

Indice generale

TOMO PRIMO

Capitolo 1 - Introduzione allo studio della patologia generale		1
<i>G.M. Pontieri</i>		
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	10
1.7	La malattia	11
Capitolo 2 - Patologia ambientale		13
<i>M. Sorice</i>		
2.1	Introduzione	13
2.2	Patologie da riduzione e da aumento della pressione atmosferica	13
2.2.1	Ipobaropatie	14
2.2.2	Iperbaropatie	16
	<i>La malattia da decompressione (MDD)</i>	18
	<i>Tossicità dell'azoto durante l'immersione</i>	19
	<i>Tossicità dell'ossigeno durante l'immersione</i>	19
	<i>Tossicità dell'anidride carbonica durante l'immersione</i>	20
2.3	Patologie da accelerazione gravitazionale	20
2.3.1	Stress da accelerazione positiva	22
2.3.2	Stress da accelerazione negativa	22
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	23
2.4	Principali problematiche fisiopatologiche connesse col volo spaziale	23
2.4.1	Resistenza degli astronauti alle forze gravitazionali	23
2.4.2	Sopravvivenza degli astronauti in assenza di atmosfera terrestre	23
2.4.3	Effetti dell'assenza di gravità	24
2.5	Cinetosi o cinetopatie	24
2.6	Variazioni della temperatura ambientale quali causa di malattia	25
2.6.1	Patologie da elevata temperatura ambientale	25
	<i>Colpo di sole o insolazione</i>	25
	<i>Colpo di calore tropicale e colpo di calore comune</i>	25
2.6.2	Patologie da bassa temperatura ambientale	25
	<i>Congelamento</i>	25
	<i>Assideramento</i>	26
2.7	Azione locale del trasferimento di energia termica	27
2.8	Metereopatie	27
Capitolo 3 - Agenti fisici e chimici quali causa di malattia		29
<i>M. Sorice</i>		
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	34
	<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	37
3.2.1	Onde elettromagnetiche	37
3.2.2	Elettrosmog	37
3.2.3	Campi elettromagnetici e patologie	37
3.3	Patologie da trasferimento di energia elettrica	38
3.3.1	La folgorazione	42
3.4	Patologie da trasferimento di energia termica	42
3.5	Patologie da trasferimento di energia meccanica	43
3.6	Agenti chimici come causa di danno	43
3.7	Il danno diffuso da agenti chimici	44
3.8	Il danno selettivo da agenti chimici	45
3.9	L'inquinamento ambientale	47
	<i>Tossicità del piombo</i>	49
	<i>Tossicità del mercurio</i>	50
	<i>Tossicità del cadmio</i>	50
	<i>Tossicità dei pesticidi</i>	50
3.10	Gli xenobiotici e le biotrasformazioni	50
3.10.1	Reazioni di fase I	52

	<i>Molecole virali ad azione immunosoppressiva</i>	103			
4.3.4	Le infezioni endogene	103	5.6.4	Teratogenesi nelle malattie della nutrizione e del metabolismo	141
	<i>Sequenze HERV e diabete di tipo I</i>	106	5.6.5	Teratogenesi e patologie infettive	141
	<i>Sequenze HERV e lupus eritematosus sistemico</i>	106			
			Capitolo 6 - Patologia molecolare	143	
			<i>M.A. Russo, F. Grignani</i>		
Capitolo 5 - Patologia congenita ed ereditaria		109	6.1	Dalla molecola al sintomo: i diversi livelli di studio della patologia	143
<i>F. Grignani</i>			6.2	Oggetto di studio della Patologia molecolare	143
5.1	Definizioni e impatto nella patologia umana	109	6.3	Patologia molecolare degli acidi nucleici	144
5.2	Tipologia e manifestazioni	109	6.3.1	Alterazioni della molecola di DNA	145
	<i>Tipologia</i>	109		<i>Meccanismi</i>	146
	<i>Manifestazioni</i>	110		<i>Effetti delle alterazioni del DNA</i>	147
5.3	Malattie ereditarie monogeniche	110		<i>La riparazione del DNA e le patologie correlate ai suoi difetti</i>	149
5.3.1	Tipologia molecolare del difetto	110	6.3.2	Patologia dell'RNA	154
5.3.2	Modalità di eredità mendeliana	111		<i>RNA non codificanti lunghi, microRNA e altri piccoli RNA non codificanti</i>	156
	<i>L'eredità autosomica dominante</i>	111	6.3.3	Regolazione epigenetica e sue patologie	158
	<i>L'eredità autosomica recessiva</i>	111		<i>Patologie da alterazioni della regolazione epigenetica</i>	159
	<i>L'eredità recessiva legata al cromosoma X</i>	112	6.4	Patologia molecolare generale delle proteine	160
	<i>Meccanismi rari di trasmissione legati ai cromosomi sessuali</i>	112	6.4.1	Obiettivi e metodologia nella patologia molecolare delle proteine	160
5.3.3	Alcuni modelli patogenetici nelle malattie ad eredità mendeliana	112	6.4.2	Meccanismi generali di danno delle proteine e loro effetti	160
	<i>Patologia da alterazioni delle strutture di membrana e del citoscheletro</i>	112	6.4.3	Dal gene alla traduzione	162
	<i>Patologie ereditarie da alterazioni di regolatori omeostatici</i>	116		<i>Alterazioni di sequenza della regione codificante dei geni</i>	163
	<i>Patologie ereditarie da alterazione della segnalazione proliferativa</i>	118		<i>Alterazioni della trascrizione</i>	164
	<i>Eterogeneità genetica nelle patologie ad eredità mendeliana</i>	120		<i>Alterazioni dello splicing</i>	165
	<i>Malattie ereditarie come forme rare di malattie sporadiche</i>	121		<i>Alterazioni della traduzione</i>	166
5.3.4	Patologie ad eredità non mendeliana	124		<i>Alterazioni post-traduzionali</i>	167
	<i>Malattie da espansione di sequenze ripetute</i>	124	6.4.4	Conseguenze funzionali delle alterazioni delle proteine: patogenesi molecolare delle malattie	170
	<i>Patologie ad eredità mitocondriale</i>	127		<i>Effetti legati alle specifiche funzioni della proteina</i>	170
5.4	Eredità multifattoriale e poligenica	128		<i>Effetti legati all'accumulo della proteina alterata</i>	171
5.4.1	Caratteri a variabilità continua	128		<i>Danni legati alla tossicità della molecola alterata</i>	172
5.4.2	Patologie multifattoriali malformative	128	6.5	Patologia molecolare speciale delle proteine: dalla molecola al sintomo	172
5.4.3	La componente genetica delle patologie multifattoriali	129	6.5.1	Patologia molecolare dell'emoglobina	173
5.5	Patologia cromosomica congenita	130		<i>Anemia falciforme e altre mutazioni dell'emoglobina</i>	173
5.5.1	Cause, meccanismi e conseguenze generali	130		<i>Talassemie e alterazioni della sintesi dell'emoglobina</i>	176
5.5.2	Anomalie numeriche dei cromosomi umani	132	6.5.2	Patologia molecolare dei recettori e altre proteine coinvolte nelle sequenze di segnali tra le cellule	176
	<i>Nomenclatura e considerazioni generali</i>	132		<i>Patologia dei recettori con perdita di funzione</i>	177
	<i>Aneuploidie autosomiche</i>	132			
	<i>Aneuploidie eterocromosomiche</i>	134			
5.5.3	Anomalie strutturali dei cromosomi umani	136			
5.6	Patologia congenita non ereditaria	138			
5.6.1	Meccanismi di teratogenesi	138			
5.6.2	Teratogeni fisici	140			
5.6.3	Teratogeni chimici	140			

	Patologia dei recettori con guadagno di funzione	181	7.2.7	L'infiammazione come programma trascrizionale	219
	Riconoscimento improprio del recettore.		7.3	Citochine infiammatorie	220
	Fenomeno dello spill-over	181	7.3.1	Le citochine infiammatorie primarie	221
	Patologia delle proteine di segnalazione con perdita di funzione e resistenza ormonale	182		Interleuchina-1 (IL-1)	222
	Patologia degli effettori nella sequenza di segnali e resistenza ormonale	182		Il fattore di necrosi tumorale (TNF)	224
	Resistenza ormonale dovuta ad assenza o mutazione dei bersagli finali della sequenza dei segnali	183	7.4	Interleuchina 6 (IL-6)	225
	Proteine recettoriali utilizzate impropriamente da agenti infettivi	183	7.4.1	Citochine anti-infiammatorie	226
6.5.3	Patologia molecolare del trasporto e dell'omeostasi ionica	184	7.4.2	Infiammazione acuta	226
	Patologia dei canali ionici	184	7.4.3	Reclutamento leucocitario	228
	Trasportatori ABC (ATP Binding Cassette)	189	7.4.4	Endotelio e infiammazione	229
6.5.4	Patologia degli enzimi	199	7.4.5	Molecole di adesione	229
6.5.5	Patologia delle molecole citoscheletriche	203	7.4.6	Le regole del reclutamento leucocitario	230
6.6	Patologia molecolare degli zuccheri	204	7.4.7	Attivazione della fagocitosi	232
6.6.1	Glicosilazione intracellulare patologica	205		Le chemochine nel reclutamento leucocitario	235
6.6.2	Glicosilazione non-enzimatica	205		Mediatori chimici dell'infiammazione	237
6.7	Patologia molecolare dei lipidi	206		Amine vasoattive	237
6.7.1	Alterazioni della costituzione lipidica delle membrane e loro conseguenze	206		Proteasi plasmatiche	237
	Composizione lipidica e fluidità/rigidità delle membrane	206		Metaboliti dell'acido arachidonico	237
	Gli acidi grassi polinsaturi delle membrane sono importanti nella risposta infiammatoria-riparativa (genesi di molecole attive) e nello sviluppo del sistema nervoso	207	7.4.8	Ossido di azoto (NO)	240
	Perossidazione lipidica, alterazioni della permeabilità e necrosi	208		Neuropeptidi	240
6.7.2	Prenilazione e modulazione della funzione di alcune proteine	208	7.4.9	Varianti istopatologiche dell'infiammazione acuta	240
6.7.3	Trasporto e metabolismo dei lipidi. Lipoproteine e aterosclerosi	209		Risoluzione del processo infiammatorio	241
6.8	Conclusioni	209	7.5	Infiammazione cronica	242
			7.5.1	Definizione	242
			7.5.2	Cause e varianti istopatologiche	242
			7.5.3	Infiammazione granulomatosa	243
			7.5.4	Mediatori cellulari e molecolari dell'infiammazione cronica	243
				L'infiltrato macrofagico	243
				I linfociti T helper e la polarizzazione delle risposte infiammatorie croniche	244
				Risposte polarizzate di tipo 1	246
				Risposte polarizzate di tipo 2	246
			7.6	Risposte sistemiche all'infiammazione e infiammazione sistemica	248
			7.6.1	Leucocitosi	248
			7.6.2	Risposta di fase acuta	249
			7.6.3	Sindrome infiammatoria sistemica e shock settico	249
Capitolo 7 - Infiammazione		211			
A. Mantovani, M. Locati, S. Sozzani					
7.1	Introduzione	211	Capitolo 8 - Risoluzione dell'infiammazione		
7.2	Recettori attivatori dell'immunità innata e dell'infiammazione	212			253
			F. Mainiero, M. Locati		
7.2.1	Caratteristiche generali	212	8.1	Gli eventi cellulari nella risoluzione	253
7.2.2	I recettori solubili dell'immunità innata	214	8.2	Evoluzione storica del concetto di risoluzione	253
7.2.3	Recettori di membrana dell'immunità innata e dell'infiammazione	216	8.3	I mediatori della risoluzione	254
7.2.4	Sensori citoplasmatici: inflammosoma e malattie autoinfiammatorie	218	8.4	Metaboliti anti-infiammatori derivati dall'acido arachidonico (AA)	254
7.2.5	L'inflammosoma e le sindromi autoinfiammatorie	218	8.5	Metaboliti anti-infiammatori derivati dagli acidi grassi polinsanturi omega-3	256
7.2.6	Trasduzione del segnale e attivazione del programma genetico proinfiammatorio	219	8.6	Attività biologiche dei soluble pro-resolving mediators (SPM)	257

8.7	I recettori dei <i>pro-resolving mediators</i> (SPM)	259	Capitolo 11 - Risposta cellulare al danno e morte cellulare	313	
8.8	Le citochine anti-infiammatorie	260	<i>M. Parola</i>		
8.9	Le pentrassine anti-infiammatorie	260	11.1	Introduzione alla patologia cellulare	313
8.10	Il sistema nervoso e il controllo della risposta infiammatoria: il riflesso anti-infiammatorio colinergico	262	11.2	Le risposte cellulari di tipo adattativo classiche	315
8.11	I glucocorticoidi e la risoluzione dell'infiammazione	262	11.2.1	Le iperplasie: risposte adattative riconducibili ad aumento del numero di cellule	316
8.12	Conclusioni	263	11.2.2	Le ipertrofie: risposte adattative riconducibili ad aumento del volume cellulare	319
Capitolo 9 - L'edema		267	11.2.3	Le ipotrofie: risposte adattative riconducibili a diminuzione del volume e/o del numero di cellule di un tessuto	322
<i>R. Misasi</i>			11.2.4	Le metaplasie: risposte adattative particolari a condizioni di stress e danno cronico	323
9.1	Introduzione	267	11.3	La risposta adattativa cellulare a condizioni di ipossia	324
9.2	Edema infiammatorio	267	11.3.1	I fattori inducibili da ipossia ed i meccanismi cellulari che innescano la risposta ad ipossia	325
9.2.1	Aspetti patogenetici della formazione dell'essudato	270	11.3.2	La trascrizione di geni HIF-dipendenti in risposta a condizioni di ipossia	326
9.3	Edema non infiammatorio	275	11.3.3	La “logica” della risposta adattativa a condizioni di ipossia: prima di tutto sopravvivere	328
9.3.1	Edemi localizzati	277	11.4	Particolari processi coinvolti nella risposta allo stress cellulare: al confine tra adattamento, danno e morte cellulare	329
	<i>Edemi localizzati da ostacolato o impedito rientro venoso</i>	277	11.4.1	La degradazione proteica via sistema ubiquitina-proteasoma	329
	<i>Edemi localizzati da ostruzione linfatica</i>	277	11.4.2	L'autofagia	330
	<i>Edema polmonare</i>	277	11.4.3	Le proteine da stress	330
	<i>Edema cerebrale</i>	277	11.4.4	Lo stress del reticolo endoplasmico (ER-stress) e la risposta UPR	332
9.3.2	Edemi generalizzati	278	11.5	Introduzione ai processi regressivi con accumulo intracellulare di materiale biologico in relazione a stress, danno e morte cellulare	334
	<i>Edema cardiogeno</i>	279	11.5.1	Generalità sui processi di accumulo intracellulari	334
	<i>Edema nefrosico</i>	279	11.5.2	Gli accumuli intracellulari di proteine	335
	<i>Edema epatico</i>	279	11.6	Dal danno cellulare reversibile alla morte cellulare	336
9.3.3	Altri edemi generalizzati	279	11.6.1	Concetti introduttivi	336
	<i>Edema da fame</i>	279	11.6.2	Gli aspetti morfologici del danno cellulare reversibile	339
	<i>Edema della gravidanza</i>	279	11.6.3	I tradizionali caratteri morfologici della necrosi: le alterazioni connesse al danno irreversibile e gli aspetti morfologici evolutivi di necrosi	340
	<i>Edema idiopatico femminile</i>	279	11.6.4	I principali meccanismi di danno cellulare	342
	<i>Angioedema ereditario</i>	279			
	<i>Edema jatrogeno</i>	279			
Capitolo 10 - Il processo riparativo		281			
<i>M. Rusnati, R. Ronca</i>					
10.1	Concetti generali	281			
10.2	Basi molecolari del processo riparativo	284			
10.2.1	I mediatori solubili	284			
10.2.2	Le proteasi	286			
10.2.3	La matrice extracellulare	287			
10.2.4	Altri mediatori	289			
10.3	La riparazione delle ferite dermo-epidermiche	290			
10.4	La riparazione dell'ulcera peptica	294			
10.5	La riparazione dell'apparato muscolo-scheletrico	296			
10.6	La riparazione del miocardio	300			
10.7	La rigenerazione epatica	302			
10.8	La rigenerazione assonale	305			
10.9	La medicina rigenerativa	308			
10.9.1	Cellule staminali e riparazione tissutale	309			

11.6.5	La morte cellulare causata da condizioni di ischemia	349	Capitolo 13 - Calcio intracellulare: meccanismi e disfunzioni fisiopatologiche <i>P. Pinton</i> 13.1 Introduzione 13.2 Ruolo del calcio nelle patologie cardiache 13.3 Ruolo del calcio nel danno da riperfusione 13.4 Calcio, eccitossicità e malattie neurogenerative 13.5 Implicazioni del calcio nelle patologie muscolari 13.6 Calcio e processo infiammatorio 13.7 Ruolo del calcio nell'insorgenza e progressione tumorale 13.8 Malattie metaboliche e calcio 13.9 Calcio ed emicrania	393	
11.6.6	Il danno da riperfusione post-ischemica (o da ischemia-riperfusione)	351			
11.7	La apoptosi: morte cellulare che segue un programma	353			
11.7.1	I meccanismi biochimici e molecolari dell'apoptosi: concetti introduttivi	356			
11.7.2	La via intrinseca o mitocondriale dell'apoptosi	356			
11.7.3	Apoptosi da via estrinseca o da attivazione dei recettori di morte	359			
11.7.4	La fase di esecuzione caspasi-dipendente dell'apoptosi	362			
11.7.5	La rimozione dall'ambiente dei corpi apoptotici	363			
11.7.6	L'apoptosi indotta da linfociti T citotossici	363			
11.7.7	Induzione di apoptosi in condizioni di stress del reticolo endoplasmico	364			
11.8	La necroptosi ed altre tipologie di morte cellulare regolata o RCD	366	Capitolo 14 - Malattie da accumulo <i>L. Masuelli, R. Bei</i> 14.1 Accumulo di lipidi 14.1.1 Steatosi <i>Principali cause di steatosi</i> <i>Steatosi epatica non alcolica (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)</i> <i>Steatosi epatica alcolica</i> 14.1.2 Accumuli di colesterolo 14.2 Accumulo di pigmenti 14.2.1 Pigmenti endogeni 14.2.2 Pigmenti esogeni 14.3 Malattie da accumulo lisosomiale 14.3.1 Patogenesi delle malattie lisosomiali 14.3.2 Lipidosi 14.3.3 Ceroidolipofuscinosi 14.3.4 Mucopolisaccaridosi 14.3.5 Glicogenosi lisosomiali 14.3.6 Approcci terapeutici delle malattie da accumulo lisosomiale 14.4 Accumulo di carboidrati: glicogenosi 14.5 β-fibrillosi (amiloidosi) 14.5.1 Patogenesi delle β-fibrillosi 14.5.2 Amiloidosi sistemiche <i>Amiloidosi AA</i> <i>Amiloidosi AL</i> <i>Amiloidosi sistemiche ereditarie</i> 14.5.3 Amiloidosi localizzate <i>Malattia di Alzheimer</i> 14.6 I prioni e le malattie prioniche	413	
11.8.1	Concetti introduttivi	366			
11.8.2	La necroptosi	367			
11.8.3	Altri esempi di morte cellulare regolata o RCD	370			
Capitolo 12 - L'autofagia <i>T. Garofalo, R. Misasi, M. Sorice</i>					377
12.1	Introduzione	377			
12.2	Caratteristiche dell'autofagia	378			
12.3	Fasi dell'autofagia	380			
12.3.1	Fase di attivazione	380			
12.3.2	Fase di inizio	380			
12.3.3	Fase di nucleazione delle vescicole	381			
12.3.4	Fase di espansione del fagoforo e formazione dell'autofagosoma	381			
12.3.5	Fusione autofagosoma – lisosoma	382			
12.4	L'autofagia come meccanismo di morte programmata	382			
12.5	Ruolo fisiologico dell'autofagia	383			
12.5.1	L'autofagia come processo catabolico per la produzione di energia	383			
12.5.2	Sistemi cellulari per il controllo della qualità delle proteine	383			
12.5.3	Autofagia e immunità innata	385			
12.5.4	Autofagia, sistema immunitario e spesa energetica	386			
12.5.5	Autofagia nel meccanismo di secrezione: “autofagia secretoria”	386			
12.6	Autofagia e processi patologici	387			
12.6.1	Ruolo dell'autofagia nelle malattie neurodegenerative	388			
12.6.2	Ruolo dell'autofagia nei tumori	389			
12.6.3	Ruolo dell'autofagia nelle malattie infettive	390			
12.6.4	Ruolo dell'autofagia nelle malattie autoimmunitarie	391			
Capitolo 15 - L'invecchiamento <i>C. Franceschi, S. Salvioli, M. Capri</i>			439		
15.1 Introduzione			439		
15.2 Teorie dell'invecchiamento			441		
15.3 Il ruolo dei grandi sistemi omeostatici			444		
15.3.1 Il sistema endocrino			444		

15.3.2	Il sistema immunitario e l'immunosenescenza	445	17.4	Meccanismi genetici di attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori	481
	<i>L'immunità innata: granulociti, monociti e macrofagi, cellule NK</i>	445	17.5	Meccanismi epigenetici di attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori	483
	<i>L'immunità adattativa: linfociti T e B</i>	446	17.6	Ruolo dell'attivazione di oncogeni e inattivazione di oncosoppressori nell'ambito di pathway cellulari alterati criticamente nelle cellule tumorali	487
15.3.3	Il sistema nervoso centrale	447	17.6.1	La capacità di crescita autonoma delle cellule tumorali	488
15.4	Meccanismi molecolari coinvolti nell'invecchiamento	449		<i>Alterazioni dei fattori di crescita e loro recettori</i>	488
15.4.1	Adattamento allo stress e proteostasi	449		<i>Alterate vie di trasduzione del segnale</i>	490
15.4.2	Alterazioni del metabolismo energetico e mitocondri	451	17.6.2	Evasione dai meccanismi di controllo della proliferazione cellulare	492
15.4.3	Danno non riparato alle macromolecole	452		<i>Controllo del ciclo cellulare e ruolo della proteina del retinoblastoma Rb</i>	492
15.4.4	La genetica dell'invecchiamento e della longevità	453		<i>Il tumore di Wilms e il gene "camaleonte" WT1</i>	494
	<i>Modelli per lo studio della genetica dell'invecchiamento nell'uomo</i>	453		<i>Meccanismi di controllo della lunghezza dei telomeri e immortalizzazione cellulare</i>	495
	<i>Principali risultati ottenuti nello studio della variabilità genetica dell'invecchiamento</i>	454	17.6.3	Evasione da meccanismi di induzione dell'apoptosi	496
	<i>Le tre genetiche dell'invecchiamento</i>	455		<i>Il guardiano del genoma: p53</i>	499
15.4.5	L'epigenetica dell'invecchiamento e della longevità	455	17.6.4	L'angiogenesi tumorale	501
	<i>La metilazione del DNA</i>	455	17.6.5	Invasione e metastasi	501
15.4.6	Capacità rigenerativa	456		<i>Transizione del fenotipo da epiteliale a mesenchimale (EMT)</i>	503
15.5	Biomarcatori di invecchiamento	456	17.6.6	L'alterato metabolismo delle cellule tumorali	504
15.5.1	Lunghezza dei telomeri	457	17.7	L'instabilità genomica delle cellule tumorali	507
15.5.2	Profilo degli N-glicani, <i>GlycoAge</i> e <i>GlycanAge</i>	457	17.8	Oncogeni e oncosoppressori nella medicina personalizzata dei tumori	508
15.5.3	Metilazione del DNA, <i>epigenetic clock</i>	457			
15.5.4	microRNAs circolanti	458			
15.6	Terapie anti-invecchiamento	458			
Capitolo 16 - Definizione di tumore – Classificazione			Capitolo 18 - Eterogeneità genomica nei tumori		
<i>M. Santoro</i>			<i>C. Ronchini, E. Colombo, G.I. Dellino, P.G. Pelicci</i>		
16.1	Introduzione: definizione di tumore	461	18.1	Identificazione di mutazioni driver	513
16.2	Nomenclatura dei tumori: tumori benigni e maligni	461	18.2	L'evoluzione genetica multistep dei tumori	516
16.3	Crescita neoplastica e clonalità dei tumori	463	18.3	Eterogeneità inter-tumorale	517
16.4	Grado e stadio tumorale	467	18.4	Eterogeneità intra-tumorale	518
16.5	Le caratteristiche fondamentali delle cellule cancerose	467	18.5	L'evoluzione clonale dei tumori	520
16.6	Tumorigenesi multifasica e progressione tumorale	473	18.6	Il genoma e l'epigenoma	522
Capitolo 17 - Oncogeni e oncosoppressori			18.6.1	L'epigenetica del cancro	522
<i>S. Minucci, R. Cazzoli</i>				<i>I modificatori epigenetici</i>	522
17.1	Oncogeni e oncosoppressori: cenni storici e definizione classica	477		<i>Gli effettori epigenetici</i>	523
17.2	Oncogeni ed oncosoppressori funzionano in specifici pathway molecolari	478		<i>I regolatori o modulatori epigenetici</i>	523
17.3	Oncogeni virali e oncogeni cellulari	480	18.7	Caratteristiche biologiche delle cellule tumorali	524
			18.7.1	Crescita incontrollata e attivazione di meccanismi di sopravvivenza	524

18.7.2	Creazione di un micro-ambiente favorevole alla crescita del tumore	525	20.3	Distribuzione dei tumori per aree geografiche	556
18.7.3	Alterazioni del metabolismo energetico	527	20.4	Alcuni dati epidemiologici sui tumori riguardanti l'Italia	560
Capitolo 19 - Alterazioni epigenetiche nei tumori		531		<i>Incidenza</i>	560
<i>R. Benedetti, L. Altucci, V. Carafa</i>				<i>Mortalità</i>	561
19.1	Concetti generali di epigenetica ed impatto sui tumori	531		<i>Prevalenza</i>	562
19.2	La metilazione del DNA nei tumori	532		<i>Sopravvivenza</i>	562
19.2.1	Biomarcatori di metilazione nel cancro al polmone	535	20.5	Distribuzione dei tumori per età	566
19.2.2	Biomarcatori di metilazione nei tumori mammari	536	20.6	Distribuzione dei tumori per sesso	569
19.2.3	Biomarcatori di metilazione nella tumorigenesi del colon-retto	536	20.7	Sopravvivenza	569
19.2.4	Biomarcatori di metilazione per il tumore alla prostata	537	20.8	Rischio oncogeno ereditario	570
19.2.5	Biomarcatori di metilazione per i tumori cerebrali	537	20.9	Rischio oncogeno occupazionale ed ambientale	570
19.3	Le modifiche istoniche nei tumori	538	20.10	Rischio oncogeno alimentare	572
19.4	Cross-talk tra le diverse modifiche epigenetiche	540	20.10.1	Aspetto qualitativo e quantitativo	572
19.5	Gli oncoistoni	540	20.10.2	Aspetto accidentale	573
19.6	RNA non codificanti nei tumori	541	20.11	Altri rischi oncogeni	574
19.6.1	MicroRNA nei tumori	541	20.11.1	Il rischio oncogeno voluttuario	574
19.6.2	Epi-miRNA nei tumori	542	20.11.2	Il rischio oncogeno iatrogeno	574
19.6.3	Long non coding RNA (lncRNA) nei tumori	543	20.11.3	Il rischio oncogeno infettivo	575
19.7	Epitrascrittomica nei tumori	543	Capitolo 21 - Cancerogenesi chimica e fisica		577
19.8	Esempi di cross-talk epigenetici nell'alterazione della morte cellulare	543	<i>F. Fazioli, G.M. Pontieri, A.D. Procopio</i>		
19.9	Tecnologie NGS per lo studio dei biomarcatori in epigenetica	544	21.1	Introduzione	577
19.9.1	Analisi epigenetica dell'intero genoma	546	21.2	Epidemiologia occupazionale ed ambientale	578
	<i>Tecnologie basate sull'arricchimento</i>	546	21.3	Cancerogenesi sperimentale	578
	<i>Tecnologie basate sulla conversione del bisolfito per lo studio della metilazione del DNA</i>	547	21.4	Caratterizzazione quantitativa e qualitativa dei cancerogeni	579
	<i>Tecnologie specifiche per lo studio di ShmC</i>	548	21.5	Le fasi della cancerogenesi chimica: il modello bifasico	580
19.9.2	Profilazione del miRNoma	548	21.6	L'iniziazione	581
19.9.3	Analisi epigenetica locus-specifica: pirosequenziamento	549	21.7	La promozione	582
19.9.4	Analisi bioinformatica applicata allo studio dell'epigenomica nei tumori	549	21.8	Le verifiche sperimentali dopo l'avvento della biologia molecolare	582
19.10	Impatto dell'epigenetica nella medicina di precisione	550	21.9	La progressione tumorale: dal modello bifasico al modello multifasico	583
19.11	Conclusioni, limiti e prospettive	551	21.10	Meccanismo di azione dei cancerogeni chimici	584
Capitolo 20 - Elementi di epidemiologia dei tumori		553	21.11	L'attivazione metabolica dei cancerogeni. Il sistema DMES	584
<i>M.R. Rippo, G.M. Pontieri, A.D. Procopio</i>			21.12	Classificazione degli agenti cancerogeni	586
20.1	Metodologia epidemiologica	553		<i>Idrocarburi aromatici policiclici</i>	586
20.1.1	Epidemiologia descrittiva dei tumori	553		<i>Amine aromatiche</i>	587
20.1.2	Epidemiologia analitica dei tumori	554		<i>Composti azoici</i>	589
20.1.3	Epidemiologia molecolare	554		<i>Nitrocomposti</i>	589
20.2	Morbosità e mortalità per tumori	555		<i>Composti alchilanti</i>	589
			21.13	Agenti promuoventi e meccanismo di azione	590
			21.14	Cancerogenesi da agenti fisici	591
			21.15	Cancerogenesi da emanazione di radon	591
			21.16	Cancerogenesi da radiazioni eccitanti	592
			21.17	Cancerogenesi da radiazioni ionizzanti	593

21.18	Cancerogenesi da corpi estranei	594	23.7.2	Dinamica clonale e terapia	640
21.19	Prove di cancerogenicità	594	23.8	Conclusioni	641
21.20	Ulteriori avanzamenti dopo il completamento del Progetto Genoma Umano	596			
21.21	Conclusioni	596			
Capitolo 22 - Virus oncogeni e cancerogenesi virale			Capitolo 24 - Invasività delle cellule tumorali e formazione delle metastasi		
A. Faggioni			R. Bei, L. Masuelli		
22.1	Introduzione	599	24.1	Introduzione	645
22.2	Cancerogenesi virale	599	24.2	Inibizione della locomozione e della crescita delle cellule non trasformate mediata dal contatto con altre cellule	646
22.2.1	Interazioni dei virus oncogeni con la cellula ospite	604	24.3	Invasività delle cellule tumorali	647
22.2.2	Virus oncogeni a RNA	605	24.3.1	Transizione epitelio-mesenchimale (TEM)	647
22.2.3	Virus oncogeni a DNA e meccanismo di azione dei loro oncogeni	607	24.3.2	Molecole di adesione e adesività cellulare	648
22.2.4	Papovavirus	608	24.4	Angiogenesi tumorale e invasività	654
22.2.5	Adenovirus	611		<i>Fattori di crescita nell'angiogenesi tumorale</i>	654
22.2.6	Poxvirus	611		<i>Fattori di trascrizione</i>	656
22.3	Herpesvirus	611		<i>Molecole coinvolte nella formazione e maturazione dei nuovi vasi</i>	656
22.3.1	Virus di Epstein-Barr (EBV) e neoplasie associate	611	24.5	Cellule staminali tumorali e cascata metastatica	656
22.3.2	Human herpesvirus 8 (HHV-8)	616	24.5.1	Ruolo dell'ipossia nella migrazione delle cellule tumorali	659
22.4	Papillomavirus umani e tumori cutanei e dell'apparato ano-genitale	618	24.5.2	Interazioni cellula-cellula	659
22.5	Virus dell'epatite B e C e tumori epatici	620	24.5.3	Migrazione direzionale delle cellule tumorali	659
22.6.	Retrovirus e tumori nell'uomo: la famiglia degli HTLV	622	24.5.4	Formazione della placca di adesione focale, degradazione della matrice extracellulare (MEC), colonizzazione di un nuovo tessuto	660
22.6.1	HIV e tumori	624	24.6	La nicchia pre-metastatica	668
22.7	MicroRNA e tumorigenesi	625	24.7	Modalità di disseminazione metastatica	672
22.8	Conclusioni e prospettive future	625		<i>Diffusione per via ematica</i>	672
Capitolo 23 - Cellule staminali tumorali				<i>Diffusione per via linfatica</i>	673
R. De Maria, G. Stassi				<i>Diffusione per via celomatica</i>	674
23.1	Introduzione	627		<i>Diffusione per contiguità</i>	675
23.2	Modelli di tumorigenesi	631		<i>Diffusione per via canalicolare</i>	675
23.2.1	Modello stocastico	631		<i>Diffusione per innesto</i>	675
23.2.2	Modello gerarchico	631	Capitolo 25 - Ormoni e tumori		
23.2.3	Modello dinamico	633	R.M. Pascale, D.F. Calvisi		
23.3	Origine delle cellule staminali tumorali	633	25.1	Introduzione	677
23.4	Proprietà delle cellule staminali tumorali	633	25.1.1	Cancerogenesi multifasica ed ormoni	678
23.4.1	Distinguere e isolare le cellule staminali tumorali	634	25.2	Influenza ormonale sullo sviluppo dei tumori nell'uomo	679
23.4.2	Nicchia staminale tumorale	634	25.2.1	Tumore mammario e influenza ormonale	680
23.4.3	Cellule staminali tumorali e metastasi	636		<i>Vie di produzione degli estrogeni</i>	680
23.4.4	Metabolismo delle cellule staminali tumorali	637		<i>Tumori mammari, recettori e antiestrogeni</i>	680
23.5	Regolazione molecolare delle cellule staminali tumorali	637	25.2.2	Tumore prostatico ed influenza ormonale	682
23.6	Caratterizzazione delle cellule staminali tumorali in diversi tipi di tumore	638		<i>Vie metaboliche degli androgeni nella prostata</i>	682
23.7	Cellule staminali tumorali in clinica	639			
23.7.1	La caratterizzazione in diagnostica	639			

	<i>Recettori androgenici: funzioni e regolazione</i>	682			
	<i>Androgeni e tumore prostatico</i>	683			
	<i>Tumore prostatico: estrogeni e prolattina</i>	684			
25.2.3	Tumori dell'endometrio ed influenza ormonale	684	26.1.1	Il micro-ambiente infiammatorio dei tumori	696
	<i>Tumore endometriale tipo 2</i>	685	26.1.2	I macrofagi associati ai tumori	698
25.3	Tumori endocrini	685	26.1.3	Le MDSCs ed i neutrofili associati ai tumori	700
25.3.1	Sindrome endocrina multipla	686	26.1.4	Mediatori pro-infiammatori del micro-ambiente tumorale	701
25.3.2	Alterazioni genetiche e tumori endocrini sporadici	686	26.1.5	Questioni aperte sulla capacità pro-tumorale dell'infiammazione	702
25.4	Peso corporeo, tumori ed influenza ormonale	687	26.2	Immunità adattativa specifica e tumori	703
25.4.1	Ormoni steroidei e lipogenesi	687	26.2.1	La sorveglianza immunologica	703
25.4.2	Obesità e tumori	688	26.2.2	Il sistema immunitario è in grado di riconoscere il tumore	705
25.5	Cancerogenesi epatica e ormoni: evidenze cliniche e sperimentali	690	26.2.3	Risposte immunitarie contro i tumori	707
25.5.1	Ormoni sessuali e tumori epatici	690		<i>Linfociti T</i>	707
25.5.2	Insulina, iperinsulinismo e tumori epatici	691		<i>Cellule Natural Killer (NK)</i>	710
25.6	Epigenesi, ormoni e tumori	692	26.3	Meccanismi di sovversione delle risposte anti-tumorali	710
			26.4	Immunoterapia e terapie biologiche contro i tumori	712
				Indice analitico	717
	Capitolo 26 - Immunità e tumori	695			
	<i>F. Mainiero, P. Allavena, A. Mantovani, A. Santoni</i>				
26.1	Infiammazione, immunità innata e tumori	695			

Indice dei capitoli

TOMO SECONDO

Capitolo 27 - Inquadramento molecolare della fisiopatologia	Capitolo 31 - Alterazioni del bilancio idroelettrolitico
<i>F. Curcio</i>	<i>G.M. Pontieri, R. Misasi</i>
Capitolo 28 - Fisiopatologia della termoregolazione: ipertermie e febbre	Capitolo 32 - Alterazioni dell'equilibrio acido-base
<i>L. Frati</i>	<i>G.M. Pontieri, R. Misasi</i>
Capitolo 29 - Alterazioni del metabolismo delle basi puriniche e degli aminoacidi	Capitolo 33 - Fisiopatologia della funzione renale
<i>O. Bussolati</i>	<i>A. Arcangeli</i>
Capitolo 30 - Fisiopatologia del metabolismo del ferro e dell'eme	Capitolo 34 - Fisiopatologia generale respiratoria
<i>G. Cairo, S. Recalcati</i>	<i>A. Paolicchi, L. Caponi</i>

Capitolo 35 - Fisiopatologia generale del cuore

M.A. Russo, M. Tafani

Capitolo 36 - Fisiopatologia delle cellule endoteliali

E. Dejana, M.G. Lampugnani

Capitolo 37 - Fisiopatologia del circolo e del sistema vasale

M.A. Russo, M. Tafani

Capitolo 38 - Fisiopatologia dell'emostasi

P. Formisano

Capitolo 39 - Aterosclerosi

E. Dejana, M.G. Lampugnani

Capitolo 40 - Fisiopatologia endocrina

I. Screpanti, E. Ferretti

Capitolo 41 - Fisiopatologia del sistema ipotalamo-ipofisario

I. Screpanti, E. Ferretti

Capitolo 42 - Fisiopatologia generale del surrene

G.M. Pontieri

Capitolo 43 - Fisiopatologia della tiroide e delle paratiroidi

F. Curcio, G. Palumbo

Capitolo 44 - Diabete mellito, obesità e sindrome metabolica

R. Muraro, A. Cama

Capitolo 45 - Fisiopatologia delle gonadi e disturbi della differenziazione sessuale

A. Migliaccio, P. Giovannelli

Capitolo 46 - Fisiopatologia degli organi emopoietici e del sangue

A. Pugnali, M. Pavani, V. De Dominicis, F. Fazioli

Capitolo 47 - Fisiopatologia del muscolo scheletrico

M. Sandri

Capitolo 48 - Fisiopatologia del sistema nervoso

A. Porcellini

Capitolo 49 - Fisiopatologia del fegato e delle vie biliari

E. Albano, A. Perra

Capitolo 50 - Fisiopatologia dell'apparato digerente

A. Arcangeli

Capitolo 51 - Fisiopatologia del microbioma e del microbiota

L. Malaguarnera

Capitolo 52 - Nutrizione, invecchiamento e malattia

G. Candore, G. Accardi, A. Aiello

Capitolo 53 - La medicina genere-specifica

W. Malorni, E. Ortona