Denominazione	**Corso integrato: *Genetica e Biologia Molecolare*** **Integrated course: *Genetics and Molecular Biology***
Moduli componenti	Biologia Cellulare II Genetica e Genomica in Medicina Bioinformatica
Settore scientifico-disciplinare	Biologia Cellulare II BIOS-10/A Genetica e Genomica in Medicina MEDS-01/A Bioinformatica BIOS-08/A
Anno di corso e semestre di erogazione	I° ANNO - II° SEMESTRE
Lingua di insegnamento	Italiano
Carico didattico in crediti formativi universitari	9 CFU totali, 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 DE e 7.5 ore DI (Biologia Cellulare II) 40 ore DE e 10 ore DI (Genetica e Genomica in Medicina) 20 ore DE e 5 ore DI (Bioinformatica) [DE: didattica erogativa; DI: didattica Interattiva]
Docenti	Prof. Mauro D'Amato [Coordinatore Corso] (Genetica e Genomica in Medicina) Prof.ssa Anna Picca, Prof Mario Acunzo (Biologia Cellulare II) Prof. Biagio Di Lorenzo (Bioinformatica)
Obiettivi formativi specifici	Il corso ha l'obiettivo di fornire conoscenze di base sulle tematiche di biologia generale molecolare, sulla struttura e funzione dei componenti della cellula, degli organelli e del traffico cellulare, sulla struttura e la funzione degli acidi nucleici, sui processi regolativi a livello intracellulare, con particolare riferimento alla trascrizione dei geni, alla traduzione dei trascritti codificanti ed alla regolazione delle proteine stesse. Il corso integrato ha inoltre lo scopo di fornire allo studente una visione globale delle basi genomiche dell'ereditarietà, degli alleli inducenti malattia nella specie umana e delle modalità di trasmissione delle malattie cromosomiche, delle malattie monogeniche ed oligogeniche e delle malattie poligeniche e multifattoriali. Alla fine del corso i discenti conosceranno i meccanismi biologici cellulari e molecolari di base degli organismi viventi, di trasmissione e di espressione dell'informazione genetica e degli aspetti strutturali, funzionali ed evoluzionistici del genoma, sapendo impostare un problema medico in termini biologici e genetici.
Risultati di apprendimento specifici	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 Biologia cellulare II, 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. Gli insegnamenti del modulo di Genetica e Genomica in Medicina 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. Il modulo di Bioinformatica 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. Alla fine del corso gli studenti saranno in grado di riconoscere e classificare: ● i meccanismi molecolari che sono alla base del trasferimento dell'informazione genica ● le modalità di segregazione delle malattie ereditarie

	• alcune modalità di diagnosi di una malattia genetica, incluso l'utilizzo di *genotyping* e *next generation sequencing* • le basi e le modalità di espletamento di una consulenza genetica • gli strumenti bioinformatici e le risorse computazionali (incluse moderne banche dati) per l'analisi di dati genetici di popolazione e nei singoli individui Avranno inoltre acquisito competenze specifiche per: • discutere di questioni aperte nel campo della biologia cellulare e delle loro applicazioni in ambito medico • interpretare e ricostruire alberi genealogici, di elaborare i principi alla base dell'ereditarietà sia delle malattie genetiche rare che di quelle complesse. • calcolare il rischio di ricorrenza delle malattie ereditarie • riconoscere ed elaborare principi di genetica di popolazione (calcolo di rischio relativo delle malattie umane, progressi nel campo dei *genome-wide association studies*) 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. 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. 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.
Programma	Biologia Cellulare II (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 cellulare e molecolare. Concetti di base sulla sicurezza e nozioni sulla strumentazione di un laboratorio 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. Ibridazione in situ (FISH), Southern Blot, Northern blot, Western blot, immunoprecipitazione, ELISA, DNA microarray, Next generation sequencing (NGS), test diagnostici avanzati per rilevamento di patogeni a livello molecolare. Genetica e Genomica in Medicina (4 CFU): Introduzione alla genetica e ai modelli di ereditarietà, informazione genetica nell'uomo, 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 repats, 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 e analisi *downstream*, analisi di espressione differenziale, epigenetica, e rilevanza clinica di approcci bioinformatici. Sequenziatori NGS di seconda e terza generazione; Targeted sequencing, whole-exome sequencing and whole-genome sequencing; Allineamento globale di coppie di sequenze, ricerche per similarità in banca dati, BLAST (Significatività degli allineamenti di sequenze, Interpretazione dei risultati); 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). 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 comunita' scientifica, accesso ai dati.

	Banche dati genomiche, Entrez, ENSEMBL, gnomad, dbSNP, ClinVar, utilizzo per identificazione di mutazioni vs varianti comuni, annotazione funzionale dei cambi nel DNA genomico. 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.
Tipologie di attività didattiche previste e relative modalità di svolgimento	Lezioni frontali con l'ausilio di presentazioni multimediali e risorse web, in italiano e inglese. Attivita' di esercitazioni e riepilogo svolte con regolarita' durante il corso, allo scopo di fissare i concetti e preparare gli studenti all'esame. Simulazioni modulo-specifiche della prova finale. Tutte le modalità di svolgimento delle attività didattiche verranno svolte in presenza. La frequenza al corso è obbligatoria.
Metodi e criteri di valutazione dell'apprendimento	L'ESAME FINALE (senza esoneri in itinere) prevede una prova scritta. La prova verrà elaborata mediante la proposta di diverse tipologie di domande: 1) A scelta multipla (lo studente dovrà individuare la risposta esatta tra quattro/cinque possibili alternative); 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); 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); 4) Elaborata (lo studente dovrà elaborare una risposta in base a calcoli e/o applicazione di formule e concetti appresi durante il corso
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 ponderato per il peso in CFU dei singoli moduli. Per la valutazione sarà tenuto conto del numero di risposte corrette date senza penalità per quelle errate. Lo studente deve ottenere una valutazione sufficiente in tutte le discipline e dimostrare di aver raggiunto una adeguata maturità culturale e scientifica. Complessivamente, la prova di esame sarà valutata secondo i seguenti criteri: NON IDONEO: importanti carenze e/o inaccuratezze nella conoscenza e comprensione degli argomenti; limitate capacità di analisi e sintesi, frequenti generalizzazioni. IDONEO: - 18-20: conoscenza e comprensione degli argomenti appena sufficiente con possibili imperfezioni; capacità di sintesi e autonomia di giudizio sufficienti. - 21-23: Conoscenza e comprensione degli argomenti routinaria; capacità di analisi e sintesi corrette con argomentazione logica coerente. - 24-26: Discreta conoscenza e comprensione degli argomenti; buone capacità di analisi e sintesi con argomentazioni espresse in modo rigoroso. - 27-29: Conoscenza e comprensione degli argomenti completa; notevoli capacità di analisi, sintesi. Buona autonomia di giudizio. - 30-30L: 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.
Propedeuticità	Nessuna sebbene sia richiesta la compensazione degli obblighi formativi aggiuntivi (OFA) prima di poter sostenere la relativa verifica di profitto.
Materiale didattico utilizzato e materiale didattico consigliato	***Testo di riferimento Biologia Cellulare II*** 1) Alberts, Johnson, Lewis, Morgan, Raff, Roberts, Walter, "Biologia Molecolare della Cellula" – ZANICHELLI, Bologna Lettura consigliata: 2) Watson, Baker, Bell, Gann, Levine, Losick, "Biologia molecolare del gene", Settima edizione – ZANICHELLI, Bologna ***Testo di riferimento Genetica e Genomica in Medicina*** 1) Strachan, Lucassen, "Genetica e Genomica nelle Scienze Mediche", Seconda edizione a cura di Rossella Tupler – ZANICHELLI, Bologna Lettura consigliata: 2) Strachan, Read, "Genetica molecolare umana", Seconda edizione a cura di Rossella Tupler – ZANICHELLI, Bologna

	Testo di riferimento Bioinformatica 1) Citterich, Ferrè, Pavesi, Pesole, Romualdi, "Fondamenti di bioinformatica" – ZANICHELLI, Bologna 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…)