

# Testi del Syllabus

Resp. Did. **DEL SAL GIANNINO** **Matricola: 004613**

Docente **DEL SAL GIANNINO, 6 CFU**

Anno offerta: **2020/2021**

Insegnamento: **763SM - ONCOLOGIA MOLECOLARE**

Corso di studio: **ME02 - BIOTECNOLOGIE MEDICHE**

Anno regolamento: **2019**

CFU: **6**

Settore: **BIO/13**

Tipo Attività: **B - Caratterizzante**

Anno corso: **2**

Periodo: **Primo Semestre**

Sede: **TRIESTE**



## Testi in italiano

**Lingua insegnamento** Inglese

**Contenuti (Dipl.Sup.)** 1, Introduzione. Prospettiva storica. Gli elementi caratteristici del cancro. 2, Il cancro come malattia del genoma: i geni del cancro: oncogeni, soppressori tumorali, mutazioni geniche e alterazioni epigenetiche. 3. Acquisizione dell'indipendenza dai segnali di proliferazione e immortalizzazione cellulare. Il del ciclo cellulare. Risposte ai fattori di crescita: recettori, vie di segnalazione rilevanti nel cancro. Esempi di mutazioni oncogeniche. Implicazioni terapeutiche. 4. Instabilità genomica nei tumori. Il modello di sviluppo tumorale indotto dai danni al DNA causati da oncogeni. Implicazioni terapeutiche dell'instabilità genomica dei tumori. Il concetto di synthetic lethality. 5. Le risposte oncosoppressive intrinseche. La via regolata dall'oncosoppressore p53. Il ruolo delle mutazioni di p53 nel cancro. Meccanismi di evasione dell'apoptosi nel cancro. 6. I virus oncogeni e loro ruolo nella comprensione dei meccanismi di inattivazione di soppressori tumorali; virus che causano trasformazione negli animali e nell'uomo, carcinogenesi diretta e indiretta. I piccoli virus oncogeni a DNA: meccanismi conservati della trasformazione virale. 7, Alterazioni del metabolismo cellulare nel cancro. L'effetto Warburg e la glicolisi aerobica. Alterazioni del metabolismo del glucosio e della glutammina nel cancro. Interconnessioni tra metabolismo cellulare e vie di segnalazione cellulare. Il metabolismo dei lipidi nel cancro. Mutazioni dei geni metabolici e il concetto di "oncometabolita". 8, Il ruolo del microambiente tumorale nella progressione neoplastica. Tipi cellulari del microambiente tumorale. Risposte cellulari e tissutali all'ipossia. Ruolo della matrice extracellulare e della meccano-trasduzione nella progressione neoplastica. 9. 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. 10. La cascata 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,

e colonizzazione metastatica. La nicchia pre-metastatica. 11. La medicina di precisione oncologica. Le terapie a bersaglio molecolare. Nuovi bersagli delle terapie anti-tumorali: il metabolismo cellulare, meccanismi di resistenza ai trattamenti. 12 Il processo di Drug Discovery. High-Content Screenings per l'identificazione di farmaci. I trials clinici. Valutazione del beneficio terapeutico e individuazione di parametri surrogati di risposta a farmaci. 13. Strumenti bioinformatici per la ricerca e la diagnosi delle neoplasie. Le variazioni genetiche, applicazioni di base della genomica, tipologie di analisi a bassa e alta processività, esempi di applicazioni. Introduzione ai database pubblici.

## Testi di riferimento

Robert A. Weinberg. The Biology of Cancer. Ed. Taylor & Francis Inc 2nd edition 2013. Laureen Pecorino. Molecular Biology of Cancer 4th edition Oxford University press. Gli studenti avranno accesso alle diapositive mostrate a lezione, articoli scientifici e reviews inerenti gli argomenti trattati a lezione e nei seminari e a link a siti di approfondimento.

## Obiettivi formativi

CONOSCENZA E COMPrensIONE. Acquisire conoscenze avanzate sui meccanismi molecolari alla base della tumorigenesi e della progressione tumorale; Comprensione degli approcci sperimentali che ne hanno consentito la scoperta. Conoscenza delle recenti strategie per lo sviluppo di trattamenti antitumorali di precisione. CAPACITA' DI APPLICARE CONOSCENZA E COMPrensIONE. Acquisizione degli strumenti concettuali necessari per la consultazione della letteratura scientifica relativa alle ricerche sui meccanismi della tumorigenesi e sullo sviluppo delle terapie di precisione. Capacità di applicare strumenti bioinformatici a disposizione per la ricerca oncologica.

## Prerequisiti

Lo studente deve possedere conoscenze di base sulla struttura e sull'organizzazione della cellula eucariotica, sui principi della comunicazione intracellulare e intercellulare e sui meccanismi che controllano proliferazione cellulare.

## Metodi didattici

Lezioni teoriche tenute dai docenti e seminari tenuti da esperti invitati dai docenti.

## Altre informazioni

Saranno disponibili: il programma dettagliato le diapositive delle lezioni, materiale didattico (articoli scientifici e reviews), le locandine dei seminari, link a siti web di approfondimento, tools bioinformatici e altro (solo per gli studenti iscritti). Durante il corso gli studenti saranno chiamati a presentare alcuni articoli in modalità journal club usando una presentazione power point.

## Modalità di verifica dell'apprendimento

Esame potrà essere scritto o orale su gli argomenti del corso. Potrà essere richiesta la presentazione di un argomento specifico scelto dal candidato con l'ausilio di power point. Eventuali cambiamenti alle modalità qui descritte, che si rendessero necessari per garantire l'applicazione dei protocolli di sicurezza legati all'emergenza COVID19, saranno comunicati nel sito web di Dipartimento, del Corso di Studio e dell'insegnamento.

## Programma esteso

1, Introduzione. Prospettiva storica. Gli elementi caratteristici del cancro. 2, Il cancro come malattia del genoma: i geni del cancro: oncogeni, soppressori tumorali, mutazioni geniche e alterazioni epigenetiche. 3. Acquisizione dell'indipendenza dai segnali di proliferazione e immortalizzazione cellulare. Il del ciclo cellulare. Risposte ai fattori di crescita: recettori, vie di segnalazione rilevanti nel cancro. Esempi di mutazioni oncogeniche. Implicazioni terapeutiche. 4. Instabilità genomica nei tumori. Il modello di sviluppo tumorale indotto dai danni al DNA causati da oncogeni. Implicazioni terapeutiche dell'instabilità genomica dei tumori. Il concetto di synthetic lethality. 5. Le risposte oncosoppressive intrinseche. La via regolata dall'oncosoppressore p53. Il ruolo delle mutazioni di p53 nel cancro. Meccanismi di evasione dell'apoptosi nel cancro. 6. I virus oncogeni e loro ruolo nella comprensione dei meccanismi di inattivazione di soppressori tumorali; virus che causano trasformazione negli animali e nell'uomo, carcinogenesi diretta e indiretta. I piccoli virus oncogeni a DNA: meccanismi conservati della trasformazione virale. 7, Alterazioni del metabolismo cellulare nel cancro. L'effetto Warburg e la glicolisi aerobica.

glucosio e della glutammina nel cancro. Interconnessioni tra metabolismo cellulare e vie di segnalazione cellulare. Il metabolismo dei lipidi nel cancro. Mutazioni dei geni metabolici e il concetto di "oncometabolita". 8, Il ruolo del microambiente tumorale nella progressione neoplastica. Tipi cellulari del microambiente tumorale. Risposte cellulari e tissutali all'ipossia. Ruolo della matrice extracellulare e della meccanotrasduzione nella progressione neoplastica. 9. 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. 10. La cascata 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. 11. La medicina di precisione oncologica. Le terapie a bersaglio molecolare. Nuovi bersagli delle terapie anti-tumorali: il metabolismo cellulare, meccanismi di resistenza ai trattamenti. 12 Il processo di Drug Discovery. High-Content Screenings per l'identificazione di farmaci. I trials clinici. Valutazione del beneficio terapeutico e individuazione di parametri surrogati di risposta a farmaci. 13. Strumenti bioinformatici per la ricerca e la diagnosi delle neoplasie. Le variazioni genetiche, applicazioni di base della genomica, tipologie di analisi a bassa e alta processività, esempi di applicazioni. Introduzione ai database pubblici.



## Testi in inglese

English

1, Introduction, historical and social perspectives. The hallmarks of cancer. 2, Cancer as genome disease: cancer genes: oncogenes, tumor suppressors, gene mutations and epigenetic alterations. 3, Acquisition of independence from cell proliferation and immortalization signals. The cell cycle. Responses to growth factors: receptors, relevant signaling pathways in cancer. Examples of oncogenic mutations. Therapeutic implications. 4, Genomic instability in tumors. The tumor development model induced by DNA damage caused by oncogenes. Therapeutic implications of genomic instability of tumors. The concept of synthetic lethality. 5. Intrinsic tumor suppressive responses. The path regulated by the oncosuppressor p53. The role of p53 mutations in cancer. Mechanisms of escape from apoptosis in cancer. 6. Oncogenic viruses and their role in understanding the mechanisms of inactivation of tumor suppressors; viruses that cause transformation in animals and humans, direct and indirect carcinogenesis. Small DNA oncogenic viruses: conserved mechanisms of viral transformation. 7, Alterations of cellular metabolism in cancer. The Warburg effect and aerobic glycolysis. Changes in glucose and glutamine metabolism in cancer. Interconnections between cellular metabolism and cellular signaling pathways. Lipid metabolism in cancer. Metabolic gene mutations and the concept of "oncometabolite". 8, The role of the tumor microenvironment in neoplastic progression. Cell types of the tumor microenvironment. Cellular and tissue responses to hypoxia. Role of the extracellular matrix and mechanotransduction in neoplastic progression. 9. Cancer stem cells. Theories on the origin of cancer stem cells. Normal and tumor stem cells, self-renewal and replicative potential, asymmetric division, niche. Origin of tumor stem phenotypes. 10, The metastatic cascade. The alteration of cell polarity and its role in tumor transformation and progression. The epithelial-mesenchymal transition (EMT): role in tumor transformation and progression. The phases of invasion, dissemination, dormancy and metastatic colonization. The pre-metastatic niche. 11. Precision medicine. Molecular target therapies. New targets of anti-cancer therapies: cellular metabolism, mechanisms of resistance to treatments. 12, The Drug Discovery process. High-Content Screenings for drug identification.

Clinical trials. Evaluation of the therapeutic benefit and identification of surrogate drug response parameters. 13. Bioinformatic tools for cancer research. Genetic variations, basic applications of genomics, types of analysis with low and high processivity, examples of applications. Introduction to public databases.

Robert A. Weinberg. The Biology of Cancer. Ed. Taylor & Francis Inc 2nd edition 2013. Laureen Pecorino. Molecular Biology of Cancer 4th edition Oxford University press. Students will have access to the slides of the lectures and other teaching material including scientific articles and reviews.

Knowledge and understanding. To know molecular mechanisms of cell transformation and tumor progression, and to understand the experimental approaches employed for their discovery. To become familiar with bioinformatic tools for cancer research and diagnostics. To know the most recent approaches to precision anticancer medicine. Applying knowledge and understanding. To acquire conceptual tools necessary for proficient reading of recent literature on cancer research and drug discovery. To apply recent bioinformatic tools for cancer research.

Students should have basic knowledge on cell structure and organization, principles of cell signaling and mechanisms controlling cell proliferation.

Oral lectures. Seminars of expert scientists.

The slides of the lectures will be available together with other teaching material including scientific articles, reviews and bio-informatic websites. During the course students will be invited to present some scientific articles as journal club using a power point presentation.

Exam can be written or oral on the topics of the course. The presentation of a specific topic chosen by the candidate, with the help of power point presentation may be requested. Any changes these indications, which may become necessary to ensure the application of safety protocols related to the COVID19 emergency, will be communicated on the Department's and Degree Course websites and Lecture course Moodle page.

1, Introduction, historical and social perspectives. The hallmarks of cancer. 2, Cancer as genome disease: cancer genes: oncogenes, tumor suppressors, gene mutations and epigenetic alterations. 3, Acquisition of independence from cell proliferation and immortalization signals. The cell cycle. Responses to growth factors: receptors, relevant signaling pathways in cancer. Examples of oncogenic mutations. Therapeutic implications. 4, Genomic instability in tumors. The tumor development model induced by DNA damage caused by oncogenes. Therapeutic implications of genomic instability of tumors. The concept of synthetic lethality. 5. Intrinsic tumor suppressive responses. The path regulated by the oncosuppressor p53. The role of p53 mutations in cancer. Mechanisms of escape from apoptosis in cancer. 6. Oncogenic viruses and their role in understanding the mechanisms of inactivation of tumor suppressors; viruses that cause transformation in animals and humans, direct and indirect carcinogenesis. Small DNA oncogenic viruses: conserved mechanisms of viral transformation. 7, Alterations of cellular metabolism in cancer. The Warburg effect and aerobic glycolysis. Changes in glucose and glutamine metabolism in cancer. Interconnections between cellular metabolism and cellular signaling pathways. Lipid metabolism in cancer. Metabolic gene mutations and the concept of "oncometabolite". 8, The role of the tumor microenvironment in neoplastic progression. Cell types of the tumor microenvironment. Cellular and tissue responses to hypoxia. Role of the extracellular matrix and mechanotransduction in neoplastic progression. 9. Cancer stem cells. Theories on the origin of cancer stem cells. Normal and tumor stem cells, self-renewal and replicative potential, asymmetric division, niche. Origin of tumor stem phenotypes. 10, The metastatic cascade. The alteration of cell polarity and its role in tumor transformation and progression. The

epithelial-mesenchymal transition (EMT): role in tumor transformation and progression. The phases of invasion, dissemination, dormancy and metastatic colonization. The pre-metastatic niche. 11. Precision medicine. Molecular target therapies. New targets of anti-cancer therapies: cellular metabolism, mechanisms of resistance to treatments. 12, The Drug Discovery process. High-Content Screenings for drug identification. Clinical trials. Evaluation of the therapeutic benefit and identification of surrogate drug response parameters. 13. Bioinformatic tools for cancer research. Genetic variations, basic applications of genomics, types of analysis with low and high processivity, examples of applications. Introduction to public databases.