
Testi del Syllabus

Resp. Did. **MANTOVANI FIAMMA** **Matricola: 009267**

Docente **MANTOVANI FIAMMA, 7 CFU**

Anno offerta: **2023/2024**

Insegnamento: **924SV - BIOLOGIA DEL CANCRO CON LABORATORIO**

Corso di studio: **SM53 - GENOMICA FUNZIONALE**

Anno regolamento: **2023**

CFU: **7**

Settore: **BIO/13**

Tipo Attività: **B - Caratterizzante**

Anno corso: **1**

Periodo: **Secondo Semestre**

Sede: **TRIESTE**

Testi in italiano

Lingua insegnamento ITALIANO

Contenuti (Dipl.Sup.)

Il corso descrive i meccanismi molecolari e cellulari alla base della trasformazione neoplastica e dell'evoluzione tumorale, discutendone le implicazioni per la concezione di strategie terapeutiche mirate.

1. Il cancro come sfida della medicina molecolare. La natura e gli elementi caratteristici (hallmarks) del cancro.

2. L'evoluzione tumorale: prospettiva ecologica. I geni del cancro: mutazioni geniche e alterazioni epigenetiche.

3. L'acquisizione dell'indipendenza proliferativa e dell'immortalizzazione cellulare.

4. Origini e implicazioni dell'eterogeneità tumorale: le cellule staminali tumorali.

5. Le risposte oncosoppressive intrinseche; cause e conseguenze dell'instabilità genomica nei tumori.

6. I meccanismi di resistenza alla morte cellulare.

7. Principali categorie di terapie antitumorali e basi molecolari e cellulari della chemioresistenza.

8. Alterazioni del metabolismo cellulare nel cancro.

9. La cascata invasione-metastasi: requisiti cellulari relativi alle fasi di invasione, disseminazione, dormienza e colonizzazione metastatica.

10. Il microambiente tumorale: ruoli dell'ipossia, della matrice extracellulare, della meccanotrasduzione e dell'interazione con popolazioni cellulari del microambiente. Immunologia e immunoterapia del cancro.

Il corso comprende una serie di esercitazioni in laboratorio, nelle quali gli studenti potranno applicare strategie e tecniche di indagine apprese durante questo ed altri corsi a problematiche specifiche inerenti l'oncologia.

Testi di riferimento

Per la preparazione dell'esame gli studenti frequentanti potranno utilizzare gli appunti personali e fare riferimento alle presentazioni PDF delle lezioni, disponibili sulla piattaforma Moodle2/Teams del corso. Gli studenti (in particolare se non frequentanti) possono inoltre fare riferimento alle seguenti fonti bibliografiche utilizzate per preparare le lezioni:

L. Pecorino. Biologia molecolare del cancro. Meccanismi, bersagli, terapie. Ed. Zanichelli.

R. Fior, R. Zilhao. Molecular and cell biology of Cancer. Ed. Springer.

R. Weinberg. The Biology of Cancer. Ed. Taylor & Francis Inc. Disponibile presso la Biblioteca Tecnico-scientifica.

Quale materiale didattico di supporto, mediante le piattaforme Moodle/Teams del corso, gli studenti hanno accesso ad articoli scientifici e siti web per l'approfondimento di argomenti trattati a lezione.

Obiettivi formativi

In accordo con i principi "Descrittori di Dublino" per i Corsi di Studio Magistrali, il corso ha l'obiettivo di consentire agli Studenti di dimostrare:

D1. Conoscenza e comprensione.

Acquisire conoscenze avanzate sui meccanismi molecolari dell'evoluzione tumorale; comprendere gli approcci sperimentali per la scoperta di tali meccanismi;

apprendere le più recenti strategie per lo sviluppo di trattamenti antitumorali di precisione che interferiscono con i suddetti meccanismi.

D2. Capacità di applicare conoscenza e comprensione.

Acquisire gli strumenti concettuali necessari per la comprensione della letteratura scientifica relativa ai meccanismi della tumorigenesi e allo sviluppo di terapie antitumorali di precisione. Un momento rilevante nell'applicazione pratica delle conoscenze teoriche è rappresentato dalle esperienze svolte in laboratorio didattico, dove gli studenti potranno applicare strategie sperimentali e tecniche di indagine apprese durante questo ed altri corsi a problematiche specifiche inerenti l'oncologia.

D3. Autonomia di giudizio.

L'autonomia di giudizio viene sviluppata in particolare durante le lezioni in laboratorio, dove gli studenti apprenderanno criteri per scegliere strategie sperimentali opportune e impareranno a interpretare i dati sperimentali ottenuti. Inoltre, l'autonomia di giudizio viene sviluppata durante la preparazione all'esame, che necessita della rielaborazione individuale delle conoscenze fornite a lezione.

D4. Abilità comunicative.

Le lezioni, sia teoriche che pratiche, saranno svolte incentivando gli studenti a dialogare con il docente e tra di loro ai fini di migliorare il lessico scientifico, imparare a strutturare domande scientifiche e argomentare le proprie tesi. Durante il colloquio d'esame e la stesura delle relazioni di laboratorio, lo studente dovrà dimostrare capacità di sintesi e di rielaborazione delle conoscenze apprese.

D5. Capacità di apprendimento.

Il corso incentiva l'approfondimento delle conoscenze apprese durante le lezioni mediante la consultazione della letteratura scientifica fornita tramite le piattaforme Moodle/Teams e la partecipazione a seminari tenuti da ricercatori esperti. Ciò stimola la capacità di apprendimento anche ai fini della preparazione della tesi sperimentale e di studi successivi.

Prerequisiti

Non sono previste propedeuticità, tuttavia per una proficua comprensione degli argomenti trattati a lezione sono richieste conoscenze di base sulla struttura e l'organizzazione della cellula eucariotica, il metabolismo cellulare, i principi della segnalazione cellulare, e i meccanismi che controllano proliferazione, differenziamento e morte cellulare. Durante la lezione introduttiva gli studenti potranno autovalutare, attraverso un questionario interattivo anonimo, il possesso dei suddetti prerequisiti. Saranno quindi proposte attività aggiuntive per colmare eventuali carenze riscontrate.

Metodi didattici

Il corso comprende una parte teorica (6 CFU - 48 ore) svolta tramite lezioni frontali convenzionali e seminari di esperti invitati dal docente, ed esperienze pratiche svolte in laboratorio didattico (1 CFU - 12 ore) dove verranno svolte esercitazioni riguardanti gli argomenti trattati nella parte teorica.

Altre informazioni

Sulle piattaforme Moodle/Teams del corso sono disponibili: il programma dettagliato e il calendario delle lezioni, le diapositive delle lezioni, materiale didattico di supporto (articoli scientifici e monografie), link a siti web di approfondimento e test di autovalutazione per la preparazione dell'esame.

Per l'organizzazione delle esperienze di laboratorio, gli studenti saranno suddivisi in gruppi e le esercitazioni effettuate in turni. La costituzione dei gruppi di studenti e l'orario delle esercitazioni verranno concordati una volta avuta evidenza del numero definitivo di iscritti al corso.

Gli argomenti trattati durante le esperienze di laboratorio saranno concordati con i docenti dei corsi di "Epigenetica con laboratorio" e di "Proteomica con laboratorio" e costituiranno un percorso sperimentale trasversale ai tre corsi per un totale di 3 CFU (36 ore), ovvero 1 CFU per ciascuno dei tre corsi. Al termine delle esercitazioni sarà richiesto agli studenti di preparare delle relazioni inerenti alle esperienze svolte, che saranno oggetto di valutazione e concorreranno alla determinazione del voto finale secondo i criteri specificati alla voce "Modalità di verifica dell'apprendimento". Gli studenti non frequentanti le esperienze di laboratorio potranno preparare un breve saggio come indicato alla voce "Modalità di verifica dell'apprendimento".

Gli studenti e le studentesse con particolari necessità (a titolo di esempio: affetti/e da particolari disabilità, lavoratori/lavoratrici, "adulti" (non neo-diplomati), genitori, detenuti/e, ecc.) che si

trovano, in modo stabile o temporaneo, in condizioni particolari che comportano l'impossibilità di seguire le lezioni in presenza, saranno ammessi al collegamento in remoto su richiesta di tale modalità di frequenza alla docente. La richiesta, delle cui motivazioni lo studente/la studentessa

si assume personalmente la responsabilità, va inviata via email alla docente con congruo anticipo rispetto all'inizio delle lezioni.

Eventuali cambiamenti alle modalità qui descritte, che si rendessero necessari per garantire l'applicazione dei protocolli di sicurezza legati ad eventuali situazioni emergenziali saranno comunicati nel sito web di Dipartimento, del Corso di Studio e dell'insegnamento.

Modalità di verifica dell'apprendimento

La verifica dell'apprendimento avviene attraverso un colloquio orale e la valutazione delle attività di laboratorio come di seguito descritto. Durante il colloquio orale lo studente è tenuto a discutere criticamente uno o più argomenti affrontati a lezione. La valutazione, espressa in trentesimi, tiene conto del livello di conoscenza e di approfondimento degli argomenti trattati e del livello dell'esposizione. La griglia di valutazione adottata è la seguente:

- Eccellente (30 - 30 e lode): ottima conoscenza degli argomenti, proprietà di linguaggio e capacità di approfondimento.
- Molto buono (27 - 29): buona conoscenza degli argomenti, notevole proprietà di linguaggio, buona capacità di approfondimento.
- Buono (24-26): buona conoscenza dei principali argomenti, discreta proprietà di linguaggio e capacità di approfondimento.
- Soddisfacente (21-23): lo/la studente/essa non mostra piena padronanza degli argomenti principali dell'insegnamento, pur

possedendone le conoscenze fondamentali; mostra comunque soddisfacente proprietà di linguaggio.

- Sufficiente (18-20): minima conoscenza degli argomenti principali dell'insegnamento e del linguaggio tecnico.

- Insufficiente: lo/la studente/essa non possiede una conoscenza accettabile dei contenuti dei diversi argomenti del programma.

Il voto del colloquio, espresso in trentesimi, viene rapportato a 29 [(voto conseguito/30)x29] e un rimanente punto (1) viene determinato dall'esito delle relazioni di laboratorio, valutate sulla base della qualità dei contenuti, figure e didascalie. Gli studenti non frequentanti le esperienze di laboratorio possono preparare, quale alternativa alle relazioni, un breve saggio per approfondire un argomento specifico previamente concordato con il docente.

La lode viene assegnata sulla base dell'eccellenza delle risposte fornite nel colloquio orale e sulla base della cura nella preparazione della relazione di laboratorio/saggio.

Durante la lezione introduttiva del corso verranno spiegate agli studenti le modalità d'esame e tutti i dettagli del sistema di valutazione saranno resi disponibili in forma scritta sulle piattaforme Moodle2/Teams del corso.

Durante la lezione conclusiva del corso sarà discusso come organizzare risposte puntuali ed esaustive, e verranno forniti agli studenti esempi di domande e test di autovalutazione per la preparazione all'esame.

Programma esteso

1. Introduzione. Cenni di patologia. Dati epidemiologici. Prospettiva storica. La natura e gli elementi caratteristici (hallmarks) del cancro.

2. L'evoluzione tumorale: prospettiva ecologica. I geni del cancro: oncogeni, geni soppressori tumorali, mutazioni geniche e alterazioni epigenetiche.

3. Acquisizione dell'indipendenza dai segnali di proliferazione. Il "checkpoint" G1/S del ciclo cellulare. Segnalazione cellulare da fattori di crescita: recettori, principali vie di segnalazione ed esempi di mutazioni oncogeniche. Implicazioni terapeutiche.

L'immortalizzazione cellulare. Il ruolo dei telomeri nelle cellule normali e in quelle tumorali. La telomerasi e il processo di ALT nell'immortalizzazione cellulare.

4. Origini e implicazioni dell'eterogeneità tumorale: le cellule staminali tumorali. Teorie sull'origine delle cellule staminali tumorali. Proprietà delle cellule staminali normali e tumorali, autorinnovamento e potenziale replicativo, divisione asimmetrica, nicchia. Origine dei fenotipi staminali tumorali. L'eterogeneità tumorale nella progressione neoplastica. Eterogeneità inter- e intra-tumorale, origini e conseguenze dell'eterogeneità tumorale. Progressione tumorale lineare e parallela. Implicazioni terapeutiche.

5. Le risposte oncosoppressive intrinseche; cause e conseguenze dell'instabilità genomica tumorale nei tumori sporadici ed ereditari. Il modello di sviluppo tumorale indotto dai danni al DNA causati da oncogeni. Funzioni e disfunzioni di p53 nel cancro. Il ruolo delle mutazioni di p53 nei tumori.

Implicazioni terapeutiche dell'instabilità genomica dei tumori. Il concetto di synthetic lethality.

6. La morte cellulare. Regolazione ed evasione dalla morte cellulare nel cancro.

7. Principali categorie di terapie antitumorali e basi molecolari e cellulari della chemioresistenza. Chemioresistenza intrinseca e contributo del microambiente tumorale.

9. Alterazioni del metabolismo cellulare nel cancro.

Alterazioni del metabolismo del glucosio e della glutammina nel cancro. Effetto Warburg e glicolisi aerobia. Alterazioni del metabolismo dei lipidi nel cancro. Interconnessioni tra metabolismo cellulare e vie di

segnalazione cellulare. Implicazioni terapeutiche.

9. La cascata invasione-metastasi: requisiti cellulari relativi alle fasi di invasione, disseminazione, dormienza e colonizzazione metastatica. L'alterazione della polarità cellulare e il suo ruolo nella trasformazione e nella progressione tumorale.

La transizione epitelio-mesenchimale (EMT): ruolo nella trasformazione e nella progressione tumorale. Le fasi di disseminazione, circolazione, dormienza e colonizzazione metastatica. La nicchia pre-metastatica. Le risposte cellulari di adattamento agli stress durante la progressione tumorale.

10. Il ruolo del microambiente tumorale nella progressione neoplastica. Risposte cellulari e tissutali all'ipossia. Ruolo della matrice extracellulare e della meccanotrasduzione nella progressione neoplastica. Origine e funzioni dei diversi tipi cellulari del microambiente tumorale. Ruoli oncogenici della senescenza cellulare.

La duplice azione del sistema immunitario sulle cellule tumorali: le fasi di elimination, equilibrium e escape. Approcci immunoterapeutici.

Obiettivi Agenda 2030 per lo sviluppo sostenibile

Questo insegnamento approfondisce argomenti strettamente connessi a uno o più obiettivi dell'Agenda 2030 per lo Sviluppo Sostenibile delle Nazioni Unite.

Obiettivi per lo sviluppo sostenibile

Codice	Descrizione
3	Salute e benessere



Testi in inglese

	Italian
	<p>The course presents the molecular and cellular mechanisms of transformation and tumor evolution, and highlights their implications for identifying therapeutic targets and strategies for cancer treatment.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Cancer as a major challenge of molecular medicine. The nature and hallmarks of cancer.2. Cancer evolution: an ecological perspective. Cancer genes: mutations and epigenetic changes.3. Acquiring growth independence and indefinite proliferation potential.4. Origins and consequences of tumor heterogeneity: cancer stem cells.5. Intrinsic tumor suppression; origin and consequences of genomic instability in cancer.6. Mechanisms of cell death resistance.7. Anticancer therapies and mechanisms of therapy resistance.8. Reprogramming of cell metabolism in cancer.9. The invasion-metastasis cascade: invasion, dissemination, dormancy and colonization.10. Tumor microenvironment: cellular and non-cellular components. Cancer immunology and immunotherapy.

The course includes a series of laboratory experiences, in which some of the concepts presented during the course will be applied.

PDF presentations of all the lectures are available on Moodle2/Teams platforms. Apart from this, the student can refer to the following textbooks:

L. Pecorino. Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics. OUP Oxford.

R. Fior, R. Zilhao. Molecular and cell biology of Cancer. Ed. Springer.

R. Weinberg. The Biology of Cancer. Ed. Taylor & Francis Inc. Available at Technical-Scientific Library.

Supporting material. Through the Moodle platform, students can access the slides of the lectures and other teaching material including scientific articles and reviews.

In keeping with the Dublin Descriptors for Master's awards, the aim of Course is to provide the students a basis or opportunity to demonstrate:

D1- Knowledge and understanding.

To know molecular mechanisms of tumor evolution, and to understand the experimental approaches employed for their discovery. To know the most recent approaches to precision anticancer medicine.

D2 - Applying knowledge and understanding.

To acquire conceptual tools necessary for proficient reading of recent literature on cancer research and drug discovery. During the lab experiences, students will become familiar with methods applied to the study of neoplastic transformation.

D3. Making judgements.

During lab experiences, students learn to plan an experimental strategy, choosing appropriate methods and controls, and interpret relevant experimental data. In preparing for the final exam, students need to perform individual integration of taught notions.

D4. Communication skills

Students are encouraged to interact with the teacher and with colleagues during lectures, to ameliorate their scientific language, to learn how to pose scientific questions and to discuss a scientific thesis. Students will learn how to write a scientific report in a clear and concise way.

D5. Learning skills

Students are encouraged to autonomously deepen their knowledge about the course topics by searching the scientific literature that will be made available through the Moodle/Teams website and by participating to seminars held by expert scientists.

Students should have basic knowledge on cell structure and organization, cell metabolism, principles of cell signaling and mechanisms regulating cell proliferation, differentiation and death. Basic knowledge will be self-evaluated during the introductory lesson. Additional activities will be proposed for those students who have found basic deficiencies in the above subjects.

The course includes a theoretical part (6 CFU - 48 hours) carried out through oral lectures and seminars of invited expert scientists, and lab experiences (1 CFU - 12 hours) where student will carry out experiments regarding the topics covered in the theoretical part.

Students have access to the slides of the lectures through the Moodle/Teams platform, together with other teaching material including scientific articles, reviews and websites, and self-evaluation tests.

For lab experiences, students are divided into groups, whose composition will be agreed upon having evidence of the definitive number of students enrolled in the course. The topics covered during the experiences will be agreed with the teachers of the courses "Epigenetics with lab" and "Proteomics with lab" and will represent an experimental path

transversal to the three courses for a total of 3 CFU (36 hours).

At the end of the lab experiences, the students will prepare reports relating to the experiments performed, which will be evaluated and will contribute to the determination of the final grade according to the criteria specified in the "Learning assessment method". Students not participating in laboratory experiences will be asked to present an essay as indicated in "Learning verification methods".

Any changes to the methods described herein that may be necessary to ensure the application of emergency safety protocols will be communicated on the website of the Department, the Degree Program and teaching websites.

Preparation will be assessed through an oral exam, focusing on the critical analysis of one or more topics covered by the course. Evaluation will be based on the knowledge acquired by the student and his/her ability of elaboration, expression and communication.

The mark obtained in the oral exam will be compared to 29 [(mark achieved/30)x29] and the remaining point (1) will be determined by the evaluation of the laboratory reports, which will be judged on the basis of the quality of the contents, figures and captions.

Honors (cum laude) are awarded on the basis of the excellence of the answers provided in the oral exam and of the laboratory reports. All the details of the evaluation system are explained in the introductory lesson of the course and are available in written form on the Moodle2/Teams platform. During the final lesson of the course, typical questions and their relative answers are provided.

1. Introduction. Historical perspective, cancer epidemiology and pathology. The nature and hallmarks of cancer.

2. Cancer evolution: an ecological perspective. Cancer genes: oncogenes and tumor suppressor genes, mutations and epigenetic changes.

3. Acquiring independence from growth signals. The G1/S checkpoint; growth factor signaling pathways. Acquiring immortalization. Telomeres and cancer. The ALT process.

4. Origins and consequences of tumor heterogeneity: cancer stem cells.

5. Intrinsic tumor suppression. Origins and roles of genomic instability in cancer. The oncogene-induced DNA damage model of cancer development. The p53 pathway: functions and disfunctions. Therapeutic implications. Synthetic lethality.

6. Cell death pathways: apoptosis, autophagy, necroptosis. Evasion from apoptosis in cancer. Oncogenic roles of cell death in cancer. Cell competition.

7. Anticancer therapies and mechanisms of therapy resistance.

8. Reprogramming cell metabolism in cancer. Alterations of glucose, glutamine and lipid metabolism. Oncometabolites. Therapeutic strategies.

9. The invasion-metastasis cascade. Cell polarity alterations, epithelial-mesenchymal transition. Metastatic phases: tumor cell dissemination, intravasation-extravasation, dormancy and colonization. Premetastatic niche. The role of stress responses.

10. Tumor microenvironment: cell types, extracellular matrix, roles of hypoxia and of mechanotransduction in tumor progression. Dual role of the immune system in tumor development. Novel immunotherapeutic approaches.

This course explores topics closely related to one or more goals of the United Nations 2030 Agenda for Sustainable Development (SDGs)

Obiettivi per lo sviluppo sostenibile

Codice	Descrizione
3	Good health and well-being