

Testi del Syllabus

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

Docente **MANTOVANI FIAMMA, 6 CFU**

Anno offerta: **2018/2019**

Insegnamento: **989SV - BIOLOGIA CELLULARE DEL CANCRO**

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

Anno regolamento: **2018**

CFU: **6**

Settore: **BIO/13**

Tipo Attività: **B - Caratterizzante**

Anno corso: **1**

Periodo: **Primo Semestre**

Sede: **TRIESTE**



Testi in italiano

Lingua insegnamento ITALIANO

Contenuti (Dipl.Sup.)

1. Prospettiva storica. Gli elementi caratteristici del cancro. I geni del cancro: mutazioni geniche e alterazioni epigenetiche.
2. I meccanismi alla base dell'indipendenza proliferativa nel cancro.
3. L'immortalizzazione cellulare.
4. Origini e ruoli dell'instabilità genomica nei tumori.
5. Le risposte oncosoppressive intrinseche: la senescenza cellulare. Funzioni e disfunzioni di p53 nel cancro.
6. Ruoli oncosoppressivi e ruoli oncogenici dei diversi tipi di morte cellulare.
7. I virus oncogeni. I meccanismi della trasformazione virale.
8. Le cellule staminali tumorali.
9. Alterazioni del metabolismo cellulare nel cancro.
10. La cascata di invasione-metastasi. Alterazione della polarità cellulare, transizione epitelio-mesenchimale. Le fasi di disseminazione, dormienza e colonizzazione metastatica.
11. Il microambiente tumorale; i ruoli dell'ipossia, della matrice extracellulare e della meccano-trasduzione nel cancro. Le cellule del microambiente tumorale e la segnalazione mediante mediatori solubili.
12. L'eterogeneità intratumorale nella progressione neoplastica.
13. Immunologia e immunoterapia del cancro.

14. Le terapie antitumorali di precisione.

Testi di riferimento

Robert A. Weinberg. The Biology of Cancer. Ed. Taylor & Francis Inc. 2nd edition 2013. Disponibile presso la Biblioteca Tecnico-scientifica.
Materiale didattico di supporto: mediante il sito Moodle del corso, gli studenti hanno accesso alle diapositive mostrate a lezione, ad articoli scientifici e reviews inerenti gli argomenti trattati a lezione, e a link a siti di approfondimento.

Obiettivi formativi

Il corso si prefigge di fornire conoscenze avanzate e aggiornate sui meccanismi molecolari alla base della tumorigenesi e della progressione tumorale e sugli approcci sperimentali che ne hanno consentito la scoperta. Il corso si prefigge altresì di spiegare le recenti strategie per lo sviluppo di trattamenti antitumorali di precisione che interferiscano con i sopracitati meccanismi.

Conoscenza e capacità di comprensione.

Acquisire conoscenze avanzate sui meccanismi molecolari della tumorigenesi e della progressione tumorale;
comprendere gli approcci sperimentali che hanno portato alla scoperta di tali meccanismi;
apprendere le recenti strategie per lo sviluppo di trattamenti antitumorali di precisione.

Conoscenza e capacità di comprensione applicate.

Acquisire gli strumenti concettuali necessari per la consultazione della letteratura scientifica relativa alle ricerche sui meccanismi della tumorigenesi e sullo sviluppo delle terapie di precisione.

Autonomia di giudizio.

Gli studenti sono incentivati ad attuare la rielaborazione e assimilazione individuale delle conoscenze fornite a lezione, in preparazione all'esame.

Abilità comunicative.

Le lezioni saranno svolte incentivando gli studenti a interagire con il docente ai fini di migliorare il lessico scientifico, imparare a strutturare domande e argomentare le proprie tesi. Il test scritto prevede domande aperte in cui lo studente dovrà dimostrare capacità di rielaborazione delle conoscenze apprese. Durante il corso verrà spiegata agli studenti la tecnica per organizzare risposte puntuali ed esaustive a specifiche domande scientifiche.

Capacità di apprendimento.

La capacità di apprendimento è stimolata dall'approfondimento delle conoscenze apprese durante le lezioni frontali, mediante la consultazione della letteratura scientifica fornita tramite il sito Moodle del corso.

Prerequisiti

Lo studente deve possedere conoscenze di base sulla struttura e sull'organizzazione della cellula eucariotica, sul metabolismo cellulare, sui principi della segnalazione cellulare, e sui meccanismi che controllano proliferazione, differenziamento, e morte cellulare. Non sono previste propedeuticità.

Metodi didattici

Lezioni teoriche del docente e seminari di esperti invitati dal docente.

Altre informazioni

Sulla piattaforma Moodle sono disponibili: il programma dettagliato e il calendario delle lezioni, le diapositive delle lezioni, altro materiale didattico (articoli scientifici e reviews), link a siti web di approfondimento e test di autovalutazione per la preparazione dell'esame (solo per gli studenti iscritti previo ottenimento della chiave di accesso dal docente).

Modalità di verifica dell'apprendimento

Esame scritto su tutti gli argomenti del corso, costituito da domande di verifica con risposta aperta. Lo studente è tenuto a scegliere 4-5 domande a cui rispondere tra più domande proposte. Tutte le domande hanno uguale peso nella valutazione. La durata dell'esame è di 2 ore. Durante il corso verrà spiegata agli studenti la modalità d'esame, in

Programma esteso

particolare la necessità di analizzare correttamente il testo delle domande e saranno indicate le tecniche per organizzare risposte puntuali ed esaustive. Tramite il sito Moodle del corso verranno inoltre forniti agli studenti test di autovalutazione per la preparazione dell'esame.

1. Introduzione. Prospettiva storica. Dati epidemiologici. Gli elementi caratteristici del cancro. I geni del cancro: oncogeni, geni soppressori tumorali, mutazioni geniche e alterazioni epigenetiche.

2. Acquisizione dell'indipendenza dai segnali di proliferazione. Il controllo del ciclo cellulare. Segnalazione cellulare: recettori, principali vie di segnalazione ed esempi di mutazioni oncogeniche. Implicazioni terapeutiche.

3. 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 ruoli dell'instabilità genomica nei tumori sporadici ed ereditari.

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 senescenza cellulare. Funzioni e disfunzioni di p53 nel cancro. Ruoli dei polimorfismi e delle mutazioni nella pathway di p53 nei tumori.

6. La morte cellulare.

Le diverse vie di morte cellulare (apoptosi, necroptosi, autofagia). Regolazione ed evasione dalla morte cellulare nel cancro. Ruoli oncosoppressivi e ruoli oncogenici della morte cellulare.

7. I virus oncogeni.

Virus che causano trasformazione negli animali e nell'uomo. Carcinogenesi diretta e indiretta. I piccoli virus oncogeni a DNA: meccanismi conservati della trasformazione virale.

8. 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.

9. Alterazioni del metabolismo cellulare nel cancro. Mutazioni di geni metabolici e concetto di "oncometabolita".

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

10. La cascata di invasione-metastasi.

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.

11. 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. Invecchiamento e rischio tumorale.

12. L'eterogeneità intratumorale nella progressione neoplastica. Eterogeneità inter- e intra-tumorale. Origini e conseguenze dell'

eterogeneità tumorale. Progressione tumorale lineare e parallela. Interazioni cooperative e competitive tra popolazioni di cellule tumorali. Implicazioni terapeutiche.

13. Immunologia e immunoterapia dei tumori.

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

14. La medicina di precisione oncologica.

Le terapie a bersaglio molecolare.

Nuovi bersagli delle terapie anti-tumorali: il metabolismo cellulare, la meccano-trasduzione e le cellule staminali tumorali. Il processo di Drug Discovery. High-Content Screenings per l'identificazione di farmaci. Utilizzo di colture organotipiche derivate da pazienti nella medicina personalizzata.



Testi in inglese

Italian

1. Historical perspective. The hallmarks of cancer. Cancer genes: mutations and epigenetic changes.

2. Acquiring independence from growth signals.

3. Cell immortalization.

4. Genomic instability in cancer.

5. Intrinsic tumor suppression: cell senescence. Functions and disfunctions of p53 in cancer.

6. Tumor suppressive and oncogenic roles of cell death pathways.

7. Tumor viruses. Mechanisms of viral transformation.

8. Cancer stem cells.

9. Reprogramming of cell metabolism in cancer.

10. The invasion-metastasis cascade.

11. Tumor microenvironment.

12. Intra-tumor heterogeneity and tumor evolution.

13. Cancer immunology and immunotherapy.

14. Cancer precision medicine. The drug discovery process.

Robert A. Weinberg. The Biology of Cancer. Ed. Taylor & Francis Inc 2nd edition 2013. Available at Technical-Scientific Library.

Through the Moodle platform, students can access 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 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.

Making judgements.

In preparing for the final exam, students need to perform individual integration of taught notions.

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.

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 website.

Students should have basic knowledge on cell structure and organization, cell metabolism, principles of cell signaling and mechanisms regulating cell proliferation, differentiation and death.

Oral lectures and seminars of invited expert scientists.

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

Written test on the entire program, consisting of open-answer questions. Students are requested to answer 4-5 questions choosing among several questions proposed.

1. Introduction. Historical perspective. The hallmarks of cancer. Cancer genes: mutations and epigenetic changes.

2. Acquiring independence from growth signals. The G1/S checkpoint; growth factor signaling pathways.

3. Acquiring immortalization. Telomeres and cancer. The ALT process.

4. Origins and roles of genomic instability in cancer. The oncogene-induced DNA damage model of cancer development. Therapeutic implications. Synthetic lethality.

5. Intrinsic tumor suppression. Cell senescence. The p53 pathway: polymorphisms and mutations.

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

7. Tumor viruses. Direct and indirect carcinogenesis, conserved mechanisms of viral transformation.

8. Cancer stem cells: origins and properties.

9. Reprogramming cell metabolism in cancer. Alterations of glucose, glutamine and lipid metabolism. Oncometabolites.

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

11. Tumor microenvironment: cell types, extracellular matrix, roles of hypoxia and of mechanotransduction in tumor progression.

12. Intra-tumor heterogeneity and tumor evolution. Origins and consequences of intra-tumor heterogeneity. Cooperative and competitive interactions in cancer. Therapeutic implications.
13. Cancer immunology and immunotherapy. Dual role of the immune system in tumor development. Novel immunotherapeutic approaches.
14. Anticancer precision therapies. The drug discovery process: molecular targets and functional screenings. Use of patient-derived tumor organoids in personalized anticancer medicine.