



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## PATOLOGIA GENERALE E ONCOLOGIA

### ALFONSO POMPELLA

Anno accademico	2021/22
CdS	ODONTOIATRIA E PROTESI DENTARIA
Codice	067FF
CFU	10

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
PATOLOGIA GENERALE	MED/04	LEZIONI	80	VALENTINA MANGANO MICHELA NOVELLI ALFONSO POMPELLA
PATOLOGIA ONCOLOGICA GENERALE	MED/04	LEZIONI	20	CATERINA VIVALDI

#### Obiettivi di apprendimento

#### Conoscenze

#### Corso Integrato di Patologia Generale e Oncologia

#### 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 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.
- Ciclo cellulare e fattori della sua regolazione.
- Atrofie, ipertrofie, iperplasie.
- Le metaplasie. Le displasie ed il carcinoma in situ.
- Modalità di crescita delle neoplasie benigne e maligne.
- Aspetti di epidemiologia: fattori genetici, ambientali e culturali.
- Modelli di cancerogenesi chimica: concetti di iniziazione e promozione delle neoplasie.
- Proto-oncogeni, oncogeni attivati, geni della riparazione del DNA ed oncosoppressori.
- Cellule staminali neoplastiche.
- Anomali cromosomiche nelle neoplasie.
- Transizione epitelio-mesenchimale e formazione delle metastasi.
- Anoikosi e nicchie pre-metastatiche.
- Organotropismo delle metastasi.
- La progressione neoplastica.

#### Immunologia e immunopatologia

- Caratteristiche generali del sistema immunitario.
- L'immunità naturale.
- Il sistema del complemento



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

- 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.
- Immunodeficienze.
- Meccanismi fondamentali e principali aspetti clinici dell'ipersensibilità.
- Malattie autoimmuni.
- Immunologia dei trapianti d'organo.
- Immunologia dei tumori.

### Patologia oncologica orale

- Ruolo dell'oncologia medica nella gestione del paziente oncologico
- La prevenzione primaria, secondaria e la chemioprevenzione
- Il Dipartimento Oncologico
- Le fasi della sperimentazione clinica
- Le basi biologiche e razionali della terapia medica delle neoplasie: terapia primaria, adiuvante, ciclica, polichemioterapia, infusione, locoregionale, etc.
- I farmaci antiblastici: classificazione, tossicità e loro gestione, chemioresistenza
- Le terapie ormonali
- Farmaci a bersaglio molecolare, anticorpi monoclonali, terapia antiangiogenica, immunoterapia
- I tumori del cavo orale: approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare al paziente, fattori prognostici, ruolo ed indicazioni della terapia medica, risultati
- I tumori del distretto cervico-cefalico: approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare al paziente, fattori prognostici, ruolo ed indicazioni della terapia medica, risultati
- Trattamento e gestione dei principali sintomi e le terapie di supporto nel paziente oncologico in stadio avanzato
- L'osteonecrosi della mandibola: inquadramento clinico-patologico

### 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, 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; disturbi della crescita cellulare, atrofie, ipertrofie, iperplasie, metaplasie; crescita cellulare neoplastica benigna e maligna; basi genetiche dei tumori; progressione neoplastica e diffusione metastatica; aspetti specifici di oncologia medica e trattamento dei pazienti affetti da neoplasie del cavo orale.

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 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 5-7 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 e Oncologia 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, le lezioni avranno un carattere interattivo e potranno essere svolte delle prove in itinere. Al termine del corso gli studenti accederanno all'esame di Corso integrato, nel quale sarà valutata durante 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



## UNIVERSITÀ DI PISA

come meccanismi di 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 lezioni ed esercitazioni. Utile anche una 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 rese in gran parte 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

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).

#### 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 ecc.

#### IMMUNOLOGIA ED IMMUNOPATOLOGIA

*Concetti di base.* Caratteristiche generali dell'immunità innata e dell'immunità adattativa e loro interconnessioni.

*Componenti del sistema immunitario.* Linfociti B e linfociti T. Monociti-macrofagi e granulociti. Cellule dendritiche. Anatomia e funzioni dei tessuti linfoidi: midollo emopoietico, timo, milza, linfonodi, sistema immunitario associato alle mucose e sistema immunitario cutaneo.

*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. Il sistema del complemento: funzioni delle proteine del complemento e loro recettori. Cellule natural killer, (NK), linfociti T gamma/delta e cellule NKT.

*Anticorpi.* Struttura molecolare degli anticorpi. Regioni variabili e ruolo nel legame con l'antigene. Cross-reattività. 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.

*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.

*Processazione e presentazione dell'antigene.* Cellule che presentano l'antigene. Biologia della processazione degli antigeni esogeni ed endogeni. Cross-presentazione. Significato fisiologico della presentazione dell'antigene in associazione all'MHC.

*Recettore per l'antigene dei linfociti T (TCR).* Complesso CD3 e proteine z. Corecettori CD4 e CD8. Interazione antigene-TCR.

*Attivazione dei linfociti T.* Attivazione dei linfociti T CD4+ e dei linfociti T CD8+. Ruolo dei corecettori CD4 e CD8. Molecole costimoltrici. Traduzione del segnale da parte del complesso recettoriale del linfocita T. Differenziamento delle cellule Th e T citotossiche. 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).

*Attivazione dei linfociti B e produzione di anticorpi.* Struttura del recettore per l'antigene del linfocita B. Attivazione dei linfociti B da parte di immunogeni T-dipendenti. Interazioni cellulari durante l'attivazione delle cellule B. Differenziamento dei linfociti B in plasmacellule e cellule di memoria. La risposta primaria e secondaria. Risposte anticorpali ad antigeni T indipendenti.

*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. *Citochine.* Caratteristiche generali. Citochine dell'immunità innata e dell'immunità adattativa. Recettori delle citochine e traduzione del segnale.

*Tolleranza immunologica.* Il mantenimento della tolleranza al self: caratteristiche generali. Tolleranza centrale dei linfociti T. Tolleranza periferica dei linfociti T. Le cellule T regolatorie. Tolleranza verso gli antigeni proteici non self.

*Autoimmunità.* Rottura della tolleranza al self e 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. Principali malattie autoimmuni: aspetti generali.



## UNIVERSITÀ DI PISA

**Immunologia dei trapianti.** Riconoscimento diretto e indiretto degli alloantigeni. Attivazione dei linfociti alloreattivi. Meccanismi effettori del rigetto dell'allotrapianto: rigetto iperacuto, rigetto acuto, rigetto cronico e vasculopatia del trapianto. Trasfusione di sangue e antigeni dei gruppi sanguigni ABO ed Rh.

**Immunità verso i tumori.** Identificazione e classificazione degli antigeni tumorali. Risposte immunitarie ai tumori, innate e adattative. Teoria della sorveglianza immunologica. Ruolo del sistema immunitario nella progressione tumorale: infiammazione cronica e "bilancia macrofagica".

**Ipersensibilità.** Classificazione e meccanismi molecolari delle reazioni di ipersensibilità

Ipersensibilità immediata, o di tipo I. Natura degli allergeni. Meccanismi coinvolti nella ipersensibilità di I tipo. Ruolo di mastociti, basofili ed eosinofili.

Ipersensibilità di tipo II. 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. 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 tissutale causato da linfociti Th1. Citochine proinfiammatorie. Ipersensibilità ritardata e ipersensibilità da contatto.

**Immunodeficienze.** Immuno-deficienze congenite o primarie. Deficit dell'attività microbica dei fagociti (malattia granulomatosa cronica, Sindrome LAD). Deficit dell'immunità adattativa. Immunodeficienze acquisite. Principali aspetti dei deficit funzionali dei linfociti B e T.

### 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). 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.

### ONCOLOGIA GENERALE E SPERIMENTALE

Generalità. 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.

Cellule staminali neoplastiche. Anomali cromosomiche: ruolo causale e fenomeno casuale. 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.

### PATOLOGIA ONCOLOGICA ORALE

- Ruolo dell'oncologia medica nella gestione del paziente oncologico
- La prevenzione primaria, secondaria e la chemioprevenzione
- Il Dipartimento Oncologico
- Le fasi della sperimentazione clinica
- Le basi biologiche e razionali della terapia medica delle neoplasie: terapia primaria, adiuvante, ciclica, polichemioterapia, infusione, locoregionale, etc.
- I farmaci antiblastici: classificazione, tossicità e loro gestione, chemioresistenza
- Le terapie ormonali
- Farmaci a bersaglio molecolare, anticorpi monoclonali, terapia antiangiogenica, immunoterapia
- I tumori del cavo orale: approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare al paziente, fattori prognostici, ruolo ed indicazioni della terapia medica, risultati
- I tumori del distretto cervico-cefalico: approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare al paziente, fattori prognostici, ruolo ed indicazioni della terapia medica, risultati
- Trattamento e gestione dei principali sintomi e le terapie di supporto nel paziente oncologico in stadio avanzato
- L'osteonecrosi della mandibola: inquadramento clinico-patologico

### 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



## **UNIVERSITÀ DI PISA**

---

L'esame di Corso integrato prevede uno scritto, subito dopo l'appello dei presenti, consistente in 5-7 domande aperte. Completato lo scritto gli Studenti sono esaminati oralmente dai 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 preso via e-mail o per telefono.

*Ultimo aggiornamento 06/10/2021 09:58*