

PREFAZIONE

La IV edizione di questo libro di Patologia generale si presenta rinnovata nella maggior parte dei suoi contenuti ed arricchita dai contributi di diversi nuovi Autori, che con generoso impegno e convalidata esperienza hanno revisionato o riscritto alcuni capitoli già presenti ovvero ne hanno redatto di nuovi su argomenti non affrontati nella precedente edizione, comparsa cinque anni or sono. Questa espansione degli argomenti è stata suggerita dalla recente revisione dei contenuti della disciplina formulata da una Commissione costituita da Docenti del Gruppo disciplinare di Patologia generale nel contesto della Società Italiana di Patologia. La rielaborazione non ha, però, coinvolto la sequenzialità di esposizione dei vari argomenti che costituiscono il *corpus doctrinae* della Patologia generale in quanto è sembrato opportuno mantenere l'impostazione originaria del libro, che trova il suo fondamento in una convalidata tradizione didattica.

L'avanzamento delle conoscenze, caratterizzato dal rapido susseguirsi di nuove scoperte, si traduce per gli Autori di un testo didattico in una problematica che impone una meditata e talora sofferta decisione su quanto delle conoscenze in precedenza acquisite sia da giudicare obsoleto e, quindi, non più idoneo ad essere trasmesso come informazione degna di lasciare un'impronta nel contesto del sa-

pere e su quanto delle nuove conoscenze, recepite quasi sempre con speranzoso entusiasmo, debba essere presentato come fondamento sicuro, o almeno promettente di una nuova e più corretta interpretazione della fenomenologia patologica. Il giudizio di docenti e discenti su questo libro ci dirà quanto la suddetta decisione sia stata equilibrata, fornendoci, come è avvenuto per le precedenti edizioni, suggerimenti e valutazioni critiche. L'obiettivo comune nella stesura dei vari capitoli è stato quello di dare risalto agli eventi molecolari che sono alla base della comparsa, del decorso e dell'evoluzione, risolutiva o meno, della Malattia, cioè di quegli eventi eziopatogenetici che costituiscono il fulcro della ricerca scientifica in Patologia generale, la cui conoscenza assume un significato essenziale per coloro che si preparano ad operare nei campi della Biologia, della Clinica e della Sanità.

L'augurio è che questo libro riesca ad affiancarsi all'arduo compito affidato ai Docenti di Patologia generale dei vari Corsi di laurea in cui questa disciplina è presente, ai quali spetta il ruolo di protagonisti nella difficile quanto entusiasmante attività di trasmissione meditata e critica dell'informazione ai giovani e nel contempo che esso risulti di valido ausilio a tutti coloro che desiderano rinverdire le loro conoscenze di Patologia generale.

Questa prefazione si conclude con un particolare e sentito ringraziamento al Dottor Massimo Piccin, che ha dapprima sostenuto la comparsa di questa nuova edizione e poi seguito passo dopo passo l'affluire dei vari contributi ed ha curato con la consueta esperienza la decorosa veste tipografica.

Il ringraziamento va esteso alla Signora Susanna Ferrari della Casa editrice Piccin per la sua instancabile e precisa collaborazione editoriale.

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

AUTORI

PAOLA ALLAVENA

Direttore del Laboratorio di Immunologia e Biologia cellulare
Istituto di Ricerche farmacologiche "Mario Negri",
Milano

ALDO BERNELLI-ZAZZERA

già Professore ordinario di Patologia generale
Università degli Studi. Milano

LIVIA BIANCHI

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale
Università degli Studi. Pavia

FRANCESCO BRESCIANI

Professore emerito di Patologia generale
II Università. Napoli

NADIA CACCAMO

Ricercatore
Dipartimento di Biopatologia
e Metodologia biomediche
Università degli Studi di Palermo

ALESSANDRO CAMA

Professore ordinario di Patologia generale.
Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze
Università degli Studi "G. D'Annunzio".
Chieti-Pescara

GIOVANNI CAMA

Ricercatore
Dipartimento di Medicina sperimentale
Sapienza. Università di Roma

FRANCESCA CARLOMAGNO

Ricercatore Consiglio Nazionale delle Ricerche
Istituto di Endocrinologia e Oncologia sperimentale
"G. Salvatore". Dipartimento di Biologia
e Patologia cellulare e molecolare "L. Califano"
Università Federico II. Napoli

UGO CARRARO

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Scienze biomediche sperimentali
Interdipartimental Research Center of Myology
(cyr MYO). Università degli Studi. Padova

ELISABETTA DEJANA

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Scienze biomediche e biotecnologie
Università degli Studi. Milano

MARIA ALFONSINA DESIDERIO

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Morfologia umana
e Scienze biomediche. Università degli Studi. Milano

FRANCESCO DIELI

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Biopatologia e Metodologia biomediche
Università degli Studi di Palermo

ALBERTO FAGGIONI

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale.
Sapienza. Università di Roma

MASSIMO FINI

Direttore scientifico
IRCCS San Raffaele-Pisana Roma

FRANCESCO FRAGOMELE

già Professore associato di Patologia generale
Sapienza. Università di Roma

LUIGI FRATI

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale.
Sapienza. Università di Roma

ALFREDO FUSCO

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Biologia e Patologia cellulare
e molecolare "L. Califano"
Università Federico II. Napoli

PIER PAOLO GAZZANIGA

già Professore ordinario di Patologia generale
Sapienza. Università di Roma

ALBERTO GULINO

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale.
Sapienza. Università di Roma

MASSIMO LOCATI

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Medicina traslazionale
Università degli Studi. Milano

DANIELA LOMBARDI

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale
Università degli Studi. L'Aquila

ALBERTO MANTOVANI

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Medicina traslazionale
Università degli Studi. Milano
Direttore scientifico Istituto clinico "Humanitas".
Rozzano

SERENA MERAUVIGLIA

Ricercatore
Dipartimento di Biopatologia e Metodologia biomediche
Università degli Studi di Palermo

ANGELO MESSINA

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Scienze biomediche
Università degli Studi. Catania

ROBERTA MISASI

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale.
Sapienza. Università di Roma

ANDREA MODESTI

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale
Università di Tor Vergata. Roma

BRUNO MONCHARMONT

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Scienze per la Salute
Università degli Studi del Molise.
Campobasso

RAFFAELLA MURARO

Professore ordinario di Patologia generale.
Dipartimento di Oncologia e Neuroscienze
Università degli Studi "G. D'Annunzio"
Chieti-Pescara

ALDO PAOLICCHI

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Patologia sperimentale, Biotecnologie
mediche, Infettivologia ed Epidemiologia
Università degli Studi. Pisa

ANTONIO PERIN †

Professore ordinario di Patologia generale
Università degli Studi. Milano

GIUSEPPE MARIO PONTIERI

Professore emerito di Patologia generale
Sapienza. Università di Roma

TULLIO POZZAN

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Scienze biomediche sperimentali
Università degli Studi Padova
Direttore dell'Istituto di Neuroscienze
del Consiglio Nazionale delle Ricerche

MARCO PRESTA

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Scienze biomediche e Biotecnologie
Università degli Studi. Brescia

ANTONIO D. PROCOPIO

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Patologia molecolare
e Terapie innovative
Università Politecnica delle Marche. Ancona

GIUSEPPE RAGONA

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale.
Sapienza. Università di Roma

MARCO RUSNATI

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Scienze biomediche e Biotecnologie
Università degli Studi. Brescia

MATTEO ANTONIO RUSSO

Professore ordinario di Fisiopatologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale.
Sapienza. Università di Roma

ALFREDO SALERNO

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Biopatologia
e Metodologia bomediche
Università degli Studi di Palermo

MARCO SANDRI

Ricercatore
Dipartimento di Scienze biomediche sperimentali
Interdipartimental Research Center of Myology
(cyr MYO). Università degli Studi. Padova

MASSIMO SANTORO

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Biologia e Patologia cellulare
e molecolare "L. Califano"
Università Federico II. Napoli

ETTORE MARIANO SCHIAVONE

Dirigente medico. Divisione di Ematologia
Ospedale "A. Cardarelli". Napoli

VINCENZO SICA

Professore ordinario di Patologia clinica
Dipartimento di Patologia generale
II Università. Napoli

MAURIZIO SORICE

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale.
Sapienza. Università di Roma

SILVANO SOZZANI

Professore associato di Patologia generale
Dipartimento di Scienze biomediche e Biotecnologie
Università degli Studi. Brescia

VANIO VANNINI

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Medicina sperimentale
Università degli Studi. Pavia

GIANCARLO VECCHIO

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Biologia e Patologia cellulare
e molecolare "L. Califano"
Università Federico II. Napoli

MARIA PIA VIOLA MAGNI

Professore ordinario di Patologia generale
Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale
Università degli Studi. Perugia

SANDRA ZAMPIERI

Dottore di Ricerca
Dipartimento di Scienze biomediche sperimentali
Interdipartimental Research Center of Myology
(cyr MYO). Università degli Studi. Padova

INDICE GENERALE: TOMO I

PARTE I – EZIOLOGIA GENERALE

Capitolo 1 – EZIOLOGIA E PATOGENESI ... 3

G.M. Pontieri

1.1	Origine ed evoluzione della Patologia generale	3
1.2	L'attuale problematica 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 e letture consigliate	12
	Test di autovalutazione	13

Capitolo 2 – PRINCIPI GENERALI DI PATOLOGIA MOLECOLARE 15

M.A. Russo

2.1	Dalla molecola al sintomo	15
2.2	Oggetto di studio della patologia molecolare	16
2.3	Patologia molecolare degli acidi nucleici	16
2.3.1	Patologia del DNA: alterazioni della molecola e loro effetti	17
2.3.2	Patologia del RNA	23
2.4	Patologia molecolare generale delle proteine	25
2.4.1	Obiettivi e metodologia nella patologia molecolare delle proteine	25
2.4.2	Meccanismi generali di danno delle proteine e loro effetti	29
2.4.3	Dal gene alla traduzione	31
2.4.4	Effetti e sintomi: patogenesi molecolare delle malattie	37
2.5	Patologia molecolare speciale delle proteine: dalla molecola al sintomo	40
2.5.1	Patologia molecolare dell'emoglobina	41

2.5.2	Patologia molecolare dei recettori e altre proteine coinvolte nelle sequenze di segnali per la comunicazione tra le cellule	43
2.5.3	Patologia molecolare del trasporto e dell'omeostasi ionica	53
2.5.4	Patologia degli enzimi	66
2.5.5	Patologia delle molecole citoscheletriche	71
2.6	Patologia molecolare degli zuccheri	72
2.6.1	Glicosilazione intracellulare patologica	72
2.6.2	Glicosilazione non-enzimatica abnorme	73
2.7	Patologia molecolare dei lipidi	73
2.7.1	Alterazioni della costituzione lipidica delle membrane e loro conseguenze	73
2.7.2	Prenilazione e modulazione della funzione di alcune proteine	76
2.7.3	Trasporto e metabolismo dei lipidi. Lipoproteine e aterosclerosi	76
2.8	Conclusioni	77
	Test di autovalutazione	78

Capitolo 3 – PATOLOGIA GENERALE EREDITARIA E CONGENITA 83

P.P. Gazzaniga

3.1	Introduzione	83
3.2	Le malattie genetiche dell'uomo	85
3.2.1	Trasmissione delle malattie genetiche	85
3.2.1.1	Eredità di tipo autosomico dominante	85
3.2.1.2	Eredità di tipo autosomico recessivo	86
3.2.1.3	Eredità recessiva legata al cromosoma X	87
3.2.1.4	Meccanismi rari di trasmissione	88
3.2.2	Interazione genotipo-ambiente in patologia genetica	88
3.2.2.1	Eredità multifattoriale o poligenica	88

3.2.3	Le basi molecolari delle più comuni malattie genetiche dell'uomo	90			
3.2.3.1	Acondroplasia	90			
3.2.3.2	Malattia di Alzheimer familiare	91			
3.2.3.3	Malattia di Parkinson familiare	92			
3.2.3.4	Malattia di Huntington	93			
3.2.3.5	Atrofie muscolari spinali	94			
3.2.3.6	Sclerosi laterale amiotrofica	94			
3.2.3.7	Atassie ereditarie	94			
3.2.3.8	Neurofibromatosi	95			
3.2.3.9	Retinite pigmentosa	96			
3.2.3.10	Sordità ereditarie	96			
3.2.3.11	Neuropatie ereditarie	96			
3.2.3.12	Sindrome dell'X fragile	97			
3.2.3.13	Distrofia muscolare di Duchenne-Becker	97			
3.2.3.14	Distrofia miotonica	98			
3.2.3.15	Epidermolisi bollosa	98			
3.2.3.16	Ittiosi	98			
3.2.3.17	Rene policistico	99			
3.2.3.18	Sindrome di Alport	99			
3.2.3.19	Fibrosi cistica	99			
3.2.3.20	Deficit di α -1 antitripsina	100			
3.3	Le anomalie cromosomiche	100			
3.3.1	Anomalie numeriche dei cromosomi	100			
3.3.2	Anomalie strutturali dei cromosomi	102			
3.3.3	Eziologia delle anomalie cromosomiche	103			
3.3.4	Le principali aneuploidie autosomiche	104			
3.3.5	Le principali aneuploidie eterocromosomiche	105			
3.3.6	Le principali sindromi da anomalie strutturali dei cromosomi	106			
3.4	Patologia congenita non ereditaria	107			
3.4.1	Eziologia	107			
3.4.1.1	Cause fisiche	107			
3.4.1.2	Cause chimiche	108			
3.4.1.3	Malattie della nutrizione e del metabolismo	108			
3.4.1.4	Cause infettive	109			
3.4.2	Meccanismi patogenetici	109			
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	111			
	Test di autovalutazione	112			
	Capitolo 4 – PATOLOGIA AMBIENTALE	115			
	<i>G.M. Pontieri, M. Sorice</i>				
4.1	Introduzione	116			
4.2	Patologie da riduzione e da aumento della pressione barometrica	116			
4.2.1	Iperbaropatie	116			
4.2.2	Iperbaropatie	118			
4.2.2.1	Conseguenze della respirazione con aria ad elevata pressione	119			
4.3	Patologie da accelerazione gravitazionale	122			
4.3.1	Effetti dell'accelerazione positiva	122			
4.3.2	Effetti dell'accelerazione negativa	123			
4.3.3	Effetti dell'accelerazione radiale	123			
4.3.4	Effetti dell'accelerazione trasversa	123			
4.4	Principali problematiche fisiopatologiche connesse col volo spaziale	124			
4.4.1	Resistenza degli astronauti alle forze gravitazionali	124			
4.4.2	Sopravvivenza degli astronauti in assenza di atmosfera	124			
4.4.3	Effetti dell'assenza di gravità	124			
4.5	Cinetosi o cinetopatie	124			
4.6	Metereopatie	125			
4.7	Malattie stagionali	125			
4.8	Temperatura ambientale quale causa di malattia	126			
4.8.1	Patologie da elevata temperatura ambientale	126			
4.8.1.1	Colpo di sole o insolazione	126			
4.8.1.2	Colpo di calore tropicale e colpo di calore comune	126			
4.8.2	Patologie da bassa temperatura ambientale	127			
4.8.2.1	Patologie da bassa temperatura ambientale	127			
4.8.2.2	Congelamento	127			
4.8.2.3	Assideramento	127			
4.9	Patologie da trasferimento di energia meccanica	127			
4.10	Azione locale del trasferimento di energia termica	130			
4.11	Patologie da trasferimento di energia radiante	131			
4.11.1	Radioattività di base	132			
4.11.2	Azione patogena delle radiazioni eccitanti	132			
4.11.3	Azione patogena delle radiazioni ionizzanti	135			
4.11.4	Il fallout radioattivo	137			
4.11.5	Onde elettromagnetiche	137			
4.11.6	Elettrosmog	138			
4.11.7	Campi elettromagnetici e patologie	138			
4.12	Patologie da trasferimento di energia elettrica	139			
4.12.1	Effetti della corrente continua	139			
4.12.2	Effetti della corrente alternata	140			
4.12.3	Effetti della corrente faradica	141			

4.12.4	La folgorazione	142
4.13	Agenti chimici quali causa di malattia	142
4.13.1	Il danno diffuso da agenti chimici	142
4.13.2	Il danno selettivo da agenti chimici	143
4.13.2.1	Veleni delle piante o fitotossine	147
4.13.2.2	Veleni dei funghi	147
4.13.2.3	Veleni delle muffe o micotossine	148
4.13.2.4	Veleni animali o zootossine	148
4.13.2.5	Veleni inorganici ed organici	148
4.13.3	Le droghe e la tossicodipendenza	149
4.13.4	L'inquinamento ambientale	149
4.13.4.1	Tossicità del piombo	152
4.13.4.2	Tossicità del mercurio	153
4.13.4.3	Tossicità del cadmio	153
4.13.4.4	Tossicità dei pesticidi	154
4.13.5	L'inquinamento alimentare	155
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	155
	Test di autovalutazione	157

Capitolo 5 – PATOLOGIA GENERALE DELLE INFEZIONI MICROBICHE 159

G. Ragona

5.1	Introduzione	160
5.2	L'interazione dei germi con l'ospite	160
5.2.1	Contagio infezione e malattia	160
5.2.2	Commensalismo, mutualismo e parassitismo	160
5.2.3	Parassitismo obbligato	160
5.2.4	Parassitismo facoltativo	161
5.2.5	Competitività microbica	161
5.3	Evoluzione dell'interazione germe-ospite	161
5.3.1	Come avviene che un commensale si riveli un potente patogeno?	161
5.4	Patogenicità e virulenza	163
5.4.1	Patogenicità: definizioni e concetti	163
5.4.2	La virulenza: un'introduzione	163
5.4.3	La virulenza è un carattere dinamico	163
5.4.4	L'acquisizione della patogenicità	164
5.4.5	Oltre i postulati di Koch per un'interpretazione molecolare della virulenza	164
5.5	I fattori della virulenza	165
5.5.1	L'invasività	165
5.5.2	Le adesine	166
5.5.3	La colonizzazione	166
5.5.4	La motilità batterica	166
5.5.5	L'invasione e la proliferazione intracellulare	166

5.5.6	Le invasive	168
5.5.7	I fattori di virulenza sono trasportati da un germe all'altro	168
5.5.8	La regolazione dei fattori di virulenza	169
5.6	Esotossine ed endotossine	170
5.6.1	Le tossine citolitiche	171
5.6.2	Le tossine che agiscono all'interno della cellula ospite	171
5.6.3	Le tossine proteolitiche	171
5.6.4	Le esotossine aderiscono e penetrano la cellula bersaglio mediante un processo attivo	171
5.6.5	Meccanismo di azione	171
5.6.6	Le endotossine	173
5.6.7	Le complicanze dell'azione delle endotossine	173
5.7	Meccanismi di patogenicità	176
5.7.1	I batteri patogeni manipolano le funzioni della cellula ospite	176
5.7.2	Il citoscheletro e la membrana quali bersagli dell'azione patogena	176
5.7.3	Le interazioni microbiche con le vie di trasmissione del segnale	178
5.8	Le barriere naturali a difesa dell'ospite	179
5.8.1	Le vie di ingresso	179
5.9	I recettori Toll-like	180
5.9.1	Concetti di base	180
5.9.2	Ruolo patogenetico dei recettori TLR	183
5.10	La resistenza batterica ai meccanismi di difesa dell'ospite	184
5.10.1	La resistenza all'attività battericida del siero	184
5.10.2	La variabilità antigenica	184
5.10.3	L'acquisizione di ioni ferro	185
5.10.4	Altri meccanismi	185
5.10.5	I parassiti intracellulari facoltativi	185
5.10.6	I parassiti intracellulari obbligati	185
5.11	L'evasione della risposta immunitaria innata e acquisita	186
5.11.1	Blocco della via di attivazione di NF-kB	186
5.12	Fisiopatologia della sepsi	187
5.12.1	Evoluzione della nozione di sepsi	188
5.13	Una prospettiva evolucionistica e genomica della patogenesi microbica e dell'interazione con l'ospite umano	188
5.14	Nuovi contributi allo studio della patogenesi: la metagenomica	191
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	192
	Test di autovalutazione	194

Capitolo 6 – PATOLOGIA GENERALE DELLE INFEZIONI VIRALI 199

G. Ragona

6.1	Introduzione	200
6.2	L'interazione virus-cellula ospite	200
6.2.1	Infezione: definizione e tipi	200
6.2.2	Il danno da virus e l'effetto citopatico	200
6.2.3	La membrana cellulare e i recettori per il virus	201
6.2.4	Ruolo del sistema maggiore di istocompatibilità	202
6.2.5	Interferenza con le sintesi macromolecolari	203
6.3	A proposito del tropismo	205
6.3.1	Il recettore per il virus	205
6.3.2	Età dell'ospite	205
6.3.3	La via di penetrazione nell'ospite	205
6.3.4	Ruolo dell'immunità naturale	206
6.4	Patogenicità e virulenza	206
6.4.1	Valutazione sperimentale della virulenza	206
6.4.2	Variazioni della virulenza nel corso di epidemie	207
6.4.3	L'evasione dalla risposta immunitaria quale fattore di virulenza	208
6.4.4	Meccanismi di sovversione della risposta immunitaria	208
6.4.5	Evasione e sovversione alle citochine dell'ospite quali fattori intrinseci di virulenza	209
6.4.6	Ruolo delle sequenze regolatrici nella modulazione della virulenza	210
6.4.7	Ruolo del genotipo dell'ospite	211
6.5	Meccanismi patogenetici delle infezioni acute	212
6.5.1	Tipi di infezione	212
6.5.2	Vie di penetrazione dei virus nell'organismo	213
6.5.3	Diffusione dei virus nell'organismo	214
6.5.4	Fenomeni che ostacolano la diffusione dei virus	217
6.6	Le infezioni persistenti	218
6.6.1	Tipologie di infezioni persistenti	218
6.6.2	Infezione persistente di tipo latente e di tipo produttivo	219
6.6.3	Peculiarità biologiche delle infezioni persistenti	219
6.7	Conseguenze immunopatologiche delle infezioni virali	222
6.7.1	Cellule coinvolte nella reazione immunopatogena	222

6.7.2	Effetti paradossi della risposta immunitaria	224
6.8	Autoimmunità indotta da virus	224
6.9	Le cellule NK nelle infezioni virali: meccanismi di resistenza ed evasione	224
6.10	Strategie virali adottate per contrastare o rivolgere a proprio vantaggio l'azione delle citochine ...	225
6.11	Effetti immunosoppressivi delle infezioni	227
6.11.1	Il danno inferto alle cellule immunocompetenti	227
6.11.2	Induzione della tolleranza	227
6.11.3	Molecole virali ad azione immunosoppressiva	227
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	228
	Test di autovalutazione	230

Capitolo 7 – PATOLOGIA DA RADICALI LIBERI 233

V. Vannini

7.1	Formazione, stabilità, reattività ed evidenza diretta	233
7.2	Specie reattive dell'ossigeno	237
7.3	Reazioni radicaliche propriamente dette	239
7.4	Autossidazione	240
7.5	Inibitori delle reazioni radicaliche	241
7.6	Radicali liberi e antiossidanti nei sistemi biologici	244
7.6.1	Sorgenti cellulari di radicali liberi.....	245
7.6.1.1	Radicali liberi nel metabolismo cellulare	245
7.6.1.2	Radicali liberi nelle lesioni dei tessuti	245
7.6.2	Meccanismi cellulari antiossidanti.....	249
7.6.3	Stato redox cellulare e specie reattive dell'ossigeno	250
7.6.4	Radicali liberi in alcune malattie socialmente rilevanti	251
7.6.4.1	Patologie caratterizzate da una fibrosi progressiva	251
7.6.4.2	Aterosclerosi	253
7.6.4.3	Malattie degenerative del sistema nervoso centrale: la malattia di Alzheimer e il morbo di Parkinson	253
7.6.4.4	Diabete mellito	255
7.6.4.5	Invecchiamento	255
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	256
	Test di autovalutazione	257

Capitolo 8 – BIOTRASFORMAZIONI259

V. Vannini

8.1	Reazioni di fase I	259
8.1.1	Monossigenasi	262
8.1.1.1	Citocromo P-450	262
8.1.1.2	Monossigenasi flaviniche	263
8.2	Reazioni di fase II	264
8.3	Detossicazioni e bioattivazioni	264
8.4	Caratteristiche delle biotrasformazioni	266
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	269
	Test di autovalutazione	270

Capitolo 9 – L'INVECCHIAMENTO271

M.A. Russo, M. Fini

9.1	Introduzione	271
9.2	Durata della vita e longevità. Definizioni ed epidemiologia	272
9.3	Omeostasi. Definizione e basi molecolari	273
9.4	Quadri fisiopatologici e clinici dell'invecchiamento	273
9.4.1	Sistema nervoso e organi di senso	273
9.4.2	Sistema cardiovascolare	275
9.4.3	Polmoni	276
9.4.4	Il rene e il sistema escretore	276
9.4.5	La cute e le mucose	276
9.4.6	Il connettivo propriamente detto	277
9.4.7	Tessuto osseo e cartilagine	278
9.4.8	Tessuto muscolare scheletrico e liscio	278
9.4.9	Le gonadi e altre alterazioni endocrine	278
9.4.10	L'invecchiamento del sistema di difesa innata (infiammazione) e adattativa (immunità)	279
9.4.11	Allungamento della vita media, accumulo del danno e malattie age-related	280
9.5	Teorie sull'invecchiamento	280
9.5.1	Basi biologiche, cellulari e molecolari dell'invecchiamento	280
9.5.2	La senescenza replicativa e ruolo dei telomeri	281
9.5.3	Genetica dell'invecchiamento. Le sindromi familiari. I geni dell'invecchiamento	282
9.5.4	Geni dell'invecchiamento	286
9.5.5	L'invecchiamento non programmato: <i>l'usura somatica</i>	288
9.5.6	Radicali liberi e invecchiamento	288
9.5.7	Mitocondri e invecchiamento	289

9.5.8	Prodotti AGE e alterazioni dell'omeostasi delle proteine nell'invecchiamento	290
9.5.9	Restrizione calorica, attività fisica e invecchiamento	291
9.6	Cornice unificante per le varie teorie: Invecchiamento come usura	291
9.6.1	Invecchiamento come usura: squilibrio tra danno e capacità di riparazione	292
9.6.2	Effetto combinato tra agenti dannosi e geni del sistema omeostatico	294
9.7	Allungamento della vita e strategie antinvecchiamento	295
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	296
	Test di autovalutazione	297

PARTE II – PATOLOGIA CELLULARE

Capitolo 10 – PROCESSI REGRESSIVI DELLE CELLULE 301

A. Bernelli-Zazzera, M.A. Desiderio

10.1	Meccanismi elementari di danno cellulare	302
10.2	Concetto di lesione biochimica	302
10.2.1	Sintesi letale e biotrasformazioni patogene	302
10.3	Anossie	304
10.3.1	La lesione biochimica da cianuro e da altri veleni della respirazione ...	305
10.4	Patologia dei mitocondri	305
10.4.1	Malattie mitocondriali	307
10.4.2	Il rigonfiamento cellulare	309
10.4.3	Volume cellulare e regolazioni metaboliche	309
10.5	Patologia cellulare da ischemia	310
10.5.1	La morte cellulare da ischemia	310
10.5.2	La necrosi	311
10.6	Patologia cellulare da ri-perfusione	312
10.7	L'apoptosi	314
10.7.1	Aspetti morfologici dell'apoptosi	315
10.7.2	Aspetti biochimici dell'apoptosi	316
10.7.3	Geni dell'apoptosi	317
10.7.4	Trasduzione dei segnali apoptogeni	318
10.8	Le steatosi. Aspetti cellulari di un problema di fisiopatologia generale	318
10.8.1	Perché parliamo così spesso di fegato?	320
10.8.2	Tipi di sovraccarico	321
10.8.3	Un sovraccarico relativo. Le steatosi da carenza di proteine e fosfolipidi	322
10.8.4	Le steatosi da inibitori della sintesi proteica	322

10.8.5	La steatosi da veleni ambientali: il modello del tetracloruro di carbonio	323
10.8.6	La steatosi da blocco della secrezione	323
10.8.7	Tanti pochi formano assai: ovvero, la steatosi da etanolo	324
10.8.8	La NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) e la NASH (Non Alcoholic Steatohepatitis)	325
10.8.9	Le steatosi extra-epatiche	325
10.9	Patologia elementare dei lisosomi	326
10.10	Le insufficienze lisosomiali acquisite	326
10.10.1	Inibizione di enzimi	326
10.10.2	Incongruità del substrato	327
10.10.3	Sovraccarico lisosomiale: la degenerazione a gocce ialine del rene	327
10.11	Le tesaurismosi da deficit di enzimi lisosomiali	327
10.11.1	Malattie lisosomiali ereditarie	328
10.11.2	Le lipidosi	329
10.11.3	Le mucopolisaccaridosi	330
10.11.4	Quando lipidi e mucopolisaccaridi si accumulano contemporaneamente	331
10.11.5	Quando gli enzimi lisosomiali sbagliano strada	331
10.11.6	Quando mancano proteine attivatrici o protettive	332
10.11.7	Problemi di patogenesi	333
10.12	Patologia elementare dei perossisomi	333
10.13	Un rapido sguardo ad altri organelli	334
10.14	Le glicogenosi	334
10.14.1	I diversi deficit enzimatici e i vari tipi di glicogenosi	335
10.15	Le spie periferiche del danno cellulare	336
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	339
	Test di autovalutazione	340

Capitolo 11 – PROCESSI REGRESSIVI DELLA MATRICE EXTRACELLULARE (ECM)

A. Bernelli-Zazzera, M.A. Desiderio

11.1	Introduzione	341
11.2	Le amiloidosi (β-fibrillosi)	342
11.2.1	Le forme sistemiche di β -fibrillosi	343
11.2.2	Le β -fibrillosi reattive (fibrille AA)	343
11.2.3	La β -fibrillosi di origine immunocitica (AL)	344
11.2.4	Sindromi amiloidosiche eredofamiliari	344
11.2.5	La β -fibrillosi degli emodializzati (AH)	345

11.2.6	Un'idea unificante della patogenesi delle β -fibrillosi	345
11.2.7	Il ruolo dei glicosaminoglicani (GAG)	346
11.2.8	Le β -fibrillosi localizzate	346
11.2.9	β -fibrillosi, conformazione proteica e malattie da prioni	347
11.2.9.1	La PrP alterata come agente causale di malattie neurodegenerative: conformazione normale verso anormale	347
11.2.9.2	Replicazione dell'agente infettivo tramite trasmissione della conformazione proteica	348
11.3	Patologia del collagene	349
11.3.1	Difetti di trascrizione e traduzione	349
11.3.2	Processi patologici da cause esogene	350
11.3.3	Il ruolo della collagenasi	350
11.4	Patologia del sistema delle fibre elastiche	351
11.5	La fibrosi	353
11.5.1	Agenti di fibrosi	353
11.5.2	Cellule fibrogeniche	353
11.5.3	Regolazione molecolare della fibrosi epatica: risposta cellulare integrata al danno tissutale	354
11.5.4	Aspetti biochimici della fibrosi	354
11.6	La ialinosi e la necrosi fibrinoide	355
11.7	Le spie periferiche dei processi regressivi del connettivo	356
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	356
	Test di autovalutazione	357

Capitolo 12 – IPERTROFIE, IPERPLASIE E ATROFIE

A. Bernelli-Zazzera, M.A. Desiderio

12.1	Qualche definizione	359
12.2	Qualche esempio	360
12.3	Fattori genetici	363
12.4	Limiti di utilità funzionale delle ipertrofie	363
12.5	Basi biochimiche dell'aumento ponderale	364
12.6	L'aspetto energetico	365
12.7	Fattori di crescita ed espressione di protooncogeni nella rigenerazione epatica	366
12.8	Dal segnale alla risposta	368
12.9	La regressione dell'ipertrofia	370
12.10	L'ipotrofia	371
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	372
	Test di autovalutazione	373

Capitolo 13 – LO STRESS CELLULARE 375

A. Bernelli-Zazzera

13.1	Il concetto di stress cellulare	375
13.2	Lo stress termico (heat shock)	376
13.3	Le famiglie di HSP	376
13.4	Meccanismo di induzione delle HSP	378
13.5	Come HSF1 si sgancia dagli inibitori?	378
13.6	Funzioni protettive delle HSP	379
13.7	Meccanismi protettivi delle HSP	379
13.8	Quando prevenire l'apoptosi può essere dannoso	380
13.9	HSP, presentazione dell'antigene e fenomeni immunitari	380
13.10	HSP e invecchiamento	381
13.11	Lo stress da riperfusione	381
13.12	Lo stress ossidativo	381
13.13	Lo stress nitrosativo	382
13.14	Lo stress del RE e la risposta alle proteine mal ripiegate	383
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	383
	Test di autovalutazione	384

Capitolo 14 – RUOLO DEL Ca²⁺ FISIOPATOLOGIA DELLA CELLULA 385

T. Pozzan

14.1	Introduzione	385
14.2	Azione regolatrice del Ca ²⁺ nelle funzioni biologiche	385
14.3	Regolazione del Ca ²⁺ citoplasmatico	385
14.4	Il Ca ²⁺ in patologia umana	390
14.4.1	Malattie monogeniche associate a mutazioni di proteine direttamente coinvolte nell'omeostasi del Ca ²⁺	390
14.4.2	Patologie acquisite che coinvolgono alterazioni del controllo del Ca ²⁺ cellulare	391
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	394
	Test di autovalutazione	395

PARTE III – L'INFIAMMAZIONE

Capitolo 15 – INFIAMMAZIONE 399

A. Mantovani, M. Locati, S. Sozzani

15.1	Introduzione	399
15.2	Recettori attivatori dell'immunità innata e dell'infiammazione	401
15.2.1	Caratteristiche generali	401
15.2.2	Recettori solubili dell'immunità innata	403

15.2.3	Recettori di membrana dell'immunità innata e dell'infiammazione	404
15.2.4	Sensori citoplasmatici	408
15.2.5	Trasduzione del segnale e attivazione del programma genetico proinfiammatorio	409
15.2.6	L'infiammazione come programma trascrizionale	409
15.3	Citochine infiammatorie	411
15.3.1	Citochine infiammatorie primarie	411
15.3.1.1	Interleuchina 1 (IL-1)	412
15.3.1.2	Il fattore di necrosi tumorale (TNF)	415
15.3.1.3	Interleuchina 6 (IL-6)	416
15.3.1.4	Citochine anti-infiammatorie	416
15.4	L'inflammosoma e le sindromi autoinfiammatorie	417
15.5	Infiammazione acuta	417
15.5.1	Reclutamento leucocitario	420
15.5.2	Endotelio e infiammazione	420
15.5.3	Molecole di adesione	420
15.5.4	Le regole del reclutamento leucocitario	423
15.5.5	Attivazione della fagocitosi	424
15.5.6	Le chemochine nel reclutamento leucocitario	427
15.5.7	Mediatori chimici dell'infiammazione	429
15.5.7.1	Amine vasoattive	429
15.5.7.2	Proteasi plasmatiche	430
15.5.7.3	Metaboliti dell'acido arachidonico	431
15.5.7.4	Ossido d'azoto	433
15.5.7.5	Neuropeptidi	433
15.5.8	Varianti istopatologiche dell'infiammazione acuta	433
15.5.9	Risoluzione del processo infiammatorio	434
15.6	Infiammazione cronica	434
15.6.1	Definizione	434
15.6.2	Cause e varianti istopatologiche	434
15.6.3	Infiammazione granulomatosa	436
15.6.4	Mediatori cellulari e molecolari dell'infiammazione cronica	437
15.6.4.1	L'infiltrato macrofagico	437
15.6.4.2	I linfociti T helper e la polarizzazione delle risposte infiammatorie croniche	438
15.6.4.3	Risposte polarizzate di tipo 1	438
15.6.4.4	Risposte polarizzate di tipo 2	440
15.7	Risposte sistemiche all'infiammazione e infiammazione sistemica	441

15.7.1	Leucocitosi	442
15.7.2	Risposta di fase acuta	443
15.7.3	Sindrome infiammatoria sistemica e shock settico	444
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	445
	Test di autovalutazione	446

Capitolo 16 – IL PROCESSO

RIPARATIVO 449

M. Presta, M. Rusnati

16.1	Introduzione	449
16.2	La riparazione delle ferite dermo-epidermiche	451
16.3	Basi molecolari della riparazione delle ferite dermo-epidermiche	457
16.4	La rigenerazione assonale	464
16.5	La riparazione delle fratture ossee	467
16.6	La rigenerazione epatica	470
16.7	La riparazione dell'ulcera peptica ...	473
16.8	La riparazione del miocardio dopo infarto ischemico	475
16.9	Conclusioni	477
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	478
	Test di autovalutazione	479

PARTE IV – IMMUNOPATOLOGIA

Capitolo 17 – LE IMMUNODEFICIENZE 483

F. Dieli

17.1	Introduzione	484
17.1.1	Le sottopopolazioni linfocitarie	484
17.1.2	Metodologie di laboratorio per lo studio delle immunodeficienze	484
17.2	Deficit dell'immunità umorale	498
17.2.1	Agammaglobulinemia congenita legata al sesso o agammaglobulinemia di Bruton	498
17.2.2	Ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia	498
17.2.3	Immunodeficienza variabile comune	498
17.2.4	Deficit selettivo delle sottoclassi delle IgG	498
17.2.5	Deficit selettivo di IgA	499
17.2.6	Ipogammaglobulinemia con iper IgM (Sindrome da iper IgM)	499
17.3	Deficit dell'immunità cellulo-mediata	500
17.3.1	Ipoplasi timica congenita (Sindrome di Di George)	500

17.3.2	Immunodeficit con timoma	500
17.4	Deficit combinati	500
17.4.1	Immunodeficienza combinata grave (SCID)	500
17.4.2	SCID con ipoplasia emopoietica generalizzata (disgenesia reticolare)	500
17.4.3	SCID con mancato sviluppo della cellula staminale linfoide (agammaglobulinemia di tipo svizzero)	501
17.4.4	SCID con linfociti B normali	501
17.4.5	SCID con deficit delle molecole di MHC di classe I e/o classe II (Sindrome del linfocita nudo, "Bare lymphocyte syndrome")	501
17.4.6	SCID a trasmissione ereditaria eterocromosomica	501
17.4.7	SCID con deficit di adenosina deaminasi (ADA)	502
17.4.8	SCID con deficit di purina nucleoside fosforilasi (PNP)	502
17.5	Deficit associati ad altre anomalie	502
17.5.1	Atassia teleangectasica	502
17.5.2	Sindrome di Wiskott-Aldrich	503
17.6	Deficit dei fagociti	503
17.6.1	Deficit di adesione dei leucociti (LAD)	503
17.6.2	Sindrome di Giobbe	504
17.6.3	Deficit dei meccanismi battericidi ossigeno-indipendenti	504
17.6.4	Sindrome di Chediak-Higashi	504
17.6.5	Malattie per alterata secrezione dei neutrofili	505
17.6.6	Deficit di glutatione sintetasi	505
17.7	Deficit dei meccanismi battericidi ossigeno-dipendenti del neutrofilo umano	505
17.7.1	Deficit di glutatione reduttasi	505
17.7.2	Deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi	505
17.7.3	Malattia granulomatosa cronica (MGC)	506
17.7.4	Deficit di mieloperossidasi	506
17.8	Deficit del complemento: considerazioni generali	506
17.8.1	Deficit di C2	507
17.8.2	Deficit del C1 inibitore	508
17.9	Immunodeficit secondari e acquisiti	508
17.9.1	Immunodeficit secondari a neoplasie ed emolinfopatie	508
17.9.2	Immunodeficit secondari all'invecchiamento	508

17.9.3	Immunodeficit secondari a carenza alimentare	509
17.9.4	Immunodeficit secondari al trattamento con farmaci	509
17.9.5	Immunodeficit secondari ad interventi chirurgici o a traumi	509
17.9.6	Immunodeficit secondari ad infezioni virali	509
17.10	Sindrome dell'immunodeficienza acquisita (AIDS)	509
17.10.1	Storia naturale dell'infezione da HIV	509
17.10.2	Stadi dell'infezione	513
17.10.3	Meccanismi immunopatogeni dell'infezione da HIV	514
17.10.4	Test di laboratorio per la diagnosi di infezione da HIV	516
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	516
	Test di autovalutazione	517

Capitolo 18 – IL COMPLESSO MAGGIORE D'ISTOCOMPATIBILITÀ ED IL RIGETTO DEI TRAPIANTI 519

A. Salerno, S. Meraviglia

18.1	Il complesso maggiore di istocompatibilità	519
18.2	Ruolo dell'MHC nella risposta immunitaria	523
18.2.1	Restrizione MHC	523
18.2.2	La famiglia delle molecole CD1	523
18.2.3	La processazione dell'antigene e la sua presentazione	525
18.3	MHC e suscettibilità alle malattie ...	526
18.4	Il sistema HLA è il complesso maggiore di istocompatibilità: l'alloreattività	527
18.5	Il meccanismo del rigetto dei trapianti	528
18.5.1	Il sistema HLA ed il trapianto di rene	530
18.5.2	Il sistema HLA ed il trapianto di midollo osseo	531
18.6	Prevenzione e trattamento del rigetto del trapianto	534
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	535
	Test di autovalutazione	536

Capitolo 19 – LE REAZIONI IMMUNOPATOGENE 537

A. Salerno

19.1	Introduzione	537
19.2	Ipersensibilità di I tipo: reazioni anafilattiche ed atopiche ...	539

19.2.1	Asma bronchiale	541
19.3	Ipersensibilità di II tipo: reazioni citotossiche	544
19.3.1	Sistema ABO	544
19.3.2	Sistema Rh	546
19.3.3	Reazioni di ipersensibilità di II tipo indotte da farmaci	547
19.4	Ipersensibilità di III tipo	547
19.4.1	Reazione di Arthus	551
19.4.2	Malattia da siero	551
19.4.3	Glomerulonefrite	551
19.4.4	Artrite reumatoide	552
19.5	Reazioni di ipersensibilità di IV tipo: ipersensibilità ritardata	552
19.5.1	Reazioni cutanee di ipersensibilità ritardata	552
19.5.1.1	Reazione alla tubercolina ...	552
19.5.1.2	Reazione granulomatosa ...	553
19.5.1.3	Dermatite allergica da contatto	554
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	554
	Test di autovalutazione	555

Capitolo 20 – BASI PATOGENETICHE DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI 557

A. Salerno, N. Caccamo

20.1	Introduzione	557
20.2	Esiste una condizione di autoreattività fisiologica	558
20.3	La tolleranza immunologica	559
20.4	Meccanismi di tolleranza	559
20.4.1	Tolleranza centrale	559
20.4.2	Tolleranza periferica	561
20.4.2.1	Anergia T	562
20.4.2.2	Recettori inibitori	563
20.4.2.3	Differenti modalità di somministrazione dell'antigene	564
20.4.2.4	Cooperazione T-B	564
20.4.2.5	Interleuchina 2	564
20.4.2.6	Linfociti T regolatori	564
20.4.2.7	Siti immunologicamente privilegiati	566
20.4.2.8	Modificazioni del network idiotipico	567
20.5	La reazione autoimmune e la malattia autoimmune	568
20.5.1	Fattori genetici che influenzano la reattività del sistema immune	570
20.5.2	Geni e riconoscimento/presentazione dell'antigene	571
20.5.3	Ruolo dell'ambiente sulla reattività del sistema immune	572

20.6	Considerazioni conclusive e prospettive terapeutiche	573
20.6.1	Terapia con antigeni	574
20.6.2	Terapia con superantigeni	575
20.6.3	Terapia con analoghi del TCR	576
20.6.4	Terapia con anticorpi monoclonali	576
20.6.5	Terapia con citochine	577
20.6.6	Approcci terapeutici con cellule regolatorie	577
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	577
	Test di autovalutazione	578

PARTE V – ONCOLOGIA

Capitolo 21 – INTRODUZIONE ALLO STUDIO DEI TUMORI

G.M. Pontieri

21.1	Definizione di tumore e caratteristiche generali dello sviluppo neoplastico	581
21.2	Attività moltiplicativa delle cellule ed accrescimento cellulare non neo-plastico	585
21.3	Le cellule staminali	585
21.4	Tumori benigni e maligni	587
21.5	Criteri di nomenclatura e di classificazione dei tumori	589
21.5.1	Tumori del tessuto epiteliale	590
21.5.2	Tumori del tessuto connettivo	592
21.5.3	Tumori dei tessuti emopoietici	593
21.5.4	Tumori del sistema melanoforo	596
21.5.5	Tumori di origine placentare ed embrionale	596
21.5.6	Tumori del sistema nervoso	597
21.6	La gradazione dei tumori	597
21.7	La classificazione clinica e patologica dei tumori secondo il sistema TNM	598
21.8	La stadiazione dei tumori	600
21.9	La diagnosi citologica dei tumori	601
21.10	Ulteriori metodologie diagnostiche	603
21.11	Tumori degli animali da laboratorio e tumori sperimentali	604
21.12	La coltivazione <i>in vitro</i> delle cellule neoplastiche	604
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	605
	Test di autovalutazione	606

Capitolo 22 – ASPETTI MORFOLOGICI DELLA CELLULA NEOPLASTICA

M.A. Russo

22.1	Introduzione	609
22.2	Caratteristiche morfologiche dei tumori al microscopio ottico ed elettronico	610

22.2.1	Anaplasia morfologica	610
22.2.2	Organizzazione e architettura del tessuto tumorale	610
22.2.3	Differenziazione morfologica e sue alterazioni nelle cellule tumorali	612
22.2.4	Volume, forma cellulare, rapporto nucleo/citoplasma	613
22.2.5	Alterazioni del nucleo e del nucleolo	614
22.2.6	Alterazioni dei componenti del citoplasma	619
22.2.6.1	Alterazioni delle membrane, del reticolo endoplasmatico e dei ribosomi	619
22.2.6.2	Alterazioni del citoscheletro e del citosol	620
22.2.6.3	Alterazioni dei mitocondri	625
22.2.6.4	Alterazioni di altri organuli	625
22.3	Citofluorimetria e micro-densitometria nei tumori	626
22.4	Criteri e metodologie per la classificazione istopatologica dei tumori	627
	Test di autovalutazione	628

Capitolo 23 – CELLULE STAMINALI NEOPLASTICHE

A. Gulino

23.1	Introduzione	629
23.2	Cellule staminali embrionali e adulte	630
23.3	Proprietà delle cellule staminali neoplastiche	633
23.4	Caratteristiche delle cellule staminali neoplastiche in vari tipi di tumore	635
23.5	Metodi per l'identificazione ed isolamento delle cellule staminali neoplastiche	637
23.6	Origine delle cellule staminali neoplastiche	638
23.7	Meccanismi molecolari responsabili della generazione di cellule staminali neoplastiche	638
23.8	Cellule staminali neoplastiche e modelli di cancerogenesi: il "modello stocastico" e il "modello staminale"	639
23.9	Cellule staminali neoplastiche e progressione tumorale	640
23.10	Cellule staminali neoplastiche: diagnosi e prevenzione dei tumori	640
23.11	Cellule staminali neoplastiche e terapia antitumorale	641
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	642
	Test di autovalutazione	643

Capitolo 24 – ONCOGENI 645

A. Fusco

24.1 Meccanismi molecolari di carcinogenesi 645

24.2 Gli oncogeni 646

24.3 Isolamento degli oncogeni 648

24.4 I prodotti degli oncogeni 652

24.4.1 Fattori di trascrizione 653

24.4.2 Fattori architettonici della cromatina - Rimodellatori cromatinici 653

24.4.3 Fattori di crescita 654

24.4.4 Recettori per fattori di crescita 654

24.4.5 Trasduttori del segnale 654

24.4.6 Regolatori dell'apoptosi 655

24.5 Oncogeni che hanno un ruolo critico nell'insorgenza dei tumori umani ... 655

24.5.1 I geni della famiglia ras 655

24.6 Mutazioni di ras nei tumori umani 656

24.6.1 Le mutazioni dei geni ras rappresentano un evento precoce nel processo di carcinogenesi 657

24.7 L'oncogene B-RAF 657

24.8 L'oncogene RET ed i tumori umani 658

24.9 RET nei carcinomi midollari della tiroide 660

24.10 La famiglia degli oncogeni c-myc 662

24.11 La famiglia dei recettori per l'Epidermal Growth Factor 663

24.12 L'oncogene c-Kit 664

24.13 I geni della famiglia Sonic Hedgehog 665

24.14 Le proteine HMGA 666

24.15 Alterazioni cromosomiche e geniche nelle leucemie..... 667

24.15.1 La fusione PML-RARA nelle leucemie promielocitiche 667

24.15.2 La fusione AML-ETO nelle leucemie mieloidi acute 668

24.15.3 I geni di fusione ABL nelle leucemie acute e croniche 669

24.16 I microRNA come oncogeni ed oncosoppressori 670

Test di autovalutazione 673

Capitolo 25 – I GENI ONCOSOPPRESSORI 677

M. Santoro, F. Carlomagno, G. Vecchio

25.1 I geni oncosoppressori: mutazioni geniche attivanti ed inattivanti nel cancro 677

25.2 La classificazione dei geni oncosoppressori 679

25.3 Il retinoblastoma 679

25.3.1 Il modello dei due *hit* di A. Knudson 679

25.3.2 Il gene del retinoblastoma (RB) 683

25.3.3 Alterazioni funzionali del *pathway* di RB..... 685

25.4 P53: il guardiano del genoma 687

25.4.1 Struttura e funzione di P53 689

25.4.2 Regolazione di P53 691

25.4.3 Mutazioni di P53 nei tumori 693

25.4.4 Ripristino della funzione di P53 nei tumori 694

25.5 I tumori familiari del colon 694

25.5.1 Il gene APC: un *gate-keeper* della mucosa intestinale 695

25.5.2 Il riparo dei *mismatch*: la sindrome di Lynch 697

25.5.3 La cancerogenesi *multi-step* nei tumori del colon 698

25.6 Il carcinoma ereditario della mammella 700

25.6.1 Le proteine BRCA e la ricombinazione omologa 700

25.6.2 Caratteristiche peculiari dei carcinomi mammari associati a mutazioni di BRCA 702

25.7 Il gene Menina e la sindrome da neoplasia endocrina multipla di tipo 1 702

25.8 Il gene VHL e l'angiogenesi tumorale 703

25.9 Il gene PTEN e la sindrome di Cowden 704

25.10 Sindromi tumorali familiari legate ad attivazione del *pathway* di RAS 707

25.11 Geni oncosoppressori che codificano micro-RNA 708

25.12 Considerazioni conclusive 709

Bibliografia essenziale e letture consigliate 710

Test di autovalutazione 711

Capitolo 26 – INVASIVITÀ NEOPLASTICA E METASTATIZZAZIONE 713

A. Modesti, G.M. Pontieri

26.1 Introduzione 713

26.2 Tessuto neoplastico 713

26.3 Adesività e motilità cellulare 714

26.4 Angiogenesi tumorale 720

26.5 Degradazione della matrice extracellulare 722

26.6	Rimodellamento della matrice extracellulare peritumorale	722
26.7	Le metastasi	723
26.8	Modalità di disseminazione metastatica ed impianto delle cellule tumorali	724
26.8.1	Diffusione per contiguità	724
26.8.2	Diffusione per via celomatica	724
26.8.3	Diffusione per via linfatica	725
26.8.4	Diffusione per via ematica	726
26.8.5	Diffusione per via canalicolare	727
26.8.6	Diffusione per via subaracnoidea	727
26.9	Localizzazione delle metastasi	727
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	728
	Test di autovalutazione	730

Capitolo 27 – CANCEROGENESI CHIMICA E FISICA **733**

A.D. Procopio, G.M. Pontieri

27.1	Introduzione	733
27.2	Aspetti qualitativi e quantitativi della cancerogenesi chimica	734
27.3	La cancerogenesi come processo multifasico	734
27.3.1	Iniziazione	735
27.3.2	Promozione	736
27.3.3	Meccanismo d'azione degli agenti promoventi e progressione neoplastica	738
27.4	Cancerogeni diretti ed indiretti	739
27.5	L'attivazione metabolica dei cancerogeni	741
27.6	I cancerogeni genotossici	741
27.6.1	Idrocarburi aromatici policiclici	742
27.6.2	Amine aromatiche	743
27.6.3	Composti azoici	745
27.6.4	Nitrocomposti	745
27.6.5	Composti alchilanti	746
27.7	Cancerogeni epigenetici	747
27.8	Cancerogenesi da agenti fisici	747
27.8.1	Cancerogenesi da emanazione di radon	748
27.8.2	Cancerogenesi da radiazioni eccitanti	748
27.8.3	Cancerogenesi da radiazioni ionizzanti	749
27.8.4	Cancerogenesi da corpi estranei	750
27.9	Le specie reattive dell'ossigeno (ROS: reactive oxygen species) nella cancerogenesi	751
27.10	Prove di cancerogenicità	752
27.10.1	Prove su animali	752
27.10.2	Prove su colture cellulari	753

27.10.3	Prove su microrganismi	753
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	753
	Test di autovalutazione	754

Capitolo 28 – ORMONI E CANCEROGENESI **757**

G.M. Pontieri

28.1	Ormoni e cancerogenesi	757
28.2	L'adenocarcinoma mammario del topo	758
28.3	Tumori del sistema endocrino	759
28.4	Le sindromi endocrine paraneoplastiche	761
28.4.1	Principali ormoni ectopici prodotti dalle cellule neoplastiche	763
28.5	Tumori ormono-responsivi	766
28.5.1	Il carcinoma della mammella	767
28.5.2	Il carcinoma della prostata	771
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	774
	Test di autovalutazione	775

Capitolo 29 – VIRUS ONCOGENI E CANCEROGENESI VIRALE **777**

A. Faggioni

29.1	Introduzione	777
29.2	Cancerogenesi virale	778
29.2.1	Interazioni dei virus oncogeni con la cellula ospite	781
29.2.2	Virus oncogeni a RNA	783
29.2.3	Virus oncogeni a DNA e meccanismo d'azione dei loro oncogeni	785
29.2.4	Papovavirus	786
29.2.5	Adenovirus	789
29.2.6	Poxvirus	789
29.3	Herpesvirus	789
29.3.1	Virus di Epstein-Barr (EBV) e neoplasie associate	789
29.3.2	Human Herpesvirus 8 (HHV-8)	795
29.4	Papillomavirus umani (HPV) e tumori cutanei e dell'apparato ano-genitale	798
29.5	Virus dell'epatite B e C e tumori epatici	800
29.6	Retrovirus e tumori nell'uomo: la famiglia degli HTLV	802
29.6.1	HIV e tumori	804
29.7	Conclusioni	805
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	805
	Test di autovalutazione	807

Capitolo 30 – LEUCEMIE, LINFOMI E GAMMAPATIE MONOCLONALI 809

V. Sica, E.M. Schiavone

30.1	Introduzione alle leucemie	809
30.2	Le leucemie acute	810
30.3	Le leucemie croniche	813
30.3.1	La leucemia linfatica cronica a cellule B	814
30.3.2	La leucemia mieloide cronica	816
30.4	Linfomi	817
30.4.1	Introduzione	817
30.4.2	Problema classificativo	818
30.4.3	Le cellule di linfoma come controparti neoplastiche di cellule linfoidi B e T normali	818
30.4.4	Relazione tra gli elementi neoplastici dei più comuni linfomi e le cellule linfoidi normali dei vari stadi differenziativi	822
30.4.5	Dalla conoscenza biologica alla terapia dei linfomi	825
30.5	Gammopatie monoclonali	826
30.5.1	Generalità	826
30.5.2	Patologie ematologiche incluse nelle gammopatie monoclonali	827
30.5.3	Il mieloma multiplo come paradigma di gammopatia monoclonale	828
30.5.3.1	Biologia delle cellule mielomatose	828
30.5.3.2	Quadro clinico e di laboratorio del mieloma multiplo	830
30.6	Mielodisplasie	831
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	833
	Test di autovalutazione	834

Capitolo 31 – IL METABOLISMO DELLE CELLULE NEOPLASTICHE 839

A. Bernelli-Zazzera

31.1	Se differisce, da che differisce?	839
31.2	Mitocondri e respirazione	839
31.3	Glicolisi e respirazione come fonti di energia per la crescita tumorale	840
31.4	L'elevata capacità glicolitica delle cellule tumorali e le sue basi molecolari	842
31.4.1	Glicolisi e crescita neoplastica	843
31.5	Proteine fuori tempo e ormoni polipeptidici fuori luogo	843
31.6	Sintesi delle proteine e degli acidi nucleici	844

31.7	Le alterne fortune delle poliamine	844
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	845
	Test di autovalutazione	846

Capitolo 32 – IMMUNITÀ E TUMORI 847

A. Mantovani, P. Allavena

32.1	Infiammazione, immunità innata e tumori	847
32.1.1	Infiltrato leucocitario dei tumori	850
32.1.2	Macrofagi	850
32.1.3	Cellule dendritiche	851
32.1.4	Linfociti	852
32.1.5	Citochine pro-infiammatorie.....	852
32.1.6	Le chemochine.....	852
32.2	Immunità specifica	853
32.2.1	Sorveglianza immunologica: una teoria fertile	853
32.2.2	I tumori possono essere riconosciuti	855
32.2.3	Risposte immuni contro i tumori	856
32.2.3.1	Linfociti T	856
32.2.3.2	Cellule Natural Killer (NK)	858
32.2.3.3	Macrofagi	858
32.3	Alterazioni dell'immunità innata associate ai tumori e meccanismi di sovversione delle risposte antitumorali	860
32.4	Questioni aperte sulla capacità pro-tumorale dell'infiammazione	860
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	861
	Test di autovalutazione	862

Capitolo 33 – ELEMENTI DI EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI 863

A.D. Procopio, G.M. Pontieri

33.1	Metodologia epidemiologica	863
33.1.1	Epidemiologia descrittiva dei tumori	863
33.1.2	Epidemiologia analitica dei tumori ...	864
33.1.3	Epidemiologia molecolare	865
33.2	Morbosità e mortalità per tumori	865
33.2.1	Alcuni dati epidemiologici sui tumori riguardanti l'Italia elaborati nel 2006	865
33.3	Distribuzione dei tumori per aree geografiche	870
33.4	Distribuzione dei tumori per età	873
33.5	Distribuzione dei tumori per sesso	873
33.6	Sopravvivenza	874
33.7	Il rischio oncogeno ereditario	874
33.8	Il rischio oncogeno occupazionale ed ambientale	875
33.9	Il rischio oncogeno alimentare	875

33.9.1	Aspetto qualitativo	876
33.9.2	Aspetto quantitativo	878
33.9.3	Aspetto accidentale	878
33.10	Altri rischi oncogeni	878
33.10.1	Il rischio oncogeno voluttuario	878
33.10.2	Il rischio oncogeno jatrogeno	879
33.10.3	Il rischio oncogeno infettivo	880
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	881
	Test di autovalutazione	882

Capitolo 34 – LE BASI BIOLOGICHE DELLA TERAPIA DEI TUMORI

L. Frati

34.1	Considerazioni preliminari sulla terapia antitumorale	885
34.2	Strategie generali	886
34.3	Strategie specifiche	887
34.3.1	Terapia chirurgica	887
34.3.2	Terapie volte ad eradicare mediante <i>killig</i> le cellule tumorali	888
34.3.2.1	Radioterapia	888
34.3.2.2	Terapia fotodinamica	889
34.3.2.3	Chemioterapia antiproliferativa	889
34.3.2.4	Chemioterapia pro-apoptotica	891
34.3.2.5	Chemioterapia antiormonale e antirecettoriale	892
34.3.2.6	Immunoterapia e immunomodulazione	893
34.3.3	Terapie volte a correggere gli errori genetici delle cellule tumorali	894
34.3.3.1	Terapia genica	894
34.3.3.2	Terapia antisenso, RNA interference e altri meccanismi di inibizione dell'RNA	895
34.3.3.3	Terapia con cellule staminali	896
34.3.4	Terapie che interferiscono con proprietà peculiari del tumore in progressione e terapia proteomica	896
34.3.4.1	Terapie differenzianti	896
34.3.4.2	Terapie antiangiogenetiche	896

34.3.4.3	Terapie anti-invasione e anti-metastasi	896
34.3.4.4	Terapia antitumorale mediante farmaci antinfiammatori (aspirina, inibitori di NFkB e HIF-1 α)	897
34.3.4.5	Interferenza con i prodotti genici specifici del tumore	898
34.3.5	Chemioprevenzione	898
34.4	Problemi che diminuiscono l'efficacia delle attuali terapie	900
34.4.1	Resistenza ai farmaci	900
34.4.1.1	Aumentata inattivazione dei farmaci	900
34.4.1.2	Aumentata estrusione dei farmaci	900
34.4.1.3	Alterato trasporto dei farmaci	900
34.4.1.4	Guadagno di funzione dei meccanismi di riparazione del DNA	900
34.4.1.5	Amplificazione genica di target di farmaci	901
34.4.1.6	Cellule staminali tumorali e resistenza alla chemioterapia e alla radioterapia	901
34.4.2	Tossicità e svantaggioso rapporto costo/beneficio	901
34.4.3	Effetti collaterali e trattamento	901
34.4.4	Valutazione dell'efficacia della terapia	901
34.5	Terapie per il miglioramento della qualità della vita nel paziente oncologico	902
34.5.1	Terapia contro il dolore	902
34.5.2	Terapie contro le complicanze	902
34.5.3	Terapie delle sindromi paraneoplastiche	902
34.6	Conclusioni	903
	Bibliografia essenziale e letture consigliate	903
	Test di autovalutazione	904
	INDICE ANALITICO	I-1

INDICE DEI CAPITOLI DEL TOMO II

PARTE VI – FISIOPATOLOGIA DELLA TERMOREGOLAZIONE

Capitolo 35 – TERMOREGOLAZIONE, FEBBRE

L. Frati

PARTE VII – PATOLOGIA GENERALE ENDOCRINA E DEL METABOLISMO

Capitolo 36 – PATOLOGIA GENERALE DEL SISTEMA ENDOCRINO

F. Bresciani, B. Moncharmont

Capitolo 37 – ASPETTI FISIOPATOLOGICI DEL SISTEMA INTEGRATO IPOTALAMO-IPOFISARIO

G.M. Pontieri

Capitolo 38 – ASPETTI FISIOPATOLOGICI DELLA TIROIDE

G.M. Pontieri, F. Fragomele

Capitolo 39 – FISIOPATOLOGIA DEL SURRENE

G.M. Pontieri

Capitolo 40 – FISIOPATOLOGIA GENERALE DEGLI ORMONI CALCIOTROPICI

G.M. Pontieri, D. Lombardi

Capitolo 41 – FISIOPATOLOGIA DELL'OVAIO

A. Messina

Capitolo 42 – FISIOPATOLOGIA DEL TESTICOLO

A. Messina

Capitolo 43 – FISIOPATOLOGIA DELLA DIFFERENZIAZIONE SESSUALE

A. Messina

Capitolo 44 – FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO DEI CARBOIDRATI

L. Bianchi, A. Perin

Capitolo 45 – FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO DEI LIPIDI

L. Bianchi, A. Perin

Capitolo 46 – FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO DEGLI AMINOACIDI

L. Bianchi, A. Perin

Capitolo 47 – FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO PURINICO E PIRIMIDINICO

L. Bianchi, A. Perin

Capitolo 48 – FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO DELL'EME: LE PORFIRIE

L. Bianchi, A. Perin

Capitolo 49 – ALTERAZIONI DEL BILANCIO IDROELETTRolitico

G.M. Pontieri, R. Misasi

Capitolo 50 – ALTERAZIONI DELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

G.M. Pontieri, R. Misasi

Capitolo 51 – L'EDEMA

G.M. Pontieri, R. Misasi

Capitolo 52 – IL DIABETE MELLITO

A. Cama, R. Muraro

Capitolo 53 – OBESITÀ

A. Cama, G. Cama

**PARTE VIII – FISIOPATOLOGIA
DELL'ENDOTELIO, DEL SISTEMA
CARDIOCIRCOLATORIO, DEL SANGUE
E DELL'EMOSTASI**

Capitolo 54 – ENDOTELIO

E. Dejana

Capitolo 55 – ATEROSCLEROSI

E. Dejana

**Capitolo 56 – FISIOPATOLOGIA
DEL CIRCOLO E DEL SISTEMA VASALE**

M.A. Russo

**Capitolo 57 – FISIOPATOLOGIA GENERALE
DEL CUORE**

P.P. Gazzaniga, M.A. Russo

Capitolo 58 – SANGUE

V. Sica

**Capitolo 59 – PATOLOGIA
DELL'EMOSTASI**

M.A. Russo

**PARTE IX – PATOLOGIA GENERALE
DEL MUSCOLO SCHELETRICO**

**Capitolo 60 – PATOLOGIA GENERALE DEL
TESSUTO MUSCOLARE SCHELETRICO**

U. Carraro, M. Sandri, S. Zampieri

**PARTE X – FISIOPATOLOGIA
DELL'APPARATO RESPIRATORIO,
DEL RENE, DELL'APPARATO
DIGERENTE E DEL FEGATO**

**Capitolo 61 – FISIOPATOLOGIA
RESPIRATORIA**

A. Paolicchi

**Capitolo 62 – FISIOPATOLOGIA
GENERALE DEL RENE**

M.P. Viola Magni

**Capitolo 63 – FISIOPATOLOGIA
DELL'APPARATO DIGERENTE**

M.P. Viola Magni

**Capitolo 64 – FISIOPATOLOGIA
DEL FEGATO**

M.P. Viola Magni

**INDICE ANALITICO CUMULATIVO
DEI TOMI I E II**