

## METODOLOGIA MOLECOLARE E SCIENZE FARMACOLOGICHE (LBU311)

*Corso integrato*

### 1. lingua insegnamento/language

*Italiano*

### 2. contenuti/course contents

Coordinatore: Prof. Paolo Montuschi

Anno di corso: 3

Semestre: 1

CFU/UFC: 7

Moduli e docenti incaricati/Modules and lectures:

- BIOLOGIA MOLECOLARE E BIOTECNOLOGIE RICOMBINANTI (LBU01C) - 2 cfu – ssd BIO/12

Prof. Andrea Urbani, Prof. Concetta Santonocito

- FARMACOLOGIA (LBU04C) - 2 cfu - ssd BIO/14

Prof. Paolo Montuschi

- FARMACOTOSSICOLOGIA (LBU03C)  
ssd BIO/14

Prof. Giacomo Pozzoli

- GENETICA MOLECOLARE E CITOGENETICA (LBU00C) - 1 cfu – ssd  
MED/03

Prof. Marcella Zollino

- SCIENZE TECNICHE DI GENETICA MOLECOLARE (LBU02C) - 1 cfu – ssd  
MED/46

Prof. Tiziana Vitali

### 3. testi di riferimento/bibliography

Testi di riferimento consigliati

#### ***Biologia molecolare e biotecnologie ricombinanti***

Testo consigliato:

1. T.A. Brown. Biotecnologie molecolari. Principi e tecniche. Terza edizione italiana, Zanichelli, Bologna, 2022.

Testi facoltativi:

2. T.A. Brown. Genomi 4. EdiSES, Napoli, 2018.

3. F. Arnaldi, P. Benedetti, G. Pesole, P. Plevani, Tecniche e metodi per la biologia molecolare. Casa Editrice Ambrosiana, distribuzione esclusiva Zanichelli, Bologna, 2020.

### **Farmacologia**

E' facoltà dello studente scegliere un testo di riferimento tra quelli consigliati.

1. Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. Farmacologia Generale e Clinica. X Edizione italiana condotta sulla XII Edizione americana. Piccin Nuova Libreria, Padova, 2017, Capitoli 1 "Introduzione: natura, sviluppo ed aspetti regolatori dei farmaci", Capitolo 2 "recettori dei farmaci e farmacodinamica", Capitolo 3 "Farmacocinetica e farmacodinamica: razionale della scelta del dosaggio e andamento temporale dell'effetto dei farmaci".

2. L.L. Brunton, R. Hilal-Dandan, B.C. Knollmann. Goodman and Gilman. Le basi farmacologiche della terapia. XIII Edizione, Zanichelli, Bologna, 2019, Sezione I, Principi generali, 1. L'invenzione dei farmaci e l'industria farmaceutica. 2. Farmacocinetica: le dinamiche di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione dei farmaci. 3. Farmacodinamica: i meccanismi molecolari dell'attività dei farmaci.

### **Farmacotossicologia**

Testi consigliati:

1. C.L. Galli, E. Corsini, M. Marinovich: Tossicologia. 3 edizione Piccin Nuova Libreria, Padova, 2016. Capitoli 1, 2, 4, 5, 6.

2. K. Whalen. Le basi della farmacologia. 3 edizione italiana. Zanichelli, Bologna, 2007. Capitoli 11, 12, 14, 15, 18, 28, 35, 38, 44.

Testi facoltativi:

1. S.D. Ferrara. Il Laboratorio di Farmacologia e Tossicologia Clinica. CG Edizioni Medico Scientifiche s.r.l, Torino, 1989.

2. Good Pharmacovigilance Practice module VI – [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vi-collection-management-submission-reports_en.pdf)

### **Genetica molecolare e citogenetica**

Neri G, Genuardi M. Genetica Umana e Medica, 4a edizione, Edra Masson, Milano, 2017. Capitoli 2, 4, 5, 11, 15, 16, 17 del testo e materiale fornito dal docente.

In alternativa, altri test di Genetica Medica in cui siano trattati gli argomenti del corso in maniera esaustiva

### **Scienze tecniche di genetica molecolare**

Materiale didattico fornito dal docente in formato elettronico, diapositive a disposizione degli studenti.

#### **4. obiettivi formativi/learning objectives**

Al termine del corso di Metodologia molecolare e scienze farmacologiche lo studente dovrà:

1. conoscere e comprendere i principi generali e aspetti specifici di Farmacologia, Farmacotossicologia, Metodologia molecolare e biotecnologie ricombinanti e Genetica molecolare e citogenetica e Scienze tecniche di genetica molecolare (1° descrittore di Dublino)
2. essere in grado applicare le conoscenze acquisite alla risoluzione di problemi scientifici inerenti alla Farmacologia, Farmacotossicologia, Metodologia molecolare e biotecnologie ricombinanti e Genetica molecolare e citogenetica e Scienze tecniche di genetica molecolare con particolare riguardo a quelli che possono presentarsi nel corso dell'attività professionale di un tecnico di laboratorio biomedico (2° descrittore di Dublino), ad esempio, determinazione analitica di concentrazioni ematiche dei farmaci, dimostrando autonoma capacità di giudizio nel collegare le conoscenze e nella risoluzione dei problemi (3° descrittore di Dublino), e sapendo individuare, attraverso l'integrazione di conoscenze multidisciplinari, le implicazioni per lo svolgimento dell'attività professionale nell'ambito del laboratorio biomedico (5° descrittore di Dublino)
3. avere acquisito conoscenze di base sulla trasmissione dell'informazione genetica attraverso i meccanismi di replicazione del DNA, trascrizione dell'RNA e traduzione del messaggio in proteine (1° descrittore di Dublino)
4. avere acquisito conoscenze sulle principali tecniche di base per la manipolazione di DNA, RNA e proteine, la loro applicazione in ambito biomedico e sulle varie strategie utilizzate nel clonaggio genico per l'espressione di proteine ricombinanti (1° descrittore di Dublino)
5. dimostrare di conoscere e comprendere le tecniche di analisi di genetica molecolare e di citogenetica (1° descrittore di Dublino); di saper porre indicazione all'uso selezionato delle diverse tecniche nella procedura di diagnosi genetica, in rapporto al quesito clinico (2° descrittore di Dublino); di essere consapevole dei limiti diagnostici delle tecniche, incluse le possibilità di risultati falsi positivi e falsi negativi, e di essere in grado di suggerire strategie di soluzione in maniera autonoma (3° descrittore di Dublino); di aver compreso le sfide tecnologiche delle analisi genomiche del prossimo futuro e di aver acquisito le basi scientifiche per affrontarle (1° descrittore di Dublino)
6. avere acquisito una corretta terminologia e capacità di presentare, discutere e comunicare argomenti di Farmacologia, Farmacotossicologia, Metodologia molecolare e biotecnologie ricombinanti, Genetica molecolare e citogenetica e Scienze tecniche di genetica molecolare (4° descrittore di Dublino)
7. sviluppare autonome ed originali capacità di apprendimento e di auto-apprendimento, anche mediante l'utilizzo di banche dati e tecnologie informatiche, nella possibile prospettiva di cicli di studio di livello superiore (5° descrittore di Dublino)

#### **5. prerequisiti/PREREQUISITES**

È richiesta la formazione scolastica di base e conoscenze di base di biologia, chimica, fisica, e matematica. Occorre superare gli esami di profitto degli anni di corso precedenti prima di poter sostenere l'esame di Metodologia molecolare e biotecnologie ricombinanti.

#### **6. metodi didattici/teaching methods**

L'insegnamento di Metodologia molecolare e biotecnologie ricombinanti, articolato nei moduli di Metodologia molecolare e biotecnologie ricombinanti, Farmacologia, Farmacotossicologia, Genetica molecolare e citogenetica, Scienze tecniche di genetica molecolare, è svolto attraverso lezioni frontali, nelle quali sono esposti e commentati in modo dialogico gli argomenti del programma dei diversi moduli (1° descrittore di Dublino). E' organizzato un percorso didattico formativo coerente ed integrato in modo da evitare la sovrapposizione degli argomenti trattati favorendo l'interdisciplinarietà e garantendo, comunque, una diversa prospettiva di trattazione in caso di argomenti simili. All'inizio del corso, sono fornite agli studenti dettagliate informazioni sulle indicazioni bibliografiche utili per l'acquisizione delle conoscenze di base e per l'approfondimento delle conoscenze delle diverse discipline (1° descrittore di Dublino). Le lezioni frontali non hanno solo l'obiettivo di trasmettere informazione, evidenziare le conoscenze di base necessarie alla

formazione professionale e facilitare l'apprendimento sui testi didattici, ma costituiscono uno strumento didattico che attraverso l'interazione continua (durante ogni lezione) ed iterativa (nelle lezioni seguenti) agevola gli studenti nella capacità di acquisire e comprendere le conoscenze acquisite (1° descrittore di Dublino), nello sviluppo di un'autonoma capacità di giudizio nel collegare e rielaborare le conoscenze acquisite nei diversi moduli (3° descrittore di Dublino) ai fini del loro utilizzo applicativo per risolvere specifici problemi inerenti alla figura professionale del Tecnico di laboratorio biomedico (2° descrittore di Dublino), nell'acquisizione della capacità di presentare e discutere in modo convincente e con terminologia appropriata argomenti specifici del settore professionale e comunicarli chiaramente a specialisti e non specialisti (4° descrittore di Dublino). Durante le lezioni, sono forniti esempi di applicazione delle conoscenze verificando regolarmente, nelle lezioni seguenti, che gli studenti siano in grado di applicare le conoscenze acquisite alla risoluzione di problemi scientifici pertinenti ai diversi moduli dell'insegnamento (2° descrittore di Dublino) dimostrando autonomia di giudizio (3° descrittore di Dublino) e capacità di comprendere, rielaborare ed integrare le nozioni acquisite (5° descrittore di Dublino). Durante le lezioni sono forniti, inoltre, esempi di consultazioni di banche dati e materiale didattico disponibile in rete che, oltre a costituire un utile sussidio didattico favorisce la capacità di approfondire le conoscenze attraverso percorsi di formazione che, pur condivisi con i docenti, agevolano lo sviluppo di autonome ed originali capacità di apprendimento e di auto-apprendimento degli studenti anche nella possibile prospettiva di cicli di studio di livello superiore (5° descrittore di Dublino). I docenti forniscono materiale didattico integrativo a supporto delle lezioni e sono disponibili su appuntamento previo contatto e-mail per chiarimenti sulle lezioni ed argomenti dei programmi didattici.

In caso di impossibilità di erogazione della didattica in presenza per la persistenza della emergenza Covid-19, sarà attivata la modalità di erogazione della didattica online che prevede lo svolgimento delle lezioni e degli esami in modalità telematica.

#### **7. altre informazioni/other informations**

Nessuna informazione

#### **8. modalità di verifica dell'apprendimento/ methods for verifying learning and for evaluation**

Il metodo di valutazione consiste in un'unica prova orale finale volta ad accertare le conoscenze globalmente acquisite nel corso integrato. Durante lo svolgimento del corso di Genetica molecolare e citogenetica, saranno forniti in itinere degli esercizi sui temi trattati durante le lezioni frontali che non influiranno sulla valutazione della votazione finale. La verifica dei risultati attesi, delle conoscenze e della capacità di comprensione si attua attraverso esami in cui il candidato dimostra alla commissione d'esame le proprie conoscenze e la capacità di integrarle e comunicarle in modo chiaro attraverso un colloquio orale. In particolare, in sede di esame di profitto, i docenti valuteranno le conoscenze dello studente nell'ambito di Farmacologia, Farmacotossicologia, Genetica molecolare e citogenetica, Scienze tecniche di genetica molecolare (1° descrittore di Dublino) mediante domande mirate e la capacità dello studente di sapere applicare le conoscenze multidisciplinari acquisite alla risoluzione di problemi scientifici (2° descrittore di Dublino). L'autonomia di giudizio dello studente sarà valutata mediante la capacità di collegare ed integrare le nozioni apprese con capacità critica (3° descrittore di Dublino). L'abilità comunicativa dello studente sarà valutata mediante l'utilizzo di una terminologia corretta ed appropriata ed una chiara capacità di esposizione (4° descrittore di Dublino). La capacità di apprendimento dello studente sarà valutata mediante la capacità di interpretare correttamente le nozioni acquisite in un grado tale da consentire l'eventuale accesso a cicli di studio successivi (5° descrittore di Dublino). La valutazione in sede di esame dell'abilità ad affrontare e risolvere problemi scientifici relativi ai moduli dell'insegnamento (Farmacologia, Farmacotossicologia, Genetica molecolare e citogenetica, Scienze tecniche di genetica molecolare) rappresenta lo strumento di verifica dell'acquisizione da parte dello studente della capacità di applicare gli apprendimenti in modo integrato. Gli studenti saranno valutati in base ad almeno cinque domande a scelta dei professori, una per ciascun modulo. La valutazione dell'insegnamento consiste nell'attribuzione di un

punteggio in trentesimi che è comunicato subito dopo l'esame. Il punteggio finale è costituito dalla media dei punteggi attribuiti nei singoli moduli. Per superare l'esame, lo studente dovrà ottenere un voto di almeno 18/30. Gli studenti che avranno superato l'esame, saranno valutati con un voto dal 18 al 30 e lode, sulla base dei criteri indicati di seguito.

Interpretazione del voto:

<18 – esame non superato. Lo studente non ha risposto in modo esauriente a nessuna delle domande.

18 - Accettabile. Lo studente risponde alle domande rivelando minime conoscenze di base, ma con notevoli carenze, degli argomenti oggetto della verifica di apprendimento.

21– Discreto. Lo studente risponde in modo generico alla maggioranza delle domande, ma l'esposizione presenta diverse inesattezze.

24 – Buono. Lo studente risponde bene a tutte e tre le domande, anche se in alcuni casi la sua esposizione presenta delle inesattezze maggiori.

27– Ottimo. Lo studente risponde in modo molto esauriente a tutte le domande. La sua esposizione presenta solo una o due inesattezze minori.

30– Eccellente. Lo studente risponde in modo esauriente a tutte le domande senza alcuna inesattezza.

30 e lode – Straordinario. Lo studente risponde in modo esauriente a tutte le domande con particolare distinzione nel livello di approfondimento e di competenza senza alcuna inesattezza. Ai singoli moduli è attribuito lo stesso peso nella valutazione complessiva.

## 9. programma esteso/program

L'insegnamento è composto da cinque moduli: Biologia molecolare e biotecnologie ricombinanti, Farmacologia, Farmacotossicologia, Genetica molecolare e citogenetica, Scienze tecniche di genetica molecolare

### ***Biologia molecolare e biotecnologie ricombinanti***

- Acidi nucleici: struttura e funzione. Replicazione. Trascrizione. Sintesi proteica. Genomi eucariotici e procariotici. Mutazione e riparazione del DNA. Tecniche di manipolazione degli acidi nucleici e loro applicazione in Diagnostica Clinica: Isolamento acidi nucleici, Elettroforesi, PCR, Endonucleasi di restrizione, Real-Time PCR, Sequenziamento, NGS (Next generation sequencing).

- Introduzione alla produzione di proteine ricombinanti; Tecniche di clonaggio e vettori di espressione; Espressione in sistemi procariotici; Espressione in sistemi eucariotici

- Purificazione: Preparazione del campione. Estrazione e chiarificazione. Metodi di rottura delle cellule e produzione degli estratti grezzi iniziali. Metodi di solubilizzazione delle proteine. Tamponi salini. Tecniche di separazione, frazionamento e precipitazione. Filtrazione, dialisi, concentrazione del campione. Conservazione della proteina purificata. Strategie per aumentare l'espressione delle proteine solubili: procedure da adottare per minimizzare la formazione di corpi di inclusione;

### ***Farmacologia***

- Definizioni e branche della farmacologia. Definizione di farmaco.

- Farmacocinetica: assorbimento, distribuzione, metabolismo, escrezione dei farmaci. Fattori che determinano l'assorbimento e la distribuzione dei farmaci. Metabolismo dei farmaci: reazioni di fase I e di fase II. Vie di escrezione dei farmaci. Biodisponibilità, volume di distribuzione e clearance dei farmaci.

- Monitoraggio terapeutico delle concentrazioni ematiche dei farmaci

- Farmacodinamica: definizione. Obiettivi della farmacodinamica.

- Effetti dei farmaci mediati da recettori e non mediati da recettore. Definizione di recettore. Natura dei recettori. Significato funzionale dei recettori. Interazione farmaco-recettore.

- Definizione di agonista recettoriale. Agonisti parziali ed agonisti totali.

- Definizione di antagonista recettoriale. Antagonisti recettoriali competitivi e non competitivi.
- Relazione dose/concentrazione-effetto farmacologico: curve concentrazione-effetto graduali e curve dose/concentrazione-risposta quantali.
- Definizione di efficacia e potenza di un farmaco agonista recettoriale. EC50.
- Parametri che descrivono la curva concentrazione-effetto graduale: efficacia, potenza, pendenza della curva.
- Teoria occupazionale del recettore. Attività intrinseca. Recettori di riserva.
- Vantaggi e svantaggi degli antagonisti recettoriali competitivi. Vantaggi e svantaggi degli antagonisti recettoriali non competitivi.
- Effetti sfavorevoli dei farmaci. Effetti collaterali ed effetti tossici.

### ***Farmacotossicologia***

Principi generali di Tossicologia: meccanismi generali di tossicità, principi di mutagenesi, cancerogenesi, teratogenesi, studi di tossicità. Effetti collaterali e tossici. Classificazione delle reazioni avverse ai farmaci. Idiosincrasia, reazioni allergiche ai farmaci, reazioni pseudo allergiche. Tossicità da farmaci con cenni sulla tossicità delle classi di farmaci più comunemente utilizzate (FANS; antibiotici; antineoplastici; farmaci del sistema nervoso centrale – oppioidi, antiepilettici, antipsicotici; psicostimolanti ed altri farmaci in grado di indurre dipendenza psicologica; farmaci dell'insufficienza cardiaca). Monitoraggio terapeutico dei farmaci. Interpretazione delle misure delle concentrazioni plasmatiche. Metodi di analisi dei farmaci. Risultati anomali nelle analisi chimico-cliniche: influenza della variabilità biologica e del trattamento farmacologico. Monitoraggio e tossicologia: farmaci d'abuso. Analisi tossicologica. Avvelenamenti. Definizione di farmacovigilanza.

### ***Genetica molecolare e citogenetica***

- Analisi citogenetica e analisi citogenetica-molecolare (FISH, Array-CGH, SNP-array). Polimorfismi cromosomici e riarrangiamenti cromosomici bilanciati
- Anomalie cromosomiche di numero (Sindromi di Down, di Patau, di Edwards). Sindromi da microdelezione. Anomalie dei cromosomi sessuali
- Imprinting genomico ed epigenetica. Sindromi di Prader-Willi/Angelman e di Beckwith-Wiedemann: Test diagnostici - Struttura del gene e tipi molecolari di mutazione.
- Anomalie citogenomiche nei tumori - Diagnosi prenatale di malattia genetica

### ***Scienze tecniche di genetica molecolare***

- Gestione dei campioni biologici: fase pre-analitica, analitica e post-analitica
- Tecniche di estrazione e purificazione degli acidi nucleici
- Tecniche spettrofotometriche ed elettroforetiche
- PCR, metodica di base, sue varianti e applicazioni
- Tecniche per lo screening mutazionale
- Metodiche per la valutazione dell'espressione genica
- Nuove tecnologie diagnostiche