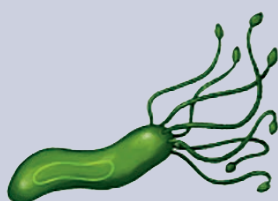


# AGENTI BIOLOGICI: FATTORI DI RISCHIO CANCEROGENO OCCUPAZIONALE?

**INAIL**

**2021**



COLLANA **SALUTE E SICUREZZA**



# AGENTI BIOLOGICI: FATTORI DI RISCHIO CANCEROGENO OCCUPAZIONALE?

**INAIL**

**2021**

## **Pubblicazione realizzata da**

### **Inail**

Consulenza tecnica accertamento rischi e prevenzione (Contarp)

### **Autori**

Raffaella Giovinazzo<sup>1</sup>, Marina Mameli<sup>2</sup>, Federica Venanzetti<sup>1</sup>

1 Direzione generale, Contarp

2 Direzione regionale Toscana, Contarp

### **Illustrazione copertina**

Tommaso Nardella

Le immagini si riferiscono a *Helicobacter pylori*, Virus dell'epatite B, *Chlonorchis sinensis*, *Aspergillus flavus*

### **Per informazioni**

**Inail** - Consulenza tecnica accertamento rischi e prevenzione

Via Roberto Ferruzzi, 40 | 00143 Roma

contarp@inail.it

**www.inail.it**

© 2021 Inail

isbn 978-88-7484-702-0

Gli autori hanno la piena responsabilità delle opinioni espresse nelle pubblicazioni, che non vanno intese come posizioni ufficiali dell'Inail. Le pubblicazioni vengono distribuite gratuitamente e ne è quindi vietata la vendita nonché la riproduzione con qualsiasi mezzo. È consentita solo la citazione con l'indicazione della fonte.

# Indice

|   |    |
|---|----|
| Introduzione                                | 7  |
| <b>Obiettivi dello studio</b>               | 10 |
| <b>Review della letteratura scientifica</b> | 13 |
| a) Batteri                                  | 13 |
| b) Virus                                    | 21 |
| c) Funghi                                   | 26 |
| d) Endoparassiti                            | 29 |
| <b>Rischio occupazionale</b>                | 33 |
| <b>Conclusioni</b>                          | 35 |
| <b>Bibliografia</b>                         | 40 |
| <b>Normativa di riferimento</b>             | 52 |



## Prefazione

Le tipologie di “danno” potenzialmente conseguenti all’esposizione ad agenti biologici contemplate dal d.lgs. 81/2008 sono le infezioni, le allergie e le intossicazioni. La pandemia di SARS-CoV-2 esplosa nel 2019 e tuttora in corso ha portato bruscamente in evidenza l’impatto sociale dell’esposizione umana agli agenti biologici, in particolare a quelli di natura infettiva. Sono emersi, infatti, in tutta la loro portata, gli effetti delle caratteristiche di trasmissibilità di tali agenti che, attraverso la cosiddetta catena del contagio, possono raggiungere per via diretta o indiretta l’ospite umano suscettibile di ammalarsi, diffondendo l’infezione nello spazio e nel tempo senza distinzione tra ambiente di vita e ambiente di lavoro.

L’esposizione a virus, batteri, parassiti, funghi può tuttavia comportare anche l’insorgere di tumori nell’uomo.

In ambito occupazionale, il legislatore ha associato l’effetto cancerogeno dell’esposizione professionale alla sola categoria di agenti di rischio chimici contemplata dal Titolo IX del d.lgs. 81/08. Tuttavia, undici agenti biologici, appartenenti a virus, batteri ed endoparassiti umani, compresi nell’Allegato XLVI del Titolo X “Agenti biologici” del d.lgs. 81/08, sono stati classificati dall’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) come cancerogeni di tipo 1 (agenti, cioè, sicuramente cancerogeni).

Il presente lavoro intende evidenziare gli agenti biologici inclusi nell’Allegato XLVI del d.lgs. 81/08 e nell’Allegato III della Direttiva 2019/1833 di prossimo recepimento, classificati da IARC come cancerogeni o sospetti tali sulla base di evidenze cliniche e/o sperimentali, per una disamina dei potenziali effetti conseguenti all’esposizione.

Nelle conclusioni, inoltre sono proposte alcune riflessioni sulle possibili iniziative da intraprendere per approfondire il fenomeno nel contesto occupazionale.

Il Coordinatore generale della Contarp  
Fabrizio Benedetti





## Introduzione

Alcuni agenti biologici, oggi definitivamente riconosciuti come cancerogeni, sono responsabili di circa il 15% dei decessi umani per cancro su scala mondiale (Plummer *et al.*, 2016; De Martel *et al.*, 2020). Tuttavia, malgrado sia da lungo tempo noto che agenti biologici, come ad es. i virus, possano indurre cancerogenesi, l'estensione del fenomeno non è ancora completamente compresa, né lo sono le implicazioni a livello di salute pubblica che direttamente ne scaturiscono.

Molti virus, batteri, funghi ed endoparassiti, peraltro inclusi nell'Allegato XLVI del d.lgs. 81/08, sono associati all'insorgenza di cancro nell'uomo e ne è stata proposta una interessante classificazione basata sulla interazione tra agenti infettivi e cellule/organismi ospiti. Il sistema proposto include tre principali classi di relazioni:

- a) Agenti infettivi che aggrediscono il sistema immunitario dell'ospite e che causano lo sviluppo di linfomi o di forme di immunosoppressione che possono favorire l'insorgere di altre infezioni oncogene (ad esempio HTLV1, HIV).
- b) Agenti infettivi che aggrediscono il parenchima, inducendo metaplasie e displasie che successivamente degenerano in carcinomi e sarcomi. Un tipico esempio è rappresentato dai virus dell'epatite HBV e HCV e da alcuni elminti, come gli schistosomi e *Clonorchis sinensis*.
- c) Agenti infettivi che determinano effetti locali su tessuti epiteliali, ad esempio interagendo con la regolazione ormonale o alterando equilibri a livello di microbioma, inducendo, così, processi degenerativi in tessuti anche distanti dalla sede dell'infezione (Blaser, 2008).

È noto quanto la microflora che abita il corpo umano rivesta un ruolo determinante per la salute: specifiche alterazioni del microbiota, riconducibili anche a modifiche delle abitudini alimentari e degli stili di vita, sono state associate a malattie neurodegenerative, metaboliche e neoplastiche (Pacelli *et al.*, 2016; Plottel e Blaser, 2011). Per quanto riguarda le neoplasie, alcuni batteri sono coinvolti nei processi di sviluppo e crescita tumorale, mentre altri sembrano svolgere un ruolo protettivo, contribuendo all'attivazione dei meccanismi di difesa immunitaria e favorendo l'azione dei trattamenti antitumorali.

Anche le infiammazioni sono alla base dell'insorgenza e della progressione tumorale. Molti tumori hanno origine nei siti di infezione, irritazione cronica e infiammazione (Cousens e Werb, 2002), come rappresentato nella Fig. 1.

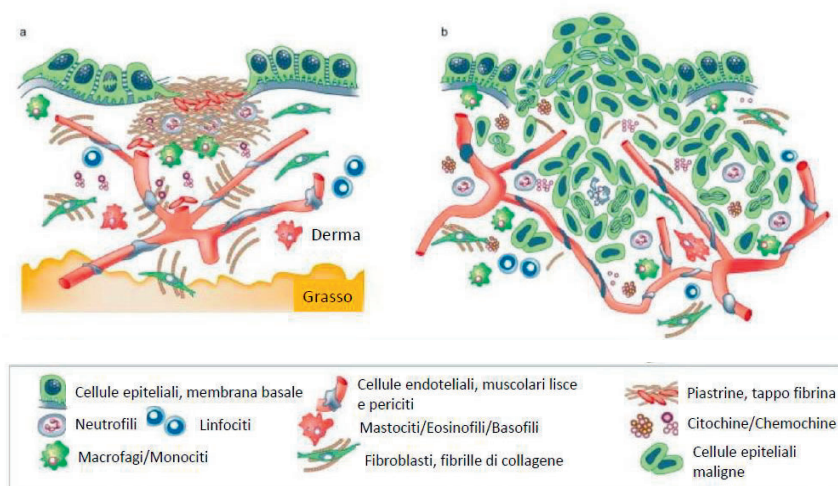


Figura 1: Processo di guarigione delle ferite alla base dell'insorgenza tumorale (Modificata da Coussens e Werb, 2002)

A tutt'oggi, undici organismi sono stati classificati da IARC come cancerogeni di gruppo 1 (agenti, cioè, sicuramente cancerogeni per l'uomo - Tab. 1):

- il virus di Epstein-Barr (EBV), correlato al linfoma di Burkitt e al linfoma di Hodgkin e non Hodgkin;
- i virus dell'epatite B e C (HBV, HCV), responsabili di epatite cronica che può degenerare in carcinoma epatocellulare;
- l'herpes virus HHV8, associato al sarcoma di Kaposi;
- il virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1), associato indirettamente a vari tipi di tumori;
- il papilloma virus (HPV), responsabile del cancro della cervice uterina e associato a numerosi altri tumori genitali e delle mucose orali;
- il virus linfotropico delle cellule T umane di tipo 1 (HTLV-1), associato al linfoma delle cellule T;
- il batterio *Helicobacter pylori*, che infetta in modo cronico lo stomaco ed è associato a numerosi casi di carcinoma gastrico;
- i parassiti elminti Trematodi *Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini*, associati al colangiocarcinoma; *Schistosoma haematobium*, correlato al tumore della vescica.

Anche alcuni metaboliti di agenti biologici, in particolare le aflatossine dei funghi, sono stati classificati come cancerogeni, di cui nel gruppo 1 IARC ritroviamo l'Aflatossina B1 prodotta dai funghi *Aspergillus flavus* e *A. parasiticus*, correlata all'insorgenza di tumori al fegato.

Altri agenti biologici o loro metaboliti sono stati classificati da IARC come probabili o possibili cancerogeni per l'uomo (gruppi 2A e 2B).

Tabella 1 - Classificazione IARC di cancerogenicità

| Gruppo | Definizione                                    |
|--------|--|
| 1      | Cancerogeni per l'uomo                         |
| 2A     | Probabili cancerogeni per l'uomo               |
| 2B     | Possibili cancerogeni per l'uomo               |
| 3      | Non classificabili come cancerogeni per l'uomo |

## Obiettivi dello studio

Il Titolo X “Agenti biologici” del d.lgs. 81/08, che si applica a tutte le attività lavorative in cui vi è rischio di esposizione ad agenti biologici, fa esplicito riferimento a qualsiasi microrganismo anche geneticamente modificato, così come definito all’art. 267, in grado di indurre infezioni, allergie, intossicazioni, le uniche tipologie di “danno” considerate come potenzialmente conseguenti all’esposizione.

Risulta, pertanto, ignorata la potenziale cancerogenicità che IARC stessa attribuisce con evidenza scientifica agli agenti biologici, alcuni dei quali ricompresi nell’Allegato XLVI - “Elenco degli agenti biologici classificati che possono provocare malattie infettive in soggetti umani” del Titolo X o nell’Allegato III della Direttiva 2019/1833.

Nella recente monografia EU-OSHA *“Biological agents and work-related diseases: results of a literature review, expert survey and analysis of monitoring systems”* (EU-OSHA, 2019) i pericoli di natura biologica associabili alle attività lavorative risultano riconducibili a due gruppi principali:

- microrganismi che causano patologie infettive, come tali contagiose e trasferibili (ad es., le zoonosi, trasmissibili dagli animali all’uomo);
- agenti tossici o allergenici (ad es. batteri, endotossine, funghi) che formano bioaerosol e causano malattie professionali del tratto respiratorio, della congiuntiva e della pelle.

Inoltre, in alcuni particolari ambienti occupazionali, i lavoratori possono essere esposti a polveri di origine biologica, denominate “polveri organiche”, che consistono di diversi agenti biologici (ad es. proteine o allergeni derivanti dalle materie prime e microrganismi cresciuti in tali materiali).

La scarsa conoscenza e consapevolezza dell’esistenza di agenti biologici ad azione cancerogena era stata evidenziata nella monografia EU OSHA *Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods* del 2014, nella quale erano stati esplicitamente indicati, come fattori cancerogeni, gli agenti biologici elencati nella Tab. 2. La successiva monografia (EU OSHA, 2019) ha invece effettuato una disamina degli agenti biologici occupazionali senza includere nello scopo gli effetti cancerogeni.

Tabella 2 - Agenti biologici cancerogeni rilevanti per i lavoratori

| Agenti biologici   |
|--|
| Batteri<br>( <i>Helicobacter pylori</i> )  |
| Virus<br>(HBV, HCV)  |
| Funghi produttori di micotossine   |
| <i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i><br>(Aflatossina - IARC, gruppo 1)  |
| <i>Penicillium griseofulvum</i><br>(Griseofulvina - IARC, gruppo 2B)   |
| <i>Aspergillus ochraceus</i> , <i>A. carbonarius</i> , <i>Penicillium verrucosum</i> (Ocratossina - IARC, gruppo 2B)   |
| <i>Aspergillus versicolor</i> , <i>Emericella nidulans</i> , <i>Chaetomium spp.</i> , <i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. parasiticus</i><br>(Sterigmatocistina - IARC, gruppo 2B) |
| <i>Fusarium spp.</i><br>(Fumonisina - IARC, gruppo 2B)   |

Da: EU OSHA, 2014 [pag. 5 Table 1]

In considerazione di quanto premesso, il presente lavoro si incentra su una capillare *review* bibliografica della letteratura scientifica di settore, limitatamente agli agenti biologici cancerogeni o anche sospetti tali presenti nell'Allegato XLVI del d.lgs. 81/08 e nell'Allegato III della Direttiva UE 2019/1833. La cancerogenicità dei suddetti agenti, che includono virus, batteri, funghi e parassiti umani, non viene solitamente presa in considerazione nella valutazione dei rischi per la salute e sicurezza dei lavoratori esposti, perché non esplicitamente richiamata dal d.lgs. 81/08. Tuttavia, il citato decreto, all'art. 28, obbliga il Datore di lavoro a valutare tutti i rischi per la salute e la sicurezza dei lavoratori e alcuni tumori (epatocarcinoma, Sarcoma di Kaposi e Linfoma non Hodgkin) causati da agenti biologici di natura virale (HBV, HCV, Virus Tipo I dell'immunodeficienza acquisita) o da metaboliti dei funghi (Aflatossina B1) sono annoverati nella Lista I (malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità) Gruppo 6 delle malattie professionali per le quali è obbligatoria la denuncia (Decreto Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale del 10 giugno 2014) ai sensi e per gli effetti dell'art. 139 del Testo unico sull'assicurazione obbligatoria contro gli infortuni e le malattie professionali.

Al momento gli agenti cancerogeni e mutageni sono trattati unicamente nel Titolo IX "Sostanze pericolose", Capo II: "Protezione da agenti cancerogeni e mutageni" del d.lgs. 81/08, che definisce come agente cancerogeno:

- 1) una sostanza o miscela che corrisponde ai criteri di classificazione come sostanza cancerogena di categoria 1A o 1B di cui all'Allegato I del Regolamento (CE) n. 1272/2008 del Parlamento europeo e del Consiglio;
- 2) una sostanza, miscela o procedimento menzionati all'Allegato XLII del d.lgs.81/08, nonché sostanza o miscela liberate nel corso di un processo e menzionate nello stesso Allegato.

## Review della letteratura scientifica

È stata condotta una ricerca bibliografica finalizzata ad acquisire, attraverso l'analisi della letteratura scientifica nazionale ed internazionale, lo *status quo* sulla cancerogenicità, accertata o potenziale, diretta o indiretta, degli agenti biologici elencati nell'Allegato XLVI del d.lgs. 81/08 e s.m.i. La ricerca è stata condotta avvalendosi di *PubMed* come motore di ricerca e incrociando, ogni volta, il nome dell'agente biologico in esame con le parole chiave: *cancer development, human cancer, cancerogenicity*. Con la Direttiva UE 2019/1833 del 24 ottobre 2019, entrata in vigore nel novembre 2020 e la cui scadenza di recepimento a livello nazionale è fissata a novembre 2021, la lista di agenti biologici di cui all'Allegato III della Direttiva UE 54/2000 è stata ampliata, contemplando un totale di oltre 500 agenti biologici di diversa natura e separando in un nuovo raggruppamento gli "agenti di malattie prioniche". La ricerca bibliografica è stata dunque estesa anche ai virus, batteri, funghi e agli endoparassiti di nuovo inserimento nella Direttiva.

### a) Batteri

Nell'Allegato XLVI del d.lgs. 81/08 il 39% circa degli agenti biologici è rappresentato da batteri, riconducibili a 61 generi diversi.

La ricerca bibliografica condotta secondo i criteri precedentemente descritti ha dato esito negativo per il 76% circa di essi. Infatti:

- unico batterio cancerogeno acclarato è risultato essere *Helicobacter pylori*, classificato da IARC (1994) nel gruppo 1 (cancerogeno per l'uomo);
- per 35 agenti batterici (che, nel loro insieme, rappresentano il 23% circa sul totale), appartenenti a 24 generi diversi, risultano essere stati condotti studi per valutarne la potenziale o sospetta cancerogenicità.

È noto che il cancro è il risultato di un processo multifasico che può impiegare anni prima che le cellule, trasformate, diano origine a un tumore maligno metastatizzante. I batteri possono influire sui meccanismi di trasformazione oncogenica in modo *diretto* (azione diretta sulla trasformazione cellulare), ad es. inducendo danni al DNA durante il ciclo cellulare, interrompendo i processi riparativi del DNA, interferendo con i segnali cellulari dell'ospite oppure *indiretto* (tramite loro metaboliti tossici o cancerogenici), ad es. causando stress ossidativo che può indurre mutazioni genetiche, stato infiammatorio cronico, alterazione della risposta immunitaria.

Tra le cause principali della cancerogenesi prodotta da instabilità genomica si riconoscono le rotture della doppia elica di DNA (*double-strand DNA breaks - DSBs*). Curio-

samente, l'infezione causata da particolari specie di batteri può indurre tali rotture nelle cellule ospiti: esempi a tal riguardo sono le tossine prodotte da batteri Gram negativi quali *Escherichia coli*, *Campylobacter* spp., *Helicobacter* spp. enteroepatiche, *Shigella* spp. ed *Haemophilus ducreyi*, che agiscono direttamente nel nucleo delle cellule bersaglio inducendo DSBs, arresto del ciclo cellulare e apoptosi. La persistenza delle infezioni batteriche può, nelle cellule ospiti, deprimere la capacità riparativa delle DSBs, portando a riparazioni non efficaci o mutageniche (Erkekoglu *et al.*, 2017). Ad oggi, non sono stati ancora identificati i *driver*<sup>1</sup> batterici specifici che inducono lo sviluppo del cancro e, pertanto, non risulta ancora possibile discriminare in tal senso tra batteri cancerogeni e non cancerogeni. Molti studi epidemiologici evidenziano, tuttavia, l'esistenza del legame tra infezioni batteriche e incidenza di cancro e propongono un qualche ruolo di alcune specie di batteri patogeni nel processo di iniziazione neoplastica (Gagnaire *et al.*, 2017).

I risultati della ricerca bibliografica condotta sono sintetizzati nelle tabelle che seguono. La Tab. 3, in particolare, riassume le evidenze - su base epidemiologica e, in alcuni casi, anche sperimentale - sulla correlazione tra infezioni da agenti batterici e incidenza di neoplasia.

#### *Helicobacter* spp.

Al genere *Helicobacter* - batterio Gram negativo a forma di spirale, munito di flagelli, identificato nel 1989 - appartengono due tipologie di specie: gastriche ed enteriche (o enteroepatiche), a seconda del sito di colonizzazione nell'uomo. L'infezione da *Helicobacter* è etiologicamente correlata a gastriti, ulcera peptica, adenocarcinoma gastrico e linfoma gastrico primario a cellule B (linfoma gastrico MALT). *H. pylori* è la specie che può colonizzare l'uomo. Si tratta di un batterio caratterizzato da ampia diversità genetica. L'uomo, talvolta, può ospitarne una molteplicità di ceppi e, durante la colonizzazione umana, il batterio può modificare il suo fenotipo e il genotipo (IARC, 2012a). L'infezione da *H. pylori* è piuttosto comune, con una prevalenza mondiale > 50%, variabile da Paese a Paese. Il serbatoio del batterio è rappresentato dall'uomo e la trasmissione avviene per contatto interumano; il target cellulare è rappresentato dalle cellule secretorie della mucosa gastrica, per lo più lo strato superficiale, a cui il batterio aderisce. L'infezione della mucosa, quando cronica, può associarsi a carcinoma gastrico e *Mucosa-Associated Lymphoid Tissue* (MALT) *lymphoma*. Tuttavia, lo sviluppo della neoplasia o di lesioni gastriche pre-cancerose risulta solo in una piccola porzione della popolazione infettata dal batterio: ciò suggerisce il contributo alla malattia anche da parte di altri fattori, interagenti tra loro, legati alle caratteristiche dell'ospite, al regime alimentare ecc. (Cummins e Tangney, 2013; Gagnaire *et al.*, 2017; Oh e Weiderpass, 2014). L'adesione del batterio alle cellule epiteliali della mucosa induce una risposta infiammatoria, con conseguente reclutamento di neutrofili, linfociti B e T, macrofagi e plasmacellule, generando grandi quantità di specie reattive del-

<sup>1</sup> *Driver*: fattore (gene, mutazione, proteina ecc.) che guida la genesi e lo sviluppo del cancro.



l'ossigeno (ROS) e di specie azotate, coinvolte nel danno cellulare e nella cancerogenesi. Per eradicare *H. pylori* si utilizza una combinazione di vari antibiotici, spesso in associazione con agenti antisecretori, come ad es. gli inibitori di pompa protonica. Nonostante l'evidenza dell'efficacia dell'eradicazione del batterio nella prevenzione del carcinoma gastrico (Casper e Fitzmaurice, 2016; Oh e Weiderpass, 2014), lo *screening* e il trattamento della popolazione generale nei confronti del batterio non è raccomandabile a causa dei possibili conseguenti effetti dannosi, tra i quali l'induzione di antibiotico resistenza.

Tabella 3 - Evidenze di possibile correlazione tra infezioni da batteri e neoplasie

| Neoplasia   | Agente batterico   | Risultati dello studio  | Riferimenti bibliografici  |
|---|--|---|--|
| Cancro alla cervice<br>( <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN</i> ) | <i>Actinomyces</i> spp.  | Prevalenza più alta di actinomiceti nei pazienti affetti dalla neoplasia rispetto ai gruppi di controllo  | García-García <i>et al.</i> , 2017;<br>Gagnaire <i>et al.</i> , 2017;<br>Gulve e Rudel, 2019   |
|   | <i>Chlamydia trachomatis</i>   |   |  |
| Cancro ovarico  | <i>Chlamydia trachomatis</i><br>- <i>Herpesvirus umano-6 (HHV-6)</i>   | Possibile ruolo della co-infezione nell'iniziazione e progressione della neoplasia  |  |
| Cancerogenesi coloretta   | Microflora intestinale   | Produzione di metaboliti bioattivi.<br>Possibile coinvolgimento della disbiosi del microbiota intestinale   | Gagneire <i>et al.</i> , 2016; de Almeida <i>et al.</i> , 2018; Paccelli <i>et al.</i> , 2016;<br>Oh e Weiderpass, 2014;<br>Gagnaire <i>et al.</i> , 2017;<br>Cummins e Tangney, 2013, Bonnet <i>et al.</i> , 2014 |
| Tumori gastrointestinali e cancro del colon-retto (CRC)                   | <i>Helicobacter pylori</i> ,<br><i>Streptococcus bovis</i> ,<br><i>Bacteroides fragilis</i> ,<br><i>Clostridium septicum</i> ,<br><i>Enterococcus faecalis</i> | I batteri possono scatenare infiammazione cronica della mucosa gastrica, che può indurre cambiamenti irreversibili delle cellule epiteliali intestinali, predisponendo al cancro.           |  |
|   | <i>Escherichia coli</i>  | Incremento marcato nell'abbondanza relativa di <i>E. coli</i> intracellulare in pazienti con adenoma e carcinoma coloretta. Possibile ruolo di <i>E. coli</i> come patogeno pro-oncogenico. |  |

## segue: Tabella 3

| Neoplasia  | Agente batterico   | Risultati dello studio   | Riferimenti bibliografici   |
|--|--|--|---|
| Cancerogenesi colon-rettale  | <i>Bacteroides fragilis</i> enterotossigenici (ETBF)   | Il batterio produttore di tossina potrebbe promuovere cancerogenesi modulando la risposta immune della mucosa e inducendo cambiamenti nelle cellule epiteliali | Gagnaire <i>et al.</i> , 2017   |
| Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT) lymphomas; Cancro pancreas              | <i>Helicobacter pylori</i>   |  | IARC, 1994; Asaka <i>et al.</i> , 2001; Oh e Weiderpass, 2014; Gagnaire <i>et al.</i> , 2017; Vigliar <i>et al.</i> 2012; Pagano <i>et al.</i> , 2004                 |
| Agenti etiologici potenziali di diversi tipi di cancro                                   | <i>Helicobacter bilis</i> ed <i>hepaticus</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Escherichia coli</i> (ceppi patogeni enterotossigenici), <i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Bacteroides vulgatus</i> , <i>Prevotella</i> spp., <i>Streptococcus bovis</i> ed <i>anginosus</i> , <i>Treponema denticola</i> , <i>Salmonella typhi</i> , <i>paratyphi</i> e <i>typhimurium</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Bartonella</i> spp., <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>C. trachomatis</i> e <i>psittaci</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i> |  | Blaser e Aterton, 2004; Gagnaire <i>et al.</i> , 2017; Cummins e Tangney, 2013; Al Saleem e Al Mondhiri, 2005; Kutikhin <i>et al.</i> , 2012; Di <i>et al.</i> , 2014 |
| Non-Hodgkin Lymphoma (NHL); Mantle Cell Lymphoma (MCL); Cutaneous B-Cell Lymphoma (CBCL) | <i>Borrelia burgdorferi</i>  | Rilevato il DNA del batterio nei pazienti affetti da linfoma   | Gagnaire <i>et al.</i> , 2017   |
| Linfoma non Hodgkin a cell. B  | <i>Coxiella burnetii</i>   |  |   |
| Linfoma  | <i>Campylobacter jejuni</i> , <i>Chlamydia psittaci</i>  |  | Gagnaire <i>et al.</i> , 2017; Kountouras <i>et al.</i> , 2014  |
|  | <i>Helicobacter pylori</i> -HCV  | Associazione della co-infezione alla neoplasia   |   |

segue: Tabella 3

| Neoplasia                        | Agente batterico   | Risultati dello studio  | Riferimenti bibliografici   |
|----------------------------------|--|---|---|
| Cancro polmoni                   | <i>Chlamydia pneumoniae</i> ,<br><br><i>Mycobacterium tuberculosis</i> | Possibile contributo all'etiologia della malattia. La predilezione a causare infezioni al tratto respiratorio combinata alla sua persistente natura di patogeno suggerisce che possa giocare un ruolo nel cancro polmonare.                                   | Gagnaire <i>et al.</i> , 2017; Cummins e Tangney, 2013  |
| Linfoma della cavità orbitale    | <i>Helicobacter pylori</i> e <i>Chlamydia</i> spp.                     | Evidenza di un possibile coinvolgimento   | Chan <i>et al.</i> , 2006<br>Vigliar <i>et al.</i> , 2012   |
| Linfoma degli annessi oculari    | <i>Chlamydia psittaci</i>  | Alta prevalenza dell'infezione in pazienti affetti dalla neoplasia  |   |
| Neoplasie ematologiche           | <i>Ehrlichia</i> spp.  |   | Schwartz <i>et al.</i> , 2018   |
| Cancro pancreas                  | <i>Enterococcus faecalis</i>   | Possibile coinvolgimento nella progressione delle pancreatiti croniche, che porta allo sviluppo di cancro   | Maekawa <i>et al.</i> , 2018  |
| Cancro HPV-indotto               | Comunità microbiche della cervice                                      | Possibile ruolo del microbiota locale nella persistenza del virus e nell'insorgenza del cancro  | Lin <i>et al.</i> , 2020  |
| Cancro polmoni                   | Ceppi di <i>Mycoplasma</i>   |   | Tamura <i>et al.</i> , 2016; Pierce, 2018   |
| Cancro polmonare e colon-rettale | <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC)                               | La sottospecie <i>Mycobacterium avium paratuberculosis</i> (MAP), causa di malattie intestinali croniche in ruminanti domestici e selvatici, è causa sospetta di malattia infiammatoria idiopatica intestinale (Idiopathic Inflammatory Bowel Disease, IIBD). | Tamura <i>et al.</i> , 2016; Pierce, 2018; Nakamura <i>et al.</i> , 2003; Kusumoto <i>et al.</i> , 2019 |

segue: Tabella 3

| Neoplasia          | Agente batterico  | Risultati dello studio   | Riferimenti bibliografici       |
|--------------------|---|--|---------------------------------|
|                    |   | Possibile coinvolgimento del batterio nella patogenesi del cancro coloretale associato a IIBD e al cancro coloretale in pazienti senza IIBD (sporadic colorectal cancer) osservata nei Paesi dove le infezioni da MAP del bestiame sono prevalenti ed estensiva è la presenza di MAP nel suolo e nell'acqua. |                                 |
|                    | <i>Nontuberculous Mycobacteria</i>  | La Nontuberculous mycobacterial lung disease (NTM-LD) può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di cancro polmonare  |                                 |
| Cancro polmoni     | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (MTB) con le sue L-forme (MTB-L); <i>Mycobacterium xenopi</i> |  | Tian <i>et al.</i> , 2015       |
| Tumori vascolari   | <i>Bartonella</i> spp.  | Infezioni croniche possono giocare un ruolo nello sviluppo di emangioendotelioma epitelioido   | Mascarelli <i>et al.</i> , 2011 |
| Promotori tumorali | <i>Pasteurella multocida</i><br><br><i>Escherichia coli</i>                                     | Tossina mitogena<br><br>Fattore necrotizzante citotossico<br>Diverse tossine batteriche interferiscono con i meccanismi di segnalazione cellulare con modalità caratteristiche dei promotori tumorali  | Lax e Thomas, 2002              |
| Cancro esofageo    | <i>Porphyromonas gingivalis</i>   | Aumento della probabilità di sviluppo del cancro e di patologie periodontali   | Kawasaki <i>et al.</i> , 2020   |

segue: Tabella 3

| Neoplasia  | Agente batterico   | Risultati dello studio  | Riferimenti bibliografici   |
|--|--|---|---|
| Cancro della cavità orale                          | <i>Streptococcus</i> spp., <i>Prevotella</i> spp., <i>Porphyromonas gingivalis</i> | Correlano fortemente con lo sviluppo della neoplasia. <i>Fusobacterium nucleatum</i> e <i>Porphyromonas gingivalis</i> giocano un ruolo importante anche nello sviluppo di cancro coloretale e al pancreas  | Cummins e Tangney, 2013   |
| Cancro nelle parti ascendenti/trasverse del colon  | <i>Salmonella</i> spp.   | Pazienti con diagnosi di salmonellosi severa hanno un incremento di rischio di sviluppare cancro particolarmente nelle infezioni da <i>S. enteritidis</i>   | Mughini-Gras <i>et al.</i> , 2018   |
| Diversi tipi di Cancro<br>Cancro cistifellea (GBC) | <i>Salmonella typhi</i>  | Produce una tossina tifoide a potenziale cancerogenico che induce danni al DNA e alterazioni del ciclo cellulare nelle cellule intossicate. Inoltre, la produzione di biofilm da parte di <i>S. typhi</i> può rappresentare un fattore chiave nella promozione di un'infezione persistente nella cistifellea, con conseguente risposta infiammatoria cronica locale che espone l'epitelio a ripetuti danni causati dalle tossine cancerogene.<br>Diverse evidenze correlano <i>Helicobacter pylori</i> e <i>Salmonella enterica subsp. enterica serovar typhi</i> a differenti tipi di cancro | Gagnaire <i>et al.</i> , 2017; Di Domenico <i>et al.</i> , 2017; Koshiol <i>et al.</i> , 2016 |
| Cancro coloretale (CRC).                           | <i>Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus</i> (Sg)                         | Forte associazione  | Kumar <i>et al.</i> , 2017  |

segue: Tabella 3

| Neoplasia  | Agente batterico  | Risultati dello studio   | Riferimenti bibliografici     |
|--|---|--|-------------------------------|
| Mesotelioma maligno  | <i>Yersinia enterocolitica</i>                            | Ipotizzato possibile ruolo dell'infezione nella promozione di reazioni immunologiche croniche simili a quelle osservate nella popolazione di lavoratori esposti ad asbesto | Saebø <i>et al.</i> , 1993    |
| Cancro prostata  | <i>Mycoplasma hominis</i><br><i>Neisseria gonorrhoeae</i> | Studi epidemiologici ne propongono l'associazione, con meccanismo indiretto (infiammazione cronica)  | Gagnaire <i>et al.</i> , 2017 |
| Malattia immunoproliferativa dell'intestino tenue (IPSID, <i>Immuno-proliferative Small Intestinal Disease</i> ) | <i>Campylobacter jejuni</i>                               | Studi epidemiologici ne propongono l'associazione: la malattia infiammatoria può degenerare in cancro  | Gagnaire <i>et al.</i> , 2017 |

Con la Direttiva UE 2019/1833, non ancora recepita in Italia, l'elenco degli agenti biologici di natura batterica di cui all'Allegato III della precedente Direttiva UE 54/2000 è stato ampliato di 69 nuove voci, riconducibili a 36 generi diversi, per un totale di 197 batteri. Di alcune voci preesistenti è stata rivista la tassonomia, mentre 3 specie batteriche che erano presenti nell'Allegato III della Direttiva UE 54/2000 non figurano nel nuovo elenco.

La *review* bibliografica condotta con le medesime modalità e gli stessi criteri precedentemente esposti ha dato esito negativo per 62 sui 69 agenti batterici di nuova immissione nell'Allegato III della Direttiva 2019/1833. Per gli altri agenti, alcuni ambiti oggetto di studio sono riportati nella Tab. 4.

Tabella 4 - Evidenze di possibile correlazione tra infezioni da batteri e neoplasie

| Neoplasia   | Agente batterico   | Risultati dello studio  | Riferimenti bibliografici   |
|---|--|---|---|
| Cancro orale, Cancro pancreas                                 | <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> ( <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i> ) | (meta-analisi)<br>Associazione tra infezione parodontale e aumento dell'incidenza della neoplasia   | Xiao <i>et al.</i> , 2020;<br>Teshima <i>et al.</i> , 2018;<br>Teshima, 2020;<br>Fan <i>et al.</i> , 2017                         |
| Cancro colon-retto (CRC)                                      | <i>Bacteroides</i> spp. ( <i>Bacteroides fragilis</i> enterotossigenico ETBF)                | L'infiammazione cronica da disbiosi può indurre carcinogenesi (da instabilità e mutazione genetica) | Mármol <i>et al.</i> , 2017;<br>Viljoen <i>et al.</i> , 2015;<br>de Almeida <i>et al.</i> , 2018;<br>Yoshino <i>et al.</i> , 2012 |
| Cancro colon-retto  | <i>Clostridium difficile</i>   | Maggiore prevalenza del batterio nelle lesioni cancerose rispetto ai tessuti sani                   | Jahani-Sherafat, 2019   |
| Cancro colon, Cancro gastrointestinale                        | <i>Fusobacterium necrophorum</i>   | Sospetto sinergismo tra setticemia da <i>F. necrophorum</i> e patogenesi della neoplasia            | Jolobe, 2020;<br>King <i>et al.</i> , 2020  |
| Colangiocarcinoma extraepatico, Cancro epatobiliare           | <i>Helicobacter</i> spp.,<br><i>H. bilis</i> ,<br><i>H. hepaticus</i>                        | Associazione tra infezione batterica nel tratto biliare e neoplasia                                 | Segura-López, 2015;<br>Pellicano <i>et al.</i> , 2008;<br>Zhou <i>et al.</i> , 2013;<br>Gagnière <i>et al.</i> , 2016             |
| Cancro cervice, Neoplasia intraepiteliare della cervice (CIN) | <i>Ureaplasma urealyticum</i>  | Possibili induttori di infiammazione cronica e potenziatori dell'infezione da HPV                   | Xiaolei <i>et al.</i> , 2014;<br>Lv <i>et al.</i> , 2019  |

## b) Virus

Le proprietà oncogene di un virus sono definite in base alla capacità di indurre una trasformazione cellulare e interferire con i processi dell'omeostasi tramite l'alterazione dei segnali intra ed extra cellulari, l'inversione dei processi biologici di senescenza cellulare, l'inibizione dell'apoptosi e la proliferazione cellulare incontrollata. Gli oncovirus umani, virus con proprietà oncogene nelle cellule umane, sono responsabili di circa il 12% delle insorgenze di cancro nell'uomo (Bouvard *et al.*, 2009; de Martel *et al.*, 2012).

Attualmente vengono riconosciuti 7 oncovirus umani classificati nel gruppo 1 da IARC, tutti elencati nell'Allegato XLVI: il virus di Epstein-Barr (EBV), il papilloma virus (HPV), i virus dell'epatite B e C (HBV e HCV), il virus linfotropico delle cellule T umane di tipo

1 (HTLV-1), l'herpes virus HHV-8 (o KSHV) e il virus dell'immunodeficienza umana acquisita HIV - 1.

Le infezioni da oncovirus sono piuttosto comuni, ma solo una minima parte di esse degenera in forme oncologiche: perché abbia luogo una cancerogenesi è necessario, infatti, l'intervento di altri cofattori, dipendenti sia dalla variabilità individuale che dall'ambiente. Tra questi vanno certamente annoverati l'allungamento della vita media e i cambiamenti dello stile di vita, ma anche la contemporanea presenza di altri agenti biologici patogeni.

Nel cancro la replicazione virale è diminuita o assente, poiché la lisi cellulare arresterebbe il decorso della cancerogenesi. All'interno della cellula ospite, i virus a DNA sono presenti come forma plasmidica, l'episoma, oppure si integrano nel genoma cellulare, mentre i virus a RNA sono soggetti alla trascrizione inversa prima di integrarsi (Mui *et al.*, 2017).

Gli oncovirus possono essere classificati come cancerogeni diretti o indiretti: ai primi appartengono i virus che contribuiscono alla trasformazione neoplastica delle cellule, mentre i secondi sono responsabili di forme di infiammazione cronica che possono condurre alla cancerogenesi (Fig. 2 e Tab. 5). Le neoplasie di origine virale hanno tempi di latenza molto lunghi, che possono arrivare a decenni, con l'eccezione di una rara forma linfoproliferativa associata a EBV, che può insorgere poco dopo l'infezione (Zur Hausen, 2009).

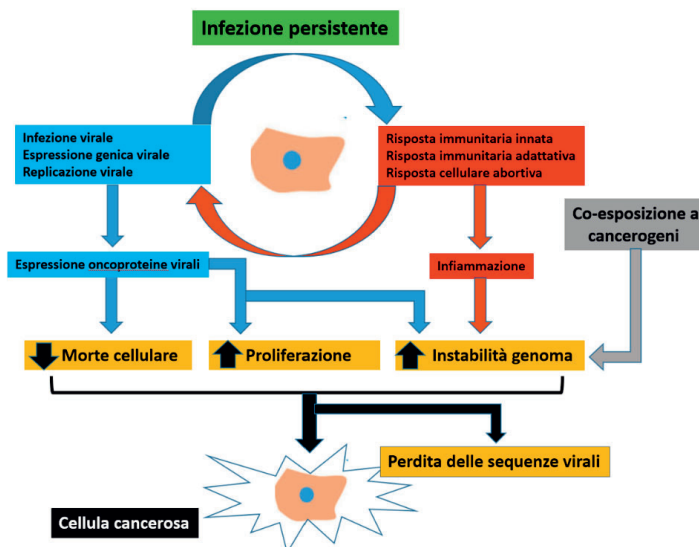


Figura 2: Rappresentazione schematica dell'interazione tra fattori virali (in blu) e fattori cellulari (in rosso) che contribuiscono alla cancerogenesi nell'uomo (Modificato da Gaglia e Munger, 2018)



Tabella 5 - Evidenze di possibile correlazione tra infezione da virus e neoplasie

| Agente virale               | Tipo di cancerogenesi        | Neoplasia associata   | Riferimenti bibliografici   |
|-----------------------------|------------------------------|---|---|
| Epstein-Barr (EBV-HHV4)     | <i>diretta</i>               | carcinoma gastrico e nasofaringeo, linfoma di Burkitt, linfoma non-Hodgkin, linfoma di Hodgkin, Linfoma extranodale nK/celluleT | Epstein <i>et al.</i> , 1964; Jacome <i>et al.</i> , 2016; Cai <i>et al.</i> , 2015; Shinozaki-Ushiku <i>et al.</i> , 2015; |
| HBV                         | <i>diretta e indiretta</i>   | carcinoma epatocellulare  | Geng <i>et al.</i> , 2015; Schinzari <i>et al.</i> , 2015   |
| HCV                         | <i>diretta</i>               | carcinoma epatocellulare, linfoma non-Hodgkin   | de Martel <i>et al.</i> , 2012; Hoshida <i>et al.</i> , 2014  |
| HHV - tipo 8 (KSHV)         | <i>diretta</i>               | sarcoma di Kaposi, linfoma  | White <i>et al.</i> , 2014; White <i>et al.</i> , 2019; Cao <i>et al.</i> , 2015  |
| HIV - tipo 1                | <i>indiretta coinfezioni</i> | sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin, linfoma di Hodgkin, carcinoma in varie sedi   | Yarchoan e Uldrick, 2018; Liu <i>et al.</i> , 2020 Sigel <i>et al.</i> , 2017   |
| HPV (12 tipi tra cui il 16) | <i>diretta</i>               | carcinoma in varie sedi, principalmente cervice   | de Martel <i>et al.</i> , 2020 Handler <i>et al.</i> , 2015   |
| HTLV - tipo 1               | <i>diretta</i>               | leucemia e linfoma  | Schierhout <i>et al.</i> , 2020; Tagaya e Gallo, 2017   |

La scoperta che i virus possano giocare un ruolo importante nel processo della cancerogenesi risale al 1911, in seguito agli esperimenti condotti sul virus del sarcoma di Rous in cellule tumorali di pollo (Rous, 1911). Negli anni '30 furono descritti due virus associati a tumore nei mammiferi (coniglio e topo), mentre a metà degli anni '60 un oncovirus umano, EBV, fu osservato per la prima volta *in vitro* in cellule di linfoma di Burkitt grazie alle tecniche di microscopia elettronica (Epstein *et al.*, 1964). Negli anni successivi, EBV fu classificato come Herpesvirus e divenne un'evidenza epidemiologica il fatto che il 90% della popolazione mondiale risultasse infettata da questo virus entro i primi 20 anni di vita (Shinozaki-Ushiku *et al.*, 2015; Cai *et al.*, 2015). Gli studi epidemiologici evidenziano come gli individui con infezione da EBV abbiano un rischio significativamente aumentato di contrarre alcune tipologie di cancro. EBV ha la capacità di trasformare i linfociti umani, rendendoli immortali. Saggi di immunofluorescenza hanno dimostrato che i pazienti con carcinoma nasofaringeo o lin-

foma di Burkitt hanno alti livelli di risposta immunitaria agli antigeni EBV, e la presenza di DNA EBV è stata provata nei reperti biotipici dei relativi tessuti tumorali.

Il carcinoma gastrico e il carcinoma nasofaringeo sono le tipologie di cancro associate all'infezione da EBV; circa il 10% dei casi di cancro gastrico possono essere attribuiti a questo virus, con maggiore prevalenza tra Caucasici e Ispanici (Jacome *et al.*, 2016; Grunhe *et al.*, 2009; Kamranvar e Masucci, 2011).

Il virus HBV, un Hepadnavirus a DNA, fu identificato negli anni '70 come causa eziologica di infezione epatica acuta e/o cronica (epatite B) e cirrosi. La progressione dell'infezione da acuta a cronica è correlata all'età in cui questa viene contratta (Ott *et al.*, 2012), ed è più probabile in pazienti infettati alla nascita o nella prima infanzia (Croagh e Lubel, 2014). È stato stimato che circa 2 miliardi di persone siano state infettate su scala mondiale, e che ogni anno si aggiungano circa 4,5 milioni di nuove infezioni. Nelle aree endemiche come l'Asia (centrale e sud-orientale), l'Africa sub-sahariana e il bacino Amazzonico si riscontrano tassi di portatori cronici superiori all'8%, contro i tassi inferiori al 2% che caratterizzano gli Stati Uniti, alcune regioni del Sud America, l'Europa e l'Australia. HBV è considerato la causa di più di 600.000 morti l'anno. (Franco *et al.*, 2012; Papastergiu *et al.*, 2015) L'infezione è trasmessa attraverso il sangue, la saliva o altri fluidi biologici.

HBV è un fattore di rischio per il carcinoma epatocellulare; il rischio aumenta del 40% in pazienti con infezione cronica e lo sviluppo del carcinoma normalmente si verifica tra 10 e 30 anni dall'infezione primaria (Geng *et al.*, 2015).

Il meccanismo della cancerogenesi è sia diretto che indiretto: nel primo caso interviene l'attività oncogena di specifiche proteine virali, nel secondo l'infiammazione cronica determinata dall'infezione (Schinzari *et al.*, 2015).

Il virus HCV, un flavivirus a RNA responsabile di un particolare tipo di epatite, l'epatite C, inizialmente denominata *non A e non B*, trasmessa con le trasfusioni di sangue, fu isolato alla fine degli anni '80 dal plasma di scimpanzé.

L'infezione, spesso asintomatica, è ubiquitaria con centinaia di milioni di persone infettate nel mondo ed è la principale causa di trapianto epatico nei paesi occidentali. Circa l'85% degli adulti infettati da HCV sviluppano un'infezione cronica, che può degenerare in cirrosi e, per il 20% dei casi, in epatocarcinoma che è fra le tipologie di cancro più diffuse e la terza causa di morte tra i tumori indotti da oncovirus (de Martel *et al.*, 2012).

Il meccanismo di cancerogenesi è diretto: le proteine del *core* generano uno stress ossidativo cronico che induce instabilità cromosomica e mitocondriale, nonché l'attivazione di proliferazione cellulare incontrollata, l'inattivazione dei fattori di soppressione e, conseguentemente, dei meccanismi di apoptosi (Hoshida *et al.*, 2014).

Il ruolo del Papilloma virus umano (HPV) nell'eziologia del cancro della cervice è stato ipotizzato negli anni '70 ma i tipi HPV16 e HPV18 sono stati rinvenuti nelle biopsie tumorali solo nel decennio successivo. Sono stati identificati più di 100 tipi di HPV, 12 dei quali classificati da IARC come cancerogeni di gruppo 1.

A livello mondiale, oltre 650.000 casi di cancro vengono annualmente correlati all'in-

fezione da HPV (de Martel *et al.*, 2020), ed è stato stimato che circa il 5% delle forme di cancro diagnosticate nell'uomo siano causate da questa infezione. Oltre al cancro della cervice uterina, si registra un preoccupante incremento di forme di cancro orofaringeo associate a questa infezione (Berman e Schiller, 2017; Handler *et al.*, 2015). I Retrovirus sono un grande gruppo di virus agenti eziologici di una vasta serie di patologie, incluso il cancro. Negli anni '70 fu isolato il primo retrovirus umano, HTLV-1, in un paziente adulto affetto da linfoma delle cellule T (ATL). Il virus è trasmesso per via sessuale e parenterale, ad esempio attraverso trasfusioni di sangue, aghi infetti e allattamento al seno, ed è causa diretta dello 0,03% di tutte le neoplasie su scala mondiale. HTLV-1 è diffuso ubiquitariamente, ma gli studi effettuati sembrano dimostrare che la suscettibilità individuale a ATL sia geneticamente determinata (Schierhout G. *et al.*, 2020; Tagaya e Gallo, 2017).

Il retrovirus HIV-1 può determinare, oltre alla principale manifestazione eziologica, la Sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), anche altre co-morbidità tra cui differenti tipologie di cancro.

Oltre ai cosiddetti tumori "AIDS defining" (il sarcoma di Kaposi, il linfoma non-Hodgkin e il cancro della cervice), che sono correlati a coinfezioni da altri oncovirus (KSHV, EBV, HPV) in pazienti immunodepressi, anche un certo numero di tumori "non AIDS defining" ha mostrato un'incidenza crescente nelle persone HIV positive. Nel caso dei tumori "non AIDS defining", il processo di cancerogenesi sarebbe favorito soprattutto dall'infiammazione cronica determinata dall'infezione virale (Yarchoan e Uldrick, 2018; Liu *et al.*, 2020).

Questa tipologia di neoplasie include il cancro del polmone, il cancro epatocellulare, il linfoma di Hodgkin, il cancro orofaringeo e il cancro anale; in particolare, il carcinoma polmonare rappresenta una causa di morte emergente fra i pazienti HIV positivi (Sigel *et al.*, 2017). Il sottotipo HIV-2, che determina una forma di AIDS a sviluppo apparentemente più lento rispetto al sottotipo 1, è incluso nell'elenco degli agenti biologici all'interno del d.lgs. 81/08 ed è classificato da IARC come 2B (Esbjornsson *et al.*, 2019).

Negli anni '90, grazie all'avvento di nuove tecnologie molecolari, fu scoperto un nuovo oncovirus umano: un Herpesvirus (KSHV-HHV-8) associato al sarcoma di Kaposi (Litsitsyn e Wigler, 1993), una rara neoplasia della pelle che, come precedentemente detto, contribuisce per il 15-20% all'insorgenza di tumori in individui affetti da AIDS. (White *et al.*, 2014; White *et al.*, 2019; Cao *et al.*, 2015). La sieroprevalenza di HHV-8 è stimata, su scala mondiale, tra il 5 e il 20% (Wakeman *et al.*, 2017).

Oltre agli oncovirus, classificati nel gruppo 1 da IARC, l'Allegato XLVI del d.lgs. 81/08 include altri 2 virus classificati nel gruppo 2B: BKPyV e JCPyV, attualmente compresi nella famiglia *Polyomaviridae*.

Le infezioni da BKPyV e JCPyV sono state correlate allo sviluppo di tumori solidi in animali da laboratorio immunocompromessi e, grazie alle tecniche molecolari, questi virus sono anche stati isolati da diverse tipologie di cancro nell'uomo, soprattutto a carico dei tratti genitale e urinario (Prado *et al.*, 2018).

La Direttiva 2019/1833 introduce nell'Allegato III i numerosi aggiornamenti tassonomici intervenuti nel tempo e, con essi, incrementa il numero dei virus in elenco. Tuttavia, l'analisi della letteratura recente non ha rilevato evidenze significative relativamente alla cancerogenicità dei nuovi taxa introdotti.

Un'ultima considerazione è riservata al virus MCPyV, anch'esso compreso tra i *Polyomaviridae*, classificato 2A dallo IARC e associato, per circa il 70% dei casi, al carcinoma delle cellule di Merkel, localizzate nello strato basale dell'epidermide e della mucosa orale (Prado *et al.*, 2018). Nonostante rappresenti l'unico Polyomavirus per il quale è stata accertata la cancerogenicità nell'uomo, non è incluso nell'elenco degli agenti biologici del D. lgs 81/08 e non è inserito fra i virus potenzialmente pericolosi nella citata Direttiva europea.

### c) Funghi

Solo il 7% degli agenti biologici presenti nell'Allegato XLVI del d.lgs. 81/08 è rappresentato da funghi, con 26 risultanze. In due dei 26 agenti si fa riferimento al genere e non alla specie. La Direttiva 2019/1833 elenca nell'Allegato III ben 41 agenti biologici fungini e per 7 di loro si fa riferimento al genere, anche nel caso di generi di cui sono successivamente elencate alcune specie.

Dei 26 agenti fungini dell'Allegato XLVI nessuno viene citato da IARC come cancerogeno. Tuttavia, IARC (2002, 2012b) riconosce altre specie di funghi, non presenti nell'Allegato XLVI, come cancerogene, ad esempio *Aspergillus flavus* e *A. parasiticus*, in quanto produttori di aflatossine (Gruppo 1 IARC), *A. nidulans* e *A. versicolor* produttori di sterigmatocistina (Gruppo 2B), *A. ochraceus* e *A. carbonarius* come produttori di ocratossina A (Gruppo 2B), mentre nell'Allegato XLVI l'unica specie del genere *Aspergillus* citata è *Aspergillus fumigatus*. Con la Direttiva 2019/1833 viene introdotto nell'elenco il genere *Aspergillus* e la specie *Aspergillus flavus*, per cui tutte le micotossine prima menzionate vanno prese in considerazione.

Per il genere *Penicillium* l'unica specie presente nell'Allegato XLVI è *P. marneffei*, mentre vi è una specie non in elenco, *P. verrucosum*, anch'essa produttrice di ocratossina A (gruppo 2B), al pari di *A. flavus* e *A. parasiticus* e *P. griseofulvum* produttrice di griseofulvina (Gruppo 2B).

Le principali aflatossine sono B1 (Gruppo 1 IARC), B2, G1, G2 e i derivati metabolici M1 (Gruppo 2B IARC) e M2. Le lettere B e G indicano il tipo di fluorescenza (B blue, G green) emessa in presenza di ultravioletti. Il meccanismo di cancerogenesi è legato all'attivazione dell'aflatossina B1 (AFB1) a carico del citocromo P450 che porta alla formazione di epossidi (AFB1-8,9-eossido) in grado di legarsi al DNA e provocarne mutazioni. Le aflatossine sono legate all'insorgenza del tumore al fegato HCC (carcinoma epatocellulare). La contemporanea azione di aflatossina B1 e HBV aumenta le probabilità di insorgenza di tumori epatici.

L'ocratossina A è una micotossina nefrotossica, in grado di provocare danni renali ed epatici ed è stata correlata alla cancerogenesi di tumori del rene (Gruppo 2B IARC). La griseofulvina agisce in fase di moltiplicazione cellulare inibendo la mitosi per alte-

razione del fuso mitotico. La cancerogenesi di questa micotossina è stata studiata in quanto associata alla sua somministrazione come antifungino, non per la sua presenza come contaminante di derrate alimentari.

La sterigmatocistina induce nel topo tumori del polmone e nel ratto tumori del fegato (Gruppo 2B IARC).

Tra le micotossine si ritrovano anche le fumonisine, prodotte da funghi del genere *Fusarium*, soprattutto *F. verticilloides* e *F. proliferatum*. Il genere *Fusarium* non si ritrova nell'elenco dell'Allegato XLVI né nell'elenco della Direttiva 2019/1833. La tossicità della fumonisinina B1 (FB1) è legata al suo ruolo inibitorio dell'enzima N-acil-transferasi, implicato nella genesi degli sfingolipidi di membrana. La fumonisinina B1 (Gruppo 2B IARC) è ritenuta correlata all'insorgenza di tumori esofagei. Anche le tre micotossine prodotte da *Fusarium moniliforme* (fumonisinina B1, fumonisinina B2 e fusarina C) sono state classificate nel Gruppo 2B IARC.

Tabella 6 - Classificazione IARC delle micotossine e neoplasie correlate

| Micotossine                                      | Gruppo IARC | Tumore  | Rif. IARC                        |
|--|-------------|---|----------------------------------|
| Miscele presenti in natura di aflatossine        | 1           | Epatocarcinoma  | Vol. 56 (1993)<br>Vol. 82 (2002) |
| Aflatossina B1                                   | 1           | Epatocarcinoma  | Vol. 56 (1993)                   |
| Aflatossina M1                                   | 2B          | Epatocarcinoma  | Vol. 56 (1993)                   |
| Fumonisinina B1<br>Fumonisinina B2<br>Fusarina C | 2B          | Tumori esofagei   | Vol. 82 (2002)                   |
| Ocratossina A                                    | 2B          | Tumori renali   | Vol. 56 (1993)                   |
| Sterigmatocistina                                | 2B          | Tumori del polmone nel topo e tumori del fegato nel ratto | Vol. 10 (1976) e Suppl. 7 (1987) |
| Griseofulvina                                    | 2B          | Epatomi nel topo e tumori tiroidei nel ratto              | Vol. 79 (2001)                   |

Oltre ai funghi precedentemente indicati per la produzione di micotossine cancerogene, la ricerca bibliografica, condotta secondo i criteri precedentemente descritti per i batteri e i virus, ha dato esito negativo per quasi tutti gli agenti biologici fungini dell'Allegato XLVI, eccettuato *Candida albicans* e *Aspergillus fumigatus*, ancora non citati nelle monografie IARC come cancerogeni, ma sui quali sono stati condotti studi che ne indicano un ruolo cancerogenico.

Per *Aspergillus fumigatus* il meccanismo di cancerogenesi è legato allo stato infiammatorio dato dall'infezione fungina che provoca un *burst* ossidativo continuo e l'attivazione permanente dell'AKT che a sua volta controlla la generazione, le dimensioni e il numero dei lisosomi e il rilascio di catepsina. Come conseguenza si ha lo sviluppo di tumori, metastasi e la comparsa di recidive (Radisavljevic, 2019).

*Candida albicans* può indurre il carcinoma orale a cellule squamose producendo direttamente composti carcinogeni come le nitrosammine, ad esempio la N-nitrosobenzilmetilammina (NBMA) che si legano al DNA formando addotti e causando errori nella replicazione. Inoltre, *Candida albicans* può creare un ambiente favorevole alla proliferazione cellulare che può portare a un'espansione clonale di cellule geneticamente alterate o può metabolizzare dei procarcinogeni in carcinogeni (ad esempio etanolo in acetaldeide) (Mohd Bakri *et al.*, 2010). Anche l'induzione di citochine proinfiammatorie da parte di *C. albicans* può favorire l'insorgenza di tumori.

Anche per altri funghi dell'Allegato XLVI è ipotizzata una loro cancerogenicità, tra cui *Microsporium spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii*, ma le evidenze sono ancora preliminari ed alcuni sono dei *case report*. Lo stesso vale per altre due specie, *Cladophialophora carrionii* e *Rhinochlamydia mackenziei*, introdotte con la Direttiva 2019/1833.

Tabella 7 - Evidenze di possibile correlazione tra infezioni fungine e neoplasie

| Neoplasie  | Tipologie di agente fungino coinvolto   | Risultati dello studio  | Riferimenti bibliografici       |
|--|---|---|---------------------------------|
| Induzione di tumori, metastasi e recidive                | <i>Aspergillus fumigatus</i>  | Cancerogenesi dovuta ad attivazione permanente del locus AKT che controlla l'attività lisosomiale   | Radisavljevic, 2019             |
| Carcinoma epatocellulare HCC                             | <i>Aspergillus flavus</i>   | Aflatossina B1 (Gruppo 1)<br>Aflatossina M1 (Gruppo 2B)   | IARC, 2002                      |
| Tumori renali (ocrotossina)                              | <i>Aspergillus spp.</i> ,<br><i>A. nidulans</i> e <i>A. versicolor</i><br>per sterigmatocistina e<br><i>A. ochraceus</i> e <i>A. carbonarius</i><br>per ocratossina A | Sterigmatocistina (Gruppo 2B)<br>Ocratossina A (Gruppo 2B)  | IARC, 2002                      |
| Tumori fegato (sterigmatocistina)                        |   |   |                                 |
| Carcinoma orale a cellule squamose<br>Carcinoma esofageo | <i>Candida albicans</i>   | Produzione di nitrosammine e altre sostanze cancerogene, trasformazione procarcinogeni in carcinogeni, induzione di citochine infiammatorie | Mohd Bakri <i>et al.</i> , 2010 |

segue: Tabella 7

| Neoplasie   | Tipologie di agente fungino coinvolto | Risultati dello studio   | Riferimenti bibliografici                 |
|---|---------------------------------------|--|---|
| Tumore del fegato (murino)                          |                                       | Attivazione tramite mannoproteine delle cellule endoteliali con aumento della produzione di citochine e adesione alle cellule tumorali | Ramirez-Garcia <i>et al.</i> , 2013       |
| Carcinoma a cellule squamose                        | <i>Cladophialophora carionii</i>      | Case report: cromoblastomicosi evoluta in cancro.  | Rojas <i>et al.</i> , 2015                |
| Tumore polmone                                      | <i>Microsporium canis</i>             | Up regolazione di TNF- $\alpha$  | Fujiki <i>et al.</i> , 2002               |
| Carcinoma esofageo                                  | <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>  | Case report: presenza di infezione e concomitante tumore   | Tubino <i>et al.</i> , 2012               |
| PCNSL Linfoma del sistema nervoso centrale primario | <i>Rhinocladia mackenziei</i>         | Case report: presenza concomitante di infezione cerebrale da <i>Rhinocladia mackenziei</i> e linfoma del sistema nervoso centrale.     | Pedersen <i>et al.</i> , 2011             |
| Carcinoma epidermoide                               | <i>Sporothrix schenckii</i>           | Case report: insorgenza di tumore epidermoide su sito di infezione cutanea alla mano dovuta da <i>Sporothrix schenckii</i>             | Aparecida Grazziotin <i>et al.</i> , 2019 |

#### d) Endoparassiti

Delle 69 specie di endoparassiti elencate nell'Allegato XLVI del d.lgs. 81/08, tre specie di Trematodi sono state riconosciute come cancerogeni di tipo 1 da IARC: *Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini*, associati al colangiocarcinoma, e *Schistosoma haematobium*, correlato al tumore della vescica.

I trematodi sono vermi piatti endoparassiti che attraversano diversi stadi larvali prima del raggiungimento dell'età adulta, durante la quale si svolge il ciclo riproduttivo.

Le uova di molte specie si schiudono una volta raggiunta l'acqua, ma in alcuni casi le larve si liberano solo dopo essere state ingerite da alcune specie di molluschi.

Nel caso di *Clonorchis sinensis* e *Opisthorchis viverrini*, le larve che schiudono dalle uova nuotano nell'acqua e penetrano nei muscoli di alcune specie di pesci di acqua dolce; quando l'uomo ingerisce pesce infestato le larve, dette metacercarie, dal duodeno risalgono i dotti biliari dove maturano in 3-4 settimane. I vermi adulti possono vivere

fino a 25 anni nel corpo umano e la stima globale delle persone infestate è di circa 45 milioni: 35 milioni a causa di *C. sinensis* (di cui 15 milioni in Cina) e 10 milioni a causa di *O. viverrini* (Prueksapanich *et al.*, 2018).

La patogenicità è dovuta soprattutto ad azioni spogliatrici, distruttive e meccaniche, con non rara evoluzione neoplastica in colangiocarcinoma, una forma maligna molto aggressiva che si origina dalle cellule epiteliali dei dotti biliari. Globalmente, il colangiocarcinoma rappresenta il 10-20% delle neoplasie primarie a carico del fegato (Jepsen *et al.*, 2007) ed è spesso associato a prognosi sfavorevole (Gatto *et al.*, 2010). Lo sviluppo della neoplasia è stato inoltre associato alla concomitanza di gravi patologie quali l'epatite B e C, la cirrosi epatica e il diabete mellito (Tyson e El-Serag, 2011).

L'azione meccanica è dovuta all'adesione dei vermi adulti alle pareti dei dotti biliari, che causa piccole ulcere sulle pareti stesse. Quando le uova vengono deposte all'interno delle ulcere, si originano infiammazioni granulomatose periduttali. In particolare, nel caso di *C. sinensis* che ha dimensioni maggiori, i vermi possono ostruire parzialmente i dotti causando sia una stasi che un aumento di pressione della bile. I cicli ripetuti di ulcerazione e infiammazione possono determinare un danno al DNA il cui esito è lo sviluppo di cellule di colangiocarcinoma (Zheng *et al.*, 2017), Fig.3.

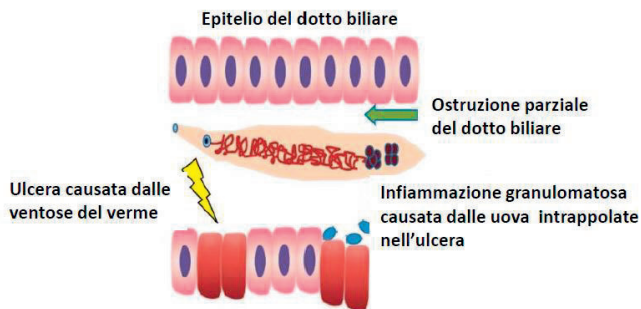


Figura 3: Lesioni di tipo meccanico all'epitelio dei dotti biliari causate da Trematodi (Modificata da Prueksapanich *et al.*, 2018)

Inoltre, la risposta immunitaria umana ai parassiti causa ulteriore danno ai dotti biliari. Gli alti livelli plasmatici di Interleuchina-6 (una delle più importanti citochine infiammatorie) sono stati correlati al grado di sviluppo di fibrosi periduttale e colangiocarcinoma dovuti all'infezione cronica di *O. viverrini* (Sripa *et al.*, 2012).

I prodotti escreti e secreti dai parassiti (ESP) giocano un ruolo molto importante nei processi della cancerogenesi del colangiocarcinoma perché sembrano promuovere la proliferazione cellulare. Recenti studi di proteomica hanno dimostrato che gli Ov-ESP sono costituiti una complessa miscela di proteine associate al cancro, come la granulina, la tioredoxina e la cistatina. La granulina (Ov-GRN-1) è stata identificata come uno dei principali fattori di crescita in Ov-ESP e ha un duplice effetto: da una



parte attenua gli effetti delle ulcere che si creano nei siti di ancoraggio dei vermi, dall'altra stimola la proliferazione cellulare (Papatprensiri *et al.*, 2015). La tioredoxina è un'ossidoreduttasi che contrasta lo stress ossidativo causato dalla risposta immunitaria umana e promuove lo sviluppo e la crescita cellulare (Suttiprapa *et al.*, 2012). Uno studio su *C. sinensis* ha dimostrato che i Cs-ESP inducono la trascrizione di un gran numero di geni coinvolti nella cancerogenesi, mentre, al contrario, inibiscono la trascrizione dei geni dell'apoptosi (Pak *et al.*, 2009). Inoltre, uno studio *in vivo* su cavie di laboratorio ha dimostrato che le infezioni da *O. viverrini* sono associate a infezioni da *H. pylori* nel fegato, in una sorta di rapporto mutualistico obbligato. *H. pylori* contribuirebbe allo sviluppo di colangiocarcinoma aumentando il livello di infiammazione dell'epitelio duttale (Sripa *et al.*, 2017), (Fig.4).

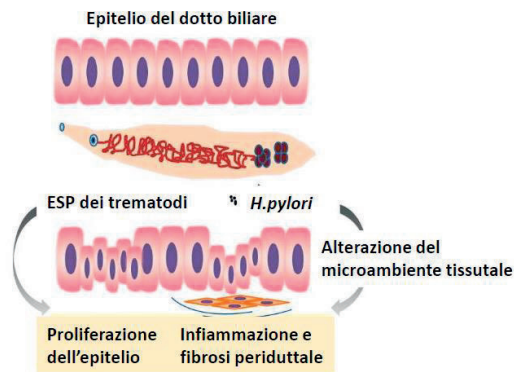


Figura 4: Reazioni cellulari ai prodotti di escrezione/secrezione (ESP) dei trematodi e alle alterazioni del microambiente tissutale (Modificata da Prueksapanich *et al.*, 2018)

*Schistosoma haematobium* è un trematode che compie parte del ciclo larvale in lumache di acqua dolce. Giunta allo stadio di cercaria, la larva esce dal corpo del mollusco e nuota liberamente nell'acqua fino a raggiungere il suo ospite definitivo, l'uomo, nella cui pelle penetra grazie all'azione di enzimi litici.

Grazie alla mimesi molecolare le larve sfuggono al sistema immunitario umano e raggiungono il sistema portale intraepatico dove si sviluppano in adulti. Dopo circa 10-12 settimane gli adulti migrano dal fegato verso la vena mesenterica inferiore e le vene emorroidali e dell'apparato genitale esterno fino alle vene del plesso vescicale, determinando la schistosomiasi genito-urinaria che colpisce circa 200 milioni di persone nel mondo. Lentamente, i tessuti della vescica, della regione prostatica, dell'uretra e dei genitali si riempiono di uova che provocano fibrosi, calcificazioni e ostruzione dei vasi; non è infrequente la degenerazione in carcinoma della parete posteriore della vescica.

*S. haematobium* è riconosciuto da IARC come agente biologico cancerogeno di gruppo 1: è stato stimato che 3-4 persone su 100.000 infettate sviluppino ogni anno un carcinoma della vescica (Botelho *et al.*, 2017; Hishida e Hsieh, 2018); *S. japonicum*, anch'esso compreso nell'Allegato XLVI, risulta classificato come 2B.

In risposta all'infezione, la vescica dell'ospite si trasforma sia a livello morfologico che molecolare. La presenza di altri cancerogeni ambientali, la suscettibilità genetica, la concomitanza di altre infezioni (*E. coli* uropatogeno, HPV) possono accelerare il processo di cancerogenesi (Honeycutt *et al.*, 2014). Le uova di *Schistosoma* vengono deposte nella parete della vescica, che viene successivamente attraversata per raggiungere il lume; le uova che non riescono a completare questo percorso inducono un'inflammazione cronica e la formazione di granulomi. L'urotelio, composto di più strati caratterizzati da differenti tipi cellulari, risponde aumentando significativamente il suo *turnover*, contribuendo così alla cancerogenesi (Barsoum, 2013; Wang *et al.*, 2017). Inoltre, i metaboliti secreti dai parassiti potrebbero accelerare il tasso di mutazione genica a livello dell'urotelio formando addotti al DNA (Vale *et al.*, 2017).

Recentemente è stato dimostrato *in vitro* che gli antigeni prodotti dalle uova di *S. haematobium* e *S. mansoni* (IARC gruppo 3) inducono stress ossidativo, aumento della proliferazione e diminuzione dell'apoptosi in cellule prostatiche umane, suggerendo che la schistosomiasi sia implicata anche nella patogenesi del cancro della prostata (Tuffour *et al.*, 2018).

Il protozoo endoparassita unicellulare *Plasmodium falciparum*, agente eziologico della malaria, presente nell'elenco dell'Allegato XLVI, è classificato da IARC nel gruppo 2A. In coinfezione con EBV, *P. falciparum* è stato associato allo sviluppo del Linfoma di Burkitt (una tipologia di linfoma non-Hodgkin) nelle aree endemiche sub-sahariane (Thorley-Lawson *et al.*, 2016).

Infine, *Echinococcus granulosus*, non classificato da IARC, potrebbe essere correlato a forme metastatiche di cancro epatico (Turhan *et al.*, 2015).

Nella Direttiva 2019/1833 sono stati introdotti circa una ventina di ulteriori taxa, appartenenti a differenti phyla.

Tra questi, *Cryptosporidium hominis*, potenzialmente associato all'insorgenza di cancro al colon-retto (Kopacz *et al.*, 2019) e *Trichomonas vaginalis*, potenzialmente correlato al cancro della cervice e della prostata (Tsang *et al.*, 2019; Kovachev, 2020).

## Rischio occupazionale

Dal punto di vista occupazionale, nonostante le evidenze sopra descritte, gli studi sulla correlazione tra insorgenza di neoplasie ed esposizioni lavorative ad agenti biologici sono ancora limitati.

Alcune mansioni risultano più esposte al rischio di contrarre infezioni e, nel caso in cui l'agente infettivo rientri tra gli agenti biologici indicati precedentemente, di sviluppare potenzialmente tumori.

Di seguito si riportano le evidenze emerse per le esposizioni lavorative di più facile riscontro in Europa.

Uno studio finlandese di coorte (Lakkonen *et al.*, 2008) ha analizzato la correlazione tra esposizione professionale a batteri e funghi e cancro. Nelle donne esposte maggiormente a batteri e funghi, in termini di unità formanti colonie (UFC) per m<sup>3</sup> d'aria campionata, in base a una matrice lavoro-esposizione si è osservata una maggiore incidenza delle neoplasie della cervice uterina; tuttavia in questo studio non sono stati indicati generi e specie degli agenti biologici coinvolti.

Per *Helicobacter pylori* (Kheyre *et al.*, 2018) una *review* sistematica sul rischio infettivo occupazionale ha messo in evidenza una prevalenza significativamente più alta tra il personale sanitario, specialmente per chi lavora nelle unità di gastroenterologia, rispetto alla popolazione generale, per una possibile contaminazione attraverso il materiale endoscopico. Oltre al personale sanitario, anche minatori (Siva *et al.*, 2013) e lavoratori di istituzioni a contatto con persone mentalmente disabili (Bohmer *et al.*, 1997) sono risultati maggiormente a rischio.

Anche per i virus come HIV, HBV, HCV, l'esposizione del personale sanitario, dovuta a contatto con il sangue o con altri fluidi corporei, per trasmissione percutanea, è significativamente più alta che in altre categorie lavorative (Puro *et al.*, 2010). In questi lavoratori l'infezione virale da HBV e HCV può portare a cirrosi o a tumori epatici (Lückhaupt e Calvert, 2008). La prevenzione degli infortuni da uso di aghi o strumenti taglienti è stata implementata negli ultimi anni, anche attraverso interventi normativi e linee guida per il trattamento post infezione e per HBV è disponibile il vaccino.

Alcune professioni sanitarie risultano più colpite a seconda dell'agente eziologico considerato. Nel caso di HPV sono stati riportati due casi di ginecologi colpiti rispettivamente da carcinoma tonsillare a cellule squamose e da tumore alla base della lingua, dopo esposizione ad aerosol contenente il virus creato dall'ablazione laser di tessuti (Rioux *et al.*, 2013).

Gli studi epidemiologici relativi ai tumori associati ad EBV hanno analizzato i fattori di rischio presenti, includendo gli aspetti occupazionali, ed in particolare la concomi-

tante esposizione a sostanze organiche e inorganiche, rilevando alcune correlazioni (Bakkalci *et al.*, 2020).

IARC ha analizzato diversi agenti biologici evidenziando che l'insorgenza di tumori può essere il risultato dell'interazione di fattori di rischio multipli, inclusi quelli correlati all'agente infettivo stesso e all'ospite (ad es., lo stato immunitario) e cofattori ambientali quali presenza di sostanze chimiche, radiazioni ionizzanti, farmaci immunosoppressivi o altre infezioni concomitanti. La loro azione può portare alla riattivazione di virus oncogeni latenti. È probabile che il contributo di molti di questi fattori addizionali, che possono anche essere occupazionali, allo sviluppo di tumori associati ad esposizione ad agenti infettivi sia sostanziale, anche se ancora non è stato chiarito nel dettaglio (IARC, 2012a).

L'esposizione ad aflatossina B1 è prevalentemente aerea, ma la trasmissione è possibile anche per via dermica ed orale (Rushing e Selim, 2019). Le professioni più esposte sono quelle a contatto con le derrate alimentari o con gli allevamenti avicoli e suinicoli. In queste tipologie di lavoratori è stata riscontrata una maggiore incidenza, rispetto alle popolazioni lavorative di controllo, di tumori, specialmente al fegato, così come di cancro polmonare e biliare (Burg *et al.*, 1981; Selim *et al.*, 1998; Sorenson *et al.*, 1984).

## Conclusioni

Il presente studio è stato condotto per verificare per quali agenti elencati nell'Allegato XLVI del d.lgs. 81/08 o nell'Allegato III della Direttiva UE 2019/1833 di prossima applicazione, oltre a quelli già acclarati come cancerogeni da IARC, siano stati condotti studi epidemiologici per rilevare possibili associazioni con lo sviluppo di neoplasie nell'uomo o in modelli sperimentali. Infatti, sono sempre più numerose le evidenze scientifiche che dimostrano l'esistenza di una associazione tra alcune infezioni virali, batteriche, fungine e parassitarie e lo sviluppo di specifiche tipologie di tumori. Relativamente ai batteri, ad esempio, le neoplasie ad essi associabili finora oggetto di studi interessano in particolare organi costantemente esposti a tali microrganismi, come polmoni, colon e cervice uterina. Malgrado ciò, come precedentemente osservato, gli studi epidemiologici sugli effetti cancerogeni da esposizione lavorativa, anche potenziale, ad agenti biologici sono ancora piuttosto limitati.

Una prima interessante osservazione è relativa al raffronto, rappresentato nelle Tab. 7, 8 e 9, tra la cancerogenicità accertata/ipotizzata e le classi di pericolosità attribuite agli agenti infettivi considerati dai citati allegati di riferimento.

Come noto, le suddette classi di pericolosità sono graduate in base alle caratteristiche di infettività, patogenicità, trasmissibilità e neutralizzabilità. Tra le caratteristiche di pericolosità degli agenti biologici la normativa non contempla la cancerogenicità: l'attenzione è infatti incentrata sulla capacità di indurre, a seguito di esposizione, infezioni, effetti tossici o allergici.

A conferma di ciò, a seguito dell'analisi delle tabelle, risulta evidente che la maggior parte degli agenti infettivi considerati, compresi quelli riconosciuti da IARC come sicuramente cancerogeni per l'uomo, appartengono alla classe di pericolosità più bassa degli Allegati di riferimento, ovvero la 2.

Fanno eccezione HBV, HCV, HIV-1 e HTLV-1 (virus), *Mycobacterium tuberculosis*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii* e *Salmonella typhi* (batteri), *Paracoccidioides brasiliensis* (funghi), *Plasmodium falciparum* e *Echinococcus granulosus* (endoparassiti), classificati nella classe di pericolosità pari a 3.

Per i funghi, è interessante rilevare che l'aflatossina B1, prodotta da *Aspergillus flavus* e da *A. parasiticus* rientra nel gruppo 1 IARC per quanto riguarda la cancerogenicità, mentre *Aspergillus* spp. è classificato come agente biologico di gruppo di pericolosità pari a 2.

Tabella 8 - Agenti biologici classificati da IARC in gruppo 1 e relativa classe di pericolosità ai sensi del d.lgs. 81/08 e/o Direttiva UE 2019/1833

| Agenti biologici gruppo 1 IARC   | Classe di pericolosità<br>d.lgs. 81/08 e/o Direttiva UE 2019/1833 |
|--|---|
| <b>VIRUS</b>   |   |
| <i>Epstein-Barr Virus</i> (EBV)  | 2   |
| <i>Papilloma Virus</i> (HPV)   | 2   |
| Virus dell'Epatite B (HBV)   | <b>3</b>  |
| Virus dell'Epatite C (HCV)   | <b>3</b>  |
| <i>Herpes Virus HHV-8</i> (KSHV)   | 2   |
| Virus della sindrome immunodef. (HIV-1)  | <b>3</b>  |
| Virus di leucemie a cellule T (HTLV-1)   | <b>3</b>  |
| <b>BATTERI</b>   |   |
| <i>Helicobacter pylori</i>   | 2   |
| <b>FUNGHI</b>  |   |
| <i>Aspergillus flavus</i> e <i>A.parasiticus</i><br>(produttori di Aflatossina B1) | 2   |
| <b>ENDOPARASSITI</b>   |   |
| <i>Chlonorchis sinensis</i>  | 2   |
| <i>Opistorchis viverrini</i>   | 2   |
| <i>Schistosoma haematobium</i>   | 2   |

Tabella 9 - Agenti biologici classificati da IARC in gruppo diverso da 1 e relativa classe di pericolosità ai sensi del d.lgs. 81/08 e/o Direttiva UE 2019/1833

| Agenti biologici gruppo IARC diverso da 1   | Classe di pericolosità<br>d.lgs. 81/08 e/o Direttiva UE 2019/1833 |
|---|---|
| <b>VIRUS</b>  |   |
| BKPyV (2B)  | 2   |
| JCPyV (2B)  | 2   |
| Virus dell'immunodeficienza umana di tipo 2 (2B)  | <b>3</b>  |
| <b>FUNGHI</b>   |   |
| <i>Aspergillus nidulans</i> e <i>A.versicolor</i><br>produttori di sterigmatocistina (2B) | 2   |
| <i>Aspergillus carbonarius</i> e <i>A.ochraceus</i><br>produttori di ocratossina A (2B)   | 2   |
| <b>ENDOPARASSITI</b>  |   |
| <i>Plasmodium falciparum</i> (2A)   | <b>3</b>  |
| <i>Schistosoma japonicum</i> (2B)   | 2   |

Tabella 10 - Agenti biologici con ipotesi di cancerogenicità, non classificati da IARC, e relativa classe di pericolosità ai sensi del d.lgs. 81/08 e/o Direttiva UE 2019/1833

| Agenti biologici con ipotesi di cancerogenicità,<br>cancerogenicità, non classificati IARC | Classe di pericolosità<br>d.lgs. 81/08 e/o Direttiva UE 2019/1833 |
|--|---|
| <b>BATTERI</b>   |   |
| <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i>   | 2   |
| <i>Bacteroides</i> spp.  | 2   |
| <i>Bartonella</i> spp.   | 2   |
| <i>Borrelia burgdorferi</i>  | 2   |
| <i>Campylobacter jejuni</i>  | 2   |
| <i>Chlamydia pneumoniae</i>  | 2   |
| <i>Chlamydia psittaci</i>  | <b>3</b>  |
| <i>Chlamydia trachomatis</i>   | 2   |
| <i>Clostridium</i> spp.  | 2   |
| <i>Coxiella burnetii</i>   | <b>3</b>  |
| <i>Enterococcus</i> spp.   | 2   |
| <i>Ehrlichia</i> spp.  | 2   |
| <i>Escherichia coli</i> (ceppi patogeni enterotossigenici)                                 | 2   |
| <i>Fusobacterium necrophorum</i>   | 2   |
| <i>Helicobacter</i> spp.   | 2   |

segue: Tabella 10

| Agenti biologici con ipotesi di cancerogenicità, cancerogenicità, non classificati IARC | Classe di pericolosità d.lgs. 81/08 e/o Direttiva UE 2019/1833 |
|---|--|
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>   | <b>3</b>   |
| <i>Mycobacterium xenopi</i>   | 2  |
| <i>Mycoplasma hominis</i>   | 2  |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i>  | 2  |
| <i>Pasteurella multocida</i>  | 2  |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i>   | 2  |
| <i>Prevotella</i> spp.  | 2  |
| <i>Salmonella typhi</i>   | <b>3</b>   |
| <i>Salmonella paratyphi</i>   | 2  |
| <i>Salmonella typhimurium</i>   | 2  |
| <i>Streptococcus</i> spp.   | 2  |
| <i>Treponema</i> spp.   | 2  |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>   | 2  |
| <b>FUNGHI</b>   |  |
| <i>Aspergillus fumigatus</i>  | 2  |
| <i>Candida albicans</i>   | 2  |
| <i>Cladophialophora</i> spp.  | 2  |
| <i>Microsporum</i> spp.   | 2  |
| <i>Paracoccidioides brasiliensis</i>  | <b>3</b>   |
| <i>Rhinocladiella mackenziei</i>  | <b>3</b>   |
| <i>Sporothrix schenckii</i>   | 2  |
| <b>ENDOPARASSITI</b>  |  |
| <i>Cryptosporidium hominis</i>  | 2  |
| <i>Echinococcus granulosus</i>  | <b>3</b>   |
| <i>Thricomonas vaginalis</i>  | 2  |

Come noto, l'esposizione ad agenti biologici può essere conseguente ad un loro impiego deliberato nel ciclo produttivo o a esposizione potenziale o accidentale nello svolgimento dell'attività lavorativa.

In base alle previsioni del d.lgs. 81/08, solo per gli agenti biologici di livello di pericolosità 3 o 4, deliberatamente impiegati nel ciclo produttivo, è previsto l'obbligo del monitoraggio dello stato di salute dei lavoratori esposti attraverso l'istituto del registro degli esposti e degli eventi accidentali (art. 280) e del registro dei casi di malattie e decesso (art. 281). Pertanto, sfuggono dalle registrazioni sia le esposizioni potenziali



*in toto*, che tutte quelle che derivano dall'uso di agenti biologici appartenenti al gruppo di pericolosità corrispondente al livello 2, tra i quali la *review* bibliografia condotta ha dimostrato rientra la gran parte dei microrganismi per i quali è stata accertata la cancerogenicità (come ad es. *Helicobacter pylori*) o per i quali sono in corso studi di cancerogenicità.

Le implicazioni dell'obbligo di tenuta dei citati registri sono importanti non solo per la tutela nel tempo della salute del singolo lavoratore esposto ma, più in generale, anche a fini statistico-epidemiologici: la condivisione delle informazioni contenute nei registri tra i soggetti istituzionali coinvolti è utile per la conoscenza delle patologie da esposizione ad agenti biologici e, conseguentemente, la predisposizione di opportune strategie preventive.

L'opportunità di promuovere interventi mirati alla tracciabilità delle esposizioni occupazionali a lungo termine ad agenti biologici anche per la prevenzione del cancro è sottolineata nel documento EU-OSHA "Biological agents and prevention of work-related diseases: a review" (2020).

Un tale obiettivo implicherebbe:

- per gli agenti biologici cancerogeni acclarati (IARC, gruppo 1), il costante monitoraggio dello stato di salute dei lavoratori esposti attraverso l'istituzione di registri analoghi a quelli previsti dal d.lgs. 81/08 (Titolo IX) per gli agenti cancerogeni chimici. Il monitoraggio delle condizioni di salute di tali lavoratori potrebbe essere esteso anche agli agenti biologici classificati da IARC nel gruppo 2A;
- per gli agenti biologici cancerogeni o sospetti tali appartenenti al gruppo di pericolosità 3, l'inclusione del tracciamento anche delle neoplasie nelle registrazioni già contemplate dal d.lgs.81/08;
- per gli agenti biologici cancerogeni o sospetti tali appartenenti al gruppo di pericolosità 2 ai sensi del d.lgs. 81/08 l'istituzione di un sistema di monitoraggio delle neoplasie lavoro correlate.

Pertanto, maggiore impulso andrebbe conferito agli studi sulla correlazione tra insorgenza di neoplasie ed esposizioni occupazionali ad agenti biologici.

L'individuazione dei contesti produttivi specifici interessati dalle esposizioni potenziali o da uso deliberato degli agenti biologici di acclarata o sospetta cancerogenicità unitamente al monitoraggio dell'andamento occupazionale delle neoplasie di possibile origine infettiva consentirebbe la creazione di una base dati utile per il costante controllo delle condizioni di salute dei lavoratori esposti nell'arco della loro vita, lavorativa e post.

## Bibliografia

1. Al-Saleem, T., Al-Mondhiry, H., 2005. Immunoproliferative small intestinal disease (IPSID): a model for mature B-cell neoplasms. *Blood*, 105 (6),2274-80. doi: 10.1182/blood-2004-07-2755.
2. Aparecida Grazziotin, N., Gonçalves, I.L., Todeschini, D., Grazziotin Vedana, L., Canello Todeschini, C.M., Grazziotin, C., 2019. Squamous cell carcinoma subsequent to scarring caused by sporotrichosis: A case report. *Rev. Iberoam. Micol.*, 36 (2), 83-85. doi: 10.1016/j.riam.2018.10.002.
3. Asaka, M., Sepulveda, A.R., Sugiyama, T., Graham, D.Y., Mobley, H.L.T., Mendz, G.L., Hazell, S.L., in *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press, 2001.
4. Bakkalci, D., Jia, Y., Winter, J.R., Lewis, J.E., Taylor, G.S., Stagg, H.R., 2020. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. *J. Glob. Health*, 10(1), 010405. doi: 10.7189/jogh.10.010405.
5. Barsoum, R.S., 2013. Urinary schistosomiasis: Review. *J Adv Res*, 4, 453-9. doi: 10.1016/j.jare.2012.08.004.
6. Berman, T.A., Schiller, J.T., 2017. Human Papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. *Cancer* 123 (12):2219-2229. doi: 10.1002/cncr.30588.
7. Blaser, M.J., 2008. Understanding Microbe-Induced Cancers. *Cancer Prev Res*, 1, 15-20. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0024.
8. Blaser, M.J., Atherton, J.C., 2004. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest.*, 113(3):321-333. doi: 10.1172/JCI20925.
9. Böhmer, C.J., Klinkenberg-Knol, E.C., Kuipers, E.J., Niezen-de Boer, M.C, Schreuder, H., Schuckink-Kool, F., Meuwissen, S.G., 1997. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection among inhabitants and healthy employees of institutes for the intellectually disabled. *Am J Gastroenterol.*, 92(6), 1000-4.
10. Bonnet, M., Buc, E., Sauvanet, P., Darcha, C., Dubois, D., Pereira, B, Dechelotte, P., Bonnet, R., Pezet, D., and Darfeuille-Michaud, A., 2014. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clin Cancer Res.*, 20(4), 859-867. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1343.
11. Botelho, M.C., Alves, H., Richter, J., 2017. Halting *Schistosoma haematobium* associated bladder cancer. *Int J Cancer Manag.*,10,4-9. doi:10.5812/ijcm.9430.
12. Bouvard, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F., Ben-

- brahim-Tallaa, L., Guha, N., Freeman, C., Galichet, L., Cogliano, V., 2009. A review of human carcinogens - part B: Biological agents. *Lancet Oncol.*, 10, 321-322. doi: 10.1016/s1470-2045(09)70096-8.
13. Burg, W.A., Shotwell, O.L., Saltzman, B.E., 1981. Measurements of airborne aflatoxins during the handling of contaminated corn. *Am Ind Hyg Assoc J.* 42(1), 1-11. doi: 10.1080/15298668191419271.
  14. Cai, Q., Chen, K., Young, K.H., 2015. Epstein-Barr virus -positive T/NK-cell lymphoproliferative disorders. *Exp Mol Med.*, 47(1), e133. doi: 10.1038/emm.2014.105.
  15. Cao, W., Vyboh, K., Routy, B., Chababi-Atallah, M., Lemire, B., Routy, J.P., 2015. Imatinib for highly chemoresistant Kaposi sarcoma in a patient with long-term HIV control: a case report and a literature review. *Curr Oncol.*, 22, e395-e399. doi: 10.3747/co.22.2635.
  16. Casper, C., Fitzmaurice, C., 2016. Infection-related cancers: prioritising an important and eliminable contributor to the global cancer burden. *The Lancet*, 4, e580-e581. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30169-3.
  17. Chan, C.C., Shen, D., Mochizuki, M., Gonzales, J.A., Yuen, H.K.L., Guex-Crosier, Y., LeHoang, P., 2006. Detection of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* genes in primary orbital lymphoma. *Trans Am Ophthalmol Soc.*, 104, 62-70.
  18. Coussens, L.M., Werb, Z., 2002. Inflammation and cancer. *Nature* 420 (6917): 860-867. doi: 10.1038/nature01322.
  19. Croagh, C.M., Lubel, J.S., 2014. Natural history of chronic hepatitis B: phases in a complex relationship. *World J Gastroenterol.*, 20 (30), 10395-10404. doi: 10.3748/wjg.v20.i30.10395.
  20. Cummins, J., Tangney, M., 2013. Bacteria and tumours: causative agents or opportunistic inhabitants? *Infectious Agents and Cancer*, 8(1),11. doi: 10.1186/1750-9378-8-11.
  21. de Almeida, C.V., Taddei, A., Amedei, A., 2018. The controversial role of *Enterococcus faecalis* in colorectal cancer. *Therap Adv Gastroenterol*, Vol. 11: 1756284818783606. doi: 10.1177/1756284818783606.
  22. de Martel, C., Ferlay, J., Franceschi, S., Vignat, J., Bray, F., Forman, D., Plummer, M., 2012. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: A review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.*, 13 (6), 607-615. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
  23. de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J., Clifford, G.M., 2020. Global burden of cancers attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob. Health*, 8 (2), e180-190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7.
  24. Di Domenico, E.G., Cavallo, I., Pontone, M., Toma, L. and Ensoli, F., 2017. Biofilm Producing *Salmonella Typhi*: Chronic Colonization and Development of Gallbladder Cancer. *Int J Mol Sci.* 18 (9), 1887; doi:10.3390/ijms18091887.
  25. Epstein, M.A., Achong, B.G., Barr, Y.M., 1964. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet*, 1 (7335), 702-703. doi: 10.1016/s0140-6736(64)91524-7.

26. Erkekoglu, P., Oral, D., Kocer-Gumusel, B., Chao, M-W., 2017. DNA Double-Strand Breaks Caused by Different Microorganisms: A Special Focus on *Helicobacter pylori*. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.*, 36(2), 131-150. doi:10.1615/JEnviron-PatholToxicolOncol.2017019476.
27. Esbjörnsson, J., Jansson, M., Jespersen, S., Månsson, F., Hønge, B.L., Lindman, J., Medina, C., da Silva, Z.J., Norrgren, H., Medstrand, P., Rowland Jones S.L., Wejse, C., 2019. HIV-2 as a model to identify a functional HIV cure. *AIDS Res Ther.*, 16 (1)-24. doi: 10.1186/s12981-019-0239-x.
28. EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK - EU OSHA, 2014. Exposure to carcinogens and work-related cancer: A review of assessment methods. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
29. EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK - EU OSHA, 2019. Biological agents and work-related diseases: results of a literature review, expert survey and analysis of monitoring systems. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
30. EUROPEAN AGENCY FOR SAFETY AND HEALTH AT WORK - EU OSHA, 2020 Biological agents and prevention of work-related diseases: a review. Luxembourg: Publications Office of the European Union.
31. Fan, X., Alekseyenko, A.V., Wu, J., Peters, B.A., Jacobs, E.J., Gapstur, S.M., Purdue, M.P., Abnet C.C., Stolzenberg-Solomon R., Miller G., Ravel J., Hayes R.B., Ahn J., 2017. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut*, 67 (1), 120-127. doi:10.1136/gutjnl-2016-312580.
32. Franco, E., Bagnato, B., Marino, M.G., Meleleo, C., Serino, L., Zaratti, L., 2012. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.*, 4 (3), 74-80. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.74.
33. Fujiki, H., Suganuma, M., Okabe, S., Kurusu, M., Imai, K., Nakachi, K., 2002. Involvement of TNF- $\alpha$  changes in human cancer development, prevention and palliative care. *Mech Ageing Dev.*, 123 (12), 1655-1663. doi: 10.1016/s0047-6374(02)00101-x.
34. Gaglia, M.M., Munger, K., 2018. More than just oncogenes: mechanisms of tumorigenesis by human viruses. *Curr Opin Virol.*, 32, 48-59. doi: 10.1016/j.coviro.2018.09.003.
35. Gagnaire, A., Nadel, B., Raoult, D., Neefjes, J., Gorvel, J.P., 2017. Collateral damage: insights into bacterial mechanisms that predispose host cells to cancer. *Nat Rev Microbiol*, 15(2), 109-128. doi: 10.1038/nrmicro.2016.171.
36. Gagnière, J., Raisch, J., Veziat, J., Barnich, N., Bonnet, R., Buc, E., Bringer, M.-A., Pezet, D., Bonnet, M., 2016. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol.*, 22(2): 501-518. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.501.
37. García-García, A., Coronel-Martínez, J., Cantú-de Leon, D., Romero-Figueroa, M., Caballero-Pantoja, Y.E., Manzanares-Leal, G.L., Rodriguez-Morales, M., Sandoval-Trujillo, H., Ramírez-Durán, N., 2017. Detection of *Actinomyces* spp. in cervical

- exudates from women with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer. *J Med Microbiol.* 66(6):706-712. doi: 10.1099/jmm.0.000485.
38. Gatto, M., Bragazzi, M.C., Semeraro, R., Napoli, C., Gentile, R., Torrice, A., Gaudio, E., Alvaro, D., 2010. Cholangiocarcinoma: update and future perspectives. *Dig Liver Dis*, 42(4), 253-260. doi: 10.1016/j.dld.2009.12.008.
  39. Geng, M., Xin, X., Bi L.Q., Zhou, L.T., Liu, X.H., 2015. Molecular mechanism of hepatitis B virus X protein function in hepatocarcinogenesis. *World J Gastroenterol.*, 21(38), 10732-10738. doi: 10.3748/wjg.v21.i38.10732.
  40. Gruhne, B., Sompallae, R., Marescotti, D., Kamranvar, S.A., Gastaldello, S., Macci, M.G., 2009. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes genomic instability via induction of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci USA.*, 106(7), 2313-2318. doi: 10.1073/pnas.0810619106.
  41. Gulve, N., Rudel, T., 2019. Chlamydia trachomatis and human herpesvirus 6 infections in ovarian cancer—Casual or causal? *PLOS Pathogens*, 15(11), e:1008055. doi: 10.1371/journal.ppat.1008055.
  42. Handler, M.Z., Handler, N.S., Majewski, S., Schwartz, R.A., 2015. Human papillomavirus vaccine trials and tribulations: Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol.*, 73(5), 743-56. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.040.
  43. Hishida, K., Hsieh, M.H., 2018. Understanding Urogenital Schistosomiasis-Related Bladder Cancer: An Update. *Front Med.*, 5, 223. doi: 10.3389/fmed.2018.00223.
  44. Honeycutt, J., Hammam, O., Fu, C.L., Hsieh, M.H., 2014. Controversies and challenges in research on urogenital schistosomiasis-associated bladder cancer. *Trends Parasitol.*, 30 (7), 324-32. doi: 10.1016/j.pt.2014.05.004.
  45. Hoshida, Y., Fuchs, B.C., Bardeesy, N., Baumert, T.F., Chung, R.T., 2014. Pathogenesis and prevention of hepatitis C virus- induced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.*, 61 (10), 79-90. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.010.
  46. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS OF CHEMICALS TO MAN, 1976. Volume 10. Some Naturally Occurring Substances. Lyon, France.
  47. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 1987. Supplement 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1-42. Lyon, France.
  48. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 1993. Volume 56. Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins. Lyon, France.
  49. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 1994. Volume 61. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
  50. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 2001. Volume 79. Some thyrotropic agents. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.

51. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 2002. Volume 82 Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France.
52. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS, 2012a. BIOLOGICAL AGENTS Volume 100 B A REVIEW OF HUMAN CARCINOGENS. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France
53. IARC, 2012b. Improving public health through mycotoxin control. Edito da Pitt JI, Wild CP, Baan RA, Gelderblom WCA, Miller JD, Riley RT, Wu F.
54. Jacome, A.A., Lima, E.M., Kazzi, A.I., Chaves, G.F., Mendonca, D.C., Maciel, M.M., Santos, J.S. 2016. Epstein-Barr virus-positive gastric cancer: A distinct molecular subtype of the disease? *Rev Soc Bras Med Trop.*, 49(2), 150-157. doi: 10.1590/0037-8682-0270-2015.
55. Jahani-Sherafat, S., Azimirad, M., Alebouyeh, M., Ahmadi Amoli H., Hosseini, P., Ghasemian-Safaei, H., Moghim, S., 2019. The rate and importance of *Clostridium difficile* in colorectal cancer patients. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 12(4), 358-363.
56. Jepsen, P., Vilstrup, H., Tarone, R.E., Friis, S., Sørensen, H.T., 2007. Incidence rates of intra- and extrahepatic cholangiocarcinomas in Denmark from 1978 through 2002. *J Natl Cancer Inst.*, 99(11), 895-897. doi: 10.1093/jnci/djk201.
57. Jolobe, O.M.P., 2020. *Fusobacterium necrophorum* Hepatic Abscess and Colorectal Cancer. *Am J Med.*, 133(7),e392.doi:10.1016/j.amjmed.2019.09.032.
58. Kamranvar, S.A., Masucci, M.G., 2011. The Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 promotes telomere dysfunction via induction of oxidative stress. *Leukemia*, 25(6), 1017-1025. doi: 10.1038/leu.2011.35.
59. Kawasaki, M., Ikeda, Y., Ikeda, E., Takahashi, M., Tanaka, D., Nakajima, Y., Arakawa, S., Izum, Y., Miyake, S., 2020. Oral infectious bacteria in dental plaque and saliva as risk factors in patients with esophageal cancer. *Cancer*, 127(4), 512-519. doi: 10.1002/cncr.33316.
60. Kheyre, H., Morais, S., Ferro A., Costa, A.R., Nortono, P., Lunet, N., Peleteiro, B., 2018. The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Int Arch Occup Environ Health.*,91(6), 657-674. doi: 10.1007/s00420-018-1315-6.
61. King, M., Hurley, H., Davidson, K.R., Dempsey, E.C., Barron, M.A., Chan, E.D., Frey, A., 2020. The Link between *Fusobacteria* and Colon Cancer: a Fulminant Example and Review of the Evidence. *Immune Netw.*, 20(4), e30. doi: 10.4110/in.2020.20.e30.
62. Kopacz, Z., Kvac, M., Karpinski, P., Hendrich, A.B., Sasiadek, M.M., Leszczynski, P., Sak, B., McEvoy, J., Kicia, M., 2019. The First Evidence of *Cryptosporidium meleagridis* Infection in a Colon Adenocarcinoma From an Immunocompetent Patient. *Front Cell Infect Microbiol.* 9, 35. doi: 10.3389/fcimb.2019.00035.
63. Koshiol, J., Wozniak, A., Cook, P., Adaniel, C., Acevedo, J., Azócar, L., Hsing, A.W.,

- Roa, J.C., Pasetti, M.F., Miquel, J.F., Levine, M.M., Ferreccio, C., 2016. Salmonella enterica serovar Typhi and gallbladder cancer: a case-control study and meta-analysis. *Cancer Med.*, 5(11), 3310-3235. doi: 10.1002/cam4.915.
64. Kountouras, J., Zavos, C., Giorgakis, N., Tantsi, N., Kotsani, M., 2014. Additional data on Helicobacter pylori and hepatitis C virus infections and lymphoma association. *Eur J Intern Med.*, 25(1), e7-e8. doi: 10.1016/j.ejim.2013.04.005.
  65. Kovachev, S.M., 2020. Cervical cancer and vaginal microbiota changes. *Arch Microbiol.* 202(2):323-327. doi: 10.1007/s00203-019-01747-4.
  66. Kumar, R., Herold, J.L., Schady, D., Davis, J., Kopetz, S., Martinez-Moczygemba, M., Murray, B.E., Han, F., Li, Y., Callaway, E., Chapkin, R.S., Dashwood, W.M., Dashwood, R.H., Berry, T., Mackenzie, C., Xu, Y., 2017. Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus promotes colorectal tumor development. *PLOS Pathog.*, 13(7), e1006440. doi: 10.1371/journal.ppat.1006440.
  67. Kusumoto, T., Asakura, T., Suzukia, S., Okamoria, S., Namkoonga, H., Fujiwarab, H., Yagia, K., Kamata, H., Ishii, M., Betsuyakua, T., Hasegawab, N., 2019. Development of lung cancer in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Respiratory Investig.* 57(2), 157-164. doi: 10.1016/j.resinv.2018.11.004.
  68. Kutikhin, A.G., Yuzhalin, A.E., Brusina, E.B., Briko, N.I., 2012. Role of infectious agents in the emergence of malignant tumors. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.*, 5, 104-14.
  69. Laakkonen, A., Verkasalo, P.K., Nevalainen, A., Kauppinen, T., Kyyrönen, P., Pukkala, E.I., 2008. Moulds, bacteria and cancer among Finns: an occupational cohort study. *Occup Environ Med.* 65(7), 489-93. doi: 10.1136/oem.2007.034017.
  70. Lax, A.J. and Thomas, W., 2002. How bacteria could cause cancer: one step at a time. *Trends Microbiol.*, 10(6), 293-299. doi: 10.1016/s0966-842x(02)02360-0.
  71. Lin, D., Kouzy, R., Abi Jaoude, J., Noticewala, S.S., Medrano, A.Y.D., Klopp, A.H., Taniguchi, C.M., Colbert, L.E., 2020. Microbiome factors in HPV-driven carcinogenesis and cancers. *PLoS Pathog.*, 16(6): e1008524. doi: 10.1371/journal.ppat.1008524.
  72. Lisitsyn, N., Wigler, M., 1993. Cloning the differences between two complex genomes. *Science*, 259(5097), 946-951. doi: 10.1126/science.8438152.
  73. Liu, C-H., Grandi, N., Palanivelu, L., Tramontano, E., Lin, L-T., 2020. Contribution of human retroviruses to disease development - A focus on the HIV- and HERV-cancer relationships and treatment strategies. *Viruses*, 12(8), 852. doi:10.3390/v12080852.
  74. Luckhaupt, S.E., Calvert, G.M., 2008. Deaths due to bloodborne infections and their sequelae among health-care workers. *Am J. Ind Med.*, 51(11), 812-824. doi: 10.1002/ajim.20610.
  75. Lv, P., Zhao, F., Xu, X., Xu, J., Wang, Q., Zhao, Z., 2019. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Can J of Infect Dis Med Microbiol.*, 2019, 9678104. doi: 10.1155/2019/9678104.

76. Maekawa, T., Fukaya, R., Takamatsu, S., Itoyama, S., Fukuoka, T., Yamada, M., Hata, T., Nagaoka, S., Kawamoto, K., Eguchi, H., Murata, K., Kumada, T., Ito, T., Tanemura, M., Fujimoto, K., Tomita, Y., Tobe, T., Kamada, Y., Miyoshi, E., 2018. Possible involvement of Enterococcus infection in the pathogenesis of chronic pancreatitis and cancer. *Biochemical Biophys Res Commun.*, 506(4), 962-969. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.10.169.
77. Mármol, I., Sánchez-de-Diego, C., Pradilla Dieste, A., Cerrada, E., Rodríguez Yoldi, M.J., 2017. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.*, 18(1),197. doi: 10.3390/ijms18010197.
78. Mascarelli, P.E., Iredell, J.R., Maggi, R.G., Weinberg, G., Breitschwerdt, E.B., 2011. Bartonella Species Bacteremia in Two Patients with Epithelioid Hemangioendothelioma. *J Clin Microbiol.*, 49(11), 4006-4012. doi: 10.1128/JCM.05527-11.
79. Mohd Bakri, M., Mohd Hussaini, H., Holmes, A.R., Cannon, R.D., Rich, A.M., 2010. Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Microbiol.*, 21;2. doi: 10.3402/jom.v2i0.5780 .
80. Mughini-Gras, L., Schaapveld, M., Kramers, J., Mooij, S., Neefjes-Borst, E.A., van Pelt, W., Neefjes, J., 2018. Increased colon cancer risk after severe Salmonella infection. *PLoS One.*, 13(1), e0189721. doi: 10.1371/journal.pone.0189721.
81. Mui, U.N., Haley, C.T., Tyring, S.K., 2017. Viral Oncology: Molecular Biology and Pathogenesis. *J Clin Med.*, 6(12), 111. doi: 10.3390/jcm6120111.
82. Nakamura, Y., Okada, Y., Endo, C., Aikawa, H., Sakurada, A., Sato, M., Kondo, T., 2003. Endobronchial carcinoid tumor combined with pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection: report of two cases. *Lung Cancer*, 39(2), 227-229. doi: 10.1016/s0169-5002(02)00450-6.
83. Oh, J-K., Weiderpass, E., 2014. Infection and Cancer: global distribution and burden of diseases. *Ann Glob Health*, 80(5), 384-392. doi: 10.1016/j.aogh.2014.09.013.
84. Ott, J.J., Stevens, G.A., Groeger, J., Wiersma, S.T., 2012. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine*, 30(12),2212-2219. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.12.116.
85. Pacelli, S., Torti, E., Merendino, N., 2016. Il microbiota umano: funzioni biologiche e interrelazioni con lo stile di vita e alimentare. *La Rivista di Scienza dell'Alimentazione*, 1, 25-39.
86. Pagano, J.S., Blaser, M., Buendia, M.-A., Damania, B., Khalili, K., Raab-Traub, N., Roizmang, B., 2004. Infectious agents and cancer: criteria for a causal relation. *SeminCancerBiol.*,14(6),453-471. doi:10.1016/j.sem cancer.2004. 06.009.
87. Pak, J.H., Kim, D.W., Moon, J.H., Nam, J.H., Kim, J.H., Ju, J.W., Kim, T-S., Seo, S-B., 2009. Differential gene expression profiling in human cholangiocarcinoma cells treated with Clonorchis sinensis excretory-secretory products. *Parasitol Res.*, 104(5),1035-1046. doi: 10.1007/s00436-008-1286-8.
88. Papastergiou, V., Lombardi, R., MacDonald, T., Tsochatzis, E.A., 2015. Global epi-



- demology of Hepatitis B Virus (HBV) infection. *Curr Hepatology Rep.*, 14, 171-178. doi:10.1007/s11901-015-0269-3.
89. Papatpremsiri, A., Smout, M.J., Loukas, A., Brindley, P.J., Sripa, B., Laha, T., 2015. Suppression of *Ov-grn-1* encoding granulin of *Opisthorchis viverrini* inhibits proliferation of biliary epithelial cells. *Exp Parasitol.*, 148, 17-23. doi: 10.1016/j.exppara.2014.11.004.
  90. Pedersen, M.B., Zhao, Y., Arendrup, M.C., Bendix, K., Bojsen-Møller, M., D'Amore, F., 2011. Co-existence of cerebral infection with *Rhinocylindium mackenziei* and primary central nervous system lymphoma in a HIV-negative patient. *APMIS* 119(3), 221-223. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02713.x.
  91. Pellicano, R., Ménard, A., Rizzetto, M., Mégraud, F., 2008. Helicobacter species and liver diseases: association or causation? *Lancet Infect Dis.*, 8(4), 254-260 doi: 10.1016/S1473-3099(08)70066-5.
  92. Pierce, E.S., 2018. Could *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis cause Crohn's disease, ulcerative colitis...and colorectal cancer? *Infect Agent Cancer* 13:1. doi: 10.1186/s13027-017-0172-3.
  93. Plottel, C.S., Blaser, M.J., 2011. Microbiome and Malignancy. *Cell Host Microbe*, 10(4), 324-335. doi:10.1016/j.chom.2011.10.003.
  94. Plummer, M., de Martel, C., Vignant, J., Ferlay, J., Bray, F., Franceschi, S., 2016. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*, 4 (9), e609-616. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30143-7.
  95. Prado, J.C.M, Monezi, T.A., Amorim, A.T., Lino, V., Paladino, A., Boccardo, E., 2018. Human polyomaviruses and cancer: an overview. *Clinics*, 73(1), e558s. doi: 10.6061/clinics/2018/e558s.
  96. Prueksapanich, P., Piyachaturawat, P., Aumpansub, P., Ridditid, W., Chaiteerakij, R., Rerknimitr, R., 2018. Liver Fluke-Associated Biliary Tract Cancer. *Gut Liver*, 12(3), 236-245. doi: 10.5009/gnl17102.
  97. Puro, V., De Carli, G., Segata, A., Piccini, G., Argentero, P.A., Signorini, L., Daglio, M., Penna, C., Marchegiano, P., Miniero, M., Cinti, G., Tavanti, L., Maggiore, A., Sossai, D., Micheloni, G., Ippolito, G. Gruppo di Studio Italiano Rischio Occupazionale da HIV, 2010. Aggiornamenti in tema di epidemiologia delle malattie infettive occupazionali trasmesse per via ematica [Update on the subject of epidemiology of blood-transmitted occupational infections]. *G Ital Med Lav Ergon.*, 32(3), 235-239.
  98. Radisavljevic, Z., 2019. Lysosome activates AKT inducing cancer and metastasis. *J Cell Biochem*, 120(8), 12123-12127. doi: 10.1002/jcb.28752.
  99. Ramirez-Garcia, A., Arteta, B., Abad-Diaz-de-Cerio, A., Pellon, A., Antoran, A, Marquez, J., Rementeria, A., Hermando, F.L., 2013. *Candida albicans* increases tumor cell adhesion to endothelial cells in vitro: intraspecific differences and importance of the mannose receptor. *PLoS One*, 8(1) e53584. doi: 10.1371/journal.pone.0053584.
  100. Rioux, M., Garland, A., Webster, D., Reardon, E., 2013. HPV positive tonsillar can-

- cer in two laser surgeons: case reports. *J Otolaryngol Head Neck Surg.*, 18, 42(1), 54. doi: 10.1186/1916-0216-42-54.
101. Rojas, O.C., Gonzalez, G.M., Moreno-Treviño, M., Salas-Analis, J., 2015. Chromoblastomycosis by *Cladophialophora carrionii* associated with squamous cell carcinoma and review of published reports. *Mycopathologia* 179 (1-2), 153-157. doi: 10.1007/s11046-014-9824-7.
  102. Rous, P., 1911. A sarcoma of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. *J Exp Med.*, 13(4), 397-411. doi: 10.1084/jem.13.4.397.
  103. Rushing, B.R., Selim, M.I., 2019. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem Toxicol.*, 124, 81-100. doi: 10.1016/j.fct.2018.11.047.
  104. Saebø, A., Elgjo, K., Lassen, J., 1993. Could development of malignant mesothelioma be induced by *Yersinia enterocolitica* infection? *Med Hypotheses*, 40(5):275-277. doi: 10.1016/0306-9877(93)90005-b.
  105. Schinzari, V., Barnaba, V., Piconese, S., 2015. Chronic hepatitis B virus and hepatitis C virus infections and cancer: Synergy between viral and host factors. *Clin Microbiol Infect.*, 21(11), 969-974. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.026.
  106. Schwartz, C., Katz, D.A., Larson, M., Licciardi, N., Kallick, C., Kuzel, T.M., 2018. The relationship between ehrlichiosis and the development of hematologic malignancies. *Med Hypotheses*, 121, 57-59. doi: 10.1016/j.mehy.2018.09.026.
  107. Segura-López, F.K., Güitrón-Cantú, A., Torres, J., 2015. Association between *Helicobacter* spp. infections and hepatobiliary malignancies: A review. *World J Gastroenterol.*, 7; 21(5), 1414-1423. doi: 10.3748/wjg.v21.i5.1414.
  108. Selim, M.I., Juchems, A.M., Popendorf, W., 1998 Assessing airborne aflatoxin B1 during on-farm grain handling activities. *Am Ind Hyg Assoc J.* 59(4), 252-256. doi: 10.1080/15428119891010514.
  109. Schierhout, G., McGregor, S., Gessain, A., Einsiedel, L., Martinello, M., Kaldor, J., 2020. Association between HTLV-1 infection and adverse health outcomes: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lancet Infect Dis.*, 20(1): 133-143. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30402-5.
  110. Shinozaki-Ushiku, A., Kunita, A., Fukayama, M., 2015. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review) *Int J Oncol.*, 46(4), 1421-1434. doi: 10.3892/ijo.2015.2856.
  111. Sigel, K., Makinson, A., Thaler, J., 2017. Lung cancer in persons with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*, 12(1), 31-38. doi: 10.1097/COH.0000000000000326.
  112. Siva, R., Birring, S.S., Berry, M., Rowbottom, A., Pavord, I.D., 2013. Peptic ulceration, *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*, 18(4), 728-731. doi: 10.1111/resp.12075.
  113. Sorenson, W.G., Jones, W., Simpson, J., Davidson, J.I., 1984. Aflatoxin in respirable airborne peanut dust. *J Toxicol Environ Health*, 14(4), 525-533. doi: 10.1080/15287398409530603.
  114. Sriipa, B., Thinkhamrop, B., Mairiang, E., Laha, T., Kaewkes, S., Sithithaworn, P.,

- Periago, M.V., Bhudhisawasdi, V., Yonglitthipagon, P., Mulvenna, J., Brindley, P., Loukas, A., Bethony, J.M., 2012. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini*. *PLoS Negl Trop Dis*, 6(5), e1654. doi: 10.1371/journal.pntd.0001654.
115. Sripa, B., Deenonpoe, R., Brindley, P.J., 2017. Co-infections with liver fluke and *Helicobacter* species: a paradigm change in pathogenesis of opisthorchiasis and cholangiocarcinoma? *Parasitol Int*, 66(4), 383-389. doi: 10.1016/j.parint.2016.11.016.
  116. Suttiprapa, S., Matchimakul, P., Loukas, A., Laha, T., Wongkham, S., Kaewkes, S., Brindley, P., Sripa, B., 2012. Molecular expression and enzymatic characterization of thioredoxin from the carcinogenic human liver fluke *Opisthorchis viverrini*. *Parasitol Int*. 2012, 61(1), 101-106. doi: 10.1016/j.parint.2011.06.018.
  117. Tagaya, Y., Gallo, R.C., 2017. The exceptional oncogenicity of HTLV-1. *Front Microbiol*. 8:1425. doi: 10.3389/fmicb.2017.01425
  118. Tamura, A., Hebisawa, A., Kusaka, K., Hirose, T., Suzuki, J., Yamane, A., Nagai, H., Fukami, T., Ohta, K., Takahashi, F., 2016. Relationship Between Lung Cancer and *Mycobacterium Avium* Complex Isolated Using Bronchoscopy. *Open Respir Med J*, 10, 20-28. doi: 10.2174/1874306401610010020.
  119. Teshima, R., 2020, in *Methods in Molecular Biology 2119: DNA Electrophoresis. Methods and Protocols*, Chapter 10, pp. 111-122, ed. Katsuhiko Hanada. doi: 10.1007/978-1-0716-0323-9\_10.
  120. Teshima, R., Hanada, K., Akada, J., Kawano, K., Yamaoka, Y., 2018. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection causes DNA double-strand breaks in host cells. *Genes Cells*, 23(4), 264-273. doi: 10.1111/gtc.12570.
  121. Thorley-Lawson, D., Deitsch, K.W., Duca, K.A., Torgbor, C., 2016. The Link between *Plasmodium falciparum* Malaria and Endemic Burkitt's Lymphoma — New Insight into a 50-Year-Old Enigma. *PLoS Pathog.*, 12(1): e1005331. doi:10.1371/journal.ppat.1005331.
  122. Tian, Y., Hao, T., Cao, B., Zhang, W., Ma, Y., Lin, Q., Li, X., 2015. Clinical End-Points Associated with *Mycobacterium tuberculosis* and Lung Cancer: Implications into Host-Pathogen Interaction and Coevolution. *BioMed Res Int.*, 2015:827829. doi: 10.1155/2015/827829.
  123. Tsang, S.H., Peisch, S.F., Rowan, B., Markt S.C., Gonzalez-Feliciano, A.G., Sutcliffe, S., Platz, E.A., Mucci, L.A., Ebot, E.M., 2019. Association between *Trichomonas vaginalis* and prostate cancer mortality. *Int J Cancer*, 144 (10): 2377-2380. doi:10.1002/ijc.31885.
  124. Tubino, P.V.A., de Queiroz Sarmiento, B.J., Modesto dos Santos, V., Ribeiro Borges, E., Correia da Silva, L.E., de Souza Lima, R., 2012. Synchronous oral paracoccidiodomycosis and esophageal carcinoma. *Mycopathologia*, 174 (2), 157-161. doi: 10.1007/s11046-012-9527-x.
  125. Tuffour, I., Ayi, I., Gwira, T.M., Dumashie, E., Ashong, Y., Appiah-Opong, R., 2018.

- Schistosoma Egg Antigen Induces Oncogenic Alterations in Human Prostate Cells. *Anal Cell Pathol.*, 2018, 4675380 doi: 10.1155/2018/4675380.
126. Turhan, N., Esendagli, G., Okkayar, O., Tunali, G., Sokmensuer, C., Abbasoglu O., 2015. Co-existence of Echinococcus granulosus infection and cancer metastasis in the liver correlates with reduced Th1 immune responses. *Parasite Immunol.* 37 (1): 16-22. doi:10.1111/pim12152.
  127. Tyson, G.L., El-Serag, H.B., 2011. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 54(1),173-184. doi: 10.1002/hep.24351.
  128. Vale, N., Gouveia, M.J., Rinaldi, G., Santos, J., Santos, L.L., Brindley, P.J., Correia da Costa, J.M., 2017. The role of estradiol metabolism in urogenital schistosomiasis-induced bladder cancer. *Tumour Biol.*, 39(3),1010428317692247. doi: 10.1177/1010428317692247.
  129. Vigliar, E., Cipullo, C., Todaro, P., Giuffrè, G., Pepe, S., 2012. Fine needle cytology, infectious diseases and non-Hodgkin lymphoma. *Infez Med*, 20(3), 39-42.
  130. Viljoen, K.S., Dakshinamurthy, A., Goldberg, P., Blackburn, J.M., 2015. Quantitative Profiling of Colorectal Cancer-Associated Bacteria Reveals Associations between Fusobacterium spp., Enterotoxigenic Bacteroides fragilis (ETBF) and Clinicopathological Features of Colorectal Cancer. *PLoS One*, 10(3):e0119462. doi: 10.1371/journal.pone.0119462.
  131. Wakeman, B.S., Izumiya, Y., Speck, S.H., 2017. Identification of novel Kaposi's Sarcoma-associated Herpesvirus Orf 50 transcripts: discovery of new RNA isoforms with variable transactivation potential. *J Virol.*, 91(1), e01434-16. doi: 10.1128/JVI.01434-16.
  132. Wang, C., Ross, W.T., Mysorekar, I.U., 2017. Urothelial generation and regeneration in development, injury, and cancer. *Dev Dyn.*, 246, 336-343. doi: 10.1002/dvdy.24487.
  133. White, M.K., Pagano, J.S., Khalili, K., 2014. Viruses and human cancers: a long road of discovery of molecular paradigms. *Clin Microbiol Rev* 27 (3): 463-481. doi: 10.1128/CMR.00124-13.
  134. White, D.L., Oluyomi, A., Royse, K., Dong, Y., Nguyen, H., Chang, E., Richardson, P., Jiao, L., Garcia, J.M., Kramer, J.R., Thrift, A.P., Chiao E., 2019. Incidence of AIDS related Kaposi Sarcoma in all 50 United States from 2000 to 2014. *J. Acquir Immune Defic Syndr.* 81(4), 387-394. doi: 10.1097/QAI.0000000000002050.
  135. Xiao, L., Zhang, Q., Peng, Y., Wang, D., Liu, Y., 2020. The effect of periodontal bacteria infection on incidence and prognosis of cancer. *Medicine*, 99(15), e19698, doi: 10.1097/MD.00000000000019698.
  136. Xiaolei, C., Taot, H., Zongli S., Hongying, Y., 2014. The role of Ureaplasma urealyticum infection in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.*, 35(5),571-575.
  137. Yarchoan, R., Uldrick, T.S., 2018. HIV-Associated Cancers and Related Diseases. *N Engl J Med.*, 378(11), 1029-1041. doi: 10.1056/NEJMra1615896.
  138. Yoshino, Y., Kitazawa, T., Ikeda, M., Tatsuno, K., Yanagimoto, S., Okugawa, S., Ota,

- Y., Yotsuyanagi, H., 2012. Clinical features of *Bacteroides* bacteremia and their association with colorectal carcinoma. *Infection*, 40(1), 63-67. doi: 10.1007/s15010-011-0159-8.
139. Zheng, S., Zhu, Y., Zhao, Z., Wu, Z., Okanurak, K., Lv, Z., 2017. Liver fluke infection and cholangiocarcinoma: a review. *Parasitol Res.*, 116(1):11-19. doi: 10.1007/s00436-016-5276-y.
140. Zhou, D., Wang, J.D., Weng, M.Z., Zhang, Y., Wang, X.F., Gong, W., Quan, Z.W., 2013. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis. *European J Gastroenterol Hepatol.*, 25 (4), 447-454. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362.
141. Zur Hausen, H., 2009. The search for infectious causes of human cancers: where and why. *Virology*, 392(1), 1-10. doi: 10.1016/j.virol.2009.06.001.

## Normativa di riferimento

DECRETO LEGISLATIVO 9 aprile 2008, n. 81 Testo Unico sulla salute e sicurezza sul lavoro (Attuazione dell'articolo 1 della Legge 3 agosto 2007, n. 123 in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro) Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30 aprile 2008 - Suppl. Ordinario n. 108 (Decreto integrativo e correttivo: Gazzetta Ufficiale n. 180 del 05 agosto 2009 - Suppl. Ordinario n. 142/L).

DECRETO MINISTERO DEL LAVORO E DELLA PREVIDENZA SOCIALE 14.01.2008 (Elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti dell'articolo 139 del testo unico approvato con decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124, e successive modificazioni e integrazioni) (GU Serie Generale n.70 del 22-03-2008 - Suppl. Ordinario n. 68).

DECRETO MINISTERO DEL LAVORO E DELLA PREVIDENZA SOCIALE 10.06.2014 (Approvazione dell'aggiornamento dell'elenco delle malattie per le quali è obbligatoria la denuncia ai sensi e per gli effetti dell'articolo 139 del testo unico approvato con decreto del Presidente della Repubblica 30 giugno 1965, n. 1124, e successive modificazioni e integrazioni) (GU Serie Generale n.212 del 12-09-2014).

DIRETTIVA (UE) 2019/1833 DELLA COMMISSIONE del 24 ottobre 2019 che modifica gli allegati I, III, V e VI della direttiva 2000/54/CE del Parlamento europeo e del Consiglio per quanto riguarda gli adattamenti di ordine strettamente tecnico (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 279/54 del 31.10.2019).

DIRETTIVA 2000/54/CE DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 18 settembre 2000 relativa alla protezione dei lavoratori contro i rischi derivanti da un'esposizione ad agenti biologici durante il lavoro (settima direttiva particolare ai sensi dell'articolo 16, paragrafo 1, della direttiva 89/391/CEE) (Gazzetta ufficiale delle Comunità europee L 262/21 del 17.10.2000).









