

Denominazione	Genetica e Biologia Molecolare
Moduli componenti	Biologia Molecolare Genetica generale e molecolare Bioinformatica
Settore scientifico-disciplinare	BIO/11, MED/03, INF/01
Anno di corso e semestre di erogazione	Anno I, Semestre II
Lingua di insegnamento	Italiano e inglese
Carico didattico in crediti formativi universitari	9 CFU (3 + 4 + 2)
Numero di ore di attività didattica frontale	90 ore (30 + 40 + 20)
Docenti	Prof. Mauro D'Amato Prof.ssa Anna Picca Prof.
Risultati di apprendimento specifici	Nel modulo di Biologia molecolare, lo studente apprenderà I) L'organizzazione e la struttura dei genomi, II) i principi molecolari che sono alla base dei processi di replicazione e riparo del DNA, trascrizione e controllo dell'espressione genica e traduzione, III) le principali tecniche di biologia molecolare applicate alla medicina. Gli insegnamenti del modulo di Genetica generale e molecolare sono disegnati per fornire le basi fondamentali inerenti ai concetti della genetica medica moderna e alla sua applicazione allo studio dei tratti, dei disturbi e delle malattie umane. Verranno trattate con particolare attenzione le innovazioni più recenti ottenute negli ultimi anni nel campo della genetica e genomica umana, sia riguardo le malattie rare che quelle complesse più comuni, fornendo gli strumenti e le conoscenze iniziali per trasferire tali acquisizioni alla pratica clinica. Al termine del corso gli studenti saranno in grado di: interpretare e ricostruire alberi genealogici; identificare le modalità di segregazione delle malattie ereditarie e di calcolare il rischio di ricorrenza; comprendere ed elaborare i principi alla base dell'ereditarietà sia delle malattie genetiche rare che di quelle complesse; identificare caratteri ereditari non-Mendeliani, fattori epigenetici e loro ruolo nelle malattie; conoscere ed elaborare principi di genetica di popolazione, compresi calcoli di rischio relative delle malattie umane e progressi nel campo dei genome-wide association studies; conoscere in maniera approfondita alcune modalità di diagnosi di una malattia genetica, incluso genotyping e next generation sequencing; interpretare polygenic risk scores, referti ottenuti da direct to consumer genetic testing inclusi principi etici e legali a questi associati; essere a conoscenza delle basi e delle modalità di espletamento della consulenza genetica. Il modulo di Bioinformatica ha l'obiettivo di fornire le conoscenze di base delle metodologie, degli strumenti e degli approcci bioinformatici che sono essenziali per integrare studi e ricerche di biologia molecolare e genetica. Le studentesse e gli studenti acquisiranno familiarità con una varietà di progetti e database genomici attualmente disponibili, saranno in grado di cercare e recuperare informazioni all'interno di essi e di analizzare i risultati delle loro



	ricerche usando software disponibili su internet, impareranno come confrontare e analizzare sequenze biologiche e come interpretare i risultati delle loro analisi. Particolare attenzione sarà riservata ai workflow, agli strumenti e alle risorse per l'analisi dei dati di sequenziamento NGS, con focus su assemblaggio di genomi, ri-sequenziamento, gene expression e variant-calling nella ricerca biologica e genetica umana.
Programma	Biologia Molecolare (3 CFU) Anatomia dei genomi: organizzazione e distribuzione dei geni, famiglie multi-geniche, cluster di geni sullo stesso cromosoma, trasposoni, pseudogeni Cromatina istoni e nucleosomi; regolazione della struttura della cromatina; Schemi di Modificazione degli istoni e loro propagazione e mantenimento. Metilazione del DNA. Meccanismi epigenetici riconducibili al cancro e all'invecchiamento Replicazione e riparo di danni al dna: meccanismo d'azione della dna polimerasi; fase di inizio e di terminazione della replicazione; telomeri e telomerasi; errori di replicazione e loro riparo; i diversi tipi di mutazione. Sistemi di riparazione NER, BER, delle rotture a doppio filamento e patologie associate a tali difetti. Meccanismi molecolari della ricombinazione omologa e non omologa e ricombinazione riparativa Trascrizione e modifiche post-trascrizionali: struttura e funzioni delle rna polimerasi; promotori delle rna polimerasi; fattori generali di trascrizione; il complesso del mediatore; processing dell'rna messaggero: capping, poliadenilazione e splicing; lo spliceosoma; gli introni self-splicing; splicing alternativo. Traduzione: open reading frame; struttura e funzione dei trna; amminoacil-trna sintetasi; il ribosoma; inizio, allungamento e terminazione della traduzione; il codice genetico. Regolazione dell'espressione genica: attivatori trascrizionali; integrazione del segnale e controllo combinatorio; trasduzione del segnale e controllo dei regolatori trascrizionali; silenziamento genico; RNA interference, microrna e regolazione della stabilità e dell'inizio della traduzione dei messaggeri Tecniche di biologia molecolare Il DNA ricombinante. Plasmidi ed endonucleasi di restrizione. Ligasi. Trasformazione dei batteri. Ibridazione di acidi nucleici ed accenni di diagnostica molecolare Reazione a catena della DNA polimerasi (PCR), real time PCR e suo impiego diagnostico. Sequenziamento. Trasfezione, tecniche di trasferimento in vivo ed ex vivo, vettori virali e non virali, vaccini a DNA Genetica generale e molecolare (4 CFU) Introduzione alla genetica e ai modelli di ereditarietà, informazione genetica nell'uomo, codice genetico e relazione con le malattie umane (monogeniche, multifattoriali). Caratteri ereditari, familiarità, eredità autosomica e legata al sesso, leggi di Mendel e caratteri Mendeliani e non-Mendeliani, eterozigosi ed omozigosi, modelli di ereditarietà dominante, recessivo, co-dominante ed eccezioni. Interazione gene-gene, gene-ambiente, genetica quantitativa nelle malattie complesse multifattoriali, concetto di popolazione, legge di HWE, prevalenza e concetto di soglia: epistasi, penetranza ed espressività, pleiotropia, locus ABO e fenotipo Bombay.



Cenni di epigenetica, pattern di trasmissione dei geni sottoposti ad imprinting, modificazioni degli istoni, metilazione del DNA, miRNA, effetti a livello di espressione genica, rilevanza per le malattie rare, complesse, ed il cancro.

Variabilità del DNA umano, variazioni cromosomiche e strutturali, copy number variations, microsatelliti, DNA ripetitivo, mutazioni e polimorfismi (SNPs), sostituzioni, inserzioni e delezioni, meccanismi ed effetti funzionali a livello cromosomico (aneuploidia, poliploidia), e genico (conseguenze pre-post-trascrizionali).

Metodi di identificazione delle variazioni genomiche, cambi nella sequenza di DNA, citogenetica ed accenni al cariotipo, vari metodi di genotipizzazione e sequenziamento del DNA, test genetici e classificazione (incluso prenatali)

Genoma ed eredità mitocondriale, eteroplasmia, mutazioni e malattie.

Malattie monogeniche rare (inclusa predisposizione ereditaria al cancro), definizione, costruzione e interpretazione dell'albero genealogico, eccezioni, rischio di ricorrenza espressività variabile e penetranza incomplete, eterogenità genetica, anticipazione e trinucleotide repeats, metodi diagnostici, esempi specifici (e meccanismi associati) discussi con gli studenti.

Malattie complesse multifattoriali, caratteri quantitativi e semiquantitativi, endofenotipi, metodi di studio di linkage e associazione (con particolare focus su genome-wide association studies GWAS), concetti fondamentali associati con aplotipo e linkage disequilibrium, imputation, tag SNPs, ancestry della popolazione (PCA e marcatori SNPs), frequenze alleliche, rischio familiare e relativo, calcolo di Odds ratio (OR), polygenic risk scores, metodi "diagnostici", esempi specifici (e meccanismi associati) discussi con gli studenti.

La metagenomica, il microbiota intestinale e la relazione con l'ospite e le malattie.

Test genetici e disponibilità sul mercato, direct to consumer genetic testing, limitazioni e vantaggi, affidabilità e interpretazione corretta dei risultati, implicazioni sociali etiche e legali, introduzione alla consulenza genetica, tipologie, rischio preconcezionale, prenatale, diagnostica, prognostica e prevenzione nell'adulto.

Bioinformatica (2 CFU)

Progetto 1000 Genomi, Progetti ENCODE ed epigenomici, Progetto GTEx; Progetto The Cancer Genome Atlas (TCGA) e suoi sviluppi, Progetto Human Microbiome; Banche dati, DB relazionali, Progettazione di un database, Accesso ai dati: Operatori booleani, Qualità di un database, Letteratura scientifica e uso di PubMed; Genome Browsers (Ensembl; UCSC).

Sequenziatori NGS di seconda e terza generazione: Roche 454, ThermoFisher SOLiD, ThermoFisher Ion Torrent/Proton, Illumina, Pacific Bioscience, Oxford Nanopore; Formato dei dati genomici (Formato SAM/BAM per l'allineamento di sequenze su un genoma; Paired-end vs single-end); Valutazione della qualità delle read.

Allineamento globale di coppie di sequenze, Programmazione dinamica, Matrici di sostituzione, Allineamento locale di coppie di sequenze; Ricerche per similarità in banca dati, BLAST (Parametri di input e output, Significatività degli allineamenti di sequenze, Interpretazione dei risultati); Allineamento di sequenze a genomi, Allineamento multiplo di sequenze.

Ricostruzione della sequenza di un genoma, Algoritmi di assemblaggio Overlap-Layout-Consensus (OLC), Algoritmi di assemblaggio per sequenziamenti di nuova generazione, Valutazione della qualità di un assemblaggio)



	Annotazione del genoma, Predizione di geni ab initio (Banca dati RefSeq), Modelli Markoviani, Annotazione basata su sequenziamento NGS dell'RNA, Formato dei file per annotazioni genomiche). Espressioni regolari, Associazione tra espressione regolare e motivo funzionale, Ricerca di un'espressione regolare in una sequenza, Valutazione dell'affidabilità dell'associazione funzionale; Profili di sequenza, Ricerca di una PSSM in una sequenza; Modelli nascosti di Markov. Genomica di popolazioni, Formato VCF, Identificazione delle varianti genomiche nella popolazione, Teorema di Bayes; Associazione tra presenza di variante e fenotipo clinico; Identificazione di varianti rare; Identificazione di grandi riarrangiamenti e variazioni strutturali; Banche dati genomiche; Metagenomica e DNA barcoding. Analisi del trascrittoma, Annotazione di geni e trascritti alternativi, Analisi di dati RNA-Seq (Analisi dei livelli di espressione genica, Gene clustering, Identificazione di geni differenzialmente espressi, Correzione per la molteplicità dei test); Funzione dei geni differenzialmente espressi (Gene Ontology); RNA editing.
Tipologie di attività didattiche previste e relative modalità di svolgimento	Lezioni frontali (e virtuali per 3/4 esperti internazionali su argomenti specifici) con l'ausilio di presentazioni multimediali e risorse web, in italiano e inglese. Attività di gruppo (incluse presentazioni da parte degli studenti) durante le quali si potrà approfondire la conoscenza delle tematiche inerenti la biologia molecolare, le malattie genetiche, e le risorse/tools di bioinformatica utili a fare pratica nelle applicazioni computazionali presentate a lezione.
Metodi e criteri di valutazione dell'apprendimento	La valutazione sarà effettuata mediante prova scritta con domande a risposta multipla e aperta, in numero proporzionale ai CFU per ciascun modulo di insegnamento.
Criteri di misurazione dell'apprendimento e di attribuzione del voto finale	Il voto finale è attribuito in trentesimi e sarà il risultato della valutazione complessiva della prova scritta che in virtù della sua strutturazione pondera il peso in CFU dei singoli moduli. Per la valutazione sarà tenuto conto del numero di risposte corrette ed errate date. L'esame si intende superato quando il voto finale è maggiore o uguale a 18 e per ciascun modulo si è risposto correttamente ad almeno la metà delle domande.
Propedeuticità	Nessuna
Materiale didattico utilizzato e materiale didattico consigliato	Materiale didattico utilizzato Diapositive multimediali e materiale online (siti web, video...) Materiale didattico consigliato Biologia Molecolare 1) Alberts, Johnson, Lewis, Morgan, Raff, Roberts, Walter, "Biologia Molecolare della Cellula" – ZANICHELLI, Bologna 2) Watson, Baker, Bell, Gann, Levine, Losick, "Biologia molecolare del gene", Settima edizione – ZANICHELLI, Bologna Genetica generale e molecolare 1) Strachan, Read, "Genetica molecolare umana", Seconda edizione a cura di Rossella Tupler – ZANICHELLI, Bologna 2) Materiale didattico fornito dal docente Bioinformatica 1) Helmer, Citterich, Ferrè, Pavesi, Pesole, Romualdi, "Fondamenti di Bioinformatica" Edizione 2018 – ZANICHELLI, Bologna 2) Dispense fornite dal docente

