

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
Biotecnologie Molecolari per la Medicina Personalizzata (BioMoIMP)
A.A. 2023/2024
Informazioni Insegnamento**

Corso: Scienze Omiche I

12 CFU, I anno, II semestre

Moduli del Corso: Genetica e Patologia generale

SSD MED/04 – Patologia generale

1 CFU- Prof. Giuseppe Viglietto

3 CFU - Prof.ssa Carmela De Marco

2 CFU - Prof. Gianluca Santamaria

SSD BIO/18 – Genetica

6 CFU Prof. Vincenzo Dattilo

Informazioni Docenti

Prof. Giuseppe Viglietto

e-mail: viglietto@unicz.it

Orario di ricevimento: mercoledì 14:00 – 16:00 previo appuntamento via e-mail

Prof.ssa Carmela De Marco

e-mail: cdemarco@unicz.it

Orario di ricevimento: tutti i giorni previo appuntamento via e-mail

Prof. Santamaria Gianluca

e-mail: gsantamaria@unicz.it

Orario di ricevimento: Martedì: 14:00 - 15:00

Prof. Vincenzo Dattilo

e-mail: dattilo@unicz.it

Orario di ricevimento: tutti i giorni previo appuntamento via e-mail

Descrizione del Corso

Le scienze “omiche” permettono lo studio globale delle macromolecole nei sistemi biologici. Partendo dalle basi della genetica, il corso affronterà le principali tecnologie sviluppate per l’analisi “omica” degli acidi nucleici.

Verranno descritti i meccanismi della normale trasmissione dei caratteri genetici e la loro alterazione nelle patologie. Sarà, inoltre, approfondita, la regolazione degli acidi nucleici nelle nostre cellule e i meccanismi molecolari responsabili della sua alterazione nelle malattie.

Verranno esaminate le principali tecnologie “omiche” sviluppate per lo studio degli acidi nucleici, le possibili applicazioni in campo scientifico e clinico. Il corso descriverà le basi bioinformatiche dell’analisi dei dati di sequenziamento di nuova generazione, la loro raccolta in banche dati e la loro fruibilità mediante *tools* disponibili sul *web*.

Obiettivi del Corso e Risultati di apprendimento attesi

L’obiettivo principale del corso è rendere lo studente capace di affrontare con visione critica lo studio delle scienze “omiche” dedicate principalmente agli acidi nucleici. Lo studente dovrà avere un quadro completo delle basi genetiche dell’ereditarietà, del tipo di alterazioni a cui può essere soggetta e di come si traduca in malattia.



Sarà, inoltre, capace di argomentare relativamente alle principali piattaforme di sequenziamento ad alta processività di nuova generazione, delle loro possibili applicazioni, dei loro vantaggi e svantaggi. Lo studente riuscirà a comprendere gli approcci computazionali adottati per l'analisi, l'interpretazione e la consultazione dei dati "omici".

Programma del Modulo di Patologia Generale

Genomica e post Genomica

- La scoperta del DNA: dal principio trasformante alla struttura della doppia elica.
- Sequenziamento tradizionale di Sanger
- Automatizzazione del sequenziamento di Sanger
- Progetto Genoma: la storia, le conseguenze, le prospettive future

Sequenziamento di nuova generazione (NGS): dalla prima alla quarta generazione (procedure sperimentali, applicazioni, vantaggi e svantaggi).

- Pirosequenziamento
- Ion Torrent e Illumina
- Sequenziamento SMRT (PACBio)
- Sequenziamento Nanopori (Oxford N)

Trascrittomica

- Espressione Genica
- MicroArray: principali tipologie, vantaggi, svantaggi ed applicazioni
- RNA-Seq: tecniche di arricchimento dell'RNA, disegno sperimentale e flusso di lavoro
- RNA-Seq della singola cellula: 10X Genomics
- Trascrittomica spaziale

Metagenomica

- Microbioma e microbiota
- Il ruolo del microbiota nella fisiologia e patologia umana
- Tecnologie di sequenziamento per lo studio del microbioma: dagli screening funzionali al sequenziamento *whole genome*
- Applicazioni della metagenomica nella patologia umana

Epigenetica ed Epigenomica/Epitrascrittomica

- Le modificazioni epigenetiche di DNA ed RNA
- Metodi di Analisi della conformazione ed accessibilità della cromatina
- Tecniche di arricchimento dell'epigenoma: bisulfito, arricchimento per affinità ed enzimi di restrizione
- RNA non codificanti: panoramica delle principali categorie e dei loro meccanismi d'azione
- Inattivazione del cromosoma X ed imprinting Genomico
- Le modificazioni epigenetiche come target terapeutico

Il DNA circolante

- Caratteristiche chimico-biologiche
- Metodi di isolamento e caratterizzazione (COLD-PCR, dPCR, BEAMing)
- Sequenziamento ed applicazioni cliniche

Il ruolo della bioinformatica nel sequenziamento

- Il sequenziamento massivo parallelo: principi e parametri alla base dell'analisi
- Dai dati grezzi all'annotazione delle varianti.
- Analisi dei geni differenzialmente espressi.
- Banche dati Biologiche
- Consultazione di databases genomici e trascrittomici

Evoluzione ed applicazioni dell'NGS



- Applicazioni nelle malattie umane
- La genomica del cancro
- La classificazione dei tumori nell'era post-genomica
- Immunoterapia, TMB ed instabilità dei microsatelliti
- Dalla ricerca alla Terapia: il sistema OncoKB

Programma del Modulo di Genetica

Introduzione alla genetica

Le basi scientifiche delle leggi di Mendel: principio della dominanza, della segregazione e dell'assortimento indipendente.

Metodi di determinazione delle classi genotipiche e fenotipiche: il quadrato di Punnett e lo schema ramificato. Il test cross. Le regole della probabilità e il test del chi-quadrato.

Eccezioni ai principi Mendeliani

Gli alleli multipli, la codominanza e la dominanza incompleta.

L'interazione di geni: epistasi recessiva, epistasi dominante, epistasi doppia recessiva, epistasi doppia dominante e soppressione genica.

Penetranza ed espressività.

La ricombinazione genetica per l'identificazione di geni concatenati.

Mappatura genetica: il reincrocio a due punti e a tre punti.

Organizzazione del Genoma umano e origine delle varianti genetiche

DNA genomico e DNA mitocondriale.

Tipologie di sequenze che compongono il genoma (codificanti, regolatrici e ripetute).

I polimorfismi e loro applicazioni.

Le mutazioni e loro classificazioni. Le mutazioni geniche: cause e nomenclatura.

Meccanismi di riparazione del danno al DNA.

Anomalie cromosomiche e varianti strutturali

Organizzazione molecolare dei cromosomi.

Variazione della struttura e numero di cromosomi.

Il cariotipo e metodi di citogenetica tradizionale (bandeggio) e molecolare (FISH e array-CGH).

Significato funzionale delle mutazioni

Le mutazioni da perdita di funzione: delezione o rottura di un gene, alterazione del promotore e degli enhancer, mutazioni nei siti di splicing, mutazioni frameshift, mutazioni nonsense, mutazioni missenso.

Predizioni in silico degli effetti dei cambiamenti missenso.

Mutazioni che portano a dominanza negativa.

Le mutazioni da acquisto di funzione: mutazioni missenso, CNV e riarrangiamenti cromosomici. Le mutazioni dinamiche e l'instabilità degli elementi ripetuti.

La genetica dei caratteri ereditari

Basi genetiche dei caratteri monogenici, poligenici e multifattoriali. Principali modalità di trasmissione dei caratteri mendeliani. Complicazioni dei modelli di trasmissione mendeliana: espressività variabile, penetranza incompleta, penetranza dipendente dall'età, mosaicismo e chimerismo. La genetica dei caratteri complessi.

Genetica di popolazioni

Le frequenze genotipiche e le frequenze alleliche.

La legge di Hardy-Weinberg.

Le frequenze degli aplotipi e il Linkage Disequilibrium.

Variazioni nelle frequenze alleliche tra popolazioni. Isolati genetici.

Malattie complesse: identificazione di geni di suscettibilità.



Marcatori genetici e lod score. Ereditabilità dei caratteri complessi: grado di familiarità, concordanza nei gemelli, studi sulle adozioni. Analisi di linkage non parametrico. Studi di associazione genome-wide (GWAS). Linkage disequilibrium e odds ratio. Ereditabilità mancante.

Basi genetiche nella risposta ai farmaci.

Farmacogenetica e farmacogenomica.

Varianti in geni responsabili del metabolismo, del trasporto e del meccanismo d'azione dei farmaci. La farmacogenetica nella medicina di precisione e nella pratica clinica.

Tecnologia del DNA ricombinante.

Clonaggio del DNA: endonucleasi di restrizione e DNA ligasi, vettori di espressione, mutagenesi sito-specifica, espressione transgenica transiente e stabile in cellule eucariotiche, analisi di espressione genica, costruzione di minigenes, generazione di vettori lentivirali. Metodi di genotipizzazione.

Genetica del cancro.

I tumori ereditari e quelli sporadici. Mutazioni drivers e mutazioni passengers. Oncogeni ed oncosoppressori: tipologie di mutazioni attivanti e di mutazioni da perdita di funzione. Esempi di tumori ereditari: il Retinoblastoma e la sindrome Li-Fraumeni.

Stima dell'impegno orario richiesto per lo studio individuale del programma

Il tempo stimato è di 300 ore, di cui 96 di attività frontali e 204 di studio individuale.

Metodi Insegnamento utilizzati

Lezioni frontali, problem solving, esercitazioni

Risorse per l'apprendimento

Libri di testo

- Genetica molecolare umana. Tom Strachan, Andrew Read. Zanichelli.
- Genetica. Peter J. Russell. EdiSES.

Ulteriori letture consigliate per approfondimento

Articoli scientifici forniti dai docenti.

Altro materiale didattico

Diapositive o dispense scaricabili dal sito

Attività di supporto

Seminari, webinar, incontri con tutor da definire *in itinere*.

Modalità di frequenza

La frequenza al CdLM in Biotecnologie Molecolari per la Medicina Personalizzata non è obbligatoria, come indicato nel regolamento didattico del CdLM in Biotecnologie Molecolari per la Medicina Personalizzata all'art.10 consultabile al link

<https://web.unicz.it/admin/uploads/2022/08/regolamento-didattico-biomolmp.pdf>

Modalità di accertamento

Le modalità generali sono indicate nel regolamento didattico del CdLM in Biotecnologie Molecolari per la Medicina Personalizzata all'art.14 consultabile al link di cui sopra.

Le modalità generali sono indicate nel regolamento didattico di Ateneo all'art.22 consultabile al link

[http://www.unicz.it/pdf/regolamento didattico ateneo dr681.pdf](http://www.unicz.it/pdf/regolamento%20didattico%20ateneo%20dr681.pdf)



La prova di verifica del profitto prevede il superamento di prove in itinere e/o esame orale finale.

I criteri sulla base dei quali sarà giudicato lo studente sono:

| | Conoscenza e comprensione argomento | Capacità di analisi e sintesi | Utilizzo di referenze |
|------------|--|--|--------------------------------|
| Non idoneo | Importanti carenze. Significative inaccurattezze | Irrilevanti. Frequenti generalizzazioni. Incapacità di sintesi | Completamente inappropriato |
| 18-20 | A livello soglia. Imperfezioni evidenti | Capacità appena sufficienti | Appena appropriato |
| 21-23 | Conoscenza routinaria | E' in grado di analisi e sintesi corrette. Argomenta in modo logico e coerente | Utilizza le referenze standard |
| 24-26 | Conoscenza buona | Ha capacità di a. e s. buone gli argomenti sono espressi coerentemente | Utilizza le referenze standard |
| 27-29 | Conoscenza più che buona | Ha notevoli capacità di a. e s. | Ha approfondito gli argomenti |
| 30-30L | Conoscenza ottima | Ha notevoli capacità di a. e s. | Importanti approfondimenti |

