

# Indice

## CAPITOLO 1

<b>Bioetica e biotecnologie</b> .....	1
L. Marelli	
Introduzione .....	1
La bioetica dalle origini a oggi .....	2
Origini .....	2
Anni '70 e '80.....	3
Anni '90 e 2000 .....	4
Le sfide più recenti .....	4
<b>Principi di etica biomedica</b> .....	5
National Research Act (1974) e Belmont Report (1979) .....	5
Distinzione tra pratica medica e ricerca.....	6
Principio di rispetto per le persone (autonomia) .....	7
Principio di beneficenza.....	9
Principio di giustizia .....	10
<b>Questioni etiche in ambito biotecnologico</b> .....	11
Editing genetico .....	11
Terapie cellulari e geniche .....	12
Cellule staminali .....	12
Sperimentazione animale.....	14
Biobanche di ricerca.....	15

## CAPITOLO 2

<b>Medicina personalizzata</b> .....	17
F. Calabrese, G. Cazzaniga, G. Casari	
Il tramonto del modello "one size fits all" .....	17
Definizione .....	18
Origini.....	18
Applicazioni .....	19
Sfide tecniche.....	21
Considerazioni etiche .....	22
Costi .....	22
Biomarker e medicina personalizzata .....	23

## CAPITOLO 3

<b>Biomarker</b> .....	25
F. Calabrese, E. Marcello	
Definizione .....	25
Usi e applicazioni.....	26
Biomarker clinici .....	26

Biomarker surrogati .....	26
<b>Categorie di biomarker</b> .....	27
Biomarker diagnostici .....	28
Biomarker prognostici.....	29
Biomarker predittivi.....	29
Biomarker farmacodinamici/farmacologici.....	30
<b>Esempi di applicazione:</b>	
<b>biomarker e target farmacologico</b> .....	30
Biomarker e polifarmacia .....	32
<b>Identificazione di nuovi biomarker</b> .....	32
Prima fase: definire gli obiettivi e le condizioni sperimentali.....	33
Seconda fase: validazione analitica del biomarker.....	36
Terza fase: qualificazione del biomarker .....	39
Validazione e qualificazione dei biomarker surrogati .....	40

**CAPITOLO 4**

<b>Farmacogenetica e farmacogenomica</b> .....	43
F. Calabrese, G. Casari	
<b>Definizione</b> .....	43
<b>Variabilità nella risposta ai farmaci</b> .....	43
Tipologie di modificazioni genetiche che influenzano la risposta ai farmaci .....	44
Modifiche a carico di geni codificanti il target terapeutico .....	48
Modifiche a carico di geni codificanti per proteine coinvolte nei meccanismi di ADME .....	49
Polimorfismi e tipi cellulari .....	49
<b>Farmacogenetica e farmaci biotecnologici</b> .....	52
<b>Interazione gene-ambiente (GxE), sviluppo di patologia e variabilità di risposta ai farmaci</b> .....	52
Genome Wide Association Studies.....	53
Esposoma .....	54
L'esempio della depressione.....	56

**CAPITOLO 5**

<b>Omiche</b> .....	61
N. Mitro, R. Piazza, D. Ramazzotti	
<b>Principio "magic bullet"</b> .....	61
<b>Approccio di studio "riduzionistico"</b> .....	62
<b>Approccio "system biology"</b> .....	62
Biologia dei sistemi.....	64
Farmacologia dei sistemi .....	65
<b>Scienze omiche</b> .....	65
Genomica.....	66
Trascrittomica.....	68
Epigenomica .....	69
Proteomica .....	70
Metabolomica.....	72
Lipidomica.....	72

**CAPITOLO 6**

Tecniche omiche.....	72
Tecniche di sequenziamento.....	73
Tecniche per analisi di metabolomica.....	79
<b>Ingegneria genetica.....</b>	<b>83</b>
<b>A. Cariboni</b>	
Tecnologia del DNA ricombinante.....	83
Rassegna delle fasi.....	84
<b>Vettori.....</b>	<b>86</b>
Plasmidi batterici.....	86
Vettori virali.....	88
<b>Metodi di trasferimento del DNA.....</b>	<b>100</b>
Trasformazione.....	100
Trasfezione.....	102
Cellule ospiti.....	107
Esempi di applicazioni della tecnologia del DNA ricombinante.....	111
<b>Ingegneria genetica animale.....</b>	<b>112</b>
Definizioni.....	112
Meccanismi di trasferimento del transgene.....	113
Transgenesi condizionale.....	119
Applicazioni farmacologiche.....	123
<b>Ingegneria genetica: il gene editing.....</b>	<b>124</b>
Approcci.....	126
Tecniche.....	127

**CAPITOLO 7**

<b>Oligonucleotidi.....</b>	<b>135</b>
<b>F. Calabrese, L. Musazzi</b>	
Definizione e tipologie.....	135
<b>Oligonucleotidi antisenso (ASO) a DNA o RNA.....</b>	<b>136</b>
ASO che attivano ribonucleasi.....	136
ASO che agiscono per ingombro sterico.....	137
ASO che agiscono sui miRNA.....	140
ASO che agiscono sulle telomerasi.....	140
<b>Ribozimi.....</b>	<b>141</b>
<b>Oligonucleotidi antigene.....</b>	<b>142</b>
<b>Aptameri.....</b>	<b>142</b>
Aptameri e anticorpi monoclonali a confronto.....	143
<b>Oligonucleotidi decoy di fattori di trascrizione.....</b>	<b>144</b>
<b>Progettazione degli oligonucleotidi.....</b>	<b>145</b>
Modificazioni chimiche.....	146
<b>Assorbimento cellulare degli ASO.....</b>	<b>149</b>
<b>Tossicità degli ASO.....</b>	<b>150</b>
<b>Esempi applicativi.....</b>	<b>151</b>
Vitravene.....	151
Eteplirsen.....	151

Pegaptanib sodico .....	152
Avacincaptab Pegol.....	152

**CAPITOLO 8****Proteine ricombinanti** ..... 155

F. Calabrese, L. Caffino

<b>Proteine ricombinanti: proprietà biochimiche rilevanti per l'efficacia terapeutica</b> .....	155
Caratteristiche biologiche .....	155
Caratteristiche chimico-fisiche.....	156
<b>Proteine terapeutiche: tipologie e tecniche di ingegneria genetica</b> .....	157
Proteine ricombinanti analoghe a quelle umane .....	157
Proteine umane modificate tramite ingegneria genetica.....	158
<b>Proteine ingegnerizzate nella struttura primaria</b> .....	158
<b>Proteine ingegnerizzate nella glicosilazione</b> .....	159
<b>Proteine scaffold</b> .....	160
<b>Proteine di fusione</b> .....	161
Classificazione funzionale .....	161
Classificazione strutturale .....	164
<b>Peptidi penetranti cellulari</b> .....	164
<b>Ruolo dei linker</b> .....	165
<b>Prolungamento emivita</b> .....	165
Coniugazione con polietilenglicole .....	166
Formulazioni a rilascio prolungato.....	167

**CAPITOLO 9****Anticorpi monoclonali**..... 171

L. Caffino, G. Poli

<b>Anticorpi: struttura e funzioni</b> .....	171
<b>Anticorpi monoclonali</b> .....	172
Produzione degli anticorpi monoclonali.....	173
Anticorpi monoclonali murini.....	176
Anticorpi a uso terapeutico: dal murino all'umano .....	177
Anticorpi monoclonali umani .....	178
<b>Anticorpi non convenzionali e frammenti anticorpali</b> .....	181
Anticorpi non convenzionali .....	181
Frammenti anticorpali.....	182
<b>Proprietà degli anticorpi monoclonali</b> .....	183
Tecniche per migliorare le proprietà farmacologiche.....	183
Meccanismo d'azione.....	186
<b>Tossicità</b> .....	187
Reazioni avverse ai farmaci .....	187
<b>Indicazioni terapeutiche e applicazioni</b> .....	190
<b>Altri usi degli anticorpi monoclonali nel settore biomedico</b> .....	190
Sistemi di screening .....	191

**CAPITOLO 10**

<b>Nanomedicina</b> .....	193
F. Re	
Introduzione .....	193
Top-down e bottom-up: diversi metodi per la sintesi delle nanoparticelle.....	197
Nanomedicina: un incontro multidisciplinare per la medicina personalizzata .....	197
Definizione di nanomedicina.....	198
Principali applicazioni della nanotecnologia in medicina .....	199
Applicazioni della nanomedicina.....	199
Terapia .....	199
Diagnosi.....	200
Medicina rigenerativa .....	200
Nanoparticelle: nanostrutture intelligenti per diagnosi e terapia simultanee.....	201
<b>Nanoparticelle</b> .....	204
I numeri della nanomedicina .....	204
Classificazione dei nanomateriali .....	205
Nanoparticelle a base lipidica .....	206
Nanoparticelle a base polimerica .....	209
Nanoparticelle inorganiche .....	211
Quantum dots: funzionalizzazione, proprietà e applicazioni.....	213
<b>Progettazione di nanoparticelle per la medicina: approcci e considerazioni</b> .....	214
Nanoparticelle in uso nella pratica clinica .....	215
<b>Biomateriali e ingegneria tissutale</b> .....	217
<b>Nanorobot: macchine molecolari e nanomotori per la medicina del futuro</b> .....	220

**CAPITOLO 11**

<b>Organismi modello di interesse biotecnologico e biomedico</b> .....	223
A. Pistocchi, A. Pezzotta	
Introduzione ai modelli animali .....	223
<i>Drosophila melanogaster</i> .....	224
<i>Caenorhabditis elegans</i> .....	226
<i>Danio rerio</i> (zebrafish) .....	228
<i>Xenopus laevis</i> .....	230
Roditori: topi e ratti.....	231
Modelli animali e loro utilizzo nella ricerca scientifica .....	232