

**PATOLOGIA
GENERALE
E
FISIOPATOLOGIA
GENERALE
TOMO I**

Dello stesso Editore:

- ALESSIO/FRANCO/TOMEI – Trattato di medicina del lavoro
- ANTONNOZZI – Medicina di laboratorio.
Logica & patologia clinica
- ATTENA – Epidemiologia preventiva
- BLUMENFELD – Neuroanatomia attraverso casi clinici
- CAO/DALLA PICCOLA/NOTARANGELO – Malattie genetiche: molecole e geni
- CARLSON – Fisiologia del comportamento
- CASTELLO – Manuale di pediatria
- CATALIOTTI – Manuale di chirurgia pediatrica
- CHIARANDA – Guida illustrata delle emergenze.
Testo + CD multimediale
- COOPER – La cellula: un approccio molecolare
- COPPOLA/VARRICCHIO – Geriatria. Capire e curare le persone anziane
- CREPALDI – Trattato di medicina interna
- D'AMICO – Chirurgia generale
- DE FELICI – Embriologia umana
- DE MARCO/CINI – Principi di metodologia biochimica
- DE NEGRI – Neuropsichiatria infantile
- DE VINCENTIIS/GALLO – Manuale di otorinolaringoiatria
- ESPOSITO – Anatomia umana
- FANTONI ET AL. – Biologia generale e genetica
- FEGIZ/MARRANO/RUBERTI – Manuale di chirurgia generale
- FELICIANI – Guida pratica di dermatologia e venereologia
- FITZPATRICK – Manuale ed atlante di dermatologia clinica
- FOGARI – Semeiotica medica e metodologia clinica
- FOYE – Chimica farmaceutica
- FRADÀ – Semeiotica medica nell'adulto e nell'anziano
- GANONG – Fisiologia medica
- GARRETT/GRISHAM – Biochimica
- GIBERTI/ROSSI – Manuale di psichiatria
- GREENSPAN – Endocrinologia generale e clinica
- JANEWAY – Immunobiologia
- JANSON – Biochimica clinica
- JAWETZ – Microbiologia medica
- KAMINA – Atlante di anatomia
- KATZUNG – Farmacologia generale e clinica
- KATZUNG/TREVOR – Farmacologia: quesiti a scelta multipla e compendio della materia
- KISNER/COLBY – Esercizio terapeutico: fondamenti e tecniche
- LENZI – Compendio di neurologia
- MARINELLI ET AL. – Igiene, medicina preventiva e sanità pubblica
- MARINO – Vocabolario medico-fraseologico inglese-italiano/italiano-inglese
- MARIUZZI – Anatomia patologica e correlazioni anatomo-cliniche
- MATTOX – Trauma
- MAURIZI – Malattie e sindromi otorinolaringoiatriche
- MAZZARELLA/MASTRONARDI – Compendio di anestesia e rianimazione
- MAZZEO – Trattato di clinica e terapia chirurgica
- MAZZUCATO – Anatomia radiologica
- MITA/FEROCCI – Fisica biomedica
- MONESI – Istologia
- NORELLI – Medicina legale e delle assicurazioni
- OSBORN – Il cervello. Imaging, anatomia e neuropatologia
- PONTIERI – Patologia generale e fisiopatologia generale per i corsi di laurea in professioni sanitarie
- PRENCIPE – L'esame neurologico. Quadri normali e patologici
- RAGUSA – Urgenze ed emergenze in sala parto
- REGINA – Chirurgia vascolare ed endovascolare
- ROHEN/YOKOCHI/LÜTTJEN DRECOLL – Atlante di anatomia umana. Uno studio fotografico del corpo umano
- RUBIN – Anatomia patologica
- RUBIN – Patologia generale
- RUBINI – Elementi di fisiologia umana
- SALADIN – Anatomia umana
- SBORGIA/DELLE NOCI – Malattie dell'apparato visivo
- SILIPRANDI/TETTAMANTI – Biochimica medica
- THALER – L'unico libro sull'ECG di cui avrai bisogno
- TIERNEY – Diagnostica medica e terapia attuale
- VALLETTA/BUCCI/MATARASSO – Malattie odontostomatologiche
- VILLARI – Diagnostica per immagini – Medicina nucleare – Radioterapia
- ZILIOOTTO – Endocrinologia

G.M. PONTIERI - M.A. RUSSO - L. FRATI

**PATOLOGIA
GENERALE
E
FISIOPATOLOGIA
GENERALE**

V EDIZIONE

COAUTORI:

**P. ALLAVENA, L. ALTUCCI, A. BERNELLI-ZAZZERA, N. CACCAMO, G. CAIRO,
A. CAMA, G. CAMA, F. CARLOMAGNO, U. CARRARO, E. DEJANA,
M.A. DESIDERIO, F. DIELI, P.P. DI FIORE, A. FAGGIONI, E. FERRETTI, M. FINI,
A. FUSCO, P.P. GAZZANIGA†, F. GRIGNANI, A. GULINO†, M. LOCATI,
A. MANTOVANI, S. MERAVIGLIA, A. MESSINA, R. MISASI, A. MODESTI,
R. MURARO, G. PALUMBO, A. PAOLICCHI, R.M. PASCALE, T. POZZAN,
M. PRESTA, A.D. PROCOPIO, G. RAGONA, S. RECALCATI, M. RUSNATI,
A. SALERNO, M. SANDRI, M. SANTORO, E.M. SCHIAVONE†,
I. SCREPANTI, V. SICA, M. SORICE, S. SOZZANI, G. VECCHIO,
M.P. VIOLA MAGNI, S. ZAMPIERI**

TOMO I

PICCIN

I edizione: © 1987. I ristampa: 1991, II ristampa: 1992, III ristampa: 1993.
II edizione: © 1995. I ristampa: 1998, II ristampa: 2000, III ristampa: 2002.
III edizione: © 2005. I ristampa: 2005, II ristampa rivista e aggiornata: 2007.
IV edizione: © 2010. I ristampa: 2011.
V edizione: © 2015.

Tutti i diritti sono riservati.

È VIETATA PER LEGGE LA RIPRODUZIONE IN FOTOCOPIA ED IN QUALSIASI ALTRA FORMA.
È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione dell'Editore.
Ogni violazione sarà perseguita secondo le leggi civili e penali.

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 operazioni di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti in questo libro. L'editore raccomanda soprattutto la verifica autonoma della diagnosi e del dosaggio dei medicinali, attenendosi alle istruzioni per l'uso e controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi.

ISBN 978-88-299-2726-5

Stampato in Italia

Copyright © 2015 by Piccin Nuova Libreria S.p.A., Padova

www.piccin.it

Prefazione alla V edizione

La quinta edizione di questo libro di Patologia generale e di Fisiopatologia generale, che vede la luce a cinque anni di distanza dalla precedente ed a circa trenta dalla prima, apparsa nel 1987, si presenta, sotto l'influenza dei rapidi, incessanti e verosimilmente inesauribili progressi nei vari settori della ricerca biomedica, aggiornata in diversi suoi contenuti, sfoltita di dati obsoleti, arricchita dai contributi di nuovi autori e da una più impressiva iconografia e più snella veste tipografica. Inoltre, è stato dato maggior risalto ai quesiti a risposta multipla, che rappresentano per gli studenti uno stimolo all'autocontrollo dell'apprendimento nello studio dei vari capitoli.

Come nelle precedenti edizioni, immutato è rimasto il concetto informatore seguito nell'impostazione e nella stesura dei vari capitoli, che trova il suo fondamento nella convinzione che l'approfondita conoscenza dei "processi patologici elementari", così definiti dalla originaria *Allgemeine Pathologie*, non in omaggio alla loro semplicità ma per enfatizzare la loro complessa fundamentalità nell'inesco e nell'evoluzione della fenomenologia patologica e nei riflessi che gli stessi instaurano con i vari sistemi dell'organismo, rappresenti una tappa di insostituibile significato nella formazione culturale dei giovani che si preparano ad esercitare la loro futura attività in qualcuno dei vari settori della Biologia o della Medicina.

La conoscenza dei suddetti processi nelle innumerevoli forme con cui la malattia si manifesta, oltre a consentire la corretta interpretazione degli aspetti molecolari che sottendono ai meccanismi eziopatogenetici, rappresenta il presupposto fondamentale per il razionale esercizio di qualsiasi attività connessa direttamente o indirettamente alla tutela della salute individuale e della popolazione. Inoltre, essa permette l'identificazione di bersagli molecolari, il cui blocco, indotto con farmaci innovativi, sta dando in diversi casi, e soprattutto in campo oncologico ed immunologico, risultati terapeutici di rilievo. La Medicina traslazionale, il cui termine è stato associato a quello di Patologia nella denominazione di questa Società scientifica enfatizza per l'appunto la stretta connessione tra la ricerca di base e quella applicata, i cui risultati appaiono di più immediato impiego e di più diffuso apprezzamento.

Invariato è anche rimasto il titolo del libro, suddiviso per l'appunto in due tomi, che associa alla Patologia generale la Fisiopatologia generale secondo gli intenti del DPR 28/02/1985 n. 95 recante modificazioni all'ordinamento didattico universitario, che nella revisione della Tabella XVIII ha inserito come disciplina autonoma la Fisiopatologia generale nell'Area della Patologia delle funzioni biologiche integrate. Il fine di questa modifica è stato quello di dar maggiore risalto a quella parte della Patologia generale relativa al ruolo che la perturbazione delle funzioni integrate dell'organismo assume nella genesi e nel mantenimento dei fenomeni patologici, modificando quell'equilibrio che fisiologicamente sovrintende alla coordinata funzione dei vari organi ed apparati.

VI Prefazione alla V edizione

Sorge, quindi, spontaneo l'augurio che questo libro riesca a fare acquisire agli studenti dei vari Corsi di Laurea magistrale del settore biomedico l'indispensabile "*sapere*" come presupposto ad un razionale "*saper fare*".

Anche se il libro di testo rappresenta un utile strumento di studio, il ruolo fondamentale nella formazione culturale dei giovani, è sempre affidato ai Docenti ai quali saremo grati se forniranno commenti, critiche e suggerimenti su questa nostra nuova opera.

Un ringraziamento particolare e sentito al Dottor Nicola Piccin che ha dapprima sostenuto la comparsa di questa nuova edizione e quindi seguito, passo dopo passo, l'affluire dei nuovi contributi ed ha curato con saggezza ed esperienza il decoro della veste tipografica. Il ringraziamento si estende alla Signora Susanna Ferrari della Casa Editrice Piccin per la sua precisa, meticolosa, instancabile collaborazione editoriale.

G.M. Pontieri, M.A. Russo, L. Frati

Autori

PAOLA ALLAVENA

MD, PhD. Capo Laboratorio di “Immunologia Cellulare”
IRCCS “Clinical and Research Institute Humanitas”, Rozzano (Milano)

LUCIA ALTUCCI

Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Biochimica, Biofisica e Patologia Generale
Seconda Università degli Studi di Napoli

ALDO BERNELLI-ZAZZERA

Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Università degli Studi di Milano

NADIA CACCAMO

Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Palermo

GAETANO CAIRO

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

ALESSANDRO CAMA

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Farmacia
Università degli Studi “G. D’Annunzio”
Chieti-Pescara, Chieti

GIOVANNI CAMA

Professore Aggregato di Fisiopatologia e Patologia Clinica
Sapienza Università di Roma

FRANCESCA CARLOMAGNO

Professore Associato di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

UGO CARRARO

Già Professore Associato di Patologia Generale
Laboratorio di Miologia Traslazionale
IRCCS Fondazione Ospedale San Camillo, Venezia

ELISABETTA DEJANA

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

MARIA ALFONSINA DESIDERIO

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

FRANCESCO DIELI

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Biopatologia e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Palermo

PIER PAOLO DI FIORE

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze della Salute
Università degli Studi di Milano
IFOM, Istituto FIRC di Oncologia Molecolare

ALBERTO FAGGIONI

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

ELISABETTA FERRETTI

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

MASSIMO FINI

Direttore Scientifico
IRCCS San Raffaele Pisana, Roma

LUIGI FRATI

Professore Emerito
Sapienza Università di Roma

ALFREDO FUSCO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

PIER PAOLO GAZZANIGA†

Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Sapienza Università di Roma

VIII Autori

FRANCESCO GRIGNANI

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

ALBERTO GULINO†

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

MASSIMO LOCATI

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

ALBERTO MANTOVANI

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

SERENA MERAUVIGLIA

Ricercatore di Patologia Generale
Dipartimento di Biopatologia
e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Palermo

ANGELO MESSINA

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

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"

RAFFAELLA MURARO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze Mediche,
Orali e Biotecnologiche
Università degli Studi "G. D'Annunzio"
Chieti-Pescara, Chieti

GIUSEPPE PALUMBO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

ALDO PAOLICCHI

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

ROSA M. PASCALE

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

GIUSEPPE MARIO PONTIERI

Professore Emerito
Sapienza Università di Roma

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 Patologia Molecolare
e Terapie Innovative
Università Politecnica delle Marche, Ancona

GIUSEPPE RAGONA

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Scienze e Biotecnologie
Medico-Chirurgiche
Sapienza Università di Roma

STEFANIA RECALCATI

Ricercatore
Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute
Università degli Studi di Milano

MARCO RUSNATI

Professore Associato 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

ALFREDO SALERNO

Professore Emerito
Università degli Studi di Palermo

MARCO SANDRI

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

MASSIMO SANTORO

Professore Ordinario di Patologia Generale
Dipartimento di Medicina Molecolare
e Biotecnologie Mediche
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

ETTORE MARIANO SCHIAVONE†

Dirigente Medico, Divisione di Ematologia
Ospedale "A. Cardarelli", Napoli

ISABELLA SCREPANTI

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

VINCENZO SICA

Già Professore Ordinario di Patologia Clinica
Seconda Università degli Studi di Napoli

MAURIZIO SORICE

Professore Associato 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

GIANCARLO VECCHIO

Professore Emerito
Università degli Studi di Napoli "Federico II"

MARIA PIA VIOLA MAGNI

Già Professore Ordinario di Patologia Generale
Università degli Studi di Perugia

SANDRA ZAMPIERI

Professore a contratto di Patologia Generale
e Microbiologia
Dipartimento di Scienze Biomediche
Università degli Studi di Padova



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	10
1.6	Il concetto di patogenesi	11
1.7	La malattia	11
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	12

Capitolo 2 - Principi generali di patologia molecolare

M.A. Russo, F. Grignani

2.1	Dalla molecola al sintomo	13
2.2	Oggetto di studio della Patologia molecolare	13
2.3	Patologia molecolare degli acidi nucleici	14
2.3.1	Alterazioni della molecola di DNA	15
	■ Meccanismi	15
	■ Effetti delle alterazioni del DNA	17
	■ La riparazione del DNA e le patologie correlate ai suoi difetti	19
2.3.2	Patologia dell'RNA	22
	■ RNA non codificanti lunghi, microRNA e altri piccoli RNA non codificanti	23
2.3.3	Regolazione epigenetica e sue patologie	26
	■ Patologie da alterazioni della regolazione epigenetica	27
2.4	Patologia molecolare generale delle proteine	27
2.4.1	Obiettivi e metodologia nella patologia molecolare delle proteine	27
2.4.2	Meccanismi generali di danno delle proteine e loro effetti	29
2.4.3	Dal gene alla traduzione	30
	■ Alterazioni che riguardano direttamente i geni codificanti le proteine	30

	■ Alterazioni della trascrizione	32
	■ Alterazioni dello splicing	32
	■ Alterazioni della traduzione	33
	■ Alterazioni post-traduzionali	34
2.4.4	Effetti e sintomi: patogenesi molecolare delle malattie	37
	■ Effetti legati alle specifiche funzioni della proteina	37
	■ Effetti legati all'accumulo improprio della proteina alterata	37
	■ Sintomi legati alla tossicità della molecola alterata	39
2.5	Patologia molecolare speciale delle proteine: dalla molecola al sintomo	39
2.5.1	Patologia molecolare dell'emoglobina	40
	■ Anemia falciforme e altre mutazioni dell'emoglobina	40
	■ Talassemie e alterazioni della sintesi dell'emoglobina	42
2.5.2	Patologia molecolare dei recettori e altre proteine coinvolte nelle sequenze di segnali tra le cellule	42
	■ Patologia dei recettori con perdita di funzione	43
	■ Patologia dei recettori con guadagno di funzione	47
	■ Riconoscimento improprio del recettore. Fenomeno dello spill-over	47
	■ Patologia delle proteine di trasduzione con perdita di funzione e resistenza ormonale	48
	■ Patologia degli effettori nella sequenza di segnali e resistenza ormonale	48
	■ Resistenza ormonale dovuta ad assenza o mutazione dei bersagli finali della sequenza dei segnali	48
	■ Proteine recettoriali utilizzate impropriamente da agenti infettivi	49
2.5.3	Patologia molecolare del trasporto e dell'omeostasi ionica	50
	■ Patologia dei canali ionici	50
	■ Trasportatori ABC (ATP Binding Cassette)	55
2.5.4	Patologia degli enzimi	65
2.5.5	Patologia delle molecole citoscheletriche	68

XII Indice generale

2.6	Patologia molecolare degli zuccheri	69	3.3.4	Patologie ad eredità non mendeliana	89
2.6.1	Glicosilazione intracellulare patologica	70	■	Malattie da espansione di sequenze ripetute	89
2.6.2	Glicosilazione non-enzimatica abnorme	70	■	Patologie ad eredità mitocondriale	92
2.7	Patologia molecolare dei lipidi	71	3.4	Eredità multifattoriale e poligenica	93
2.7.1	Alterazioni della costituzione lipidica delle membrane e loro conseguenze	71	3.4.1	Caratteri a variabilità continua	93
■	Composizione lipidica e fluidità/rigidità delle membrane	71	3.4.1	Patologie multifattoriali malformative	93
■	Gli acidi grassi polinsaturi delle membrane sono importanti nella risposta infiammatoria-riparativa (genesi di molecole attive) e nello sviluppo del sistema nervoso	72	3.4.3	La componente genetica delle patologie multifattoriali	94
■	Perossidazione lipidica, alterazioni della permeabilità e necrosi	73	3.5	Patologia cromosomica congenita	95
2.7.2	Prenilazione e modulazione della funzione di alcune proteine	73	3.5.1	Cause, meccanismi e conseguenze generali	96
2.7.3	Trasporto e metabolismo dei lipidi Lipoproteine e aterosclerosi	74	3.5.2	Anomalie numeriche dei cromosomi umani	98
2.8	Conclusioni	74	■	Nomenclatura e considerazioni generali	98
Bibliografia essenziale e letture consigliate		74	■	Aneuploidie autosomiche	98
			■	Aneuploidie eterocromosomiche	99
			3.5.3	Anomalie strutturali dei cromosomi umani	100
			3.6	Patologia congenita non ereditaria	103
			3.6.1	Meccanismi di teratogenesi	103
			3.6.2	Teratogeni fisici	105
			3.6.3	Teratogeni chimici	105
			3.6.4	Teratogenesi nelle malattie della nutrizione e del metabolismo	105
			3.6.5	Teratogenesi e patologie infettive	105
			Bibliografia essenziale e letture consigliate		106
Capitolo 3 - Patologia congenita ed ereditaria		75	Capitolo 4 - Ambiente geoatmosferico quale causa di malattia		107
<i>F. Grignani</i>			<i>G.M. Pontieri, M. Sorice</i>		
3.1	Definizioni e impatto nella patologia umana	75	4.1	Introduzione	107
3.2	Tipologia e manifestazioni	75	4.2	Patologie da riduzione e da aumento della pressione atmosferica	107
■	Tipologia	75	4.2.1	Ipobaropatie	108
■	Manifestazioni	75	4.2.2	Iperbaropatie	110
3.3	Malattie ereditarie monogeniche	76	■	La malattia da decompressione (MDD)	111
3.3.1	Tipologia molecolare del difetto	76	■	Tossicità dell'azoto durante l'immersione	112
3.3.2	Modalità di eredità mendeliana	76	■	Tossicità dell'ossigeno durante l'immersione	113
■	L'eredità autosomica dominante	76	■	Tossicità dell'anidride carbonica durante l'immersione	114
■	L'eredità autosomica recessiva	77	4.3	Patologie da accelerazione gravitazionale	114
■	L'eredità recessiva legata al cromosoma X	77	4.3.1	Stress da accelerazione positiva	115
■	Meccanismi rari di trasmissione legati ai cromosomi sessuali	78	4.3.2	Stress da accelerazione negativa	116
3.3.3	Alcuni modelli patogenetici nelle malattie ad eredità mendeliana	78	4.3.3	Stress da accelerazione radiale	116
■	Patologia da alterazioni delle strutture di membrana e del citoscheletro	78	4.3.4	Stress da accelerazione trasversa	116
■	Patologie ereditarie da alterazioni di regolatori omeostatici	82	4.3.5	Come ci si difende dalle accelerazioni gravitazionali	116
■	Patologie ereditarie da alterazione della segnalazione proliferativa	84	4.4	Principali problematiche fisiopatologiche connesse col volo spaziale	116
■	Eterogeneità genetica nelle patologie ad eredità mendeliana	85			
■	Malattie ereditarie come forme rare di malattie sporadiche	86			

4.4.1	Resistenza degli astronauti alle forze gravitazionali	117
4.4.2	Sopravvivenza degli astronauti in assenza di atmosfera terrestre	117
4.4.3	Effetti dell'assenza di gravità	117
4.5	Cinetosi o cinetopatie	117
4.6	Metereopatie	118
4.7	Malattie stagionali	118
4.8	Variazioni della temperatura ambientale quale causa di malattia	118
4.8.1	Patologie da elevata temperatura ambientale	119
	■ Colpo di sole o insolazione	119
	■ Colpo di calore tropicale e colpo di calore comune	119
4.8.2	Patologie da bassa temperatura ambientale	119
	■ Congelamento	119
	■ Assideramento	120
4.9	Azione locale del trasferimento di energia termica	120
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	121

Capitolo 5 - Agenti fisici quali causa di malattia

G.M. Pontieri, M. Sorice

5.1	Patologie da assorbimento da radiazioni	123
5.1.1	Radioattività di base	124
5.1.2	Azione patogena ed effetti delle radiazioni non ionizzanti	125
5.1.3	Azione patogena delle radiazioni ionizzanti	128
	■ Effetti delle radiazioni ionizzanti	128
	■ Patologie conseguenti allo scoppio di bombe atomiche o ad incidenti nei reattori nucleari	129
	■ Il fallout radioattivo	130
5.2	Campi elettromagnetici	130
5.2.1	Onde elettromagnetiche	130
5.2.2	Elettrosmog	131
5.2.3	Campi elettromagnetici e patologie	131
5.3	Patologie da trasferimento di energia elettrica	132
5.3.1	La folgorazione	135
5.4	Patologie da trasferimento di energia termica	136
5.5	Patologie da trasferimento di energia meccanica	138
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	139

Capitolo 6 - Patologie da agenti chimici

G.M. Pontieri, M. Sorice

6.1	Introduzione	141
6.2	Il danno diffuso da agenti chimici	142
6.3	Il danno selettivo da agenti chimici	143
6.3.1	Veleni delle piante o fitotossine	145
6.3.2	Veleni dei funghi	145
6.3.3	Veleni delle muffe o micotossine	146
6.3.4	Veleni animali o zootossine	147
6.3.5	Veleni inorganici ed organici	147
6.3.6	Le droghe e la tossicodipendenza	147
6.3.7	L'inquinamento ambientale	148
	■ Tossicità del piombo	148
	■ Tossicità del mercurio	149
	■ Tossicità del cadmio	149
	■ Tossicità dei pesticidi	150
6.3.8	L'inquinamento alimentare	150
6.4	Gli xenobiotici e le biotrasformazioni	150
6.4.1	Reazioni di fase I	151
6.4.2	Reazioni di fase II	153
6.4.3	Reazioni di fase III	154
6.5	I radicali liberi	154
6.5.1	Formazione dei radicali liberi	155
6.5.2	Specie reattive derivate dall'ossigeno (ROS o ROI)	157
6.5.3	Specie reattive derivate dall'azoto (RNS)	157
6.5.4	Meccanismi di difesa contro i radicali liberi	158
6.5.5	I danni molecolari prodotti dai radicali liberi	159
6.5.6	Malattie correlate alla formazione di radicali liberi	160
	■ Invecchiamento	160
	■ Tumori	161
	■ Aterosclerosi	161
	■ Malattie neurodegenerative	162
	■ Diabete mellito	162
	■ Malattie con esiti fibrotici	162
	■ Lesioni da ripercussione dopo ischemia	163
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	163

Capitolo 7 - Patologia generale delle infezioni microbiche

G. Ragona

7.1	Introduzione	165
7.2	La interazione dei germi con l'ospite	165
7.2.1	Contagio, infezione e malattia	165

XIV Indice generale

7.2.2	Commensalismo, mutualismo e parassitismo	165	7.10.5	I parassiti intracellulari facoltativi	179
7.2.3	Parassitismo obbligato e facoltativo	166	7.10.6	I parassiti intracellulari obbligati	179
7.2.4	Competitività microbica	166	7.11	L'evasione della risposta immunitaria innata e acquisita	179
7.3	Evoluzione della interazione germe-ospite	166	7.12	Fisiopatologia della sepsi	180
7.4	Patogenicità e virulenza	167	7.12.1	Evoluzione della nozione di sepsi	181
7.4.1	Patogenicità: definizioni e concetti	167	7.13	Una prospettiva evuzionistica e genomica della patogenesi microbica e dell'interazione con l'ospite umano	181
7.4.2	La virulenza: una introduzione	167	7.14	Nuovi contributi allo studio della patogenesi microbica	183
7.4.3	La virulenza è un carattere dinamico	167	7.14.1	Metagenomica microbica e malattie	183
7.4.4	Lo sviluppo della patogenicità	167	Bibliografia essenziale e letture consigliate	186	
7.4.5	Oltre i postulati di Koch: una interpretazione molecolare della virulenza	168	Capitolo 8 - Patologia generale delle infezioni virali	187	
7.5	I fattori della virulenza	169	<i>G. Ragona</i>		
7.5.1	La invasività	169	8.1	La interazione virus-cellula ospite e il danno da virus	187
7.5.2	Le adesine e il loro ruolo nella colonizzazione	169	8.1.1	L'effetto citopatico	187
7.5.3	La invasione e la proliferazione intracellulare dei batteri	170	8.1.2	La membrana cellulare e i recettori per il virus	188
7.5.4	Le invasine	170	8.1.3	Ruolo del sistema maggiore di istocompatibilità	188
7.5.5	I fattori di virulenza sono oggetto di scambio tra i germi	170	8.1.4	Interferenza con le sintesi macromolecolari	189
7.5.6	La regolazione dei fattori di virulenza	171	8.2	Il tropismo virale	190
7.6	Esotossine ed endotossine	171	8.2.1	Il recettore per il virus	190
7.6.1	Le tossine citolitiche	171	8.2.2	Età dell'ospite	190
7.6.2	Le tossine che agiscono all'interno della cellula ospite	172	8.2.3	La via di penetrazione nell'ospite	190
7.6.3	Le tossine proteolitiche	172	8.2.4	Ruolo della immunità naturale	190
7.6.4	Il meccanismo di azione delle esotossine	172	8.3	Patogenicità e virulenza	190
7.6.5	Le endotossine	174	8.3.1	Patogenicità e virulenza	190
7.7	Meccanismi di patogenicità	174	8.3.2	Variazioni della virulenza nel corso di epidemie	191
7.7.1	I batteri patogeni manipolano le funzioni della cellula ospite	174	8.3.3	Meccanismi di evasione e sovversione della risposta immunitaria quali fattori di virulenza	191
7.7.2	Ruolo del citoscheletro e della membrana plasmatica nell'azione patogena dei batteri	174	8.4	La suscettibilità dell'ospite alle infezioni	192
7.7.3	Le interazioni microbiche con le vie di trasmissione del segnale	175	8.5	Meccanismi patogenetici delle infezioni acute	194
7.8	Le barriere naturali a difesa dell'ospite	176	8.5.1	Tipi di infezione	194
7.9	I recettori Toll-like	177	8.5.2	Diffusione dei virus nell'organismo	195
7.9.1	Concetti di base	177	8.5.3	Fenomeni che ostacolano la diffusione dei virus	196
7.9.2	Ruolo patogenetico dei recettori TLR	178	8.6	Le infezioni persistenti	196
7.10	La resistenza batterica ai meccanismi di difesa dell'ospite	178	8.6.1	Tipologie di infezioni persistenti	196
7.10.1	La resistenza all'attività battericida del siero	178	8.6.2	Infezione persistente di tipo latente e di tipo produttivo	197
7.10.2	La variabilità antigenica	178			
7.10.3	La acquisizione di ioni ferro	179			
7.10.4	Altri meccanismi	179			

8.6.3	Peculiarità biologiche delle infezioni persistenti	197	9.4.10	L'invecchiamento del sistema di difesa innato (infiammazione) e adattativo (immunità)	214
8.6.4	Le infezioni persistenti da virus lenti	198	9.4.11	Allungamento della vita media, accumulo del danno e malattie age-related	215
8.7	Conseguenze immunopatologiche delle infezioni virali	199	9.5	Teorie sull'invecchiamento	215
8.7.1	Cellule coinvolte nella reazione immunopatogena	199	9.5.1	Basi biologiche, cellulari e molecolari dell'invecchiamento	215
8.7.2	Effetti paradossi della risposta immunitaria. Il caso della infezione da virus della coriomeningite linfocitaria	199	9.5.2	La senescenza replicativa e il ruolo dei telomeri	215
8.7.3	Autoimmunità indotta da virus	199	9.5.3	Genetica dell'invecchiamento. Le sindromi familiari. I geni dell'invecchiamento	216
8.8	Effetti immunosoppressivi delle infezioni	200	9.5.4	Geni dell'invecchiamento	219
8.8.1	Il danno alle cellule immunocompetenti	200	9.5.5	L'invecchiamento non programmato: l'usura somatica	221
8.8.2	Induzione della tolleranza	201	9.5.6	Radicali liberi e invecchiamento	222
8.8.3	Molecole virali ad azione immunosoppressiva	201	9.5.7	Mitocondri e invecchiamento	223
8.9	Le cellule NK nelle infezioni virali: meccanismi di resistenza ed evasione	201	9.5.8	Prodotti AGE, e alterazioni dell'omeostasi delle proteine nell'invecchiamento	224
8.10	Strategie virali adottate per contrastare o rivolgere a proprio vantaggio l'azione delle citochine	202	9.5.9	Restrizione calorica, attività fisica e invecchiamento	225
8.11	Le infezioni endogene: ultima frontiera della ricerca	202	9.5.10	Modulazione della risposta infiammatoria	226
8.11.1	Le infezioni endogene	202	9.6	Cornice unificante per le varie teorie: invecchiamento come usura	226
8.11.2	Sequenze HERV e diabete di I tipo	204	9.6.1	Riassunto delle caratteristiche molecolari dell'invecchiamento	228
8.11.3	Sequenze HERV e lupus eritematosus sistemico	205	9.6.2	Invecchiamento come usura: squilibrio tra danno e capacità di riparazione	229
Bibliografia essenziale e letture consigliate		205	9.6.3	Effetto combinato tra agenti dannosi e geni del sistema omeostatico	229
Capitolo 9 - L'invecchiamento		207	9.7	Strategie antinvecchiamento e allungamento della vita	229
<i>M.A. Russo, M. Fini</i>			Bibliografia essenziale e letture consigliate		231
9.1	Introduzione	207	Capitolo 10 - Processi regressivi delle cellule		233
9.2	Durata della vita e longevità. Definizioni ed epidemiologia	208	<i>A. Bernelli-Zazzera, M.A. Desiderio</i>		
9.3	Omeostasi. Definizione e basi molecolari	208	10.1	Meccanismi elementari di danno cellulare	233
9.4	I quadri fisiopatologici e clinici dell'invecchiamento	209	10.2	Lesione biochimica, sintesi letale e biotrasformazioni patogene	234
9.4.1	Sistema nervoso e degli organi di senso	210	10.3	Anossie	235
9.4.2	Sistema cardiovascolare	211	10.3.1	La lesione biochimica da cianuro e da altri veleni della respirazione	236
9.4.3	Polmoni	211	10.4	Patologia dei mitocondri	236
9.4.4	Il rene e il sistema escretore	211	10.4.1	Malattie mitocondriali	238
9.4.5	La cute e le mucose	212	10.4.2	Il rigonfiamento cellulare	240
9.4.6	Il connettivo propriamente detto	212	10.5	Patologia cellulare da ischemia	240
9.4.7	Tessuto osseo e cartilagine	213	10.5.1	La morte cellulare da ischemia	240
9.4.8	Tessuto muscolare scheletrico e liscio	213	10.5.2	La necrosi	241
9.4.9	Le gonadi e altre alterazioni endocrine	213			

10.6	Patologia cellulare da riperfusione	243	11.2.4	Sindromi amiloidosiche eredo-familiari	270
10.7	L'apoptosi	245	11.2.5	La β -fibrillosi degli emodializzati (AH)	270
10.7.1	Aspetti morfologici dell'apoptosi	246	11.2.6	Un'idea unificante della patogenesi delle β -fibrillosi	270
10.7.2	Aspetti biochimici dell'apoptosi	246	11.2.7	Il ruolo dei glicosaminoglicani (GAG)	271
10.7.3	Geni dell'apoptosi	247	11.2.8	Le β -fibrillosi localizzate	271
10.7.4	Trasduzione dei segnali apoptogeni	248	11.2.9	β -fibrillosi, conformazione proteica e malattie da prioni	272
10.8	Le steatosi.		■	Replicazione dell'agente infettivo tramite trasmissione della conformazione proteica	273
	Aspetti cellulari di un problema di fisiopatologia generale	249	11.3	Patologia del collagene	273
10.8.1	Tipi di sovraccarico	250	11.3.1	Difetti di trascrizione e traduzione	273
10.8.2	Le steatosi da inibitori della sintesi proteica	251	11.3.2	Processi patologici da cause esogene	274
10.8.3	La steatosi da veleni ambientali: il modello del tetracloruro di carbonio	251	11.3.3	Il ruolo della collagenasi	274
10.8.4	Tanti pochi formano assai: ovvero, la steatosi da etanolo	253	11.4	Patologia del sistema delle fibre elastiche	275
10.8.5	La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) e la NASH (Non Alcoholic Steatohepatitis)	254	11.5	La fibrosi	276
10.8.6	Le steatosi extra-epatiche	254	11.5.1	Agenti di fibrosi	276
10.9	Patologia elementare dei lisosomi	255	11.5.2	Cellule fibrogeniche	277
10.10	Le insufficienze lisosomiali acquisite	255	11.5.3	Regolazione molecolare e cellulare della fibrosi epatica	277
10.11	Le tesaurismosi da deficit di enzimi lisosomiali	256	11.5.4	Aspetti biochimici della fibrosi	278
10.11.1	Le lipidosi	257	11.6	La ialinosi e la necrosi fibrinoide	279
10.11.2	Le mucopolisaccaridosi	258	11.7	Le spie periferiche dei processi regressivi del connettivo	279
10.11.3	Quando lipidi e mucopolisaccaridi si accumulano contemporaneamente	259	Bibliografia essenziale e letture consigliate	280	
10.11.4	Quando gli enzimi lisosomiali sbagliano strada	260	Capitolo 12 - Ipertrufie, iperplasie e atrofie	281	
10.11.5	Quando mancano proteine attivatrici o protettive	260	<i>A. Bernelli-Zazzera, M.A. Desiderio</i>		
10.11.6	Problemi di patogenesi	260	12.1	Qualche definizione	281
10.12	Patologia elementare dei perossisomi	261	12.2	Qualche esempio	282
10.13	Le glicogenosi	261	12.3	Fattori genetici	284
10.13.1	I diversi deficit enzimatici e i vari tipi di glicogenosi	262	12.4	Limiti di utilità funzionale delle ipertrofie	284
10.14	Proiezione periferica del danno cellulare	263	12.5	Basi biochimiche dell'aumento ponderale	285
Bibliografia essenziale e letture consigliate	265		12.6	L'aspetto energetico	286
Capitolo 11 - Processi regressivi della matrice extracellulare (ECM)	267		12.7	Fattori di crescita ed espressione di proto-oncogeni nella rigenerazione epatica	287
<i>A. Bernelli-Zazzera, M.A. Desiderio</i>			12.8	Dal segnale alla risposta	289
11.1	Introduzione	267	12.9	La regressione dell'ipertrofia	291
11.2	Le amiloidosi (β-fibrillosi)	267	12.10	L'ipotrofia	292
11.2.1	Le forme sistemiche di β -fibrillosi	268	Bibliografia essenziale e letture consigliate	293	
11.2.2	Le β -fibrillosi reattive (fibrille AA)	268			
11.2.3	La β -fibrillosi di origine immunocitica (AL)	269			

Capitolo 13 - Lo stress cellulare	295		
<i>A. Bernelli-Zazzera</i>			
13.1 Il concetto di stress cellulare	295		
13.2 Lo stress termico (heat shock)	295		
13.3 Le famiglie di HSP	296		
13.4 Meccanismo di induzione delle HSP	297		
13.5 Come HSF1 si sgancia dagli inibitori?	297		
13.6 Funzioni protettive delle HSP	298		
13.7 Meccanismi protettivi delle HSP	298		
13.8 Quando prevenire l'apoptosi può essere dannoso	299		
13.9 HSP, presentazione dell'antigene e fenomeni immunitari	299		
13.10 HSP e invecchiamento	300		
13.11 Lo stress da ri-perfusione	300		
13.12 Lo stress ossidativo	300		
13.13 Lo stress nitrosativo	301		
13.14 Lo stress del RE e la risposta alle proteine mal ripiegate	301		
Bibliografia essenziale e letture consigliate	302		
Capitolo 14 - Ruolo del Ca²⁺ Fisiopatologia della cellula	303		
<i>T. Pozzan</i>			
14.1 Introduzione	303		
14.2 Azione regolatrice del Ca ²⁺ nelle funzioni biologiche	303		
14.3 Regolazione del Ca ²⁺ citoplasmatico	303		
■ Gradiente esterno/citosol	305		
■ Gradiente citosol/cisterne del reticolo endo-sarcoplasmatico	305		
■ Gradiente citosol/mitocondri	306		
14.4 Il Ca ²⁺ in patologia umana	307		
14.4.1 Malattie monogeniche associate a mutazioni di proteine direttamente coinvolte nell'omeostasi del Ca ²⁺	307		
■ Malattie dovute a mutazioni nelle pompe per il Ca ²⁺ (della membrana plasmatica, del reticolo endo-sarcoplasmatico e del Golgi)	307		
■ Malattie dei canali per il Ca ²⁺ della membrana plasmatica	307		
■ Malattie di canali intracellulari per il Ca ²⁺	308		
14.4.2 Patologie acquisite che coinvolgono alterazioni del controllo del Ca ²⁺ cellulare	308		
■ Alterazioni della produzione di energia (ATP)	309		
■ Ischemia acuta cerebrale ed eccitotossicità	309		
■ Ruolo del Ca ²⁺ nel danno da ri-perfusione	309		
■ Ca ²⁺ e malattie neurodegenerative	310		
■ Ruolo del Ca ²⁺ in vari aspetti dell'oncogenesi	310		
■ Conclusione	311		
Bibliografia essenziale e letture consigliate	311		
Capitolo 15 - Infiammazione	313		
<i>A. Mantovani, M. Locati, S. Sozzani</i>			
15.1 Introduzione	313		
15.2 Recettori attivatori dell'immunità innata e dell'infiammazione	314		
15.2.1 Caratteristiche generali	314		
15.2.2 I recettori solubili dell'immunità innata	315		
15.2.3 Recettori di membrana dell'immunità innata e dell'infiammazione	317		
15.2.4 Sensori citoplasmatici: inflammosoma e malattie autoinfiammatorie	320		
15.2.5 L'inflammosoma e le sindromi autoinfiammatorie	320		
15.2.6 Trasduzione del segnale e attivazione del programma genetico proinfiammatorio	321		
15.2.7 L'infiammazione come programma trascrizionale	321		
15.3 Citochine infiammatorie	321		
15.3.1 Le citochine infiammatorie primarie	323		
■ Interleuchina-1 (IL-1)	324		
■ Il fattore di necrosi tumorale (TNF)	326		
■ Interleuchina 6 (IL-6)	327		
■ Citochine anti-infiammatorie	328		
15.4 Infiammazione acuta	328		
15.4.1 Reclutamento leucocitario	330		
15.4.2 Endotelio e infiammazione	331		
15.4.3 Molecole di adesione	331		
15.4.4 Le regole del reclutamento leucocitario	333		
15.4.5 Attivazione della fagocitosi	335		
15.4.6 Le chemochine nel reclutamento leucocitario	337		
15.4.7 Mediatori chimici dell'infiammazione	338		
■ Amine vasoattive	338		
■ Proteasi plasmatiche	339		
■ Metaboliti dell'acido arachidonico	340		
■ Ossido di azoto (NO)	341		
■ Neuropeptidi	341		
15.4.8 Varianti istopatologiche dell'infiammazione acuta	342		
15.4.9 Risoluzione del processo infiammatorio	343		
15.5 Infiammazione cronica	343		
15.5.1 Definizione	343		

XVIII Indice generale

15.5.2	Cause e varianti istopatologiche	343	17.3	Deficit dell'immunità cellulo-mediata	378
15.5.3	Infiammazione granulomatosa	344	17.3.1	Ipoplasia timica congenita (Sindrome di Di George)	378
15.5.4	Mediatori cellulari e molecolari dell'infiammazione cronica	345	17.4	Immunodeficienza grave combinata (SCID)	379
	■ L'infiltrato macrofagico	345	17.4.1	SCID con ipoplasia emopoietica generalizzata (disgenesia reticolare)	379
	■ I linfociti T helper e la polarizzazione delle risposte infiammatorie croniche	346	17.4.2	SCID da deficit dei meccanismi di riarrangiamento del DNA	379
	■ Risposte polarizzate di tipo 1	346	17.4.3	SCID con deficit delle molecole MHC di classe I e/o di classe II (Sindrome del linfocita nudo, "Bare lymphocyte syndrome")	379
	■ Risposte polarizzate di tipo 2	348	17.4.4	SCID a trasmissione ereditaria eterocromosomica	380
15.6	Risposte sistemiche all'infiammazione e infiammazione sistemica	349	17.4.5	SCID con deficit di adenosina deaminasi (ADA)	380
15.6.1	Leucocitosi	349	17.5	Deficit associati ad altre anomalie	380
15.6.2	Risposta di fase acuta	350	17.5.1	Atassia teleangectasica	380
15.6.3	Sindrome infiammatoria sistemica e shock settico	351	17.5.2	Sindrome di Wiskott-Aldrich	381
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	352	17.5.3	La sindrome linfoproliferativa legata al cromosoma X	381
	Capitolo 16 - Il processo riparativo	353	17.6	Deficit dei fagociti	382
	<i>M. Presta, M. Rusnati</i>		17.6.1	Deficit di adesione dei leucociti (LAD)	382
16.1	Introduzione	353	17.6.2	Sindrome di Giobbe	383
16.2	La riparazione delle ferite dermo-epidermiche	354	17.6.3	Sindrome di Chediak-Higashi	383
16.3	Basi molecolari della riparazione delle ferite dermo-epidermiche	358	17.6.4	Malattia granulomatosa cronica (MGC)	383
16.3.1	I mediatori solubili	358	17.6.5	Altri deficit dei meccanismi battericidi dei fagociti	384
16.3.2	La matrice extracellulare	360	17.7	Deficit del complemento: considerazioni generali	385
16.4	La riparazione delle fratture ossee	363	17.7.1	Deficit di C2	386
16.5	La riparazione dell'ulcera peptica	366	17.7.2	Deficit del C1 inibitore	386
16.6	La riparazione del miocardio dopo infarto ischemico	368	17.8	Immunodeficit secondari o acquisiti	386
16.7	La rigenerazione assonale	371	17.8.1	Immunodeficit secondari a neoplasie ed emolinfopatie	386
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	373	17.8.2	Immunodeficit secondari all'invecchiamento	387
	Capitolo 17 - Le immunodeficienze	375	17.8.3	Immunodeficit secondari a carenza alimentare	387
	<i>F. Dieli</i>		17.8.4	Immunodeficit secondari al trattamento con farmaci	387
17.1	Introduzione	375	17.8.5	Immunodeficit secondari a trattamenti chirurgici o a traumi	387
17.2	Deficit dell'immunità umorale	376	17.8.6	Immunodeficit secondari ad infezioni virali	387
17.2.1	Agammaglobulinemia congenita legata al sesso o agammaglobulinemia di Bruton	376	17.9	Sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS)	387
17.2.2	Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia	376	17.9.1	Storia naturale dell'infezione da HIV	387
17.2.3	Immunodeficienza variabile comune	377	17.9.2	Fasi dell'infezione	391
17.2.4	Deficit selettivo delle sottoclassi delle IgG	377			
17.2.5	Deficit selettivo di IgA	377			
17.2.6	Deficit dello switch isotipico (Sindrome da iper IgM)	378			

■ Infezione acuta	391	19.2.1 Asma bronchiale	413
■ Fase cronica asintomatica o di latenza	391	19.3 Ipersensibilità di II tipo: reazioni citotossiche	414
■ Fase delle manifestazioni cliniche o AIDS	392	19.3.1 Reazione da incompatibilità trasfusionale AB0	414
17.9.3 Meccanismi patogenetici dell'infezione da HIV	392	19.3.2 Malattia emolitica del neonato	415
17.9.4 Meccanismi dell'immunosoppressione da HIV	393	19.3.3 Reazioni di ipersensibilità di II tipo indotte da farmaci	417
■ Meccanismi di alterata funzionalità dei T linfociti CD4 ⁺	393	19.4 Ipersensibilità di III tipo	417
■ Risposte immuni HIV-specifiche	393	19.4.1 Reazione di Arthus	418
■ Meccanismi autoimmuni	393	19.4.2 Malattia da siero	419
■ Apoptosi	393	19.4.3 Glomerulonefrite	419
■ Alterata funzionalità di macrofagi, cellule dendritiche e cellule dendritiche follicolari	393	19.5 Reazioni di ipersensibilità di IV tipo: ipersensibilità ritardata	419
17.9.5 Meccanismi di evasione della risposta immune da parte dell'HIV	394	19.5.1 Reazione alla tubercolina	420
17.9.6 Test di laboratorio per la diagnosi di infezione da HIV	394	19.5.2 Reazione granulomatosa	420
Bibliografia essenziale e letture consigliate	394	19.5.3 Dermatite allergica da contatto	421
Capitolo 18 - Il complesso maggiore d'istocompatibilità ed il rigetto dei trapianti	395	19.6 Ipersensibilità di V tipo o stimolatoria	421
<i>A. Salerno, S. Meraviglia</i>		19.7 Ipersensibilità di VI tipo (mediata da anticorpi e da cellule killer)	421
18.1 Il complesso maggiore di istocompatibilità dell'uomo	395	19.8 Reazioni di VII tipo (inibitorie mediate da anticorpi)	421
18.2 Ruolo dell'MHC nella risposta immunitaria	397	Bibliografia essenziale e letture consigliate	422
18.2.1 Restrizione MHC	397	Capitolo 20 - Basi patogenetiche delle malattie autoimmuni	423
18.2.2 La famiglia delle molecole CD1	397	<i>A. Salerno, N. Caccamo</i>	
18.2.3 La processazione dell'antigene e la sua presentazione	397	20.1 Introduzione	423
18.3 MHC e suscettibilità alle malattie	398	20.2 La tolleranza immunologica	423
18.4 L'alloreattività	401	20.2.1 Tolleranza centrale	424
18.5 Il meccanismo del rigetto dei trapianti	401	20.2.2 Tolleranza periferica	425
18.5.1 Il sistema HLA ed il trapianto di rene	404	■ Anergia T	425
18.5.2 Il sistema HLA ed il trapianto di midollo osseo	405	■ Recettori inibitori	426
18.6 Prevenzione e trattamento del rigetto del trapianto	407	■ Differenti modalità di somministrazione dell'antigene	426
Bibliografia essenziale e letture consigliate	408	■ Cooperazione T-B	427
Capitolo 19 - Le reazioni immunopatogene	409	■ Interleuchina 2	427
<i>N. Caccamo, S. Meraviglia, A. Salerno</i>		■ Linfociti T regolatori	427
19.1 Introduzione	409	■ Siti immunologicamente privilegiati	428
19.2 Ipersensibilità di I tipo: reazioni anafilattiche ed atopiche	410	■ Modificazioni del network idiopico	428
		20.3 La reazione autoimmune e la malattia autoimmune	429
		20.3.1 Fattori genetici che influenzano la reattività del sistema immune	430
		■ Associazione con le molecole MHC	430
		■ Associazione con le molecole non MHC	431
		■ Associazione con il cromosoma X	431
		20.3.2 Ruolo dell'ambiente sulla reattività del sistema immune	431
		20.3.3 Malattie autoimmuni	432

■ Lupus Eritematoso Sistemico (LES)	432		
■ Sclerosi Multipla (SM)	432		
■ Artrite Reumatoide (AR)	433		
20.3.4 Prospettive terapeutiche	434		
Bibliografia essenziale e letture consigliate	434		
Capitolo 21 - Introduzione allo studio dei tumori	435		
<i>G.M. Pontieri</i>			
21.1 Definizione di tumore e caratteristiche generali dello sviluppo neoplastico	435		
21.2 Attività moltiplicativa delle cellule ed accrescimento cellulare non neoplastico	439		
21.3 Le cellule staminali	440		
21.4 Tumori benigni e maligni	441		
21.5 Criteri di nomenclatura e di classificazione dei tumori	443		
21.5.1 Tumori del tessuto epiteliale	444		
21.5.2 Tumori del tessuto connettivo	448		
21.5.3 Tumori dei tessuti emopoietici	448		
21.5.4 Tumori del sistema melanoforo	451		
21.5.5 Tumori di origine placentare ed embrionale	452		
21.5.6 Tumori del sistema nervoso	452		
21.6 La gradazione dei tumori	453		
21.7 La stadiazione dei tumori	454		
21.8 La diagnosi citologica dei tumori	457		
21.9 Ulteriori metodologie diagnostiche	459		
21.10 La prevenzione dei tumori	460		
21.11 Tumori degli animali da laboratorio e tumori sperimentali	462		
21.12 La coltivazione <i>in vitro</i> delle cellule neoplastiche	462		
Bibliografia essenziale e letture consigliate	462		
Capitolo 22 - Aspetti morfologici della cellula neoplastica	463		
<i>M.A. Russo</i>			
22.1 Introduzione	463		
22.2 Caratteristiche morfologiche dei tumori al microscopio ottico ed elettronico	464		
22.2.1 Anaplasia morfologica	464		
22.2.2 Organizzazione e architettura del tessuto tumorale	464		
22.2.3 Differenziazione morfologica e sue alterazioni nelle cellule tumorali	466		
22.2.4 Volume, forma cellulare, rapporto nucleo/citoplasma	467		
22.2.5 Alterazioni del nucleo e del nucleolo	468		
22.2.6 Alterazioni dei componenti del citoplasma	472		
■ Alterazioni delle membrane, del reticolo endoplasmatico e dei ribosomi	472		
■ Alterazioni del citoscheletro e del citosol	475		
■ Alterazioni dei mitocondri	478		
■ Alterazioni di altri organuli	479		
22.3 Citofluorimetria e micro-densitometria nei tumori	479		
22.4 Criteri e metodologie per la classificazione istopatologica dei tumori	480		
Capitolo 23 - Oncogeni	481		
<i>A. Fusco</i>			
23.1 Meccanismi molecolari di carcinogenesi	481		
23.2 Gli oncogeni	482		
23.3 Isolamento degli oncogeni	483		
■ Isolamento di oncogeni mediante lo studio dei retrovirus acuti e cronici	483		
■ Isolamento degli oncogeni mediante la tecnica della trasfezione	486		
■ Isolamento degli oncogeni mediante analisi delle alterazioni cromosomiche specifiche di alcune neoplasie	487		
■ Isolamento degli oncogeni mediante sequenziamento di geni candidati in neoplasie umane	488		
23.4 I prodotti degli oncogeni	488		
23.4.1 Fattori di trascrizione	488		
23.4.2 Fattori architetturici della cromatina - Rimodellatori cromatinici	488		
23.4.3 Fattori di crescita	489		
23.4.4 Recettori per fattori di crescita	489		
23.4.5 Trasduttori del segnale	489		
23.4.6 Regolatori dell'apoptosi	490		
23.5 Oncogeni che hanno un ruolo critico nell'insorgenza dei tumori umani	490		
23.5.1 I geni della famiglia ras	490		
23.6 Mutazioni di <i>ras</i> nei tumori umani	491		
23.6.1 Le mutazioni dei geni <i>ras</i> rappresentano un evento precoce nel processo di carcinogenesi	492		
23.7 L'oncogene B-RAF	492		
23.8 L'oncogene RET ed i tumori umani	493		
23.9 RET nei carcinomi midollari della tiroide	495		
23.10 La famiglia degli oncogeni <i>c-myc</i>	496		
23.11 La famiglia dei recettori per l'Epidermal Growth Factor	497		

23.12	L'oncogene c-Kit	499	Capitolo 25 - Cellule staminali neoplastiche	539	
23.13	I geni della famiglia Sonic Hedgehog	499	<i>A. Gulino</i> †		
23.14	Le proteine HMGA	501	25.1	Introduzione	539
23.15	Alterazioni cromosomiche e geniche nelle leucemie	501	25.2	Cellule staminali embrionali e adulte	541
23.15.1	La fusione PML-RARA nelle leucemie promielocitiche	501	25.3	Modelli di cancerogenesi: il "modello stocastico" e il "modello staminale"	544
23.15.2	La fusione AML-ETO nelle leucemie mieloidi acute	502	25.3.1	Modello stocastico o evoluzione clonale	544
23.15.3	I geni di fusione ABL nelle leucemie acute e croniche	503	25.3.2	Modello staminale	544
23.16	I microRNA come oncogeni ed oncosoppressori	504	25.3.3	Plasticità della cellula staminale neoplastica e "modello dinamico"	545
Capitolo 24 - I geni oncosoppressori	507	25.4	Origine delle cellule staminali neoplastiche	546	
<i>M. Santoro, F. Carlomagno, G. Vecchio</i>		25.5	Riprogrammazione delle cellule pluripotenti indotte (iPSC)	546	
24.1	I geni oncosoppressori: mutazioni geniche attivanti ed inattivanti nel cancro	507	25.6	Proprietà funzionali delle cellule staminali neoplastiche	546
24.2	La classificazione dei geni oncosoppressori	508	25.6.1	Capacità di dare inizio al tumore	546
24.3	Il retinoblastoma	511	25.6.2	Autoreplicazione illimitata mediante divisione cellulare simmetrica	547
24.3.1	Il modello dei due <i>hit</i> di A. Knudson	511	25.6.3	Stato di quiescenza	547
24.3.2	Il gene del retinoblastoma (RB)	512	25.6.4	Cellule staminali neoplastiche e metastasi	547
24.3.3	Alterazioni funzionali del <i>pathway</i> di RB	515	25.6.5	Assetto metabolico delle cellule staminali neoplastiche	548
24.4	P53: il guardiano del genoma	516	■ Ipossia	548	
24.4.1	Struttura e funzione di P53	518	■ AMPK, sensore dell'omeostasi energetica: oncogene e oncosoppressore	549	
24.4.2	Regolazione di P53	520	■ Oncogeni, oncosoppressori e riprogrammazione metabolica	549	
24.4.3	Mutazioni di P53 nei tumori	522	25.7	Meccanismi molecolari responsabili della generazione spontanea di cellule staminali neoplastiche	550
24.4.4	Mutazioni di P53 nei tumori	522	25.8	Caratteristiche delle cellule staminali neoplastiche in vari tipi di tumore	552
24.4.5	Ripristino della funzione di P53 nei tumori	522	25.9	Criteri operativi: metodi per l'identificazione e l'isolamento delle cellule staminali neoplastiche	553
24.5	I tumori familiari del colon	522	25.9.1	Tumorigenesi in vivo mediante trapianto	553
24.5.1	Il gene APC: un <i>gate-keeper</i> della mucosa intestinale	523	25.9.2	Formazione di sfere in vitro	553
24.5.2	Il riparo dei <i>mismatch</i> : la sindrome di Lynch	525	25.10	Dalla biologia alla clinica delle cellule staminali neoplastiche	553
24.5.3	La cancerogenesi <i>multi-step</i> nei tumori del colon	526	25.10.1	Cellule staminali neoplastiche e progressione tumorale	553
24.6	Il carcinoma ereditario della mammella	528	25.10.2	Cellule staminali neoplastiche: diagnosi precoce e prevenzione dei tumori	553
24.6.1	Le proteine BRCA e la ricombinazione omologa	529	■ Rischio di neoplasia	553	
24.6.2	Caratteristiche peculiari dei carcinomi mammari associati a mutazioni di BRCA	530	■ Diagnosi precoce	554	
24.7	Il gene <i>Menina</i> e la sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 1	530	■ Bersagli molecolari	554	
24.8	Il gene <i>VHL</i> e l'angiogenesi tumorale	531	■ Prevenzione	554	
24.9	Il gene <i>PTEN</i> e la sindrome di Cowden	532	■ Terapia	554	
24.10	Sindromi tumorali familiari legate ad attivazione del <i>pathway</i> di RAS	534			
24.11	Geni oncosoppressori che codificano micro-RNA	535			
24.12	Considerazioni conclusive	537			
Bibliografia essenziale e letture consigliate	537				

25.10.3 Cellule staminali neoplastiche e terapia antitumorale	554	27.6.2 Amine aromatiche	586
25.11 Conclusioni e prospettive	555	27.6.3 Composti azoici	587
Bibliografia essenziale e letture consigliate	556	27.6.4 Nitrocomposti	587
Capitolo 26 - Invasività neoplastica e metastatizzazione	557	27.6.5 Composti alchilanti	588
<i>A. Modesti, G.M. Pontieri</i>		27.7 Cancerogeni epigenetici	589
26.1 Introduzione	557	27.8 Cancerogenesi da agenti fisici	589
26.2 Tessuto neoplastico	557	27.8.1 Cancerogenesi da emanazione di radon	589
26.3 Adesività e motilità cellulare	558	27.8.2 Cancerogenesi da radiazioni eccitanti	590
26.4 Angiogenesi tumorale	563	27.8.3 Cancerogenesi da radiazioni ionizzanti	591
26.5 Degradazione della matrice extracellulare	565	27.8.4 Cancerogenesi da corpi estranei	592
26.6 Rimodellamento della matrice extracellulare peritumorale	566	27.9 Specie reattive dell'ossigeno (ROS = <i>Reactive Oxygen Species</i>) nella cancerogenesi	592
26.7 La transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) e la transizione mesenchimale- epiteliale (MET) alla base dell'invasività neoplastica	566	27.10 Prove di cancerogenicità	593
26.8 Le metastasi	568	27.10.1 Prove su animali	593
26.9 Modalità di disseminazione metastatica ed impianto delle cellule tumorali	568	27.10.2 Prove su colture cellulari	594
26.9.1 Diffusione per contiguità	569	27.10.3 Prove su microrganismi	594
26.9.2 Diffusione per via celomatica	569	Bibliografia essenziale e letture consigliate	594
26.9.3 Diffusione per via linfatica	569	Capitolo 28 - Ormoni e tumori	595
26.9.4 Diffusione per via ematica	570	<i>R.M. Pascale</i>	
26.9.5 Diffusione per via canalicolare	572	28.1 Introduzione	595
26.9.6 Diffusione per via subaracnoidea	572	28.1.1 Cancerogenesi multifasica ed ormoni	596
26.10 Localizzazione delle metastasi	572	28.2 Influenza ormonale sullo sviluppo dei tumori nell'uomo	597
Bibliografia essenziale e letture consigliate	573	28.2.1 Tumore mammario e influenza ormonale	597
Capitolo 27 - Cancerogenesi chimica e fisica	575	■ Vie di produzione degli estrogeni	598
<i>A.D. Procopio, G.M. Pontieri</i>		■ Tumori mammari e antiestrogeni	598
27.1 Introduzione	575	28.2.2 Tumore prostatico ed influenza ormonale	599
27.2 Aspetti qualitativi e quantitativi della cancerogenesi chimica	575	■ Vie metaboliche degli androgeni nella prostata	599
27.3 Cancerogenesi come processo multifasico	576	■ Recettori androgenici: funzioni e regolazione	600
27.3.1 Iniziazione	577	■ Androgeni e tumore prostatico	600
27.3.2 Promozione	577	■ Tumore prostatico, estrogeni e prolattina	601
27.3.3 Meccanismo d'azione degli agenti promoventi e progressione neoplastica	579	28.2.3 Tumori dell'endometrio ed influenza ormonale	601
27.4 Cancerogeni diretti ed indiretti	581	■ Tumore endometriale tipo 2	602
27.5 Attivazione metabolica dei cancerogeni	583	28.3 Tumori endocrini	602
27.6 Cancerogeni genotossici	584	28.3.1 Sindrome endocrina multipla	603
27.6.1 Idrocarburi aromatici policiclici	584	28.3.2 Alterazioni genetiche e tumori endocrini sporadici	603
		28.4 Peso corporeo, tumori ed influenza ormonale	604
		28.4.1 Ormoni steroidei e lipogenesi	604
		28.4.2 Obesità e tumori	604
		28.5 Relazione tra IGF-1, GH e tumori	605
		28.6 Epigenesi, ormoni e tumori	606
		Bibliografia essenziale e letture consigliate	607

Capitolo 29 - Virus oncogeni e cancerogenesi virale*A. Faggioni*

29.1	Introduzione	609
29.2	Cancerogenesi virale	609
29.2.1	Interazioni dei virus oncogeni con la cellula ospite	613
29.2.2	Virus oncogeni a RNA	614
29.2.3	Virus oncogeni a DNA e meccanismo d'azione dei loro oncogeni	616
29.2.4	Papovavirus	617
29.2.5	Adenovirus	620
29.2.6	Poxvirus	620
29.3	Herpesvirus	620
29.3.1	Virus di Epstein-Barr (EBV) e neoplasie associate	620
29.3.2	Human herpesvirus 8 (HHV-8)	626
29.4	Papillomavirus umani (HPV) e tumori cutanei e dell'apparato ano-genitale	628
29.5	Virus dell'epatite B e C e tumori epatici	630
29.6	Retrovirus e tumori nell'uomo: la famiglia degli HTLV	632
29.6.1	HIV e tumori	633
29.7	Conclusioni	634

Capitolo 30 - Leucemie, linfomi e gammopatie monoclonali*E.M. Schiavone†, L. Altucci, V. Sica*

30.1	Introduzione alle leucemie	637
30.2	Leucemie acute	638
30.2.1	Criteri diagnostici	640
30.2.2	Classificazione delle leucemie acute	640
30.2.3	Alterazioni molecolari nelle leucemie mieloidi acute	641
30.2.4	Alterazioni molecolari nelle leucemie linfatiche acute (LAL)	643
30.3	Leucemie croniche	643
30.3.1	Leucemia linfatica cronica a cellule B (LLC-B)	643
30.3.2	LLC a cellule T (LLC-T)	645
30.3.3	Leucemia mieloide cronica	645
■	Traslocazione t(9;22)(q34;q11)	646
■	LMC con assenza del cromosoma Philadelphia	646
30.4	Linfomi	647
30.4.1	Introduzione	647
30.4.2	Problema classificativo	647
30.4.3	Le cellule di linfoma come controparti neoplastiche di cellule linfoidi B e T normali	648

30.4.4	Relazione tra gli elementi neoplastici dei più comuni linfomi e le cellule linfoidi normali dei vari stadi differenziativi	651
30.4.5	Dalla conoscenza biologica alla terapia dei linfomi	655
30.4.6	Alterazioni molecolari nei linfomi	655
■	Alterazioni nei Linfomi non-Hodgkin	656
■	Alterazioni molecolari nel Linfoma di Hodgkin (LH)	656
30.5	Gammopatie monoclonali	657
30.5.1	Generalità	657
30.5.2	Patologie ematologiche incluse nelle gammopatie monoclonali	658
30.5.3	Il mieloma multiplo come paradigma di gammopatia monoclonale	658
■	Biologia delle cellule mielomatose	658
■	Quadro clinico e di laboratorio del mieloma multiplo	660
30.6	Mielodisplasie	660
Bibliografia essenziale e letture consigliate		662

Capitolo 31 - Il metabolismo delle cellule neoplastiche*A. Bernelli-Zazzera*

31.1	Il metabolismo energetico. Mitocondri e respirazione	663
31.2	Glicolisi e respirazione come fonti di energia per la crescita tumorale	663
31.3	La elevata capacità glicolitica delle cellule tumorali e le sue basi molecolari	665
31.4	Proteine fuori tempo e ormoni polipeptidici fuori luogo	667
31.5	Sintesi delle proteine e degli acidi nucleici	668
31.6	Le alterne fortune delle poliamine	668
Bibliografia essenziale e letture consigliate		669

Capitolo 32 - Immunità e tumori*A. Mantovani, P. Allavena*

32.1	Inflammatione, immunità innata e tumori	671
32.1.1	Il micro-ambiente infiammatorio dei tumori	672
32.1.2	I macrofagi associati ai tumori	674
32.1.3	Mediatori pro-infiammatori del micro-ambiente tumorale	675
32.1.4	Questioni aperte sulla capacità pro-tumorale dell'inflammatione	676

XXIV Indice generale

32.2	Immunità specifica	676
32.2.1	Sorveglianza immunologica: una teoria fertile	676
32.2.2	I tumori possono essere riconosciuti dal sistema immunitario	677
32.2.3	Risposte immuni contro i tumori	678
	■ Linfociti T	678
	■ Cellule Natural Killer (NK)	680
32.3	Meccanismi di sovversione delle risposte anti-tumorali	681
32.4	Immunoterapia e terapie biologiche anti-tumorali	682
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	683

**Capitolo 33 - Elementi
di epidemiologia dei tumori** 685*A.D. Procopio, G.M. Pontieri*

33.1	Metodologia epidemiologica	685
33.1.1	Epidemiologia descrittiva dei tumori	685
33.1.2	Epidemiologia analitica dei tumori	686
33.1.3	Epidemiologia molecolare	686
33.2	Morbosità e mortalità per tumori	687
33.2.1	Alcuni dati epidemiologici sui tumori riguardanti l'Italia	688
	■ Incidenza	688
	■ Mortalità	689
	■ Prevalenza	690
	■ Sopravvivenza	690
33.3	Distribuzione dei tumori per aree geografiche	691
33.4	Distribuzione dei tumori per età	694
33.5	Distribuzione dei tumori per sesso	694
33.6	Sopravvivenza	695
33.7	Rischio oncogeno ereditario	695
33.8	Rischio oncogeno occupazionale ed ambientale	695
33.9	Rischio oncogeno alimentare	696
33.9.1	Aspetto qualitativo	697
33.9.2	Aspetto quantitativo	698
33.9.3	Aspetto accidentale	698
33.10	Altri rischi oncogeni	699
33.10.1	Il rischio oncogeno voluttuario	699
33.10.2	Il rischio oncogeno jatrogeno	700
33.10.3	Il rischio oncogeno infettivo	700
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	701

**Capitolo 34 - Le basi biologiche
della terapia dei tumori** 703*L. Frati*

34.1	Considerazioni preliminari sulla terapia antitumorale	703
34.2	Strategie generali	704
34.3	Strategie specifiche	705
34.3.1	Terapia chirurgica	705
34.3.2	Terapie volte ad eradicare mediante <i>killling</i> le cellule tumorali	706
	■ Radioterapia	706
	■ Terapia fotodinamica	707
	■ Chemioterapia antiproliferativa	707
	■ Chemioterapia pro-apoptotica	710
	■ Terapia ormonale e anti-recettoriale	711
	■ Immunoterapia e immunomodulazione	714
	■ Ipertermia	715
34.3.3	Terapie volte a correggere gli errori genetici delle cellule tumorali	716
	■ Terapia genica	716
	■ Terapia antisenso, RNA interference e altri meccanismi di inibizione dell'RNA	716
	■ Terapia sostitutiva con cellule staminali di midollo osseo	717
34.3.4	Terapie che interferiscono con proprietà peculiari del tumore in progressione e terapia proteomica	717
	■ Terapie differenzianti	717
	■ Terapie antiangiogenetiche	718
	■ Terapie anti-invasione e anti-metastasi	719
	■ Terapia antitumorale mediante farmaci antinfiammatori (aspirina, inibitori di NF- κ B e HIF-1 α)	719
	■ Interferenza con i prodotti genici specifici del tumore	719
34.3.5	Chemioprevenzione	720
34.4	Problemi che diminuiscono l'efficacia delle attuali terapie	721
34.4.1	Resistenza ai farmaci	721
	■ Aumentata inattivazione dei farmaci	721
	■ Aumentata estrusione dei farmaci	721
	■ Alterato trasporto dei farmaci	721
	■ Guadagno di funzione dei meccanismi di riparazione del DNA	721
	■ Amplificazione genica di target di farmaci	721
	■ Cellule staminali tumorali e resistenza alla chemioterapia e alla radioterapia	721
34.4.2	Tossicità	722

34.4.3	Effetti collaterali e trattamento	722			
34.4.4	Valutazione dell'efficacia della terapia e follow up	722			
34.5	Terapie per il miglioramento della qualità della vita nel paziente oncologico	723			
34.5.1	Terapia contro il dolore	723			
34.5.2	Terapia contro nausea e vomito	724			
34.5.3	Terapie contro le complicanze	724			
34.5.4	Terapie delle sindromi paraneoplastiche	724			
34.6	Conclusioni	725			
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	725			
	Capitolo 35 - Il futuro dell'oncologia	727			
	<i>P.P. Di Fiore</i>				
35.1	Introduzione: il futuro dell'oncologia	727			
35.2	L'impatto della rivoluzione genomica sull'oncologia	728			
35.2.1	<i>Next generation sequencing:</i> la tipizzazione molecolare del tumore	729			
	■ Venticinquemila genomi di cancro	730			
	■ Mutazioni <i>driver</i> e mutazioni <i>passenger</i>	731			
35.2.2	<i>Next generation sequencing:</i> la tipizzazione genetica del paziente	732			
	■ Il rischio genetico di cancro	732			
	■ Il rischio genetico di cancro e le decisioni mediche	736			
	■ La Farmacogenomica	736			
35.2.3	Trascrittomica	738			
	■ <i>Gene Discovery</i>	738			
	■ Classificazione e stratificazione di malattie	739			
	■ <i>Drug targeting</i>	740			
35.2.4	Proteomica	741			
	■ Interattomica	742			
	■ <i>Chemical Proteomics</i>	742			
	■ Secretomica	742			
35.3	L'impatto dell'epigenetica sull'oncologia	743			
35.3.1	La metilazione del DNA e il cancro	745			
	■ Metilazione e demetilazione del DNA nei processi fisiologici	745			
	■ Metilazione e demetilazione del DNA nei tumori	746			
35.3.2	Le modificazioni degli istoni, il rimodellamento della cromatina e il cancro	747			
	■ Istoni e nucleosomi	748			
	■ Le modificazioni degli istoni e gli eventi correlati di modificazione della cromatina	748			
	■ Il codice istonico (<i>the histone code</i>)	750			
	■ Le alterazioni del macchinario di modificazione degli istoni nel cancro	751			
35.3.3	miRNA e cancro	752			
35.3.4	Prospettive	753			
35.4	<i>Systems Biology</i>	754			
35.4.1	Cos'è <i>bottom-up</i> e cos'è <i>top-down</i> ?	755			
35.4.2	<i>Systems Biology Bottom-up</i>	756			
35.4.3	<i>Systems Biology Top-down</i>	758			
35.4.4	Il futuro della <i>Systems Biology</i> e le prospettive in campo oncologico	763			
35.5	L'impatto delle nanotecnologie sull'oncologia	763			
35.5.1	I punti deboli del tumore e le nanoparticelle	764			
	■ L'effetto EPR	765			
	■ Il pH nell'ambiente tumorale	765			
	■ Possibilità di <i>targeting</i> tumore-specifico	765			
35.5.2	La "cassetta degli attrezzi" delle nanotecnologie	766			
	■ Liposomi e <i>similari</i>	766			
	■ Nanoparticelle polimeriche	767			
	■ Dendrimeri	767			
	■ Nanotubi di carbonio	767			
	■ Nanoparticelle magnetiche	768			
35.5.3	Il futuro delle nanotecnologie in biomedicina: potenzialità, limiti e cautele	768			
	■ Lo stato attuale e i limiti da superare	768			
	■ Le cautele	768			
	■ Fantascienza... ma non troppo	769			
35.6	Le grandi sfide cliniche nel futuro dell'oncologia	770			
35.6.1	La terapia farmacologica delle neoplasie: passato, presente e futuro	770			
	■ I farmaci molecolari (<i>targeted drugs</i>)	771			
	■ I farmaci molecolari: <i>hope or hype</i> ?	774			
	■ Il <i>rational drug design</i>	775			
	■ Le cellule staminali dei tumori come bersaglio terapeutico	776			
35.6.2	Prevenire è meglio che combattere	778			
	■ La chemioprevenzione	779			
	■ I vaccini anti-cancro	780			
35.6.3	Il problema della <i>overdiagnosis</i> nel cancro	780			
	■ Studi epidemiologici che indicano l'esistenza della <i>overdiagnosis</i>	781			
	■ Gli <i>screening</i> per l'anticipazione diagnostica e l' <i>overdiagnosis</i>	781			
	■ Come affrontare il problema dell' <i>overdiagnosis</i> ?	782			
	■ Il medico e l' <i>overdiagnosis</i>	783			

XXVI Indice generale

35.7	Dalla rivoluzione genomica alla terapia personalizzata	784	35.7.3	In cerca di marcatori	789
35.7.1	Quanto veramente conosciamo della biologia e della biologia molecolare dei tumori?	784	■	Ripensare i <i>trial</i> clinici in oncologia	789
■	Il tumore a livello della singola cellula tumorale	784	■	Analisi <i>multiplexed</i> dei <i>markers</i>	791
■	L'eterogeneità dei tumori	785	■	CLIA (<i>Clinical Laboratory Improvement Amendments</i>) e rimborsabilità dei <i>tests</i> genomici	792
■	La tirannide della genetica	786	35.7.4	Guardando con gli occhi del paziente	793
35.7.2	In cerca di farmaci	786	■	Il paziente come "partner"	793
■	Scarsità di <i>targets</i> e di farmaci	787	■	La protezione dell'identità genomica	793
■	Evoluzione molecolare del tumore e resistenza ai farmaci	787	■	Il costo delle <i>targeted drugs</i> e il rischio di disparità di trattamento	794
■	Efficacia (e tossicità) delle <i>targeted drugs</i>	788	Test di autovalutazione		T-1
■	Quali prospettive di miglioramento?	788	Indice analitico		I-1

Indice dei capitoli

TOMO SECONDO

Capitolo 36 - Fisiopatologia della termoregolazione: ipertermie e febbre

L. Frati

Capitolo 37 - Introduzione allo studio della fisiopatologia generale del sistema endocrino

I. Screpanti, E. Ferretti

Capitolo 38 - Il sistema integrato ipotalamo-ipofisario

I. Screpanti, E. Ferretti

Capitolo 39 - Aspetti generali della patologia e fisiopatologia tiroidea

G. Palumbo

Capitolo 40 - Ormoni calciotropici e aspetti fisiopatologici dell'omeostasi del calcio e fosforo

G. Palumbo

Capitolo 41 - Fisiopatologia generale del surrene

G.M. Pontieri

Capitolo 42 - Fisiopatologia generale del testicolo

A. Messina

Capitolo 43 - Fisiopatologia generale dell'ovaio

A. Messina

Capitolo 44 - Disordini della differenziazione sessuale

A. Messina

Capitolo 45 - Fisiopatologia del metabolismo dei carboidrati

G. Cairo

Capitolo 46 - Fisiopatologia del metabolismo dei lipidi*G. Cairo, S. Recalcati***Capitolo 47 - Fisiopatologia del metabolismo degli aminoacidi***G. Cairo***Capitolo 48 - Alterazioni del metabolismo delle purine e pirimidine***G. Cairo***Capitolo 49 - Fisiopatologia del metabolismo dell'eme***G. Cairo, S. Recalcati***Capitolo 50 - Fisiopatologia del metabolismo del ferro***G. Cairo, S. Recalcati***Capitolo 51 - Alterazioni del bilancio idroelettrolitico***G.M. Pontieri, R. Misasi***Capitolo 52 - Alterazioni dell'equilibrio acido-base***G.M. Pontieri, R. Misasi***Capitolo 53 - L'edema***G.M. Pontieri, R. Misasi***Capitolo 54 - Il diabete mellito***A. Cama, R. Muraro***Capitolo 55 - Obesità***A. Cama, G. Cama***Capitolo 56 - La fisiopatologia delle cellule endoteliali***E. Dejana***Capitolo 57 - Aterosclerosi***E. Dejana***Capitolo 58 - Fisiopatologia generale del circolo e del sistema vasale***M.A. Russo***Capitolo 59 - Fisiopatologia generale del cuore***P.P. Gazzaniga†, M.A. Russo***Capitolo 60 - Fisiopatologia degli organi emopoietici e del sangue***V. Sica***Capitolo 61 - Patologia dell'emostasi***M.A. Russo***Capitolo 62 - Patologia generale del tessuto muscolare scheletrico***U. Carraro, M. Sandri, S. Zampieri***Capitolo 63 - Fisiopatologia generale respiratoria***A. Paolicchi***Capitolo 64 - Principali aspetti di fisiopatologia generale del rene***M.P. Viola Magni***Capitolo 65 - Principali aspetti di fisiopatologia generale dell'apparato digerente***M. P. Viola Magni***Capitolo 66 - Principali aspetti di fisiopatologia generale del fegato e delle vie biliari***M. P. Viola Magni***Test di autovalutazione****Indice analitico cumulativo dei Tomi I e II**