

# 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. Ripponi, 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	<b>4.2.2</b> <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
	<b>Bibliografia essenziale</b>	60	<i>Diffusione dei virus nell'organismo</i>	86
	<b>Capitolo 4 - Patologia infettiva</b>	61	<b>4.2.3</b> <i>Le infezioni persistenti</i>	87
	<i>G. Ragona</i>		<i>Tipi di infezione</i>	87
<b>4.1</b>	<b>Patologia generale delle infezioni microbiche</b>	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	<b>4.2.3</b> <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	<b>4.2.4</b> <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	<b>Bibliografia essenziale</b>	94
	<i>La trasmissione inter-microbica dei fattori di virulenza</i>	67	<b>Capitolo 5 - Patologia congenita ed ereditaria</b>	97
	<i>Regolazione dei fattori di virulenza</i>	67	<i>F. Grignani</i>	
4.1.4	Esotossine ed endotossine	67	<b>5.1</b> <i>Definizioni e impatto nella patologia umana</i>	97
	<i>Esotossine</i>	67	<b>5.2</b> <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	<b>5.3</b> <i>Malattie ereditarie monogeniche</i>	98
	<i>I batteri patogeni manipolano le funzioni della cellula ospite</i>	70	<b>5.3.1</b> <i>Tipologia molecolare del difetto</i>	98
	<i>Le vie di trasmissione del segnale</i>	71	<b>5.3.2</b> <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	<b>5.3.3</b> <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		
<b>4.2</b>	<b>Patologia generale delle infezioni virali</b>	79		
4.2.1	Patogenicità e virulenza	79		
	<i>Introduzione e concetti</i>	79		



<i>Eterogeneità genetica nelle patologie ad eredità mendeliana</i>	107	<b>6.4.4</b>	Conseguenze funzionali delle alterazioni delle proteine:	
<i>Malattie ereditarie come forme rare di malattie sporadiche</i>	108		patogenesi molecolare delle malattie	153
<b>5.3.4</b> 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
<b>5.4</b> <b>Eredità multifattoriale e poligenica</b>	115	<b>6.5</b>	<b>Patologia molecolare speciale delle proteine: dalla molecola al sintomo</b>	155
<b>5.4.1</b> Caratteri a variabilità continua	115	<b>6.5.1</b>	Patologia molecolare dell'emoglobina	155
<b>5.4.2</b> Patologie multifattoriali malformative	115		<i>Anemia falciforme e altre mutazioni dell'emoglobina</i>	156
<b>5.4.3</b> La componente genetica delle patologie multifattoriali	116		<i>Talassemie e alterazioni della sintesi dell'emoglobina</i>	158
<b>5.5</b> <b>Patologia cromosomica congenita</b>	117	<b>6.5.2</b>	Patologia molecolare dei recettori e altre proteine coinvolte nelle sequenze di segnali tra le cellule	158
<b>5.5.1</b> Cause, meccanismi e conseguenze generali	117		<i>Patologia dei recettori con perdita di funzione</i>	159
<b>5.5.2</b> 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
<b>5.5.3</b> Anomalie strutturali dei cromosomi umani	122		<i>Patologia degli effettori della sequenza di segnali e resistenza ormonale</i>	164
<b>5.6</b> <b>Patologia congenita non ereditaria</b>	124		<i>Resistenza ormonale dovuta ad assenza o mutazione dei bersagli finali della sequenza dei segnali</i>	164
<b>5.6.1</b> Meccanismi di teratogenesi	124		<i>Proteine recettoriali utilizzate impropriamente da agenti infettivi</i>	165
<b>5.6.2</b> Teratogeni fisici	126	<b>6.5.3</b>	Patologia molecolare del trasporto e dell'omeostasi ionica	165
<b>5.6.3</b> Teratogeni chimici	126		<i>Patologia dei canali ionici</i>	166
<b>5.6.4</b> Teratogenesi nelle malattie della nutrizione e del metabolismo	127		<i>Trasportatori ABC (ATP Binding Cassette)</i>	171
<b>5.6.5</b> Teratogenesi e patologie infettive	127	<b>6.5.4</b>	Patologia degli enzimi	180
<b>Bibliografia essenziale</b>	128	<b>6.5.5</b>	Patologia delle molecole citoscheletriche	184
<b>Capitolo 6 - Patologia molecolare</b>	129	<b>6.6</b>	<b>Patologia molecolare degli zuccheri</b>	185
<i>M.A. Russo, F. Grignani</i>		<b>6.6.1</b>	Glicosilazione intracellulare patologica	185
<b>6.1</b> <b>Dalla molecola al sintomo: i diversi livelli di studio della patologia</b>	129	<b>6.6.2</b>	Glicosilazione non-enzimatica abnorme	186
<b>6.2</b> <b>Oggetto di studio della patologia molecolare</b>	129	<b>6.7</b>	<b>Patologia molecolare dei lipidi</b>	186
<b>6.3</b> <b>Patologia molecolare degli acidi nucleici</b>	130	<b>6.7.1</b>	Alterazioni della costituzione lipidica delle membrane e loro conseguenze	186
<b>6.3.1</b> 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	<b>6.7.2</b>	Prenilazione e modulazione della funzione di alcune proteine	188
<b>6.3.2</b> Patologia dell'RNA	138	<b>6.7.3</b>	Trasporto e metabolismo dei lipidi. Lipoproteine e aterosclerosi	189
<i>RNA non codificanti lunghi, microRNA e altri piccoli RNA non codificanti</i>	139	<b>6.8</b>	<b>Conclusioni</b>	189
<b>6.3.3</b> Regolazione epigenetica e sue patologie	142		<b>Bibliografia essenziale</b>	190
<i>Patologie da alterazioni della regolazione epigenetica</i>	143			
<b>6.4</b> <b>Patologia molecolare generale delle proteine</b>	143			
<b>6.4.1</b> Obiettivi e metodologia nella patologia molecolare delle proteine	143			
<b>6.4.2</b> Meccanismi generali di danno delle proteine e loro effetti	144			
<b>6.4.3</b> 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*

<b>7.1</b>	<b>Introduzione</b>	191
<b>7.2</b>	<b>Recettori attivatori dell'immunità innata e dell'infiammazione</b>	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
<b>7.3</b>	<b>Citochine infiammatorie</b>	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
<b>7.4</b>	<b>Infiammazione acuta</b>	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
<b>7.5</b>	<b>Infiammazione cronica</b>	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
<b>7.6</b>	<b>Risposte sistemiche all'infiammazione e infiammazione sistemica</b>	227
7.6.1	Leucocitosi	227
7.6.2	Risposta di fase acuta	228
7.6.3	Sindrome infiammatoria sistemica e shock settico	228
<b>Bibliografia essenziale</b>		230

**Capitolo 8 - Risoluzione dell'infiammazione**

*F. Mainiero, M. Locati*

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

**Capitolo 9 - L'edema**

*R. Misasi*

<b>9.1</b>	<b>Introduzione</b>	245
<b>9.2</b>	<b>Edema infiammatorio</b>	245
9.2.1	Aspetti patogenetici della formazione dell'essudato	248
<b>9.3</b>	<b>Edema non infiammatorio</b>	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
<b>Bibliografia essenziale</b>		257

**Capitolo 10 - Il processo riparativo**

*M. Presta, M. Rusnati*

<b>10.1</b>	<b>Concetti generali</b>	259
<b>10.2</b>	<b>Basi molecolari del processo riparativo</b>	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

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

12.6.4	Ruolo dell'autofagia nelle malattie autoimmunitarie	364	14.2.2	Le tesaurismosi da deficit digestivi lisosomiali	385
	<b>Bibliografia essenziale</b>	365	14.2.3	Le lipidosi	387
	<b>Capitolo 13 - Ruolo del Ca<sup>2+</sup>. Fisiopatologia della cellula</b>	367	14.2.4	Le mucopolisaccaridosi	388
	<i>T. Pozzan</i>		14.2.5	Quando lipidi e mucopolisaccaridi si accumulano contemporaneamente	389
13.1	<b>Introduzione</b>	367	14.2.6	Quando gli enzimi lisosomiali sbagliano strada	389
13.2	<b>Azione regolatrice del Ca<sup>2+</sup> nelle funzioni biologiche</b>	367	14.2.7	Quando mancano proteine attivatrici o protettive	390
13.3	<b>Regolazione del Ca<sup>2+</sup> citoplasmatico</b>	367	14.2.8	Problemi di patogenesi	390
	<i>Gradiente esterno/citosol</i>	369	14.3	<b>Le glicogenosi</b>	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	<b>Accumulo di sostanze nell'ECM</b>	392
13.4	<b>Il Ca<sup>2+</sup> in patologia umana</b>	370	14.4.1	LE Amiloidosi ( $\beta$ -fibrillosi)	392
13.4.1	Malattie monogeniche associate a mutazioni di proteine direttamente coinvolte nell'omeostasi del Ca <sup>2+</sup>	371	14.4.2	Le forme sistemiche di $\beta$ -fibrillosi	393
	<i>Malattie dovute a mutazioni nelle pompe per il Ca<sup>2+</sup> (della membrana plasmatica, del reticolo endo-sarcoplasmatico e del Golgi)</i>	371	14.4.3	Le $\beta$ -fibrillosi reattive (fibrille AA)	394
	<i>Malattie dei canali per il Ca<sup>2+</sup> della membrana plasmatica</i>	372	14.4.4	La $\beta$ -fibrillosi di origine immunocitica (AL)	394
	<i>Malattie di canali intracellulari per il Ca<sup>2+</sup></i>	372	14.4.5	Sindromi amiloidosiche ereditarie	395
13.4.2	Patologie acquisite che coinvolgono alterazioni del controllo del Ca <sup>2+</sup> cellulare	372	14.4.6	La $\beta$ -fibrillosi degli emodializzati (AH)	395
	<i>Alterazioni della produzione di energia (ATP)</i>	373	14.4.7	Un'idea unificante della patogenesi delle $\beta$ -fibrillosi	395
	<i>Ischemia acuta cerebrale ed eccitotossicità</i>	373	14.4.8	Il ruolo dei glicosaminoglicani (GAG)	396
	<i>Ruolo del Ca<sup>2+</sup> nel danno da riperfusione</i>	373	14.4.9	Le $\beta$ -fibrillosi localizzate	396
	<i>Ca<sup>2+</sup> e malattie neurodegenerative</i>	374	14.4.10	$\beta$ -fibrillosi e accumulo di proteina prionica	397
	<i>Ruolo del Ca<sup>2+</sup> in vari aspetti dell'oncogenesi</i>	374		<i>Replicazione dell'agente infettivo tramite trasmissione della conformazione proteica</i>	398
	<i>Conclusione</i>	375	14.5	<b>Patologia da eccesso di collagene</b>	398
	<b>Bibliografia essenziale</b>	375	14.5.1	La fibrosi	398
	<b>Capitolo 14 - Patologia da accumulo nelle cellule e nella matrice extracellulare</b>	377	14.5.2	Agenti di fibrosi	399
	<i>A. Bernelli-Zazzera, M.A. Desiderio</i>		14.5.3	Cellule fibrogeniche	399
14.1	<b>Le steatosi. Aspetti cellulari di un problema di fisiopatologia generale</b>	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	<b>Un falso accumulo: la patologia dell'elastina</b>	401
14.1.3	La steatosi da veleni ambientali: il modello del tetracloruro di carbonio	380	14.7	<b>Accumulo di proteine mal definite: la ialinosi e la necrosi fibrinoide</b>	401
14.1.4	Tanti pochi formano assai: ovvero, la steatosi da etanolo	381		<b>Bibliografia essenziale</b>	402
14.1.5	La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) e la NASH (Non Alcoholic Steatohepatitis)	382		<b>Capitolo 15 - L'invecchiamento</b>	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	<b>Introduzione</b>	403
14.1.8	Le colesterinosi o accumuli intracellulari di colesterolo (a cura di M. Parola)	384	15.2	<b>Teorie dell'invecchiamento</b>	405
14.2	<b>Accumuli da difetti di capacità digestive lisosomiali</b>	384	15.3	<b>Il ruolo dei grandi sistemi omeostatici</b>	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	<b>Meccanismi molecolari coinvolti nell'invecchiamento</b>	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

15.4.4	La genetica dell'invecchiamento e della longevità	416	17.7	<b>Caratteristiche biologiche delle cellule tumorali</b>	466
	<i>Modelli per lo studio della genetica dell'invecchiamento nell'uomo</i>	417	17.7.1	Crescita incontrollata e attivazione di meccanismi di sopravvivenza	466
	<i>Principali risultati ottenuti nello studio della variabilità genetica dell'invecchiamento</i>	418	17.7.2	Creazione di un micro-ambiente favorevole alla crescita del tumore	467
	<i>Le tre genetiche dell'invecchiamento</i>	418	17.7.3	Alterazioni del metabolismo energetico	468
15.4.5	L'epigenetica dell'invecchiamento e della longevità	418	<b>Bibliografia essenziale</b>		469
	<i>La metilazione del DNA</i>	418	<b>Capitolo 18 - Elementi di epidemiologia dei tumori</b>		
15.4.6	Capacità rigenerativa	419	<i>M.R. Rippo, G.M. Pontieri, A.D. Procopio</i>		
15.5	<b>Biomarcatori di invecchiamento</b>	419	18.1	<b>Metodologia epidemiologica</b>	471
15.5.1	Lunghezza dei telomeri	420	18.1.1	Epidemiologia descrittiva dei tumori	471
15.5.2	Profilo degli N-glicani, <i>GlycoAge e GlycanAge</i>	420	18.1.2	Epidemiologia analitica dei tumori	472
15.5.3	Metilazione del DNA, <i>epigenetic clock</i>	420	18.1.3	Epidemiologia molecolare	472
15.5.4	microRNAs circolanti	421	18.2	<b>Morbosità e mortalità per tumori</b>	473
15.6	<b>Terapie anti-invecchiamento</b>	421	18.3	<b>Distribuzione dei tumori per aree geografiche</b>	474
<b>Bibliografia essenziale</b>		422	18.4	<b>Alcuni dati epidemiologici sui tumori riguardanti l'Italia</b>	478
<b>Capitolo 16 - Tumori: definizione e classificazione</b>		425		<i>Incidenza</i>	478
<i>G.M. Pontieri</i>				<i>Mortalità</i>	481
16.1	<b>Definizione di tumore e caratteristiche generali dello sviluppo neoplastico</b>	425		<i>Prevalenza</i>	482
				<i>Sopravvivenza</i>	482
16.2	<b>Attività moltiplicativa delle cellule ed accrescimento cellulare non neoplastico</b>	431	18.5	<b>Distribuzione dei tumori per età</b>	486
16.3	<b>Le cellule staminali adulte</b>	431	18.6	<b>Distribuzione dei tumori per sesso</b>	487
16.4	<b>Tumori benigni e maligni</b>	433	18.7	<b>Sopravvivenza</b>	487
16.5	<b>Criteri di nomenclatura e di classificazione dei tumori</b>	434	18.8	<b>Rischio oncogeno ereditario</b>	487
16.5.1	Tumori del tessuto epiteliale	436	18.9	<b>Rischio oncogeno occupazionale ed ambientale</b>	488
16.5.2	Tumori del tessuto connettivo	439	18.10	<b>Rischio oncogeno alimentare</b>	489
16.5.3	Tumori dei tessuti emopoietici	441	18.10.1	Aspetto qualitativo e quantitativo	490
16.5.4	Tumori del sistema melanoforo	442	18.10.2	Aspetto accidentale	491
16.5.5	Tumori di origine placentare ed embrionale	443	18.11	<b>Altri rischi oncogeni</b>	491
16.5.6	Tumori del sistema nervoso	443	18.11.1	Il rischio oncogeno voluttuario	491
16.6	<b>La gradazione dei tumori</b>	444	18.11.2	Il rischio oncogeno iatrogeno	492
16.7	<b>La stadiazione dei tumori</b>	445	18.11.3	Il rischio oncogeno infettivo	493
16.8	<b>La diagnosi citologica dei tumori</b>	446	<b>Bibliografia essenziale</b>		493
16.9	<b>Ulteriori metodologie diagnostiche</b>	451	<b>Capitolo 19 - Cancerogenesi chimica e fisica</b>		
<b>Bibliografia essenziale</b>		453	<i>F. Fazioli, G.M. Pontieri, A.D. Procopio</i>		
<b>Capitolo 17 - Eterogeneità genomica nei tumori</b>		455	19.1	<b>Introduzione</b>	495
<i>C. Ronchini, E. Colombo, G.I. Dellino, P.G. Pelicci</i>			19.2	<b>Epidemiologia occupazionale ed ambientale</b>	496
17.1	<b>Identificazione di mutazioni driver</b>	455	19.3	<b>Cancerogenesi sperimentale</b>	496
17.2	<b>L'evoluzione genetica multistep dei tumori</b>	457	19.4	<b>Caratterizzazione quantitativa e qualitativa dei cancerogeni</b>	497
17.3	<b>Eterogeneità inter-tumorale</b>	459	19.5	<b>Le fasi della cancerogenesi chimica: il modello bifasico</b>	498
17.4	<b>Eterogeneità intra-tumorale</b>	460	19.6	<b>L'iniziazione</b>	499
17.5	<b>L'evoluzione clonale dei tumori</b>	462	19.7	<b>La promozione</b>	499
17.6	<b>Il genoma e l'epigenoma</b>	463	19.8	<b>Le verifiche sperimentali dopo l'avvento della biologia molecolare</b>	500
17.6.1	<b>L'epigenetica del cancro</b>	464	19.9	<b>La progressione tumorale: dal modello bifasico al modello multifasico</b>	501
	<i>I modificatori epigenetici</i>	464	19.10	<b>Meccanismo di azione dei cancerogeni chimici</b>	501
	<i>Gli effettori epigenetici</i>	464			
	<i>I regolatori o modulatori epigenetici</i>	465			

<b>19.11</b>	<b>L'attivazione metabolica dei cancerogeni. Il sistema DMES</b>	502	<b>21.4</b>	<b>Meccanismi genetici di attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori</b>	547
<b>19.12</b>	<b>Classificazione degli agenti cancerogeni</b>	504	<b>21.5</b>	<b>Meccanismi epigenetici di attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori</b>	548
	<i>Idrocarburi aromatici policiclici</i>	504	<b>21.6</b>	<b>Ruolo dell'attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori nell'ambito di pathway cellulari alterati criticamente nelle cellule tumorali</b>	552
	<i>Amine aromatiche</i>	504	<b>21.6.1</b>	<b>La capacità di crescita autonoma delle cellule tumorali</b>	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	<b>21.6.2</b>	<b>Evasione dai meccanismi di controllo della proliferazione cellulare</b>	556
<b>19.13</b>	<b>Agenti promuoventi e meccanismo di azione</b>	507		<i>Controllo del ciclo cellulare e ruolo della proteina del retinoblastoma Rb</i>	556
<b>19.14</b>	<b>Cancerogenesi da agenti fisici</b>	509		<i>Il tumore di Wilms e il gene "camaleonte" WT1</i>	558
<b>19.15</b>	<b>Cancerogenesi da emanazione di radon</b>	509		<i>Meccanismi di controllo della lunghezza dei telomeri e immortalizzazione cellulare</i>	559
<b>19.16</b>	<b>Cancerogenesi da radiazioni eccitanti</b>	510	<b>21.6.3</b>	<b>Evasione da meccanismi di induzione dell'Apoptosi</b>	561
<b>19.17</b>	<b>Cancerogenesi da radiazioni ionizzanti</b>	511		<i>Il guardiano del genoma: p53</i>	564
<b>19.18</b>	<b>Cancerogenesi da corpi estranei</b>	511	<b>21.6.4</b>	<b>L'angiogenesi tumorale</b>	566
<b>19.19</b>	<b>Prove di cancerogenicità</b>	512	<b>21.6.5</b>	<b>Invasione e Metastasi</b>	567
<b>19.20</b>	<b>Ulteriori avanzamenti dopo il completamento del progetto Genoma umano</b>	513		<i>Transizione del fenotipo da epiteliale a mesenchimale (EMT)</i>	567
<b>19.21</b>	<b>Conclusioni</b>	514	<b>21.6.6</b>	<b>L'alterato metabolismo delle cellule tumorali</b>	569
<b>Bibliografia essenziale</b>		514	<b>21.7</b>	<b>L'instabilità genomica delle cellule tumorali</b>	570
<b>Capitolo 20 - Virus oncogeni e cancerogenesi virale</b>		515	<b>21.8</b>	<b>Oncogeni e oncosoppressori nella medicina personalizzata dei tumori</b>	574
<i>A. Faggioni</i>			<b>Bibliografia essenziale</b>		575
<b>20.1</b>	<b>Introduzione</b>	515	<b>Capitolo 22 - Cellule staminali tumorali</b>		577
<b>20.2</b>	<b>Cancerogenesi virale</b>	515	<i>R. De Maria, G. Stassi</i>		
<b>20.2.1</b>	<b>Interazioni dei virus oncogeni con la cellula ospite</b>	519	<b>22.1</b>	<b>Introduzione</b>	577
<b>20.2.2</b>	<b>Virus oncogeni a RNA</b>	520	<b>22.2</b>	<b>Modelli di tumorigenesi</b>	581
<b>20.2.3</b>	<b>Virus oncogeni a DNA e meccanismo di azione dei loro oncogeni</b>	522	<b>22.2.1</b>	<b>Modello stocastico</b>	581
<b>20.2.4</b>	<b>Papovavirus</b>	523	<b>22.2.3</b>	<b>Modello gerarchico</b>	581
<b>20.2.5</b>	<b>Adenovirus</b>	526	<b>22.2.4</b>	<b>Modello dinamico</b>	581
<b>20.2.6</b>	<b>Poxvirus</b>	526	<b>22.3</b>	<b>Origine delle cellule staminali tumorali</b>	583
<b>20.3</b>	<b>Herpesvirus</b>	526	<b>22.4</b>	<b>Proprietà delle cellule staminali tumorali</b>	583
<b>20.3.1</b>	<b>Virus di Epstein-Barr (EBV) e neoplasie associate</b>	526	<b>22.4.1</b>	<b>Distinguere e isolare le cellule staminali tumorali</b>	583
<b>20.3.2</b>	<b>Human herpesvirus 8 (HHV-8)</b>	531	<b>22.4.2</b>	<b>Nicchia staminale tumorale</b>	585
<b>20.4</b>	<b>Papillomavirus umani (HPV) e tumori cutanei e dell'apparato ano-genitale</b>	533	<b>22.4.3</b>	<b>Cellule staminali tumorali e metastasi</b>	586
<b>20.5</b>	<b>Virus dell'epatite B e C e tumori epatici</b>	536	<b>22.4.4</b>	<b>Metabolismo delle cellule staminali tumorali</b>	586
<b>20.6</b>	<b>Retrovirus e tumori nell'uomo: la famiglia degli HTLV</b>	537	<b>22.5</b>	<b>Regolazione molecolare delle cellule staminali tumorali</b>	587
<b>20.6.1</b>	<b>HIV e tumori</b>	539	<b>22.6</b>	<b>Caratterizzazione delle cellule staminali tumorali in diversi tipi di tumore</b>	588
<b>20.7</b>	<b>MicroRNA e tumorigenesi</b>	540	<b>22.7</b>	<b>Cellule staminali tumorali in clinica</b>	588
<b>20.8</b>	<b>Conclusioni e prospettive future</b>	540	<b>22.7.1</b>	<b>Caratterizzazione</b>	588
<b>Bibliografia essenziale</b>		541	<b>22.7.2</b>	<b>Terapia</b>	589
<b>Capitolo 21 - Oncogeni e oncosoppressori</b>		543	<b>22.8</b>	<b>Conclusioni</b>	590
<i>S. Minucci, R. Cazzoli</i>			<b>Bibliografia essenziale</b>		591
<b>21.1</b>	<b>Oncogeni e oncosoppressori: cenni storici e definizione classica</b>	543			
<b>21.2</b>	<b>Oncogeni ed Oncosoppressori funzionano in specifici Pathway molecolari</b>	544			
<b>21.3</b>	<b>Oncogeni virali e oncogeni cellulari</b>	546			

## Capitolo 23 - Invasività neoplastica e metastatizzazione

A. Modesti, G.M. Pontieri

<b>23.1</b>	Introduzione	593
<b>23.2</b>	Tessuto neoplastico	593
<b>23.3</b>	Adesività e motilità cellulare	594
<b>23.4</b>	Angiogenesi tumorale	599
<b>23.5</b>	Degradazione della matrice extracellulare	601
<b>23.6</b>	Rimodellamento della matrice extracellulare peritumorale	602
<b>23.7</b>	La transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) e la transizione mesenchimale-epiteliale (MET) alla base dell'invasività neoplastica	602
<b>23.8</b>	Le metastasi	603
<b>23.9</b>	Modalità di disseminazione metastatica e impianto delle cellule tumorali	604
<b>23.9.1</b>	Diffusione per contiguità	605
<b>23.9.2</b>	Diffusione per via celomatica	605
<b>23.9.3</b>	Diffusione per via linfatica	605
<b>23.9.4</b>	Diffusione per via ematica	606
<b>23.9.5</b>	Diffusione per via canalicolare	607
<b>23.9.6</b>	Diffusione per via subaracnoidea	608
<b>23.10</b>	Localizzazione delle metastasi	608
	Bibliografia essenziale	608

## Capitolo 24 - Ormoni e tumori

R.M. Pascale

<b>24.1</b>	Introduzione	611
<b>24.2</b>	Cancerogenesi multifasica e ormoni	612
<b>24.3</b>	Sviluppo di tumori umani e influenza ormonale	613
<b>24.3.1</b>	Metabolismo degli ormoni steroidei e tumori	613
<b>24.3.2</b>	Tumore mammario e influenza ormonale	614
	<i>Recettori ormonali e tumore mammario</i>	615
	<i>Tumori mammari e anti-estrogeni</i>	617
<b>24.3.3</b>	Tumore prostatico e influenza ormonale	618
	<i>Recettori androgenici: funzioni e regolazione</i>	618
	<i>Tumore prostatico: estrogeni e prolattina</i>	621
<b>24.3.4</b>	Tumori dell'endometrio e influenza ormonale	621
	<i>Tumore dell'endometrio tipo 2</i>	622
<b>24.4</b>	Tumori endocrini	622
<b>24.4.1</b>	Sindrome endocrina multipla	623
<b>24.4.2</b>	Alterazioni genetiche e tumori endocrini sporadici	624
<b>24.5</b>	Gli ormoni peptidici, malattie infiammatorie, obesità e tumori	624
<b>24.6</b>	Ormoni steroidei, lipogenesi e tumori	625
<b>24.7</b>	Epigenesi, ormoni e tumori	625
	Bibliografia essenziale	626

## Capitolo 25 - Immunità e tumori

F. Mainiero, P. Allavena, A. Mantovani, A. Santoni

<b>25.1</b>	Infiammazione, immunità innata e tumori	629
<b>25.1.1</b>	Il micro-ambiente infiammatorio dei tumori	630

<b>25.1.2</b>	I macrofagi associati ai tumori	633
	<i>Le MDSCs ed i neutrofilii associati ai tumori</i>	634
<b>25.1.3</b>	Mediatori pro-infiammatori del micro-ambiente tumorale	635
<b>25.1.4</b>	Questioni aperte sulla capacità pro-tumorale dell'infiammazione	637
<b>25.2</b>	Immunità specifica	637
<b>25.2.1</b>	La Sorveglianza immunologica	637
<b>25.2.2</b>	Il sistema immunitario è in grado di riconoscere il tumore	639
<b>25.2.3</b>	Risposte immunitarie contro i tumori	641
	<i>Linfociti T</i>	641
	<i>Cellule Natural Killer (NK)</i>	644
<b>25.3</b>	Meccanismi di sovversione delle risposte anti-tumorali	645
<b>25.4</b>	Immunoterapia e terapie biologiche contro i tumori	646
	Bibliografia essenziale	649

## Capitolo 26 - Il futuro dell'oncologia

P.P. Di Fiore

<b>26.1</b>	Introduzione: il futuro dell'oncologia	651
<b>26.2</b>	L'impatto della rivoluzione genomica sull'oncologia	652
<b>26.2.1</b>	<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
<b>26.2.2</b>	<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
<b>26.2.3</b>	Trascrittomica	662
	<i>Gene Discovery</i>	662
	<i>Classificazione e stratificazione di malattie</i>	663
	<i>Drug targeting</i>	664
<b>26.2.4</b>	Proteomica	665
	<i>Interattomica</i>	666
	<i>Chemical Proteomics</i>	666
	<i>Secretomica</i>	666
<b>26.3</b>	L'impatto dell'epigenetica sull'oncologia	667
<b>26.3.1</b>	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
<b>26.3.2</b>	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
<b>26.3.3</b>	miRNA e cancro	676
<b>26.3.4</b>	Prospettive	676
<b>26.4</b>	Systems Biology	677
<b>26.4.1</b>	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</i>	
26.4.3	<i>Systems Biology Top-down</i>	682	<i>l'esistenza della overdiagnosis</i>	704
26.4.4	Il futuro della <i>Systems Biology</i> e le prospettive in campo oncologico	686	<i>Gli screening per l'anticipazione diagnostica e l'overdiagnosis</i>	704
26.5	<b>L'impatto delle nanotecnologie sull'oncologia</b>	686	<i>Come affrontare il problema dell'overdiagnosis?</i>	705
26.5.1	I punti deboli del tumore e le nanoparticelle	687	<i>Il medico e l'overdiagnosis</i>	706
	<i>L'effetto EPR</i>	687		
	<i>Il pH nell'ambiente tumorale</i>	688		
	<i>Possibilità di targeting tumore-specifico</i>	688		
26.5.2	La "cassetta degli attrezzi" delle nanotecnologie	689	<b>26.7</b>	<b>Dalla rivoluzione genomica alla terapia personalizzata</b>
	<i>Liposomi e similari</i>	689		706
	<i>Nanoparticelle polimeriche</i>	690	26.7.1	Quanto veramente conosciamo della biologia e della biologia molecolare dei tumori?
	<i>Dendrimeri</i>	690		707
	<i>Nanotubi di carbonio</i>	690		<i>Il tumore a livello della singola cellula tumorale</i>
	<i>Nanoparticelle magnetiche</i>	690		707
26.5.3	Il futuro delle nanotecnologie in biomedicina: potenzialità, limiti e cautele	691		<i>L'eterogeneità dei tumori</i>
	<i>Lo stato attuale e i limiti da superare</i>	691		708
	<i>Le cautele</i>	691		<i>La tirannide della genetica</i>
	<i>Fantascienza... ma non troppo</i>	692		709
26.6	<b>Le grandi sfide cliniche nel futuro dell'oncologia</b>	693	26.7.2	In cerca di farmaci
26.6.1	La terapia farmacologica delle neoplasie: passato, presente e futuro	693		<i>Scarsità di targets e di farmaci</i>
	<i>I farmaci molecolari (targeted drugs)</i>	694		<i>Evoluzione molecolare del tumore e resistenza ai farmaci</i>
	<i>I farmaci molecolari: hope or hype?</i>	696		710
	<i>Il rational drug design</i>	698		<i>Efficacia (e tossicità) delle targeted drugs</i>
	<i>Le cellule staminali dei tumori come bersaglio terapeutico</i>	699		711
26.6.2	Prevenire è meglio che combattere	701	26.7.3	In cerca di marcatori
	<i>La chemioprevenzione</i>	702		<i>Ripensare i trial clinici in oncologia</i>
	<i>I vaccini anti-cancro</i>	703		712
26.6.3	Il problema della <i>overdiagnosis</i> nel cancro	703		<i>Analisi multiplexed dei markers</i>
				714
				<i>CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) e rimborsabilità dei tests genomici</i>
				714
			26.7.4	Guardando con gli occhi del paziente
				715
				<i>Il paziente come "partner"</i>
				715
				<i>La protezione dell'identità genomica</i>
				716
				<i>Il costo delle targeted drugs e il rischio di disparità di trattamento</i>
				716
			<b>Indice analitico</b>	719

# 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**

