



# UNIVERSITÀ DI PISA

## PATOLOGIA GENERALE E IMMUNOLOGIA

**MICHELA SAVIOZZI**

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

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
IMMUNOLOGIA	MED/04	LEZIONI	36	MICHELA SAVIOZZI
PATOLOGIA GENERALE	MED/04	LEZIONI	87	GABRIELLA CAVALLINI VANNA FIERABRACCI MICHELA SAVIOZZI

### 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

---

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 e relative modalità di interazione con la materia vivente; alterazioni genetiche e meccanismi responsabili delle relative patologie; modificazioni morfo-funzionali prodotte su cellule, tessuti ed organi; organi e cellule del sistema immunitario; fasi, meccanismi ed effetti della risposta immunitaria; 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 tessutale.

## Modalità di verifica delle conoscenze

Le conoscenze verranno verificate attraverso la prova d'esame.

Ai fini dell'attribuzione del voto finale, espresso in trentesimi, la commissione valuterà i seguenti aspetti:

- capacità dello studente di stabilire connessioni tra gli argomenti trattati in capitoli diversi del programma
- autonomia nell'individuazione degli errori e della loro correzione
- capacità di utilizzare in modo autonomo la propria conoscenza e comprensione dei contenuti dell'insegnamento per affrontare una discussione approfondita su aspetti critici relativi agli argomenti trattati
- saper esporre le proprie conclusioni in modo chiaro e logico.

## Indicazioni metodologiche

Lezioni frontali con ausilio di slides fornite, a discrezione del docente, ad un rappresentante degli studenti alla fine della lezione.

Interazione studente-docente: ricevimento su appuntamento tramite posta elettronica.

## Programma (contenuti dell'insegnamento)

### Eziologia generale

- Mutazioni e malattie ereditarie.
- Malattie congenite non ereditarie: embriopatie, fetopatie.
- Agenti patogeni di natura fisica: temperatura, elettricità, pressione.
- Carenze nutrizionali come causa di malattia.
- 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-mediatata.
- Tolleranza immunologica e autoimmunità
- Malattie da ipersensibilità
- Immunologia dei trapianti
- Immunità e tumori
- Immunodeficienze congenite e acquisite

### Patologia generale

- Meccanismi del danno cellulare.
- Effetti patologici dei radicali liberi: stress ossidativo.
- Morte cellulare: necrosi, apoptosis, 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.



# UNIVERSITÀ DI PISA

- Tipologie degli essudati.
- Riparazione delle ferite e formazione delle cicatrici.
- Cause di cronicizzazione dei processi infiammatori.
- Infiammazioni croniche aspecifiche e granulomatose.
- Caratteristiche istopatologiche dei processi infiammatori.
- 

## PROGRAMMA DETTAGLIATO DEL CORSO INTEGRATO DI PATHOLOGIA GENERALE I

### 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, ipercolesterolemie familiari. Basi razionali della diagnosi prenatale delle malattie ereditarie. Malattie multifattoriali ed ereditarietà polygenica. Associazioni tra malattie e fenotipi HLA.

#### *Eziologia estrinseca*

Cause fisiche di malattia (traumi meccanici; alte e basse temperature; alte e basse pressioni; radiazioni eccitanti e ionizzanti, elettromagnetiche e corpuscolate; correnti elettriche). Cause chimiche (danno chimico generico e specifico; veleni; esotossine ed endotossine batteriche, aflatoxine; tossicità acuta, cronica e cumulativa). La biotrasformazione degli xenobiotici: fasi, prodotti e attività enzimatiche coinvolte. La Sintesi letale (bioattivazione): composti di I, II e III tipo. 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. Asbesto. Principali inquinanti delle acque di superficie e di falda. Eutrofizzazione delle acque. Inquinanti di origine agricola: principali esempi. Inquinanti degli ambienti chiusi. Principali tossici e cancerogeni professionali. "Endocrine Disruptor Chemicals" (EDC): caratteristiche dei principali composti, origine nell'ambiente ed effetti patologici.

### MALFORMAZIONI CONGENITE

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

### MECCANISMI DEL DANNO E DELLA MORTE CELLULARE

Risposte adattative delle cellule agli stimoli lesivi a livello molecolare e subcellulare. Danno cellulare subletale e letale. Elementi di patologia ultrastrutturale. Degenerazioni cellulari: rigonfiamenti torbido e degenerazione idropica; degenerazione vacuolare; accumuli intracellulari; 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). 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.

### DEGENERAZIONI DELLA MATRICE EXTRACELLULARE

Fibrosi e sclerosi; degenerazione iatrina; 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.

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

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. Atpeni, adiuvanti, superantigeni e attivatori polyclonali.

#### *La risposta immunitaria naturale*

Come l'immunità innata riconosce i patogeni ed il self danneggiato. Recettori e cellule 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 linfoidi innate, linfociti T gamma/delta 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. Cenni su tecniche immunologiche di laboratorio che si basano sull'utilizzo di anticorpi: le reazioni di precipitazione e di agglutinazione; saggio radioimmunologico (RIA) e immunoenzimatico (ELISA), "immunoblotting".

Citometria a flusso. 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*



# UNIVERSITÀ DI PISA

Generazione e caratteristiche dei ligandi dei linfociti T. Cellule che presentano l'antigene. Biologia della processazione 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 zeta. Corecettori CD4 e CD8. Interazione antigene-TCR.

## *Recettore per l'antigene dei linfociti B (BCR): struttura*

## *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. 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-mediativa*

Tipi di reazioni immunitarie cellulo-mediate. Funzioni effettive dei linfociti T CD4+. Funzioni effettive dei linfociti T citotossici CD8+ (CTL).

Riconoscimento dell'antigene e attivazione dei CTL. Citotossicità mediata dai 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 dei linfociti B. Riconoscimento dell'antigene. Attivazione dei linfociti B da parte di immunogeni T-dipendenti. Interazioni cellulari durante l'attivazione delle cellule B. Ruolo delle molecole costimolatorie. Processi del centro germinativo (mutazioni somatiche, maturazione dell'affinità e scambio di classe) e ruolo delle cellule dendritiche follicolari (FDC) e dei linfociti T helper 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.

## *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

## *Tolleranza immunologica*

Il mantenimento della tolleranza al self: caratteristiche generali e meccanismi della tolleranza immunologica. Tolleranza centrale e periferica dei linfociti T. Le cellule T regolatorie. Tolleranza centrale e 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 effettivi 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.

Ipersensibilità di tipo III. Malattie causate da immunocompleSSI: meccanismi alla base dell'ipersensibilità di III tipo ed esempi di reazioni. Reazioni localizzate (reazione di Arthus) e



# UNIVERSITÀ DI PISA

sistemiche (malattia da siero).

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

*Le malattie da Immunodeficienza.*

Immuno-deficienze 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 selettivi 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.

Immunodeficienze acquisite o secondarie. Cause e meccanismi patogenetici. Virus dell'immuno-deficienza umana (HIV) e sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

## 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). 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. Le proteine di fase acuta. Infiammazioni croniche specifiche ed aspecifiche. Infiammazioni croniche granulomatose: esempi più comuni.

*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.

## Bibliografia e materiale didattico

### Testi consigliati

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: "Le basi patologiche delle malattie", Piccin.

Pontieri G: "Patologia e fisiopatologia generale", Piccin.

Pompella A: "L'ambiente e la salute", Ed. ETS Pisa.

Abbas, Lichtman, Pillai: "Immunologia cellulare e molecolare", 9.a Edizione, Edra Masson, 2018.

Kenneth Murphy: "Immunobiologia di Janeway", 9.a edizione. Piccin, 2019

### Testi di consultazione

Moncharmont B (a cura di): "Patologia generale", Idelson-Gnocchi, Napoli.

Mange EJ, Mange AP: "Basic human genetics", Sinauer Associates Inc.

Majno G, Ioris I. "Cellule, tessuti e malattia". CEA, Milano.

LaDou J. "Occupational and environmental medicine", Appleton & Lange.

Abbas, Lichtman: "Le basi dell'immunologia", Piccin 2017.

Tak WM, Saunders M: "Fondamenti di immunologia", Zanichelli 2013.

## Modalità d'esame

Al termine del corso c'è un esame finale orale riguardante gli argomenti svolti.

## Note

### RICEVIMENTO STUDENTI

I docenti ricevono su appuntamento preso via e-mail o per telefono.