

# Patologia generale & Fisiopatologia generale



# Patologia generale & Fisiopatologia generale

*Testo fondato da*  
**G.M. PONTIERI**

*VII Edizione a cura di*  
**F. MAINIERO – R. MISASI – M. SORICE**

## COAUTORI:

G. Accardi, A. Aiello, E. Albano, P. Allavena, L. Altucci, A. Arcangeli, R. Bei, R. Benedetti, O. Bussolati, G. Cairo, A. Calogero, D.F. Calvisi, A. Cama, G. Candore, L. Caponi, M. Capri, V. Carafa, R. Cazzoli, E. Colombo, F. Curcio, V. De Dominicis, R. De Maria, E. Dejana, G.I. Dellino, A. Faggioni, F. Fazioli, E. Ferretti, P. Formisano, C. Franceschi, L. Frati, T. Garofalo, P. Giovannelli, F. Grignani, M.G. Lampugnani, M. Locati, F. Mainiero, L. Malaguarnera, W. Malorni, A. Mantovani, L. Masuelli, A. Migliaccio, S. Minucci, R. Misasi, R. Muraro, E. Ortona, G. Palumbo, A. Paolicchi, M. Parola, R.M. Pascale, M. Pavani, P.G. Pelicci, A. Perra, P. Pinton, G.M. Pontieri<sup>†</sup>, A. Porcellini, A.D. Procopio, A. Pugnalone, G. Ragona, S. Recalcati, M.R. Rippo, R. Ronca, C. Ronchini, M. Rusnati, M.A. Russo, S. Salvioli, M. Sandri, A. Santoni, M. Santoro, I. Screpanti, M. Sorice, S. Sozzani, G. Stassi, M. Tafani

TOMO I

**PICCIN**

Opera coperta dal diritto d'autore - Tutti i diritti sono riservati, inclusi quelli relativi a TDM (text and data mining), al training dell'intelligenza artificiale e/o di tecnologie similari.

Questo testo contiene materiale, testi ed immagini, coperto da copyright e non può essere copiato, riprodotto, distribuito, trasferito, noleggiato, licenziato o trasmesso in pubblico, venduto, prestato a terzi, in tutto o in parte, o utilizzato in alcun altro modo, compreso l'uso per TDM, training dell'intelligenza artificiale e/o tecnologie similari, o altrimenti diffuso, se non previa espressa autorizzazione dell'Editore. Qualsiasi distribuzione o fruizione non autorizzata del presente testo, così come l'alterazione delle informazioni elettroniche, costituisce una violazione dei diritti dell'Editore e dell'Autore e sarà sanzionata civilmente e penalmente secondo quanto previsto dalla L. 633/1941 e ss.mm.

#### AVVERTENZA

Poiché le scienze mediche sono in continua evoluzione, benché siano stati compiuti tutti gli sforzi necessari per pubblicare dati e informazioni affidabili, l'Editore non si assume alcuna responsabilità legale per eventuali errori od omissioni contenuti in questo volume. Né l'Editore né gli Autori o Collaboratori possono ritenersi responsabili per qualsiasi conseguenza e/o per qualsiasi lesione o danno a persone, animali o cose derivanti dall'applicazione delle informazioni contenute in quest'opera. L'Editore desidera precisare che qualsiasi opinione espressa in questo libro dai singoli Autori o Collaboratori è personale e non riflette necessariamente il punto di vista/l'opinione dell'Editore. Le informazioni o le indicazioni contenute in questo libro sono destinate all'uso da parte di professionisti del settore sanitario e/o scientifico e sono fornite esclusivamente come integrazione del giudizio del medico o di altri professionisti, della loro conoscenza dell'anamnesi del paziente, delle istruzioni del produttore e delle linee guida appropriate. Qualsiasi informazione o consiglio su dosaggi, procedure o diagnosi deve essere verificata in modo autonomo sotto stretta sorveglianza specialistica e attenendosi alle istruzioni per l'uso e alle controindicazioni contenute nei foglietti illustrativi. Questo libro non indica se un particolare trattamento sia appropriato o adatto a un determinato individuo. In ultima istanza, è responsabilità esclusiva del professionista sanitario formulare il proprio giudizio professionale, in modo da consigliare e trattare i singoli pazienti in modo adeguato.

Il nome di società o prodotti commerciali può corrispondere a ragioni sociali, marchi o marchi registrati ed è utilizzato esclusivamente per l'identificazione da parte del lettore e per la spiegazione dei concetti e dei case studies senza alcun intento pubblicitario o di utilizzo in violazione alla normativa vigente.

Si ringrazia il Prof. Presta per il contributo fornito alla stesura del Capitolo 10 della VI edizione, modificato e aggiornato dagli autori del Capitolo 10 della presente edizione.

ISBN 978-88-299-3634-2

# Prefazione

Questa nuova edizione del manuale di *Patologia generale & Fisiopatologia generale* è dedicata alla memoria del Prof. Giuseppe Mario Pontieri, Maestro di Patologia Generale e riferimento scientifico e umano per tutti noi che abbiamo avuto il privilegio di essere suoi allievi.

Profondamente convinto del valore della ricerca di base, il Prof. Pontieri ci ha insegnato che lo studio della malattia non può prescindere dalla conoscenza rigorosa dei meccanismi patogenetici. La Patologia Generale ha sempre rappresentato il fulcro del suo insegnamento e della sua ricerca, fortemente ancorata alla sperimentazione e al rigore metodologico, dallo studio delle alterazioni molecolari e cellulari fino alle risposte integrate dell'organismo.

Il suo percorso accademico, sviluppatosi nelle Università di Palermo, Napoli e soprattutto Roma, dove fu Direttore dell'Istituto di Patologia Generale, ha dato origine a una scuola scientifica riconoscibile. In questa scuola siamo stati formati a considerare la Patologia Generale come la chiave interpretativa dei processi morbosi.

I manuali di Patologia Generale del Prof. Pontieri, pubblicati nel tempo dall'editore Piccin, hanno accompagnato generazioni di studenti di Medicina nel-

lo studio della disciplina, distinguendosi per coerenza metodologica e attenzione costante alla comprensione dei processi patogenetici. Questa nuova edizione si colloca nel solco di quella tradizione didattica, mantenendone l'impostazione concettuale e lo spirito formativo, pur aggiornando i contenuti alla luce delle attuali conoscenze scientifiche.

Dedicare questa edizione al Prof. Pontieri significa, per noi suoi allievi, rendere omaggio non solo allo scienziato e al docente, ma anche all'uomo di cultura e al Maestro che ha saputo coniugare rigore scientifico ed eleganza intellettuale, e che ha inciso in modo profondo e duraturo sul nostro essere ricercatori e sul nostro modo di insegnare la Patologia Generale.

Ci auguriamo che queste pagine possano continuare a stimolare negli studenti la curiosità scientifica e il desiderio di comprendere la complessità dei meccanismi patogenetici, nonché la consapevolezza del valore formativo della Patologia Generale nella costruzione del sapere medico.

*Fabrizio Mainiero  
Roberta Misasi  
Maurizio Sorice*



# Autori

## **GIULIA ACCARDI**

Ricercatore e Docente di Patologia Generale  
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e  
Diagnostica avanzata  
Università degli Studi di Palermo

## **ANNA AIELLO**

Ricercatore e Docente di Patologia Generale  
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e  
Diagnostica avanzata  
Università degli Studi di Palermo

## **EMANUELE ALBANO**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze della Salute  
Università degli Studi del Piemonte Orientale

## **PAOLO ALLAVENA**

Dipartimento di Immunologia e Infiammazione  
Istituto Clinico Humanitas  
Rozzano (Milano)

## **LUCIA ALTUCCI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina di Precisione  
Università degli Studi della Campania  
Luigi Vanvitelli

## **ANNAROSA ARCANGELI**

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

## **ROBERTO BEI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze Cliniche e  
Medicina Traslazionale  
Università degli Studi di Roma Tor Vergata

## **ROSARIA BENEDETTI**

Professore Associato di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina di Precisione  
Università degli Studi della Campania  
Luigi Vanvitelli

## **OVIDIO BUSSOLATI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi di Parma

## **GAETANO CAIRO**

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

## **ANTONELLA CALOGERO**

Già Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di scienze e  
biotecnologie medico-chirurgiche  
Sapienza Università di Roma

## **DIEGO F. CALVISI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina, Chirurgia e Farmacia  
Università degli Studi di Sassari

## **ALESSANDRO CAMA**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Farmacia  
Università degli Studi di Chieti-Pescara

## **GIUSEPPINA CANDORE**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e  
Diagnostica avanzata  
Università degli Studi di Palermo

## **LAURA CAPONI**

Dipartimento di Ricerca Traslazionale e  
delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia  
Università di Pisa

## **MIRIAM CAPRI**

Professore Associato  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**VINCENZO CARAFA**

Professore Associato di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina di Precisione  
Università degli Studi della Campania  
Luigi Vanvitelli

**RICCARDO CAZZOLI**

Department of Pathology  
School of Biomedical Sciences  
University of South Wales, Sydney

**EMANUELA COLOMBO**

Ricercatrice  
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia  
Università degli Studi di Milano  
Dipartimento di Oncologia Sperimentale  
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

**FRANCESCO CURCIO**

Professore Ordinario di Patologia Clinica  
Dipartimento di Area Medica  
Università degli Studi di Udine

**VIRGINIA DE DOMINICIS**

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica delle Marche, Ancona

**RUGGERO DE MARIA**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**ELISABETTA DEJANA**

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

**GAETANO IVAN DELLINO**

Professore Associato  
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia  
Università degli Studi di Milano

**ALBERTO FAGGIONI**

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

**FRANCESCA FAZIOLI**

Professore Associato di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica delle Marche, Ancona

**ELISABETTA FERRETTI**

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

**PIETRO FORMISANO**

Professore Ordinario di Patologia Clinica  
Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali  
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

**CLAUDIO FRANCESCHI**

Professore Emerito di Immunologia  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**LUIGI FRATI**

Professore Emerito di Patologia Generale –  
Dipartimento di Medicina Molecolare  
Sapienza Università di Roma

**TINA GAROFALO**

Professore Associato di Scienze Tecniche  
di Medicina di Laboratorio  
Dipartimento di Benessere, Salute e  
Sostenibilità Ambientale  
Sapienza Università di Roma

**PIA GIOVANNELLI**

Professore Associato di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina di Precisione  
Università degli Studi della Campania  
Luigi Vanvitelli

**FRANCESCO GRIGNANI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina e Chirurgia  
Università degli Studi di Perugia

**MARIA GRAZIA LAMPUGNANI**

Ricercatrice IFOM, FIRC Istituto di Oncologia  
Molecolare, Mario Negri Milano

**MASSIMO LOCATI**

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

**FABRIZIO MAINIERO**

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

**LUCIA MALAGUARNERA**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze Biomediche e  
Biotecnologiche  
Università degli Studi di Catania

**WALTER MALORNI**

Centro di Ricerca per la Salute Globale  
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**ALBERTO MANTOVANI**

Professore Emerito di Patologia Generale  
Humanitas University, Rozzano (Milano)

**LAURA MASUELLI**

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

**ANTIMO MIGLIACCIO**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina di Precisione  
Università degli Studi della Campania  
Luigi Vanvitelli

**SAVERIO MINUCCI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia  
Università degli Studi di Milano  
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

**ROBERTA MISASI**

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

**RAFFAELLA MURARO**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Tecnologie Innovative  
in Medicina & Odontoiatria  
Università degli Studi di Chieti-Pescara

**ELENA ORTONA**

Centro di Riferimento per la Medicina di Genere  
Istituto Superiore di Sanità, Roma

**GIUSEPPE PALUMBO**

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

**ALDO PAOLICCHI**

Professore Ordinario di Patologia Clinica  
Dipartimento di Ricerca Traslationale e  
delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia  
Università di Pisa

**MAURIZIO PAROLA**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche  
Università degli Studi di Torino

**ROSA M. PASCALE**

Già Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e  
Sperimentali  
Università degli Studi di Sassari

**MARIANNA PAVANI**

Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica delle Marche, Ancona

**PIER GIUSEPPE PELICCI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia  
Università degli Studi di Milano  
Dipartimento di Oncologia Sperimentale  
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

**ANDREA PERRA**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze Biomediche  
Università degli Studi di Cagliari

**PAOLO PINTON**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze mediche  
Università degli Studi di Ferrara

**GIUSEPPE MARIO PONTIERI\***

Professore Emerito di Patologia Generale  
Sapienza Università di Roma

**ANTONIO PORCELLINI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Biologia  
Università degli Studi di Napoli “Federico II”

**ANTONIO D. PROCOPIO**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica delle Marche, Ancona  
INCA-IRCCS, Ancona

**ARMANDA PUGNALONI**

Professore Associato di Scienze Tecniche  
di Medicina di Laboratorio  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica delle Marche, Ancona

**GIUSEPPE RAGONA**

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

**STEFANIA RECALCATI**

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

**MARIA RITA RIPPO**

Professore Ordinario di Scienze Tecniche  
di Medicina di Laboratorio  
Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari  
Università Politecnica delle Marche, Ancona

**ROBERTO RONCA**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale  
Università degli Studi di Brescia

**CHIARA RONCHINI**

Genomica Clinica  
IEO, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano

**MARCO RUSNATI**

Professore Ordinario di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina Molecolare e  
Traslazionale  
Università degli Studi di Brescia

**MATTEO ANTONIO RUSSO**

Già Professore Ordinario di Fisiopatologia Generale  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**STEFANO SALVIOLI**

Professore Associato di Patologia Generale  
Dipartimento di Medicina Specialistica,  
Diagnostica e Sperimentale  
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**MARCO SANDRI**

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

**ANGELA SANTONI**

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

**MASSIMO SANTORO**

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

**ISABELLA SCREPANTI**

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

**MAURIZIO SORICE**

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

**SILVANO SOZZANI**

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

**GIORGIO STASSI**

Professore Ordinario di Scienze Tecniche di  
Medicina di Precisione in Area Medica,  
Chirurgica e Critica  
Università degli Studi di Palermo

**MARCO TAFANI**

Professore Associato  
Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Sapienza Università di Roma

# Indice generale

## TOMO PRIMO

### Capitolo 1 - Introduzione allo studio della patologia generale

G.M. Pontieri

1.1	Origine ed evoluzione della patologia generale	1
1.2	Le attuali problematiche della patologia generale	5
1.3	Definizione dello stato di salute	6
1.4	Condizioni patologiche	9
1.5	Il concetto di eziologia	10
1.6	Il concetto di patogenesi	10
1.7	La malattia	11

### Capitolo 2 - Patologia ambientale

M. Sorice

2.1	Introduzione	13
2.2	Patologie da riduzione e da aumento della pressione atmosferica	13
2.2.1	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

M. Sorice

3.1	Patologie da assorbimento da radiazioni	29
3.1.1	Radioattività di base	30
3.1.2	Azione patogena ed effetti delle radiazioni non ionizzanti	31
3.1.3	Azione patogena delle radiazioni ionizzanti	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

3.10.2	Reazioni di fase II	52	4.1.7	Sepsi ed altro	80
3.10.3	Reazioni di fase III	55		<i>Fisiopatologia della sepsi</i>	80
3.11	I radicali liberi	55		<i>La batteriemia da germi Gram-negativi</i>	81
3.11.1	Formazione dei radicali liberi	56		<i>Il caso di E. coli</i>	82
3.11.2	Specie reattive derivate dall'ossigeno (ROS o ROI)	57		<i>Fattori di batteriemia</i>	82
3.11.3	Specie reattive derivate dall'azoto (RNS)	57	4.1.8	La frontiera della metagenomica	83
3.11.4	Meccanismi di difesa contro i radicali liberi	58		<i>Metagenomica microbica e malattie</i>	84
3.11.5	I danni molecolari prodotti dai radicali liberi	59		<i>Microbiota intestinale e disturbi neurodegenerativi: il caso della sclerosi multipla</i>	85
3.11.6	Malattie correlate alla formazione di radicali liberi	60	4.2	Le infezioni fungine	87
	<i>Invecchiamento</i>	60		<i>Patogeni fungini e vie di trasmissione</i>	87
	<i>Tumori</i>	61		<i>Arsenali del sistema immunitario dell'ospite ed evasione immunitaria</i>	87
	<i>Aterosclerosi</i>	61	4.3	Le infezioni virali	88
	<i>Malattie neurodegenerative</i>	62		<i>Alcune generalità sulle infezioni e il danno da virus</i>	88
	<i>Diabete mellito</i>	62		<i>Ancora sui tipi di infezione</i>	89
	<i>Malattie con esiti fibrotici</i>	62		<i>Effetto citopatico e morte della cellula</i>	89
	<i>Lesioni da riperfusione dopo ischemia</i>	63		<i>Interferenza con le sintesi macromolecolari</i>	90
				<i>La membrana cellulare e i recettori per il virus</i>	90
				<i>Tropismo e invasività</i>	91
				<i>Il modello classico multifasico della patogenesi da virus della poliomielite</i>	91
				<i>Diffusione dei virus nell'organismo</i>	92
			4.3.1	Patogenicità e virulenza	93
				<i>La patogenesi virale</i>	94
				<i>Il modello classico multifasico della patogenesi da Poxvirus</i>	94
				<i>La malattia virale</i>	94
				<i>Non tutti i geni della virulenza codificano proteine</i>	95
				<i>Fattori di virulenza e risposta immunitaria</i>	95
				<i>Ruolo del sistema maggiore di istocompatibilità</i>	95
				<i>Le cellule NK nelle infezioni virali: meccanismi di resistenza e evasione</i>	96
				<i>Strategie virali adottate per contrastare o rivolgere a proprio vantaggio l'azione delle citochine</i>	96
				<i>La suscettibilità dell'ospite alle infezioni</i>	97
				<i>Età dell'ospite</i>	98
			4.3.2	Le infezioni persistenti	98
				<i>Tipi di infezione</i>	98
				<i>Quasispecie</i>	99
				<i>Caratteristiche delle infezioni persistenti</i>	99
				<i>Infezioni persistenti di tipo latente e produttivo</i>	99
				<i>I virus lenti</i>	100
				<i>Colli di bottiglia e l'origine delle quasispecie</i>	101
			4.3.3	Immunopatologia delle infezioni virali	101
				<i>Il caso della infezione da virus della coriomeningite linfocitaria</i>	102
				<i>Autoimmunità indotta da virus</i>	102
				<i>Effetti immunosoppressivi delle infezioni</i>	102
				<i>Induzione della tolleranza</i>	102
<b>Capitolo 4 - Agenti biologici e loro meccanismi patogenetici come causa di malattia</b>					
65					
<i>G. Ragona, A. Calogero</i>					
4.1	Le infezioni microbiche	65			
4.1.1	Interazione dei germi con l'ospite	65			
	<i>Contagio, infezione, malattia</i>	65			
	<i>Commensalismo, mutualismo, parassitismo e competitività microbica</i>	65			
	<i>L'interazione germe-ospite si evolve</i>	66			
4.1.2	Patogenicità e virulenza	67			
	<i>Definizioni e concetti</i>	67			
	<i>Una prospettiva genomica della patogenesi microbica</i>	68			
4.1.3	I fattori di virulenza	69			
	<i>Invasività e colonizzazione</i>	69			
	<i>Le invasine e la proliferazione intra-cellulare</i>	70			
	<i>La trasmissione inter-microbica dei fattori di virulenza</i>	71			
	<i>Regolazione dei fattori di virulenza</i>	71			
4.1.4	Le tossine batteriche	71			
	<i>Esotossine</i>	71			
	<i>Meccanismi di azione</i>	73			
	<i>Le endotossine</i>	74			
4.1.5	Meccanismi molecolari di patogenicità	74			
	<i>I batteri patogeni manipolano le funzioni della cellula ospite</i>	74			
	<i>Le vie di trasmissione del segnale</i>	74			
	<i>Ruolo del citoscheletro e della membrana plasmatica</i>	75			
	<i>Il traffico vescicolare</i>	75			
4.1.6	Le barriere naturali e i meccanismi di difesa dell'ospite	76			
	<i>I recettori Toll-like</i>	78			
	<i>La evasione della risposta difensiva dell'ospite</i>	79			

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



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

11.6.5	La morte cellulare causata da condizioni di ischemia	349		
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		
11.8.1	Concetti introduttivi	366		
11.8.2	La necroptosi	367		
11.8.3	Altri esempi di morte cellulare regolata o RCD	370		
<b>Capitolo 12 - L'autofagia</b>		377		
<i>T. Garofalo, R. Misasi, M. Sorice</i>				
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		
<b>Capitolo 13 - Calcio intracellulare: meccanismi e disfunzioni fisiopatologiche</b>				393
<i>P. Pinton</i>				
13.1	Introduzione			393
13.2	Ruolo del calcio nelle patologie cardiache			396
13.3	Ruolo del calcio nel danno da riperfusione			398
13.4	Calcio, eccitossicità e malattie neurogenerative			398
13.5	Implicazioni del calcio nelle patologie muscolari			401
13.6	Calcio e processo infiammatorio			403
13.7	Ruolo del calcio nell'insorgenza e progressione tumorale			404
13.8	Malattie metaboliche e calcio			406
13.9	Calcio ed emicrania			408
<b>Capitolo 14 - Malattie da accumulo</b>				413
<i>L. Masuelli, R. Bei</i>				
14.1	Accumulo di lipidi			413
14.1.1	Steatosi			413
	<i>Principali cause di steatosi</i>			414
	<i>Steatosi epatica non alcolica (Nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)</i>			415
	<i>Steatosi epatica alcolica</i>			416
14.1.2	Accumuli di colesterolo			419
14.2	Accumulo di pigmenti			420
14.2.1	Pigmenti endogeni			420
14.2.2	Pigmenti esogeni			420
14.3	Malattie da accumulo lisosomiale			421
14.3.1	Patogenesi delle malattie lisosomiali			421
14.3.2	Lipidosi			423
14.3.3	Ceroidolipofuscinosi			425
14.3.4	Mucopolisaccaridosi			425
14.3.5	Glicogenosi lisosomiali			426
14.3.6	Approcci terapeutici delle malattie da accumulo lisosomiale			427
14.4	Accumulo di carboidrati: glicogenosi			428
14.5	$\beta$ -fibrillosi (amiloidosi)			430
14.5.1	Patogenesi delle $\beta$ -fibrillosi			430
14.5.2	Amiloidosi sistemiche			433
	<i>Amiloidosi AA</i>			433
	<i>Amiloidosi AL</i>			433
	<i>Amiloidosi sistemiche ereditarie</i>			434
14.5.3	Amiloidosi localizzate			435
	<i>Malattia di Alzheimer</i>			435
14.6	I prioni e le malattie prioniche			437
<b>Capitolo 15 - L'invecchiamento</b>				439
<i>C. Franceschi, S. Salvioli, M. Capri</i>				
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

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

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
<b>Capitolo 19 - Alterazioni epigenetiche nei tumori</b>		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	20.5	Distribuzione dei tumori per età	566
19.2.1	Biomarcatori di metilazione nel cancro al polmone	535	20.6	Distribuzione dei tumori per sesso	569
19.2.2	Biomarcatori di metilazione nei tumori mammari	536	20.7	Sopravvivenza	569
19.2.3	Biomarcatori di metilazione nella tumorigenesi del colon-retto	536	20.8	Rischio oncogeno ereditario	570
19.2.4	Biomarcatori di metilazione per il tumore alla prostata	537	20.9	Rischio oncogeno occupazionale ed ambientale	570
19.2.5	Biomarcatori di metilazione per i tumori cerebrali	537	20.10	Rischio oncogeno alimentare	572
19.3	Le modifiche istoniche nei tumori	538	20.10.1	Aspetto qualitativo e quantitativo	572
19.4	Cross-talk tra le diverse modifiche epigenetiche	540	20.10.2	Aspetto accidentale	573
19.5	Gli oncoistoni	540	20.11	Altri rischi oncogeni	574
19.6	RNA non codificanti nei tumori	541	20.11.1	Il rischio oncogeno voluttuario	574
19.6.1	MicroRNA nei tumori	541	20.11.2	Il rischio oncogeno jatrogeno	574
19.6.2	Epi-miRNA nei tumori	542	20.11.3	Il rischio oncogeno infettivo	575
19.6.3	Long non coding RNA (lncRNA) nei tumori	543	<b>Capitolo 21 - Cancerogenesi chimica e fisica</b>		577
19.7	Epitrascrittomica nei tumori	543	<i>F. Fazioli, G.M. Pontieri, A.D. Procopio</i>		
19.8	Esempi di cross-talk epigenetici nell'alterazione della morte cellulare	543	21.1	Introduzione	577
19.9	Tecnologie NGS per lo studio dei biomarcatori in epigenetica	544	21.2	Epidemiologia occupazionale ed ambientale	578
19.9.1	Analisi epigenetica dell'intero genoma	546	21.3	Cancerogenesi sperimentale	578
	<i>Tecnologie basate sull'arricchimento</i>	546	21.4	Caratterizzazione quantitativa e qualitativa dei cancerogeni	579
	<i>Tecnologie basate sulla conversione del bisolfito per lo studio della metilazione del DNA</i>	547	21.5	Le fasi della cancerogenesi chimica: il modello bifasico	580
	<i>Tecnologie specifiche per lo studio di ShmC</i>	548	21.6	L'iniziazione	581
19.9.2	Profilazione del miRNoma	548	21.7	La promozione	582
19.9.3	Analisi epigenetica locus-specifica: pirosequenziamento	549	21.8	Le verifiche sperimentali dopo l'avvento della biologia molecolare	582
19.9.4	Analisi bioinformatica applicata allo studio dell'epigenomica nei tumori	549	21.9	La progressione tumorale: dal modello bifasico al modello multifasico	583
19.10	Impatto dell'epigenetica nella medicina di precisione	550	21.10	Meccanismo di azione dei cancerogeni chimici	584
19.11	Conclusioni, limiti e prospettive	551	21.11	L'attivazione metabolica dei cancerogeni. Il sistema DMES	584
<b>Capitolo 20 - Elementi di epidemiologia dei tumori</b>		553	21.12	Classificazione degli agenti cancerogeni	586
<i>M.R. Rippon, G.M. Pontieri, A.D. Procopio</i>				<i>Idrocarburi aromatici policiclici</i>	586
20.1	Metodologia epidemiologica	553		<i>Amine aromatiche</i>	587
20.1.1	Epidemiologia descrittiva dei tumori	553	21.13	Agenti promuoventi e meccanismo di azione	590
20.1.2	Epidemiologia analitica dei tumori	554	21.14	Cancerogenesi da agenti fisici	591
20.1.3	Epidemiologia molecolare	554	21.15	Cancerogenesi da emanazione di radon	591
20.2	Morbosità e mortalità per tumori	555	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			
<b>Capitolo 22 - Virus oncogeni e cancerogenesi virale</b>					
	A. Faggioni	599			
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
				<i>Diffusione per via linfatica</i>	673
				<i>Diffusione per via celomatica</i>	674
				<i>Diffusione per contiguità</i>	675
				<i>Diffusione per via canalicolare</i>	675
				<i>Diffusione per innesto</i>	675
<b>Capitolo 23 - Cellule staminali tumorali</b>					
	R. De Maria, G. Stassi	627			
23.1	Introduzione	627	<b>Capitolo 25 - Ormoni e tumori</b>		
23.2	Modelli di tumorigenesi	631		R.M. Pascale, D.F. Calvisi	677
23.2.1	Modello stocastico	631	25.1	Introduzione	677
23.2.2	Modello gerarchico	631	25.1.1	Cancerogenesi multifasica ed ormoni	678
23.2.3	Modello dinamico	633	25.2	Influenza ormonale sullo sviluppo dei tumori nell'uomo	679
23.3	Origine delle cellule staminali tumorali	633	25.2.1	Tumore mammario e influenza ormonale	680
23.4	Proprietà delle cellule staminali tumorali	633		<i>Vie di produzione degli estrogeni</i>	680
23.4.1	Distinguere e isolare le cellule staminali tumorali	634		<i>Tumori mammari, recettori e antiestrogeni</i>	680
23.4.2	Nicchia staminale tumorale	634	25.2.2	Tumore prostatico ed influenza ormonale	682
23.4.3	Cellule staminali tumorali e metastasi	636		<i>Vie metaboliche degli androgeni nella prostata</i>	682
23.4.4	Metabolismo delle cellule staminali tumorali	637			
23.5	Regolazione molecolare delle cellule staminali tumorali	637			
23.6	Caratterizzazione delle cellule staminali tumorali in diversi tipi di tumore	638			
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			
<b>25.2.3</b>	Tumori dell'endometrio ed influenza ormonale	684	<b>26.1.1</b>	Il micro-ambiente infiammatorio dei tumori	696
	<i>Tumore endometriale tipo 2</i>	685	<b>26.1.2</b>	I macrofagi associati ai tumori	698
<b>25.3</b>	Tumori endocrini	685	<b>26.1.3</b>	Le MDSCs ed i neutrofilii associati ai tumori	700
<b>25.3.1</b>	Sindrome endocrina multipla	686	<b>26.1.4</b>	Mediatori pro-infiammatori del micro-ambiente tumorale	701
<b>25.3.2</b>	Alterazioni genetiche e tumori endocrini sporadici	686	<b>26.1.5</b>	Questioni aperte sulla capacità pro-tumorale dell'infiammazione	702
<b>25.4</b>	Peso corporeo, tumori ed influenza ormonale	687	<b>26.2</b>	Immunità adattativa specifica e tumori	703
<b>25.4.1</b>	Ormoni steroidei e lipogenesi	687	<b>26.2.1</b>	La sorveglianza immunologica	703
<b>25.4.2</b>	Obesità e tumori	688	<b>26.2.2</b>	Il sistema immunitario è in grado di riconoscere il tumore	705
<b>25.5</b>	Cancerogenesi epatica e ormoni: evidenze cliniche e sperimentali	690	<b>26.2.3</b>	Risposte immunitarie contro i tumori	707
<b>25.5.1</b>	Ormoni sessuali e tumori epatici	690		<i>Linfociti T</i>	707
<b>25.5.2</b>	Insulina, iperinsulinismo e tumori epatici	691		<i>Cellule Natural Killer (NK)</i>	710
<b>25.6</b>	Epigenesi, ormoni e tumori	692	<b>26.3</b>	Meccanismi di sovversione delle risposte anti-tumorali	710
			<b>26.4</b>	Immunoterapia e terapie biologiche contro i tumori	712
			<b>Indice analitico</b>		717
<b>Capitolo 26 - Immunità e tumori</b>		695			
	<i>F. Mainiero, P. Allavena, A. Mantovani, A. Santoni</i>				
<b>26.1</b>	Infiammazione, immunità innata e tumori	695			

# Indice dei capitoli

## TOMO SECONDO

### Capitolo 27 - Inquadramento molecolare della fisiopatologia

*F. Curcio*

### Capitolo 28 - Fisiopatologia della termoregolazione: ipertermie e febbre

*L. Frati*

### Capitolo 29 - Alterazioni del metabolismo delle basi puriniche e degli aminoacidi

*O. Bussolati*

### Capitolo 30 - Fisiopatologia del metabolismo del ferro e dell'eme

*G. Cairo, S. Recalcati*

### Capitolo 31 - Alterazioni del bilancio idroelettrolitico

*G.M. Pontieri, R. Misasi*

### Capitolo 32 - Alterazioni dell'equilibrio acido-base

*G.M. Pontieri, R. Misasi*

### Capitolo 33 - Fisiopatologia della funzione renale

*A. Arcangeli*

### Capitolo 34 - Fisiopatologia generale respiratoria

*A. Paolicchi, L. Caponi*

**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. Pugnalone, 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*

