

Indice generale

Capitolo 1

La “cassetta degli attrezzi” del medico del futuro

1

R. Pardi, P.P. Di Fiore

1.1	Conoscere il “nemico” - la malattia - per combatterlo	2
1.2	Casualità e determinismo all’origine delle malattie	5
1.3	Macchine intelligenti e medicina del futuro	10
1.4	Verso una medicina di precisione basata sulla comprensione dei meccanismi patogenetici	15
1.4.1	L’uso dei modelli animali per lo studio delle malattie e lo sviluppo di terapie	16
1.4.2	Tipi di modelli animali	18
1.4.3	Una “rivalutazione critica” dei modelli animali	21
1.4.4	Nuovi sistemi modello in animali per la medicina del futuro	22
1.4.5	Sistemi <i>animal-free</i>	23
1.5	Ciò che resta di umano	27

Capitolo 2

Le basi genetiche delle malattie

29

R. Tupler, P.P. Di Fiore

2.1	Il significato della variabilità genetica in fisiologia e in patologia	29
2.1.1	La variabilità genetica	32
2.1.2	Variabilità genetica, funzione di un gene/proteina e impatto sugli <i>output</i> /fenotipi biologici	38
2.1.3	La <i>fitness</i> e il suo rapporto con lo stato di malattia	41
2.1.4	La selezione positiva nella determinazione della <i>fitness</i> e degli stati di malattia	44
2.1.5	La selezione negativa (<i>purifying selection</i>) nella determinazione della <i>fitness</i> e degli stati di malattia	46
2.1.6	Quello che non ti aspetti: la selezione neutrale	54
2.1.7	Il ruolo delle varianti neutrale in patologia	56
2.1.8	Circuiti e <i>networks</i> : introduzione alle malattie poligeniche	59
2.1.9	Non di soli geni (codificanti proteine) è fatto il DNA, ma è pur sempre DNA! (Una breve introduzione al <i>junk DNA</i> e a tante altre cose che non riusciremo a raccontarvi per bene)	61
2.1.10	Una funzione importante del <i>non-coding DNA</i> : gli <i>expression Quantitative Trait Loci</i> (eQTL)	65
2.1.11	Dal sistema idealizzato alla realtà e alla pratica clinica	68

2.2	All'alba di una nuova "genetica delle malattie"	69
2.2.1	L'analisi genomica individuale nel ragionamento clinico-diagnostico	71
2.2.2	L'analisi del genoma e le malattie genetiche	71
2.3	Le malattie monogeniche o mendeliane	77
2.3.1	Le principali modalità di trasmissione mendeliana: tipi di ereditarietà	81
2.3.2	Ereditarietà autosomica dominante	83
2.3.3	Ereditarietà autosomica recessiva	92
2.3.4	Ereditarietà eterosomica dominante	97
2.3.5	Ereditarietà eterosomica recessiva	99
2.3.6	Ereditarietà legata al cromosoma Y	101
2.4	Fattori che confondono l'analisi del <i>pedigree</i> : deviazioni dai principali modelli di ereditarietà	104
2.4.1.	Ereditarietà mitocondriale	105
2.4.2.	Varianti patogenetiche insorte <i>de novo</i> nella linea germinale	109
2.4.3.	Alleli letali	110
2.4.4.	Eterogeneità genetica: le fenocopie	110
2.4.5.	Eterogeneità clinica	113
2.4.6.	<i>Imprinting</i> genomico	117
2.4.7.	Mosaicismo	122
2.4.8.	Considerazioni finali sulle malattie monogeniche	124
2.5	Le anomalie cromosomiche	125
2.6	Le malattie genetiche complesse	131
2.6.1	Malattie multifattoriali	132
2.6.2	L'ereditabilità	134
2.6.3.	La caccia ai geni delle malattie complesse	137
2.6.4.	Il limite dei GWAS: la <i>missing heritability</i>	137
2.6.5.	Il futuro della caccia ai geni-malattia nelle malattie complesse	142
2.7	Il futuro prossimo: la <i>network medicine</i> e la medicina personalizzata	145
2.7.1	Cos'è esattamente un <i>network</i> ?	146
2.7.2	...e in pratica?	153
2.7.2.1.	ANCA <i>vasculitis</i>	153
2.7.2.2.	Artrite reumatoide	154
2.7.2.3.	Malattie neurodegenerative	155
2.8	Test genetici e cenni di terapie innovative	156
2.8.1	Test genetici	156
2.8.2	Test di suscettibilità, <i>direct-to-consumer tests</i> e <i>recreational genomics</i>	159
2.8.3	Cenni di terapie innovative: <i>Gene Therapy</i>	164
2.8.3.1.	<i>Gene addition</i>	164
2.8.3.2.	<i>Gene editing</i>	167
2.8.3.3.	La <i>gene therapy</i> nella pratica clinica	169

Capitolo 3

Approfondimenti di patogenesi basati su casi clinici: le malattie genetiche

171

R. Pardi, P.P. Di Fiore

- 3.1 **Un caso di Fibrosi Cistica:** un bambino di 2 anni
con infezioni respiratorie ricorrenti 171

Capitolo 4

Risposte cellulari adattative a fattori di stress e morte cellulare

193

R. Pardi, P.P. Di Fiore, L. Lanzetti

- 4.1 Principi generali 193
- 4.1.1 Le malattie degenerative. Che cosa intendiamo
per “degenerazione”? 193
- 4.1.2 La rigenerazione, le cellule staminali adulte e il loro esaurimento
funzionale come causa di degenerazione 194
- 4.2 Di che morte muoiono le cellule? 207
- 4.2.1 La necrosi: cause 210
- 4.2.2 La necrosi: meccanismi molecolari 211
- 4.2.3 La necrosi: condizioni cliniche associate 218
- 4.2.3 La necrosi regolata: cause 218
- 4.2.5 La necrosi regolata: meccanismi molecolari 220
- 4.2.6 La necrosi regolata: condizioni cliniche associate 222
- 4.2.7 L'apoptosi: cause 224
- 4.2.8 L'apoptosi: meccanismi molecolari 227
- 4.2.9. L'apoptosi: condizioni cliniche associate 238
- 4.3 Fattori di “stress” e risposte adattative cellulari 239
- 4.3.1 La risposta adattativa allo *shock* termico:
la *Heat Shock Response* (HSR) 250
- 4.3.2 La risposta adattativa all'accumulo di proteine malripiegate.
La “*Unfolded Protein Response*” (UPR) 253
- 4.3.3 La risposta adattativa allo *stress* ossidativo 264
- 4.3.4 La risposta adattativa all'ipossia cronica
(*Hypoxia-induced response*, HIR) 272
- 4.3.5 La risposta adattativa alla carenza di nutrienti: mTOR e autofagia 277
- 4.3.6 La risposta adattativa ai danni al materiale genetico:
la *DNA Damage Response* (DDR) 286

Capitolo 5

Approfondimenti di patogenesi basati su casi clinici: malattie degenerative

295

R. Pardi, P.P. Di Fiore, L. Lanzetti

- 5.1 **Un caso di Malattia di Parkinson:** una donna di 51 anni
con rallentamento dei movimenti e difficoltà di deambulazione 295
- 5.2 **Un caso di Malattia di Alzheimer:** un uomo di 62 anni con
perdita di memoria, ridotta capacità di concentrazione e
alterazioni comportamentali 316

- 5.3 **Un caso di malattia di Creutzfeldt-Jakob:** un uomo di 69 anni con perdita di memoria e disturbi ingravescenti del comportamento 349
- 5.4 **Un caso di infarto del miocardio:** un uomo di 60 anni con dolore toracico acuto 363

CAPITOLO 6

Meccanismi di difesa dagli agenti patogeni 1: la risposta infiammatoria 401

R. Pardi, P.P. Di Fiore

- 6.1 Principi generali 401
- 6.1.1 Le manifestazioni clinico-patologiche della risposta infiammatoria acuta 401
- 6.1.2 Le fasi della risposta infiammatoria 403
- 6.2 La fase ricognitiva della risposta infiammatoria 403
- 6.2.1 I *Pattern Recognition Receptors* (PRR) e i *Toll-like Receptors* (TLR) 406
- 6.2.2 Gli Inflammasomi 422
- 6.3 La fase effettrice della risposta infiammatoria 435
- 6.3.1 Le modificazioni vascolari nell'infiammazione acuta 436
- 6.3.2 L'extravasazione leucocitaria 445
- 6.3.3 L'attività battericida: un'azione concertata di cellule e fattori solubili 455
- 6.3.4 L'internalizzazione e il processamento degli antigeni: dalla risposta innata a quella adattativa 475
- 6.4 La fase di risoluzione dell'infiammazione: la guarigione delle ferite e la rigenerazione tissutale 478
- 6.4.1 L'emocoagulazione e il ruolo delle piastrine 479
- 6.4.2 I processi di proliferazione (neoformazione) e rimodellamento tissutale 482
- 6.5 I segni sistemici dell'infiammazione acuta: la *Sickness Syndrome* 484
- 6.5.1 La febbre 485
- 6.5.2 Le altre manifestazioni della *sickness syndrome* 494
- 6.5.3 I marcatori bio-umorali della risposta infiammatoria acuta 494
- 6.5.4 La "*Systemic Inflammatory Response Syndrome*" (SIRS) da cause infettive o non infettive 504

Capitolo 7

Meccanismi di difesa dagli agenti patogeni 2: la risposta immune adattativa 515

R. Pardi, P.P. Di Fiore

- 7.1 Risposta immune innata e adattativa 517
- 7.2 L'essenza della risposta immune adattativa: gli attori protagonisti e la loro parte in commedia 520
- 7.3 La specificità della risposta immune adattativa: cellule T e cellule B 523
- 7.4 I recettori per l'antigene e la generazione della diversità del repertorio recettoriale 528
- 7.4.1 La generazione della variabilità del repertorio dei recettori per l'antigene 530
- 7.4.2 Peculiarità nella generazione della diversità nelle cellule B 536

7.5	Il riconoscimento dell'antigene da parte delle cellule T: specificità e restrizione genetica	539
7.6	Il sistema maggiore di istocompatibilità (MHC) e la presentazione dell'antigene	540
7.6.1	L'MHC e la definizione della restrizione genetica del riconoscimento antigenico	541
7.6.2	L'MHC e la "presentazione" dell'antigene ai linfociti T	547
7.6.3	I linfociti T sono in grado di distinguere i complessi pMHC di classe I da quelli di classe II?	548
7.7	La formazione del complesso pMHC	550
7.7.1	Le basi molecolari della specificità nell'interazione peptide derivato dall'antigene:MHC	551
7.7.2	Il processamento e la presentazione dell'antigene da parte dell'MHC	552
7.7.3	Qualche considerazione sulla variabilità nei sistemi di riconoscimento e di presentazione dell'antigene	560
7.8	La discriminazione tra <i>self</i> e <i>non-self</i> e la tolleranza immunologica	569
7.8.1	Meccanismi della tolleranza centrale	569
7.8.2	Meccanismi della tolleranza periferica	578
7.9	Dalla cellula T naïve alle cellule T effettrici	584
7.9.1	La maturazione delle DC	584
7.9.2	Il " <i>first date</i> " tra cellule T naïve e DC	586
7.9.3	La polarizzazione delle cellule T (ovvero, la determinazione delle funzioni effettrici)	599
7.9.4	La caccia all'antigene	602
7.9.5	La risposta immune adattativa in quattro dimensioni	605
7.10	La memoria immunologica	606
7.10.1	Le cellule T memoria	607
7.11	Il versante "umorale" della risposta immune adattativa: linfociti B e anticorpi	609
7.11.1	Struttura e funzione degli anticorpi	611
7.11.2	Vita, morte e "miracoli" delle cellule B	612
7.11.3	Cooperazione tra cellule T e B nella risposta immune adattativa	615
7.11.4	La diversificazione secondaria del repertorio dei BCR	618
7.11.5	Le funzioni effettrici delle cellule B	622
7.11.6	Le cellule B memoria	638
7.12	Tutti gli attori in scena per il gran finale. La risposta immune adattativa in azione	639

CAPITOLO 8

Approfondimenti di patogenesi basati su casi clinici: malattie infiammatorie acute e immuno-mediate

645

R. Pardi, P.P. Di Fiore

8.1	Un caso di artrite gottosa: un uomo di 52 anni con un'articolazione metatarso-falangea gonfia, arrossata e estremamente dolente	645
8.2	Un caso di reumatismo articolare acuto (malattia reumatica): un ragazzo di 16 anni con febbre, malessere generale e una poliartrite migrante	664

- 8.3 **Un caso di asma bronchiale su base allergica:**
un uomo di 34 anni con dispnea improvvisa e persistente 679
- 8.4 **Un caso di ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*):**
una donna di 50 anni con febbre, dispnea, astenia e dolorabilità diffusa 703

Capitolo 9

Mancata risoluzione e cronicizzazione della risposta infiammatoria 719

R. Pardi, P.P. Di Fiore

- 9.1 Principi generali 719
- 9.1.1 Cosa intendiamo per infiammazione cronica? 719
- 9.1.2 Come insorgono le malattie infiammatorie croniche? 719
- 9.2. Correlati istopatologici dell'infiammazione cronica 721
- 9.2.1 Il "granuloma": la lesione istopatologica caratteristica di molte malattie infiammatorie croniche 721
- 9.2.2 Malattie infiammatorie croniche non granulomatose 723
- 9.3 Meccanismi di regolazione negativa della risposta infiammatoria 725
- 9.3.1 Meccanismi intracellulari di *feedback* negativo 727
- 9.3.2 Mediatori lipidici 728
- 9.3.3 Meccanismi basati su interazioni tra cellule infiammatorie 730
- 9.4 Fattori genetici e ambientali nella patogenesi delle malattie infiammatorie 733
- 9.4.1 Studi su gemelli 733
- 9.4.2 Studi genetici di associazione 734
- 9.4.3 Alcuni loci associati al rischio di malattia infiammatoria cronica sono soggetti a pressione selettiva recente nella specie umana 737
- 9.5 La fibrosi interstiziale come esito di una lesione infiammatoria cronica 741

Capitolo 10

Approfondimenti di patogenesi basati su casi clinici: le malattie infiammatorie croniche 747

R. Pardi, P.P. Di Fiore

- 10.1 **Un caso di sindrome metabolica:** una donna di 55 anni sovrappeso e con stress lavorativo 747
- 10.2 **Un caso di Lupus Eritematoso Sistemico:** una ragazza di 16 anni con malessere generale, febbre e dolori articolari 774
- 10.3 **Un caso di celiachia:** un ragazzo di 19 anni con anemia e diarrea intermittente 790
- 10.4 **Un caso di Morbo di Crohn:** un uomo di 28 anni con dolori epigastrici ingravescenti, episodi di vomito e irregolarità dell'alvo 812

Capitolo 11

Fisiopatologia del processo emostatico 829

R. Pardi, P.P. Di Fiore, L. Lanzetti

- 11.1 Il processo emostatico 830
- 11.2 Piastrine ed emostasi (l'emostasi primaria) 831
- 11.3 Cascata emocoagulativa ed emostasi (l'emostasi secondaria) 842
- 11.3.1 Il sistema del *Tissue Factor* 848
- 11.3.2 Il sistema di attivazione da contatto (*contact system*) 855

11.4	Fibrinolisi	860
11.5	Endotelio vascolare ed emostasi	861
11.6	Emostasi e infiammazione: <i>dangerous liaisons</i> ?	865
11.7	Malattie caratterizzate da difetto o da disregolazione del processo emostatico	867
11.7.1	Malattie da deficit del processo emostatico: le diatesi emorragiche	869
11.7.2	Malattie da mancata regolazione del processo emostatico: le trombofilie	874

Capitolo 12

Approfondimenti di patogenesi basati su casi clinici: le coagulopatie 879

R. Pardi, L. Lanzetti, P.P. Di Fiore

12.1	Un caso di coagulazione intravascolare disseminata: un uomo di 58 anni con febbre elevata e parestesie agli arti	879
12.2	Un caso di Emofilia B: un bambino di 13 anni affetto da sanguinamenti spontanei	892

Capitolo 13

Disregolazione della crescita e sopravvivenza cellulare: le neoplasie 899

P.P. Di Fiore, L. Lanzetti, R. Pardi

13.1	Il cancro con gli occhi del paziente	899
13.2	Nomenclatura, classificazione ed epidemiologia dei tumori	901
13.2.1	Tumori benigni e tumori maligni	901
13.2.2	Classificazione istologica dei tumori maligni	905
13.2.3	Il "valore" della classificazione istologica dei tumori	908
13.2.4	La classificazione clinica dei tumori	909
13.2.5	Marcatori molecolari e loro integrazione con altri parametri	911
13.2.6	Epidemiologia dei tumori	912
13.2.7	Uno sguardo storico all'epidemiologia dei tumori	916
13.3	La logica del cancro	922
13.3.1	Genetica del cancro (la variabilità genetica)	926
13.3.2	Il significato delle mutazioni nel cancro: concetti di oncogene e oncosoppressore	929
13.3.3	Quante mutazioni? Storie di aghi e pagliai	933
13.3.4	Epigenetica: qualche elemento per rinfrescarci la memoria	938
13.3.5	La variabilità epigenetica nel cancro	947
13.3.6	Ecologia del cancro: l'ambiente come sorgente di variabilità	952
13.3.7	Modalità di selezione nei tumori	955
13.3.8	Un'interpretazione evoluzionistica del cancro: oltre la semplificazione neodarwiniana	956
13.4	Le cause della variabilità genetica, epigenetica ed ecologica nel cancro (eziologia dei tumori)	960
13.4.1	Come si definiscono gli agenti cancerogeni	961
13.4.2	Agenti chimici e cancro	967
13.4.3	Agenti cancerogeni legati a rischio professionale, occupazionale e ambientale	974
13.4.4	Danno da etanolo e cancro legati al consumo di alcol	978
13.4.5	Agenti fisici: radiazioni e cancro	986

13.4.6	Obesità, sedentarietà, nutrizione e cancro	994
13.4.6.1	Obesità	994
13.4.6.2	Sedentarietà	998
13.4.6.3	Dieta e cancro	999
13.4.7	Infezioni e cancro	1007
13.4.8	Ormoni, riproduzione e cancro	1031
13.4.9	Tumori ereditari e familiari	1032
13.5	Biologia e storia naturale del tumore	1035
13.5.1	Uno sguardo d'insieme alla storia naturale dei tumori	1036
13.5.2	La fase della suscettibilità	1037
13.5.3	La cellula di origine del cancro: il compartimento staminale normale	1040
13.5.4	La cellula di origine del cancro: il compartimento staminale nei tumori	1046
13.5.5	La cellula di origine del cancro: il colpevole ovviamente è il maggiordomo	1053
13.5.6	La fase della malattia subclinica	1055
13.5.7	La fase della malattia clinica: l'impatto delle metastasi sulla storia naturale del tumore	1062
13.5.8	Le vie della disseminazione metastatica	1064
13.5.9	Le modalità e i tempi della diffusione metastatica	1068
13.5.10	L'esito della malattia neoplastica	1081
13.6	Le molecole del cancro	1085
13.6.1	Lo sviluppo di segnali proliferativi cronici	1087
13.6.1.1	Elementi generali della trasduzione del segnale mitogenico	1088
13.6.1.2	Esempi paradigmatici di trasduzione del segnale mitogenico: il primo passo, l'attivazione di RAS	1099
13.6.1.3	Esempi paradigmatici di trasduzione del segnale mitogenico: propagazione di segnali a valle di RAS	1109
13.6.1.4	Quando le cose vanno storte: l'attivazione di segnali proliferativi cronici nel cancro	1117
13.6.2	L'evasione dai meccanismi di soppressione della proliferazione cellulare	1128
13.6.3	L'acquisizione di instabilità genomica (il fenotipo mutatore)	1132
13.6.3.1	Lezioni dalle malattie neoplastiche su base ereditaria che presentano alterazioni del <i>DNA repair</i>	1133
13.6.3.2	P53	1137
13.6.4	Fenotipo mutatore, instabilità genomica e aneuploidia	1152
13.6.5	La deregolazione del metabolismo energetico	1160
13.6.5.1	L'effetto Warburg	1162
13.6.5.2	Oltre Warburg (il sorprendente mitocondrio)	1163
13.6.5.3	La lattacidosi tumorale	1168
13.6.5.4	Interferire con la riprogrammazione metabolica nei tumori?	1169

13.6.6	L'acquisizione di immortalità replicativa (il problema della senescenza cellulare)	1169
13.6.6.1	Senescenza e tumori	1171
13.6.6.2	Telomeri	1173
13.6.6.3	Telomerasi in fisiologia e nei tumori	1174
13.6.6.4	Le conseguenze dell'accorciamento telomerico	1177
13.6.6.5	Telomeri: senescenza vs. apoptosi	1178
13.6.6.6	Telomeri, altre patologie da telomeri e invecchiamento	1180
13.6.7	L'inibizione dell'apoptosi	1184
13.6.7.1	Alterazioni dei meccanismi apoptotici nei tumori	1184
13.6.7.2	Apoptosi e terapie antineoplastiche	1185
13.6.8	Il tumore e il suo microambiente: ruolo dell'infiammazione cronica e della neoangiogenesi tumorale	1188
13.6.8.1	Una ferita che non guarisce	1190
13.6.8.2	Circuiti molecolari che sostengono il circolo vizioso infiammazione:cancro	1191
13.6.8.3	Come l'infiammazione "sostiene" il cancro	1195
13.6.8.4	Lo <i>switch</i> angiogenico	1201
13.6.8.5	Le sorprendenti caratteristiche del letto vascolare tumorale	1207
13.6.9	L'evasione dal controllo del sistema immunitario	1211
13.6.9.1	I neoantigeni e la risposta immune ai tumori	1212
13.6.9.2	La risposta del tumore al sistema immunitario	1213
13.6.10	L'attivazione dei programmi di invasività e metastasi	1220
13.6.11	Tutte le molecole del cancro, tutte insieme	1228
13.6.11.1	Il <i>Pan Cancer Atlas</i>	1235
13.6.11.2	L'analisi della complessità	1238
13.7	Prevenzione e diagnosi anticipata dei tumori	1242
13.7.1	Prevenzione primaria	1243
13.7.2	La chemioprevenzione	1244
13.7.3	Prevenzione secondaria (diagnosi anticipata)	1246
13.7.4	La <i>overdiagnosis</i>	1249
13.7.5	C'è <i>overdiagnosis</i> anche negli <i>screening</i> salvavita?	1253
13.8	Terapia dei tumori	1258
13.8.1	L'approccio storico alla terapia farmacologica delle neoplasie	1258
13.8.2	I farmaci molecolari (<i>targeted drug</i>)	1260
13.8.3	Un bilancio iniziale nell'uso delle <i>targeted drugs</i>	1263
13.8.4	L'insorgenza della resistenza alla terapia	1267
13.8.5	Il futuro della terapia dei tumori	1273
13.8.5.1	Il <i>rational drug design</i>	1273
13.8.5.2	Nuovi bersagli cellulari	1276
13.8.5.3	Immunoterapia	1278
13.8.5.4	Biologia della complessità e nuove terapie anti-tumoriali	1279
13.8.5.5	Terapie epigenetiche	1280
13.8.5.6	Ripensare i <i>trial</i> clinici in oncologia	1281

Capitolo 14

Approfondimenti di patogenesi basati su casi clinici: tumori ereditari e tumori sporadici

1289

R. Pardi, P.P. Di Fiore

14.1 **Un caso di poliposi multipla familiare:** un uomo di 21 anni con dolori addominali, disturbi dell'alvo e perdita di peso

1289

14.2 **Un caso di mesotelioma:** un uomo di 75 anni con dolori all'emitorace destro e dispnea

1305

Lecture consigliate per approfondimenti

1325

Indice analitico

1337