



## UNIVERSITÀ DI PISA PATOLOGIA GENERALE II

### ALFONSO POMPELLA

|                 |                      |
|-----------------|----------------------|
| Anno accademico | 2017/18              |
| CdS             | MEDICINA E CHIRURGIA |
| Codice          | 027FF                |
| CFU             | 9                    |

| Moduli                   | Settore/i | Tipo    | Ore   | Docente/i                            |
|--------------------------|-----------|---------|-------|--------------------------------------|
| PATOLOGIA GENERALE II B  | MED/04    | LEZIONI | 37.50 | ALFONSO POMPELLA                     |
| PATOLOGIA GENERALE II bA | MED/04    | LEZIONI | 75    | ALESSANDRO CORTI<br>ALFONSO POMPELLA |

#### Obiettivi di apprendimento

##### Conoscenze

###### OBIETTIVI GENERALI

Il corso fornisce allo studente conoscenze di base per la comprensione degli effetti differiti nel tempo dei fattori eziologici intrinseci ed estrinseci, ed in particolare delle cause e dei meccanismi delle neoplasie, dell'invecchiamento nonché dei processi patologici innescati dalla difettosa regolazione dei processi immunitari. In particolare, il corso definisce gli aspetti generali e fondamentali dei seguenti argomenti: disturbi della crescita cellulare; fattori etiologici ed epidemiologici delle neoplasie; citopatologia dei tumori ed elementi di classificazione delle neoplasie; meccanismi cellulari e molecolari nella patogenesi del cancro e nella disseminazione metastatica; aspetti sistemici della malattia neoplastica; meccanismi ed effetti del processo di invecchiamento a livello molecolare e cellulare.

Nella parte dedicata alla Fisiopatologia generale, il corso si propone di far conoscere allo studente le conseguenze funzionali provocate dai processi patologici, sia a carico dei singoli organi o sistemi interessati, sia dell'organismo nel suo complesso. Il corso si articola in lezioni frontali, attività didattiche tutoriali e seminari/esercitazioni a carattere di didattica elettiva.

##### Modalità di verifica delle conoscenze

Esame di Corso integrato (v. dettagli più oltre).

##### Capacità

Un'adeguata preparazione in Patologia Generale 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

Esame di Corso integrato (v. dettagli più oltre).

##### 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 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 e virologia.

##### 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 su eLearning.



## UNIVERSITÀ DI PISA

Programma (contenuti dell'insegnamento)

### DISTURBI DELLA CRESCITA CELLULARE

Ciclo cellulare e fattori della sua regolazione. Eventi molecolari nella crescita cellulare. 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. 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 iniziazione 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. Effetti della neoplasia sull'organismo ospite (locali, generali, endocrini; sindromi paraneoplastiche; cachessia neoplastica). Marcatori tumorali. Basi biologiche della terapia anti-neoplastica. Prognosi delle neoplasie (cenni sulla graduazione e stadiazione delle neoplasie).

### IMMUNOPATOLOGIA

*Tolleranza immunologica.* Il mantenimento della tolleranza al self: caratteristiche generali e meccanismi della tolleranza immunologica.

Tolleranza centrale dei linfociti T. Tolleranza periferica dei linfociti T. Le cellule T regolatorie. Tolleranza centrale dei linfociti B. Tolleranza periferica dei linfociti B. Tolleranza verso gli antigeni proteici non self.

*Autoimmunità.* La rottura della tolleranza al self: 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. I fattori ormonali. Malattie autoimmuni sistemiche o organo specifiche. Malattie autoimmuni associate al sistema immunitario umorale e malattie autoimmuni mediate da linfociti T.

*Immunologia dei trapianti.* Risposta immunitaria al trapianto allogenico. 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 AB0 ed Rh. Trapianto di midollo osseo e malattia da reazione del trapianto verso l'ospite (graft-versus-host disease, GVHD).

*Immunità verso i tumori.* Caratteristiche generali dell'immunità verso i tumori: cenni storici sull'immunologia dei tumori. Identificazione e classificazione degli antigeni tumorali. Risposte immunitarie ai tumori: ruolo dell'immunità innata e dell'immunità adattativa. Teoria della sorveglianza immunologica. Ruolo del sistema immunitario nella progressione tumorale: infiammazione cronica e "bilancia macrofagica". Elusione delle risposte immunitarie da parte dei tumori. Cenni di immunoterapia dei tumori.

*Ipersensibilità.* Classificazione e meccanismi molecolari delle reazioni di ipersensibilità: malattie causate da anticorpi, malattie da immunocomplessi, malattie causate da linfociti T.

Ipersensibilità immediata, o di tipo I. Natura degli allergeni. Meccanismi coinvolti nella ipersensibilità di I tipo: attivazione dei linfociti Th2, dei linfociti B e produzione di IgE. Ruolo di mastociti, basofili ed eosinofili nell'ipersensibilità immediata: effetti biologici dei mediatori da essi rilasciati. Reazioni immediate e di fase tardiva. Fattori che predispongono allo sviluppo delle allergie: fattori genetici, ambientali ed eventi scatenanti. Patologie a base allergica nell'uomo. Cenni di immunoterapia delle malattie allergiche.

Ipersensibilità di tipo II. Meccanismi cellulari di danni provocati da anticorpi. Malattie causate da anticorpi contro antigeni espressi da cellule e tessuti: reazioni alle trasfusioni, anemia emolitica del neonato, anemia da farmaci.

Ipersensibilità di tipo III. Malattie causate da immunocomplessi: meccanismi alla base dell'ipersensibilità di III tipo ed esempi di reazioni. Reazioni localizzate (reazione di Arthus) e sistemiche (malattia da siero).

Ipersensibilità di tipo IV. Fase di sensibilizzazione. Attivazione dei macrofagi. Danno tissutale causato da linfociti Th1. Citochine proinfiammatorie. Ipersensibilità ritardata e ipersensibilità da contatto; malattie causate da linfociti T citotossici.

*Le malattie da Immunodeficienza.* Immuno-deficienze congenite o primarie. Deficit dell'immunità innata: deficit dell'attività microbica dei fagociti (malattia granulomatosa cronica, LAD). Deficit dell'immunità adattativa. Immunodeficienze combinate gravi (SCID), sindrome di DiGeorge. Deficit anticorpali: difetti di maturazione e attivazione dei linfociti B (agammaglobulinemia di Bruton, deficit selettivi di isotipi immunoglobulinici, sindrome iper-IgM). Deficit di attivazione e funzionalità dei linfociti T: deficit dell'espressione degli MHC (sindrome del linfocita nudo); deficit della trasduzione del segnale nei linfociti T; sindrome linfoproliferativa legata a X, deficit dell'attivazione dei CTL e delle cellule NK. Difetti dei componenti del complemento e delle proteine regolatorie.

Immunodeficienze acquisite o secondarie. Cause e meccanismi patogenetici. Virus dell'immuno-deficienza umana (HIV) e sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

### FISIOPATOLOGIA GENERALE

Concetti di omeostasi, riserva funzionale, compenso e scompenso.

*Fisiopatologia generale del cuore.* Principali malformazioni congenite, anomalie valvolari e quadri aritmici. L'insufficienza cardiaca e lo scompenso cardiaco.

*Fisiopatologia generale del rene.* Patogenesi delle glomerulopatie e delle tubulopatie. Meccanismi, segni e sintomi dell'insufficienza renale acuta e cronica. Segni generali delle uremie.

*Fisiopatologia generale del fegato.* Formazione e metabolismo della bilirubina, subittero ed ittero (pre-epatico, epatico, postepatico). Cause, meccanismi, segni e sintomi dell'insufficienza epatica.

*Fisiopatologia generale delle anemie.* Difetti congeniti ed acquisiti dell'emopoiesi. Anemie da diminuita sintesi e da aumentata distruzione: cause e meccanismi. Aspetti fisiopatologici delle talassemie e dell'anemia falciforme.

*Fisiopatologia generale dell'emostasi:* sindromi emorragiche, trombosi, embolia ed infarto.

*Fisiopatologia generale del metabolismo lipidico e patogenesi dell'aterosclerosi.*

*Fisiopatologia generale dell'omeostasi glucidica:* patogenesi e complicanze del diabete mellito.

*Fisiopatologia generale degli equilibri idro-elettrolitici.* Acidosi ed alcalosi, metaboliche e respiratorie.



## UNIVERSITÀ DI PISA

---

*Fisiopatologia generale della pressione arteriosa e dello shock.* Sistemi regolatori centrali e periferici. Shock cardiogeni ed ipovolemici.

*Fisiopatologia generale del sistema endocrino:* basi cellulari e molecolari dei disturbi endocrini.

*Alterazioni dell'omeostasi termica* (ipotermie, ipertermie, febbre).

*L'invecchiamento.* Basi molecolari ed ipotesi patogenetiche. Modelli animali e geni coinvolti nel processo di invecchiamento. Le progerie.

Principali "teorie dell'invecchiamento". L'ipotesi ossidativa: formazione ed effetti dei composti *AGEs* ed *ALEs*.

### Bibliografia e materiale didattico

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

L'esame di Corso integrato prevede due scritti, subito dopo l'appello dei presenti, consistenti in domande aperte 1. di Patologia e Fisiopatologia generale, e 2. di Immunopatologia. Completati gli scritti gli Studenti sono esaminati oralmente da 2 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.

Ultimo aggiornamento 17/11/2017 06:55