



# UNIVERSITÀ DI PISA

---

## PATOLOGIA GENERALE E IMMUNOLOGIA

**GABRIELLA CAVALLINI**

Anno accademico **2023/24**  
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*

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 conoscenze*

Le conoscenze verranno verificate attraverso un esame finale orale con i docenti del Corso Integrato che valuteranno la capacità dello studente di orientarsi tra gli argomenti svolti, e di metterli in relazione gli uni con gli altri. La valutazione si concentrerà sulla profondità delle conoscenze acquisite, considerando anche l'adeguatezza del linguaggio utilizzato e l'approccio critico dimostrato.

#### *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*

La partecipazione attiva in classe costituirà un elemento fondamentale del processo di verifica conoscenze. Pertanto, durante le lezioni verrà incentivata la partecipazione alle discussioni al fine di valutare la comprensione della materia, alimentare la discussione e stimolare la comunicazione. I criteri di valutazione considerati includeranno la partecipazione in aula, la capacità di comprensione e di esposizione, l'autonomia di giudizio e le abilità argomentative.

#### *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*

Durante il corso, gli studenti saranno incoraggiati a condurre discussioni argomentate basate sulle loro deduzioni riguardo le varie fasi dei stati patologici.

#### *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.

#### *Prerequisiti per studi successivi*



## UNIVERSITÀ DI PISA

Il corso pone le opportune basi di conoscenza per affrontare in piena consapevolezza e con pieno profitto i corsi di argomento clinico degli anni di corso successivi.

### Indicazioni metodologiche

Le lezioni, la cui frequenza è obbligatoria, ai sensi del Regolamento didattico del Corso di Studio, si svolgono con metodologia frontale, durante le quali il materiale didattico è presentato:

- in forma di serie di diapositive (e.g. presentazioni Power Point)
- con l'ausilio di filmati

Gran parte del materiale didattico presentato a lezione è messo a disposizione sulla pagina Teams dedicata al corso.

Per ricevere chiarimenti su specifici argomenti trattati durante le lezioni, viene consigliato l'uso dello strumento dei ricevimenti con i docenti.

### 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. Risposte adattative delle cellule agli stimoli lesivi a livello molecolare e subcellulare. Danno cellulare subletale e letale. Elementi di patologia ultrastrutturale. Degenerazioni cellulari: rigonfiamento torbido e degenerazione idropica; degenerazione vacuolare; 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 formazioni 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, NETosi, piroptosi. 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. 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. Caratteristiche generali delle citochine. Citochine che regolano l'immunità innata. Citochine che regolano l'immunità adattativa. Recettori delle citochine e trasduzione del segnale.

*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. 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 ILC, NK, cellule NKT, linfociti T gamma/delta.

*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. Saggi radioimmunologici e immunoenzimatici. Immunoistochimica, immunofluorescenza.

*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.

*Sviluppo dei linfociti.* Maturazione dei linfociti, riarrangiamento ed espressione dei geni del recettore per l'antigene nei linfociti B e T.

## UNIVERSITÀ DI PISA

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.

*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 effettrici 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 effettrici 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.

*Immunità distrettuale*. I tessuti immunologicamente privilegiati. Il sistema immunitario nel tratto gastrointestinale e nel sistema respiratorio, il sistema immunitario associato alla cute

### 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. Le proteine di fase acuta. Fattori di cronicizzazione dei processi infiammatori. Infiammazioni croniche specifiche ed aspecifiche. 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 e del tessuto nervoso. La cirrosi del fegato.

### 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, aflatossina, HPV, cancerogeni professionali: asbesto. Etiologia del cancro: prime evidenze osservazionali. Cancerogenesi chimica: test di Ames, esperimento di Isaac Berenblum: concetti di inibizione 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. Ruolo del gene RB1 nel ciclo cellulare e nello sviluppo delle neoplasie. Ruolo di P53 nel cancro e malattia di Li-Fraumeni. Geni della riparazione del DNA e il loro ruolo nello sviluppo delle neoplasie: xeroderma pigmentosum. Modelli di cancerogenesi multi-step, instabilità del genoma tumorale ed eterogeneità del cancro. Microambiente tumorale. Neoangiogenesi, lo switch angiogenico e i meccanismi di neoangiogenesi tumorale. Il ruolo delle vescicole extracellulari nella carcinogenesi.

*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 osservative 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.

### Bibliografia e materiale didattico

#### Libri di testo consigliati

Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: "Le basi patologiche delle malattie - Patologia generale" vol. 1°, Edra Masson, 2021

AA.VV. "Patologia Generale", Edizioni Idelson-Gnocchi, 2018.

Pontieri G: "Patologia generale e fisiopatologia generale", Piccin, 2018

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

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



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

### Testi di consultazione

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

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

1. Murphy & C. Weaver: Janeway's Immunobiology. 9th edition
2. Weinberg "La Biologia del cancro", Zanichelli 2016

### Indicazioni per non frequentanti

Non esistono indicazioni per non frequentanti, poiché la frequenza al corso ai sensi del regolamento didattico del Corso di Studio è obbligatoria.

### Modalità d'esame

La verifica finale per valutare il livello di conoscenza acquisita si svolge con un esame orale, nel corso del quale ciascun docente del Corso Integrato rivolge almeno due domande su argomenti presenti nella parte dettagliata del programma. La valutazione viene espressa in trentesimi e tiene conto della capacità del candidato di rispondere in modo chiaro, coerente e con proprietà di linguaggio (i.e. saper usare in maniera efficace e adeguata la terminologia medica) alle domande

### Stage e tirocini

Non sono previste forme di stage, tirocini o collaborazioni con terzi durante lo svolgimento del corso.

### Note

Prof. ssa Gabriella Cavallini

Ricevimento studenti previo appuntamento telefonico o via e-mail.

Sede: Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Scuola Medica. Via Roma 55, Pisa.

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

Dott.ssa Laura Gragnani

Ricevimento studenti previo appuntamento telefonico o via e-mail.

Sede: Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Scuola Medica. Via Roma 55, Pisa.

e-mail: [laura.gragnani@unipi.it](mailto:laura.gragnani@unipi.it)

Dott. Federico Pratesi

Ricevimento studenti previo appuntamento telefonico o via e-mail.

Sede: Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Scuola Medica. Via Roma 55, Pisa.

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

Ultimo aggiornamento 13/09/2023 15:53