



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, immunoediting 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

iacopo.petrini@unipi.it

federico.pratesi@unipi.it

Ultimo aggiornamento 01/12/2022 13:21