

## **Sbobina Patologia e fisiopatologia 08.04.2019, 1° ora**

Sbobinatore: Mery Macera

Controllore: Angelica Doret

**Professore:** Sergio Crovella

**Mail:** [crovelser@gmail.com](mailto:crovelser@gmail.com)

**Corso** strutturato in due parti:

- patologia generale classica
- fisiopatologia e patologia d'organo (collaborazione Prof. Dobrina).

**Libri di testo** consigliati per patologia generale: Robbins e Rubin.

Le lezioni saranno in italiano, le slides in lingua inglese, ma non verranno fornite agli studenti.

Nelle giornate in cui ci saranno 6 ore di patologia il docente proporrà nel pomeriggio attività di *self-training* con domande tratte da testi in inglese (modello esame?).

**Esame:**

- 30 domande a risposta multipla
- 1 sola risposta corretta per quesito (=1 punto)
- Non verranno tolti punti se verrà data una risposta errata
- Esame orale aggiuntivo facoltativo

Il professore NON richiederà la firma di presenza a lezione e NON sarà rigido per quel che riguarda le propedeuticità, l'esame può essere sostenuto quando si vuole.

### **Corso ADE**

30 ore = 3 CFU; non ci sarà un esame finale.

1<sup>a</sup> lezione tenuta dal Prof. Crovella. Per le lezioni successive saranno inviati docenti sia clinici che ricercatori, anche esteri, che porteranno le proprie esperienze lavorative.

Intervento Prof. Dobrina: la patologia generale è un compendio, un mosaico di conoscenze date dagli insegnamenti propedeutici avuti finora quali anatomia, biologia, fisiologia, assolutamente indispensabili che però necessitano di una visione d'insieme, una visione culturale che verrà data proprio dalla patologia che quindi funge da ponte tra le materie generali di base e le materie cliniche dei prossimi anni. Invita a frequentare le lezioni anche se dispera perché conosce bene il carico di studio a cui saremo sottoposti in questo semestre.

## **Introduzione alla Patologia e alla Fisiopatologia**

Quando affrontiamo un qualsiasi tipo di malattia dobbiamo avere chiaro uno schema mentale: dobbiamo avere una visione integrata che ci permetta di sapere cos'è effettivamente una malattia, come si manifesta, in che modo agisce sull'organismo, come diagnosticarla e conseguentemente decidere che terapie intraprendere.

L'immagine che abbiamo pesando ad un individuo è di una persona sana, composta da diversi tessuti che entrano in relazione tra loro dal punto di vista anatomico, topografico e fisiologico. Per riuscire a comprendere l'integrazione dell'informazione genetica, così come la sua espressione stia alla base di tutti i processi, dobbiamo analizzare 5 componenti fondamentali: **proteine, lipidi, carboidrati, RNA e DNA**. Queste 5 componenti determinano l'organizzazione cellulare che fisiologicamente si manifesta con una condizione di salute, mentre quando si verificano problemi a livello di *pathways* metaboliche si registra una condizione patologica. Nostro compito sarà quello di comprendere il funzionamento di queste vie per riuscire ad interpretare nel modo più corretto possibile le malattie incontrate. Fondamentale sarà l'integrazione dell'uso mirato e consapevole di farmaci, dato proprio dalla conoscenza delle modalità d'azione e dei bersagli metabolici di questi. Tutto questo rientra nella patologia moderna, disciplina basata su tutta una raccolta di informazioni che si rendono di facile accessibilità dal web.

## Sbobina Patologia e fisiopatologia 08.04.2019, 2° ora

Sbobinatore: Sofia Della Bruna

Controllore: Luca Messina

L'idea del corso è quella di avere una visione integrata di come funzionano le malattie partendo dal basso ma arrivando poi anche in cima. Partire dal basso vuol dire partire dalle cellule.

### La cellula come unità di salute e di malattia

Il primo concetto fondamentale è l'**omeostasi cellulare**. Negli eucarioti la cellula lavora e spende ATP (energia) per mantenere costanti le sue funzioni nonostante cambi l'ambiente esterno (caldo, freddo, cibo, tagli, emorragie...).

Verranno ripresi alcuni concetti, come: com'è fatta una cellula? cosa c'è dentro? a che cosa serve? Perché poi sfrutteremo queste conoscenze per costruire i pathway, le nostre librerie biochimiche e metabolomiche che stanno alla base della salute di un individuo.

Conoscere la storia del **sequenziamento del genoma umano**<sup>1</sup> è estremamente interessante, perché permette di analizzare la successione tecnologica che ha permesso di arrivare a questo sequenziamento. Tant'è che adesso esiste un sito (One Thousand Genomes) che ci permette di accedere a informazioni genomiche di vari nuclei etnici. Si ha infatti che alcune patologie, legate ad alcune mutazioni, sono più o meno frequenti in alcune aree del mondo; perciò quello che è vero a Trieste a livello di diagnostica molecolare, può non essere vero in Finlandia, in Brasile o in Africa subsahariana. Questo è determinato dal fatto che i genomi "soffrono" di selezione naturale e quindi cambiano. Un esempio classico è l'anemia falciforme e la malaria.

L'importanza di avere a disposizione tanti genomi e con un click ci permette di analizzare le varianti geniche subito. In altre parole, se in una cartella clinica troviamo un RS, ovvero un identificativo di una variante genetica, non serve chiamare il genetista; basta metterla in un sito specifico (come appunto One Thousand Genomes), e vedere qual è la sua frequenza a seconda dell'etnia di un paziente (es. origine peruviana, tedesca...) e capire qual è la frequenza di questa variazione nella popolazione di appartenenza.

Tutto ciò in tempo di globalizzazione questo è estremamente importante.

Ritornando allo sviluppo dei macchinari e alla loro accessibilità; basti pensare che oggi fare l'analisi di un genoma completo costa poco (1000\$), mentre una volta si dovevano dispiegare forze importanti. Quindi ora con migliaia di dollari, possiamo avere informazioni di tutto il genoma.

Tutto ciò nella pratica clinica è importante, anche se normalmente si concentra l'attenzione inizialmente soltanto sulle regioni codificanti del nostro genoma, quindi effettuare un'**analisi di esomi**. Questi ultimi costano circa 200€; perciò nella pratica clinica futura, sarà un esame richiedibile.

Ad esempio, al Burlo Garofalo, esistono dei casi complessi di lupus sistemico eritematoso – early onset, very early onset – in bambini di 3/4 anni; ovvero questi bambini sviluppano una patologia che non è normale che sviluppino a quell'età. Casi analoghi si verificano anche con malattia di Crohn o delle coliti estremamente precoci in cui facciamo fatica a capire sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista dei marcatori<sup>2</sup>.

Perciò in queste malattie si fa fatica a capire cos'ha il paziente, come seguirlo e decidere una strategia di trattamento. Quindi in questo caso con il Servizio Sanitario Nazionale si avrà, gratuitamente o con il ticket, l'analisi degli esomi.

Perché lo si fa?

Perché questo tipo di patologia, quando avviene molto precocemente ha un'etiologia completamente diversa rispetto all'adulto.

L'analisi genetica che si fa rappresenta la prima pietra, ovvero a fronte di una determinata patologia si trova una mutazione associata alla patologia, si spiega la malattia e si fanno i calcoli di rischio e ci si ferma. Oggi però si cerca anche di capire se la mutazione, che è alla base del difetto trovato, spiega tutto il fenotipo

---

<sup>1</sup> A cui il professore ha lavorato facendo parte della Celera Genomics, ovvero della società privata.

<sup>2</sup> Verranno affrontati con le malattie auto-infiammatorie, autoimmuni

clinico, se ci sono altre varianti associate (perciò si fanno analisi più grandi, degli esomi), e se questa mutazione è in grado di spiegare l'eziopatologia della malattia.

Tutte le informazioni sul DNA ebbero inizio con Watson e Crick, fino ad arrivare alle due pubblicazioni nel 2003 del genoma umano (Francis Collins capo del progetto genoma pubblico e John Craig Venter capo di quello privato).

Come detto prima, con il progetto genoma umano ora ho tutto ciò che voglio a livello di click e ciò è importantissimo perché uno dei cinque attori è il DNA.

Il DNA presenta delle componenti altamente ripetute "non codificanti", ovvero tutte quelle sequenze chiamate DNA spazzatura, **Junk DNA**. Una volta, infatti, si pensava che dal punto di vista evolutivo queste sequenze non fossero altro che una sorta di scudo per pararsi dalle mutazioni. Tutto ciò sembrava avere senso perché si ha che il DNA codificante è pochissimo, mentre il 98.5% del genoma non codifica per proteine.

Quindi cosa farà il Junk DNA (Dark matter)?

**Regola la trascrizione del DNA a RNA.** Regolare la trascrizione vuol dire che io posso studiare la genetica, ma posso mancare l'obiettivo perché ci sono delle variazioni che modificano la trascrizione, quindi la quantità di RNA, e futuramente di proteine a disposizione, può cambiare in maniera importante la mia eziopatogenesi.

Tant'è che si accoppia al sequenziamento del genoma umano, il così detto **RNA seq**, ovvero il sequenziamento di RNA.

Per comprendere le malattie quindi, ho necessità di integrare questi due dati in maniera estremamente fine, in altre parole ho bisogno:

- Di conoscere eventuali variazioni genetiche, possibilmente incastrabili in patologie;
- Di capire i livelli di trascrizione a livello cellulare per poterli confrontare con le varianti che ho trovato
- Di poter vedere se mi sono perso qualcosa per strada, qualche informazione proveniente dal Junk DNA.

RNA e DNA integrati, non presi singolarmente ma messi assieme, ci aiutano e non poco a capire meglio come funziona una malattia.

Ma, a meno che una malattia non sia sistemica, dove prendo il mio RNA?

Se il DNA ha il vantaggio di essere per sempre, nel senso che basta fare un prelievo oppure basta addirittura sputare (tecnica molto usata con i bambini) e riusciamo a tirare fuori le informazioni circa il nostro genoma; con l'RNA tutto ciò non è possibile perché l'RNA può modificare le regole di trascrizione.

Per rispondere alla domanda consideriamo un esempio pratico:

Un progetto di ricerca<sup>3</sup> europeo BATMAN (Biomolecular Analyses for Tailored Medicine in Acne iNversa) studia questa malattia della pelle che è una patologia legata al follicolo pilifero. Si ha infatti che il follicolo pilifero ha un difetto che porta alla rottura di quest'ultimo, ad una suppurazione dello stesso, con conseguenti danni importanti per il paziente a livello delle pieghe cutanee.

Quindi se voglio comprendere al meglio come funziona questa patologia, dove faccio la biopsia cutanea?

1. Nell'area della lesione (follicolo pilifero in questo caso)
2. Nell'area sana dello stesso individuo
3. Nell'area peri-lesionale (cioè vicino a dove c'è la lesione) che serve a comprendere come evolve la malattia.
4. (Si può anche considerare un controllo sano)

Con questi 3 punti si cerca di avere una strategia, ovvero grazie ad una macchinetta che ci sequenzia l'RNA si avrà la storia della malattia: da dove non c'è la lesione, a dove non c'è ancora la lesione ma forse eventi molecolari stanno già accadendo e quindi ci danno già un'allerta. Infine, si analizzerà l'area lesionale dove troveremo infiammazione.

NB. L'infiammazione, ovviamente non necessita di conferme attraverso l'RNA seq, perché questa patologia presenta una forte componente infiammatoria che con una banale biopsia o un banale dosaggio delle componenti coinvolte nell'infiammazione, indicheranno che l'area è compromessa dove c'è anche infiammazione.

---

<sup>3</sup> Essendo un progetto di ricerca, viene studiata una malattia a eziologia parzialmente sconosciuta.

Questo doppio approccio, che per ora sta usando solo acidi nucleici, già da delle informazioni che la genetica non ci poteva dare. Infatti, la genetica determina l'assetto genetico, mentre in fase di malattia, dal punto di vista trascrizione ho degli attori che o vengono trascritti tanto o vengono trascritti poco. In altre parole, si parla di proteine che verranno tradotte di più o di meno.

Cosa manca ancora?

Si è parlato di DNA, trascrizione, mRNA, ma esistono anche miRNA e lncRNA, ovvero due degli RNA coinvolti nella regolazione. Conoscendo tutte queste informazioni circa l'assetto genetico dell'individuo e il profilo trascrizione, si può fare della **proteomica**: ci sono delle tecnologie come la spettrometria di massa, che mi permettono di vedere quali sono le proteine più o meno presenti nell'area lesionale, peri-lesionale e sana.

Però tra RNA e proteine può accadere il passaggio per il Golgi. Si ha quindi che un RNA è perfetto, ma la proteina si fonde in modo non corretto oppure non si fosforila; quindi quando io integro le informazioni, devo anche sapere che una proteina può soffrire o meno di queste alterazioni.

Partendo dalle basi il numero di attori che partecipano ad un fenomeno patologico è grande; perciò è importante saper integrare<sup>4</sup> e trattare in maniera integrata.

Nelle malattie a eziologia sconosciuta si prendono da altre discipline delle parole chiave, dei concetti per capire com'è fatta una malattia. Alcune parole già le si conoscono: Trascrittoma, Promotori, Enhancers, Silencers. Queste ultime due sono sequenze che regolano la trascrizione. Perciò anche di questo bisogna occuparsi anche se essi non fanno parte del dogma centrale della biologia: RNA, DNA e proteine.

## RNA non regolatori

Bisogna comprendere come i Noncoding Small RNAs incidono sull'obiettivo di capire come funziona una malattia. Quindi al di là della trascrizione e di varianti a livello della regione promotrice che potrebbero modificare la trascrizione, al di là di varianti che potrebbero modificare il legame con proteine silenziatrici o modulatrici dell'espressione genica, abbiamo altri fattori che contribuiscono al modulare l'espressione genica.

### Sbobina Patologia e fisiopatologia 08.04.2019, 3°ora

Sbobinatore: Rebecca Martini

Controllore: Ilaria Mion

## Trasposoni

Oltre agli RNA non regolatori, nella modulazione dell'espressione genica, sono coinvolti anche i trasposoni, **elementi genetici mobili**. Un trasposone infatti è un gene che si muove all'interno del genoma, passando da un punto a un altro. Essi sono localizzati solo in alcune aree specifiche del genoma e ne esistono vari tipi: trasposoni, retrotrasposoni, ecc. Hanno derivazione primitiva, sono sequenze molto conservate che si localizzano in aree specifiche che hanno funzioni eventualmente regolatorie e che hanno derivazione, per esempio, procariotica. La **derivazione procariotica** a sua volta è stata prestata dai fagi, per permettere ai batteriofagi di difenderci da questi parassiti. I trasposoni stanno perciò nel nostro genoma perché l'eucariote li ha presi come sistema di difesa.

I trasposoni giocano un ruolo affascinante. Per esempio, nelle popolazioni asiatiche e in modo particolare in quella giapponese, essi si trovano vicino ad aree del genoma che sono già state associate a un maggior rischio di malattie neurodegenerative (Parkinson, Alzheimer). Quindi si stanno studiando queste aree in maniera estensiva per capire se la vicinanza ai trasposoni aumenti o diminuisca il rischio di queste patologie in queste popolazioni.

---

<sup>4</sup> Non verrà fatto in pratica clinica quotidiana, lo fa chi fa ricerca su una determinata malattia. Anche se si ha l'obiettivo di creare una piattaforma semplice computerizzata per avere almeno un'idea di quello che sta succedendo a livello di pathways delle malattie per poter migliorare e arrivare ad una medicina personalizzata

## Epigenetica, eucromatina ed eterocromatina

In ambito eziopatologico, esistono fattori epigenetici che modificano l'arrotolamento e lo srotolamento della cromatina, influenzando l'espressione genica.

Ci sono due classi di enzimi importanti:

- **metilasi e demetilasi:** mettono e tolgono un gruppo metilico; agiscono a livello di DNA.
- **acetilasi e deacetilasi:** mettono e tolgono un gruppo acetilico; agiscono sugli istoni.

Questi enzimi dispongono in maniera diversa il DNA e quindi modificano a loro volta sia l'espressione genica sia il quadro proteico.

L'epigenomica studia l'epigenoma, analizzando tutte le varianti di profilo di metilazione e di acetilazione all'interno di un individuo.

Un paio di anni fa l'epigenetica era una grossa moda. Noi non possiamo modificare il nostro genoma, ma possiamo modificare il nostro epigenoma, ad esempio con il nostro comportamento alimentare e questo assume grande rilevanza nelle patologie dell'apparato digerente.

## Copy Number Variation (CNV)

Le CNV sono variazioni del numero di copie. Si tratta di sequenze molto simili che si possono appaiare anche in maniera erronea e, in tal caso, causare un crossing over diseguale o una replicazione con la formazione di forcine, che creano un prodotto più lungo o più corto. Le CNV rappresentano un'ulteriore fonte di variazione da tenere in considerazione in alcune malattie come il Parkinson (malattia genetica complessa, non genetica mendeliana). Il numero di CNV è variabile all'interno del nostro genoma; non lo si rileva con il sequenziamento dell'esoma ma soltanto con quello del genoma completo. Avere un numero maggiore di copie di un gene vuol dire avere una maggiore espressione e una maggiore quantità di proteina. Questo può essere o un vantaggio o uno svantaggio: è un vantaggio nel caso di proteine d'interesse immunologico (es.defensine), mentre è uno svantaggio nel caso di proteine di accumulo o proteine tossiche.

Fino a questo punto abbiamo visto gli elementi che possono essere coinvolti in un processo eziopatologico, dal punto di vista cellulare: DNA con le sue variazioni, SNPs (single nucleotide polymorphism), variazioni a livello degli acidi nucleici, variazioni a livello di trascrizione, modulazione della trascrizione con promotori, aumentatori e silenziatori, ulteriore modulazione con variazione del profilo di acetilazione e deacetilazione, e CNV. Ora dobbiamo mettere insieme tutti questi attori e successivamente analizzeremo la parte macroscopica.

## Sistema immune innato

Il **sistema immune innato** si differenzia dal sistema immune acquisito per tre caratteristiche:

- **aspecificità:** siccome la risposta del sistema immune acquisito non è istantanea, è necessario cercare di limitare l'azione del patogeno da quando questo invade l'organismo. L'immunità innata è dotata di proteine in grado di riconoscere virus, funghi e batteri in maniera non specifica. Poiché ciò che hanno in comune questi microrganismi sono gli zuccheri e le glicoproteine, le proteine dell'immunità innata hanno tutte domini che riconoscono gli zuccheri e grazie ai quali si legano al patogeno e lo colpiscono.
- **rapidità:** il sistema immune innato deve essere rapido per lasciar tempo al sistema immune acquisito di organizzarsi. In risposta a qualcosa che sta cercando di aggredirci intervengono proteine che si comportano come proteine della fase acuta (velocissime) o proteine prodotte dagli epitelii o dalle mucose.
- **sistema del complemento:** non sono solo proteine antimicrobiche che distruggono il patogeno all'istante, ma sono anche una sorta di "fischietto" che richiama l'attenzione di altre molecole, che fanno sì che intervenga il sistema immune acquisito.

All'arrivo di un patogeno si attiva prima l'immunità innata e poi quella acquisita che risolve il problema. Quindi il sistema immune innato può essere immaginato limitato nel tempo ma, in realtà, è sempre attivo perché tutti i giorni noi siamo soggetti a una "guerra" contro i patogeni.

## Defensine

Le defensine fanno parte del sistema immune innato e sono molecole antimicrobiche, che accoppiano i microbi. Due esempi sono: le **catelicidine** (es. LL 37) e l'**alfa e beta defensine**, che si differenziano tra di loro per il tipo di struttura biochimica. Le defensine sono prodotte in quantità maggiore o minore, a seconda del numero di copie. Avere un numero di copie maggiore di defensine è un vantaggio, mentre averne un numero minore uno svantaggio. Se nel nostro organismo manca catelicidina LL 37 non si ha una catelicidinopatia perché sono presenti altre defensine e altre proteine antimicrobiche, che servono per distruggere i nemici. Le defensine erano state descritte inizialmente come molecole in grado di creare pori con interazione di tipo elettrostatico sulle membrane di virus, funghi e batteri. Mentre le perforine (come CD8) formano buchi attraverso una via enzimatica, le defensine lo fanno per via elettrostatica. Oltre a perforare la membrana e a distruggere le cellule, le defensine richiamano delle molecole proprie dell'immunità acquisita. Fino a un po' di anni si riteneva che molecole come le defensine avessero un ruolo esclusivamente antimicrobico, adesso sono note anche altre funzioni.

Come già accennato, la produzione di defensine è legata al numero di copie. Sono possibili vari livelli di osservazione. Per esempio: dosando le defensine del cavo orale (in un ELISA test) è possibile scoprire che, quelle d'individuo che ha una forte parodontite o è soggetto in maniera drammatica a carie non spiegate dalla dieta, sono poche. Se il punto di osservazione è questo, a meno che non si faccia ricerca, non c'è bisogno dell'analisi del DNA. Quindi è necessario imparare a usare, in maniera differenziale, vari mezzi diagnostici in laboratorio.

Esiste un articolo che dimostra la storia evolutiva naturale del genoma dell'ospite in termini di variazioni del numero di copie di defensine rispetto alla pressione dei patogeni e rispetto alla coevoluzione con il sistema immune acquisito. Oggi si sa che immunità innata e acquisita sono strettamente correlate fra loro, per poter offrire una risposta immunologica estremamente varia, forte ed efficiente.

*Domanda: C'è un limite oltre il quale le CNV sono eccessive?*

*Risposta: La domanda potrebbe nascere da malattie in estensione di tripletta (es. nella corea di Huntington c'è una ripetizione eccessiva della tripletta CAG, che causa un'espansione della poliglutamina, che diventa tossica per i neuroni). In realtà no, non ci sono malattie genetiche legate a un eccesso di CNV, perché c'è una sorta di coevoluzione con i patogeni, ovvero noi abbiamo un numero di copie tanto grande quanto ci serve.*

Proviamo a vedere cosa succede ad avere tanta o poca immunità innata, considerando due individui diversi: uno con produzione normale di peptidi antimicrobici a livello dell'epitelio e uno con il morbo di Crohn. La **malattia di Crohn** è una malattia che consiste in **lesioni infiammatorie in tutto il tratto digerente** (dall'esofago all'intestino crasso), caratteristica che la differenzia dalla rettocolite ulcerosa, che è invece localizzata. Il morbo di Crohn è una patologia a eziologia complessa. Ci possono essere degli early-onset, ovvero dei bambini con una prognosi molto infausta, che sviluppano questa malattia in età estremamente precoce. Il morbo di Crohn è una malattia multifattoriale con un locus genico principale (NOD2), dove altri fattori genetici e ambientali giocano un ruolo importante. Il quadro clinico diventa drammatico se c'è un'aumentata permeabilità intestinale, non propria della malattia ma conseguente ai fenomeni infiammatori o dovuta alla produzione di poche defensine. Nel senso che, in presenza del morbo di Crohn, non si può spiegare la malattia con il CNV o con un basso livello di defensine, però è possibile capire meglio il fenotipo (quanto è grave l'individuo) anche in base alla quantità di produzione di peptidi antimicrobici, che possono essere legati alla difesa contro i patogeni.

Questo è un piccolo esempio di una patologia che può usare o meno le defensine per difendersi da un'ulteriore infezione.

## Microbioma

Un altro fattore che è coinvolto nelle patologie del tratto intestinale e che contribuisce alla modulazione del fenotipo patologico è il **microbioma intestinale**, che interagisce con l'epitelio di barriera. La matrice extracellulare serve per ricevere e mandare segnali tra cellule e anche con la flora intestinale. Il microbioma è importantissimo per modulare le risposte infiammatorie.

Secondo le statistiche dell'OMS il Brasile è campione mondiale di parto cesareo. Tutti i parti, anche quelli che potrebbero essere naturali, vengono fatti con il cesareo programmato per motivi di denaro; per un ginecologo è facilissimo programmare i parti con un cesareo, mentre il parto spontaneo è legato all'insorgenza delle contrazioni. Al di là dei maggiori rischi infettivi presenti, durante il parto cesareo manca anche l'acquisizione, da parte del nascituro, del **microbioma vaginale materno**. Questo è un evento immunologicamente importantissimo per stimolare l'acquisizione di difese del bambino da parte della madre. Un altro esempio è il **microbioma dell'epidermide**. I batteri che colonizzano la pelle giocano un ruolo importantissimo nell'immunità a livello epidermico. Più questi vengono distrutti, peggio è.

Quando si analizza il cammino eziopatologico di una malattia è necessario tener conto dell'organizzazione istonica (istoni, acetilazione e deacetilazione, metilazione, fattori che modificano gli istoni, rimodellamento delle proteine) per comprendere come funzionano le vie metaboliche, per trarne poi conclusioni clinicamente utili. Gli istoni H1 sono gli istoni linker; essi avvicinano o allontanano il "gomitolo" del DNA; esistono variazioni a questo livello.

Esiste una via di processazione dedicata sia ai micro-RNA sia ai long noncoding RNA, che sono entrambi modificatori della trascrizione. Quando parleremo di tumori, non riusciremo a vederne tutti i tipi ma analizzeremo le caratteristiche principali della patologia tumorale e apprenderemo la multi-fattorialità dei tumori. I micro-RNA fanno già parte di piccoli trial screenici per, ad esempio, la cura del melanoma. Quando parleremo di ricerche estremamente avanzate per la cura di malattie, dobbiamo tenere in considerazione che queste si stanno già avverando: infatti la medicina sta muovendo passi rapidissimi e, magari, quello che vedremo a lezione di molecolare noi, tra sei anni sarà già vecchio o integrato con altre informazioni.