



UNIVERSITÀ DI PISA

PATOLOGIA GENERALE I

MICHELA SAVIOZZI

Academic year	2016/17
Course	MEDICINA E CHIRURGIA
Code	026FF
Credits	9

Modules	Area	Type	Hours	Teacher(s)
PATOLOGIA GENERALE I	MED/04	LEZIONI	112.50	GABRIELLA CAVALLINI VANNA FIERABRACCI MICHELA SAVIOZZI

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; alterazioni genetiche e meccanismi responsabili delle relative patologie; modificazioni morfo-funzionali prodotte su cellule, tessuti ed organi; organi e cellule del sistema immunitario; fasi, meccanismi ed effetti della risposta immunitaria; 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.

Indicazioni metodologiche

Lezioni frontali con ausilio di slides fornite, a discrezione del docente, ad un rappresentante degli studenti alla fine della lezione. Interazione studente-docente: ricevimento su appuntamento tramite posta elettronica.

Programma (contenuti dell'insegnamento)

Eziologia generale

- Mutazioni e malattie ereditarie.
- Malattie congenite non ereditarie: embriopatie, fetopatie.
- Agenti patogeni di natura fisica: temperatura, elettricità, pressione.
- Carenze nutrizionali come causa di malattia.
- 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.



UNIVERSITÀ DI PISA

- Effetti patologici dei radicali liberi: stress ossidativo.
- Morte cellulare: necrosi, apoptosi, 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.
- Tipologie degli essudati.
- Riparazione delle ferite e formazione delle cicatrici.
- Cause di cronicizzazione dei processi infiammatori.
- Infiammazioni croniche aspecifiche e granulomatose.
- Caratteristiche istopatologiche dei processi infiammatori.

PROGRAMMA DETTAGLIATO DEL CORSO INTEGRATO DI PATOLOGIA GENERALE I

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

Eziologia intrinseca: Patologia genetica

Patologie originate da anomalie morfologiche e numeriche degli autosomi e degli eterocromosomi. Mutazioni puntiformi, cromosomiche, genomiche. Modalità di trasmissione delle malattie ereditarie. Concetti di malattia molecolare e malattia da gene singolo. Errori congeniti del metabolismo (malattie genetiche da difetto enzimatico o malattie lisosomiali). Principali esempi di malattie ereditarie: gangliosidosi e cerebrosidiosi, mucopolisaccaridiosi, glicogenosi, emoglobinopatie, ernofilie, ipercolesterolemie familiari. Basi razionali della diagnosi prenatale delle malattie ereditarie. Malattie multifattoriali ed ereditarietà poligenica. Associazioni tra malattie e fenotipi HLA.

Eziologia estrinseca

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 (danno chimico generico e specifico; veleni; esotossine ed endotossine batteriche, aflatossine; tossicità acuta, cronica e cumulativa). La biotrasformazione degli xenobiotici: fasi, prodotti e attività enzimatiche coinvolte. La Sintesi letale (bioattivazione): composti di I, II e III tipo. 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. Asbesto. Principali inquinanti delle acque di superficie e di falda. Eutrofizzazione delle acque. Inquinanti di origine agricola: principali esempi. Inquinanti degli ambienti chiusi. Principali tossici e cancerogeni professionali. "Endocrine Disruptor Chemicals" (EDC): caratteristiche dei principali composti, origine nell'ambiente ed effetti patologici.

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

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; 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). 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.

DEGENERAZIONI DELLA MATRICE EXTRACELLULARE

Fibrosi e sclerosi; degenerazione ialina; degenerazione fibrinoide; degenerazione mucosa. L'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 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 ed il self danneggiato. Recettori e cellule 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 linfoidee innate, 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. Cenni su tecniche immunologiche di laboratorio che si basano sull'utilizzo di anticorpi: le reazioni di precipitazione e di agglutinazione; saggio radioimmunologico (RIA) e immunoenzimatico (ELISA), "immunoblotting". Citometria a flusso. Immunoistochimica e immuno-fluorescenza.

Il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC & HLA)



UNIVERSITÀ DI PISA

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.

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 costimoltrici 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. 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). 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). 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, 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.

Bibliografia e materiale didattico

Testi consigliati

- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL: "*Le basi patologiche delle malattie*", Piccin.
Pontieri G: "*Patologia e fisiopatologia generale*", Piccin.
Pompella A: "*L'ambiente e la salute*", Ed. ETS Pisa.
Abbas, Lichtman, Pillai: "*Immunologia cellulare e molecolare*", 8.a Edizione, Edra Masson, 2015.
Kenneth Murphy: "*Immunobiologia di Janeway*", 8.a edizione. Piccin, 2014

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.
Abbas, Lichtman: "*Le basi dell'immunologia*", Piccin 2013.
Tak WM, Saunders M: "*Fondamenti di immunologia*", Zanichelli 2013.

Modalità d'esame

Al termine del corso c'è un esame finale orale riguardante gli argomenti svolti.



Ultimo aggiornamento 14/11/2016 17:27