



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## PATOLOGIA GENERALE E IMMUNOLOGIA

**GABRIELLA CAVALLINI**

Anno accademico 2022/23  
CdS MEDICINA E CHIRURGIA  
Codice 360FF  
CFU 10

Moduli	Settore/i	Tipo	Ore	Docente/i
IMMUNOLOGIA	MED/04	LEZIONI	37.50	FEDERICO PRATESI
PATOLOGIA GENERALE	MED/04	LEZIONI	87.50	GABRIELLA CAVALLINI LAURA GRAGNANI

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.
- Malformazioni congenite: embriopatie, fetopatie.

##### 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.
- Attivazione dei linfociti T.
- 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 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.



## UNIVERSITÀ DI PISA

### Oncologia generale e sperimentale

---

- Adattamenti cellulari: ipertrofia, iperplasia, atrofia e metaplasia.
- Lesioni preneoplastiche: displasia.
- Caratteristiche della crescita tumorale benigna e maligna
- Caratteristiche istopatologiche delle lesioni neoplastiche
- Fattori genetici, chimici e fisici nell'eziologia dei tumori.
- Modelli sperimentali di cancerogenesi.
- Meccanismi dell'oncogenesi virale e oncogeni.
- Aberrazioni cromosomiche nelle cellule neoplastiche
- Geni oncosoppressori e tumori ereditari.
- Meccanismi dell'angiogenesi tumorale.
- Interazioni con il microambiente tumorale e angiogenesi
- Metastasi tumorali: basi molecolari e vie di diffusione.
- Immunologia dei tumori

#### Modalità di verifica delle conoscenze

Le conoscenze verranno verificate attraverso la prova d'esame per valutare le conoscenze acquisite durante il corso.

#### Capacità

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; organi e cellule del sistema immunitario; fasi, meccanismi ed effetti della risposta immunitaria; 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; eziopatogenesi delle neoplasie; cancerogenesi chimica sperimentale; oncogeni, geni oncosoppressori; tumori ereditari; progressione tumorale e metastatizzazione.

#### Modalità di verifica delle capacità

Le conoscenze verranno verificate attraverso la prova d'esame per valutare le conoscenze acquisite durante il corso.

#### 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

#### Indicazioni metodologiche

Lezioni frontali

Il ricevimento degli studenti sarà programmato tramite contatto email con il docente.

#### 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 ESTRINSECA

Cause fisiche di malattia (traumi meccanici; alte e basse temperature; alte e basse pressioni; radiazioni eccitanti e ionizzanti, correnti elettriche). Cause chimiche (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). Agenti chimici tossici da esposizione voluttuaria (tabacco, alcol, sostanze illecite). Reazioni avverse ai farmaci. 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. Principali inquinanti delle acque. Inquinanti di origine agricola (pesticidi): principali esempi. Inquinanti dell'ambiente domestico. Principali inquinanti negli ambienti di lavoro. "Endocrine Disruptor Chemicals" (EDC): caratteristiche dei principali composti, origine nell'ambiente ed effetti patologici. Inquinamento da campi elettromagnetici.

##### 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

La patologia cellulare: principi e metodi di studio. Danno cellulare subletale e letale. Elementi di patologia ultrastrutturale. Degenerazioni cellulari: rigonfiamento torbido e degenerazione idropica; degenerazione vacuolare; accumuli intracellulari; patogenesi della steatosi.



## UNIVERSITÀ DI PISA

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: morte autofagica, necroptosi, NETosi. Degenerazioni extracellulari (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. Apteni, adiuvanti, superantigeni e attivatori policlonali.

La risposta immunitaria naturale

Come l'immunità innata riconosce i patogeni ed il self danneggiato. Recettori cellulari, recettori solubili e molecole effettrici. Citochine secrete dai macrofagi durante la risposta innata. Cellule ILC, NK, cellule NKT, linfociti T e B con recettori poco diversificati. Ruolo dell'immunità innata nell'attivazione dell'immunità adattativa

#### *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. Cenni su tecniche immunologiche di laboratorio che si basano sull'utilizzo di anticorpi: le reazioni di precipitazione e di agglutinazione

#### *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 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 costimolatorie 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 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).

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 del linfocita 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 effettrici degli anticorpi: neutralizzazione, opsonizzazione, attivazione classica del complemento. Reazione di citotossicità mediata da anticorpi (ADCC); eliminazione degli elminti. Gli isotipi di immunoglobuline e correlazione con le funzioni effettrici. Il sistema del complemento: vie di attivazione, regolazione dell'attivazione. Funzioni del complemento. Recettori per le proteine del complemento.

### 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).

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,



## UNIVERSITÀ DI PISA

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. Fibrosi.

### ONCOLOGIA GENERALE E SPERIMENTALE

**Adattamenti cellulari.** 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. Criteri di classificazione istologica. Stadiazione TNM. Aspetti di epidemiologia: fattori genetici, ambientali e culturali. Fattori di rischio per lo sviluppo di neoplasie: tabella IARC e principali esempi: fumo, etanolo, carni rosse processate, aflatoxina, HPV, fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma mammario, cancerogeni professionali: asbesto. Etiologia del cancro: prime evidenze osservazionali.

Cancerogenesi chimica: test di Ames, esperimento di Isaac Berenblum: concetti di iniziazione e promozione delle neoplasie. I cancerogeni chimici: idrocarburi policiclici aromatici, ammine aromatiche, composti azoici, nitrosocomposti, composti alchilanti. Cancerogeni fisici: radiazioni ultraviolette, ionizzanti e gas radon. Basi molecolari della trasformazione neoplastica: scoperta degli oncogeni grazie ai virus oncogeni e concetto di protooncogene. Alterazioni molecolari che trasformano i protooncogeni in oncogeni e funzioni delle proteine da essi codificate: principali esempi. La scoperta dei geni oncosoppressori grazie al retinoblastoma. Principali esempi di malattie ereditarie dovute a geni oncosoppressori: poliposi familiare del colon, malattia di Von Hippel-Lindau, di von Recklinghausen. Ruolo del gene RB1 nel ciclo cellulare e nello sviluppo delle neoplasie. Ruolo di P53 nel cancro e malattia di Li-Fraumeni. Il problema dell'immortalizzazione delle cellule neoplastiche: senescenza e telomerasi. Geni della riparazione del DNA e il loro ruolo nello sviluppo delle neoplasie: sindrome di Lynch e dello xeroderma pigmentosum. Modelli di cancerogenesi multi-step, instabilità del genoma tumorale ed eterogeneità del cancro. Microambiente tumorale ed angiogenesi.

**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'. Vie di disseminazione delle metastasi: linfatiche, ematiche, transcelomatiche, per contatto e per contiguità?. Organotropismo delle metastasi: basi molecolari ed esempi.

**Immunologia dei tumori:** antigeni tumorali, evidenze osservazionali dell'attività antitumorale del sistema immunitario, evidenze sperimentali dell'attività antitumorale del sistema immunitario, le cellule immunitarie con attività antitumorale, teoria dell'immuno-sorveglianza, immunoeediting e meccanismi di evasione del controllo immunitario, CTLA4 e PDL1. Immunoterapia: stimolazione immunitaria non specifica, inibitori dei checkpoint immunitari, terapia con cellule attivate in vitro e CAR T, vaccinazione anti-tumorale.

#### Bibliografia e materiale didattico

##### Testi consigliati

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: *"Le basi patologiche delle malattie - Patologia generale" vol. 1*, Edra Masson.

Pontieri G: *"Patologia generale 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.

##### 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.

Murphy & C. Weaver: *Janeway's Immunobiology*. 9th edition

Weinberg *"La Biologia del cancro"*, Zanichelli 2016

#### Modalità d'esame

Gli studenti vengono esaminati oralmente dai diversi Docenti del Corso integrato

#### Note

Su appuntamento da richiedere via e-mail:

[gabriella.cavallini@unipi.it](mailto:gabriella.cavallini@unipi.it)

[iacopo.petrini@unipi.it](mailto:iacopo.petrini@unipi.it)

[federico.pratesi@unipi.it](mailto:federico.pratesi@unipi.it)

Ultimo aggiornamento 01/12/2022 13:21