



Corso di dottorato in Scienze Biomolecolari
PhD in Biomolecular Sciences
Ciclo 39 / Cycle 39
A.Y. 2023-2024

Reserved scholarships A and B

L'Università di Trento e il Dipartimento di Biologia Cellulare Computazionale ed integrata co-finanziano n. 2 borse di dottorato contraddistinte a bando dalle lettere A e B.

I vincitori di tali borse potranno scegliere il laboratorio ed il progetto di ricerca del loro percorso di dottorato tra quelli elencati di seguito.

The University of Trento and Department of Cellular Computational and Integrative Biology co-finance n. 2 scholarships (letters A and B).

The winner will choose from the list available below the project and laboratory in which he/she will conduct the research activity.

Principal Investigator	Project title
Marie-laure Baudet & Toma Tebaldi	Un anello per vincerli: circRNA come hallmark comune delle malattie neurodegenerative / <i>One ring to rule them all: circRNA as a common hallmark of neurodegenerative diseases</i>
Marta Biagioli & Maria Caterina Mione	BRAINSTORMs – Splicing Alternativo e RNA Circolari in Tumori Cerebrali e Disordini del Neurosviluppo / <i>BRAINSTORMs - BRain Alternative Splicing aNd CircleS in TumOrs and NeuRodevelopMental Disorders</i>
Anna Cereseto	Identificazione ed ottimizzazione di nuovi sistemi CRISPR-Cas da una banca di metagenomi di microbioma umano / <i>Identification and optimization of novel of CRISPR-Cas systems from a large metagenome databank of the human microbiome</i>
Paolo Macchi & Alberto Inga	<i>Role of RNA binding proteins in myelodysplastic syndromes</i>
Alessandro Quattrone	Sistemi vettori per la veicolazione di strumenti di editing del genoma in vivo / <i>mRNA-based vector systems for the delivery of genome editing tools in vivo</i>
Luca Tiberi	Study the role of NOTCH2NL on group 3 medulloblastoma



One ring to rule them all: circRNA as a common hallmark of neurodegenerative diseases

Un anello per vincerli: circRNA come hallmark comune delle malattie neurodegenerative

Laboratory:

The Giovanni Armenise-Harvard laboratory of axonal neurobiology (<https://www.cibio.unitn.it/174/the-giovanni-armenise-harvard-laboratory-of-axonal-neurobiology>)

Principal Investigator: Marie-laure Baudet & Toma Tebaldi

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Impaired RNA transport is a common hallmark in all critical neurodegenerative diseases (ND) and may precede axon degeneration and cell death. Data generated in my lab has uncovered that circRNAs are enriched in axons and recent publication has revealed that this new class of non-coding RNAs is deregulated in many neurodegenerative diseases although the exact involvement is still poorly understood. We hypothesize that derailed axonal circRNA function is a common etiological factors in neurodegenerative disease. To test our hypothesis, we will use human iPSC cells grown in compartmentalized chambers modelling huntington diseases, SMA, ALS and alzheimer disease, and profile axonal circRNAs but also mRNA, miRNA, translatome and proteome. We will then integrate these data to establish whether impaired axonal circRNAs alter local protein synthesis in axons, as a common mechanisms in ND which ultimately lead to axonal degeneration.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

L'alterazione del trasporto di RNA è un hallmark comune a tutte le malattie neurodegenerative (ND) critiche e può precedere la degenerazione degli assoni e la morte cellulare. I dati generati nel mio laboratorio hanno scoperto che i circRNA sono arricchiti negli assoni e recenti pubblicazioni hanno rivelato che questa nuova classe di RNA non codificanti è deregolata in molte malattie neurodegenerative, sebbene il coinvolgimento esatto sia ancora poco conosciuto. Ipotizziamo che il deragliamento della funzione dei circRNA assonali sia un fattore eziologico comune nelle malattie neurodegenerative. Per verificare la nostra ipotesi, utilizzeremo cellule iPSC umane coltivate in camere compartmentalizzate che modellano le malattie di Huntington, SMA, SLA e Alzheimer, e profileremo i circRNA assonali ma anche mRNA, miRNA, translatome e proteoma. In seguito, integreremo questi dati per stabilire se un'alterazione dei circRNA assonali altera la sintesi proteica locale negli assoni, come meccanismo comune nella ND che, in ultima analisi, porta alla degenerazione assonale.

Candidate's profile (skills and competencies)

The candidate should be well versed in RNA-sequencing analysis and data integration from different omics. Wet bench experience in cell culture is a plus but not a strict requirement.

Profilo del/la candidato/a

Il candidato deve avere una buona conoscenza dell'analisi del sequenziamento dell'RNA e dell'integrazione dei dati provenienti da diversi sistemi omici. L'esperienza in colture cellulari è un plus, ma non un requisito indispensabile.

BRAINSTORMs - BRain Alternative Splicing aNd CircleS in TumOrs and NeuRodevelopMental Disorders

BRAINSTORMs – Splicing Alternativo e RNA Circolari in Tumori Cerebrali e Disordini del Neurosviluppo

Laboratory:

NeuroEpigenetics Laboratory (<https://www.cibio.unitn.it/184/neuroepigenetics-laboratory>)

Laboratory of Experimental Cancer Biology (<https://www.cibio.unitn.it/465/laboratory-of-experimental-cancer-biology>)

Principal Investigator: Marta Biagioli & Maria Caterina Mione)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Neurodevelopmental disorders (NDDs) and cancer share proteins, pathways, and mutations. Clinically, NDDs – including attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), learning disabilities, intellectual disability, cerebral palsy - and cancer are vastly different. However, individuals with NDDs have higher probabilities of eventually developing cancer. Significantly, more than a third of the cancer driver genes have been catalogued as risk genes for NDDs.

But how different mutations (or even the same mutations) in the same genes can manifest in such different clinical manifestations?



RNA processing and alternative splicing, in particular, are pervasive processes in neurons, instrumental to physiological processes such as proliferation, differentiation and specification, but also clearly deficient or misregulated in neurologic conditions and cancers. Thousands of alternatively spliced isoforms are expressed at different levels during brain development and in the adulthood. Isoforms of the same gene can have divergent properties and interact with different protein partners, thus contributing to functional diversification and complexity.

Notably, the splicing machinery is crucial not only to the establishment of a repertoire of protein coding isoforms extremely relevant for the proper physiological characteristics of the nervous system, but also to the back-splicing process, leading to the biogenesis of circular RNAs (circRNAs), unusually stable, brain-enriched non-coding RNAs produced by the circularization of exons. CircRNAs originate from protein-coding genes to function as global regulators of gene expression at both transcriptional and post-transcriptional levels.

Specifically, some circRNAs, primarily exported into the cytoplasm can act as micro-RNA "sponges", or interact with RNA binding proteins (RBPs), thus competing with linear mRNAs. Also circRNAs actively partake in brain physiology and pathology, contributing to neurologic diseases and cancer.

Because a growing body of evidences is associating aberrant linear and back-splicing with neurodevelopmental conditions and brain tumors, the overarching goal of this research program is to investigate whether the 'promiscuity' of gene mutations (CHD1/8/2 and others) - associated with oncogenic potential and correlated with NDD – affects RNA processing, explicitly alternative linear and back splicing.

Here, we propose to:

Aim 1. Generate and characterize in vitro (human induced pluripotent stem cells (iPSCs)) model systems, carefully replicating the genetic mutations correlating with NDD and brain cancers. We then will study the impact of these mutations on transcript, protein levels, evaluate the genomic integrity (by karyotyping) and pluripotency (by in vitro differentiation assays). Human iPSCs will be then differentiated to neuronal progenitors (hNPCs) or directly to terminal differentiated neurons (hTDNs).

Aim 2. Characterize alterations in linear and back-splicing through global RNAseq and circRNAseq at different stages, looking at pluripotency (iPSCs), neural progenitors (hNPC) and mature neurons (hTDNs). Several datasets are already available from public repository or our own data. Sequencing will be conducted on ribo-depleted RNA in order to have 80-100M pair-reads. No poly-A-selection will be allowed to preserve all NON polyadenylated transcripts, and specifically circRNAs. Then, precise pipelines (already successfully tested in our laboratories) for linear splicing analysis (SUPPA/rMATTS) and back-splicing (circRNA count/test) will be used to describe and quantify the expression pattern of linear splicing isoforms and circRNAs disrupted by the presence of the 'promiscuous' mutations.

Aim 3. On the newly generated or publicly available data (Aim2.), we will conduct an in-depth analysis to characterize i. putative binding sites for RBPs/Splicing Factors (SFs) regulators that might be involved in the aberrant linear and back-splicing phenotypes [by motif analysis enrichment and cross-comparison of the coordinates of the aberrant linear and circular splicing events with the binding sites of RBPs/SFs regulators (CLIP datasets)]; ii. whether the RNA and protein expression levels and iii. the localization (by cellular fractionation and immunofluorescence experiments) of RBPs/SFs might be altered by the expression of the 'promiscuous' mutations.

Aim 4. Since the modulation of linear and back-splicing might represent a powerful therapeutic venue, then we will prioritize a stringent list linear and back-splicing regulators (from Aim3.) – implicated in the regulation of aberrant linear and back-splicing alterations in our NDD/cancer genetic models, to modulate their expression in order to rescue the aberrant RNA processing phenotypes. We aim to use over-expression, genetic engineering and downregulation approaches to accomplish this task and provide a mechanistic validation of the regulatory networks in different models, including zebrafish in vivo models of the NDD and pediatric brain cancer (Lab Mione).

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

I disturbi del neurosviluppo (DNS) - tra cui deficit di attenzione e iperattività (ADHD), i disturbi dello spettro autistico (DSA), le difficoltà di apprendimento, la disabilità intellettuale - e il cancro si presentano estremamente diversi dal punto di vista clinico, tuttavia, condividono mutazioni sugli stessi geni e alterazioni delle stesse pathways. Inoltre, individui con DNS hanno maggiori probabilità di sviluppare il cancro. Significativamente, più di un terzo dei geni definiti come 'oncogenici' sono stati anche catalogati come geni di rischio per DNS. Ma come mutazioni diverse (o anche le stesse mutazioni) negli stessi geni possono esplalarsi in manifestazioni cliniche così dissimili? Il processamento dell'RNA e lo splicing alternativo, in particolare, sono processi estremamente rilevanti per i neuroni. Sono strumentali alla regolazione di processi fisiologici come la proliferazione, la differenziazione e la specificazione, ma anche chiaramente implicati in condizioni patologiche, come disordini neurologici e tumori.

Migliaia di isoforme differenzialmente processate, sono espresse in diversi momenti durante lo sviluppo del sistema nervoso centrale, ma anche nell'età adulta, in differenti tipologie di neuroni. Le isoforme dello stesso gene possono avere proprietà divergenti e interagire con svariati partner proteici, contribuendo così alla diversificazione funzionale e alla complessità del sistema nervoso.

Il meccanismo di splicing alternativo è cruciale non solo per la creazione di un repertorio di isoforme di RNA codificanti proteine, rilevante per le caratteristiche fisiologiche proprie del sistema nervoso, ma anche per il processo di 'splicing-inverso', che porta alla biogenesi degli RNA circolari (circRNA), RNA non codificanti insolitamente stabili, arricchiti nel cervello e prodotti dalla circolarizzazione degli esoni. I circRNAs possono funzionare come regolatori globali dell'espressione genica sia a livello trascrizionale che post-trascrizionale. Nello specifico, alcuni circRNA, esportati principalmente nel citoplasma, possono agire come "spugne" di micro-RNA o interagire con le proteine leganti l'RNA (RBP), competendo così con gli RNA lineari. Pure i circRNAs partecipano attivamente alla fisiologia e alla patologia del sistema nervoso, ma contribuiscono anche malattie neurologiche e al cancro.



Poiché un numero crescente di evidenze sta associando lo splicing lineare e lo 'splicing-inverso' aberrante a condizioni di alterato sviluppo neurologico e tumori cerebrali, l'obiettivo generale di questo programma di ricerca è indagare se la "promiscuità" di alcune mutazioni in specifici geni (CHD1/8/2 e altri) – associata ad un elevato potenziale oncogenico, ma anche correlata con DNS – possa influenzare il processamento dell'RNA e, specificamente, lo splicing alternativo lineare e quello 'inverso'.

In particolare, in questo progetto, proponiamo di:

Obiettivo 1. Generare e caratterizzare sistemi modello in vitro (cellule staminali pluripotenti indotte dall'uomo (iPSC)), che replicino fedelmente le mutazioni genetiche correlate a DNS e tumori cerebrali. Studieremo quindi l'impatto di queste mutazioni sui trascritti e livelli proteici, valuteremo l'integrità genomica (mediante cariotipo) e la pluripotenza (mediante saggi di differenziamento in vitro). Le iPSC umane saranno poi differenziate in progenitori neuronali (hNPCs) o direttamente in neuroni differenziati terminali (hTDNs).

Obiettivo 2. Ci proponiamo di caratterizzare le alterazioni nello splicing alternativo lineare e 'inverso' attraverso RNAseq e circRNAseq, studiando le diverse fasi di sviluppo neuronale in vitro, stadio di pluripotenza (iPSC), progenitori neurali (hNPC) e neuroni maturi (hTDN). Diversi set di dati sono già disponibili da biobanche pubbliche, altri sono stati prodotti da nostri studi precedenti. In ogni caso, il sequenziamento sarà condotto su RNA impoverito di rRNA, cercando di raggiungere una 'copertura' adeguata a valutare circa l'80% delle isoforme di trascritti lineari (80-100 milioni di 'pair-reads'). Non sarà consentita alcuna selezione con poly-A, per preservare tutti i trascritti NON poliadenilati, e in particolare i circRNAs. Quindi, saranno applicati specifici schemi di analisi computazionale (già testati con successo nei nostri laboratori) per l'analisi dello splicing lineare (SUPPA/rMATS) e 'splicing-inverso' (circRNA count/circ-test). Questo ci consentirà di descrivere e quantificare variazioni nei livelli di espressione delle isoforme di splicing lineare e dei circRNA, causate dalla presenza di mutazioni 'promiscue' nei geni di nostro interesse.

Obiettivo 3. Sui dati neo-generati o pubblicamente disponibili (dall'obiettivo 2.), condurremo un'analisi approfondita per caratterizzare i. i siti di legame putativi per RBP/fattori di splicing (SF) che potrebbero essere coinvolti nei fenotipi aberranti di splicing lineare e 'inverso' [mediante analisi dell'arricchimento dei motivi di legame e confronto incrociato delle coordinate degli eventi di splicing lineare e circolare aberranti con i siti di legame di RBP/SF (set di dati CLIP)]; ii. se i livelli di espressione di RNA e proteine e iii. la localizzazione (tramite frazionamento cellulare e esperimenti di immunofluorescenza) di RBP/SF possano essere alterati in presenza di mutazioni "promiscue".

Obiettivo 4. Poiché la modulazione dello splicing lineare e dello 'splicing-inverso' può offrire potenti spunti terapeutici, ci prefiggiamo di concentrare la nostra attenzione su un elenco di regolatori dello splicing lineare e 'inverso' (dall'obiettivo 3.) - implicati nelle alterazioni descritte nei nostri modelli genetici di DNS/cancro. L'idea è di modulare la loro espressione al fine di recuperare i fenotipi aberranti del processamento dell'RNA. Ci proponiamo di utilizzare approcci di sovraespressione, editing genetico e down-regolazione per raggiungere questo obiettivo, fornendo una validazione meccanicistica anche in sistemi modello in vivo su zebrafish (Lab Mione).

Candidate's profile (skills and competencies)

The ideal candidate has previous experience in molecular and cellular biology and wants to learn computational biology approaches.

Profilo del/la candidato/a:

Il candidato/a ideale ha esperienza in biologia cellulare e molecolare, ed è interessato/a a sviluppare competenze nell'ambito della bioinformatica.

Identification and optimization of novel of CRISPR-Cas systems from a large metagenome databank of the human microbiome

Identificazione ed ottimizzazione di nuovi sistemi CRISPR-Cas da una banca di metagenomi di microbioma umano

Laboratory:

Laboratory of Molecular Virology (<https://www.cibio.unitn.it/97/laboratory-of-molecular-virology>)

Principal Investigator:

Synthetic description of the activity and expected research outcome

The project will focus on the identification and isolation of novel CRISPR-Cas systems (including Cas9 ancestral systems) from a large metagenome databank derived from the human microbiome. Nucleases will be reconstituted in vitro and tested for editing activity in vitro. To optimize their activity in vivo as genome editing tools the novel CRISPR-Cas systems will be adapted to eukaryotic cells through directed evolution approaches using eukaryotic platforms (in yeast and mammalian cells) and through molecular engineering. All identified tools will be tested as first and second generation genome editing tools.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Il progetto si focalizza sull'individuazione e isolamento molecolare di nuovi sistemi CRISPR-Cas (inclusi sistemi ancestrali da cui deriva Cas9) da metagenomi di microbioma umano. Le nucleasi verranno ricostituite in vitro ed analizzate per attività di editing. Per ottimizzare la



loro attività in vivo i sistemi verranno sottoposti ad evoluzione diretta in piattaforme eucariotiche (lievito e cellule di mammifero) e a ingegnerizzazione molecolare. Infine i sistemi attivati verranno adattati a tools per editing genomico di prima e seconda-generazione.

Candidate's profile (skills and competencies)

Experience in molecular and cellular biology lab work.

Profilo del/la candidato/a

Esperienza di laboratorio in biologia molecolare e cellulare.

Strain-level and microbial transmission analysis of human and food microbiomes with computational or cultivation-based techniques

Analisi della trasmissione di ceppi batterici del microbioma umano e microbioma di alimenti utilizzando metodi computazionali e/o tecniche sperimentali basate sulla coltivazione

Laboratory:

Laboratory of Molecular and Cellular Neurobiology (<https://www.cibio.unitn.it/108/laboratory-of-molecular-and-cellular-neurobiology>)

Laboratory of Transcriptional Networks (<https://www.cibio.unitn.it/85/laboratory-of-transcriptional-networks>)

Principal Investigator: Paolo Macchi & Alberto inga

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Pediatric myelodysplastic syndrome (MDS) is a very rare and still unexplored childhood preleukemic condition. It is characterized by bone marrow myeloid precursors or blasts that acquire sequential genetic alterations, resulting in disrupted maturation and uncontrollable proliferation1-6.

Based on results published by the lab7, the project will investigate the role of specific RNA binding proteins using in vivo and in vitro models for MDS. In particular, the project will investigate the role of the RNA-binding protein RALY and of the tumor suppressor p53 in MDS.

- [1] Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. Lancet. 2014 Jun 28;383(9936):2239-52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24656536
- [2] Raza, A., Galili, N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. Nat Rev Cancer 12, 849–859 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrc3321>
- [3] Andrew J. Menssen, Matthew J. Walter; Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. Blood 2020; 136 (1): 50–60. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000942>
- [4] <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myelodysplastic-syndromes-mdsh4008903>
- [5] Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2020 Jul 2;136(1):36-49. doi: 10.1182/blood.2019000940. PMID: 32430502; PMCID:PMC7332901.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254.
- [7] Zubovic L, Piazza S, Tebaldi T, Cozzuto L, Palazzo G, Sidarovich V, De Sanctis V, Bertorelli R, Lammens T, Hofmans M, De Moerloose B, Ponomarenko J, Pigazzi M, Masetti R, Mecucci C, Basso G, Macchi P. The altered transcriptome of pediatric myelodysplastic syndrome revealed by RNA sequencing. J Hematol Oncol. 2020 Oct 12;13(1):135. doi: 10.1186/s13045-020-00974-3. PMID: 33046098; PMCID: PMC7552545.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

La sindrome mielodisplastica pediatrica (MDS) è una condizione preleucemica infantile molto rara e ancora poco studiata. È caratterizzata da precursori o blasti mieloidi del midollo osseo che acquisiscono alterazioni genetiche sequenziali, con conseguente blocco della maturazione, differenziamento e proliferazione incontrollabile1-6.

Sulla base dei risultati pubblicati dal lab7, il progetto studierà il ruolo di specifiche proteine coinvolte nel metabolismo dell'RNA nella MDS, utilizzando modelli in vivo ed in vitro per tale patologia. In particolare, il progetto si focalizzerà sullo studio del ruolo delle proteina RALY e p53 nelle MDS.



UNIVERSITÀ DI TRENTO

Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata - CIBIO
Corso di Dottorato in Scienze Biomolecolari

- [1] Ades L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. Lancet. 2014 Jun 28;383(9936):2239-52. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61901-7. Epub 2014 Mar 21. PMID: 24656536
- [2] Raza, A., Galili, N. The genetic basis of phenotypic heterogeneity in myelodysplastic syndromes. Nat Rev Cancer 12, 849–859 (2012). <https://doi.org/10.1038/nrc3321>
- [3] Andrew J. Menssen, Matthew J. Walter; Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. Blood 2020; 136 (1): 50–60. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000942>
- [4] <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-myelodysplastic-syndromes-mdsH4008903>
- [5] Sun L, Babushok DV. Secondary myelodysplastic syndrome and leukemia in acquired aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2020 Jul 2;136(1):36-49. doi: 10.1182/blood.2019000940. PMID: 32430502; PMCID:PMC7332901.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. doi: 10.1182/blood-2016-03-643544. Epub 2016 Apr 11. PMID: 27069254.
- [7] Zubovic L, Piazza S, Tebaldi T, Cozzuto L, Palazzo G, Sidarovich V, De Sanctis V, Bertorelli R, Lammens T, Hofmans M, De Moerloose B, Ponomarenko J, Pigazzi M, Masetti R, Mecucci C, Basso G, Macchi P. The altered transcriptome of pediatric myelodysplastic syndrome revealed by RNA sequencing. J Hematol Oncol. 2020 Oct 12;13(1):135. doi: 10.1186/s13045-020-00974-3. PMID: 33046098; PMCID: PMC7552545.

Candidate's profile (skills and competencies)

The ideal candidate has previous experience in molecular and cellular biology.

Profilo del/la candidato/a

Il candidato ideale dovrebbe avere un'esperienza pregressa in tecniche di biologia cellulare e molecolare.

Sistemi vettori per la veicolazione di strumenti di editing del genoma in vivo

mRNA-based vector systems for the delivery of genome editing tools in vivo

Laboratory:

Laboratory of Translational Genomics (<https://www.cibio.unitn.it/91/laboratory-of-translational-genomics>)

Principal Investigator: Alessandro Quattrone

Synthetic description of the activity and expected research outcome

A lipid nanoparticle-based codelivery of the Cas9 mRNA and guide RNA has been demonstrated in the last few years to be an effective, flexible and safe platform for installing genome edits in cells and mice. The activity of this PhD program is aimed at the refinement and optimization of this platform to achieve maximal targeting of the nervous system by base and prime editors obtained with different Cas proteins. The platform will be addressed to different genes to perform therapeutic translational reprogramming by targeting mRNA cis-elements. The functionality of the platform will be tested on model mice of different rare diseases.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Negli ultimi anni è stato dimostrato che la trasduzione basata su nanoparticelle lipidiche dell'mRNA di Cas9 e dell'RNA guida è un approccio efficace, flessibile e sicuro per l'installazione di modifiche del genoma in cellule e in topi. L'attività di questo programma di dottorato è finalizzata al perfezionamento e all'ottimizzazione di questa piattaforma, per ottenere il massimo targeting del sistema nervoso mediante base editor e prime editor realizzati con diverse proteine Cas. La piattaforma sarà indirizzata a più geni, per eseguire una riprogrammazione tradizionale terapeutica mirando agli elementi cis dell'mRNA. La funzionalità della piattaforma sarà testata su topi modello di diverse malattie rare.

Candidate's profile (skills and competencies)

The candidate for this PhD program should have demonstrated previous experience either in the CRISPR field or in the handling of experiments with mice. The candidate should also have basic knowledge of the primary methods of cell biology and genetic engineering..

Profilo del/la candidato/a



UNIVERSITÀ
DI TRENTO

Dipartimento di Biologia Cellulare, Computazionale e Integrata - CIBIO
Corso di Dottorato in Scienze Biomolecolari

Il candidato a questo programma di dottorato dovrebbe aver dimostrato una precedente esperienza nel campo CRISPR o nella gestione di esperimenti con i topi. Il candidato dovrà inoltre possedere una conoscenza di base dei principali metodi della biologia cellulare e dell'ingegneria genetica.

Study the role of NOTCH2NL on group 3 medulloblastoma

Laboratory:

Armenise-Harvard Laboratory of Brain Disorders and Cancer (<https://www.cibio.unitn.it/495/armenise-harvard-laboratory-of-brain-disorders-and-cancer>)

Principal Investigator: Luca Tiberi (luca.tiberi@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Medulloblastoma (MB) is the most common pediatric cancer of the central nervous system. It affects the cerebellum and it is molecularly stratified in four subgroups. Among the subgroups group 3 MB is the one presenting the lowest percentage of survival and the highest frequency of metastasis. We have recently shown has been demonstrated (Ballabio, Ganesello et al. 2021) that an active Notch pathway is required for the cerebellar cells to acquire competence and to generate Group3 MB. In another study Suzuki et al. (2018) described NOTCH2NL family of genes, derived from a partial duplication of NOTCH2 gene.

This gene has been demonstrated to increase the number of neuronal progenitors in cortical progenitors by inhibiting cell cycle exit and differentiation cues by increasing the Notch pathway activity. Given the information from the literature we hypothesize a possible involvement of NOTCH2NL family of genes in group 3 MB.

AIMS

- Bioinformatic analysis of the NOTCH2NL expression in Medulloblastoma and normal cerebellum samples.
- Generation of a novel group 3 MB in vitro model, addressing the tumorigenic properties of NOTCH2NL gene family.

Candidate's profile (skills and competencies)

The ideal candidate has experience with RNA-seq, scRNA-seq analysis, Organoid generation.