

# Indice

## CAPITOLO 1

### La biologia e la genetica delle cellule e degli organismi

<b>1.1</b>	Mendel stabilisce le regole di base della genetica	2
<b>1.2</b>	La genetica mendeliana aiuta a spiegare l'evoluzione darwiniana	5
<b>1.3</b>	La genetica mendeliana regola il comportamento sia dei geni che dei cromosomi	7
<b>QUADRO 1.1</b>	Le forze evolutive impongono che alcuni geni siano altamente conservati	8
<b>1.4</b>	I cromosomi sono alterati nella maggior parte dei tipi di cellule tumorali	10
<b>1.5</b>	Le mutazioni che causano il cancro si verificano sia nella linea germinale che nelle cellule somatiche	11
<b>QUADRO 1.2</b>	Le cellule tumorali sono spesso aneuploidi	12
<b>1.6</b>	I genotipi specificati nelle sequenze di DNA producono il corrispondente fenotipo attraverso le proteine	14
<b>QUADRO 1.3</b>	Quante proteine diverse sono presenti nel corpo umano?	17
<b>1.7</b>	I profili di espressione genica controllano anche il fenotipo	19
<b>1.8</b>	La modificazione degli istoni e i fattori di trascrizione controllano l'espressione genica	21
<b>1.9</b>	L'ereditarietà dell'espressione genica è controllata da ulteriori meccanismi	25
<b>1.10</b>	L'espressione genica può essere influenzata anche da molecole di RNA non convenzionali	26
<b>1.11</b>	I metazoï sono costituiti da componenti conservati nel corso dell'evoluzione	28
<b>QUADRO 1.4</b>	Ortologhi e omologhi	29
<b>1.12</b>	Le tecniche di clonaggio genico hanno rivoluzionato lo studio delle cellule normali e tumorali	29
	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	30

## CAPITOLO 2

### La natura del cancro

<b>2.1</b>	I tumori derivano da tessuti normali	32
<b>2.2</b>	I tumori possono derivare da molti tipi di cellule specializzate presenti in diversi organi e tessuti	34
<b>2.3</b>	Alcuni tipi di tumore non rientrano nelle principali classificazioni	41
<b>2.4</b>	I tumori sembrano svilupparsi in maniera progressiva	45
<b>2.5</b>	I tumori sono proliferazioni di origine monoclonale	50
<b>2.6</b>	Le cellule tumorali mostrano un metabolismo energetico alterato	53
<b>2.7</b>	I tumori insorgono con frequenza estremamente diversa in differenti popolazioni umane	56
<b>2.8</b>	Il rischio di sviluppare tumori maligni sembra spesso aumentato da fattori esterni, tra cui lo stile di vita	58
<b>2.9</b>	Specifici agenti chimici possono indurre il cancro	60

<b>2.10</b>	I cancerogeni fisici e chimici agiscono come mutageni	61
<b>QUADRO 2.1</b>	Altri test di mutagenicità possono aiutare a valutare possibili cancerogeni	64
<b>2.11</b>	I mutageni possono essere responsabili di alcuni tumori umani	65
<b>QUADRO 2.2</b>	La ricerca di cancerogeni umani non è un compito facile	66
<b>2.12</b>	Sinossi e prospettive	67
	<b>CONCETTI CHIAVE</b>	68
	<b>DOMANDE APERTE</b>	70
	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	70

## CAPITOLO 3

### Virus oncogeni

<b>3.1</b>	Peyton Rous scopre il virus del sarcoma del pollo	72
<b>QUADRO 3.1</b>	I virus hanno cicli replicativi semplici	74
<b>3.2</b>	Il virus del sarcoma di Rous trasforma le cellule in coltura	74
<b>3.3</b>	Per mantenere la trasformazione cellulare è necessaria la continua presenza di RSV	77
<b>3.4</b>	Anche i virus a DNA possono indurre cancro	79
<b>3.5</b>	I virus oncogeni inducono molteplici cambiamenti fenotipici nelle cellule, compresa l'acquisizione della tumorigenicità	81
<b>QUADRO 3.2</b>	L'importanza del sistema immunitario nella possibilità delle cellule trasformate di formare il tumore	83
<b>3.6</b>	I genomi dei virus oncogeni persistono nelle cellule trasformate e diventano parte integrante del genoma della cellula ospite	83
<b>3.7</b>	I genomi dei retrovirus si integrano nei cromosomi delle cellule infettate	87
<b>QUADRO 3.3</b>	La reinfezione non può spiegare la trasmissione stabile dei genomi di RSV	87
<b>3.8</b>	Una versione del gene <i>src</i> presente nel genoma di RSV è presente anche nelle cellule non infettate	89
<b>QUADRO 3.4</b>	Costruzione di una sonda specifica per <i>src</i>	90
<b>3.9</b>	RSV sfrutta un gene cellulare acquisito per trasformare le cellule	91
<b>QUADRO 3.5</b>	Da dove originano i virus e i loro geni?	93
<b>3.10</b>	Il genoma dei vertebrati presenta un vasto gruppo di proto-oncogeni	93
<b>3.11</b>	I retrovirus lentamente trasformanti attivano i proto-oncogeni inserendo il loro genoma accanto a questi geni cellulari	94
<b>3.12</b>	Alcuni retrovirus portano normalmente oncogeni	97
<b>QUADRO 3.6</b>	La mutagenesi inserzionale scopre nuovi proto-oncogeni	98
<b>3.13</b>	Sinossi e prospettive	99
<b>QUADRO 3.7</b>	La terapia genica in rari casi può avere conseguenze gravi	100
	<b>CONCETTI CHIAVE</b>	101
	<b>DOMANDE APERTE</b>	102
	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	102

## CAPITOLO 4

### Oncogeni cellulari 103

- 4.1** È possibile che i tumori siano indotti dalla riattivazione di retrovirus endogeni? 104
- 4.2** La trasfezione di DNA costituisce una strategia per la scoperta di oncogeni non virali 105
- 4.3** Gli oncogeni scoperti nelle linee tumorali umane sono correlati a quelli codificati dai retrovirus trasformanti 108
- QUADRO 4.1** L'amplificazione genica può essere difficile da interpretare 112
- 4.4** I proto-oncogeni possono essere attivati da alterazioni genetiche che influenzano l'espressione o la struttura delle proteine 113
- QUADRO 4.2** Clonaggio molecolare degli oncogeni trasfettati 114
- 4.5** Variazioni sul tema: un oncogene *myc* può avere origine mediante almeno altri tre meccanismi differenti 118
- QUADRO 4.3** Amplificazione di *N-myc* nei neuroblastomi pediatrici 119
- QUADRO 4.4** In che modo il virus di Epstein-Barr (EBV) provoca il cancro? 122
- 4.6** Anche un'ampia gamma di alterazioni strutturali delle proteine può portare all'attivazione di un oncogene 125
- 4.7** Sinossi e prospettive 128
- CONCETTI CHIAVE** 129
- DOMANDE APERTE** 131
- LETTURE CONSIGLIATE** 131

## CAPITOLO 5

### Fattori di crescita, recettori e cancro 133

- 5.1** Le cellule normali dei metazoi controllano a vicenda il loro ciclo vitale 134
- 5.2** La proteina Src agisce come tirosin-chinasi 137
- 5.3** Il recettore dell'EGF agisce da tirosin-chinasi 140
- 5.4** Un recettore dei fattori di crescita alterato può funzionare da oncoproteina 142
- QUADRO 5.1** La sovraespressione di un recettore può derivare da diversi meccanismi molecolari 145
- 5.5** Un gene che codifica un fattore di crescita può diventare un oncogene: il caso di *sis* 146
- QUADRO 5.2** La stimolazione autocrina spiega il mistero della leucemogenesi da virus della leucemia di Friend 147
- QUADRO 5.3** I circuiti autocrini di trasduzione dei segnali influenzano lo sviluppo di terapie antitumorali 149
- 5.6** La transfosforilazione è alla base del meccanismo di azione dei recettori tirosin-chinasici 149
- QUADRO 5.4** Forme mutate di un singolo recettore tirosin-chinasico possono avere un ruolo causale in molti tipi di cancro 155
- QUADRO 5.5** Geni che codificano recettori mutanti possono essere trasmessi nella linea germinale umana 157
- 5.7** Anche altri tipi di recettori consentono alle cellule di mammifero di comunicare con il loro microambiente 158
- 5.8** I recettori nucleari rilevano la presenza di ligandi lipofili a basso peso molecolare 164

- 5.9** I recettori integrinici rilevano l'associazione tra una cellula e la matrice extracellulare 165
- QUADRO 5.6** Alcune integrine sono essenziali per la tumorigenesi 169
- 5.10** La proteina Ras, un probabile componente della cascata di trasduzione del segnale a valle, funziona come una proteina G 170
- QUADRO 5.7** Proteine che stimolano l'attività GTPasica e tumori 172
- 5.11** Sinossi e prospettive 174
- CONCETTI CHIAVE** 178
- DOMANDE APERTE** 179
- LETTURE CONSIGLIATE** 179

## CAPITOLO 6

### Il circuito dei segnali citoplasmatici determina molti tratti essenziali del cancro 181

- 6.1** Il segnale raggiunge il nucleo partendo dalla superficie cellulare 183
- 6.2** La proteina Ras è situata nel mezzo di una complessa cascata di segnalazione 186
- QUADRO 6.1** Le risposte trascrizionali di tipo immediato ai mitogeni non forniscono indicazioni sull'espressione genica di cellule in crescita continua 186
- 6.3** La fosforilazione in tirosina controlla la localizzazione e di conseguenza le azioni di molte proteine citoplasmatiche coinvolte nella trasduzione del segnale 188
- QUADRO 6.2** Un sistema a *feedback* negativo fa sì che una molecola contenente un dominio SH2 possa determinare l'esito di una competizione olimpica 190
- QUADRO 6.3** I domini SH2 e SH3 di Src hanno entrambi funzioni alternative 194
- 6.4** I gruppi SH2 e SH3 consentono di spiegare come i recettori dei fattori di crescita attivino Ras e acquisiscano specificità di *signaling* 195
- 6.5** Vie del segnale regolate da Ras: una cascata di chinasi forma una delle tre importanti vie di trasduzione del segnale a valle di Ras 196
- 6.6** Vie di trasduzione del segnale regolate da Ras: una seconda via a valle di Ras controlla i lipidi contenenti inositolo e la chinasi Akt/PKB 199
- QUADRO 6.4** Ras è il prototipo di un'ampia famiglia di proteine analoghe 206
- 6.7** Vie del segnale regolate da Ras: una terza via a valle agisce tramite Ral, un lontano parente di Ras 208
- 6.8** La via Jak-STAT consente ai segnali di essere trasmessi dalla membrana plasmatica direttamente nel nucleo 209
- 6.9** I recettori di adesione cellulare emettono segnali che convergono con quelli rilasciati dai recettori dei fattori di crescita 211
- 6.10** La via della Wnt- $\beta$ -catenina contribuisce alla proliferazione cellulare 213
- 6.11** I recettori accoppiati a proteine G possono guidare la proliferazione normale e neoplastica 216
- 6.12** Quattro ulteriori vie di trasduzione del segnale a "doppio indirizzo" contribuiscono in vari modi alla proliferazione normale e neoplastica 219

6.13	Circuiti di trasduzione del segnale efficienti richiedono controlli sia a <i>feedback</i> positivo che negativo	224
6.14	Sinossi e prospettive	226
QUADRO 6.5	Il mistero della mitogenesi nel carcinoma mammario e prostatico	228
	<b>CONCETTI CHIAVE</b>	234
	<b>DOMANDE APERTE</b>	236
	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	236

## CAPITOLO 7

<b>Geni oncosoppressori</b>		239
7.1	Gli esperimenti di fusione cellulare indicano che il fenotipo tumorale è recessivo	240
7.2	La natura recessiva del fenotipo tumorale richiede una spiegazione genetica	242
7.3	Il retinoblastoma risolve il rompicapo genetico degli oncosoppressori	243
QUADRO 7.1	I geni <i>Rb</i> mutanti possono essere sia dominanti che recessivi	247
7.4	Le cellule cancerose in fase iniziale trovano il modo di eliminare le copie normali dei geni oncosoppressori	247
QUADRO 7.2	L'endogamia comporta un tasso elevato di LOH?	249
7.5	Il gene <i>Rb</i> va frequentemente incontro a perdita di eterozigosi nei tumori	250
7.6	Eventi di perdita di eterozigosi possono essere utilizzati per trovare geni oncosoppressori	253
7.7	Molti tumori familiari possono essere spiegati dall'ereditarietà di geni oncosoppressori mutati	258
QUADRO 7.3	Perché i geni oncosoppressori mutati vengono trasmessi nella linea germinale, mentre in genere i proto-oncogeni mutati non vanno incontro a questo fenomeno?	259
7.8	La metilazione dei promotori rappresenta un importante meccanismo per inattivare i geni oncosoppressori	260
7.9	I geni oncosoppressori e le proteine da essi codificate funzionano in modi diversi	265
7.10	La proteina NF1 agisce come regolatore negativo della trasduzione del segnale di Ras	266
QUADRO 7.4	Aploinsufficienza: quando una metà è poco più di niente	270
7.11	Apc facilita l'uscita delle cellule dalle cripte del colon	270
QUADRO 7.5	Particolari popolazioni umane facilitano l'identificazione di sindromi tumorali ereditarie e l'isolamento dei geni responsabili	272
7.12	Malattia di von Hippel-Lindau: pVHL modula la risposta ipossica	276
7.13	Sinossi e prospettive	280
	<b>CONCETTI CHIAVE</b>	285
	<b>DOMANDE APERTE</b>	286
	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	286

## CAPITOLO 8

<b>pRb e il controllo dell'orologio del ciclo cellulare</b>		287
8.1	Crescita e divisione cellulare sono coordinate da una complessa gamma di regolatori	288
8.2	Le cellule decidono se crescere o entrare in quiescenza durante un periodo specifico della fase G <sub>1</sub>	293
QUADRO 8.1	Le cellule staminali embrionali (ES) presentano un comportamento fortemente autonomo	293
8.3	Le cicline e le chinasi ciclina-dipendenti rappresentano i componenti centrali dell'orologio del ciclo cellulare	295
QUADRO 8.2	Le cicline hanno altri compiti oltre al controllo del ciclo cellulare	300
8.4	I complessi ciclina-CDK sono regolati anche da inibitori di CDK	301
QUADRO 8.3	La fosforilazione delle molecole di CDK ne controlla anche l'attività	308
8.5	Le oncoproteine virali rivelano in che modo pRb blocca la progressione del ciclo cellulare	308
QUADRO 8.4	Gli adenovirus utilizzano una singola oncoproteina virale per legare e sequestrare molteplici proteine cellulari	311
8.6	pRb è attivata dall'orologio del ciclo cellulare per fungere da custode dello snodo del punto di restrizione R	312
8.7	I fattori di trascrizione E2F consentono a pRb di prendere una decisione tra crescita e quiescenza	313
8.8	Una serie di vie di trasduzione dei segnali mitogenici controlla lo stato di fosforilazione di pRb	318
8.9	La proteina Myc controlla la decisione della cellula di proliferare o differenziarsi	320
QUADRO 8.5	Molte oncoproteine agiscono come fattori di trascrizione	321
8.10	Il TGF- $\beta$ impedisce la fosforilazione di pRb e quindi blocca la progressione del ciclo cellulare	325
8.11	La funzione di pRb e il controllo della differenziazione sono strettamente collegati	328
QUADRO 8.6	Un blocco del differenziamento può accompagnare l'avanzamento della progressione tumorale	329
8.12	Il controllo della funzione di pRb è alterato nella maggior parte se non in tutti i tumori umani	333
8.13	Sinossi e prospettive	338
	<b>CONCETTI CHIAVE</b>	342
	<b>DOMANDE APERTE</b>	343
	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	344

## CAPITOLO 9

<b>p53 e apoptosi: il custode e il carnefice</b>		345
9.1	I virus papova hanno portato alla scoperta di p53	346
9.2	La scoperta di <i>p53</i> come gene oncosoppressore	348
9.3	Le versioni mutate di <i>p53</i> interferiscono con la sua normale funzione	350
9.4	La proteina <i>p53</i> ha di solito emivita breve	353
9.5	Numerosi segnali inducono l'espressione di <i>p53</i>	354
9.6	Il danno al DNA e il sovertimento dei segnali di crescita provocano la stabilizzazione di <i>p53</i>	356
QUADRO 9.1	Il troppo stropia: una proteina <i>p53</i> iperattiva causa un invecchiamento prematuro	357
9.7	Mdm2 distrugge il suo creatore	358
QUADRO 9.2	Luce solare, <i>p53</i> e tumori cutanei	359
QUADRO 9.3	Le cellule di mammifero hanno messo troppe uova in un solo paniere?	364

<b>9.8</b>	L'apoptosi mediata da ARF e p53 protegge dal cancro monitorando la trasduzione del segnale all'interno delle cellule	364	<b>QUADRO 10.3</b>	I ciliati costituiscono una ricca fonte di telomerasi	433
<b>QUADRO 9.4</b>	L'eliminazione di ARF (e pertanto di p53) spesso avviene mediante alterazioni che colpiscono la trascrizione del gene <i>ARF</i>	366	<b>QUADRO 10.4</b>	Le proteine oncogene e oncosoppressorie svolgono un ruolo fondamentale nel modulare l'espressione di <i>hTERT</i>	436
<b>QUADRO 9.5</b>	L'apoptosi indotta da E2F1 sembra partecipare al normale sviluppo linfoide	367	<b>10.7</b>	La telomerasi svolge un ruolo chiave nella proliferazione delle cellule tumorali umane	436
<b>9.9</b>	p53 funziona come fattore di trascrizione in grado di arrestare la progressione del ciclo cellulare in risposta a un danno del DNA, e tenta di cooperare nel processo di riparazione del danno	368	<b>QUADRO 10.5</b>	Il puzzle della senescenza e dei telomeri	437
<b>9.10</b>	p53 spesso dà il via al programma di morte apoptotica	372	<b>QUADRO 10.6</b>	La telomerasi sostiene la crescita di alcuni tumori pediatrici	439
<b>9.11</b>	L'inattivazione di p53 rappresenta un vantaggio per la cellula in fase di iniziale trasformazione neoplastica lungo tutta una serie di tappe della progressione tumorale	375	<b>10.8</b>	Alcune cellule immortalizzate possono mantenere i telomeri anche se non esprimono la telomerasi	439
<b>QUADRO 9.6</b>	p53 ha alcuni "parenti ambigui"	376	<b>10.9</b>	I telomeri svolgono un ruolo diverso nelle cellule di topi da laboratorio rispetto a quello svolto nelle cellule umane	442
<b>9.12</b>	Alleli mutati ereditari che interessano la via di p53 predispongono a vari tumori	377	<b>QUADRO 10.7</b>	I lunghi telomeri non spiegano gli aspetti della tumorigenesi e dell'invecchiamento nei topi da laboratorio	443
<b>QUADRO 9.7</b>	La suscettibilità ai tumori familiari può derivare da difetti in altre componenti della via di p53	378	<b>QUADRO 10.8</b>	Una rara sindrome familiare è dovuta a una mancata funzione della telomerasi	445
<b>9.13</b>	L'apoptosi è un programma complesso spesso dipendente dai mitocondri	378	<b>10.10</b>	I topi telomerasi-negativi possono presentare sia un'aumentata che una diminuita suscettibilità al cancro	446
<b>9.14</b>	Programmi apoptotici sia intrinseci che estrinseci possono portare alla morte cellulare	388	<b>10.11</b>	I meccanismi alla base della patogenesi del cancro nei topi telomerasi-negativi possono essere rilevanti anche nello sviluppo dei tumori umani	448
<b>QUADRO 9.8</b>	Perché i virus oncogeni a DNA cercano di inattivare p53?	391	<b>QUADRO 10.9</b>	L'erosione del telomero può contribuire alla cancerogenesi negli organi colpiti da infiammazione cronica	450
<b>9.15</b>	Le cellule tumorali trovano sempre nuove maniere per inattivare qualcuno o tutti i meccanismi della macchina apoptotica	394	<b>10.12</b>	Sinossi e prospettive	452
<b>9.16</b>	Necrosi e autofagia: due ulteriori crocevia sulla strada della progressione tumorale	397	<b>CONCETTI CHIAVE</b>		455
<b>9.17</b>	Sinossi e prospettive	400	<b>DOMANDE APERTE</b>		456
<b>QUADRO 9.9</b>	Morte cellulare e stile di vita occidentale	404	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>		456
	<b>CONCETTI CHIAVE</b>	406			
	<b>DOMANDE APERTE</b>	407			
	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	407			
<b>CAPITOLO 10</b>					
<b>Immortalizzazione cellulare e tumorigenesi</b>					
<b>10.1</b>	Le popolazioni cellulari normali registrano il numero di generazioni che le separano dalle loro cellule progenitrici	409			
<b>10.2</b>	Le cellule tumorali devono essere immortali per formare i tumori	413			
<b>10.3</b>	Gli stress fisiologici impongono un limite alla replicazione cellulare	416			
<b>QUADRO 10.1</b>	La senescenza ha effetti di ampia portata sulla biochimica cellulare	420			
<b>QUADRO 10.2</b>	Una dose velenosa di Ras	422			
<b>10.4</b>	La proliferazione delle cellule in coltura è limitata anche dai telomeri dei loro cromosomi	422			
<b>10.5</b>	I telomeri sono strutture molecolari complesse non facili da replicare	427			
<b>10.6</b>	Le cellule in via di trasformazione neoplastica sfuggono alla crisi mediante l'espressione della telomerasi	431			
			<b>CAPITOLO 11</b>		
			<b>La tumorigenesi: un processo a tappe multiple</b>		457
			<b>11.1</b>	La maggior parte dei tumori maligni umani si sviluppa nel corso di decenni	458
			<b>QUADRO 11.1</b>	Il tasso di incidenza di certi tipi di cancro legati all'età è drasticamente diverso rispetto ai tipici tumori dell'adulto	461
			<b>11.2</b>	L'istopatologia fornisce prove a favore della formazione a tappe multiple dei tumori	462
			<b>11.3</b>	Durante la progressione tumorale le cellule accumulano alterazioni genetiche ed epigenetiche	467
			<b>QUADRO 11.2</b>	Capire le origini di un tumore: una sfida	472
			<b>11.4</b>	La progressione tumorale <i>multi-step</i> aiuta a spiegare la poliposi familiare e la <i>field cancerization</i>	472
			<b>11.5</b>	Lo sviluppo del cancro segue le regole dell'evoluzione darwiniana	475
			<b>11.6</b>	L'esistenza di cellule staminali tumorali complica ulteriormente il modello darwiniano di evoluzione clonale e di progressione tumorale	477
			<b>QUADRO 11.3</b>	Mutazioni <i>driver</i> e mutazioni <i>passenger</i>	478
			<b>11.7</b>	Il modello lineare di evoluzione clonale semplifica troppo la realtà: l'eterogeneità intratumorale	482
			<b>11.8</b>	Il modello darwiniano di sviluppo tumorale è difficile da confermare sperimentalmente	487

<b>11.9</b> Numerosi dati indicano che le cellule normali sono resistenti alla trasformazione da parte di un singolo gene mutato	488	<b>12.4</b> Il genoma cellulare è esposto a errori compiuti nel corso della replicazione del DNA	540
<b>11.10</b> La trasformazione neoplastica richiede in genere la collaborazione di due o più geni mutanti	491	<b>12.5</b> Il genoma cellulare è costantemente sotto l'attacco di processi biochimici endogeni	545
<b>QUADRO 11.4</b> I molteplici oncogeni veicolati dal genoma dei virus oncogeni a DNA spesso non riescono a trasformare le cellule fino a renderle tumorigeniche	491	<b>QUADRO 12.3</b> L'infiammazione può avere sia effetti mitogenici che mutagenici	548
<b>11.11</b> I topi transgenici forniscono modelli per la collaborazione tra oncogeni diversi e la trasformazione <i>multi-step</i>	494	<b>12.6</b> Il genoma cellulare è esposto all'attacco occasionale da parte di mutageni esogeni e dei loro metaboliti	549
<b>11.12</b> Le cellule umane sono costruite in modo da essere altamente resistenti all'immortalizzazione e alla trasformazione	495	<b>12.7</b> Le cellule utilizzano una serie di difese per proteggere le loro molecole di DNA dall'attacco da parte dei mutageni	558
<b>QUADRO 11.5</b> La protein-fosfatasi 2A è un'oloenzima estremamente complesso	497	<b>QUADRO 12.4</b> Differenze interindividuali nell'attivazione dei carcinogeni sembrano contribuire al rischio di cancro e alla risposta alla terapia	561
<b>QUADRO 11.6</b> La genetica dei tumori umani non facilita la comprensione di come avvenga la progressione tumorale	500	<b>12.8</b> Gli enzimi di riparazione "aggiustano" le molecole di DNA alterate dai mutageni	562
<b>11.13</b> Agenti non mutageni, compresi quelli che favoriscono la proliferazione cellulare, danno un importante contributo alla tumorigenesi	500	<b>QUADRO 12.5</b> I profili di espressione degli enzimi di riparazione spiegano la suscettibilità al cancro tessuto-specifica	564
<b>QUADRO 11.7</b> L'analisi molecolare indica che il fenomeno di iniziazione è causato direttamente dall'effetto mutageno di un carcinogeno	505	<b>12.9</b> Difetti ereditari nei sistemi di riparazione per escissione di basi o di nucleotidi e della riparazione del <i>mismatch</i> comportano una suscettibilità verso specifiche sindromi tumorali	568
<b>11.14</b> Nell'essere umano agenti tossici e mitogenici possono agire da promotori tumorali	505	<b>QUADRO 12.6</b> La degenerazione del genoma porta a un'abnorme sensibilità alla luce e alla necessità di usare schermi solari	569
<b>11.15</b> L'infiammazione cronica spesso favorisce la progressione tumorale sia nei topi che negli esseri umani	507	<b>12.10</b> Numerosi altri difetti dell'apparato di riparazione del DNA conferiscono un aumento della suscettibilità al cancro attraverso meccanismi ancora poco noti	574
<b>QUADRO 11.8</b> L'infezione da virus dell'epatite B come causa di epatocarcinoma nei dipendenti governativi di Taiwan	510	<b>QUADRO 12.7</b> Gruppi etnici con storie cliniche inusuali sono utili per studiare la penetranza di alleli mutanti di <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> nella linea germinale	581
<b>11.16</b> La promozione tumorale causata dall'infiammazione agisce attraverso vie di trasduzione del segnale ben definite	512	<b>12.11</b> Il cariotipo delle cellule tumorali è spesso modificato da alterazioni nella struttura dei cromosomi	582
<b>11.17</b> La promozione tumorale è verosimilmente il fattore determinante cruciale del tasso di progressione tumorale in molti tessuti umani	520	<b>12.12</b> Il cariotipo delle cellule tumorali va spesso incontro a modificazioni a causa di un'alterazione del numero di cromosomi	584
<b>11.18</b> Sinossi e prospettive	522	<b>QUADRO 12.8</b> Gli studi condotti sul cancro mammario suggeriscono che i comuni tumori siano spesso provocati da difetti ereditari nei geni "guardiani"	591
<b>CONCETTI CHIAVE</b>	528	<b>12.13</b> Sinossi e prospettive	592
<b>DOMANDE APERTE</b>	529	<b>QUADRO 12.9</b> Gli istoni agiscono riducendo il rischio di tumore	599
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	529	<b>CONCETTI CHIAVE</b>	600
		<b>DOMANDE APERTE</b>	601
		<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	602
<b>CAPITOLO 12</b>			
<b>Mantenimento dell'integrità genomica e sviluppo di tumori</b>			
<b>12.1</b> I tessuti sono organizzati per ridurre al minimo il progressivo accumulo di mutazioni	531		
<b>12.2</b> Le cellule staminali possono o meno essere bersaglio dei fenomeni di mutagenesi che causano il cancro	532		
<b>QUADRO 12.1</b> L'arresto della differenziazione è un fenomeno comune nello sviluppo delle neoplasie emopoietiche	537		
<b>QUADRO 12.2</b> I progenitori cellulari come bersaglio di mutazioni	538		
<b>12.3</b> L'apoptosi, le pompe di estrusione di farmaci e i meccanismi di replicazione del DNA permettono ai tessuti di ridurre al minimo l'accumulo di cellule staminali mutanti	538		
<b>CAPITOLO 13</b>			
<b>Dal monologo al dialogo: le interazioni eterotipiche e la biologia dell'angiogenesi</b>			
<b>13.1</b> I tessuti epiteliali normali e neoplastici sono formati da tipi cellulari interdipendenti	607		
<b>13.2</b> Le cellule che formano linee cellulari tumorali crescono in assenza di interazioni eterotipiche e non seguono il comportamento delle cellule presenti nei tumori umani	613		
<b>QUADRO 13.1</b> Le linee tumorali esistenti non soddisfano completamente i tentativi di sviluppo delle terapie antitumorali	616		



<b>13.3</b>	I tumori assomigliano a ferite che non si rimarginano	617	<b>QUADRO 14.3</b>	Snail spicca tra i fattori trascrizionali coinvolti nell'EMT	711
<b>QUADRO 13.2</b>	La chirurgia del carcinoma mammario può stimolare la crescita tumorale	626	<b>14.9</b>	Le proteasi extracellulari svolgono ruoli fondamentali nell'invasività	715
<b>13.4</b>	Alcuni esperimenti dimostrano direttamente che le cellule stromali danno un contributo attivo alla tumorigenesi	628	<b>14.10</b>	Le piccole GTPasi di tipo Ras controllano processi cellulari come l'adesione, la forma e la motilità delle cellule	720
<b>13.5</b>	I macrofagi e le cellule mieloidi svolgono un ruolo importante nell'attivazione dello stroma tumorale	632	<b>14.11</b>	Le cellule metastatizzanti possono usare i vasi linfatici per disseminarsi a partire dal tumore primitivo	728
<b>13.6</b>	Le cellule endoteliali e i vasi sanguigni da esse formati garantiscono ai tumori un accesso adeguato alla circolazione	635	<b>QUADRO 14.4</b>	I linfonodi sono sentinelle che forniscono importanti informazioni prognostiche	730
<b>QUADRO 13.3</b>	Le cellule endoteliali sono in grado di formare anche dotti linfatici	639	<b>14.12</b>	Un'ampia gamma di fattori condiziona la sede in cui le cellule tumorali disseminate formano metastasi	730
<b>13.7</b>	L'innesco dello <i>switch</i> angiogenico è fondamentale per l'espansione tumorale	643	<b>QUADRO 14.5</b>	Le metastasi controlaterali sono relativamente rare	732
<b>QUADRO 13.4</b>	I mastociti che derivano dal midollo osseo possono svolgere un ruolo centrale nello <i>switch</i> angiogenico	645	<b>14.13</b>	Le metastasi ossee presuppongono il sovrvertimento di osteoblasti e osteoclasti	734
<b>13.8</b>	Lo <i>switch</i> angiogenico avvia un processo molto complesso	647	<b>QUADRO 14.6</b>	Alcune cellule tumorali abbandonano le loro sedi molto presto	735
<b>13.9</b>	L'angiogenesi è normalmente soppressa da inibitori fisiologici	651	<b>QUADRO 14.7</b>	TGF- $\beta$ e PTHrP svolgono un ruolo chiave nel circolo vizioso delle metastasi osteolitiche da cancro mammario	739
<b>13.10</b>	Le terapie antiangiogeniche possono essere utilizzate per trattare i tumori	654	<b>14.14</b>	I geni soppressori di metastasi contribuiscono a regolare il fenotipo metastatico	741
<b>QUADRO 13.5</b>	I tumori riescono a eludere persino le migliori terapie antiangiogeniche	656	<b>14.15</b>	Le micrometastasi occulte mettono a rischio la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti oncologici	743
<b>13.11</b>	Sinossi e prospettive	662	<b>QUADRO 14.8</b>	Tutte le micrometastasi sono davvero dormienti?	745
<b>CONCETTI CHIAVE</b>		666	<b>14.16</b>	Sinossi e prospettive	745
<b>DOMANDE APERTE</b>		667	<b>CONCETTI CHIAVE</b>		752
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>		667	<b>DOMANDE APERTE</b>		753
			<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>		754
<b>CAPITOLO 14</b>					
<b>Traslocare: invasione e metastasi</b> 669					
<b>14.1</b>	Il viaggio delle cellule tumorali da un tumore primario a una sede di potenziale metastasi dipende da una serie di complesse tappe biologiche	671	<b>CAPITOLO 15</b>		
<b>QUADRO 14.1</b>	Le cellule tumorali sono maghi della fuga piuttosto maldestri	680	<b>Servizio d'ordine: immunologia dei tumori e immunoterapia</b> 757		
<b>14.2</b>	La colonizzazione rappresenta la tappa più complessa e impegnativa della cascata invasione-metastasi	680	<b>15.1</b>	Il sistema immunitario ha la funzione di distruggere gli agenti estranei e le cellule alterate dell'organismo	758
<b>QUADRO 14.2</b>	Analisi genetiche suggeriscono che l'evoluzione della capacità metastatica possa verificarsi al di fuori del tumore primitivo	682	<b>15.2</b>	La risposta immunitaria acquisita porta alla produzione di anticorpi	760
<b>14.3</b>	La transizione epitelio-mesenchimale e la conseguente perdita dell'espressione di E-caderina consentono alle cellule dei carcinomi di diventare invasive	685	<b>15.3</b>	Una risposta immunitaria acquisita diversa porta alla formazione di cellule citotossiche	765
<b>14.4</b>	La transizione epitelio-mesenchimale è spesso indotta da segnali contestuali	691	<b>15.4</b>	La risposta immunitaria innata non richiede una precedente sensibilizzazione	770
<b>14.5</b>	Le cellule stromali contribuiscono all'induzione dell'invasività	700	<b>15.5</b>	La necessità di distinguere ciò che è <i>self</i> da ciò che è non- <i>self</i> si traduce nella tolleranza immunologica	771
<b>14.6</b>	Il programma di EMT è regolato da fattori di trascrizione che orchestrano tappe fondamentali dell'embriogenesi	704	<b>15.6</b>	I linfociti T regolatori sono capaci di sopprimere le principali componenti della risposta immunitaria acquisita	772
<b>14.7</b>	I fattori di trascrizione che inducono EMT consentono anche l'entrata delle cellule in uno stato di staminalità	707	<b>15.7</b>	La teoria dell'immunosorveglianza e le sue alterne vicende	772
<b>14.8</b>	I TF che inducono EMT contribuiscono a guidare la progressione maligna	710	<b>QUADRO 15.1</b>	Perché le molecole MHC hanno un grado così elevato di polimorfismo?	774
			<b>15.8</b>	L'utilizzo di topi geneticamente modificati rivitalizza la teoria dell'immunosorveglianza	777
			<b>15.9</b>	Il sistema immunitario umano svolge un ruolo centrale nella protezione dai diversi tipi di tumore	780

<b>15.10</b> Sottili differenze tra tessuti normali e neoplastici possono permettere al sistema immunitario di distinguerli	788	<b>16.3</b> Differenziazione, apoptosi e <i>checkpoint</i> del ciclo cellulare possono essere usati per uccidere le cellule tumorali	851
<b>15.11</b> Gli antigeni tumorali di trapianto provocano spesso potenti risposte immunitarie	792	<b>16.4</b> Secondo considerazioni funzionali solo un sottogruppo di proteine alterate nelle cellule tumorali è un bersaglio interessante per lo sviluppo di farmaci	854
<b>QUADRO 15.2</b> L'instabilità dei microsattelliti sembra portare spesso allo sviluppo di tumori maggiormente immunogenici	794	<b>QUADRO 16.3</b> Le cellule HeLa rappresentano l'esempio più drammatico dell'importanza delle lesioni genetiche iniziatrici	857
<b>15.12</b> Anche gli antigeni di trapianto tumore-associati possono evocare un'immunità antitumorale	795	<b>16.5</b> La biochimica delle proteine determina anche se esse possano essere un obiettivo interessante per interventi terapeutici	857
<b>15.13</b> Le cellule tumorali possono eludere il controllo del sistema immunitario sopprimendo l'espressione degli antigeni di superficie	797	<b>16.6</b> I chimici farmaceutici possono generare ed esplorare le proprietà biochimiche di un'ampia gamma di potenziali farmaci	861
<b>QUADRO 15.3</b> L'elusione del controllo del sistema immunitario può offrire alle cellule tumorali una protezione solo temporanea dall'attacco immunologico	799	<b>16.7</b> I farmaci candidati devono essere testati su modelli di cellule come iniziale metro della loro potenziale utilità in organismi viventi	864
<b>15.14</b> Le cellule tumorali si proteggono dalla distruzione da parte di cellule NK e macrofagi	802	<b>16.8</b> Gli studi dell'azione di un farmaco in animali da laboratorio sono una parte essenziale del test preclinico	866
<b>15.15</b> Le cellule tumorali sferrano un contrattacco nei confronti delle cellule immunocompetenti	806	<b>16.9</b> I candidati farmaci promettenti vengono sottoposti a rigorosi test clinici durante <i>trial</i> di fase I nell'uomo	869
<b>15.16</b> Le cellule tumorali divengono intrinsecamente resistenti a diversi meccanismi di uccisione utilizzati dal sistema immunitario	810	<b>16.10</b> I <i>trial</i> di fase II e III forniscono indicazioni credibili di efficacia clinica	871
<b>15.17</b> Le cellule tumorali reclutano linfociti T regolatori per respingere gli attacchi di altri linfociti	812	<b>16.11</b> I tumori spesso sviluppano resistenza a una terapia inizialmente efficace	873
<b>QUADRO 15.4</b> La citotossicità complemento-dipendente può rappresentare la chiave per il successo delle terapie antitumorali con anticorpi monoclonali?	813	<b>16.12</b> Il Gleevec ha aperto la strada per lo sviluppo di molti altri composti diretti verso bersagli molecolari precisi	875
<b>15.18</b> L'immunizzazione passiva con anticorpi monoclonali può essere utilizzata per uccidere le cellule di cancro mammario	815	<b>QUADRO 16.4</b> Le cellule staminali tumorali complicano enormemente la valutazione delle terapie antitumorali	885
<b>QUADRO 15.5</b> Herceptin è solo il primo di una lunga serie di anticorpi antirecettore di largo impiego clinico	819	<b>16.13</b> Gli antagonisti del recettore di EGF possono essere utili per trattare una grande varietà di tipi di tumore	886
<b>15.19</b> L'immunizzazione passiva con anticorpi può essere usata anche per trattare tumori dei linfociti B	820	<b>QUADRO 16.5</b> La dipendenza da oncogeni potrebbe spiegare in che modo Iressa e Tarceva sono in grado di uccidere gli NSCLC	890
<b>QUADRO 15.6</b> Fattori genetici e non genetici condizionano fortemente l'efficacia del trattamento con Rituxan	821	<b>16.14</b> Gli inibitori del proteasoma offrono un inaspettato vantaggio terapeutico	892
<b>15.20</b> Il trasferimento di cellule immunocompetenti estranee può portare alla cura di certe neoplasie emopoietiche	822	<b>16.15</b> Un agente teratogeno individuato nelle pecore può essere utile come potentissimo farmaco anticancro	898
<b>15.21</b> Il sistema immunitario dei pazienti può essere mobilitato per attaccare il tumore	823	<b>16.16</b> mTOR, un regolatore centrale della fisiologia cellulare, rappresenta un bersaglio interessante per la terapia antitumorale	904
<b>QUADRO 15.7</b> I batteri possono essere utilizzati per trattare il cancro della vescica	824	<b>16.17</b> Le scoperte su B-Raf hanno portato novità nella lotta ai melanomi	908
<b>15.22</b> Sinossi e prospettive	829	<b>16.18</b> Sinossi e prospettive: le sfide e le opportunità che ci aspettano	910
<b>CONCETTI CHIAVE</b>	832	<b>QUADRO 16.6</b> Disincentivi legali e finanziari riducono la probabilità che i farmaci siano testati in combinazione	916
<b>DOMANDE APERTE</b>	833	<b>CONCETTI CHIAVE</b>	919
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	834	<b>DOMANDE APERTE</b>	919
		<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	920
<b>CAPITOLO 16</b>		<b>ABBREVIAZIONI</b>	922
<b>Il trattamento razionale del cancro</b>		<b>GLOSSARIO</b>	935
<b>QUADRO 16.1</b> Quanto sono comuni i tumori che richiedono un intervento clinico?	838	<b>INDICE ANALITICO</b>	962
<b>16.1</b> Lo sviluppo e l'uso clinico di terapie efficaci dipenderanno da una diagnosi accurata della malattia	839		
<b>QUADRO 16.2</b> Profili di espressione genica e origine dei tumori	843		
<b>16.2</b> La chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia sono i pilastri su cui si basano le attuali terapie antitumorali	844		