



Denominazione	<b>Corso integrato: Genetica e Biologia Molecolare</b> <b>Integrated course: Genetics and Molecular Biology</b>
Moduli componenti	Biologia Cellulare II Genetica e Genomica in Medicina Bioinformatica
Settore scientifico-disciplinare	Biologia Cellulare II BIO/13 Genetica e Genomica in Medicina MED/03 Bioinformatica INF/01
Anno di corso e semestre di erogazione	<b>I ANNO - II SEMESTRE</b>
Lingua di insegnamento	Italiano e inglese
Carico didattico in crediti formativi universitari	<b>9 CFU totali</b> , distribuiti come segue: 3 CFU (Biologia Cellulare II) 4 CFU (Genetica e Genomica in Medicina) 2 CFU (Bioinformatica)
Numero di ore di attività didattica frontale	30 ore + 6 autoapprendimento assistito (Biologia Cellulare II) 40 ore + 8 autoapprendimento assistito (Genetica e Genomica in Medicina) 20 ore + 4 autoapprendimento assistito (Bioinformatica)
Docenti	Prof.ssa Anna Picca (Biologia Cellulare II) Prof. Mauro D'Amato (Genetica e Genomica in Medicina) Docente da definire (Bioinformatica)
Risultati di apprendimento specifici	<p>Il corso si prefigge di far acquisire agli studenti principi e conoscenze di base nel campo della genetica e biologia cellulare umana. Nel modulo di <b>Biologia cellulare II</b>, 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 cellulare e molecolare applicate alla medicina.</p> <p>Gli insegnamenti del modulo di <b>Genetica e Genomica in Medicina</b> 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.</p> <p>Il modulo di <b>Bioinformatica</b> ha l'obiettivo di fornire le conoscenze di base delle metodologie, degli strumenti, delle risorse e degli approcci bioinformatici essenziali per integrare studi e ricerche di biologia molecolare e genetica.</p> <p>Alla fine del corso gli studenti saranno in grado di riconoscere e classificare:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● i meccanismi molecolari che sono alla base del trasferimento dell'informazione genica</li><li>● le modalità di segregazione delle malattie ereditarie</li><li>● alcune modalità di diagnosi di una malattia genetica, incluso l'utilizzo di <i>genotyping</i> e <i>next generation sequencing</i></li><li>● le basi e le modalità di espletamento di una consulenza genetica</li><li>● gli strumenti bioinformatici e le risorse computazionali (incluse moderne banche dati) per l'analisi di dati genetici di popolazione e nei singoli individui</li></ul> <p>Avranno inoltre acquisito competenze specifiche per:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>● discutere di questioni aperte nel campo della biologia cellulare e delle loro applicazioni in ambito medico</li></ul>



	<ul style="list-style-type: none"><li>● interpretare e ricostruire alberi genealogici, di elaborare i principi alla base dell'ereditarietà sia delle malattie genetiche rare che di quelle complesse.</li><li>● calcolare il rischio di ricorrenza delle malattie ereditarie</li><li>● riconoscere ed elaborare principi di genetica di popolazione (calcolo di rischio relativo delle malattie umane, progressi nel campo dei <i>genome-wide association studies</i>)</li></ul> <p>Verrà inoltre promossa e sviluppata la capacità di integrare le conoscenze acquisite per analizzare e interpretare autonomamente e criticamente i risultati di test genetici e molecolari inerenti le tematiche trattate durante il corso, nonché la capacità di confrontare e analizzare sequenze biologiche e interpretare i risultati.</p> <p>Particolare importanza verrà data allo sviluppo di appropriate capacità di comunicazione scritta e orale, in relazione alla presentazione di dati e contenuti in modo organico e coerente e mediante l'uso di un linguaggio scientifico adeguato. Tale comunicazione sarà finalizzata in particolare all'interazione professionale ed alla trasmissione di dati di rilevante interesse sanitario.</p> <p>Agli studenti saranno illustrate anche le metodologie appropriate, moderne e più efficienti per la consultazione di materiale bibliografico, in modo che possano imparare a valutare indipendentemente attendibilità scientifica e rilevanza, incluso l'utilizzo di database genomici e analisi computazionali mediante software disponibili su internet.</p>
<b>Programma</b>	<p><b>Biologia Cellulare II (3 CFU):</b></p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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.</p> <p>Traduzione: open reading frame; struttura e funzione dei trna; amminoacil-trna sintetasi; il ribosoma; inizio, allungamento e terminazione della traduzione; il codice genetico.</p> <p>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</p> <p>Tecniche di biologia cellulare e molecolare</p> <p>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</p> <p><b>Genetica e Genomica in Medicina (4 CFU):</b></p> <p>Introduzione alla genetica e ai modelli di ereditarietà, informazione genetica nell'uomo, codice genetico e relazione con le malattie umane (monogeniche, multifattoriali).</p> <p>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.</p> <p>Interazione gene-gene, gene-ambiente, genetica quantitativa nelle malattie complesse multifattoriali, concetto di popolazione, legge di HWE, prevalenza e concetto</p>



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 relative, 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):**

Concetti base di biologia computazionale, pipelines bioinformatiche per l'identificazione di polimorfismi nel DNA, loro annotazione funzionale, analisi di espressione differenziale, epigenetica, e rilevanza clinica di approcci bioinformatici.

Sequenziatori NGS di seconda e terza generazione; Formato dei dati genomici; Targeted sequencing, whole-exome sequencing and whole-genome sequencing; Valutazione della qualità delle read; Allineamento globale 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 per sequenziamenti di nuova generazione, Valutazione della qualità di un assemblaggio.

Identificazione di mutazioni, polimorfismi attraverso NGS e pipelines bioinformatiche utilizzabili a questo scopo, varianti di incerto significato (VUS), algoritmi per classificazione funzionale di single nucleotide variants (SNV). Genomica di popolazioni, Formato VCF, Teorema di Bayes; Associazione tra presenza di variante e fenotipo clinico; Identificazione di grandi riarrangiamenti e variazioni strutturali; Metagenomica e DNA barcoding.

Progetto 1000 Genomes, Progetti ENCODE ed epigenomici, Progetto GTEx; Progetto The Cancer Genome Atlas (TCGA) e suoi sviluppi, Progetto Human Microbiome; Genome Browsers (Ensembl; UCSC); Banche dati di popolazione, coorti internazionali e dati disponibili alla comunità scientifica, accesso ai dati.



	<p>Banche dati genomiche, Entrez, ENSEMBL, gnomad, dbSNP, ClinVar, utilizzo per identificazione di mutazioni vs varianti comuni, annotazione funzionale dei cambi nel DNA genomico.</p> <p>Analisi del trascrittoma e di RNA expression; 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. Gene-set enrichment analysis</p>
<b>Tipologie di attività didattiche previste e relative modalità di svolgimento</b>	<p>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 cellulare e molecolare, le malattie genetiche, e le risorse/tools di bioinformatica utili a fare pratica nelle applicazioni computazionali presentate a lezione.</p>
<b>Metodi e criteri di valutazione dell'apprendimento</b>	<p>L'ESAME FINALE (senza esoneri in itinere) prevede una prova scritta con domande a risposta multipla e aperta, in numero proporzionale ai CFU per ciascun modulo di insegnamento.</p> <p>La prova verrà elaborata mediante la proposta di diverse tipologie di domande:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) A scelta multipla (lo studente dovrà individuare la risposta esatta tra quattro/cinque possibili alternative);</li><li>2) Vero/Falso (in questa serie di domande lo studente dovrà qualificare come vera o falsa ciascuna di quattro/cinque affermazioni riferite ad un argomento specifico);</li><li>3) Associativa (lo studente dovrà stabilire i collegamenti - funzionali, strutturali, classificativi - tra serie di elementi, o tra i numeri di una figura e un elenco di possibili alternative);</li><li>4) Elaborata (lo studente dovrà elaborare una risposta in base a calcoli e/o applicazione di formule e concetti appresi durante il corso)</li></ol>
<b>Criteri di misurazione dell'apprendimento e di attribuzione del voto finale</b>	<p>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 date senza penalità per quelle errate. L'esame si intende superato quando il voto finale è maggiore o uguale a 18. Le attività di gruppo previste dal corso diverranno parte integrante della valutazione finale.</p> <p>Complessivamente, la prova di esame sarà valutata secondo i seguenti criteri:</p> <p><b>NON IDONEO:</b> importanti carenze e/o inaccurately nella conoscenza e comprensione degli argomenti; limitate capacità di analisi e sintesi, frequenti generalizzazioni.</p> <p><b>IDONEO:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>18-20:</b> conoscenza e comprensione degli argomenti appena sufficiente con possibili imperfezioni; capacità di analisi sintesi e autonomia di giudizio sufficienti.</li><li>- <b>21-23:</b> Conoscenza e comprensione degli argomenti routinaria; capacità di analisi e sintesi corrette con argomentazione logica coerente.</li><li>- <b>24-26:</b> Discreta conoscenza e comprensione degli argomenti; buone capacità di analisi e sintesi con argomentazioni espresse in modo rigoroso.</li><li>- <b>27-29:</b> Conoscenza e comprensione degli argomenti completa; notevoli capacità di analisi, sintesi. Buona autonomia di giudizio.</li></ul>



	<p>- <b>30-30L</b>: Ottimo livello di conoscenza e comprensione degli argomenti. Notevoli capacità di analisi e di sintesi e di autonomia di giudizio. Argomentazioni espresse in modo originale.</p>
<b>Propedeuticità</b>	Nessuna sebbene sia richiesta la compensazione degli obblighi formativi aggiuntivi (OFA) prima di poter sostenere la relativa verifica di profitto.
<b>Materiale didattico utilizzato e materiale didattico consigliato</b>	<p><b>Testo di riferimento Biologia Cellulare II</b></p> <p>1) Alberts, Johnson, Lewis, Morgan, Raff, Roberts, Walter, "Biologia Molecolare della Cellula" – ZANICHELLI, Bologna</p> <p>Lettura consigliata:</p> <p>2) Watson, Baker, Bell, Gann, Levine, Losick, "Biologia molecolare del gene", Settima edizione – ZANICHELLI, Bologna</p> <p><b>Testo di riferimento Genetica e Genomica in Medicina</b></p> <p>1) Strachan, Read, "Genetica molecolare umana", Seconda edizione a cura di Rossella Tupler – ZANICHELLI, Bologna</p> <p>Lettura consigliata:</p> <p>2) Strachan, Lukassen, "Genetics and Genomics in Medicine", 2nd Edition, CRC Press</p> <p><b>Testo di riferimento Bioinformatica</b></p> <p>1) Pascarella, Paiardini, "BIOINFORMATICA Dalla sequenza alla struttura delle proteine" – ZANICHELLI, Bologna</p> <p>Costituiscono riferimenti imprescindibili il materiale didattico fornito dai docenti incluse dispense, diapositive multimediali, materiale online e altro materiale fornito agli studenti di volta in volta durante il corso (siti web, video...)</p>