

**CORSO INTEGRATO PATOLOGIA GENERALE E GENETICA
MEDICA**

Coordinatore: Prof. Roberto Bei

DOCENTI: PATOLOGIA GENERALE E IMMUNOLOGIA MOLECOLARE: Prof. Roberto Bei (2 CFU), Prof.ssa Chiara Focaccetti (1 CFU), Prof.ssa Loredana Concetta Cifaldi (1 CFU), Prof.ssa Carla Montesano (3 CFU); **GENETICA MEDICA:** Prof. Giuseppe Novelli (1 CFU), Prof. Emiliano Giardina (1 CFU), Manuela Murdocca (2 CFU).

RECAPITI e-mail: bei@med.uniroma2.it, chiara.focaccetti@uniroma2.it, cifaldi@med.uniroma2.it, montesan@uniroma2.it, novelli@uniroma2.it, emiliano.giardina@uniroma2.it, miky.murdi@hotmail.it.

LUOGO E ORARIO DI RICEVIMENTO: Prof. Bei, Prof.ssa Focaccetti, Prof.ssa Cifaldi: Facoltà di Medicina e Chirurgia, Torre F Sud, Piano Secondo (F222), martedì ore 9-12; Prof.ssa Montesano: Dipartimento Biologia, martedì 10-13; Prof. Giuseppe Novelli, Prof. Emiliano Giardina: Facoltà di Medicina e Chirurgia, Edificio E sud, stanza E30, piano 0, lunedì ore 15-17.

SSD: MED/04, MED/03

CFU: 11

ANNO DI CORSO: I anno

PROPEDEUTICITÀ: nessuna. Necessarie conoscenze di elementi di immunologia, patologia generale, genetica

MODALITÀ DI FREQUENZA: Obbligatoria per il 66% delle lezioni frontali.

OBIETTIVI FORMATIVI

Conoscenza e capacità di comprensione. Lo studente dovrà conoscere e comprendere in modo autonomo i meccanismi molecolari del danno cellulare, della risposta della cellula (stress cellulare, necrosi, apoptosi) e dell'organismo al danno, delle basi molecolari della trasformazione neoplastica, dell'attivazione delle risposte immunitarie e i meccanismi che sono alla base della modulazione delle stesse e il razionale e le metodologie per lo sviluppo di vaccini antitumorali. Gli studenti dovranno aver compreso i concetti relativi all'ereditarietà umana, alle anomalie cromosomiche, alle malattie complesse, ai test genetici e alla variabilità interindividuale. Tali obiettivi saranno raggiunti attraverso il consolidamento delle conoscenze di base acquisite durante la laurea di livello I. Capacità di applicare conoscenza e comprensione. Lo studente dovrà essere capace di utilizzare le tecniche biotecnologiche per analizzare le alterazioni dei meccanismi cellulari e delle vie di trasduzione del segnale che sono alla base delle patologie umane o per produrre un vaccino antitumorale. Le conoscenze apprese si dovranno inoltre applicare anche nella gestione della consulenza genetica e di specifici casi

clinici. Autonomia di giudizio. Lo studente dovrà essere in grado di utilizzare le conoscenze acquisite per individuare e schematizzare i meccanismi molecolari ed immunologici che portano ad una malattia e, di elaborare approcci biotecnologici innovativi per la produzione di un vaccino antitumorale, formulando analisi autonome. L'autonomia di giudizio verrà acquisita attraverso l'analisi di esempi di danno, patologie umane e costruzione di vaccini antitumorali. Gli studenti dovranno inoltre essere in grado di giudicare autonomamente le conoscenze apprese nell'ambito della genetica medica. Abilità comunicative. Lo studente dovrà essere in grado di comunicare informazioni, idee, problemi e soluzioni a interlocutori, specialisti e non, in relazione ai meccanismi molecolari del danno cellulare, della trasformazione neoplastica, delle malattie su basi immunologiche e genetiche e alla produzione di vaccini antitumorali, alla genetica medica. La capacità di valutare criticamente i risultati sperimentali, di comunicarli e/o di discuterli sarà verificata nel corso della prova di esame. Capacità di apprendimento. Lo studente dovrà aver appreso le conoscenze relative ai meccanismi di danno cellulare, degli effetti del danno cellulare, dei meccanismi alla base del processo di cancerogenesi e delle malattie su basi immunologiche e genetiche e aver sviluppato capacità di apprendimento che consentano la produzione di un vaccino antitumorale. Queste abilità verranno sviluppate favorendo una discussione critica degli argomenti.

CONTENUTI DEL CORSO

PATOLOGIA GENERALE E IMMUNOLOGIA MOLECOLARE

Basi molecolari del danno cellulare: Stress cellulare, necrosi, apoptosi, degenerazioni intracellulari. Malattie da accumulo lisosomiale. Lesione elementare, alterazioni degli organelli subcellulari e della membrana cellulare. Adattamenti cellulari. Microambiente cellulare. Patologia molecolare dei componenti della matrice extracellulare. Alterazioni qualitative e quantitative della matrice extracellulare. Infiammazione. Oncologia: basi molecolari della trasformazione cellulare. Microambiente tumorale. Biotecnologie applicate alla medicina: Vaccini antitumorali. Classificazione antigeni tumorali. Analisi della risposta immunitaria nei pazienti oncologici. Strategie di vaccinazione antitumorale: vantaggi e svantaggi dei vari sistemi. Modalità di produzione di proteine ricombinanti. Vaccini antitumorali virali. Vaccini antitumorali a DNA. Vaccini antitumorali basati sull'utilizzo di peptidi, esosomi. Adjuvanti. Elementi essenziali di Immunologia: Introduzione e anatomia del sistema immunitario; Immunità innata; Riconoscimento dell'antigene da parte dei linfociti B e T. Presentazione dell'antigene ai linfociti T; MHC classe I e II e polimorfismi, le tasche di legame; Interazione antigene-recettore: caratteristiche generali sulla trasmissione del segnale, vie di trasmissione; Risposta immunitaria acquisita: Caratteristiche generali delle cellule T effettrici, i linfociti T citotossici, attivazione dei macrofagi, attivazione delle cellule B, distribuzione e funzioni degli isotipi immunoglobulinici, risposta alle infezioni, la memoria immunitaria. Approfondimenti su: Fisiopatologia del Sistema Immunitario: l'immunodeficienza naturale ed acquisita, allergia ed ipersensibilità, autoimmunità e rigetto dei trapianti. Selezione di epitopi B e T per lo sviluppo di vaccini. Selezione degli adjuvanti più adatti e polarizzazione delle risposte indotte. Modellistica animale nello studio preclinico. Parte finale applicativa: Presentazione di 3-4 lavori originali come esempio di applicazioni biotecnologiche in campo immunologico (lavori presentati come elementi singoli o preparati dagli studenti).

GENETICA MEDICA

Basi molecolari dell'eredità Mendeliana (autosomica recessiva, autosomica dominante, legata al sesso). Eredità Mendeliana atipica: eredità mitocondriale, mutazioni dinamiche, imprinting genomico, mutazioni somatiche. Penetranza ed Espressività. Il concetto di anticipazione. Il mosaicismo germinale. Cariotipo ed indicazioni per l'analisi del cariotipo. Anomalie cromosomiche segreganti e ad insorgenza de novo. Definizione e classificazione delle anomalie cromosomiche numeriche. Definizione e classificazione delle anomalie cromosomiche strutturali. Esempi clinici. Principi di diagnosi prenatale ed indicazioni alla diagnosi prenatale. Diagnosi prenatale invasiva (amniocentesi, villocentesi, cordocentesi). Diagnosi Prenatale Non Invasiva (NIPT; ultrasound, double test, triple test). Statistica e gestione dei casi. Definizione e classificazione dei test genetici. La consulenza genetica (pre e post-test). Le patologie ed i fenotipi complessi (varianti comuni e varianti rare). Suscettibilità genetica. Principi di Medicina Personalizzata e di Precisione. Lo studio funzionale del genoma. Lo studio dell'interazione Geni e Ambiente: esempi Farmacogenomica. Biomarcatori Genomici: definizione, studio ed applicazioni. Storia Familiare e determinazione dei rischi individuali di malattia. Elementi di Genetica Forense.

METODI DIDATTICI

Il corso prevede lezioni frontali e costante supporto da parte del docente, sia in aula che attraverso posta elettronica o spiegazioni durante l'orario di ricevimento.

MODALITÀ DI VERIFICA DELL'APPRENDIMENTO

L'esame consiste in una prova orale. Tale modalità di esame permette l'accertamento dell'acquisizione, da parte dello studente, delle conoscenze e abilità descritte nella sezione Obiettivi formativi.

Per immunologia molecolare a fine corso è previsto un esonero parziale con prova scritta.

La prova di esame sarà valutata secondo i seguenti criteri:

Non idoneo: importanti carenze e/o inaccuratezza nella conoscenza e comprensione degli argomenti; limitate capacità di analisi e sintesi, frequenti generalizzazioni.

18-20: conoscenza e comprensione degli argomenti appena sufficiente con possibili imperfezioni; capacità di analisi 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.

TESTI DI RIFERIMENTO

Saranno fornite nel corso delle lezioni delle dispense da parte del docente. Gli studenti inoltre potranno studiare alcuni argomenti del corso, utilizzando qualsiasi testo di Patologia Generale o Immunologia per studenti di Medicina.

Esempi:

- Patologia generale: Pontieri GM., Russo MA., Frati L, Piccin Editore;
- Basi patologiche delle malattie: Robbins, Piccin Editore;
- Immunologia cellulare e molecolare: Abbas AK, Edra editore;
- Immunobiologia, Janeway C.A. et al., Piccin Editore;
- Immunologia, Infezione, Immunità. G.B. Pier et al., Piccin Editore;
- Immunologia cellulare e molecolare, A. Abbas et al., Piccin Editore;
- Genetica Medica: B. Dallapiccola; G. Novelli, Edizioni Scientifiche Falco, 2022
- Articoli originali selezionati nell'anno di riferimento.

GENERAL PATHOLOGY AND MEDICAL GENETICS
Coordinator: Prof. Roberto Bei

TEACHERS: GENERAL PATHOLOGY AND MOLECULAR IMMUNOLOGY: Prof. Roberto Bei (2 CFU), Prof.ssa Chiara Focaccetti (1 CFU), Prof.ssa Loredana Concetta Cifaldi (1 CFU); Prof.ssa Carla Montesano (3 CFU); **MEDICAL GENETICS:** Prof. Giuseppe Novelli (2 CFU), Prof. Emiliano Giardina (1 CFU), Manuela Murdocca (2 CFU).

E-mail ADDRESS: bei@med.uniroma2.it, chiara.focaccetti@uniroma2.it, cifaldi@med.uniroma2.it, montesan@uniroma2.it, novelli@uniroma2.it, emiliano.giardina@uniroma2.it, miky.murdi@hotmail.it.

RECEIVING STUDENTS-PLACE AND HOUR: Prof. Bei, Prof.ssa Focaccetti, Prof.ssa Cifaldi: Faculty of Medicine and Surgery, Building F South, 2nd Floor (F222), Tuesday 9-12, Prof.ssa Montesano: Dept. of Biology, Tuesday 10.00 am - 1.00 pm; Prof. Giuseppe Novelli, Prof. Emiliano Giardina: Faculty of Medicine and Surgery, Building E south, Room E30, floor 0, Monday 3 pm-5 pm.

SSD: MED/04, MED/03

CFU: 11

Year: 1st Year

PRELIMINARY KNOWLEDGES: knowledge of elements of immunology, general pathology, medical genetics.

FREQUENCY MODE: in class attendance to lessons (required 66% out of total).

EDUCATIONAL GOALS

Knowledge and understanding. The student must know and understand autonomously the molecular mechanisms of cellular damage, cell (cellular stress, necrosis, apoptosis) and organism response to damage, the molecular basis of neoplastic transformation, the activation of the immune responses and the mechanisms that underlie the modulation of the same and the rational and methodologies for the development of anticancer vaccines. In addition, students must have understood the concepts related to human inheritance, chromosomal abnormalities, complex diseases, genetic tests and inter-individual variability. These objectives will be achieved through the consolidation of the basic knowledge acquired during the first level degree. Applying knowledge and understanding. The student must be able to use biotechnological techniques to analyze alterations of cellular mechanisms and signal transduction pathways that underlie human pathologies, the stimulation of the immune system or inhibition of the mechanisms that underlie immunopathological phenomena or to produce an anticancer vaccine. The knowledge learned will have to be applied in the management of genetic counseling and specific clinical cases as well. Making judgements. The student must be able to use the acquired knowledge to identify and categorize the molecular mechanisms that

lead to a disease and to develop innovative biotechnological approaches for the production of an anticancer vaccine, formulating independent analyzes. The acquisition of judicial autonomy will be acquired through the analysis of examples of damage, human pathologies and the construction of anti-tumor vaccines. At the end of the course, students must be able to autonomously judge the knowledge learned in the field of medical genetics. Communication skills. The student must be able to communicate information, ideas, problems and solutions to interlocutors, both specialists and non-specialists, in relation to the molecular mechanisms of cellular damage, neoplastic transformation, immunological and genetics diseases and the production of anti-cancer vaccines. The ability to critically evaluate the experimental results, to communicate and / or discuss them will be verified during the exam. Students must be able to explain the topics in a clear and autonomous way, demonstrating that they have reasoned on the acquired knowledge of medical genetics. Learning skills. The student must have learned the knowledge about the mechanisms of cell damage, the effects of cell damage, the mechanisms underlying the carcinogenesis process, immunological and genetics diseases and have developed learning skills that allow the production of an anti-tumor vaccine or the management of genetic counseling. These skills will be developed favoring a critical discussion of the topics.

PROGRAM

GENERAL PATHOLOGY AND MOLECULAR IMMUNOLOGY

Molecular basis of cellular damage: Cellular stress, necrosis, apoptosis, intracellular degeneration. Lysosomal storage diseases. Elemental injury, alterations of the subcellular organelles and of the cell membrane. Cell adaptations. Cellular microenvironment. Molecular pathology of the components of the extracellular matrix. Qualitative and quantitative alterations of the extracellular matrix. Inflammation. Oncology: molecular basis of cell transformation. Tumor microenvironment. Biotechnologies applied to medicine: Anti-tumor vaccines. Classification of tumor antigens. Analysis of the immune response in cancer patients. Antitumor vaccination strategies: advantages and disadvantages of the various systems. Mode of production of recombinant proteins. Viral antitumor vaccines. Antitumor DNA vaccines. Antitumor vaccines based on the use of peptides, exosomes. Adjuvants. Basic immunology: Introduction and anatomy of the immune system; Inborn immunity; Recognition of the antigen by B and T lymphocytes. Presentation of the antigen to T lymphocytes; MHC class I and II and polymorphisms, bond pockets; Antigen-receptor interaction: general characteristics on signal transmission, transmission paths; Acquired immune response: General characteristics of effector T cells, cytotoxic T lymphocytes, activation of macrophages, activation of B cells, distribution and functions of immunoglobulin isotypes, response to infections, immune memory. Insights on: Physiopathology of the Immune System: natural and acquired immunodeficiency, allergy and hypersensitivity, autoimmunity, and rejection of transplants. Selection of epitopes B and T for vaccine development. Selection of the most suitable adjuvants and polarization of the induced responses. Animal modeling in preclinical study. Final application: presentation of 3-4 original works as examples of biotechnological applications in the immunological field (works presented as single elements or prepared by the students).

MEDICAL GENETICS

The molecular bases of human inheritance. Mendelian heredity (autosomal recessive, autosomal dominant, X-linked). Atypical Mendelian heredity: mitochondrial inheritance, dynamic mutations, genomic imprinting, somatic mutations. Penetrance and Expressiveness. The concept of anticipation. Germinal mosaicism. Karyotype and indications for the analysis of the karyotype. Segregating and de novo chromosomal abnormalities. Definition and classification of numerical chromosomal abnormalities. Definition and classification of structural chromosomal anomalies. Prenatal diagnosis and indications for prenatal diagnosis. Invasive prenatal diagnosis (amniocentesis, villocentesis, cordocentesis) and non-invasive Prenatal Diagnosis (NIPT; ultrasound, double test, triple test). Definition and classification of genetic tests. Genetic counseling. The pathologies and the complex phenotypes. Genetic susceptibility. Principles of Personalized Medicine and Genomics. Functional study of the genome: the ENCODE and ROADMAP Epigenomics projects. The study of the interaction between genes and environment: examples of Pharmacogenomics. Genomic biomarkers: definition, study and applications. Family history and determination of individual risks of disease. Elements of Forensic Genetics.

TEACHING METHODS

The course includes lectures and continuous support by the teacher in the classroom and through e-mail or explanations during office hours.

LEARNING ASSESSMENT The exam consists of an oral exam. This modality of exam will allow the assessment of the acquisition, by the student, of the knowledge and skills described in the section Educational Goals. For molecular immunology at the end of the course a partial exoneration with written exam.

The exam will be assessed according to the following criteria:

Not suitable: important deficiencies and / or inaccuracies in knowledge and understanding of the topics; limited capacity for analysis and synthesis, frequent generalizations.

18-20: knowledge and understanding of the topics just sufficient with possible imperfections; sufficient capacity for synthesis analysis and autonomy of judgment.

21-23: Routine knowledge and understanding of topics; Ability to correct analysis and synthesis with coherent logical argumentation.

24-26: Fair knowledge and understanding of the topics; good analysis and synthesis skills with rigorously expressed arguments.

27-29: Complete knowledge and understanding of the topics; remarkable skills of analysis, synthesis. Good autonomy of judgment.

30-30L: Excellent level of knowledge and understanding of the topics. Remarkable capacity for analysis and synthesis and autonomy of judgment. Arguments expressed in an original way.

BIBLIOGRAPHY

The teacher will provide handouts. Students also will be able to study some topics of the course, using any text or General Pathology or Immunology for Medical Students

Example:

- Patologia generale: Pontieri GM., Russo MA., Frati L, Piccin Editore;
- Basi patologiche delle malattie: Robbins, Piccin Editore;
- Immunologia cellulare e molecolare: Abbas AK, Edra editore;
- Immunobiologia, Janeway C.A. et al., Piccin Editore;
- Immunologia, Infezione, Immunità. G.B. Pier et al., Piccin Editore;
- Immunologia cellulare e molecolare, A. Abbas et al., Piccin Editore;
- Genetica Medica Pratica di Giuseppe Novelli ed Emiliano Giardina. Edizione: Aracne;
- Genetica Medica Essenziale di Bruno Dalla Piccola e Giuseppe Novelli. Editore: Cic.
- Original articles selected in the academic year.