

Corso di Laurea Magistrale Interfacoltà LM9
BIOINFORMATICA E BIOTECNOLOGIE MEDICHE
Curriculum BIOTECNOLOGIE MEDICHE MOLECOLARI E CELLULARI

Insegnamento DIAGNOSTICA MOLECOLARE IN MALATTIE GENETICHE

A.A. 2014-2015

Obiettivi formativi:

Il corso si propone di fornire le appropriate conoscenze di genetica medica per la comprensione delle patologie umane e delle tecniche metodologie avanzate utilizzate nell'ambito della ricerca e della diagnostica molecolare delle malattie genetiche.

Programma dettagliato:

- ◆ Principi fondamentali della genetica classica. Malattie genetiche e malattie ereditarie. Ereditarietà mendeliana e meccanismi atipici di ereditarietà: Eredità mitocondriale, eteroplasmia e malattie mitocondriali, penetranza, espressività variabile, eredità digenica e triallelica, dominanza incompleta, etc. Mosaicismo. Inattivazione cromosoma X. Costruzione ed interpretazione di alberi genealogici.
- ◆ Genetica molecolare in medicina. Mutazioni geniche e loro nomenclatura. Mutagenesi e riparazione del DNA. Patologia molecolare del gene: significato biologico delle mutazioni ed effetto sul fenotipo, mutazioni con perdita o guadagno di funzione; dominanza e recessività; correlazione genotipo-fenotipo. Metodi per classificare le mutazioni come patologiche.
- ◆ Malattie da espansione di triplette (mutazioni dinamiche). Espansione di triplette instabili, premutazione e mutazione completa, paradosso di Sherman, anticipazione.
- ◆ Variazione genetica negli individui e nelle popolazioni. Mutazione e polimorfismo. Legge di Hardy-Weinberg, calcolo delle frequenze alleliche e genotipiche.
- ◆ Basi di genetica umana. Organizzazione del genoma umano, l'ordine dei geni sui cromosomi. Struttura geni eucarioti. DNA ripetitivo. Polimorfismi del DNA: RFLP, SNP, VNTR, minisatelliti, microsattelliti. Marcatori genetici. Linkage Disequilibrium.
- ◆ Applicazioni dell'analisi di polimorfismi genetici. Identificazione individuale, indagini di paternità. Chimerismo misto e completo nei trapianti di midollo osseo. Diagnosi mediante analisi di linkage
- ◆ Identificazione di geni nella malattie mendeliane. Clonaggio funzionale e posizionale. Analisi di Linkage, cenni su mappaggio fisico e genetico. Identificazione delle mutazioni patologiche.
- ◆ Citogenetica: cromosomi umani, cariotipo normale. Mutazioni cromosomiche numeriche e strutturali e loro nomenclatura. Polimorfismi cromosomici e CNV.
- ◆ Citogenetica medica. Sindromi cromosomiche e disordini genomici. Disomia uniparentale. Diploidia uniparentale: mola vescicolare e teratoma ovarico. Non equivalenza dei genomi paterno e materno, imprinting e malattie da difetto dell'imprinting genomico.

- ◆ Tecniche di analisi cromosomica. Bandeggio cromosomico, analisi del cariotipo, ibridazione in Situ Fluorescente (FISH), FISH painting, SKY-FISH. Array CGH.
- ◆ Tecniche di analisi molecolare degli acidi nucleici. PCR, real-time-PCR, elettroforesi, sequenziamento di Sanger, DGGE, ibridazione inversa (reverse dot blot), test ligazione oligonucleotidi (OLA), primer extension (minisequencing), ARMS. Analisi diretta e indiretta di mutazioni. Analisi molecolare di delezioni / duplicazioni geniche (MLPA); analisi delle triplette espanse. Analisi polimorfismi di ripetizione.
- ◆ Test genetici. Definizione di test diagnostici, presintomatici, per l'identificazione di eterozigoti, predittivi (o di suscettibilità genetica), farmacogenetici. Applicazioni e controlli di qualità. Diagnosi pre e post natali, screening genetico delle popolazioni, screening neonatale.
- ◆ Genetica medica. Esempi di diagnosi in alcune malattie genetiche mendeliane (S. Marfan; Distrofie Muscolari di Duchenne e Becker; Fibrosi Cistica) e cromosomiche (Anomalie cromosomiche da Traslocazione reciproca bilanciata; S. di Di George; S. di Down). Geni modificatori e complessità nelle malattie mendeliane.
- ◆ Determinazione del rischio genetico, teorema di Bayes. Consanguineità e rischio genetico.
- ◆ Eredità multifattoriale. Malattie complesse, eredità e ambiente, caratteri qualitativi e quantitativi, suscettibilità genetica alle malattie comuni. Modello soglia. Caratterizzazione della componente genetica nelle malattie multifattoriali (cenni): Analisi di segregazione, concordanza nei gemelli, familiarità. Analisi di linkage e analisi di associazione. Analisi di geni candidati, studi di associazione genomici (GWAS).
- ◆ Progetti genomici. Breve descrizione e obiettivi di progetto genoma umano, Hapmap, 1000 genome project, Encode project, HGV project.
- ◆ Farmacogenetica. Variabilità individuale nella risposta al farmaco. Geni e polimorfismi del metabolismo dei farmaci e della farmacodinamica. Diagnostica molecolare di tratti farmacogenetici.
- ◆ Genetica dei tumori. Tumori come malattie genetiche somatiche e multifattoriali, forme ereditarie e sporadiche, modello di Knudson. Classificazione e caratteristiche dei geni dei tumori (oncogeni, oncosoppressori, mutatori). Perdita di eterozigosità (LOH), instabilità dei microsatelliti (MIN).

Modalità d'esame: esame orale

Testi di riferimento

- G. Neri e M. Genuardi. Genetica Umana e Medica. III Ed. EDRA LSWR - Masson 2014
 - ES Tobias, M Connor, M Ferguson-Smith. Fondamenti di Genetica Medica. Pearson 2014
- PER APPROFONDIRE GLI ARGOMENTI PROPOSTI:
- Tom Strachan and Andrew Read. Genetica Molecolare Umana. I ed. Zanichelli, 2012

Materiale didattico aggiuntivo ed eventuali **aggiornamenti o comunicazioni** saranno pubblicate, durante il corso, sul sito e-learning di ateneo nella pagina dedicata a questo insegnamento.