



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## PATOLOGIA GENERALE E IMMUNOLOGIA

### ALFONSO POMPELLA

Anno accademico	2020/21
CdS	MEDICINA E CHIRURGIA
Codice	360FF
CFU	10

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
IMMUNOLOGIA	MED/04	LEZIONI	37.50	VALENTINA MANGANO
PATOLOGIA GENERALE	MED/04	LEZIONI	87.50	MICHELA NOVELLI ALFONSO POMPELLA

#### Obiettivi di apprendimento

#### Conoscenze

#### Corso Integrato di Patologia Generale e Immunologia

#### CORE CURRICULUM

#### Eziologia generale

- 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 di morte programmata.
- 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.

#### Oncologia generale e sperimentale

- Disturbi della crescita cellulare (I): ipertrofia, iperplasia, atrofia.
- Disturbi della crescita cellulare (II): metaplasia, displasia, anaplasia.
- Fattori genetici, chimici e fisici nell'eziologia dei tumori.



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

- Meccanismi dell'oncogenesi virale.
- Modelli sperimentali di cancerogenesi.
- Lesioni preneoplastiche.
- Geni della riparazione del DNA, oncogeni e geni oncosoppressori.
- Fattori epigenetici e ruolo dei miRNA.
- Tumori ereditari e geni responsabili.
- Geni che regolano i processi apoptotici.
- Caratteristiche della crescita tumorale benigna e maligna.
- Meccanismi dell'angiogenesi tumorale.
- Aberrazioni cromosomiche nelle cellule neoplastiche.
- Metastasi tumorali: basi molecolari e vie di diffusione.
- Caratteristiche istopatologiche delle lesioni neoplastiche.

### **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; organi e cellule del sistema immunitario; fasi, meccanismi ed effetti della risposta immunitaria e sue disfunzioni; risposte omeostatiche innescate dalle lesioni: i processi infiammatori; effetti locali e sistemici delle lesioni; evoluzione ed esiti di esse; meccanismi riparativi e rigenerativi, esaminati a livello molecolare, cellulare e tissutale; alterazioni della crescita cellulare e modalità della crescita neoplastica; cause delle neoplasie; cancerogenesi chimica sperimentale; oncogeni, geni oncosoppressori e geni della riparazione del DNA; tumori ereditari; progressione tumorale, fenotipo metastatico e nicchie pre-metastatiche.

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

### *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 ed Immunologia 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 tutoriale 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



## UNIVERSITÀ DI PISA

Fisiopatologia generale.

### EZIOLOGIA GENERALE

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 di malattia (danno chimico generico e specifico; veleni; esotossine 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 gas 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 elettro-magnetici: fondo ELF, fonti principali d'inquinamento, effetti patologici presunti. Agenti chimici di impiego bellico. Usi militari dell'uranio impoverito.

### 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, NETosi, ferroptosi, piroptosi.

### 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 linfoidei. 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 gamma/delta e cellule NKT.

*Anticorpi.* Struttura molecolare degli anticorpi. Caratteristiche strutturali delle regioni variabili e ruolo nel legame con l'antigene. Cross-reattività. 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 pro cessazione 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 effettrici delle cellule T di memoria.

*Meccanismi effettori dell'immunità cellulo-mediata.* Tipi di reazioni immunitarie cellulo-mediate. Funzioni effettrici dei linfociti T CD4+. Funzioni effettrici 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.

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

### PROCESSI INFIAMMATORI

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).



## UNIVERSITÀ DI PISA

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 granulomatoze: 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.

### **ONCOLOGIA GENERALE E SPERIMENTALE**

Ciclo cellulare e fattori della sua regolazione. Eventi molecolari nella crescita cellulare. Atrofie, ipertrofie, iperplasie: meccanismi patogenetici. Definizione di ipoplasia, aplasia, involuzione, atresia, agenesia. Le metaplasie. Le displasie ed il carcinoma in situ.

*Neoplasie.* Concetto di neoplasia. Modalità di crescita delle neoplasie benigne e maligne. Aspetti morfologici macroscopici, microscopici e ultrastrutturali. Perdita della differenziazione e dell'inibizione da contatto. Criteri di classificazione istologica. Aspetti di epidemiologia: fattori genetici, ambientali e culturali. Modelli di cancerogenesi chimica nell'animale da esperimento: concetti di inibizione e promozione delle neoplasie. Basi molecolari della trasformazione neoplastica: oncogeni virali, proto-oncogeni ed oncogeni cellulari: principali esempi. Meccanismi di "attivazione" dei proto-oncogeni e funzioni delle proteine da essi codificate. Geni della riparazione del DNA: principali esempi. Geni oncosoppressori: principali esempi. Fattori epigenetici. Coinvolgimento dei miRNA. Cellule staminali neoplastiche. Anomali cromosomiche: ruolo causale e fenomeno casuale.

*Metastasi.* Fattori molecolari nell'origine della capacità metastatica delle cellule neoplastiche. Meccanismi, cellule e mediatori nella transizione epitelio-mesenchimale (EMT). Origine ed evoluzione delle nicchie pre-metastatiche. Micro-metastasi e concetto di 'dormienza'. Anoikosi. Vie di disseminazione delle metastasi: linfatiche, ematiche, transcelomatiche, per contatto e per contiguità. Organotropismo delle metastasi: basi molecolari ed esempi. Neoangiogenesi tumorale: principali mediatori chimici coinvolti. Concetto di progressione neoplastica: aspetti morfologici e molecolari. Basi biologiche della terapia anti-neoplastica. Prognosi delle neoplasie (cenni sulla graduazione e stadiazione delle neoplasie).

### **Bibliografia e materiale didattico**

Testo consigliato: AA.VV., Patologia Generale - 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.

### **Note**

#### **RICEVIMENTO STUDENTI**

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

Ultimo aggiornamento 29/01/2021 10:02