



## 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 | VINCENZO DE TATA                     |
| PATOLOGIA GENERALE II bA | MED/04    | LEZIONI | 75    | VINCENZO DE TATA<br>ALFONSO POMPELLA |

### Obiettivi di apprendimento

#### Conoscenze

##### OBIETTIVI GENERALI

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, loro distribuzione nell'ambiente naturale e antropico e relative modalità di interazione con la materia vivente; alterazioni genetiche e meccanismi responsabili delle relative patologie; modificazioni molecolari, biochimiche e 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.

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.

#### 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)

#### 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 cerebrosidosi, mucopolisaccaridosi, glicogenosi, emoglobinopatie, emofilie, iper-colesterolemie 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 di malattia (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): composti di I, II e III tipo, con esempi. 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. Asbestosi: diverse forme di asbesto e meccanismi dell'azione patogena. Principali inquinanti delle acque di superficie e di falda. Eutrofizzazione delle acque. Inquinanti di origine agricola (pesticidi): principali esempi. Inquinanti dell'ambiente domestico. Principali inquinanti cancerogeni negli ambienti di lavoro. Disastri ambientali: esempi tratti dalla storia nazionale ed internazionale. Diossine, furani clorurati, policloro-bifenili, ftalati ed altri "endocrine disruptor chemicals" (EDC): caratteristiche dei principali composti, origine nell'ambiente ed effetti patologici. Inquinamento da campi elettro-magnetici: fondo ELF, fonti principali d'inquinamento, effetti patologici presunti. Agenti chimici di impiego bellico. Usi militari dell'uranio impoverito.

#### MALFORMAZIONI CONGENITE

Embriopatie e fetopatie: agenti causali responsabili, periodi di sensibilità durante la vita intrauterina. Nomenclatura esatta dei principali quadri malfornativi 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 ultra-strutturale. Degenerazioni cellulari: rigonfiamento torbido e degenerazione idropica; degenerazione vacuolare ed 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 formazione 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, morte PARP-dipendente, NETosi ecc.

#### DEGENERAZIONI DELLA MATRICE EXTRA-CELLULARE

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 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. Componenti 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 natural killer (NK), linfociti T g/d 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. Metodologie immunologiche di laboratorio: le reazioni di precipitazione e di agglutinazione; saggio radioimmunologico (RIA) e immunoenzimatico (ELISA), "immunoblotting". Immunoistochimica e immuno-fluorescenza. 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,



## UNIVERSITÀ DI PISA

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 z. 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 costimolatrici nell'attivazione dei linfociti T. Trasduzione del segnale da parte del complesso recettoriale del linfocita T. Atenuazione 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). Citotossicità mediata dai CTL. Riconoscimento dell'antigene e attivazione dei 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. Trasduzione del segnale da parte del recettore del linfocita B. 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 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). 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, 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 e proteine di fase acuta. Fattori di cronicizzazione dei processi infiammatori. Infiammazioni croniche specifiche ed aspecifiche: quadri istopatologici. Infiammazioni croniche granulomatoze: 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 epiteli di rivestimento, dell'endotelio, del tessuto osseo, del muscolo, del tessuto nervoso. La cirrosi del fegato.

### **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 di 1. Patologia generale e 2. Immunologia. Completati gli scritti gli Studenti sono esaminati oralmente da 3 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