



# UNIVERSITÀ DI PISA

## PATOLOGIA GENERALE E IMMUNOLOGIA

ALFONSO POMPELLA

Academic year	2019/20
Course	MEDICINA E CHIRURGIA
Code	360FF
Credits	10

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
IMMUNOLOGIA	MED/04	LEZIONI	36	VALENTINA MANGANO
PATOLOGIA GENERALE	MED/04	LEZIONI	87	VALENTINA MANGANO MICHELA NOVELLI ALFONSO POMPELLA

### Obiettivi di apprendimento

#### Conoscenze

##### Corso Integrato di Patologia Generale e Immunologia

##### CORE CURRICULUM

##### Eziologia generale

- Fattori genetici nello sviluppo delle malattie.
- Malformazioni congenite: embriopatie, fetopatie.
- Agenti patogeni di natura fisica: radiazioni, temperatura, elettricità, pressione.
- Agenti patogeni di natura biologica: esotossine ed endotossine.
- Agenti patogeni di natura chimica.
- Biotrasformazione, detossificazione e bioattivazione degli xenobiotici.
- Patologia ambientale: origine ed azione patogena dei principali agenti inquinanti.

##### Immunologia

- Caratteristiche generali del sistema immunitario.
- L'immunità naturale.
- Il sistema del complemento
- Le immunoglobuline e la reazione antigene anticorpo.
- Riarrangiamento ed espressione dei geni del recettore per l'antigene.
- Ontogenesi dei linfociti B.
- Il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC).
- Il recettore dei linfociti T (TCR) ed ontogenesi dei linfociti T.
- Processazione e presentazione dell'antigene.
- Le citochine ed i loro recettori.
- Attivazione dei linfociti B e produzione di anticorpi
- Risposta immunitaria umorale.
- Risposta immunitaria cellulo-mediata.

##### Patologia generale

- Meccanismi del danno cellulare.
- Meccanismi all'origine dello stress ossidativo ed effetti patologici dei radicali liberi.
- Morte cellulare: necrosi, apoptosi, necroptosi ed altre modalità.
- Caratteristiche isto- e citologiche del danno cellulare.
- Fenomeni vascolari dell'infiammazione acuta.
- Cellule e mediatori chimici dell'infiammazione acuta.
- Adesione, chemiotassi e fagocitosi.
- Meccanismi di formazione delle diverse tipologie di essudati.
- Riparazione delle ferite e formazione delle cicatrici.
- Cause di cronicizzazione dei processi infiammatori.
- Infiammazioni croniche aspecifiche e granulomatose.
- Caratteristiche istopatologiche dei processi infiammatori.



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## OBIETTIVI GENERALI

Il corso fornisce allo studente conoscenze di base per la comprensione delle cause e dei meccanismi che sono alla base dei processi patologici e delle difese immunitarie. L'adeguata preparazione dello studente su questi aspetti costituisce il prerequisito per un corretto approccio clinico, in quanto fornisce gli aspetti generali e fondamentali dei seguenti argomenti: caratteristiche fisiche, chimiche e biologiche degli agenti patogeni, loro distribuzione nell'ambiente naturale e antropico e relative modalità di interazione con la materia vivente; alterazioni genetiche e meccanismi responsabili delle relative patologie; modificazioni molecolari, biochimiche e morfo-funzionali prodotte su cellule, tessuti ed organi; organi e cellule del sistema immunitario; fasi, meccanismi ed effetti della risposta immunitaria e sue disfunzioni; risposte omeostatiche innescate dalle lesioni; effetti locali e sistemici delle lesioni; evoluzione ed esiti di esse; meccanismi riparativi e rigenerativi, esaminati a livello molecolare, cellulare e tissutale.

Il corso si articola in lezioni frontali, attività didattiche tutoriali e seminari/esercitazioni a carattere di didattica elettriva.

### Modalità di verifica delle conoscenze

Le conoscenze verranno verificate attraverso una o più prove in itinere (facoltative) e la prova d'esame finale. Le prove in itinere hanno il solo scopo di permettere allo studente di autoverificare la propria preparazione, e consistono in una serie di 5 domande cui fornire una breve risposta scritta. La prova finale si compone di uno o più elaborati scritti (risposte a domande aperte), seguite da un colloquio orale con i docenti del Corso integrato per un totale di 3-4 domande totali.

Esame di Corso integrato: v. dettagli più oltre.

### Capacità

Un'adeguata preparazione in Patologia Generale costituisce il prerequisito per un corretto approccio alle successive discipline cliniche, in quanto fornisce gli aspetti generali e fondamentali necessari alla comprensione dei meccanismi patogenetici nell'uomo.

### Modalità di verifica delle capacità

Per l'accertamento delle capacità potranno essere svolte delle prove in itinere. Al termine del corso gli studenti accederanno all'esame di Corso integrato, nel quale - dopo la compilazione di un elaborato scritto - sarà valutata in un colloquio orale con i docenti del Corso la capacità dello studente di orientarsi tra gli argomenti svolti, e di metterli in relazione dinamica gli uni con gli altri.

### Comportamenti

Lo studente imparerà a riconoscere i vari fattori in gioco nella patogenesi umana, tanto come cause di insorgenza degli stati patologici quanto come meccanismi di difesa e progressione verso l'aggravamento (o la guarigione) degli stati patologici.

### Modalità di verifica dei comportamenti

In seguito alle occasioni di Didattica tutoriali potranno essere richieste agli studenti brevi relazioni con approfondimenti sugli argomenti trattati.

### Prerequisiti (conoscenze iniziali)

Una buona conoscenza dei fondamenti dell'anatomia umana, dell'istologia e della biochimica sono essenziali per trarre il massimo profitto dalle attività didattiche nel loro complesso. Utili anche conoscenze di base di microbiologia.

### Indicazioni metodologiche

Il corso si svolge sostanzialmente sotto forma di lezioni frontali in aula, con l'ausilio di proiezioni PowerPoint. Le diapositive proiettate saranno aggiornate di anno in anno e in genere rese disponibili sulla piattaforma eLearning.

### Programma (contenuti dell'insegnamento)

#### Introduzione

Concetti di salute, stato e processo patologico, malattia, eziologia, patogenesi, evoluzione, decorso, complicazioni, esiti. Cenni storici: R. Virchow, C. Bernard e il metodo sperimentale in medicina; I. Metchnikoff e la nascita dell'immunologia. Ambiti di studio della Patologia e Fisiopatologia generale.

### EZIOLOGIA GENERALE

#### Eziologia intrinseca: Patologia genetica

Patologie originate da anomalie morfologiche e numeriche degli autosomi e degli eterocromosomi. Mutazioni puntiformi, cromosomiche, genomiche. Modalità di trasmissione delle malattie ereditarie. Concetti di malattia molecolare e malattia da gene singolo. Errori congeniti del metabolismo (malattie genetiche da difetto enzimatico o malattie lisosomiali). Principali esempi di malattie ereditarie: gangliosidosi e cerebrosidosi, mucopolisaccaridosi, glicogenosi, emoglobinopatie, emofilia, iper-colesterolemie familiari. Basi razionali della diagnosi prenatale delle malattie ereditarie. Malattie multifattoriali ed ereditarietà poligenica. Associazioni tra malattie e fenotipi HLA.

#### Eziologia estrinseca



# UNIVERSITÀ DI PISA

Cause fisiche di malattia (traumi meccanici; alte e basse temperature; alte e basse pressioni; radiazioni eccitanti e ionizzanti, eletromagnetiche e corpuscolate; correnti elettriche). Cause chimiche di malattia (danno chimico generico e specifico; veleni; escotossine ed endotossine batteriche; tossicità acuta, cronica e cumulativa). La biotrasformazione degli xenobiotici: fasi, prodotti e attività enzimatiche coinvolte. Sintesi letale (bioattivazione): composti di I, II e III tipo, con esempi. L'alimentazione come causa di malattia (principali esempi di sindromi carenziali).

### Patologia ambientale

Natura chimico-fisica degli agenti inquinanti. Metalli pesanti (piombo, mercurio, cromo ecc.); impieghi industriali e principali effetti patologici. Gli inquinanti atmosferici (gas e vapori, piogge acide, polveri sottili; il radon). Fattori geografici e climatici. Asbestosi: diverse forme di asbesto e meccanismi dell'azione patogena. Principali inquinanti delle acque di superficie e di falda. Eutrofizzazione delle acque. Inquinanti di origine agricola (pesticidi): principali esempi. Inquinanti dell'ambiente domestico. Principali inquinanti cancerogeni negli ambienti di lavoro. Disastri ambientali: esempi tratti dalla storia nazionale ed internazionale. Diossine, furani clorurati, policloro-bifenili, ftalati ed altri *endocrine disruptor chemicals* (EDC): caratteristiche dei principali composti, origine nell'ambiente ed effetti patologici. Inquinamento da campi elettrico-magnetici: fondo ELF, fonti principali d'inquinamento, effetti patologici presunti. Agenti chimici di impiego bellico. Usi militari dell'uranio impoverito.

### MALFORMAZIONI CONGENITE

Embriopatie e fetopatie: agenti causalmente responsabili, periodi di sensibilità durante la vita intrauterina. Nomenclatura esatta dei principali quadri malformativi dello scheletro e di altri apparati.

### MECCANISMI DEL DANNO E DELLA MORTE CELLULARE

La patologia cellulare: principi e metodi di studio. Risposte adattative delle cellule agli stimoli lesivi a livello molecolare e subcellulare. Danno cellulare subletale e letale. Elementi di patologia ultra-strutturale. Degenerazioni cellulari: rigonfiamento torbido e degenerazione idropica; degenerazione vacuolare ed accumuli intracellulari; patogenesi della steatosi. Meccanismi molecolari del danno cellulare: deplezione delle riserve energetiche, flussi e compartimentazione del calcio ionico, fonti endogene ed esogene di radicali liberi. Specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS), meccanismi di formazione e reciproche interazioni. Lo stress ossidativo e le principali difese cellulari nei suoi confronti. Meccanismi della necrosi ischemica. Diversi aspetti istologici della necrosi: coagulativa, colliquativa, caseosa, gommosa, fibrinoide. Gangrene: secca, umida, gassosa. L'apoptosi: aspetti morfologici, biochimici e molecolari; elementi distintivi rispetto alla morte cellulare per necrosi. Altre modalità di morte cellulare: morte autofagica, necroptosi, morte PARP-dipendente, NETosis, ferroptosi ecc.

### DEGENERAZIONI DELLA MATRICE EXTRA-CELLULARE

Fibrosi e sclerosi; degenerazione ialina; degenerazione fibrinoide; degenerazione mucosa. L'amiloidosi. Pigmentazioni e calcificazioni patologiche.

### IMMUNOLOGIA

*Concetti di base.* Caratteristiche generali dell'immunità innata e dell'immunità adattativa. Interazione tra la risposta innata e adattativa.

*I componenti del sistema immunitario.* Cellule, tessuti e organi del sistema immunitario. Linfociti B e linfociti T. Monociti-macrofagi e granulociti. Le cellule dendritiche. Anatomia e funzioni dei tessuti linfoidi. Midollo emopoietico, timo, milza, linfonodi, sistema immunitario associato alle mucose e sistema immunitario cutaneo. La ricircolazione dei linfociti e l'homing linfocitario.

*Antigeni.* Antigeni e immunogeni: criteri di classificazione e proprietà generali. Determinanti antigenici. Apteni, adiuvanti, superantigeni e attivatori policlonali.

*La risposta immunitaria naturale.* Come l'immunità innata riconosce i patogeni. Componenti dell'immunità innata. Ruolo dell'immunità innata nell'attivazione dell'immunità adattativa. Il sistema del complemento: vie di attivazione, regolazione dell'attivazione. Funzioni del complemento. Recettori per le proteine del complemento. Cellule natural killer, (NK), linfociti T g/d e cellule NKT.

*Anticorpi.* Struttura molecolare degli anticorpi. Caratteristiche strutturali delle regioni variabili e ruolo nel legame con l'antigene. Cross-reactività. Caratteristiche strutturali delle regioni costanti. Recettori Fc. Antisieri e anticorpi monoclonali. Le interazioni antigene-anticorpo in vivo e in vitro: tipologia dei legami, concetti di affinità, avidità e titolo anticorpale. Metodologie immunologiche di laboratorio: le reazioni di precipitazione e di agglutinazione; saggio radioimmunologico (RIA) e immunoenzimatico (ELISA), "immunoblotting". Immunoistochimica e immuno-fluorescenza. *Il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC & HLA).* Geni e prodotti MHC: struttura e funzione delle molecole di classe I e di classe II; caratteristiche dell'interazione peptide-MHC e basi strutturali del legame dei peptidi alle molecole MHC. Espressione delle molecole MHC. Organizzazione genomica delle molecole MHC. Fisiologia dell'MHC.

*Processazione e presentazione dell'antigene.* Generazione e caratteristiche dei ligandi dei linfociti T. Cellule che presentano l'antigene.

Biologia della presentazione dell'antigene: processazione degli antigeni esogeni ed endogeni. La cross-presentazione. Significato fisiologico della presentazione dell'antigene in associazione all'MHC. Altri metodi di presentazione dell'antigene. Maturazione dei linfociti, riarrangiamento ed espressione dei geni del recettore per l'antigene nei linfociti B e T. Ricombinazione V(D)J. Diversificazione dei linfociti T e B. Stadi dello sviluppo dei linfociti B. Stadi dello sviluppo dei linfociti T.

*Recettore per l'antigene dei linfociti T (TCR).* Struttura del complesso recettoriale dei linfociti T; CD3 e proteine z. Corecettori CD4 e CD8. Interazione antigene-TCR.

*Attivazione dei linfociti T.* Attivazione dei linfociti T CD4+. Attivazione dei linfociti T CD8+. Ruolo dei corecettori CD4 e CD8 nell'attivazione dei linfociti T. Ruolo delle molecole costimolatrici nell'attivazione dei linfociti T. Trasduzione del segnale da parte del complesso recettoriale del linfocita T. Attenuazione della risposta T. Differenziamento delle cellule Th (Th1, Th2 e Th17). Differenziamento delle cellule T citotossiche. Le cellule T di memoria. Attivazione e funzioni effettive delle cellule T di memoria.

*Meccanismi effettori dell'immunità cellulo-mediate.* Tipi di reazioni immunitarie cellulo-mediate. Funzioni effettive dei linfociti T CD4+. Funzioni effettive dei linfociti T citotossici CD8+ (CTL). Citotossicità mediata dai CTL. Riconoscimento dell'antigene e attivazione dei CTL. Meccanismi di distruzione di una cellula bersaglio. Attivazione di macrofagi e leucociti da parte dei linfociti T.

*Attivazione dei linfociti B e produzione di anticorpi.* Struttura del recettore per l'antigene del linfocita B. Riconoscimento dell'antigene.

Attivazione dei linfociti B da parte di immunogeni T-dipendenti. Trasduzione del segnale da parte del recettore del linfocita B. Interazioni cellulari durante l'attivazione delle cellule B. Processi del centro germinativo (mutazioni somatiche, maturazione dell'affinità e scambio di classe) e ruolo delle cellule dendritiche follicolari (FDC) e dei linfociti T follicolari. Differenziamento dei linfociti B in plasmacellule. Differenziamento delle cellule B in cellule di memoria. La risposta primaria e secondaria. Risposte anticorpali ad antigeni T indipendenti. Regolazione delle risposte immunitarie umorali.



# UNIVERSITÀ DI PISA

**Meccanismi effettori dell'immunità umorale.** Funzioni effettive degli anticorpi: neutralizzazione, opsonizzazione, attivazione classica del complemento. Reazione di citotossicità mediata da anticorpi (ADCC). Gli isotipi di immunoglobuline e correlazione con le funzioni effettive. Immunità neonatale.

**Citochine.** Caratteristiche generali delle citochine. Citochine che regolano l'immunità innata. Citochine che regolano l'immunità adattativa. Recettori delle citochine e trasduzione del segnale.

## IMMUNOPATOLOGIA

**Tolleranza immunologica.** Il mantenimento della tolleranza al self: caratteristiche generali e meccanismi della tolleranza immunologica.

Tolleranza centrale dei linfociti T. Tolleranza periferica dei linfociti T. Le cellule T regolatorie. Tolleranza centrale dei linfociti B. Tolleranza periferica dei linfociti B. Tolleranza verso gli antigeni proteici non self.

**Autoimmunità.** La rottura della tolleranza al self: meccanismi patogenetici delle malattie autoimmuni. Le basi genetiche dell'autoimmunità. I fattori ambientali nello sviluppo di autoimmunità: ruolo dell'infiammazione, delle infezioni, di farmaci e agenti chimici. I fattori ormonali. Malattie autoimmuni sistemiche o organo specifiche. Malattie autoimmuni associate al sistema immunitario umorale e malattie autoimmuni medicate da linfociti T.

**Immunologia dei trapianti.** Risposta immunitaria al trapianto allogenico. Riconoscimento diretto e indiretto degli alloantigeni. Attivazione dei linfociti alloreattivi. Meccanismi effettori del rigetto dell'allotripianto: rigetto iperacuto, rigetto acuto, rigetto cronico e vascolopatia del trapianto. Trasfusione di sangue e antigeni dei gruppi sanguigni AB0 ed Rh. Trapianto di midollo osseo e malattia da reazione del trapianto verso l'ospite (graft-versus-host disease, GVHD).

**Immunità verso i tumori.** Caratteristiche generali dell'immunità verso i tumori: cenni storici sull'immunologia dei tumori. Identificazione e classificazione degli antigeni tumorali. Risposte immunitarie ai tumori: ruolo dell'immunità innata e dell'immunità adattativa. Teoria della sorveglianza immunologica. Ruolo del sistema immunitario nella progressione tumorale: infiammazione cronica e "bilancia macrofagica". Elusione delle risposte immunitarie da parte dei tumori. Cenni di immunoterapia dei tumori.

**Ipersensibilità.** Classificazione e meccanismi molecolari delle reazioni di ipersensibilità: malattie causate da anticorpi, malattie da immunocomplessi, malattie causate da linfociti T.

Ipersensibilità immediata, o di tipo I. Natura degli allergeni. Meccanismi coinvolti nella ipersensibilità di I tipo: attivazione dei linfociti Th2, dei linfociti B e produzione di IgE. Ruolo di mastociti, basofili ed eosinofili nell'ipersensibilità immediata: effetti biologici dei mediatori da essi rilasciati. Reazioni immediate e di fase tardiva. Fattori che predispongono allo sviluppo delle allergie: fattori genetici, ambientali ed eventi scatenanti. Patologie a base allergica nell'uomo. Cenni di immunoterapia delle malattie allergiche.

Ipersensibilità di tipo II. Meccanismi cellulari di danni provocati da anticorpi. Malattie causate da anticorpi contro antigeni espressi da cellule e tessuti: reazioni alle trasfusioni, anemia emolitica del neonato, anemia da farmaci, S. di Goodpasture.

Ipersensibilità di tipo III. Malattie causate da immunocomplessi: meccanismi alla base dell'ipersensibilità di III tipo. Reazione di Arthus, malattia da siero. Principali patologie in cui si realizzano reazioni di questo tipo.

Ipersensibilità di tipo IV. Fase di sensibilizzazione. Attivazione dei macrofagi. Danno tessutale causato da linfociti Th1. Citochine proinflammatorie. Ipersensibilità ritardata e ipersensibilità da contatto; malattie causate da linfociti T citotossici.

**Le malattie da Immunodeficienza.** Immuno-defezioni congenite o primarie. Deficit dell'immunità innata: deficit dell'attività microbicida dei fagociti (malattia granulomatosa cronica, LAD). Deficit dell'immunità adattativa. Immunodeficienze combinate gravi (SCID), sindrome di DiGeorge. Deficit anticorpali: difetti di maturazione e attivazione dei linfociti B (agammaglobulinemia di Bruton, deficit selettivo di isotipi immunoglobulinici, sindrome iper-IgM). Deficit di attivazione e funzionalità dei linfociti T: deficit dell'espressione degli MHC (sindrome del linfocita nudo); deficit della trasduzione del segnale nei linfociti T; sindrome linfoproliferativa legata a X, deficit dell'attivazione dei CTL e delle cellule NK. Difetti dei componenti del complemento e delle proteine regolatorie.

## PROCESSI INFAMMATORI

I segni cardinali. Aspetti vascolari ed emodinamici: modificazioni del calibro e della permeabilità vasale, attivazione delle cellule endoteliali. Basi molecolari della marginazione, adesione e diapedesi leucocitaria. Principali classi di molecole di adesione. Chemiotassi, chemochine ed altri fattori chemiotattici. Il processo di essudazione e la sua patogenesi. Tipologie degli essudati (sieroso, fibrinoso, mucoso, emorragico, fibrinoide). Formazione ed evoluzione degli ascessi. Fagociti, fagocitosi ed opsonizzazione: ruolo delle ROS e RNS. Mediatori del processo infiammatorio: ad origine cellulare, ad origine plasmatica. Effetti sistemici dell'infiammazione e proteine di fase acuta. Fattori di cronicizzazione dei processi infiammatori. Infiammazioni croniche specifiche ed aspecifiche: quadri istopatologici. Infiammazioni croniche granulomatose: esempi più comuni. Malattia granulomatosa cronica ed altri deficit della funzione leucocitaria. Evoluzioni tardive dei processi infiammatori.

**Processi riparativi e di guarigione.** Interazioni cellula-matrice extracellulare. Fasi del processo di riparazione dei tessuti danneggiati: angiogenesi, proliferazione dei fibroblasti, deposizione di matrice, rimodellamento. Guarigione delle ferite, per prima e per seconda intenzione. Fattori locali e generali capaci di influire sulla guarigione delle ferite. Aspetti patologici della guarigione delle ferite. Rigenerazione: degli epitelii di rivestimento, dell'endotelio, del tessuto osseo, del muscolo, del tessuto nervoso. La cirrosi del fegato.

## Bibliografia e materiale didattico

Testo consigliato: AA.VV., Patologia Generale - Vol. I, Edizioni Idelson-Gnocchi, 2018.

Sono a disposizione dello Studente documenti di approfondimento sui siti eLearning dei singoli Docenti del Corso.

## Indicazioni per non frequentanti

Il programma d'esame e le modalità di svolgimento dello stesso sono uguali per tutti gli studenti, frequentanti o meno.

## Modalità d'esame

L'esame di Corso integrato prevede la compilazione di un elaborato scritto, subito dopo l'appello dei presenti, consistente in 5-7 domande aperte di Patologia generale. Completato lo scritto gli Studenti vengono esaminati oralmente da 3 diversi Docenti le cui valutazioni singole verranno in ultimo sintetizzate in un voto unico finale. In dipendenza dal numero di iscritti l'appello potrà protrarsi anche per diversi giorni.



# UNIVERSITÀ DI PISA

[Note](#)

## **RICEVIMENTO STUDENTI**

I docenti ricevono su appuntamento, da stabilirsi via e-mail o per telefono.

*Ultimo aggiornamento 02/04/2020 18:47*