UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MILANO-BICOCCA

COURSE SYLLABUS

Genome Editing

2425-1-F0802Q078

Obiettivi

Negli ultimi anni abbiamo assistito a una vera e propria rivoluzione nelle tecnologie che consentono la modificazione del genoma di molti organismi, che ne ha aumentato enormemente il campo di applicazioni ma anche l'efficienza e la sicurezza. Esistono molteplici sistemi utilizzati e ognuno ha una grande quantità di applicazioni reali e potenziali future, sia nel settore industriale che in quello della salute. Inoltre, tali sistemi sono in continua evoluzione e miglioramento.
Pertanto la conoscenza di queste tecniche è essenziale per uno studente di questo Corso di Laurea e per gli sbocchi professionali futuri.
Il corso mira a fornire allo studente una visione globale delle tecniche più moderne e più utilizzate per il genome editing e delle loro applicazioni in campo industriale, medico e della ricerca di base. Verranno analizzati una serie di casi specifici di applicazioni e delle metodologie utilizzate a seconda del problema biologico da affrontare ed i relativi vantaggi/limitazioni. Il corso mira anche a fornire dettagli sperimentali volti a chiarire il funzionamento dei meccanismi di editing genomico.

- Conoscenza e capacità di comprensione: l'insegnamento mira a fornire allo studente delle competenze specifiche e dettagliate sulle tecnologie più moderne utilizzate per modificare il genoma di organismi a fini industriali e terapeutici (tipologie, meccanismo di funzionamento, limiti, applicazioni)
- Capacità di applicare conoscenza e comprensione: obiettivo del'insegnamento è fornire allo studente la capacità di applicare le conoscenze acquisite sia nell'ambito della ricerca di base che in quella applicata, sia in ambito industriale che della salute.
- Autonomia di giudizio: al termine del corso lo studente sarà in grado di elaborare quanto appreso per applicarlo a problematiche biologiche e a valutarne le interconnessioni con altre materie avanzate oggetto di questo corso di studi.
- Abilità comunicative: il corso mira a fornire allo studente un appropriato linguaggio scientifico.
- Capacità di apprendimento: alla fine dell'insegnamento lo studente sarà in grado di consultare la letteratura sugli argomenti trattati e saprà analizzare, applicare e integrare e collegare le conoscenze acquisite

Contenuti sintetici

L'insegnamento verterà sulle moderne tecniche utilizzate per la modificazione dei geni e dei genomi che hanno rivoluzionato il mondo scientifico : dalle zinc finger nucleasi e le TALEN fino al più attuale sistema CRISPR-Cas e alle sue più raffinate e ingegnose evoluzioni. Verranno analizzati in dettaglio i principi di funzionamento, i vantaggi e le limitazioni, le applicazioni e le prospettive future.
Saranno approfondite molteplici applicazioni dell'editing genetico rilevanti per le biotecnologie industriali, quali screening genomici funzionali, creazione di animali modello di malattia, miglioramento di specie di interesse industriale, produzione di farmaci biologici. Una attenzione particolare verrà dedicata alle applicazioni in corso di sperimentazione come terapia per diverse patologie.

Programma esteso

- Introduzione all'editing genetico classico: la ricombinazione omologa, gene targeting, knock-in, knock-out. Focus sulle tecnologie applicate all'organismo modello lievito e alle cellule di mammifero.
- Le endonucleasi programmabili sito-specifiche e la rivoluzione del genome editing: principi e meccanismi molecolari di funzionamento; ottenimento di knock-out e knock-in, panoramica sulle tecnologie attualmente in uso.
- Meganucleasi, nucleasi Zinc-finger (ZFN) e nucleasi TALEN: principi e meccanismi molecolari di funzionamento, applicazioni, limitazioni. Analisi di articoli scientifici con esempi concreti di applicazioni. Analisi di esempi concreti di utilizzo da parte di industrie farmaceutiche.
- Le endonucleasi guidate da RNA: il sistema CRISPR-Cas. Descrizione del sistema endogeno in batteri e archea.
- Utilizzo del sistema CRISPR-Cas per l'editing genetico: knock-out, knock-in, gene correction, regolazione genica, sistemi di editing inducibili. Analisi delle proteine Cas piu' utilizzate e loro peculiarità (Cas9 e Cas12). Esempi di diverse applicazioni dal campo della ricerca a quello pre-clinico mediante analisi di articoli scientifici.
- Evoluzione dei sistemi CRISPR-Cas: Base Editors e Prime Editors. Analisi dei meccanismi molecolari di funzionamento, delle migliorie apportate, dei limiti e delle possibili applicazioni (introduzione o correzione di mutazioni puntiformi). Analisi di articoli scientifici e di esempi concreti di applicazioni industriali.
- Sistemi di editing genetico basati sui trasposoni. Trasposoni PiggyBac e SleepingBeauty. Applicazioni e confronto con altri sistemi di editing genetico.
- Screening genomici funzionali basati sulle nuove tecnologie di editing genetico. Applicazioni nel definire le funzioni dei geni e le connessioni genotipo-fenotipo, in particolare nello studio di diverse patologie. Screening di nuovi target e di farmaci. Piattaforme di screening CRISPR-based.
- Sistemi di editing in organismi di interesse industriale: batteri, lieviti, mammiferi. Miglioramento di batteri e lieviti di interesse industriale.
- Editing genetico nella produzione dei farmaci biologici, come gli anticorpi monoclonali.
- Editing genetico nella generazione di animali modello di malattie umane: esempi di animali modello di tumori, malattie metaboliche (diabete), cardiovascolari.
- Editing genetico per il trattamento di malattie umane. Esempi di gene editing in sperimentazione clinica.

Prerequisiti

Conoscenze di base di genetica, di biologia molecolare e di microbiologia industriale.
Propedeucità: nessuna

Modalità didattica

21 lezioni da 2 ore costituite da:

- una parte in modalità **erogativa** (Didattica erogativa, DE) focalizzata sulla presentazione-illustrazione di contenuti e concetti generali che fungono da base per la comprensione degli aspetti applicativi
- una parte in modalità **interattiva** (Didattica interattiva, DI), che prevede interventi didattici integrativi; analisi di alcuni casi esemplificativi (es. articoli scientifici, brevi video) che prevedono brevi interventi effettuati dai corsisti o lavori di gruppo; dimostrazioni aggiuntive e esempi di applicazioni pratiche dei contenuti della parte erogativa (es. interventi di esperti del settore)

Le lezioni si svolgeranno in presenza.

**L'insegnamento verrà tenuto in lingua inglese se risultano iscritti studenti di altre nazionalità (ad esempio studenti Erasmus). **

Materiale didattico

Slides, monografie e articoli scientifici reperibili sulla piattaforma e-learning dell'insegnamento.
Le lezioni vengono videoregistrate.
Il materiale didattico è prevalentemente in inglese.

Periodo di erogazione dell'insegnamento

SECONDO semestre

Modalità di verifica del profitto e valutazione

Verrà svolto un esame ORALE a partire dal termine del corso.
Non sono previste prove in itinere.
L'esame sarà un colloquio riguardante gli argomenti svolti a lezione e valuterà attraverso domande chiuse :
a) le conoscenze di base acquisite su tutto il programma
b) la comprensione di specifiche tecniche sperimentali
c) la conoscenza di esempi di diverse applicazioni pratiche

Orario di ricevimento

su appuntamento, previa richiesta per mail al docente

Sustainable Development Goals