e derivati, in particolare.

Nel determinismo dei tumori della vescica del bovino un ruolo cruciale, unitamente a ptaquiloside, viene svolto dal



Foto 2. Tumore multifocale della vescica.

papillomavirus bovino tipo 2 (BPV-2).

BPV-2 è un virus a DNA circolare che esprime la sua patogenicità attraverso alcune oncoproteine, la più importante della quale è l'oncoproteina E5. Poco si sa circa le vie seguite dal virus per raggiungere l'organo bersaglio, cioè la vescica. Alcuni ritengono che l'infezione della vescica possa avvenire per via ascendente dal momento che il virus è stato messo in evidenza nella zona cutanea paragenitale. È anche possibile che il virus, però, segua la via ematica. E5, infatti, è stato individuato in linfociti circolanti, soprattutto in linfociti CD4.

L'aspetto biologico più importante è che i papillomavirus bovino tipo 1 e tipo 2, ad oggi, rappresentano gli unici papillomavirus di cui è stato accertato il “salto di specie”. I papillomavirus sono noti, tra le altre cose, per la loro specie-specificità. DNA di papillomavirus bovino tipo 1 e tipo 2, invece, è stato amplificato in tessuti neoplastici di altre specie animali; in particolare nel sarcoide equino e nel fibropapilloma cutaneo del bufalo.

Anche i meccanismi patogenetici sono poco conosciuti. Recentemente il mio gruppo di ricerca ha individuati due nuovi *pathways* molecolari attraverso i quali il BPV-2 trasforma le cellule.

È stato dimostrato che E5 del BPV-2 è capace di attivare in vivo il PDGF attraverso il suo recettore beta. Ed è la prima segnalazione in assoluto con la quale viene dimostrata l'attivazione di questo fattore di crescita nella cancerogenesi spontanea.

Ancora più recentemente è stato individuato un altro meccanismo patogenetico: l'oncoproteina E5 del virus attiva la calpaina 3, una proteina finora conosciuta essere localizzata solo nel muscolo e perciò nota come “*tissue-specific calpain*”. La calpaina 3 scinde il legame E2F3/pRB. L'E2F3 libero si rende responsabile, a sua volta, della moltiplicazione cellulare. È bene ricordare che una alterazione genetica della calpaina 3 nell'uomo provoca una particolare forma di distrofia muscolare. Infine, l'aspetto morfologico micro- e macroscopico dei tumori della vescica, è perfettamente sovrapponibile a quello noto in medicina umana. Le lesioni neoplastiche possono essere unifocali o multifocali (foto 1 e 2).

Da poco è stata proposta e pubblicata una nuova classificazione istologica dei tumori uroteliali della vescica, utilizzando i parametri morfologici suggeriti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per i tumori uroteliali umani.

È allora possibile che il bovino possa veramente rappresentare un buon “*Animal Model for Human Disease*”. Lo studio dei tumori nel bovino può essere di notevole interesse non solo per i danni economici ad essi correlati negli allevamenti di bovini autoctoni, ma anche perché è possibile estrapolare dati utili e informazioni necessarie a meglio capire i meccanismi patogenetici dei corrispettivi tumori nell'uomo, in cui rappresentano il quarto più diffuso tipo di tumore.