



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

SYLLABUS DEL CORSO

Pathology and Medicine

2627-2-H4104D011-H4104D01104

Obiettivi

Il corso di Pathology and Medicine si propone di fornire agli studenti del 2° anno di Medicina e Chirurgia una solida comprensione, a livello biochimico, molecolare e cellulare, dei meccanismi eziopatogenetici comuni alla maggior parte delle malattie umane, integrando la patologia cellulare generale, l'infiammazione, l'immunopatologia clinica e le basi biologiche della trasformazione neoplastica. Coerentemente con il profilo scientifico-biologico del corso, la trattazione dell'oncologia generale (epidemiologia, cancerogenesi ambientale e chimica) è limitata al nucleo concettuale essenziale, propedeutico alla comprensione dell'immunoediting tumorale e dell'immunoterapia. Gli obiettivi formativi sono articolati secondo i cinque Descrittori di Dublino.

Conoscenza e capacità di comprensione (Knowledge and Understanding)

Lo studente dovrà conoscere i meccanismi molecolari e biochimici degli adattamenti e del danno cellulare, le vie di morte cellulare (necrosi, apoptosi e forme alternative), i meccanismi cellulari e molecolari dell'infiammazione acuta e cronica, la fisiopatologia emodinamica generale, i meccanismi molecolari dell'immunopatologia (ipersensibilità, autoimmunità, immunodeficienze, rigetto dei trapianti) e le basi biologico-molecolari della trasformazione neoplastica e dell'immunoediting tumorale.

Conoscenza e capacità di comprensione applicate (Applying Knowledge and Understanding)

Lo studente dovrà essere in grado di applicare i meccanismi molecolari studiati all'interpretazione patogenetica di quadri clinico-patologici di base, di correlare reperti biochimici e cellulari (es. marcatori di danno, profili infiammatori, biomarcatori tumorali) con il processo patologico sottostante, e di riconoscere il razionale biologico delle principali strategie diagnostiche e immunoterapeutiche moderne.

Autonomia di giudizio (Making Judgements)

Lo studente dovrà sviluppare la capacità di analizzare criticamente la relazione tra meccanismo molecolare e manifestazione patologica, di distinguere tra processi adattativi, reversibili e irreversibili a livello cellulare, e di formulare ipotesi patogenetiche plausibili a partire da scenari clinico-molecolari complessi, anche in condizioni di incertezza diagnostica.

Abilità comunicative (Communication Skills)

Lo studente dovrà essere capace di esporre con terminologia scientifica rigorosa i meccanismi patogenetici

fondamentali, di discutere criticamente paper scientifici di medicina traslazionale, e di comunicare in modo chiaro e strutturato un percorso patogenetico complesso (dal meccanismo molecolare alla manifestazione clinica) a un pubblico di pari livello.

Capacità di apprendere (Learning Skills)

Lo studente dovrà acquisire un metodo di studio basato sull'integrazione tra biochimica, biologia molecolare e fisiopatologia, sviluppando l'autonomia necessaria per l'aggiornamento continuo sulle basi molecolari della patologia umana e per l'approfondimento critico della letteratura scientifica nel corso degli studi clinici successivi.

Abilità comunicative (Communication Skills)

Lo studente dovrà essere capace di esporre con terminologia scientifica rigorosa i meccanismi patogenetici fondamentali, di discutere criticamente paper scientifici di medicina traslazionale, e di comunicare in modo chiaro e strutturato un percorso patogenetico complesso (dal meccanismo molecolare alla manifestazione clinica) a un pubblico di pari livello.

Capacità di apprendere (Learning Skills)

Lo studente dovrà acquisire un metodo di studio basato sull'integrazione tra biochimica, biologia molecolare e fisiopatologia, sviluppando l'autonomia necessaria per l'aggiornamento continuo sulle basi molecolari della patologia umana e per l'approfondimento critico della letteratura scientifica nel corso degli studi clinici successivi.

Contenuti sintetici

Il corso di Pathology and Medicine affronta in modo integrato, con un approccio rigorosamente biochimico, molecolare e cellulare, i meccanismi patogenetici comuni alla maggior parte delle malattie umane. Il percorso didattico si apre con l'eziologia generale e i meccanismi patogenetici del danno cellulare — stress ossidativo, adattamenti cellulari e le diverse vie di morte cellulare (necrosi, apoptosi, autofagia, necroptosi, piroptosi, ferroptosi) — per poi approfondire i meccanismi dell'infiammazione acuta e cronica, della riparazione tissutale e della fisiopatologia emodinamica generale (edema, trombosi, embolia, shock). La parte centrale del corso è dedicata all'immunopatologia clinica e molecolare, con trattazione delle reazioni di ipersensibilità, dei meccanismi di tolleranza immunitaria e di autoimmunità, delle immunodeficienze primarie e secondarie e dell'immunologia dei trapianti. Il corso prosegue con le basi biologico-molecolari della trasformazione neoplastica — limitate al nucleo essenziale propedeutico — per approfondire in modo specifico l'immunoediting tumorale e i principi biologici dell'immunoterapia (checkpoint inhibitor, CAR-T). Il corso si conclude con una panoramica delle metodiche moderne della patologia contemporanea (immunoistochimica quantitativa, NGS, biopsia liquida, modelli sperimentali traslazionali e CRISPR/Cas9), fornendo allo studente una visione integrata e aggiornata della patologia molecolare al servizio della medicina di precisione.

Programma esteso

Il programma è articolato in 30 lezioni da 2 ore ciascuna (60 ore complessive di didattica frontale), organizzate in cinque macro-moduli didattici che seguono una progressione concettuale dalla patologia cellulare generale all'immunopatologia clinica, fino alle basi biologiche dei tumori e alle metodiche diagnostiche moderne. Coerentemente con il vincolo didattico del Corso di Studio, la trattazione dell'oncologia generale è limitata al nucleo biologico-molecolare essenziale (Modulo 4, Lezioni 24–27), propedeutico alla comprensione dell'immunoediting e dell'immunoterapia. Di seguito sono riportati sia lo schema sintetico per macro-moduli sia il calendario dettagliato lezione per lezione.

Schema sintetico per macro-moduli

Macro-modulo Lezioni Ore Contenuti chiave

Modulo 1 – Patologia cellulare, danno e morte molecolare Lezioni 1–7 14h Eziologia del danno cellulare, stress ossidativo, adattamenti cellulari, necrosi, apoptosi, forme alternative di morte cellulare, senescenza
Modulo 2 – Infiammazione, riparazione e fisiopatologia generale Lezioni 8–15 16h Infiammazione acuta e cronica, mediatori chimici e plasmatici, febbre, riparazione tissutale, fisiopatologia emodinamica
Modulo 3 – Immunopatologia clinica e molecolare Lezioni 16–23 16h Ipersensibilità I–IV, tolleranza immunitaria, autoimmunità, immunodeficienze primarie/secondarie, immunologia dei trapianti
Modulo 4 – Basi biologiche dei tumori, immuno-oncologia e immunoterapia Lezioni 24–27 8h Biologia tumorale di base, oncogeni/oncosoppressori, immunoediting, immunoterapia (checkpoint inhibitor, CAR-T)
Modulo 5 – Metodiche moderne della patologia contemporanea Lezioni 28–30 6h IHC quantitativa, immunofluorescenza, NGS, digital PCR, biopsia liquida, modelli traslazionali e CRISPR/Cas9

Modulo 1 — Patologia Cellulare, Danno e Morte Molecolare (Lezioni 1–7)

Eziologia generale del danno cellulare. Cause fisiche, chimiche e biologiche del danno cellulare; meccanismi molecolari del danno ipossico; crollo della produzione di ATP e conseguenze sull'omeostasi ionica ed energetica della cellula.

Stress ossidativo. Biochimica dei radicali liberi (ROS); meccanismi di perossidazione lipidica e danno al DNA; sistemi antiossidanti cellulari enzimatici e non enzimatici; basi molecolari del danno da riperfusione.

Omeostasi e adattamenti cellulari. Meccanismi molecolari di ipertrofia, iperplasia, atrofia e metaplasia come risposte adattative al danno e allo stress cellulare; vie di segnalazione coinvolte; significato biologico e limiti dell'adattamento.

Morte cellulare irreversibile: la Necrosi. Meccanismi biochimici della necrosi; alterazioni morfologiche cellulari e nucleari; principali tipi morfologici di necrosi (coagulativa, colliquativa) e loro correlazione eziopatogenetica.

Morte cellulare programmata: l'Apoptosi. Via intrinseca (mitocondriale) e via estrinseca (recettori di morte) dell'apoptosi; cascata di attivazione delle caspasi; regolazione genica della famiglia Bcl-2 (proteine pro- e anti-apoptotiche).

Forme alternative di morte cellulare e risposte omeostatiche. Autofagia: meccanismi molecolari e ruolo omeostatico; Necroptosi e via RIPK1/RIPK3/MLKL; Piroptosi e inflammasoma; Ferroptosi e morte cellulare dipendente dal ferro e dalla perossidazione lipidica.

Senescenza cellulare e invecchiamento. Basi molecolari dell'invecchiamento replicativo e ruolo dei telomeri/telomerasi; accumulo di danno genetico e senescenza indotta da stress; sindromi da invecchiamento precoce (Werner, Hutchinson-Gilford Progeria).

Modulo 2 — Infiammazione, Riparazione e Fisiopatologia Generale (Lezioni 8–15)

Infiammazione acuta (angioflogosi). Modificazioni vascolari dell'infiammazione acuta; meccanismi di formazione dell'essudato; cinetica del reclutamento leucocitario: rotolamento (rolling), adesione, diapedesi e chemiotassi.

Fagocitosi e mediatori chimici cellulari dell'infiammazione. Meccanismi molecolari della fagocitosi e del killing intracellulare; mediatori cellulari dell'infiammazione: istamina, serotonina; metaboliti dell'acido arachidonico (via della cicloossigenasi e della lipoossigenasi: prostaglandine e leucotrieni).

Mediatori plasmatici dell'infiammazione. Il sistema del Complemento nell'infiammazione; la cascata delle chinine (sistema callicreina-chinina); interazioni tra il sistema della coagulazione e la risposta infiammatoria.

Infiammazione cronica (istoflogosi). Caratteristiche cellulari dell'infiammazione cronica (macrofagi, linfociti, plasmacellule); cause e classificazione dei granulomi immunologici e da corpo estraneo; patogenesi di ascessi e ulcere.

Risposta sistemica all'infiammazione. Fisiopatologia della febbre: pirogeni endogeni ed esogeni, via di segnalazione della PGE2 ipotalamica; ipertermie non pirogene; sintesi e ruolo biologico delle proteine di fase acuta (PCR, fibrinogeno).

Riparazione e rigenerazione tissutale. Guarigione delle ferite per prima e seconda intenzione; ruolo dell'angiogenesi nella riparazione; rimodellamento della matrice extracellulare (ECM); patogenesi molecolare della fibrosi.

Fisiopatologia emodinamica I. Alterazioni del bilancio dei fluidi e del flusso circolatorio; patogenesi dell'edema e analisi dell'equazione di Starling; meccanismi di iperemia attiva e di congestione passiva (iperemia passiva).

Fisiopatologia emodinamica II. Emostasi fisiologica: fase piastrinica e cascata coagulativa enzimatica; patogenesi della trombosi (Triade di Virchow); meccanismi dell'embolia, dell'infarto tissutale e dello shock

sistemico.

Modulo 3 — Immunopatologia Clinica e Molecolare (Lezioni 16–23)

Ipersensibilità di Tipo I e Tipo II. Tipo I: reazioni anafilattiche IgE-mediate, attivazione e degranulazione dei mastociti; Tipo II: ipersensibilità citotossica mediata da anticorpi, meccanismi effettori e correlati patologici.

Ipersensibilità di Tipo III e Tipo IV. Tipo III: ipersensibilità da immunocomplessi circolanti, patogenesi della reazione di Arthus; Tipo IV: ipersensibilità cellulo-mediata ritardata, ruolo dei linfociti T e dei macrofagi nel danno tissutale.

Meccanismi molecolari della tolleranza immunitaria. Tolleranza centrale: selezione timica e selezione midollare; tolleranza periferica: anergia clonale, soppressione mediata da linfociti T regolatori (Treg), delezione clonale periferica.

Patogenesi molecolare delle malattie autoimmuni. Meccanismi di rottura della tolleranza immunitaria; mimetismo molecolare (molecular mimicry); suscettibilità genetica e ruolo degli allotipi HLA; fattori ambientali scatenanti e modulanti.

Modelli di autoimmunità sistemica ed organo-specifica. Analisi molecolare e patogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico (LES): autoanticorpi e immunocomplessi; analisi molecolare e patogenesi della Sclerosi Multipla: demielinizzazione mediata dal sistema immunitario.

Immunodeficienze primarie o congenite. Classificazione molecolare dei deficit anticorpali; immunodeficienze combinate gravi (deficit combinati B/T); difetti molecolari della fagocitosi; correlazioni genotipo-fenotipo nelle principali sindromi.

Immunodeficienze secondarie o acquisite. Patogenesi molecolare dell'infezione da HIV; ciclo replicativo del virus nei linfociti T CD4+; meccanismi di esaurimento immunitario e progressione clinico-molecolare verso l'AIDS.

Immunologia dei trapianti. Basi biologiche del riconoscimento del non-self: alloriconoscimento diretto e indiretto; meccanismi molecolari del rigetto iperacuto, acuto e cronico; patogenesi della Graft-versus-Host Disease (GVHD).

Modulo 4 — Basi Biologiche dei Tumori, Immuno-Oncologia e Immunoterapia (Lezioni 24–27)

Introduzione alla biologia dei tumori. Nomenclatura delle neoplasie; caratteristiche biologico-strutturali delle cellule neoplastiche benigne e maligne; gli hallmarks essenziali del cancro; antigeni tumore-specifici (TSA) e tumore-associati (TAA).

Basi genetiche e molecolari della trasformazione neoplastica. Alterazioni nel controllo del ciclo cellulare; attivazione di proto-oncogeni a oncogeni; inattivazione dei principali oncosoppressori (p53 e Rb); meccanismi molecolari di evasione dall'apoptosi.

Immuno-oncologia: Immunoediting tumorale. Il concetto di Immunoediting tumorale e le sue tre fasi (Eliminazione, Equilibrio, Evasione); meccanismi molecolari di fuga tumorale dal sistema immunitario: down-regulation di MHC, espressione di checkpoint inibitori (PD-L1, CTLA-4).

Principi biologici di Immunoterapia dei tumori. Anticorpi monoclonali terapeutici; inibitori dei checkpoint immunologici (anti-PD-1/PD-L1, anti-CTLA-4) e relativo razionale molecolare; cenni biologici sulla tecnologia delle cellule CAR-T.

Modulo 5 — Metodiche Moderne della Patologia Contemporanea (Lezioni 28–30)

Tecniche istopatologiche avanzate. Principi e applicazioni dell'Immunoistochimica (IHC) quantitativa; principi dell'Immunofluorescenza; identificazione di biomarcatori tissutali e target terapeutici (es. HER2, PD-L1).

Patologia molecolare predittiva e diagnostica. L'uso della Digital PCR; il Next Generation Sequencing (NGS) per l'identificazione di profili mutazionali; principi biologici della biopsia liquida e del DNA tumorale circolante (ctDNA).

Modelli sperimentali traslazionali. Utilizzo di modelli cellulari in vitro; modelli animali in vivo per lo studio delle malattie umane; editing genomico mediante CRISPR/Cas9 nella dissezione dei pathway patogenetici; sintesi metodologica e conclusiva del corso.

Prerequisiti

Per la corretta comprensione dei contenuti del corso, è indispensabile che lo studente possieda solide conoscenze propedeutiche relative alle seguenti discipline di base, normalmente acquisite nel 1° anno del Corso di Laurea:

- Biochimica: struttura e funzione delle macromolecole biologiche, enzimologia, bioenergetica cellulare (metabolismo dell'ATP), principi di biochimica delle membrane e della trasduzione del segnale.
- Biologia cellulare: organizzazione strutturale e funzionale della cellula eucariotica, ciclo cellulare, comunicazione intercellulare, basi molecolari della trascrizione e della traduzione.
- Istologia: organizzazione microscopica dei tessuti epiteliali, connettivali, muscolari e nervosi; struttura degli organi linfoidi primari e secondari.
- Genetica umana: principi di genetica mendeliana e molecolare, organizzazione del genoma umano, basi delle mutazioni genetiche e della loro trasmissione.
- È inoltre raccomandata la conoscenza dei contenuti di base di Immunologia (organizzazione del sistema immunitario, anticorpi, MHC, sviluppo linfocitario), propedeutici alla piena comprensione dei moduli di immunopatologia e immuno-oncologia del presente corso.

Modalità didattica

- Lezioni frontali interattive (30 lezioni × 2 ore, per un totale di 60 ore), con supporto di presentazioni multimediali strutturate e schemi riassuntivi dei meccanismi biochimici, molecolari e cellulari trattati.
- Analisi e discussione critica di paper scientifici internazionali di medicina traslazionale, selezionati per illustrare l'applicazione clinica dei meccanismi molecolari studiati e per stimolare la lettura critica della letteratura biomedica primaria.
- Utilizzo della piattaforma di e-learning di Ateneo per la condivisione di materiale didattico (slide delle lezioni, articoli scientifici di approfondimento, schemi riassuntivi) e per quiz di autovalutazione formativa.
- Momenti di didattica interattiva (domande guidate, quesiti a risposta rapida durante la lezione) per favorire la partecipazione attiva e il monitoraggio in itinere dell'apprendimento.
- Possibilità di approfondimenti seminariali su temi di frontiera della patologia molecolare (es. medicina di precisione, biopsia liquida), in funzione della disponibilità di calendario.

Materiale didattico

Libri di testo di riferimento

- Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C. — Robbins e Cotran: Le Basi Patologiche delle Malattie, X Edizione, Edra (testo di riferimento principale).
- Pontieri G.M. — Patologia Generale, Piccin (testo integrativo per la parte di fisiopatologia generale).
- Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S. — Immunologia cellulare e molecolare (edizione italiana più recente), Edra (per il richiamo delle basi immunologiche applicate all'immunopatologia).

Materiale integrativo

- Diapositive delle lezioni rese disponibili sulla piattaforma di e-learning di Ateneo dopo ciascuna lezione.
- Selezione di articoli scientifici di medicina traslazionale (review aggiornate da riviste indicizzate, es. Nature Reviews Disease Primers, New England Journal of Medicine) relativi a specifici argomenti del programma, distribuiti progressivamente durante il corso.
- Schemi riassuntivi e mappe concettuali predisposti dal docente per i meccanismi molecolari più complessi (es. cascata delle caspasi, immunoediting tumorale, vie dei checkpoint immunologici).
- Materiale di autovalutazione (domande a risposta multipla e quesiti a risposta aperta di esempio).

Periodo di erogazione dell'insegnamento

L'insegnamento di Pathology and Medicine viene erogato nel corso del **Secondo Semestre** del 2° anno del Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia, secondo il calendario didattico approvato annualmente dal Consiglio di Corso di Studio. La distribuzione delle 30 lezioni nell'arco del semestre è pianificata in modo da garantire un'adeguata progressione dei contenuti tra i cinque macro-moduli e un congruo intervallo di studio prima della sessione d'esame.

Modalità di verifica del profitto e valutazione

Struttura dell'esame

- Prova scritta, costituita da una sezione a risposta multipla (volta a verificare l'acquisizione delle conoscenze di base su tutti gli argomenti del programma) integrata da una domanda a risposta aperta, finalizzata a valutare specificamente la capacità dello studente di stabilire collegamenti motivati tra meccanismo molecolare e manifestazione patologica (collegamento molecola-patologia). La soglia minima di superamento della prova scritta è fissata al 60% del punteggio complessivo.
- Colloquio orale, da svolgersi successivamente al superamento della prova scritta, finalizzato a verificare la capacità dello studente di esporre in modo organico i meccanismi patogenetici, di integrare conoscenze provenienti da moduli diversi del programma (es. danno cellulare, infiammazione, immunopatologia, oncologia molecolare) e di discutere criticamente le implicazioni clinico-diagnostiche dei meccanismi studiati.

Criteri di valutazione

La valutazione finale è espressa in trentesimi, con eventuale attribuzione della lode per prestazioni di eccellenza. Il voto finale tiene conto dei seguenti criteri:

- Correttezza e completezza delle conoscenze esposte nella prova scritta e nel colloquio orale.
- Capacità di collegamento motivato tra meccanismo molecolare/biochimico e manifestazione patologica (criterio specificamente valutato nella domanda a risposta aperta).
- Capacità di ragionamento integrato tra i diversi moduli del programma (patologia cellulare, infiammazione, immunopatologia, oncologia molecolare, metodiche diagnostiche).
- Proprietà di linguaggio scientifico e chiarezza espositiva nel colloquio orale.
- La lode viene attribuita in presenza di una prestazione che, oltre a soddisfare pienamente i criteri precedenti, dimostri particolare autonomia di giudizio critico e capacità di collegamento interdisciplinare, anche con riferimento ai paper scientifici discussi durante il corso.

Orario di ricevimento

Il docente riceve gli studenti secondo le seguenti modalità:

- Ricevimento settimanale in presenza, previo appuntamento concordato via e-mail istituzionale, presso lo studio del docente.
- Disponibilità per ricevimento a distanza (videoconferenza tramite piattaforma di Ateneo), su richiesta motivata e concordata anticipatamente.
- Comunicazioni asincrone tramite e-mail istituzionale e tramite gli strumenti di messaggistica della piattaforma di e-learning del corso, con risposta garantita nei tempi tecnici ordinari.
- L'orario settimanale di ricevimento in presenza viene comunicato all'inizio di ogni semestre tramite la piattaforma di e-learning del corso, ed è soggetto ad aggiornamento in caso di sovrapposizione con altri impegni istituzionali.

Sustainable Development Goals

SALUTE E BENESSERE | ISTRUZIONE DI QUALITÀ | IMPRESE, INNOVAZIONE E INFRASTRUTTURE |
RIDURRE LE DISUGUAGLIANZE | PARTNERSHIP PER GLI OBIETTIVI
