

Patologia generale & Fisiopatologia generale

Testo fondato da
G.M. PONTIERI

VI Edizione a cura di
F. MAINIERO – R. MISASI – M. SORICE

I-II Edizione a cura di G.M. PONTIERI
III-V Edizione a cura di G.M. PONTIERI, M.A. RUSSO, L. FRATI

COAUTORI:

E. Albano, P. Allavena, A. Arcangeli, A. Bernelli-Zazzera, G. Cairo, L. Caponi, M. Capri, R. Cazzoli, E. Colombo, F. Curcio, V. De Dominicis, R. De Maria, E. Dejana, G.I. Dellino, M.A. Desiderio, P.P. Di Fiore, A. Faggioni, F. Fazioli, E. Ferretti, P. Formisano, C. Franceschi, L. Frati, T. Garofalo, F. Grignani, M. Locati, W. Malorni, A. Mantovani, A. Messina, S. Minucci, A. Modesti, E. Ortona, A. Paolicchi, M. Parola, R.M. Pascale, M. Pavani, P.G. Pelicci, A. Perra, G.M. Pontieri, A. Porcellini, T. Pozzan, M. Presta, A.D. Procopio, A. Pugnalone, G. Ragona, S. Recalcati, M.R. Rippono, C. Ronchini, M. Rusnati, M.A. Russo, S. Salvioli, M. Sandri, A. Santoni, I. Screpanti, S. Sozzani, G. Stassi

TOMO I

PICCIN

OPERA COPERTA DAL DIRITTO D'AUTORE – TUTTI I DIRITTI SONO RISERVATI.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'editore e dell'autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

AVVERTENZA

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, l'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno dovesse venire arrecato a persone o beni per negligenza o altro, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti in questo libro. L'Editore raccomanda soprattutto la verifica autonoma delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali, attenendosi alle istruzioni per l'uso e controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi.

ISBN 978-88-299-2963-4

Stampato in Italia

Autori

EMANUELE ALBANO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi del Piemonte Orientale

PAOLA ALLAVENA

Dipartimento di Immunologia
e Infiammazione
Istituto Clinico Humanitas
Rozzano (Milano)

ANNAROSA ARCANGELI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica
Università degli Studi di Firenze

ALDO BERNELLI-ZAZZERA

Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Università degli Studi di Milano

GAETANO CAIRO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute
Università degli Studi di Milano

LAURA CAPONI

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle
Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Università di Pisa

MIRIAM CAPRI

Ricercatore e Docente
Dipartimento di Medicina Specialistica,
Diagnostica e Sperimentale
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

RICCARDO CAZZOLI

Dipartimento di Oncologia Sperimentale
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

EMANUELA COLOMBO

Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Oncologia Sperimentale
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

FRANCESCO CURCIO

Professore Ordinario di Patologia Clinica
Dipartimento di Area Medica
Università degli Studi di Udine

VIRGINIA DE DOMINICIS

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

RUGGERO DE MARIA

Professore Ordinario di Patologia Generale
Istituto di Patologia Generale
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

ELISABETTA DEJANA

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare, Milano

GAETANO IVAN DELLINO

Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Oncologia Sperimentale
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

MARIA ALFONSINA DESIDERIO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute
Università degli Studi di Milano

PIER PAOLO DI FIORE

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

ALBERTO FAGGIONI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

FRANCESCA FAZIOLI

Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

ELISABETTA FERRETTI

Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

PIETRO FORMISANO

Professore Ordinario di Patologia Clinica
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

CLAUDIO FRANCESCHI

Professore Emerito
Dipartimento di Medicina Specialistica,
Diagnostica e Sperimentale
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

LUIGI FRATI

Professore Emerito di Patologia Generale -
Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

TINA GAROFALO

Professore Associato di Scienze Tecniche
di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

FRANCESCO GRIGNANI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina
Università degli Studi di Perugia

MASSIMO LOCATI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Biotecnologie Mediche
e Medicina Traslazionale
Università degli Studi di Milano

FABRIZIO MAINIERO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

WALTER MALORNI

Direttore Centro di Riferimento per la
Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità, Roma

ALBERTO MANTOVANI

Direttore Scientifico Istituto Clinico Humanitas
e Professore Ordinario di Patologia Generale
Humanitas University, Rozzano (Milano)

ANGELO MESSINA

Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Università degli Studi di Catania
Già Presidente dell’Accademia Gioenia
delle Scienze di Catania

SAVERIO MINUCCI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Bioscienze
Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Oncologia Sperimentale
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

ROBERTA MISASI

Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

ANDREA MODESTI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Cliniche
e Medicina Traslazionale
Università degli Studi di Roma “Tor Vergata”

ELENA ORTONA

Primo Ricercatore
Centro di Riferimento per la Medicina di Genere
Istituto Superiore di Sanità, Roma

ALDO PAOLICCHI

Professore Ordinario di Patologia Clinica
Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle
Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia
Università di Pisa

MAURIZIO PAROLA

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche
Università degli Studi di Torino

ROSA M. PASCALE

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Mediche,
Chirurgiche e Sperimentali
Università degli Studi di Sassari

MARIANNA PAVANI

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

PIER GIUSEPPE PELICCI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia
Università degli Studi di Milano
Dipartimento di Oncologia Sperimentale
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

ANDREA PERRA

Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Cagliari

GIUSEPPE MARIO PONTIERI

Professore Emerito
Sapienza Università di Roma

ANTONIO PORCELLINI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Biologia
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

TULLIO POZZAN

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Padova

MARCO PRESTA

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
e Traslazionale
Università degli Studi di Brescia

ANTONIO D. PROCOPIO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona
ed INRCA-IRCCS, Ancona

ARMANDA PUGNALONI

Professore Associato di Scienze Tecniche
di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

GIUSEPPE RAGONA

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

STEFANIA RECALCATI

Professore Associato di Scienze Tecniche
Mediche Applicate
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute
Università degli Studi di Milano

MARIA RITA RIPPO

Professore Associato di Scienze Tecniche
di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari
Università Politecnica delle Marche, Ancona

CHIARA RONCHINI

Genomica Clinica
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

MARCO RUSNATI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
e Traslazionale
Università degli Studi di Brescia

MATTEO ANTONIO RUSSO

Già Professore Ordinario di Fisiopatologia Generale
Sapienza Università di Roma
Direttore Ricerca Preclinica
IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

STEFANO SALVIOLI

Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Specialistica,
Diagnostica e Sperimentale
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

MARCO SANDRI

Professore Ordinario di Patologia Clinica
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Padova

ANGELA SANTONI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

ISABELLA SCREPANTI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
Sapienza Università di Roma

MAURIZIO SORICE

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Sperimentale
Sapienza Università di Roma

SILVANO SOZZANI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
e Traslazionale
Università degli Studi di Brescia

GIORGIO STASSI

Professore Ordinario di Scienze Tecniche
di Medicina di Laboratorio
Dipartimento di Discipline Chirurgiche,
Oncologiche e Stomatologiche
Università degli Studi di Palermo

La Patologia e la Fisiopatologia Generale si occupano di studiare i meccanismi patogenetici che sono causa di malattie ed i meccanismi molecolari che sono alla base di ogni patologia d'organo e di ogni patologia sistemica. Trasmettere queste conoscenze è stato fin dalla prima edizione l'obiettivo del manuale di Patologia Generale e Fisiopatologia Generale, che viene ora proseguito dai Professori Mainiero, Misasi e Sorice della Scuola Romana di Patologia. Essi, pertanto, hanno elaborato la sesta edizione del manuale, ampliandolo con le nuove conoscenze in genetica, epigenetica, biologia cellulare e molecolare, fisiologia cellulare, immunologia e patologia molecolare e coinvolgendo numerosi ed autorevoli patologi italiani per trasmettere agli studenti i progressi della scienza in questo campo.

Angela Santoni

Indice generale

TOMO PRIMO

Capitolo 1 - Introduzione allo studio della patologia generale

G.M. Pontieri

1.1	Origine ed evoluzione della patologia generale	1
1.2	Le attuali problematiche della patologia generale	5
1.3	Definizione dello stato di salute	6
1.4	Condizioni patologiche	9
1.5	Il concetto di eziologia	9
1.6	Il concetto di patogenesi	10
1.7	La malattia	11

Bibliografia essenziale	12
-------------------------	----

Capitolo 2 - Patologia ambientale

M. Sorice

2.1	Introduzione	13
2.2	Patologie da riduzione e da aumento della pressione atmosferica	13
2.2.1	Iperbaropatie	14
2.2.2	Iperbaropatie	15
	<i>La malattia da decompressione (MDD)</i>	17
	<i>Tossicità dell'azoto durante l'immersione</i>	18
	<i>Tossicità dell'ossigeno durante l'immersione</i>	19
	<i>Tossicità dell'anidride carbonica durante l'immersione</i>	19
2.3	Patologie da accelerazione gravitazionale	20
2.3.1	Stress da accelerazione positiva	21
2.3.2	Stress da accelerazione negativa	21
2.3.3	Stress da accelerazione radiale	22
2.3.4	Stress da accelerazione trasversa	22
2.3.5	Come ci si difende dalle accelerazioni gravitazionali	22
2.4	Principali problematiche fisiopatologiche connesse col volo spaziale	22
2.4.1	Resistenza degli astronauti alle forze gravitazionali	22
2.4.2	Sopravvivenza degli astronauti in assenza di atmosfera terrestre	23
2.4.3	Effetti dell'assenza di gravità	23
2.5	Cinetosi o cinetopatie	23
2.6	Variazioni della temperatura ambientale quali causa di malattia	24
2.6.1	Patologie da elevata temperatura ambientale	24
	<i>Colpo di sole o insolazione</i>	24

	<i>Colpo di calore tropicale e colpo di calore comune</i>	24
2.6.2	Patologie da bassa temperatura ambientale	25
	<i>Congelamento</i>	25
	<i>Assideramento</i>	25

2.7	Azione locale del trasferimento di energia termica	26
-----	--	----

Bibliografia essenziale	27
-------------------------	----

Capitolo 3 - Agenti fisici e chimici quali causa di malattia

M. Sorice

3.1	Patologie da assorbimento da radiazioni	29
3.1.1	Radioattività di base	30
3.1.2	Azione patogena ed effetti delle radiazioni non ionizzanti	31
3.1.3	Azione patogena delle radiazioni ionizzanti	33
	<i>Effetti delle radiazioni ionizzanti</i>	34
	<i>Patologie conseguenti allo scoppio di bombe atomiche o ad incidenti nei reattori nucleari</i>	35
	<i>Il fallout radioattivo</i>	36
3.2	Campi elettromagnetici	36
3.2.1	Onde elettromagnetiche	36
3.2.2	Elettrosmog	36
3.2.3	Campi elettromagnetici e patologie	37
3.3	Patologie da trasferimento di energia elettrica	38
3.3.1	La folgorazione	41
3.4	Patologie da trasferimento di energia termica	41
3.5	Patologie da trasferimento di energia meccanica	42
3.6	Agenti chimici come causa di danno	42
3.7	Il danno diffuso da agenti chimici	43
3.8	Il danno selettivo da agenti chimici	44
3.9	L'inquinamento ambientale	46
	<i>Tossicità del piombo</i>	46
	<i>Tossicità del mercurio</i>	47
	<i>Tossicità del cadmio</i>	47
	<i>Tossicità dei pesticidi</i>	48
3.10	Gli xenobiotici e le biotrasformazioni	48
3.10.1	Reazioni di fase I	49
3.10.2	Reazioni di fase II	49
3.10.3	Reazioni di fase III	52
3.11	I radicali liberi	52
3.11.1	Formazione dei radicali liberi	53

3.11.2	Specie reattive derivate dall'ossigeno (ROS o ROI)	54		<i>Fattori di virulenza e risposta immunitaria</i>	80
3.11.3	Specie reattive derivate dall'azoto (RNS)	54		<i>Ruolo del sistema maggiore di istocompatibilità</i>	81
3.11.4	Meccanismi di difesa contro i radicali liberi	55		<i>Le cellule NK nelle infezioni virali: meccanismi di resistenza e evasione</i>	81
3.11.5	I danni molecolari prodotti dai radicali liberi	56		<i>Strategie virali adottate per contrastare o rivolgere a proprio vantaggio l'azione delle citochine</i>	82
3.11.6	Malattie correlate alla formazione di radicali liberi	57		<i>La suscettibilità dell'ospite alle infezioni</i>	82
	<i>Invecchiamento</i>	57		4.2.2 <i>Le infezioni acute e il danno da virus</i>	83
	<i>Tumori</i>	58		<i>Tipi di infezione</i>	83
	<i>Aterosclerosi</i>	58		<i>Effetto citopatico e morte della cellula</i>	84
	<i>Malattie neurodegenerative</i>	58		<i>Interferenza con le sintesi macromolecolari</i>	84
	<i>Diabete mellito</i>	59		<i>Il tropismo virale e il recettore per il virus</i>	85
	<i>Malattie con esiti fibrotici</i>	59		<i>La via di penetrazione nell'ospite</i>	85
	<i>Lesioni da riperfusione dopo ischemia</i>	60		<i>Età dell'ospite</i>	86
	Bibliografia essenziale	60		<i>Diffusione dei virus nell'organismo</i>	86
	Capitolo 4 - Patologia infettiva	61		4.2.3 <i>Le infezioni persistenti</i>	87
	<i>G. Ragona</i>			<i>Tipi di infezione</i>	87
4.1	Patologia generale delle infezioni microbiche	61		<i>Caratteristiche delle infezioni persistenti</i>	87
4.1.1	L'interazione dei germi con l'ospite	61		<i>Infezioni persistenti di tipo latente e produttivo</i>	88
	<i>Contagio, infezione, malattia</i>	61		<i>I virus lenti</i>	88
	<i>Commensalismo, mutualismo, parassitismo</i>	61		4.2.3 <i>Immunopatologia delle infezioni virali</i>	89
	<i>Competitività microbica</i>	62		<i>Il caso della infezione da virus della coriomeningite linfocitaria</i>	89
	<i>I parassiti intracellulari</i>	62		<i>Autoimmunità indotta da virus</i>	90
	<i>L'interazione germe-ospite si evolve</i>	62		<i>Effetti immunosoppressivi delle infezioni</i>	90
4.1.2	Patogenicità e virulenza	63		<i>Induzione della tolleranza</i>	91
	<i>Definizioni e concetti</i>	63		<i>Molecole virali ad azione immunosoppressiva</i>	91
	<i>Una prospettiva genomica della patogenesi microbica</i>	63		4.2.4 <i>Le infezioni endogene: ultima frontiera della ricerca</i>	91
4.1.3	I fattori di virulenza	65		<i>Le infezioni endogene</i>	91
	<i>L'invasività</i>	65		<i>Sequenze HERV e diabete di tipo I</i>	93
	<i>Invasività e colonizzazione</i>	66		<i>Sequenze HERV e lupus eritematoso sistemico</i>	94
	<i>Le invasine e la proliferazione intracellulare</i>	66		Bibliografia essenziale	94
	<i>La trasmissione inter-microbica dei fattori di virulenza</i>	67		Capitolo 5 - Patologia congenita ed ereditaria	97
	<i>Regolazione dei fattori di virulenza</i>	67		<i>F. Grignani</i>	
4.1.4	Esotossine ed endotossine	67		5.1 <i>Definizioni e impatto nella patologia umana</i>	97
	<i>Esotossine</i>	67		5.2 <i>Tipologia e manifestazioni</i>	97
	<i>Meccanismi di azione</i>	69		<i>Tipologia</i>	97
	<i>Le endotossine</i>	70		<i>Manifestazioni</i>	97
4.1.5	Meccanismi di patogenicità	70		5.3 <i>Malattie ereditarie monogeniche</i>	98
	<i>I batteri patogeni manipolano le funzioni della cellula ospite</i>	70		5.3.1 <i>Tipologia molecolare del difetto</i>	98
	<i>Le vie di trasmissione del segnale</i>	71		5.3.2 <i>Modalità di eredità mendeliana</i>	98
	<i>Ruolo del citoscheletro e della membrana plasmatica</i>	71		<i>L'eredità autosomica dominante</i>	98
	<i>Il traffico vescicolare</i>	73		<i>L'eredità autosomica recessiva</i>	99
4.1.6	Le barriere naturali e i meccanismi di difesa dell'ospite	73		<i>L'eredità recessiva legata al cromosoma X</i>	99
	<i>Concetti di base</i>	73		<i>Meccanismi rari di trasmissione legati ai cromosomi sessuali</i>	100
	<i>I recettori Toll-like</i>	74		5.3.3 <i>Alcuni modelli patogenetici nelle malattie ad eredità mendeliana</i>	100
	<i>La evasione della risposta difensiva dell'ospite</i>	75		<i>Patologia da alterazioni delle strutture di membrana e del citoscheletro</i>	100
4.1.7	La frontiera della metagenomica	76		<i>Patologie ereditarie da alterazioni di regolatori omeostatici</i>	104
	<i>Introduzione</i>	76		<i>Patologie ereditarie da alterazione della segnalazione proliferativa</i>	106
	<i>Metagenomica microbica e malattie</i>	78			
4.2	Patologia generale delle infezioni virali	79			
4.2.1	Patogenicità e virulenza	79			
	<i>Introduzione e concetti</i>	79			

<i>Eterogeneità genetica nelle patologie ad eredità mendeliana</i>	107	6.4.4	Conseguenze funzionali delle alterazioni delle proteine:	
<i>Malattie ereditarie come forme rare di malattie sporadiche</i>	108		patogenesi molecolare delle malattie	153
5.3.4 Patologie ad eredità non mendeliana	111		<i>Effetti legati alle specifiche funzioni della proteina</i>	153
<i>Malattie da espansione di sequenze ripetute</i>	111		<i>Effetti legati all'accumulo della proteina alterata</i>	153
<i>Patologie ad eredità mitocondriale</i>	114		<i>Danni legati alla tossicità della molecola alterata</i>	155
5.4 Eredità multifattoriale e poligenica	115	6.5	Patologia molecolare speciale delle proteine: dalla molecola al sintomo	155
5.4.1 Caratteri a variabilità continua	115	6.5.1	Patologia molecolare dell'emoglobina	155
5.4.2 Patologie multifattoriali malformative	115		<i>Anemia falciforme e altre mutazioni dell'emoglobina</i>	156
5.4.3 La componente genetica delle patologie multifattoriali	116		<i>Talassemie e alterazioni della sintesi dell'emoglobina</i>	158
5.5 Patologia cromosomica congenita	117	6.5.2	Patologia molecolare dei recettori e altre proteine coinvolte nelle sequenze di segnali tra le cellule	158
5.5.1 Cause, meccanismi e conseguenze generali	117		<i>Patologia dei recettori con perdita di funzione</i>	159
5.5.2 Anomalie numeriche dei cromosomi umani	119		<i>Patologia dei recettori con guadagno di funzione</i>	163
<i>Nomenclatura e considerazioni generali</i>	119		<i>Riconoscimento improprio del recettore.</i>	
<i>Aneuploidie autosomiche</i>	120		<i>Fenomeno dello spill-over</i>	163
<i>Aneuploidie eterocromosomiche</i>	121		<i>Patologia delle proteine di segnalazione con perdita di funzione e resistenza ormonale</i>	164
5.5.3 Anomalie strutturali dei cromosomi umani	122		<i>Patologia degli effettori della sequenza di segnali e resistenza ormonale</i>	164
5.6 Patologia congenita non ereditaria	124		<i>Resistenza ormonale dovuta ad assenza o mutazione dei bersagli finali della sequenza dei segnali</i>	164
5.6.1 Meccanismi di teratogenesi	124		<i>Proteine recettoriali utilizzate impropriamente da agenti infettivi</i>	165
5.6.2 Teratogeni fisici	126	6.5.3	Patologia molecolare del trasporto e dell'omeostasi ionica	165
5.6.3 Teratogeni chimici	126		<i>Patologia dei canali ionici</i>	166
5.6.4 Teratogenesi nelle malattie della nutrizione e del metabolismo	127		<i>Trasportatori ABC (ATP Binding Cassette)</i>	171
5.6.5 Teratogenesi e patologie infettive	127	6.5.4	Patologia degli enzimi	180
Bibliografia essenziale	128	6.5.5	Patologia delle molecole citoscheletriche	184
Capitolo 6 - Patologia molecolare	129	6.6	Patologia molecolare degli zuccheri	185
<i>M.A. Russo, F. Grignani</i>		6.6.1	Glicosilazione intracellulare patologica	185
6.1 Dalla molecola al sintomo: i diversi livelli di studio della patologia	129	6.6.2	Glicosilazione non-enzimatica abnorme	186
6.2 Oggetto di studio della patologia molecolare	129	6.7	Patologia molecolare dei lipidi	186
6.3 Patologia molecolare degli acidi nucleici	130	6.7.1	Alterazioni della costituzione lipidica delle membrane e loro conseguenze	186
6.3.1 Alterazioni della molecola di DNA	131		<i>Composizione lipidica e fluidità/rigidità delle membrane</i>	186
<i>Meccanismi</i>	131		<i>Gli acidi grassi polinsaturi delle membrane sono importanti nella risposta infiammatoria-riparativa (genesi di molecole attive) e nello sviluppo del sistema nervoso</i>	188
<i>Effetti delle alterazioni del DNA</i>	133		<i>Perossidazione lipidica, alterazioni della permeabilità e necrosi</i>	188
<i>La riparazione del DNA e le patologie correlate ai suoi difetti</i>	135	6.7.2	Prenilazione e modulazione della funzione di alcune proteine	188
6.3.2 Patologia dell'RNA	138	6.7.3	Trasporto e metabolismo dei lipidi. Lipoproteine e aterosclerosi	189
<i>RNA non codificanti lunghi, microRNA e altri piccoli RNA non codificanti</i>	139	6.8	Conclusioni	189
6.3.3 Regolazione epigenetica e sue patologie	142		Bibliografia essenziale	190
<i>Patologie da alterazioni della regolazione epigenetica</i>	143			
6.4 Patologia molecolare generale delle proteine	143			
6.4.1 Obiettivi e metodologia nella patologia molecolare delle proteine	143			
6.4.2 Meccanismi generali di danno delle proteine e loro effetti	144			
6.4.3 Dal gene alla traduzione	146			
<i>Alterazioni di sequenza della regione codificante dei geni</i>	146			
<i>Alterazioni della trascrizione</i>	147			
<i>Alterazioni dello splicing</i>	148			
<i>Alterazioni della traduzione</i>	148			
<i>Alterazioni post-traduzionali</i>	150			

Capitolo 7 - Infiammazione

A. Mantovani, M. Locati, S. Sozzani

7.1	Introduzione	191
7.2	Recettori attivatori dell'immunità innata e dell'infiammazione	192
7.2.1	Caratteristiche generali	192
7.2.2	I recettori solubili dell'immunità innata	194
7.2.3	Recettori di membrana dell'immunità innata e dell'infiammazione	195
7.2.4	Sensori citoplasmatici: inflammosoma e malattie autoinfiammatorie	197
7.2.5	L'inflammosoma e le sindromi autoinfiammatorie	198
7.2.6	Trasduzione del segnale e attivazione del programma genetico proinfiammatorio	199
7.2.7	L'infiammazione come programma trascrizionale	199
7.3	Citochine infiammatorie	199
7.3.1	Le citochine infiammatorie primarie	201
	<i>Interleuchina-1 (IL-1)</i>	201
	<i>Il fattore di necrosi tumorale (TNF)</i>	204
	<i>Interleuchina 6 (IL-6)</i>	205
	<i>Citochine anti-infiammatorie</i>	206
7.4	Infiammazione acuta	206
7.4.1	Reclutamento leucocitario	208
7.4.2	Endotelio e infiammazione	208
7.4.3	Molecole di adesione	209
7.4.4	Le regole del reclutamento leucocitario	211
7.4.5	Attivazione della fagocitosi	212
7.4.6	Le chemochine nel reclutamento leucocitario	215
7.4.7	Mediatori chimici dell'infiammazione	216
	<i>Amine vasoattive</i>	216
	<i>Proteasi plasmatiche</i>	216
	<i>Metaboliti dell'acido arachidonico</i>	217
	<i>Ossido di azoto (NO)</i>	219
	<i>Neuropeptidi</i>	219
7.4.8	Varianti istopatologiche dell'infiammazione acuta	219
7.4.9	Risoluzione del processo infiammatorio	220
7.5	Infiammazione cronica	220
7.5.1	Definizione	220
7.5.2	Cause e varianti istopatologiche	220
7.5.3	Infiammazione granulomatosa	222
7.5.4	Mediatori cellulari e molecolari dell'infiammazione cronica	223
	<i>L'infiltrato macrofagico</i>	223
	<i>I linfociti T helper e la polarizzazione delle risposte infiammatorie croniche</i>	224
	<i>Risposte polarizzate di tipo 1</i>	224
	<i>Risposte polarizzate di tipo 2</i>	225
7.6	Risposte sistemiche all'infiammazione e infiammazione sistemica	227
7.6.1	Leucocitosi	227
7.6.2	Risposta di fase acuta	228
7.6.3	Sindrome infiammatoria sistemica e shock settico	228
Bibliografia essenziale		230

Capitolo 8 - Risoluzione dell'infiammazione

F. Mainiero, M. Locati

8.1	Gli eventi cellulari nella risoluzione	231
8.2	Evoluzione storica del concetto di risoluzione	231
8.3	I mediatori della risoluzione	233
8.4	Metaboliti anti-infiammatori derivati dall'acido arachidonico (AA)	233
8.5	Metaboliti anti-infiammatori derivati dagli acidi grassi polinsaturi omega-3	235
8.6	Attività biologiche dei <i>soluble pro-resolving mediators (SPM)</i>	236
8.7	I recettori dei <i>pro-resolving mediators (SPM)</i>	238
8.8	Le citochine anti-infiammatorie	239
8.9	Le pentrassine anti-infiammatorie	239
8.10	Il sistema nervoso e il controllo della risposta infiammatoria: il riflesso anti-infiammatorio colinergico	240
8.11	I glucocorticoidi e la risoluzione dell'infiammazione	240
8.12	Conclusioni	242
	Bibliografia essenziale	242

Capitolo 9 - L'edema

R. Misasi

9.1	Introduzione	245
9.2	Edema infiammatorio	245
9.2.1	Aspetti patogenetici della formazione dell'essudato	248
9.3	Edema non infiammatorio	254
9.3.1	Edemi localizzati	254
	<i>Edemi localizzati da ostacolo o impedito rientro venoso</i>	254
	<i>Edemi localizzati da ostruzione linfatica</i>	255
	<i>Edema polmonare</i>	255
	<i>Edema cerebrale</i>	255
9.3.2	Edemi generalizzati	256
	<i>Edema cardiogeno</i>	256
	<i>Edema nefrosico</i>	256
	<i>Edema epatico</i>	256
9.3.3	Altri edemi generalizzati	256
	<i>Edema da fame</i>	256
	<i>Edema della gravidanza</i>	256
	<i>Edema idiopatico femminile</i>	257
	<i>Angioedema ereditario</i>	257
	<i>Edema jatrogeno</i>	257
	Bibliografia essenziale	257

Capitolo 10 - Il processo riparativo

M. Presta, M. Rusnati

10.1	Concetti generali	259
10.2	Basi molecolari del processo riparativo	262
10.2.1	I mediatori solubili	262
10.2.2	Le proteasi	264
10.2.3	La matrice extracellulare	264
10.2.4	Altri mediatori	266

10.3	La riparazione delle ferite dermo-epidermiche	267	11.6.2	Gli aspetti morfologici del danno cellulare reversibile	320
10.4	La riparazione dell'ulcera peptica	271	11.6.3	La necrosi: alterazioni morfologiche connesse al danno irreversibile e gli aspetti morfologici evolutivi di necrosi	321
10.5	La riparazione dell'apparato muscolo-scheletrico	273	11.6.4	I principali meccanismi di danno cellulare	323
10.6	La riparazione del miocardio	277	11.6.5	La morte cellulare da ischemia (necrosi ischemica o infarto)	329
10.7	La rigenerazione epatica	279	11.6.6	Il danno da ri-perfusione post-ischemica (o da ischemia-ri-perfusione)	331
10.8	La rigenerazione assonale	282	11.7	La apoptosi: morte cellulare che segue un programma	333
10.9	Terapie per favorire il processo riparativo	284	11.7.1	I meccanismi biochimici e molecolari dell'apoptosi: concetti introduttivi	335
10.9.1	Cellule staminali adulte e la riparazione tissutale	285	11.7.2	La via intrinseca o mitocondriale dell'apoptosi	336
Bibliografia essenziale		287	11.7.3	Apoptosi da via estrinseca o da attivazione dei recettori di morte	339
Capitolo 11 - Risposta cellulare al danno e morte cellulare		289	11.7.4	La fase di esecuzione caspasi-dipendente dell'apoptosi	341
<i>M. Parola</i>			11.7.5	La rimozione dall'ambiente dei corpi apoptotici	342
11.1	Introduzione alla patologia cellulare	289	11.7.6	L'apoptosi indotta da linfociti T citotossici	342
11.2	Le risposte cellulari di tipo adattativo classiche	291	11.7.7	Induzione di apoptosi in condizioni di stress del reticolo endoplasmico	343
11.2.1	Le iperplasie: risposte adattative riconducibili ad aumento del numero di cellule	292	11.8	La necroptosi ed altre tipologie di morte cellulare regolata o RCD	345
11.2.2	Le ipertrofie: risposte adattative riconducibili ad aumento del volume cellulare	294	11.8.1	Concetti introduttivi	345
11.2.3	Le ipotrofie: risposte adattative riconducibili a diminuzione del volume e/o del numero di cellule di un tessuto	297	11.8.2	La necroptosi	346
11.2.4	Le metaplasie: risposte adattative particolari a condizioni di stress e danno cronico	299	11.8.3	Altri esempi di morte cellulare regolata o RCD	348
11.3	La risposta adattativa cellulare a condizioni di ipossia	300	Bibliografia essenziale		350
11.3.1	I fattori inducibili da ipossia ed i meccanismi cellulari che innescano la risposta ad ipossia	300	Capitolo 12 - L'autofagia		353
11.3.2	La trascrizione di geni HIF-dipendenti in risposta a condizioni di ipossia	302	<i>T. Garofalo, R. Misasi, M. Sorice</i>		
11.3.3	La "logica" della risposta adattativa a condizioni di ipossia: prima di tutto sopravvivere	303	12.1	Introduzione	353
11.4	Particolari processi coinvolti nella risposta allo stress cellulare: al confine tra adattamento, danno e morte cellulare	304	12.2	Caratteristiche dell'autofagia	354
11.4.1	La degradazione proteica via sistema ubiquitina-proteasoma	304	12.3	Fasi dell'autofagia	355
11.4.2	L'autofagia	305	12.3.1	Fase di attivazione	355
11.4.3	Le proteine da stress	308	12.3.2	Fase di inizio	355
11.4.4	Lo stress del reticolo endoplasmico (ER-stress) e la risposta UPR	309	12.3.3	Fase di nucleazione delle vescicole	356
11.5	Introduzione ai processi regressivi con accumulo intracellulare di materiale biologico in relazione a stress, danno e morte cellulare	311	12.3.4	Fase di espansione del fagoforo e formazione dell'autofagosoma	357
11.5.1	La steatosi epatica non alcolica o NAFLD	312	12.3.5	Fusione autofagosoma-lisosoma	357
11.5.2	Gli accumuli intracellulari di proteine	316	12.4	L'autofagia come meccanismo di morte programmata	357
11.6	Dal danno cellulare reversibile alla morte cellulare	317	12.5	Ruolo fisiologico dell'autofagia	358
11.6.1	Concetti introduttivi	317	12.5.1	L'autofagia come processo catabolico per la produzione di energia	358
			12.5.2	Sistemi cellulari per il controllo della qualità delle proteine	358
			12.5.3	Autofagia e immunità innata	360
			12.5.4	Autofagia, sistema immunitario e spesa energetica	361
			12.6	Autofagia e processi patologici	361
			12.6.1	Ruolo dell'autofagia nelle malattie neurodegenerative	362
			12.6.2	Ruolo dell'autofagia nei tumori	363
			12.6.3	Ruolo dell'autofagia nelle malattie infettive	363

12.6.4	Ruolo dell'autofagia nelle malattie autoimmunitarie	364	14.2.2	Le tesaurismosi da deficit digestivi lisosomiali	385
	Bibliografia essenziale	365	14.2.3	Le lipidosi	387
	Capitolo 13 - Ruolo del Ca²⁺. Fisiopatologia della cellula	367	14.2.4	Le mucopolisaccaridosi	388
	<i>T. Pozzan</i>		14.2.5	Quando lipidi e mucopolisaccaridi si accumulano contemporaneamente	389
13.1	Introduzione	367	14.2.6	Quando gli enzimi lisosomiali sbagliano strada	389
13.2	Azione regolatrice del Ca²⁺ nelle funzioni biologiche	367	14.2.7	Quando mancano proteine attivatrici o protettive	390
13.3	Regolazione del Ca²⁺ citoplasmatico	367	14.2.8	Problemi di patogenesi	390
	<i>Gradiente esterno/citosol</i>	369	14.3	Le glicogenosi	390
	<i>Gradiente citosol/cisterne del reticolo endo-sarcoplasmatico</i>	369	14.3.1	I diversi deficit enzimatici e i vari tipi di glicogenosi	390
	<i>Gradiente citosol/mitocondri</i>	370	14.4	Accumulo di sostanze nell'ECM	392
13.4	Il Ca²⁺ in patologia umana	370	14.4.1	LE Amiloidosi (β -fibrillosi)	392
13.4.1	Malattie monogeniche associate a mutazioni di proteine direttamente coinvolte nell'omeostasi del Ca ²⁺	371	14.4.2	Le forme sistemiche di β -fibrillosi	393
	<i>Malattie dovute a mutazioni nelle pompe per il Ca²⁺ (della membrana plasmatica, del reticolo endo-sarcoplasmatico e del Golgi)</i>	371	14.4.3	Le β -fibrillosi reattive (fibrille AA)	394
	<i>Malattie dei canali per il Ca²⁺ della membrana plasmatica</i>	372	14.4.4	La β -fibrillosi di origine immunocitica (AL)	394
	<i>Malattie di canali intracellulari per il Ca²⁺</i>	372	14.4.5	Sindromi amiloidosiche ereditarie	395
13.4.2	Patologie acquisite che coinvolgono alterazioni del controllo del Ca ²⁺ cellulare	372	14.4.6	La β -fibrillosi degli emodializzati (AH)	395
	<i>Alterazioni della produzione di energia (ATP)</i>	373	14.4.7	Un'idea unificante della patogenesi delle β -fibrillosi	395
	<i>Ischemia acuta cerebrale ed eccitotossicità</i>	373	14.4.8	Il ruolo dei glicosaminoglicani (GAG)	396
	<i>Ruolo del Ca²⁺ nel danno da riperfusione</i>	373	14.4.9	Le β -fibrillosi localizzate	396
	<i>Ca²⁺ e malattie neurodegenerative</i>	374	14.4.10	β -fibrillosi e accumulo di proteina prionica	397
	<i>Ruolo del Ca²⁺ in vari aspetti dell'oncogenesi</i>	374		<i>Replicazione dell'agente infettivo tramite trasmissione della conformazione proteica</i>	398
	<i>Conclusioni</i>	375	14.5	Patologia da eccesso di collagene	398
	Bibliografia essenziale	375	14.5.1	La fibrosi	398
	Capitolo 14 - Patologia da accumulo nelle cellule e nella matrice extracellulare	377	14.5.2	Agenti di fibrosi	399
	<i>A. Bernelli-Zazzera, M.A. Desiderio</i>		14.5.3	Cellule fibrogeniche	399
14.1	Le steatosi. Aspetti cellulari di un problema di fisiopatologia generale	377	14.5.4	Regolazione molecolare e cellulare della fibrosi epatica	400
14.1.1	Tipi di sovraccarico	379	14.5.5	Aspetti biochimici della fibrosi	400
14.1.2	Le steatosi da inibitori della sintesi proteica	380	14.6	Un falso accumulo: la patologia dell'elastina	401
14.1.3	La steatosi da veleni ambientali: il modello del tetracloruro di carbonio	380	14.7	Accumulo di proteine mal definite: la ialinosi e la necrosi fibrinoide	401
14.1.4	Tanti pochi formano assai: ovvero, la steatosi da etanolo	381		Bibliografia essenziale	402
14.1.5	La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) e la NASH (Non Alcoholic Steatohepatitis)	382		Capitolo 15 - L'invecchiamento	403
14.1.6	Le steatosi extra-epatiche	383		<i>C. Franceschi, S. Salvioli, M. Capri</i>	
14.1.7	Steatosi epatica associata a condizioni di carenze alimentari o di iponutrizione (a cura di M. Parola)	383	15.1	Introduzione	403
14.1.8	Le colesterinosi o accumuli intracellulari di colesterolo (a cura di M. Parola)	384	15.2	Teorie dell'invecchiamento	405
14.2	Accumuli da difetti di capacità digestive lisosomiali	384	15.3	Il ruolo dei grandi sistemi omeostatici	407
14.2.1	Accumuli intracellulari nelle insufficienze lisosomiali	385	15.3.1	Il sistema endocrino	407
			15.3.2	Il sistema immunitario e l'immunosenescenza	408
				<i>L'immunità innata: granulociti, monociti e macrofagi, cellule NK</i>	409
				<i>L'immunità adattativa: linfociti T e B</i>	409
			15.3.3	Il sistema nervoso centrale	410
			15.4	Meccanismi molecolari coinvolti nell'invecchiamento	412
			15.4.1	Adattamento allo stress e proteostasi	412
			15.4.2	Alterazioni del metabolismo energetico e mitocondri	414
			15.4.3	Danno non riparato alle macromolecole	416

19.11	L'attivazione metabolica dei cancerogeni. Il sistema DMES	502	21.4	Meccanismi genetici di attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori	547
19.12	Classificazione degli agenti cancerogeni	504	21.5	Meccanismi epigenetici di attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori	548
	<i>Idrocarburi aromatici policiclici</i>	504	21.6	Ruolo dell'attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori nell'ambito di pathway cellulari alterati criticamente nelle cellule tumorali	552
	<i>Amine aromatiche</i>	504	21.6.1	La capacità di crescita autonoma delle cellule tumorali	553
	<i>Composti azoici</i>	506		<i>Alterazioni dei fattori di crescita e loro recettori</i>	554
	<i>Nitrocomposti</i>	506		<i>Alterate vie di trasduzione del segnale</i>	554
	<i>Composti alchilanti</i>	507	21.6.2	Evasione dai meccanismi di controllo della proliferazione cellulare	556
19.13	Agenti promuoventi e meccanismo di azione	507		<i>Controllo del ciclo cellulare e ruolo della proteina del retinoblastoma Rb</i>	556
19.14	Cancerogenesi da agenti fisici	509		<i>Il tumore di Wilms e il gene "camaleonte" WTI</i>	558
19.15	Cancerogenesi da emanazione di radon	509		<i>Meccanismi di controllo della lunghezza dei telomeri e immortalizzazione cellulare</i>	559
19.16	Cancerogenesi da radiazioni eccitanti	510	21.6.3	Evasione da meccanismi di induzione dell'Apoptosi	561
19.17	Cancerogenesi da radiazioni ionizzanti	511		<i>Il guardiano del genoma: p53</i>	564
19.18	Cancerogenesi da corpi estranei	511	21.6.4	L'angiogenesi tumorale	566
19.19	Prove di cancerogenicità	512	21.6.5	Invasione e Metastasi	567
19.20	Ulteriori avanzamenti dopo il completamento del progetto Genoma umano	513		<i>Transizione del fenotipo da epiteliale a mesenchimale (EMT)</i>	567
19.21	Conclusioni	514	21.6.6	L'alterato metabolismo delle cellule tumorali	569
Bibliografia essenziale		514	21.7	L'instabilità genomica delle cellule tumorali	570
Capitolo 20 - Virus oncogeni e cancerogenesi virale		515	21.8	Oncogeni e oncosoppressori nella medicina personalizzata dei tumori	574
<i>A. Faggioni</i>			Bibliografia essenziale		575
20.1	Introduzione	515	Capitolo 22 - Cellule staminali tumorali		577
20.2	Cancerogenesi virale	515	<i>R. De Maria, G. Stassi</i>		
20.2.1	Interazioni dei virus oncogeni con la cellula ospite	519	22.1	Introduzione	577
20.2.2	Virus oncogeni a RNA	520	22.2	Modelli di tumorigenesi	581
20.2.3	Virus oncogeni a DNA e meccanismo di azione dei loro oncogeni	522	22.2.1	Modello stocastico	581
20.2.4	Papovavirus	523	22.2.3	Modello gerarchico	581
20.2.5	Adenovirus	526	22.2.4	Modello dinamico	581
20.2.6	Poxvirus	526	22.3	Origine delle cellule staminali tumorali	583
20.3	Herpesvirus	526	22.4	Proprietà delle cellule staminali tumorali	583
20.3.1	Virus di Epstein-Barr (EBV) e neoplasie associate	526	22.4.1	Distinguere e isolare le cellule staminali tumorali	583
20.3.2	Human herpesvirus 8 (HHV-8)	531	22.4.2	Nicchia staminale tumorale	585
20.4	Papillomavirus umani (HPV) e tumori cutanei e dell'apparato ano-genitale	533	22.4.3	Cellule staminali tumorali e metastasi	586
20.5	Virus dell'epatite B e C e tumori epatici	536	22.4.4	Metabolismo delle cellule staminali tumorali	586
20.6	Retrovirus e tumori nell'uomo: la famiglia degli HTLV	537	22.5	Regolazione molecolare delle cellule staminali tumorali	587
20.6.1	HIV e tumori	539	22.6	Caratterizzazione delle cellule staminali tumorali in diversi tipi di tumore	588
20.7	MicroRNA e tumorigenesi	540	22.7	Cellule staminali tumorali in clinica	588
20.8	Conclusioni e prospettive future	540	22.7.1	Caratterizzazione	588
Bibliografia essenziale		541	22.7.2	Terapia	589
Capitolo 21 - Oncogeni e oncosoppressori		543	22.8	Conclusioni	590
<i>S. Minucci, R. Cazzoli</i>			Bibliografia essenziale		591
21.1	Oncogeni e oncosoppressori: cenni storici e definizione classica	543			
21.2	Oncogeni ed Oncosoppressori funzionano in specifici Pathway molecolari	544			
21.3	Oncogeni virali e oncogeni cellulari	546			

Capitolo 23 - Invasività neoplastica e metastatizzazione	593		
<i>A. Modesti, G.M. Pontieri</i>			
23.1	Introduzione	593	
23.2	Tessuto neoplastico	593	
23.3	Adesività e motilità cellulare	594	
23.4	Angiogenesi tumorale	599	
23.5	Degradazione della matrice extracellulare	601	
23.6	Rimodellamento della matrice extracellulare peritumorale	602	
23.7	La transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) e la transizione mesenchimale-epiteliale (MET) alla base dell'invasività neoplastica	602	
23.8	Le metastasi	603	
23.9	Modalità di disseminazione metastatica e impianto delle cellule tumorali	604	
23.9.1	Diffusione per contiguità	605	
23.9.2	Diffusione per via celomatica	605	
23.9.3	Diffusione per via linfatica	605	
23.9.4	Diffusione per via ematica	606	
23.9.5	Diffusione per via canalicolare	607	
23.9.6	Diffusione per via subaracnoidea	608	
23.10	Localizzazione delle metastasi	608	
	Bibliografia essenziale	608	
Capitolo 24 - Ormoni e tumori	611		
<i>R.M. Pascale</i>			
24.1	Introduzione	611	
24.2	Cancerogenesi multifasica e ormoni	612	
24.3	Sviluppo di tumori umani e influenza ormonale	613	
24.3.1	Metabolismo degli ormoni steroidei e tumori	613	
24.3.2	Tumore mammario e influenza ormonale	614	
	<i>Recettori ormonali e tumore mammario</i>	615	
	<i>Tumori mammari e anti-estrogeni</i>	617	
24.3.3	Tumore prostatico e influenza ormonale	618	
	<i>Recettori androgenici: funzioni e regolazione</i>	618	
	<i>Tumore prostatico: estrogeni e prolattina</i>	621	
24.3.4	Tumori dell'endometrio e influenza ormonale	621	
	<i>Tumore dell'endometrio tipo 2</i>	622	
24.4	Tumori endocrini	622	
24.4.1	Sindrome endocrina multipla	623	
24.4.2	Alterazioni genetiche e tumori endocrini sporadici	624	
24.5	Gli ormoni peptidici, malattie infiammatorie, obesità e tumori	624	
24.6	Ormoni steroidei, lipogenesi e tumori	625	
24.7	Epigenesi, ormoni e tumori	625	
	Bibliografia essenziale	626	
Capitolo 25 - Immunità e tumori	629		
<i>F. Mainiero, P. Allavena, A. Mantovani, A. Santoni</i>			
25.1	Infiammazione, immunità innata e tumori	629	
25.1.1	Il micro-ambiente infiammatorio dei tumori	630	
25.1.2	I macrofagi associati ai tumori	633	
	<i>Le MDSCs ed i neutrofilii associati ai tumori</i>	634	
25.1.3	Mediatori pro-infiammatori del micro-ambiente tumorale	635	
25.1.4	Questioni aperte sulla capacità pro-tumorale dell'infiammazione	637	
25.2	Immunità specifica	637	
25.2.1	La Sorveglianza immunologica	637	
25.2.2	Il sistema immunitario è in grado di riconoscere il tumore	639	
25.2.3	Risposte immunitarie contro i tumori	641	
	<i>Linfociti T</i>	641	
	<i>Cellule Natural Killer (NK)</i>	644	
25.3	Meccanismi di sovversione delle risposte anti-tumorali	645	
25.4	Immunoterapia e terapie biologiche contro i tumori	646	
	Bibliografia essenziale	649	
Capitolo 26 - Il futuro dell'oncologia	651		
<i>P.P. Di Fiore</i>			
26.1	Introduzione: il futuro dell'oncologia	651	
26.2	L'impatto della rivoluzione genomica sull'oncologia	652	
26.2.1	<i>Next Generation Sequencing: la tipizzazione molecolare del tumore</i>	653	
	<i>Venticinquemila genomi di cancro</i>	653	
	<i>Mutazioni driver e mutazioni passenger</i>	655	
26.2.2	<i>Next generation sequencing: la tipizzazione genetica del paziente</i>	656	
	<i>Il rischio genetico di cancro</i>	656	
	<i>Il rischio genetico di cancro e le decisioni mediche</i>	659	
	<i>La farmacogenomica</i>	660	
26.2.3	Trascrittomica	662	
	<i>Gene Discovery</i>	662	
	<i>Classificazione e stratificazione di malattie</i>	663	
	<i>Drug targeting</i>	664	
26.2.4	Proteomica	665	
	<i>Interattomica</i>	666	
	<i>Chemical Proteomics</i>	666	
	<i>Secretomica</i>	666	
26.3	L'impatto dell'epigenetica sull'oncologia	667	
26.3.1	La metilazione del DNA e il cancro	669	
	<i>Metilazione e demetilazione del DNA nei processi fisiologici</i>	669	
	<i>Metilazione e demetilazione del DNA nei tumori</i>	670	
26.3.2	Le modificazioni degli istoni, il rimodellamento della cromatina e il cancro	671	
	<i>Istoni e nucleosomi</i>	671	
	<i>Le modificazioni degli istoni e gli eventi correlati di modificazione della cromatina</i>	672	
	<i>Il codice istonico (the histone code)</i>	673	
	<i>Le alterazioni del macchinario di modificazione degli istoni nel cancro</i>	674	
26.3.3	miRNA e cancro	676	
26.3.4	Prospettive	676	
26.4	Systems Biology	677	
26.4.1	Cos'è bottom-up e cos'è top-down?	678	

26.4.2	<i>Systems Biology Bottom-up</i>	680	<i>Studi epidemiologici che indicano l'esistenza della overdiagnosis</i>	704
26.4.3	<i>Systems Biology Top-down</i>	682	<i>Gli screening per l'anticipazione diagnostica e l'overdiagnosis</i>	704
26.4.4	Il futuro della <i>Systems Biology</i> e le prospettive in campo oncologico	686	<i>Come affrontare il problema dell'overdiagnosis?</i>	705
26.5	L'impatto delle nanotecnologie sull'oncologia	686	<i>Il medico e l'overdiagnosis</i>	706
26.5.1	I punti deboli del tumore e le nanoparticelle	687	26.7 Dalla rivoluzione genomica alla terapia personalizzata	706
	<i>L'effetto EPR</i>	687	26.7.1 Quanto veramente conosciamo della biologia e della biologia molecolare dei tumori?	707
	<i>Il pH nell'ambiente tumorale</i>	688	<i>Il tumore a livello della singola cellula tumorale</i>	707
	<i>Possibilità di targeting tumore-specifico</i>	688	<i>L'eterogeneità dei tumori</i>	708
26.5.2	La "cassetta degli attrezzi" delle nanotecnologie	689	<i>La tirannide della genetica</i>	709
	<i>Liposomi e similari</i>	689	26.7.2 In cerca di farmaci	709
	<i>Nanoparticelle polimeriche</i>	690	<i>Scarsità di targets e di farmaci</i>	709
	<i>Dendrimeri</i>	690	<i>Evoluzione molecolare del tumore e resistenza ai farmaci</i>	710
	<i>Nanotubi di carbonio</i>	690	<i>Efficacia (e tossicità) delle targeted drugs</i>	710
	<i>Nanoparticelle magnetiche</i>	690	<i>Quali prospettive di miglioramento?</i>	711
26.5.3	Il futuro delle nanotecnologie in biomedicina: potenzialità, limiti e cautele	691	26.7.3 In cerca di marcatori	711
	<i>Lo stato attuale e i limiti da superare</i>	691	<i>Ripensare i trial clinici in oncologia</i>	712
	<i>Le cautele</i>	691	<i>Analisi multiplexed dei markers</i>	714
	<i>Fantascienza... ma non troppo</i>	692	<i>CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) e rimborsabilità dei tests genomici</i>	714
26.6	Le grandi sfide cliniche nel futuro dell'oncologia	693	26.7.4 Guardando con gli occhi del paziente	715
26.6.1	La terapia farmacologica delle neoplasie: passato, presente e futuro	693	<i>Il paziente come "partner"</i>	715
	<i>I farmaci molecolari (targeted drugs)</i>	694	<i>La protezione dell'identità genomica</i>	716
	<i>I farmaci molecolari: hope or hype?</i>	696	<i>Il costo delle targeted drugs e il rischio di disparità di trattamento</i>	716
	<i>Il rational drug design</i>	698	Indice analitico	719
	<i>Le cellule staminali dei tumori come bersaglio terapeutico</i>	699		
26.6.2	Prevenire è meglio che combattere	701		
	<i>La chemioprevenzione</i>	702		
	<i>I vaccini anti-cancro</i>	703		
26.6.3	Il problema della <i>overdiagnosis</i> nel cancro	703		

Indice dei capitoli

TOMO SECONDO

Capitolo 27 - Inquadramento molecolare della fisiopatologia

F. Curcio

Capitolo 28 - Fisiopatologia della termoregolazione: ipertermie e febbre

L. Frati

Capitolo 29 - Fisiopatologia endocrina

I. Screpanti, E. Ferretti

Capitolo 30 - Fisiopatologia del sistema ipotalamo-ipofisario

I. Screpanti, E. Ferretti

Capitolo 31 - Fisiopatologia generale del surrene

G.M. Pontieri

Capitolo 32 - Fisiopatologia della tiroide e delle paratiroidi

F. Curcio

Capitolo 33 - Fisiopatologia del diabete*F. Curcio***Capitolo 34 - Alterazioni del bilancio idroelettrolitico***G.M. Pontieri, R. Misasi***Capitolo 35 - Alterazioni dell'equilibrio acido-base***G.M. Pontieri, R. Misasi***Capitolo 36 - Fisiopatologia della funzione renale***A. Arcangeli***Capitolo 37 - Fisiopatologia generale respiratoria***A. Paolicchi, L. Caponi***Capitolo 38 - Fisiopatologia del metabolismo del ferro e dell'eme***G. Cairo, S. Recalcati***Capitolo 39 - Fisiopatologia degli organi emopoietici e del sangue***A. Pugnali, M. Pavani, V. De Dominicis, F. Fazioli***Capitolo 40 - Fisiopatologia generale del cuore***M.A. Russo***Capitolo 41 - Fisiopatologia del circolo e del sistema vasale***M.A. Russo***Capitolo 42 - Fisiopatologia delle cellule endoteliali***E. Dejana***Capitolo 43 - Fisiopatologia dell'emostasi***P. Formisano***Capitolo 44 - Aterosclerosi***E. Dejana***Capitolo 45 - Fisiopatologia delle alterazioni del metabolismo purinico e degli aminoacidi***G. Cairo***Capitolo 46 - Fisiopatologia della funzione epatica, delle vie biliari***E. Albano, A. Perra***Capitolo 47 - Fisiopatologia dell'apparato digerente***A. Arcangeli***Capitolo 48 - Struttura e funzione del muscolo scheletrico***M. Sandri***Capitolo 49 - Fisiopatologia del sistema nervoso***A. Porcellini***Capitolo 50 - Fisiopatologia generale del testicolo***A. Messina***Capitolo 51 - Fisiopatologia generale dell'ovaio***A. Messina***Capitolo 52 - La medicina genere-specifica***W. Malorni, E. Ortona***Indice analitico cumulativo dei Tomi I e II**

