

1 anno 1 semestre

B016997 - MORFOFISIOLOGIA CLINICA (1 anno 1 semestre, 6 CFU, BIO/09)

COLOMBINI BARBARA, TESI CHIARA, CHELLINI FLAMINIA

Programma del corso

ARGOMENTO 1. Apparato Urinario

Morfologia: Organizzazione generale. I reni. I calici e la pelvi renale. Circolazione renale. Il nefrone.

Fisiologia: Funzione renale e bilancio idrosalino. Velocità di filtrazione glomerulare e meccanismi di controllo. Funzioni tubulari. Ruolo di ADH ed aldosterone. Meccanismo di moltiplicazione in controcorrente. Funzioni omeostatiche (controllo osmolarità e volume dei liquidi extracellulari, pH, pressione arteriosa). Clearance renali.

Farmacologia: Farmaci che modificano la funzione renale: diuretici, farmaci del sistema renina angiotensina aldosterone, antinfiammatori non steroidei.

Nefrologia: Insufficienza renale.

ARGOMENTO 2. Apparato cardiovascolare

Morfologia: Organizzazione generale. Il cuore. Il sistema di conduzione. Anatomia macroscopica, microscopica e funzionale.

Fisiologia: Principali correnti ioniche e canali associati al Potenziale d'azione nel miocardio di lavoro e al Potenziale di Pacemaker. Accoppiamento eccitazione-contrazione nel miocardio. Contrattilità e ciclo cardiaco. Gittata cardiaca e regolazione. Meccanismi di regolazione della contrazione cardiaca. Muscolo liscio vasale e regolazione della microcircolazione. Meccanismi di regolazione a breve termine della pressione arteriosa.

Farmacologia: Farmaci antiaritmici. Farmaci beta-bloccanti. Glicosidi cardiaci.

Cardiologia: Patologie cardiache comuni. Aterosclerosi, sindromi coronariche acute, scompenso cardiaco, malattia ischemica, cardiomiopatia ipertrofica e loro trattamento. Tecniche diagnostiche e trattamento mediante terapie tradizionali e innovative per la rigenerazione cardiaca facenti uso di cellule staminali e trasfezione virale.

B029436 - TECNICHE IMMUNOLOGICHE E MODELLI CELLULARI E ANIMALI (1 anno 1 semestre, 6 CFU, MED/04)

ANNUNZIATO FRANCESCO, MAGGI LAURA, MAZZONI ALESSIO

Programma del corso

Anticorpi monoclonali: allestimento ed applicazioni; Tecniche immunoenzimatiche e radioimmunologiche; Aspetti generali della citofluorimetria e applicazioni; Citofluorimetro: tipizzazione e citochine su singola cellula e solubili; Citofluorimetro: studio della risposta T antigene specifica; Citofluorimetro: studio della proliferazione cellulare; Tecniche citofluorimetriche avanzate: amplificazione dei segnali in fluorescenza; studio delle funzioni cellulari (side population, senescenza cellulare); Citofluorimetro sorting; Separazioni cellulari: rosetting+MACS+panning; Transfezioni: modelli di transfezione transiente (nucleofezione, agenti inducenti permeabilità di membrana etc); Infezioni: utilizzo di vettori virali (lentivirus, adenovirus etc); Modelli animali (topi ko, transgenici etc.); Modelli animali di patologie (patologie autoimmuni; patologie allergiche); Modelli animali di patologie (tumori)

B016996 - MICROBIOLOGIA APPLICATA E SPERIMENTALE (1 anno 1 semestre, 6 CFU, MED/07)

POLLINI SIMONA, ZAKRZEWSKA KRYSZYNA BARBARA

Programma del corso

Le applicazioni biotecnologiche dei batteri e dei lieviti. Elementi di fisiologia e genetica batterica utili per il biotecnologo (struttura della cellula batterica, genomi batterici, sistemi per la secrezione di proteine). Osservazione dei batteri al microscopio e colorazioni batteriche. Coltivazione e crescita batterica. Identificazione e tipizzazione dei batteri con metodiche fenotipiche e molecolari. Conservazione dei ceppi

batterici in laboratorio. Il microbiota normale dell'organismo umano e le patologie legate a fenomeni disbiotici. Determinanti di patogenicità batterica e loro ruolo nelle infezioni. Vaccini per malattie batteriche. Farmaci antibatterici e antifungini: meccanismi di azione e meccanismi di farmaco-resistenza. Batteri e lieviti più utilizzati per applicazioni biotecnologiche. Sistemi ospite-vettore per clonaggio di DNA eterologo ed espressione di proteine eterologhe in batteri e lieviti. Applicazioni biotecnologiche in diagnostica microbiologica.

Alcuni virus di interesse sanitario con particolare rilievo ai progressi delle conoscenze dovuti allo sviluppo e alle applicazioni delle biotecnologie. Virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV): approfondimenti su aspetti patogenetici diagnostici e su farmaci antiretrovirali. Virus epatitici: approfondimento degli aspetti molecolari e diagnostici. Virus influenzali ed altri virus respiratori: generalità, aspetti diagnostici, determinanti di patogenicità. Retrovirus oncogeni: acuti, trans-attivanti e cis-attivanti. Generalità e meccanismi patogenetici dei virus oncogeni a DNA con particolare riferimento al virus di Epstein-Barr (EBV), agli papillomavirus umani (HPV) ed al polyomavirus delle cellule di Merkel (MCPyV). Virus emergenti: coronavirus, hantavirus, paramixovirus (Hendra, Nipah), Filovirus (Ebola, Marburg), arbovirus. Vaccini contro le malattie virali: modalità di preparazione di diversi tipi vaccini e relative applicazioni. Particolari applicazioni di biotecnologie in virologia: vettori virali e viroterapia, composti ad attività antivirale. microRNA virali. Esosomi: ruolo nelle infezioni virali. Viroma

B016994 - GENETICA UMANA E MEDICA (1 anno 1 semestre, 6 CFU, MED/03)

GENSINI FRANCESCA, PAPI LAURA

Programma del corso

Varianti a significato incerto del DNA.

- Definizione.
 - Allineamenti proteici
 - Analisi in silico delle varianti missenso:
 - Grantham score
 - Polyphen
 - MutationTaster
 - Align GVDG
 - SIFT
 - Analisi in silico delle varianti di splicing (Human Splicing Finder)
 - Analisi dell'RNA per la validazione delle varianti di splicing
 - Analisi della segregazione all'interno delle famiglie.
 - Valutazione delle varianti a significato incerto in tessuti tumorali.
- Diagnosi prenatale invasiva: villocentesi, amniocentesi, cordocentesi.
- Analisi dei villi coriali:
 - metodi di coltura
 - analisi del cariotipo
 - mosaicismo e pseudomosaicismo
 - metodi rapidi di screening delle anomalie cromosomiche (FISH, MLPA, QF-PCR)
 - Analisi degli amniociti
 - metodi di coltura
 - analisi del cariotipo
 - mosaicismo e pseudomosaicismo
 - metodi rapidi di screening delle anomalie cromosomiche (FISH, MLPA, QF-PCR)
 - Analisi del sangue fetale
 - metodi di coltura
 - analisi del cariotipo

Sequenziamento di nuova generazione

- Metodi di sequenziamento (Illumina e Roche)
- Sequenziamento dell'intero genoma, sequenziamento dell'esoma e da ampliconi
- Metodi di bioinformatica per l'analisi dei dati di sequenziamento di nuova generazione
- Applicazione del sequenziamento di nuova generazione alla diagnosi prenatale non invasiva

Principi ed applicazioni della PCR digitale

Genetica di popolazioni

- Frequenze fenotipiche, genotipiche, alleliche
- Legge di Hardy-Weinberg
- Calcolo indiretto delle frequenze alleliche basato sulla legge di Hardy-Weinberg
- Fattori evolutivi che alterano le frequenze alleliche
- Mutazione
- Selezione
- Deriva genica
- Migrazione, stratificazione e flusso genico
- Incrocio non assortativo ed inincrocio
- Linkage disequilibrium, Progetto HapMap

Eredità multifattoriale

- Caratteri quantitativi
- Valore fenotipico
- Modello dell'allelia multipla
- Modello poligenico
- Influenza dell'ambiente
- Il metodo dei gemelli
- Coefficiente di correlazione
- Ereditabilità
- Caratteri semiquantitativi
- Concordanza
- Modello di Falconer
- Ereditabilità
- Epistasi, penetranza, espressività
- Aggregazione familiare e rischio di ricorrenza
- Strategie per l'identificazione di geni
- Sib-pair analysis
- Ipotesi "common variant, common disease"
- Transmission disequilibrium test
- Studi caso-controllo
- Approccio "candidate gene"
- Approccio "genome-wide".

Genetica forense

- Estrazione differenziale, quantificazione e determinazione del sesso genetico del DNA dei reperti.
- Metodi e strumenti per la tipizzazione di marcatori polimorfici in ambito forense.
- Problematiche relative alla natura del campione biologico: DNA fortemente degradato e/o in tracce minime; determinazione dei genotipi in campioni misti.
- Problematiche concernenti l'interpretazione del profilo di DNA: stuttering, microvarianti e alleli "off-ladder" nei microsatelliti, alleli nulli, drop-out e drop-in allelico.
- Utilizzazione dei sistemi ad ereditarietà uniparentale in ambito forense.
- Test di parentela e paternità.

- Elementi di calcolo delle probabilità. Potere di esclusione, probabilità di identità, probabilità di match casuale, indice di paternità.
- Inferenza sull'origine geografica e aspetto fenotipico attraverso l'analisi del DNA.

B029434 - PATOLOGIA SPERIMENTALE (1 anno 1 semestre, 6 CFU, MED/04)

ROVIDA ELISABETTA, CHILLA' ANASTASIA

Programma del corso

MODELLI DI MEDICINA RIGENERATIVA

Riparazione tissutale. Basi molecolari del processo riparativo: mediatori solubili, proteasi, matrice extracellulare.

Motilità cellulare. Interazioni tra cellule e matrice extracellulare.

Ruolo delle cellule endoteliali nei fenomeni riparativi e relativi modelli di studio.

Medicina rigenerativa: ingegneria dei tessuti, terapia cellulare e genica, dispositivi medici e organi artificiali.

Modelli preclinici di angiogenesi. Tecniche impiegate in vitro ed in vivo per lo studio della neovascolarizzazione.

Angiogenesi sperimentale. Arteriogenesi, angiogenesi, vasculogenesi. Cellule endoteliali e loro progenitori (EPC). Metodi di isolamento delle EPC.

Neovascolarizzazione terapeutica: terapia con fattori di crescita e terapia cellulare. Malattie di riferimento.

Cellule staminali mesenchimali (MSC) e loro utilizzo nella medicina rigenerativa. Ruolo delle MSC nell'angiogenesi.

MODELLI DI ONCOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE

Breve riepilogo su definizione e nomenclatura dei tumori. Visione eterotipica della massa tumorale. Basi molecolari delle neoplasie:

scoperta degli oncogeni e oncosoppressori. Tipi di modificazioni responsabili della attivazione e/o della inattivazione di oncogeni e di oncosoppressori.

- Alterazioni molecolari responsabili della acquisizione di una sostenuta proliferazione cellulare. Alterazioni a carico dei fattori di crescita, dei recettori tirosino chinasi, dei mediatori intracitoplasmatici e nucleari. Le "Mitogen-activated protein kinases" e il cancro.

- Evasione dai meccanismi di soppressione della crescita; alterazioni a carico dei segnali di proliferazione negativi e dei regolatori del ciclo cellulare. Gli oncosoppressori. p53 e RB.

Approfondimento di metodiche sperimentali per l'identificazione di bersagli molecolari per terapie antitumorali innovative: portali di genomica per lo studio dei tumori: "the cancer genome atlas", "cancer portal", "cosmic"; misurazione della proliferazione cellulare; le colture cellulari come modelli; inibizione farmacologica e genetica di proteine segnalatorie. Concetti di: "medicina di precisione", "terapia a bersaglio molecolare", "molecularly-tailored therapy", "personalised therapy", "actionable target" e "druggable target".

B031490 - BIOCHIMICA DEI SISTEMI CELLULARI COMPLESSI (1 anno 1 semestre, 6 CFU, BIO/10)

CHIARUGI PAOLA, MORANDI ANDREA

Programma del corso

Metabolismo del sistema nervoso; Metabolismo epatico; Biochimica del sangue; Biochimica del tessuto adiposo; Biochimica del tessuto osseo; Biochimica del digiuno; Deregolazione metabolica nei tumori; Diabete ed insulina resistenza; Deregolazione dei tessuti ipossici o pseudoipossici. Deregolazione del metabolismo delle cellule staminali; Deregolazioni delle simbiosi cellulari.

1 anno 2 semestre

B016999 - BIOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE (1 anno 2 semestre, 6+3=9 CFU)

B017000 - BIOCHIMICA CELLULARE (6 CFU, BIO/10)

GIANNONI ELISA, CHITI FABRIZIO, MORANDI ANDREA

Programma del corso

Elementi introduttivi al folding delle proteine.

- Chaperoni molecolari. Isomerasi implicate nel folding
- ER-associated degradation (ERAD)
- Heat shock response (HSR)
- Unfolding Protein Response (UPR)
- Autofagia.
- Patologie da misfolding
- le modifiche post-traduzionali delle proteine: significato e localizzazione subcellulare
- La N-glicosilazione nel reticolo endoplasmico. O-glicosilazione
- Lipidazione
- Metilazione
- Proteolisi limitata
- Fosforilazione e defosforilazione su Tyr (esempi RTK, Src, PTP1B). Fosforilazione e defosforilazione su Ser\Thr (esempi MAPK e MAPKP)
- Ossidazione\riduzione (esempio ROS e PTPs e fattori trascrizionali)
- Acetilazione e deacetilazione
- Targeting subcellulare delle proteine
- Nucleo
- Lisosomi
- Mitocondri
- Membrana
- I recettori di membrana (GPCR, RTK, recettori delle citochine, di NO, del TGF-beta).
- Ruolo di RTK e GPCR nella carcinogenesi e nella progressione tumorale.
- Protezione dalla apoptosi da parte dei GF e delle integrine .
- Il citoscheletro e la motilità cellulare: filamenti e sottotipi, regolazione della contrattilità del citoscheletro di actina, integrine e adesioni focali, caderine e giunzioni aderenti, miosine e proteine motrici, piccole GTPasi nella motilità, proteasi MMP e uPAR.
- Stili di motilità ed invasività in cellule normali e trasformate. Stili di motilità cellulare, 2D vs 3D
- Programmi epigenetici di EMT e MAT e loro regolazione da parte del microambiente.
- La transizione epitelio-mesenchimale e la cascata metastatica
- Le specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, enzimi produttori di ROS/RNS e sistemi antiossidanti di recupero, ruolo nella segnalazione, danno da stress ossidativo. Perossiredossine, sulfiredossine, glutaredossine.
- La risposta all'ipossia ed i fattori trascrizionali HIFs. Ruolo nella progressione tumorale.
- La deregolazione metabolica come uno degli hallmark of cancer; la deregolazione della glicolisi nel metabolismo tumorale; oncogeni e oncosoppressori e impatto sulla glicolisi; targeting metabolico nel tumore.
- Il metabolismo della glutammina e della serina nelle cellule tumorali.
- Metabolismo dei lipidi e deregolazione nelle cellule tumorali.
- Lipid Droplets.
- Crosstalk tra metabolismo ed epigenetica.
- Oncometaboliti.
- Caratteri generali dell'endocitosi e trafficking vescicolare

B017001 - BIOLOGIA MOLECOLARE (3 CFU, BIO/11)

RAMAZZOTTI MATTEO

Programma del corso

Regolazione della trascrizione da RNA Polimerasi II negli eucarioti: 1) Struttura del core-promoter e, in particolare, ruolo dei fattori TFIID e TFIIF nei meccanismi di inizio della trascrizione. 2) Ruolo della coda CTD della Polimerasi II. 3) Determinazione sperimentale del sito di inizio della trascrizione: primer extension, S1 mapping e run-off. 4) Ruolo degli elementi di controllo prossimali e fattori trascrizionali corrispondenti, quali le CG e le CAAT boxes. 5) Elementi distali ed enhancers 6) Ruolo del complesso del mediatore. 7) Fattori che agiscono su modificazioni istoniche e rimodellamento della cromatina.

Motivi strutturali tipici dei fattori trascrizionali: zinc fingers, leucine zipper, elix-loop elix e elix-turn-elix. Metodi di studio delle interazioni tra elementi del DNA e fattori trascrizionali: esperimenti di delezione del promotore, cromatografia per affinità, EMSA, chromatine immuno-precipitation e foot-printing. Esempi di fattori trascrizionali: il fattore HIF1 e fattori coinvolti nella regolazione della transizione epitelio mesenchima (EMT). Recettori citoplasmatici e nucleari per ormoni lipo-solubili.

Meccanismi molecolari del differenziamento muscolare: fattori trascrizionali specifici (Myogenic Related Factors, MFR). Regolazione di Mef 2 e ruolo dei miRNA (miR-1). Cellule satelliti.

Caratteristiche dei promotori per Pol I e Pol III e della loro regolazione. Processamento di rRNA e tRNA eucariotici.

Meccanismi di regolazione dello splicing alternativo: ruolo degli enhancers e dei silencer di splicing sia esonici che intronici. RNA editing: citidin- e adenosin-deaminasi

Editing genomico: CRISPR, Zinc Finger Nuclease, TALENs. Applicazioni terapeutiche più recenti.

Trascrizione, maturazione e destino post-trascrizionale dei diversi RNA. Corpi nucleari. Ciclo vitale dell'mRNA. Proprietà del 3'-polyA. Proprietà del 5'-Cap. R loops. Traffico nucleare. Decadimento del mRNA: deadenilazione e decapping. Il complesso dell'esosoma. Giunzioni esoniche e nonsense mediated decay. Uso dei codoni e performance traduzionale. mRNA targeting. Modulazione della velocità di traduzione.

Struttura tridimensionale della cromatina. Domini topologici. Fattori di isolamento. CTCF e coesine. Motori molecolari per il DNA. Cooperatività nell'assemblaggio istone/DNA. Varianti istoniche. accessibilità e rimodellamento attivo della cromatina. Lettura del DNA nei solchi. Codice istonico. Tipi di modificazioni. Domini di lettura del codice. Lettori e scrittori. Apertura della cromatina mediante acetilazione. Cooperatività e combinatorietà nei segnali istonici. Crosstalk di modificazioni tra istone e DNA. Commitment cellulare e memoria istonica. Istoni durante la duplicazione del DNA. Legame dei fattori al DNA: tecniche SELEX, chip-Seq. Metilazione del DNA, demetilazione ed evoluzione genomica. Isole CpG. Accessibilità del DNA metilato. Eredità mitotica degli istoni: mantenimento delle configurazioni di metilazione del DNA in mitosi. Inattivazione cromosomica. Metilazione e imprinting. Metilazione nelle cellule della linea germinale. Eredità epigenetica. Metodi di studio delle metilazioni del DNA: tecniche bisulfite-Seq e SELEX-bisulfite.

Meccanismi molecolari dell'apoptosi: omeostasi di membrana, lamina e trasporto nucleare, CAD. Struttura e domini nella famiglia delle caspasi. Struttura e funzione dei recettori di morte. Assemblaggio e attivazione del recettore DISC. Citocromo C nell'apoptosi. Struttura, assemblaggio e funzione dell'apoptosoma. Struttura e relazioni tra domini BH. Proteine di membrana mitocondriali. Assemblaggio e effetto dei pori BAX. Sensori ATM e ATR nell'apoptosi. Proteine IAP.

B029437 - BIOTECNOLOGIE AVANZATE IN MEDICINA (1 anno 2 semestre, 6 CFU, BIO/16)

LUCONI MICHAELA, NOSI DANIELE, TANI ALESSIA. RAGGI CHIARA

Programma del corso

ANALISI PROTEINE

Argomento 1: Tecniche di analisi delle proteine

Vengono introdotte le principali tecniche di analisi delle proteine su campione fissato e su campione estratto: immunocito- e istochimica, autoradiografia ed analisi in fluorescenza di imaging.

Array proteici su matrice. Tecnica di immunorealttime PCR per lo studio ultrasensibile delle proteine. Tecniche specifiche per lo studio dell'interazione fra proteine: immunoprecipitazione, yeast 2 hybrid assay, FRET.

Argomento 2: Analisi proteomica

Viene in particolare trattato l'approccio di analisi proteomica mediante tecnica di separazione mediante elettroforesi mono e dimensionale, analisi DIGE e analisi Western Blot. Dosaggio del contenuto proteico di un campione. Vengono illustrati esempi di ricerche sperimentali che sfruttano tale approccio proteomico. Concetto e sfruttamento della reazione antigene anticorpo per l'analisi proteica.

Argomento 3: Tecniche ELISA e Bioplex

Vengono illustrati i principi delle tecniche per l'analisi qualitativa e quantitativa contemporanea di più proteine in miscele in sospensione mediante reazione multiplex, con i relativi esempi applicativi.

IMMUNOLOGIA

Argomento 1: Purificazione cellulare da sangue periferico:

Viene introdotta la stratificazione su gradiente di densità (ficol) e la tecnica di separazione immunomagnetica basata sull'utilizzo di anticorpi monoclonali specifici per antigeni cellulari di superficie, coniugati a microbiglie ferromagnetiche.

Argomento 2: Coltura delle cellule dendritiche: vengono introdotti gli aspetti classificativi e le principali caratteristiche fenotipiche e funzionali delle cellule dendritiche. Quindi vengono illustrate le metodiche di coltura per generare le cellule dendritiche da precursori monocitari o da cellule ematopoietiche staminali

Argomento 3: Colture linfocitarie T: Dopo un breve riepilogo delle principali caratteristiche funzionali dei linfociti T, vengono introdotte le metodiche necessarie per la generazione di linee linfocitarie T specifiche per antigeni e la tecnica di clonazione dei linfociti T attraverso diluizione limite e successiva semina in piastra.

FONDAMENTI DI MICROSCOPIA-

Argomento 1: Microscopio ottico: principi di funzionamento e allestimento di campioni biologici.

Argomento 2: Microscopio elettronico a scansione e a trasmissione: principi di funzionamento e allestimento di campioni biologici. Metodiche di immuno-elettromicroscopia pre e post embedding. Il microscopio ottico a contrasto di fase.

Argomento 3: Microscopi ottici di 'nuova generazione': microscopio confocale a scansione laser, microscopio ad eccitazione a due fotoni. Principi di funzionamento, allestimento di preparati biologici, tecniche di immunofluorescenza confocale. Analisi di immagine.

B016998 - FARMACOLOGIA CELLULARE E FARMACOGENOMICA (1 anno 2 semestre, 9 CFU, BIO/14)

DE LOGU FRANCESCO, DI CESARE MANNELLI LORENZO, LUCERI CRISTINA

Programma del corso

Luceri (3CFU):

fonti di variabilità di risposta ai farmaci, le basi genetiche della variabilità della risposta ai farmaci e metodi di studio, polimorfismi che modificano la farmacocinetica di un farmaco, polimorfismi che modificano la farmacodinamica di un farmaco, gli studi di tipo «omico» in farmacologia.

Chemioterapia citotossica, terapia ormonale, angiogenesi e check-point immunitari come bersaglio farmacologico recettori TK e farmaci.

De Logu (5CFU):

elementi di farmacodinamica, sperimentazione animale, zebrafish come modello, AAV display, anticorpi monoclonali e derivati anticorpali, oligonucleotidi come farmaci, terapia genica, derivati batterici come farmaci, pharmacogenomics in drug development.

Mannelli (1CFU):

diuretici, dolore e oppioidi, FANS, farmaci anti HCV, antivirali.

B029435 - BIOLOGIA MOLECOLARE SPERIMENTALE (1 anno 2 semestre, 6 CFU, BIO/11)

FIASCHI TANIA, TADDEI MARIA LETIZIA

Programma del corso

Prof. Taddei: Il cancro. Le caratteristiche fondamentali del cancro. Epigenetica e cancro. La metilazione del DNA. I farmaci epigenetici: gli agenti ipometilanti e gli inibitori dell'istone deacetilasi. I telomeri e le

telomerasi. Gli inibitori delle telomerasi. Virus oncogeni a RNA e DNA. Gli oncogeni. Gli inibitori delle chinasi: farmaci anti-EGFR. Le terapie dirette contro raf e ras. Ciclo cellulare e il cancro. Farmaci che inibiscono le CDK. I geni soppressori dei tumori. Rb e p53 come bersagli terapeutici. Terapia genica per correggere le mutazioni di p53. Apoptosi e farmaci apoptotici: attivatori delle caspasi, strategia con farmaci diretti contro le proteine della famiglia bcl-2, XIAP e survivina. TRAIL ed il suo recettore. Le cellule staminali ed il cancro. Gli inibitori della via di Wnt e di Hedgehog. La leucemia e le terapie del differenziamento. Le metastasi. Gli inibitori delle MMPs e la terapia antiangiogenica. Immunoterapia e cancro: gli inibitori di PDL/PDL1 e di CTLA-4. I vaccini terapeutici.

Prof. Fiaschi: Meccanismi che regolano l'espressione genica: meccanismi epigenetici, enhancer (modulari e combinatoriali) e silencer. Accumulo degli mRNA dell'ovocita. I lunghi RNA non codificanti: Xist, Hotair, TERRA. Meccanismo di inattivazione del cromosoma X nelle femmine di Mammifero. La segmentazione, la gastrulazione. Meccanismi di specificazione cellulare (commitment). La comunicazione fra cellule. I morfogeni importanti durante lo sviluppo embrionale (FGF, Hedgehog, Wnt, TGF beta, Notch) la segnalazione di Hippo. La regolazione delle cellule staminali embrionali e delle cellule staminali adulte del cervello. I geni che regolano la determinazione del sesso nei Mammiferi. Meccanismi molecolari della formazione degli assi destro-sinistro ed antero-posteriore nel Mammiferi. L'ectoderma: la formazione del tubo neurale, lo sviluppo del sistema nervoso centrale. Meccanismi molecolari che regolano il differenziamento del tubo neurale e lo sviluppo della corteccia cerebrale. I derivati della cresta neurale ed i segnali coinvolti (semaforine ed efrine). Il mesoderma: geni che specificano il mesoderma parassiale. Meccanismi molecolari per la formazione dei somiti. Il miotomo, l'osteogenesi (membranosa ed encondrale). Il mesoderma della lamina laterale: vasculogenesi ed angiogenesi. Meccanismi di rigenerazione dei tessuti (mediata da cellule staminali, epimorfosi, morfallassi, rigenerazione compensativa). Meccanismi molecolari che regolano la rigenerazione dell'arto della salamandra e del fegato nei Mammiferi. La regolazione molecolare del ritmo circadiano nei Mammiferi.

B029485 - TERAPIE BIOLOGICHE AVANZATE

B029486 -B030342 CHIMICA DEI BIOFARMACI (1 anno 2 semestre, 3 CFU, CHIM/08)

ROVERO PAOLO

Programma del corso

1. Introduzione:

- definizione, classificazione e rilevanza delle proteine terapeutiche;
- dati su biofarmaci approvati e in sviluppo clinico;
- le biotecnologie farmaceutiche in Italia.

2. Ottimizzazione dell'uso terapeutico delle proteine: farmaci di "seconda generazione", concetti generali ed esempi (insulina, tPA).

3. Studio a livello molecolare del meccanismo d'azione di anticorpi monoclonali e "immunoadesine" attraverso esempi specifici.

4. Anticorpi monoclonali terapeutici: nuovi sviluppi:

- immunoterapia dei tumori (modulatori del checkpoint immunitario);
- nanobody;
- Anticorpi bispecifici e multi-dominio.

5. Inibitori delle interazioni proteina-proteina.

6. Lettura critica di letteratura scientifica sui biofarmaci e sul loro meccanismo d'azione (parte da svolgere eventualmente in forma seminariale).

B029487 - B030343 TECNICHE DI RIGENERAZIONE DI TESSUTI E ORGANI (1 anno 2 semestre, 3 CFU, BIO/14)

CERBAI ELISABETTA, LASAGNI LAURA, SARTIANI LAURA

Programma del corso

Sorgenti cellulari Pluripotenti (ESC, iPS) Mesangioblasti, Satelliti

Rigenerazione cuore/valvole cardiache

Rigenerazione cartilagine/osso/muscolo

Biomatrici –scaffolds-bioprinting

Organoidi e organ on a chip

Sorgenti cellulari multipotenti tissutali, Staminali da polpa dentale, Staminali da fluido amniotico

Rigenerazione/riparazione vascolare

Rigenerazione derma-epidermide

Rigenerazione cornea

Rigenerazione renale

Rigenerazione neuronale

iPS modelli malattia

B030302 - DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

B030312 - B030332 DIAGNOSTICA EMATOLOGICA (1 anno 2 semestre, 3 CFU, MED/15)

GUGLIELMELLI PAOLA, VANNUCCHI ALESSANDRO MARIA

Programma del corso

1. Il sistema emopoietico e meccanismi di regolazione. Caratterizzazione delle cellule staminali e della nicchia emopoietica.
2. Principi di terapia cellulare: purificazione di cellule emopoietiche e manipolazione ex vivo. Uso terapeutico delle cellule staminali
3. Emopoiesi clonale di indeterminato potenziale (CHIP), Leucopenie, MDS
4. Malattie del globulo rosso: Le anemie (da deficit di ferro, vit b12 e folati, emoglobinopatie- talassemie, anemia falciforme-, emolitiche da difetto intrinseco, estrinseco e misto) e le poliglobulie (secondarie); parametri fondamentali per l'inquadramento diagnostico delle anemie; emocromo, conta dei reticolociti;
5. Approcci diagnostici per la piastrinopenia: la porpora idiopatica trombocitopenica, la porpora trombotica trombocitopenica;
6. Leucemie mieloidi /linfoidi acute: classificazione e concetti generali. Approccio diagnostico morfologico, immunologico, citogenetico, molecolare. Principi di terapia. La Leucemia Promielocitica acuta come esempio Target therapy nelle leucemie mieloidi acute
7. Neoplasie Mieloidi con predisposizione genetica germ-line
8. Malattie linfoproliferative: classificazione e concetti generali. Approccio diagnostico morfologico, immunologico, citogenetico, molecolare. Principi di terapia.
9. Il ruolo della citofluorimetria nella diagnostica onco-ematologica
10. Sindromi mieloproliferative croniche: approccio diagnostico molecolare e principi di "targeted therapy"
11. Mastocitosi sistemica e Neoplasie ematologiche con eosinofilia
12. Modelli animali di emopatie neoplastiche

B030310 - B030333 DIAGNOSTICA MICROBIOLOGICA (1 anno 2 semestre, 3 CFU, MED/07)

GIANNECCHINI SIMONE, ROSSOLINI GIAN MARIA

Programma del corso

- 1- Metodiche di isolamento e titolazione dei virus, valutazione della crescita virale in vitro, identificazione e tipizzazione degli isolati
- 2- Ricerca di antigeni nella diagnostica microbiologica
- 3- Ricerca degli acidi nucleici nella diagnostica microbiologica, con particolare riferimento alla scelta dei targets, in relazione ai diversi obiettivi diagnostici. Estrazione di DNA e RNA, Tecniche di ibridazione, Tecniche

di amplificazione (con particolare riferimento all'utilizzo di PCR, RT-PCR, e PCR quantitative in Virologia) del target, del segnale, della sonda.

4- L'analisi delle sequenze in microbiologia: dal RFLP al sequenziamento, ai microarray per la genotipizzazione (Principali applicazioni). Next generation sequencing e altre metodiche innovative emergenti.

5- Tecniche sierologiche in microbiologia e utilizzo di antigeni ricombinanti.

Il parte: particolari problematiche nella diagnosi di infezione.

1- la diagnosi di infezione negli immunodepressi, in particolare nei trapianti.

2- infezioni e malattie autoimmuni

B029479 - RIPRODUZIONE UMANA E TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

B029481 - B030337 CITOGENETICA DELLA RIPRODUZIONE UMANA (1 anno 2 semestre, 3 CFU, MED/03)

ARTUSO ROSANGELA

Programma del corso

Mitosi e meiosi. Cariotipo e tecniche di bandeggio. Citogenetica molecolare: FISH, array-CGH, SNP-array. Anomalie cromosomiche di numero e di struttura. Interpretazione e refertazione dei dati secondo le linee guida. Consulenza genetica. Analisi prenatale

B029480 - B030338 MEDICINA DELLA RIPRODUZIONE (1 anno 2 semestre, 3 CFU, MED/13)

KRAUSZ CSILLA GABRIELLA

Programma del corso

- Classificazione dell'infertilità maschile
- Cenni di Fisiopatologia della gonade maschile: aspetti ormonali
- Fisiopatologia della Riproduzione femminile
- Cause di insufficienza ovarica prematura
- Cause genetiche dell'infertilità maschile: cromosomopatie e il cromosoma Y
- Cause genetiche dell'infertilità maschile: ruolo dei CNVs e lo studio dell'esoma
- Cause genetiche dell'ipogonadismo centrale
- Spermatogenesi e l'interpretazione dello spermogramma
- Aspetti metodologici dello spermogramma
- La spermatogenesi in vitro e la terapia genica
- Tecniche di Fecondazione Assistita omologa ed eterologa, indicazioni per PGD
- Epigenetica e Riproduzione
- Sindrome della disgenesia testicolare e tumori testicolari
- Aging male gamete

B029482 - B030339 TECNICHE DI LABORATORIO IN SPERMATOLOGIA (1 anno 2 semestre, 3 CFU, MED/05)

BALDI ELISABETTA, MURATORI MONICA, MARCHIANI SARA

Programma del corso

Lezioni teoriche introduttive:

- Generalità sulla funzione riproduttiva (cenni di anatomia degli apparati genitali, fisiopatologia della riproduzione)
- Il gamete maschile:
- Fisiopatologia
- Principali tecniche di studio della caratteristiche morfo-funzionali dello spermatozoo
- Separazione e isolamento degli spermatozoi a fini PMA in varie condizioni
- Valutazione del potere predittivo della capacità fecondante: varie metodiche utilizzate.

Lezioni pratiche:

- Lo spermogramma: modalità di esecuzione e tecniche di rilevamento di anticorpi anti-spermatozoo
- La separazione e l'isolamento degli spermatozoi
- Applicazione delle principali metodiche di valutazione della vitalità, morfologia, integrità acrosomiale.

- Metodiche di capacitazione in vitro e di valutazione dello stato di capacitazione
- Valutazione della frammentazione del DNA dello spermatozoo mediante analisi FACScan e altre metodiche
- Valutazione delle caratteristiche di movimento della cellula spermatica (osservazione microscopica e utilizzo degli apparecchi specifici (CASA).

B029491 - BIOTECNOLOGIE INFORMATICHE E BIGDATA IN BIOMEDICINA

B029492 - B030347 TECNICHE DI BIOCHIMICA STRUTTURALE, CELLULARE (1 anno 2 semestre, B029492: 5 CFU, BIO/10; B030347: 3 CFU, BIO/10)

CHITI FABRIZIO, MORANDI ANDREA, PRANZINI ERICA, BIGI ALESSANDRA

Programma del corso

Biochimica strutturale: utilizzo della spettroscopia di fluorescenza (F), di dicroismo circolare (CD), risonanza magnetica nucleare (NMR), light scattering dinamico (DLS).

Utilizzo di un fluorimetro, spettropolarimetro CD, magnetite di NMR, strumento di DLS.

Svolgimento di esperienze pratiche utilizzando proteine in vari stati conformazionali.

Biochimica cellulare: Introduzione alle colture cellulari: metodologie adottate per la coltivazione di cellule eucariote in vitro. Metodi di allestimento di colture cellulari primarie e secondarie e tecniche di immortalizzazione e trasformazione cellulare. Controllo dell'espressione genica: overespressione di proteine eterologhe e silenziamento genico. Tecniche di studio della proliferazione cellulare. L'apoptosi: metodi di studio dei principali markers apoptotici. La segnalazione cellulare: metodiche di indagine dei principali effettori e secondi messaggeri cellulari. Analisi real-time di mediatori molecolari mediante tecniche citofluorimetriche e di microscopia confocale. Tecniche di indagine dei fenomeni associati con la progressione tumorale: invasività, crescita ancoraggio indipendente, migrazione transendoteliale, utilizzo di modelli xenograft. Metodi di studio del metabolismo cellulare e analisi dei metaboliti sia intra- che extra-cellulari, mediante tecniche ad end-point e analisi in tempo reale.

Corsi a scelta

B030328 - LE MALATTIE METABOLICHE: DIAGNOSI BIOCHIMICO-GENETICO-MOLECOLARE (1 anno 2 semestre, 3 CFU, NN)

MORRONE AMELIA

Programma del corso

Le Malattie Metaboliche o Errori Congeniti del Metabolismo (ECM) o Malattie Neurometaboliche sono un gruppo di oltre 600 malattie ereditarie a carattere multisistemico, spesso con disabilità neurologica, exitus in età infantile e con incidenza altamente sottostimata.

Durante il corso saranno trattati i vari difetti genetico-metabolici causati dalla singola alterazione proteica e/o enzimatica che porteranno lo studente alla comprensione e conoscenza delle aminoacidopatie, delle organico acidurie, dei difetti del ciclo dell'urea e a scoprire le CDG, le malattie lisosomiali e mitocondriali.

Sarà illustrato il loro relativo approccio diagnostico-biochimico e genetico-molecolare a partire dal sospetto clinico. Sarà inoltre discussa l'importanza dei dati biochimici con relativa interpretazione dei metaboliti e dei dosaggi enzimatici in relazione ai dati genetici.

Sarà inoltre trattata l'importanza dello screening neonatale e delle relative procedure di conferma diagnostica.

B030329 - METODOLOGIA DELLA RICERCA SCIENTIFICA (1 anno 2 semestre, 3 CFU, NN)

LUCONI MICHAELA, CANTINI GIULIA

Programma del corso

La ricerca scientifica nel III millennio: la figura specialistica del Biotecnologo. Ricerca di base, ricerca clinica, ricerca applicata. Il concetto della biomedicina traslazionale. Cenni di statistica applicata e di distribuzioni di popolazioni. Come leggere un articolo scientifico. Come scrivere un articolo scientifico. Il processo di peer – reviewing e come svolgere il lavoro di reviewer. Come presentare una ricerca scientifica ad un congresso. Come scrivere un progetto di ricerca competitivo. Opportunità di ricerca europea: il programma HorizonEurope. Come scrivere un CV. Motori di ricerca e loro utilizzo. Proprietà intellettuale e brevetti: quando pensarci. Alcune esercitazioni pratiche esemplificative saranno associate ad alcuni argomenti svolti a lezione.

B032017 - ELEMENTI DI STATISTICA NELLE SCIENZE TECNICHE MEDICHE APPLICATE (1 anno 2 semestre, 3 CFU, NN)

CANTINI GIULIA, MELLO TOMMASO

Programma del corso

Tipologia e caratteristiche delle variabili sperimentali (distribuzione dei dati).

Principali metodi di analisi e grado di applicabilità (statistica descrittiva e inferenziale).

Raccolta dei dati e la loro analisi in ambito biomedico: dalla progettazione degli esperimenti alla stima della dimensione campionaria.

Corretta rappresentazione ed interpretazione dei dati, analisi degli errori.

Utilizzo di comuni software di analisi (foglio Excel) con esempi pratici ed esercitazioni.

Il corso sarà caratterizzato da un'approccio pratico, introducendo i concetti di teoria al bisogno, in funzione dell'analisi del dato sperimentale richiesta.

2 anno 1 semestre

B030293 - BIOLOGIA DELLE CELLULE STAMINALI E DELLA RIGENERAZIONE (2 anno 1 semestre, 3+3=6 CFU)

B030299 - MECCANISMI DI REGOLAZIONE DELLA RIGENERAZIONE TISSUTALE (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/46)

LASAGNI LAURA, PARRONCHI PAOLA

Programma del corso

La Rigenerazione fisiologica e la rigenerazione riparativa. Ruolo della risposta immunitaria nei processi rigenerativi; ruolo delle fibre nervose nei processi rigenerativi. Rigenerazione e fibrosi.

Gli adattamenti delle cellule differenziate nei processi di rigenerazione riparativa: ipertrofia compensatoria, competizione cellulare, la poliploidizzazione.

Il ruolo delle cellule staminali tissutali.

I segnali di mantenimento della quiescenza.

Risposta delle cellule staminali alle caratteristiche fisiche del substrato: il "mechanosensing".

Cellule staminali e tumori, cellule staminali e invecchiamento.

Principali metodologie applicate allo studio delle cellule staminali in vitro e in vivo.

I processi riparativi nel rene e relazione con le patologie renali.

Applicazioni cliniche delle cellule staminali: la medicina rigenerativa.

B030300 - METODI PER LO STUDIO DELLE CELLULE E DEL MICROAMBIENTE STAMINALI (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/04)

CHILLA' ANASTASIA

Programma del corso

I contenuti del corso saranno trattati secondo l'ordine dell'elenco riportato qui di seguito.

- definizione e proprietà di cellule clonogeniche, cellule progenitrici, cellule staminali;
- cellule staminali dell'adulto ed embrionali; il modello della Planaria;
- concetto di "rigenerazione" tissutale e suoi rapporti con la "riparazione" in senso stretto; il modello della cirrosi epatica;
- fasi e controllo della rigenerazione tissutale a partire dalla cellula staminale; la "gerarchia" rigenerativa;
- assetto genomico delle cellule staminali e sue modificazioni nel transito verso le cellule progenitrici;
- modello geneticamente bloccato e modello reversibile/fluttuante (modello "chiaroscuro") del transito tra cellula staminale e cellula progenitrice; suoi riflessi sul concetto di cellula staminale neoplastica;
- microambiente tissutale e mantenimento delle proprietà delle cellule staminali: la "nicchia staminale"
- citochine e loro ruolo nella rigenerazione tissutale, nell'infiammazione e nell'immunità;
- segnalazione nella nicchia staminale: Notch, Wnt, HH, LIF, Oct4, Nanog, Myc;
- criteri generali per lo studio di cellule staminali e progenitrici e classificazione dei relativi metodi di studio, con particolare enfasi sulla rigenerazione ematopoietica nell'individuo adulto;
- metodi clonali in vitro ed in vivo;
- metodi non-clonali in vitro ed in vivo;
- metodi per lo studio di cellule staminali embrionali e di cellule staminali multipotenti indotte.

B029485 - TERAPIE BIOLOGICHE AVANZATE

B029488 - B030346 TERAPIE BIOLOGICHE E CELLULARI IN CAMPO IMMUNOLOGICO E ONCOEMATOLOGICO (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/09)

PARRONCHI PAOLA, VANNUCCHI ALESSANDRO MARIA, ANNUNZIATO FRANCESCO, COSMI LORENZO, LIOTTA FRANCESCO, GUGLIELMELLI PAOLA

Programma del corso

IMMUNOLOGIA:

1. Immunologia dei tumori (Prof Liotta)

- Inquadramento storico e razionale biologico dell'immunoterapia in campo oncologico
- Anticorpi monoclonali rivolti contro antigeni associati ai tumori
- Anticorpi monoclonali rivolti contro gli immune-checkpoints
- Vaccinazione e terapie cellulari di frontiera in campo oncologico.
- Generazione in vitro ed isolamento ex-vivo di cellule dendritiche

2. Terapie biologiche nelle malattie immunomediate (Prof Annunziato)

- Razionale biologico al loro trattamento con farmaci biologici

3. Terapie biologiche nelle malattie allergiche (Prof Cosmi)

- Inquadramento delle malattie allergiche
- Utilizzo di anticorpi monoclonali
- Terapia iposensibilizzante allergene specifica

4. Inibitori molecolari in campo autoimmunitario ed oncologico (Prof Parronchi)

- Inquadramento delle patologie a patogenesi autoimmunitaria
- Via di segnalazione di JAK/STAT
- Inibitori di JAK
- Terapia immunomodulante con cellule staminali

EMATOLOGIA:

1. patologie mieloidi

2. patologie linfoidi

3. il trapianto di cellule staminali emopoietiche

4. terapie innovative e CAR-T

5. terapia target delle neoplasie mieloidi

6. terapia target delle neoplasie mieloidi acute e croniche

B029490 - B030344 TERAPIE RIGENERATIVE NELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI E EPATICHE (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/09)

GENTILINI ALESSANDRA, SARTIANI LAURA, RAGGI CHIARA

Programma del corso

Descrizione della fisiopatologia epatica, in particolare delle malattie quali nafld, nash, fibrosi e cancro.

Nozioni sulla rigenerazione e epatica e su cellule staminali

Descrizione della fisiopatologia cardiaca, in particolare dell'infarto cronico, ipertrofia, insufficienza e delle valvulopatie congenite. Potenziale rigenerativo delle cellule staminali, degli exosomi derivanti da staminali e delle strategie basate sulla induzione della duplicazione delle cellule cardiache native.

B029489 - B030345 TERAPIE RIGENERATIVE NELLE MALATTIE ENDOCRINOLOGICHE E NEUROLOGICHE (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/26)

NACMIAS BENEDETTA, PERI ALESSANDRO

Programma del corso

Cellule staminali in endocrinologia.

Il diabete mellito: attuali possibilità terapeutiche.

Fonti di cellule staminali con possibilità Cellule staminali in endocrinologia.

Il diabete mellito: attuali possibilità terapeutiche.

Fonti di cellule staminali con possibilità rigenerative in senso beta-pancreatico.

Approcci terapeutici con cellule staminali nel diabete mellito.

Possibile impiego di cellule staminali in altre patologie endocrine.

Cellule staminali in neurologia. Fonti di cellule staminali neurali (embrionali, fetali, adulte). Cellule staminali neurali e terapia cellulare nelle malattie neurodegenerative e nelle malattie infiammatorie.

Approccio al trattamento delle malattie neurodegenerative (la sclerosi laterale amiotrofica, la malattia di Parkinson e la malattia di Huntington).

Approccio al trattamento di malattie demielinizzanti: la sclerosi multipla.

B030302 - DIAGNOSTICA DI LABORATORIO

B030311 - B030336 - DIAGNOSTICA IMMUNOLOGICA (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/09)

COSMI LORENZO, LIOTTA FRANCESCO

Programma del corso

Diagnostica allergopatie inalanti alimenti farmaci veleno d'imenotteri
autoimmunità e immunodeficienze

B030306 - B030334 - DIAGNOSTICA IN PATOLOGIA VASCOLARE (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/05)

GIUSTI BETTI, NACMIAS BENEDETTA, STICCHI ELENA

Programma del corso

Prof Nacmias -Indagine liquorale nella diagnostica delle malattie neurologiche -Studio delle demenze: genetica e marcatori liquorali -La malattia di Parkinson , Ictus

Prof Giusti -Identificazione, caratterizzazione e utilizzo nella pratica clinica di fattori di rischio genetico nelle malattie aterotrombotiche -La farmacogenetica warfarin e clopidogrel -Diagnostica genetica delle dislipidemie familiari

Dr Sticchi -Valvola aortica bicuspidie; sindrome di Marfan e sindromi di Loeys-Dietz clinica e geni associati clinica e genetica-Biomarcatori: genetici e biochimici

B030309 - B030335 DIAGNOSTICA ONCOLOGICA (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/08)

PINZANI PAMELA, COMIN CAMILLA EVA, BIANCHI SIMONETTA, MASSI DANIELA

Programma del corso

1. Metodiche diagnostiche anatomopatologiche

- Esame istologico (nozioni su campionamento materiale biotico e chirurgico e tecniche di allestimento del materiale)
- Esame citologico (nozioni su tecniche di prelievo e tecniche di allestimento del materiale)
- Esame estemporaneo al congelatore (indicazioni e limiti)
- Esame estemporaneo in corso di prelievo biotico (R.O.S.E.)
- Immunoistochimica (nozioni di tecniche di allestimento, indicazioni all'esame, biomarcatori prognostici e predittivi)
- Biologia molecolare (nozioni di tecniche di allestimento, indicazioni all'esame, biomarcatori prognostici e predittivi).

• Tumori primitivi del polmone (fattori prognostici e predittivi)

• Tumori primitivi del colon-retto (fattori prognostici e predittivi)

2. Classificazione morfo-molecolare dei tumori cutanei (melanoma e carcinomi)

3. Carcinoma della mammella: fattori prognostici e predittivi

4. Carcinoma tiroideo: fattori prognostici

5. La Biopsia Liquida: definizione e descrizione dei principali biomarcatori:

i) Cellule Tumorali Circolanti

- Definizione
- Metodi di identificazione delle cellule tumorali circolanti
- Caratterizzazione molecolare delle cellule tumorali circolanti
- Potenziale utilità clinica

ii) Acidi Nucleici Liberi circolanti

- Origine degli acidi nucleici liberi circolanti
- Metodi di misura degli Acidi nucleici liberi circolanti
- DNA libero circolante:

a. Quantità totale

b. Integrità

c. Mutazioni tumore-specifiche

d. Alterazioni epigenetiche

- RNA libero circolante (mRNA, miRNA, lncRNA)

iii) Le vescicole extracellulari e il loro utilizzo come biomarcatori in oncologia.

B029479 - RIPRODUZIONE UMANA E TECNICHE DI PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

B029484 - B030341 TECNICHE DI FECONDAZIONE ASSISTITA E CRIOCONSERVAZIONE DEI GAMETI FEMMINILI (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/40)

COCCIA MARIA ELISABETTA

Programma del corso

Cenni ovogenesi e follicologenesi

Cenni fisiologia asse ipotalamo-ipofisi-gonadi

Classificazione e inseminazione: FIVET ICSI.

Coltura embrionaria

Morfologia embrionaria

Trasferimento degli embrioni in utero (Embryo Transfer)

Crioconservazione ovociti ed embrioni

Tecniche di PMA secondo il profilo clinico.

B029483 - B030340 TECNICHE DIAGNOSTICHE DI INFERTILITA' MASCHILE E CRIOCONSERVAZIONE DEL GAMETE MASCHILE (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/13)

KRAUSZ CSILLA GABRIELLA

Programma del corso

Lezioni frontali:

-Eziopatogenesi dell'infertilità maschile e genetica dell'infertilità maschile

-Regolazione ormonale della spermatogenesi, dosaggi ormonali (aspetti tecnici e significato clinico)

-L'analisi delle microdelezioni del cromosoma Y

Esercitazioni:

-Le basi della Bioinformatica e delle tecniche di genetic amolecolare

-Tecniche di crioconservazione del gamete maschile

- Crioconservazione del liquido seminale

B029491 - BIOTECNOLOGIE INFORMATICHE E BIGDATA IN BIOMEDICINA

B029494 - B030349 GENOMICA COMPUTAZIONALE CON LABORATORIO (2 anno 1 semestre, 3 CFU, ING-INF/06)

MAGI ALBERTO, GIUSTI BETTI

Programma del corso

Introduzione alla genomica. Genoma di riferimento e sua struttura. Definizione delle principali fonti di variabilità genetica: varianti di singolo nucleotide, piccole inserzioni e delezioni e varianti strutturali.

Introduzione alle tecniche microarray per analisi genomiche: SNP-array e CGH-array. Analisi primaria e metodi di normalizzazione per dati generati da tecnologie array. Metodi statistici per l'identificazione di varianti di singolo nucleotide (SNPs) e copy number variants (CNVs) da dati array.

Introduzione alle tecnologie di sequenziamento di seconda generazione (NGS). Panoramica delle principali piattaforme NGS, della loro produttività e dell'errore di sequenziamento. Disegni sperimentali NGS: target sequencing, whole-exome sequencing e whole-genome sequencing.

Introduzione all'approccio di resequencing. Principali algoritmi di allineamento per sequenze corte. Definizione del concetto di sequencing coverage. Metodi statistici per l'identificazione di piccole varianti (varianti di singolo nucleotide e piccole inserzioni e delezioni). Approcci computazionali per l'identificazione di varianti strutturali (split-read, read-pair e read count).

Utilizzo dei principali software pubblicamente disponibili per l'identificazione di piccole varianti e di varianti strutturali.

Annotazione di varianti genomiche. Impatto funzionale delle varianti: conservazione, impatto sulla proteina, impatto sulle regioni di regolazione. Score di predizione della patogenicità di varianti

Introduzione al sequenziamento di terza generazione: sequenziamento a nanopori e sequenziamento SMRT. Valutazione delle principali fonti di errore del sequenziamento di terza generazione. Algoritmi di allineamento per sequenze lunghe. Metodi statistici per l'identificazione di variazione genomica con sequenze lunghe. Metodi computazionali di ricostruzione di aplotipo.

B029493 - B030348 PROTEOMICA E TRASCRITTOMICA COMPUTAZIONALE CON LABORATORIO (2 anno 1 semestre, 3 CFU, BIO/11)

RAMAZZOTTI MATTEO

Programma del corso

Tecniche di preparazione per RNA e proteine.

Microarray e RNAseq: tecnologie e peculiarità

Principali banche dati per la trascrittomica

Estrazione dell'informazione da dati trascrittomici

Proteomica bidimensionale e shotgun: tecnologie e peculiarità

Principali banche dati per la proteomica

Estrazione dell'informazione da dati proteomici

Introduzione ai pathway biologici e di interazione: banche dati e strutture dati.

Analisi funzionali mediante gene list.

Analisi topologica basata su pathway e network

Analisi temporale e dinamica dei processi biologici

B029495 - B030350 TECNOLOGIE METABOLOMICHE CON LABORATORIO (2 anno 1 semestre, 3 CFU, MED/46)

GORI ANNAMARIA, TENORI LEONARDO

Programma del corso

Tecnologie Metabolomiche e Laboratorio

Introduzione alle Omiche: genomica, metagenomica, epigenomica, trascrittomica, proteomica, lipidomica.interattomica ecc

Introduzione alla Metabolomica

Vantaggi dell'analisi del metaboloma

Sensibilità della metabolomica rispetto ad altre "omiche"

Influenza della dieta sulla metabolomica

Definizione di metabolita

Applicazione delle tecniche metabolomiche negli studi clinici

- Principali Tecniche Analitiche: Gas Cromatografia/Spettrometria di Massa (GC/MS); cromatografia liquida/spettrometria di massa (LC/MS); Elettroforesi capillare (CE-MS)

Tecniche cromatografiche: cromatografia su colonna; Spettrometria di massa (MS)

- Metodi di metabolomic profiling

- Tecniche analitiche:

– Spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR)

– HR-MASS

- Risonanza Magnetica Nucleare (NMR): principi

- Proprietà magnetiche delle particelle subatomiche: spin e nuclidi nucleari, momento magnetico di spin, quantizzazione

Campioni per metabolomica: caratteristiche e manipolazione

- Urina: raccolta e manipolazione dell'urina

- Siero/plasma: raccolta in provette con o senza anticoagulanti e manipolazione

- Saliva: raccolta e preparazione come l'urina

- Estratti fecali: estrazione e preparazione delle feci come l'urina

- Condensato del respiro espirato Preparazione del campione per NMR: lo stesso dell'urina

- Estratti di cellule/tessuti

- Lacrime, sudore, liquido vaginale, liquido seminale, liquido sinoviale, bile, liquido cerebrospinale, - Tessuti intatti con HRMAS

Acquisizione degli spettri NMR

Dallo spettro ai dati

Preparazione dei dati: bucketing, allineamento, normalizzazione,

Scaling dei dati

Analisi dei dati

Statistiche univariate

Statistiche multivariate

Metodi unsupervised:

- analisi dei componenti principali

- Cluster analysis (k-mean, clustering gerarchico)

Metodi supervised

- Metodi basati sulla proiezione (LDA, PLS,..)

- Apprendimento automatico (SVM, k-nn)

Esempi di applicazioni della metabolomica negli studi clinici

Corsi a scelta

B030330 - ONCOLOGIA MOLECOLARE (2 anno 1 semestre, 3 CFU, NN)

ROVIDA ELISABETTA, LAURENZANA ANNA

Programma del corso

- Epigenetica e cancro. Concetti generali di epigenetica. Il sistema epigenetico. Epigenetica e terapia dei tumori. Terapia differenziativa. Epidrugs. RNA non codificanti.

- Ipossia e cancro: alterazioni della diffusione di ossigeno e nutrienti e della perfusione ematica nelle neoplasie; hypoxia inducible factors. Metodi di misurazione dell'ipossia nei tumori. Bersagli molecolari legati all'ipossia.

- Morte cellulare e cancro: diverse modalità di morte cellulare, inclusa necrosi, necroptosi, apoptosi, autofagia, rilevanti per il cancro; metodi per studiare la morte cellulare. Bersagli molecolari legati alla morte cellulare.
- Angiogenesi delle cellule tumorali. Saggi di morfogenesi capillare. Saggio con "Boyden chamber" e "scratch-wound healing". Saggi in vitro con "matrigel sponge".
- La nanomedicina come strumento diagnostico e terapeutico. Meccanismi di "uptake" cellulare e "imaging" molecolare delle nanoparticelle metalliche in vitro and studi di biodistribuzione in vivo. Ipertermia plasmoica and magnetica.
- Vescicole extracellulari e tumori. Possibilità di impiego nella diagnosi e terapia.

B030331 - SPACE BIOLOGY (2 anno 1 semestre, 3 CFU, NN)

GIUSTI BETTI, MONICI MONICA

Programma del corso

Con l'inizio dei voli spaziali con equipaggio si è potuto comprendere meglio il ruolo che la forza di gravità ha avuto nell'evoluzione degli organismi viventi e quello importantissimo che svolge nel modulare molti processi biologici e molte funzioni proprie degli organismi animali e vegetali. Si è anche capito che l'esposizione a condizioni di assenza di gravità, tipiche dell'ambiente spaziale, ha una profonda influenza sulla fisiologia umana e produce alterazioni importanti, che persistono anche per alcuni mesi dopo il ritorno sulla Terra e richiedono un periodo di recupero abbastanza lungo. Gli studi biologici hanno permesso di iniziare a comprendere i meccanismi molecolari e cellulari alla base delle alterazioni indotte dall'ambiente spaziale sulla fisiologia umana.

La ricerca spaziale è attualmente alle soglie di una nuova era. Tutte le agenzie spaziali si stanno focalizzando su nuovi programmi di esplorazione spaziale, che prevedono future missioni interplanetarie di lunga durata (per andare su Marte e tornare occorrono circa 500 giorni) con equipaggio. Ciò fa sorgere una serie di domande, ancora in gran parte senza risposta, su come si può rendere l'ambiente dei futuri veicoli o basi spaziali adatto alle esigenze vitali e operative degli equipaggi per tempi così lunghi e sulle conseguenze che le missioni a lungo termine potrebbero avere sulla salute degli astronauti. La colonizzazione dello spazio da parte degli umani genera sfide estremamente stimolanti per la ricerca tecnologica e scientifica. La ricerca biomedica ha ovviamente una grandissima importanza, perché deve proteggere la salute degli astronauti e non solo: esistono già compagnie private che stanno mettendo a punto veicoli per voli di turismo spaziale e vi sono già liste di potenziali passeggeri disposti a pagare cifre elevatissime per questi "viaggi".

Ciò premesso, il corso ha lo scopo di fornire informazioni generali sui principali problemi biologici, biomedici e biotecnologici legati all'esplorazione dello spazio e sullo stato dell'arte della relativa ricerca scientifica. Il corso tratterà i seguenti argomenti:

- Alterazioni della fisiologia umana indotte da microgravità: alterazioni muscolo-scheletriche, delle funzioni cardiocircolatoria, neurovestibolare, immunitaria, del metabolismo e del sistema endocrino.
- Meccanismi cellulari e molecolari che stanno alla base delle suddette alterazioni, ovvero la risposta cellulare alle alterazioni gravitazionali con conseguenti cambiamenti morfologici e funzionali.
- Le alterazioni fisiopatologiche indotte dalla microgravità come modelli di "invecchiamento" ed anche di una serie di malattie croniche comunemente osservate sulla Terra e che presentano meccanismi fisiopatologici comuni, vale a dire disfunzione vascolare, stress ossidativo e infiammazione cronica.
- Effetti del confinamento e dell'ambiente tipico dei veicoli spaziali (aria viziata, luce artificiale, elevata carica batterica, etc..).
- Affrontare emergenze chirurgiche o traumi nello spazio profondo (quando l'evacuazione medica verso la Terra richiederebbe troppo tempo e il ritardo nelle comunicazioni non permette la guida delle azioni dell'equipaggio da remoto): necessità di tecnologie e presidi dedicati. Il problema del "wound healing" in microgravità.
- I raggi cosmici e i loro effetti, uno dei più importanti problemi nelle future missioni oltre LEO (Low Earth Orbit).

- I microrganismi nello spazio.
- I sistemi di supporto alla vita (life support systems): sistemi di coltivazione nello spazio (anche per la produzione di ossigeno) e sistemi di riciclaggio delle scorie e dei rifiuti.
- Gli organismi vegetali nello spazio.
- Il problema dell'alimentazione, l'approvvigionamento e la conservazione dei cibi.
- Nuove frontiere: l'ibernazione durante i lunghi viaggi spaziali.
- Come si prepara un esperimento scientifico che si deve svolgere nello spazio.
- Sistemi per la simulazione di condizioni di gravità alterate, "platforms and facilities" messe a disposizione dalle agenzie spaziali.

B031491 - PATOLOGIA CLINICA DI FRONTIERA: APPROCCI METODOLOGICI NELL'INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO (2 anno 1 semestre, 3 CFU, NN)

RAPIZZI ELENA, STICCHI ELENA

Programma del corso

Il corso tratterà i seguenti argomenti:

Introduzione alla patologia clinica e agli approcci metodologici tradizionali.

Approcci metodologici avanzati per l'inquadramento della diagnosi del paziente:

- sequenziamento NGS nella valutazione delle basi genetiche delle malattie, dal target sequencing all'analisi degli esomi, con indicazione delle diverse potenzialità/limiti dei diversi approcci e piattaforme (applicazioni nell'ambito della patologia cardiovascolare e oncologica)
- inquadramento dei disordini oncologici: dai marcatori tumorali all'analisi di DNA, RNA, cellule circolanti.
- utilizzo della spettrometria di massa nella diagnosi delle malattie (applicazioni nelle patologie endocrinologiche e metaboliche).
- possibili prospettive future.

B031485 - IMAGING BIOMOLECOLARE IN PATOLOGIA (2 anno 1 semestre, 3 CFU, NN)

BIANCHINI FRANCESCA

Programma del corso

1. Etica e regolamenti per una corretta ricerca su modelli animali.
2. Cura e gestione del piccolo animale, trasporto, somministrazione dei farmaci. Anestesia ed effetto sull'analisi.
3. Alcuni esempi di modelli animali: loss-of-function, gain-of-function per la ricerca sul cancro; malattie neurodegenerative.
4. Radiazioni ionizzanti e radioprotezione: raggi X e radioisotopi
5. La tomografia assiale computerizzata: sorgente, detector, ricostruzione. Qualità dell'immagine, risoluzione. Esempi di applicazione: angiografia.
6. Tomografia computerizzata ad emissione singola di fotoni (SPECT): radioisotopi, collimatore, gamma camera, ricostruzione dell'immagine, prospettive future e limiti di utilizzo.
 - 6.1. Radiotraccianti SPECT
 - 6.2. Esempi di applicazione sperimentale: ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{125}I , ^{123}I
7. Tomografia ad emissione di positroni (PET)
 - 7.1. Principi generali: impatto del positrone con la materia, scintillatore, detector, ricostruzione. Qualità dell'immagine, risoluzione. Esempi di applicazione sperimentale
8. Risonanza magnetica nucleare (MRI): principi generali, mezzi di contrasto. Esempi di applicazione sperimentale
9. Bioluminescenza Esempi di applicazione sperimentale

10. Agenti di imaging:

10.1. Nanoparticelle

10.2. Anticorpi monoclonali anti-VEGF, anti-CD20, anti-PSMA, anti-CAIX

10.3. Peptidi (RGD)

11. Imaging di bersagli intracellulari.

12. Teranostica.