UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

COURSE SYLLABUS

Functional Genomics

2526-1-H4103D157

Obiettivi

Il corso vuole fornire e approfondire gli strumenti biologici e le basi genetiche fondamentali per la comprensione delle malattie genetiche dell'uomo, in un'ottica di medicina genomica.

Contenuti sintetici

Verranno approfondite le basi cellulari e molecolari della genetica umana, si analizzerà, in modo dettagliato, l'organizzazione dei geni e del genoma umano, le sue modificazioni e i meccanismi di riparazione messi in atto dalle cellule. Largo spazio sarà anche dato all'epigenoma, alle sue modificazioni e ai complessi meccanismi di regolazione dell'espressione genica.
A completamento, e a titolo esemplificativo, verranno trattate una serie di patologie inerenti diverse branche della medicina, che sempre più spesso vengono gestite da genetisti.
A supporto, e per una maggiore comprensione del tutto, verranno inoltre analizzate le tecnologie di analisi e modificazione degli acidi nucleici, di next generation sequencing e gli approcci bioinformatici necessari a interpretare i risultati ottenuti con queste metodiche.

Programma esteso

Organizzazione del genoma umano e progetti genoma
-Dalla genetica alla genomica: il progetto genoma umano
-Organizzazione ed evoluzione del genoma umano;
geni codificanti per proteine
geni per RNA non codificanti ed elementi regolatori
l'organizzazione delle famiglie geniche

l’importanza della duplicazione genica
il DNA non codificante altamente ripetuto nel genoma umano
-La distribuzione dei geni nel genoma umano
-Origine della variabilità delle sequenze
-meccanismi di riparazione del DNA
-genomica delle popolazioni e dimensioni della variabilità genetica umana
-l’evoluzione del concetto di gene

Le tecnologie per lo studio e l’analisi del DNA
-Principi delle tecnologie per l’analisi del DNA:
-PCR e PCR quantitativa
-Sequenziamento Sanger
-Arrays
-Next Generation Sequencing (NGS): tecniche di sequenziamento di seconda generazione e terza generazione (long read sequencing)
-Analisi dei dati NGS

Regolazione genetica ed epigenetica dell’espressione genica
-i promotori, enhancer e silencer
-i fattori di trascrizione: legame e specificità
-la regolazione genica durante la maturazione dell’RNA: splicing e editing
-silenziamento genico mediante microRNA
-Modificazioni della cromatina e fattori epigenetici nella regolazione genica
-writer, eraser e reader
-la metilazione del DNA
-ruolo dei long ncRNA nella regolazione epigenetica
-l’imprinting genomico
-l’inattivazione del cromosoma X
-organizzazione del nucleo interfasico

Le Omiche e le nuove tecnologie in biomedicina
-Esempi di applicazioni delle tecnologie NGS
-DNA: WGS, Exome, Deep seq…
-ChIP-Seq
-Analisi di metilazione
-Metagenomica
-RNA: Trascrittomica
-Cenni alle multi-omiche

Variabilità genetica e sue conseguenze
-sostituzioni nucleotidiche patogenetiche e piccole inserzioni e delezioni
-variazione del numero di copie di brevi sequenze ripetute in tandem
-patogenesi indotta da lunghe sequenze ripetute in tandem e da sequenze ripetute intersperse
-basi molecolari delle malattie mitocondriali
-correlazioni tra genotipo e fenotipo e complessità delle malattie monogeniche (gain of function, loss of function, aploinsufficienza, dominante negativo).

Variabilità genetica del sistema immunitario

- concetto di immunità innata ed acquisita
- struttura e funzione degli anticorpi e dei T Cell Receptors
- ricombinazione somatica: meccanismi molecolari
- modificazioni dopo incontro con antigene

Approcci genetici per lo studio delle malattie multifattoriali

-Definizione di malattie multifattoriali e valutazione della componente genetica
-Studi di linkage parametrici e non parametrici
-Genomewide association studies
-Esempi di malattie multifattoriali: malattia celiaca, IBDs, diabete

Cellule staminali e differenziamento

- Il differenziamento cellulare
- Meccanismi molecolari alla base dello sviluppo embrionale
- Cellule staminali e cellule staminali pluripotenti indotte (iPS)
  -Organismi modello: vantaggi e svantaggi
  -Topi transgenici
  -Esempi di differenziamento e sviluppo: sistema nervoso, epitelio intestinale, tessuti connettivi, cellule muscolari, sistema ematopoietico

Terapia genica
-Terapia genica in vivo e ex vivo
-Vettori virali e non virali per terapia genica: vantaggi e svantaggi
-Terapia genica dell'ADA-SCID e della anemia falciforme/talassemia come storie di successo
-Terapia genica nei tumori: esempio della terapia CAR-T
-Terapia genica nelle genodermatosi
-Terapia genica e cellulare nelle malattie degenerative: approcci al trattamento delle distrofie muscolari
-Terapia genica nel trattamento dell'HIV
-CRISPR-Cas9 e applicazioni in trial clinici

Citogenomica
-Tecniche di bandeggio e tecniche avanzate per lo studio delle aberrazioni citogenetiche e del genoma
-l'ibridazione in situ fluorescente (FISH) e sue evoluzioni
-array CGH
-Optical Genome Mapping

Meccanismi alla base di aberrazioni cromosomiche
-sindromi cromosomiche e disordini genomici
-dupliconi
-sindromi da microdelezione e da microduplicazione

Diagnosi prenatale-test non invasivi e invasivi
-NIPT
-villocentesi
-amniocentesi
-mosaicismo

-UPD e implicazioni sulle patologie da difetti di imprinting

-Citogenetica del cancro

Tecniche diagnostiche molecolari in genetica medica
-Simulazione di analisi dell'esoma e interpretazione delle varianti geniche
-Medicina di precisione: la genetica al servizio dei protocolli clinici
-Predisposizione ai tumori, focus su leucemia linfoblastica acuta
-La genetica medica: consulenza e test diagnostici
-Malattie a trasmissione non-mendeliana: espansione di triplette

Casi clinici

Prerequisiti

Solide basi di Biologia generale e molecolare e di genetica generale

Modalità didattica

6 CFU didattica frontale
1 CFU esercitazioni in aula

Materiale didattico

Testi consigliati:
Genetica umana e medica di Neri e Genuardi, Edra, 5 ed
Genetica & Genomica nelle scienze mediche, T. Strachan, A. Lucassen, Zanichelli 2. ed

Presentazioni delle lezioni,
Articoli scientifici

Periodo di erogazione dell'insegnamento

2° semestre

Modalità di verifica del profitto e valutazione

L’esame si propone di verificare le conoscenze e le competenze acquisite nei diversi moduli che compongono l’insegnamento ed è costituito da una PROVA SCRITTA.

La prova verte su tutti gli argomenti trattati a lezione e consiste di un test con 28 quiz a scelta multipla e 2 domande a risposta aperta breve. Per i quiz ogni risposta corretta vale 1 punto, la mancata risposta 0 punti, la risposta errata -0,2 punti. Per le domande a risposta aperta breve ogni risposta corretta vale 2 punt1

Un eventuale colloquio orale sarà solo su richiesta dello studente o per necessità di chiarimenti da parte dei docenti

La valutazione finale tiene conto di:
conoscenze dimostrate nel rispondere alle domande poste
capacità di esprimersi in modo chiaro e con linguaggio appropriato
Eventuale partecipazione attiva alle esercitazioni in aula

Orario di ricevimento

Su appuntamento

Sustainable Development Goals

SALUTE E BENESSERE | PARITÁ DI GENERE | RIDURRE LE DISUGUAGLIANZE