



UNIVERSITÀ
DI TRENTO

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

Corso di dottorato in Scienze Biomolecolari
PhD in Biomolecular Sciences
Ciclo 41 / Cycle 41
A.Y. 2025-2026

Borse a tematica vincolata / *Reserved scholarships and fellowships*

Borse aggiuntive / *Additional places with scholarship*

N	Ripristino dell'espressione di frataxina tramite riprogrammazione dello splicing alternativo con base editing / <i>Rescuing Frataxin Expression by Alternative Splicing Reprogramming with Base Editing</i>
O	Valutazione dell'efficacia della riprogrammazione della sequenza di Kozak nelle malattie da aploinsufficienza / <i>Assessing the Extent of Kozak Reprogramming Effectiveness in Haploinsufficient Diseases</i>



Scholarship N

Rescuing Frataxin Expression by Alternative Splicing Reprogramming with Base Editing

Ripristino dell'espressione di frataxina tramite riprogrammazione dello splicing alternativo con base editing /

Funded by: University of Trento – Department CIBIO

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

Principal Investigator: Alessandro Quattrone (alessandro.quattrone@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Friedreich's Ataxia (FRDA) is a severe inherited neuro-cardiodegenerative disease caused by reduced expression of the frataxin (FXN) gene. This project explores an innovative therapeutic strategy based on base editing to modulate alternative splicing at the FXN locus, with the goal of increasing functional frataxin levels without inducing DNA double-strand breaks. The approach targets a duplicated splice site that leads to the production of a non-functional FXN2 mRNA isoform, redirecting splicing toward the functional FXN1 transcript.

During the first phase, the PhD student will optimize base editing in induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from FRDA patients, carriers, and controls. The student will assess the molecular impact of editing on frataxin isoform expression using digital PCR and protein quantification assays, and validate editing efficiency and specificity. Differentiation of edited iPSCs into dorsal root ganglia and cardiomyocyte organoids will enable evaluation of functional rescue through electrophysiological analysis, mitochondrial assays, and transcriptomic/vproteomic profiling.

In the second phase, the student will help generate and analyze new transgenic mouse models carrying the edited FXN locus. The project will assess frataxin expression, tissue biomarkers, and FRDA-related behavioral deficits in these models. This comprehensive in vitro and in vivo evaluation will provide mechanistic insight into splicing regulation at the FXN locus and its potential as a therapeutic entry point for FRDA.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

L'ataxia di Friedreich (FRDA) è una grave malattia ereditaria neuro-cardiodegenerativa causata dalla ridotta espressione del gene della frataxina (FXN). Questo progetto esplora una strategia terapeutica innovativa basata sul base editing per modulare lo splicing alternativo nel locus FXN, con l'obiettivo di aumentare i livelli di frataxina funzionale senza indurre rotture a doppio filamento del DNA. L'approccio mira a modificare un sito di splicing duplicato che dà origine a un trascritto FXN2 non funzionale, reindirizzando lo splicing verso il trascritto FXN1 funzionale.

Nella prima fase, il/la dottorando/a ottimizzerà il base editing in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) derivate da pazienti FRDA, portatori e controlli. Verranno valutati l'impatto molecolare dell'editing sull'espressione delle isoforme di frataxina mediante PCR digitale e saggi di quantificazione proteica, nonché l'efficienza e la specificità dell'editing. Le iPSC editate verranno differenziate in organoidi di gangli della radice dorsale e di cardiomiociti, per valutare il recupero funzionale attraverso analisi elettrofisiologiche, test mitocondriali e profilazione trascrittomica/proteomica.

Nella seconda fase, il/la dottorando/a collaborerà alla generazione e analisi di nuovi modelli murini transgenici contenenti il locus FXN editato. Verranno valutati i livelli di espressione della frataxina, i biomarcatori tissutali e i deficit comportamentali associati alla FRDA in questi modelli. Questa valutazione integrata in vitro e in vivo offrirà nuove conoscenze sulla regolazione dello splicing nel locus FXN e sul suo potenziale come bersaglio terapeutico per la FRDA.

Candidate's profile (skills and competencies)

The ideal candidate holds a master's degree in biotechnology, biology, or a related field.

They have hands-on experience with genome editing, cell culture, PCR and molecular cloning techniques. Familiarity with iPSC differentiation is highly desirable, together with propensity to handle mouse models. Strong analytical skills and a basic understanding of transcriptomics or proteomics are expected. The candidate should be motivated, collaborative, and fluent in English, both written and spoken.

Profilo del/la candidato/a

Il/la candidato/a ideale possiede una laurea magistrale in biotecnologie, biologia o discipline affini. Ha esperienza pratica in tecniche di genome editing, colture cellulari, PCR e clonaggio molecolare. È auspicabile la familiarità con la differenziazione di iPSC e la disponibilità a lavorare con modelli murini. Si richiedono buone capacità analitiche e una conoscenza di base di trascrittomica o proteomica. Completano il profilo motivazione, attitudine al lavoro in team e padronanza della lingua inglese, scritta e parlata.



Scholarship O

Assessing the Extent of Kozak Reprogramming Effectiveness in Haploinsufficient Diseases

Valutazione dell'efficacia della riprogrammazione della sequenza di Kozak nelle malattie da aploinsufficienza

Funded by: University of Trento – Department CIBIO

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

Principal Investigator: Alessandro Quattrone (alessandro.quattrone@unitn.it)

Synthetic description of the activity and expected research outcome

Haploinsufficient diseases arise when a single functional copy of a gene fails to produce sufficient protein to maintain normal physiological function. In this project, we aim to explore an innovative therapeutic strategy that leverages base editing to enhance the translation of the remaining intact allele by reprogramming its Kozak sequence—a conserved element critical for efficient translation initiation.

Starting from a curated list of candidate genes expressed in diverse tissues and responsible for haploinsufficiency, we have evaluated the potential for Kozak enhancement using a reporter system. The PhD candidate will first validate the most promising Kozak variants in HEK293T cells using a panel of cytosine and adenine base editors. The most effective variants will then be introduced into induced pluripotent stem cells (iPSCs) engineered to be hemizygous for the target gene. These iPSCs will be differentiated into disease-relevant cell types to assess phenotypic and molecular correction.

For the most promising targets, we will transition to patient-derived iPSCs, where the candidate will perform base editing and carry out a comprehensive characterization of differentiated edited cells using transcriptomic and proteomic profiling, as well as molecular disease markers. This project integrates functional genomics, advanced genome editing, stem cell modeling, and disease biology, offering the candidate cutting-edge training in translational molecular medicine.

Descrizione sintetica dell'attività e dei risultati attesi

Le malattie da aploinsufficienza insorgono quando una singola copia funzionale di un gene non produce una quantità sufficiente di proteina per garantire il corretto funzionamento fisiologico. Questo progetto esplora una strategia terapeutica innovativa che utilizza il base editing per potenziare la traduzione dell'allele integro attraverso la riprogrammazione della sequenza di Kozak, un elemento conservato cruciale per l'inizio della traduzione.

Partendo da una lista selezionata di geni candidati espressi in diversi tessuti e coinvolti in condizioni di aploinsufficienza, abbiamo valutato il potenziale di potenziamento tramite un sistema reporter basato sulla luciferasi. Il/la dottorando/a validerà innanzitutto le varianti più promettenti in cellule HEK293T utilizzando una serie di editori di basi (adenina e citosina). Le varianti più efficaci verranno poi introdotte in cellule staminali pluripotenti indotte (iPSC) rese emizigoti per il gene bersaglio e differenziate in tipi cellulari rilevanti per la patologia, per verificarne il potenziale correttivo fenotipico e molecolare.

Per i target più promettenti, si passerà quindi all'uso di iPSC derivate da pazienti, su cui si effettuerà il base editing e una caratterizzazione approfondita mediante profilazione trascrittomica e proteomica, oltre che attraverso marcatori molecolari della malattia. Il progetto fornirà al/la candidato/a una formazione avanzata nell'ambito della medicina molecolare traslazionale, integrando genomica funzionale, editing del genoma, modelli di malattia e biologia delle cellule staminali.

Candidate's profile (skills and competencies)

The ideal candidate holds a master's degree in biotechnology, biology, or related disciplines.

They should have experience with genome editing, molecular cloning, and mammalian cell culture. Familiarity with basic cell biology methods (western blotting, RT-PCR) is highly valued. A basic understanding of transcriptomics or proteomics is expected. Motivation, teamwork, and fluency in English are essential.

Profilo del/la candidato/a

Il/la candidato/a ideale possiede una laurea magistrale in biotecnologie, biologia o discipline affini. Ha esperienza in tecniche di genome editing, clonaggio molecolare e colture cellulari di mammifero. È auspicabile la familiarità con tecniche di base di biologia cellulare, come il western blotting e la qRT-PCR. Si richiede una conoscenza di base di trascrittomica o proteomica. Completano il profilo motivazione, attitudine al lavoro in team e padronanza dell'inglese.