



Università degli Studi di Verona
Scuola di Medicina e Chirurgia
Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia
Anno Accademico 2016-2017

Genetica e Biologia molecolare

Coordinatore Prof. Alberto Turco

Crediti totali 15

Crediti modulo: 9

Docenti

Prof. Alberto Turco

Prof. Giovanni Malerba

Prof.ssa Elisabetta Trabetti

Prof.ssa Cristina Bombieri

Ore: 72

Anno di corso II

Semestre I

Genetica

CORE CURRICULUM

Obiettivi del corso e Programma Didattico

Il Corso si propone di fornire le conoscenze di base di genetica umana allo scopo di poter comprendere i principi della trasmissione dei caratteri ereditari normali e patologici, nonché le modalità dell'insorgenza della variazione biologica ereditaria. Il Corso si propone inoltre di insegnare ad applicare il metodo sperimentale allo studio dei fenomeni della vita, dimostrando di conoscere e di saper utilizzare i principi generali della genetica relativi all'analisi qualitativa e quantitativa dei fenomeni biologici, con particolare riguardo a quelli fondamentali per le scienze mediche. Alla conclusione del Corso lo studente dovrà dimostrare di aver acquisito le conoscenze scientifiche basilari relative a: genetica mendeliana classica, leggi dell'ereditarietà nell'uomo (caratteri dominanti, recessivi, legati al cromosoma X, mitocondriali), preparazione ed interpretazione di alberi genealogici, organizzazione del genoma umano, mutazioni geniche, polimorfismi del DNA, mappatura dei geni, identificazione di mutazioni, analisi di linkage, analisi genetiche delle malattie complesse, genetica dei tumori, farmaco genetica, test genetici, frequenze alleliche e genotipiche, citogenetica generale e medica, consulenza genetica, prevenzione e trattamento delle malattie genetiche. Lo studente dovrà quindi essere in grado di porre le domande appropriate per costruire un albero genealogico, per distinguere i diversi tipi di ereditarietà, richiedere i test genetici per la conferma (o esclusione) di una sospetta malattia genetica e saperne interpretare i risultati, saper informare sui rischi genetici di ricorrenza nella prole, indicare possibili cause genetiche e ambientali nelle malattie multifattoriali, enumerare le possibili cause e tipi di mutazione genica, descrivere brevemente le caratteristiche delle malattie genetiche più comuni, e saper ricavare la frequenza del gene malattia dalla frequenza dei malati in una popolazione.



Obiettivi di attività professionalizzante

Il Corso è finalizzato a fornire al futuro medico le conoscenze e gli strumenti necessari per poter consigliare il paziente e la sua famiglia a fronte di una malattia ereditaria o di natura genetica, sulla natura della malattia, l'incidenza, la prognosi, i rischi di ricorrenza, le opzioni preventive, terapeutiche e riproduttive disponibili, i test genetici disponibili, siano essi diagnostici, sintomatici, predittivi, pre o postnatali.

PROGRAMMA DIDATTICO

Genetica classica: Le leggi dell'ereditarietà. Caratteri dominanti, recessivi, legati al sesso, mitocondriali. Esempi di malattie mendeliane. Test genetici diagnostici, presintomatici, di screening. Preparazione e interpretazione di alberi genealogici. Citogenetica generale. Citogenetica medica.

Genetica molecolare: L'organizzazione del genoma umano. La mutazione e la riparazione. I polimorfismi del DNA. La mappatura dei geni. L'identificazione di mutazioni. L'analisi di linkage. Le malattie da espansione di triplette. Genetica biochimica.

Ereditarietà multifattoriale: Predisposizione genetica alle malattie complesse. Studi di associazione genomici (GWAS). Farmacogenetica. Genetica dei tumori. Test di suscettibilità genetica.

Genetica di popolazione: Frequenze alleliche e genotipiche. Determinazione delle frequenze geniche. La legge di Hardy-Weinberg. Fattori di disturbo dell'equilibrio di H-W.

Genetica clinica: La consulenza genetica. Determinazione dei rischi genetici. Consulenza pre e postnatale. Diagnostica prenatale e preimpianto. Prevenzione e trattamento delle malattie genetiche. Terapia genica. Medicina rigenerativa. Le cellule staminali. Problematiche bioetiche.

PROGRAMMA D'ESAME DETTAGLIATO

Genetica Molecolare (Dott.ssa E Trabetti, Dott.ssa C Bombieri)

Genetica Umana (Prof PF Pignatti, Prof A Turco, Prof. G Malerba)

Genetica classica Leggi di Mendel, definizione dei termini dominanza e recessività, rapporti fenotipici e genotipici, reincrocio, doppio reincrocio, assortimento indipendente, simboli usati per la costruzione di alberi genealogici (pedigree), interpretazione cromosomica delle leggi di Mendel. Eredità autosomica dominante, rischi di ricorrenza, espressività variabile, penetranza ridotta, insorgenza tardiva, nuova mutazione, mosaicismismo, esempi. Caratteri autosomici codominanti. Eredità autosomica recessiva, caratteristiche, frequenza dei portatori nella popolazione, screening neonatale, rischi genetici, complementazione fenotipica, esempi. Consanguineità. Eterogeneità genetica. Concetti di dominanza e recessività rispetto al livello di analisi dei fenotipi. Eredità legata al sesso (diaginica): malattie legate all'X recessive e dominanti, frequenza, caratteristiche, rischi di ricorrenza, esempi, inattivazione (lyonizzazione) dell'X, corpo di Barr, caratteri legati al cromosoma Y, gene sry, ricombinazione tra i cromosomi X e Y umani. Eredità e genoma mitocondriale, caratteristiche, segregazione replicativa, eteroplasmia, malattie mitocondriali, mitocondri e invecchiamento precoce, malattie degenerative, ischemia miocardica.

Citogenetica generale e medica. Cariotipo umano normale, preparazione standard, nomenclatura, morfologia e classificazione dei cromosomi umani, alta risoluzione cromosomica. Citogenetica molecolare: Fluorescent In Situ Hybridization (F.I.S.H.): definizione, caratteristiche e applicazioni. Microriarrangiamenti cromosomici. Anomalie cromosomiche (ac) di numero e di struttura: incidenza, classificazione, ac bilanciate e sbilanciate, fenotipi associati, aneuploidie degli autosomi e dei cromosomi sessuali, trisomie autosomiche, S di Turner, S di Klinefelter, traslocazioni (robertsoniane e reciproche), inversioni pericentriche e paracentriche, portatori sani di riarrangiamenti bilanciati, rischi riproduttivi. S di Down ed età materna. Indicazioni all'esecuzione di



un cariotipo prenatale e postnatale. Non equivalenza dei genomi materno e paterno. Diploidia uniparentale: mola vesicolare e teratoma ovarico, ginogenoti e androgenoti. Partenogenesi. Epigenetica. Imprinting genomico (gametico), s. di Prader-Willi e s. di Angelman, disomia uniparentale (UPD): eterodisomia, omo (iso)disomia, "trisomic rescue", conseguenze cliniche della UPD. Diagnostica citogenetica prenatale

Genetica molecolare Il codice genetico e le mutazioni. Il vacillamento della terza base, codice genetico mitocondriale, colinearità, modulo di lettura, geni sovrapposti, La mutazione, definizione, insorgenza, sede, tipi e cause, mutazioni spontanee e indotte, mutageni fisici, fonti di radiazioni, meccanismo mutageno dei raggi UV, frequenza di mutazione, tautomeria delle basi, transizioni e trasversioni, deaminazione spontanea, perdita di purina, crossing-over ineguale: gene Lepore e geni per la visione dei colori, conversione genica, trasposizione, retrotrasposoni, ricombinazione reciproca. Mutazione e riparazione: mutagenesi chimica, deaminazione, BrdU, alchilanti, intercalanti, test di Ames, fumo di tabacco. Risposte cellulari al danno del DNA: riparazione e tolleranza, fotoriattivazione enzimatica, riparazione di O6Alchil Guanina, legatura di incisione, excisione, riparazione ricombinativa, malattie associate a difetti di riparazione del DNA, esempi, test di complementazione cis/trans, UDS (unscheduled DNA synthesis), sintesi riparativa, UDS e invecchiamento. Genetica molecolare in medicina: diagnosi di malattie genetiche mediante analisi del DNA: metodi diretti e indiretti per l'analisi delle mutazioni geniche. Polimorfismi del DNA: definizione, RFLP, VNTR, minisatelliti, microsattelliti, SNP, CNV, applicazioni: identificazione individuale, indagini di paternità, chimerismo misto e completo nei trapianti di midollo osseo, mola idatiforme. Analisi di linkage (concatenazione genica): linkage disequilibrium, informatività di una famiglia con un marcatore associato al gene, fattori che determinano l'accuratezza diagnostica nelle analisi di linkage, utilità dei marcatori fiancheggiati. Espansione di triplette instabili, premutazione e mutazione completa, paradosso di Sherman, analisi molecolare dell'espansione, malattie genetiche da espansione, anticipazione. Esempi: malattia di Huntington, s.dell'X fragile, distrofia miotonica di Steinert, atassie spinocerebellari. Disturbi ereditari dell'emoglobina: alfa e beta-talassemia, falcemia, HPFH, cluster genici delle globine, terminologia clinica e principali tipi di mutazioni delle talassemie, emoglobina lepore. Fibrosi cistica: clonaggio posizionale e identificazione del gene CFTR, mutazioni più frequenti, classificazione delle mutazioni, correlazione genotipo-fenotipo. Complessità nelle malattie mendeliane: fibrosi cistica e fenotipi correlati, geni modificatori.

Malattie complesse (multifattoriali) Definizione, ruolo di geni e dell'ambiente, malattie della civilizzazione, analisi genetica, metodi di studio: segregazione, linkage (analisi parametrica e non parametrica), studi di associazione genomici (GWAS), associazione, incrocio, metodo del gene candidato, SNPs e profili genetici, distribuzione normale di caratteri, eredità quantitativa, studi sui gemelli, concordanza, caratteri multifattoriali discontinui: difetti congeniti e malattie dell'adulto, modello soglia per la suscettibilità genetica. Fattori predisponenti, diagnosi precoce e modificazione dei rischi. Test genetici predittivi, interpretazione, esempi, valutazione comparativa dei rischi, problemi associati ai test predittivi, prospettive della medicina genomica, esempi: genotipo e ambiente nella determinazione dell'asma allergica e delle malattie cardiovascolari.

Farmacogenetica. Variabilità individuale alla risposta ai farmaci, sperimentazioni farmacogenetiche, determinanti nella risposta ai farmaci, geni associati alla variabilità di risposta ai farmaci, polimorfismi nei geni del metabolismo dei farmaci e nei geni della farmacodinamica, diagnostica molecolare di tratti farmacogenetici.

Genetica dei tumori. Tumori come malattie genetiche somatiche e multifattoriali, geni dei tumori (classificazione e caratteristiche): protooncogeni (oncogeni cellulari), oncosoppressori, geni del mismatch repair. Prodotti degli oncogeni, meccanismi di attivazione dei protooncogeni, forme ereditarie e sporadiche, modello di Knudson, perdita di eterozigosi (LOH), geni mutatori, instabilità dei microsattelliti (MIN). Esempi: retinoblastoma, tumore di Wilms, carcinoma mammario e ovarico e geni BRCA1, BRCA2. Carcinoma colorettole, poliposi colica adenomatosa, FAP, HNPCC.



Genetica di popolazione Popolazione mendeliana e pool genico. Legge di Hardy -Weinberg: definizione, calcolo delle frequenze alleliche e genotipiche, esempi e problemi. Fattori di disturbo dell'equilibrio di H-W: deriva genetica, effetto del fondatore e collo di bottiglia, isolati genetici, inincrocio, mutazione, selezione, migrazione, vantaggio dell'eterozigote.

Genetica clinica Consulenza genetica (CG): definizione, fasi, anamnesi familiare, costruzione di pedigree, cause di richiesta di CG, stima dei rischi genetici, rischi mendeliani, fattori di complessità nella stima dei rischi in CG, opzioni riproduttive per le coppie a rischio. Calcolo dei rischi genetici. Principi del prodotto e della somma delle probabilità, eventi indipendenti ed eventi dipendenti. Teorema di Bayes: applicazioni ed esempi. La consanguineità in consulenza genetica. Diagnosi prenatale. Definizione, indicazioni, limitazioni, metodi non invasivi e invasivi (amniocentesi, villocentesi, funicolocentesi). Diagnosi preimpianto (PGD), fattori di rischio genetici in diagnosi prenatale per età materna avanzata, screening biochimici in gravidanza (duo test, test combinato). Consulenza genetica prenatale. Cenni di dismorfologia (malformazioni congenite). Cenni di teratogenesi. Analisi e discussione di casi clinici.

Prevenzione e trattamento delle malattie genetiche. Test genetici medici: diagnostici, presintomatici, identificazione eterozigoti, predittivi, screening genetici. Trattamento delle malattie genetiche. Terapia non genetica: le "3 R", restriction, replacement, removal. Terapia genica somatica, definizione, tipi, TG ex vivo, in vivo, vettori virali e non virali, obiettivi della TG, esempi di TG nell'uomo. TG non classica: oligo antisenso, RNAi e snRNA. Problemi e limiti della TG. TG germinale, "genetic enhancement". Medicina rigenerativa: la promessa delle cellule staminali, clonazione riproduttiva e terapeutica, problematiche sociali e bioetiche.

Materiale didattico integrativo sarà reso disponibile durante il corso alla seguente pagina web:
<http://medgen.univr.it/didattica/>

Modalità d'esame

Prove scritte (una per Genetica Medica e Molecolare, una per Biologia Molecolare), che comprendono quiz a scelta multipla, domande aperte ed esercizi. Successive prove orali, previo superamento degli scritti, sugli argomenti del programma dei rispettivi moduli.

Testo consigliato

G.Neri, M.Genuardi. Genetica umana e medica. Edra-Masson, 3^a edizione - 2014.

Ricevimento Studenti

Tutti i giorni, previo appuntamento per email o telefono:

☎ 045-8027295

e-mail:

alberto.turco@univr.it

elisabetta.trabetti@univr.it

cristina.bombieri@univr.it

giovanni.malerba@univr.it

Sede

Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento
Sezione di Biologia e Genetica, Istituti Biomedici, Borgo Roma,
Blocco B, scala 3, piano 1
Strada le Grazie 8, 37134 Verona