



CURSO DE POSTGRADO O SEMINARIO

AÑO: 2018

1) NOMBRE DEL CURSO/SEMINARIO:

Pequeños ARN: desde sus descubrimientos hasta la clínica.

2) NOMBRE Y APELLIDO DEL RESPONSABLE: Dr. Daniel Compagno

3) DOCENTES QUE COLABORAN EN EL DICTADO DEL CURSO:

En el dictado de la parte teórica: Dr. Asurmendi, Dr. Bruno Bernardino, Dr. Daniel Compagno, Dra. Cybèle García, Dr. Alberto Kornblihtt, Dr. Diego Laderach, Dr. Martín Monte, Dr. Nicolás Pregi, Dra. María Carla Saleh, Dra. Silvina Sonzogni.

El dictado de la parte teórica-práctica: Dr. Daniel Compagno y Dr. Laderach Diego.

4) FECHA DE INICIACIÓN: 06/03/2018

FECHA DE FINALIZACIÓN: 04/05/2018

5) CANTIDAD DE HORAS TOTALES DE DICTADO: 65 hs

a) TEORICAS: 32 hs

b) SEMINARIOS: 25 hs

c) LABORATORIO: -

d) CLASES TEORICAS-PRACTICAS: 8 hs

6) FORMA DE EVALUACIÓN: Seminarios (60%) – Examen final (40%)

Usando su creatividad, los estudiantes deberán realizar una búsqueda on-line y aplicar sus conocimientos para confeccionar una presentación oral sobre un tema a consignar. Esta presentación deberá seguir los lineamientos de los Congresos Científicos Nacionales conteniendo antecedentes, objetivos, abordaje experimental y resultados esperados. Estos trabajos serán defendidos y discutidos en una sesión especial con los otros integrantes del curso.

Por otra parte se tomara un examen final de todos los contenidos de la materia.

7) LUGAR DE DICTADO: Departamento de Química Biológica, FCEN – UBA

8) PUNTAJE QUE OTORGA PARA EL DOCTORADO: 3

9) Nº DE ALUMNOS: **Mínimo: 15**

Máximo: 30

10) ARANCEL PROPUESTO: 500 módulos para los estudiantes Univ. nacionales pero no FCEyN-UBA, y 1000 módulos para los estudiantes en Universidades privadas.

11) PROGRAMA ANALÍTICO Y BIBLIOGRAFÍA DEL CURSO:

El objetivo del presente Curso de Seminarios consiste en familiarizar a los estudiantes con los últimos avances en el conocimiento de los procesos de regulación de la expresión de los genes por pequeños ARN, comúnmente llamados interferencia por ARN (ARNi).

Para el estudio de estas áreas los estudiantes evaluarán en forma crítica los hallazgos científicos publicados en los últimos años. En forma paralela se dictarán clases teóricas las cuales estarán a cargo de los organizadores del Curso y de invitados (nacionales e internacionales) especiales de reconocida trayectoria en el tema objeto de su conferencia.

Se realizará un trabajo práctico en el cual los alumnos aprenderán a evaluar el control natural e inducido de la expresión de un gen.

Se espera que los estudiantes lean y participen en la discusión de todos los seminarios. Cada estudiante debe realizar al menos dos presentaciones orales y conducir las discusiones que se generen como resultado de las mismas.

Interferencia por ARN (ARNi)

Introducción / histórico de la interferencia por ARN y de los *siRNA* (efectores de la ARNi), Mecanismo general de acción de los *siRNA*, Papeles biológicos de ARNi, Moléculas utilizadas para realizar la supresión de la ARNi, controles utilizados, las posibles modificaciones químicas.

microARN

Introducción / histórico de los microARN, Otros pequeños ARN no codificantes, Síntesis y Mecanismo de acción de los microARN, Redirección de los microARN/*siRNA*, los pequeños ARN y el splicing alternativo, los pequeños ARN y su rol en el núcleo.

Los pequeños ARN como herramientas moleculares

Estrategias in vitro e in vivo del silenciamiento de un gen en animales y plantas. Bibliotecas de *siRNA*, vectores y plataformas, Estrategias para la inhibición de los microARN, Estrategias de clonado y análisis del control de la expresión génica resultante.

Los pequeños ARN in vivo hasta la clínica

ARNi en virología y sistema inmune, ARNi in invertebrados, ARNi in plantas, CRISPR in procariontes y su uso en animales, los Mitrons.

Impacto molecular de los microARN en el diagnóstico, Los pequeños ARN en el desarrollo y patologías, RNAi en clínica.

BIBLIOGRAFÍA

"RNAi and related mechanisms and their potential use for therapy."

R. Agami

Curr Opin Chem Biol (2002).6(6): 829-34.

"Control of alternative splicing through siRNA-mediated transcriptional gene silencing."

M. Allo, V. Buggiano, J. P. Fededa, E. Petrillo, I. Schor, M. de la Mata, E. Agirre, M. Plass, E. Eyra, S. A.

Elola, R. Klinck, B. Chabot and A. R. Kornblihtt

Nat Struct Mol Biol (2009).16(7): 717-24.



"Gene silencing: small RNAs control RNA polymerase II elongation."

M. Allo and A. R. Kornblihtt
Curr Biol (2010).20(17): R704-7.

"Tolerance for mutations and chemical modifications in a siRNA,"

M. Amarzguioui, T. Holen, E. Babaie and H. Prydz
Nucl. Acids. Res. (2003).31(2): 589-595.

"Argonaute proteins couple chromatin silencing to alternative splicing."

M. Ameyar-Zazoua, C. Rachez, M. Souidi, P. Robin, L. Fritsch, R. Young, N. Morozova, R. Fenouil, N. Descostes, J. C. Andrau, J. Mathieu, A. Hamiche, S. Ait-Si-Ali, C. Muchardt, E. Batsche and A. Harel-Bellan
Nat Struct Mol Biol (2013).19(10): 998-1004.

"Retroviral delivery of small interfering RNA into primary cells."

G. M. Barton and R. Medzhitov
PNAS (2002).99(23): 14943-14945.

"RNA interference. The short answer."

B. L. Bass
Nature (2001).411(6836): 428-9.

"Stable suppression of tumorigenicity by virus-mediated RNA interference."

T. R. Brummelkamp, R. Bernards and R. Agami
Cancer Cell (2002).2(3): 243-7.

"A System for Stable Expression of Short Interfering RNAs in Mammalian Cells."

T. R. Brummelkamp, R. Bernards and R. Agami
Science (2002).296(5567): 550-3.

"RNA interference: the fragile x syndrome connection."

R. W. Carthew
Curr Biol (2002).12(24): R852-4.

"Targeted electro-delivery of oligonucleotides for RNA interference: siRNA and antimir."

S. Chabot, J. Teissie and M. Golzio
Adv Drug Deliv Rev (2014). PMID: 24819217 (Epub ahead of print).

"Asymmetric shorter-duplex siRNA structures trigger efficient gene silencing with reduced nonspecific effects."

C. I. Chang, J. W. Yoo, S. W. Hong, S. E. Lee, H. S. Kang, X. Sun, H. A. Rogoff, C. Ban, S. Kim, C. J. Li and D. K. Lee
Mol Ther (2009).17(4): 725-32.

"Chemical modification of gene silencing oligonucleotides for drug discovery and development."

X. Chen, N. Dudgeon, L. Shen and J. H. Wang
Drug Discovery Today (2005).10(8): 587-593.

"siRNA function in RNAi: A chemical modification analysis."

Y. L. Chiu and T. M. Rana
Rna (2003).9(9): 1034-1048.

"RNA interference: antiviral defense and genetic tool."

B. R. Cullen
Nat Immunol (2002).3(7): 597-9.

"Structural variations and stabilising modifications of synthetic siRNAs in mammalian cells."

F. Czauderna, M. Fechtner, S. Dames, H. Aygun, A. Klippel, G. J. Pronk, K. Giese and J. Kaufmann
Nucl. Acids. Res. (2003).31(11): 2705-2716.

"Current progress on aptamer-targeted oligonucleotide therapeutics."

J. P. Dassie and P. H. Giangrande
Ther Deliv (2013).4(12): 1527-46.



"RNA interference in vivo: toward synthetic small inhibitory RNA-based therapeutics."

A. de Fougères, M. Manoharan, R. Meyers and H. P. Vornlocher
Methods Enzymol (2005).392: 278-96.

"Interfering with disease: a progress report on siRNA-based therapeutics."

A. de Fougères, H.-P. Vornlocher, J. Maraganore and J. Lieberman
Nat Rev Drug Discov (2007).6(6): 443-453.

"siRNAs can function as miRNAs."

J. G. Doench, C. P. Petersen and P. A. Sharp
Genes Dev (2003).17(4): 438-42.

"The new world of RNAs."

D. B. Dogini, V. D. Pascoal, S. H. Avansini, A. S. Vieira, T. C. Pereira and I. Lopes-Cendes
Genet Mol Biol (2014).37(1 Suppl): 285-93.

"Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells."

S. M. Elbashir, J. Harborth, W. Lendeckel, A. Yalcin, K. Weber and T. Tuschl
Nature (2001).411(6836): 494-8.

"Analysis of gene function in somatic mammalian cells using small interfering RNAs."

S. M. Elbashir, J. Harborth, K. Weber and T. Tuschl
Methods (2002).26(2): 199-213.

"AGO-1, QDE-2, and RDE-1 are related proteins required for post-transcriptional gene silencing in plants, quelling in fungi and RNA interference in animals."

M. Fagard, S. Boutet, J.-B. Morel, C. Bellini and H. Vaucheret
Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000).97: 11650-11654.

"Stable RNA interference rules for silencing."

C. Fellmann and S. W. Lowe
Nat Cell Biol (2014).16(1): 10-8.

"SiRNA-mediated inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor Severely Limits Tumor Resistance to Antiangiogenic Thrombospondin-1 and Slows Tumor Vascularization and Growth."

S. Filleur, A. Courtin, S. Ait-Si-Ali, J. Guglielmi, C. Merle, A. Harel-Bellan, P. Clezardin and F. Cabon
Cancer Res (2003).63(14): 3919-3922.

"Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*."

A. Fire, S. Xu, M. K. Montgomery, S. A. Kostas, S. E. Driver and C. C. Mello
Nature (1998).391(6669): 806-11.

"RNA-mediated interference and reverse transcription control the persistence of RNA viruses in the insect model *Drosophila*."

B. Goic, N. Vodovar, J. A. Mondotte, C. Monot, L. Frangeul, H. Blanc, V. Gausson, J. Vera-Otarola, G. Cristofari and M. C. Saleh
Nat Immunol (2013).14(4): 396-403.

"Sequence, chemical, and structural variation of small interfering RNAs and short hairpin RNAs and the effect on mammalian gene silencing."

J. Harborth, S. M. Elbashir, K. Vandenburgh, H. Manninga, S. A. Scaringe, K. Weber and T. Tuschl
Antisense Nucleic Acid Drug Dev (2003).13(2): 83-105.

"Lack of interferon response in animals to naked siRNAs."

J. D. Heidel, S. Hu, X. F. Liu, T. J. Triche and M. E. Davis
Nat Biotechnol (2004).22(12): 1579-82.

"A MicroRNA in a Multiple-Turnover RNAi Enzyme Complex."

G. Hutvagner and P. D. Zamore
Science (2002).294(5589): 2056-60.



- "Effective RNAi-mediated gene silencing without interruption of the endogenous microRNA pathway."
M. John, R. Constien, A. Akinc, M. Goldberg, Y. A. Moon, M. Spranger, P. Hadwiger, J. Soutschek, H. P. Vornlocher, M. Manoharan, M. Stoffel, R. Langer, D. G. Anderson, J. D. Horton, V. Kotliansky and D. Bumcrot
Nature (2007).**449**(7163): 745-7.
- "Design of noninflammatory synthetic siRNA mediating potent gene silencing in vivo."
A. D. Judge, G. Bola, A. C. Lee and I. MacLachlan
Mol Ther (2006).**13**(3): 494-505.
- "Sequence-dependent stimulation of the mammalian innate immune response by synthetic siRNA."
A. D. Judge, V. Sood, J. R. Shaw, D. Fang, K. McClintock and I. MacLachlan
Nat Biotechnol (2005).**23**(4): 457-62.
- "In vivo activity of nuclease-resistant siRNAs."
J. M. Layzer, A. P. McCaffrey, A. K. Tanner, Z. Huang, M. A. Kay and B. A. Sullenger
Rna (2004).**10**(5): 766-71.
- "Efficient delivery of siRNA for inhibition of gene expression in postnatal mice."
D. L. Lewis, J. E. Hagstrom, A. G. Loomis, J. A. Wolff and H. Herweijer
Nat Genet (2002).**32**(1): 107-8.
- "Modulation of angiogenesis with siRNA inhibitors for novel therapeutics."
P. Y. Lu, F. Y. Xie and M. C. Woodle
Trends Mol Med (2005).**11**(3): 104-13.
- "RNA interference in adult mice."
A. P. McCaffrey, L. Meuse, T. T. Pham, D. S. Conklin, G. J. Hannon and M. A. Kay
Nature (2002).**418**(6893): 38-9.
- "Gene silencing in mammals by small interfering RNAs."
M. T. McManus and P. A. Sharp
Nat Rev Genet (2002).**3**(10): 737-47.
- "Delivery of RNAi therapeutics: work in progress."
A. D. Miller
Expert Rev Med Devices (2013).**10**(6): 781-811.
- "The microRNA miR-181 targets the homeobox protein Hox-A11 during mammalian myoblast differentiation."
I. Naguibneva, M. Ameyar-Zazoua, A. Poleskaya, S. Ait-Si-Ali, R. Groisman, M. Souidi, S. Cuvellier and A. Harel-Bellan
Nat Cell Biol (2006).**8**(3): 278-84.
- "siRNA delivery systems for cancer treatment."
Y. K. Oh and T. G. Park
Adv Drug Deliv Rev (2009).**61**(10): 850-62.
- RNA interference.
P. Paddison and P. Vogt
Current Topics in Microbiology and Immunology. P. Paddison and P. Vogt, Springer Science & Business Media.(2008). **VIII**: 277 pp.
- "RNA silencing suppression by plant pathogens: defence, counter-defence and counter-counter-defence."
N. Pumplin and O. Voinnet
Nat Rev Microbiol (2013).**11**(11): 745-60.
- "A lentivirus-based system to functionally silence genes in primary mammalian cells, stem cells and transgenic mice by RNA interference."
D. A. Rubinson, C. P. Dillon, A. V. Kwiatkowski, C. Sievers, L. Yang, J. Kopinja, D. L. Rooney, M. M. Ihrig, M. T. McManus, F. B. Gertler, M. L. Scott and L. Van Parijs
Nat Genet (2003).**33**(3): 401-6.



"Antiviral immunity in *Drosophila* requires systemic RNA interference spread."
M. C. Saleh, M. Tassetto, R. P. van Rij, B. Goic, V. Gausson, B. Berry, C. Jacquier, C. Antoniewski and R. Andino
Nature (2009).458(7236): 346-50.

"The endocytic pathway mediates cell entry of dsRNA to induce RNAi silencing."
M. C. Saleh, R. P. van Rij, A. Hekele, A. Gillis, E. Foley, P. H. O'Farrell and R. Andino
Nat Cell Biol (2006).8(8): 793-802.

"Genome-scale CRISPR-Cas9 knockout screening in human cells."
O. Shalem, N. E. Sanjana, E. Hartenian, X. Shi, D. A. Scott, T. S. Mikkelsen, D. Heckl, B. L. Ebert, D. E. Root, J. G. Doench and F. Zhang
Science (2014).343(6166): 84-7.

"RNAi and double-strand RNA."
P. A. Sharp
Genes Dev (1999).13(2): 139-41.

"Molecular biology. RNA interference."
P. A. Sharp and P. D. Zamore
Science (2000).287(5462): 2431-3.

"Novel RNA-based strategies for therapeutic gene silencing."
C. R. Sibley, Y. Seow and M. J. Wood
Mol Ther (2010).18(3): 466-76.

"On the Role of RNA Amplification in dsRNA-Triggered Gene Silencing."
T. Sijen, J. Fleenor, F. Simmer, K. L. Thijssen, S. Parrish, L. Timmons, R. H. Plasterk and A. Fire
Cell (2001).107(4): 465-76.

"siRNA Delivery In Vivo."
M. Sioud
Methods Mol Biol (2005).309: 237-50.

"Systemic delivery of synthetic siRNAs."
M. Sioud and D. R. Sorensen
Methods Mol Biol (2004).252: 515-22.

"Toxicity in mice expressing short hairpin RNAs gives new insight into RNAi."
O. Snove, Jr. and J. J. Rossi
Genome Biol (2006).7(8): 231.

"Therapeutic silencing of an endogenous gene by systemic administration of modified siRNAs."
J. Soutschek, A. Akinc, B. Bramlage, K. Charisse, R. Constien, M. Donoghue, S. Elbashir, A. Geick, P. Hadwiger, J. Harborth, M. John, V. Kesavan, G. Lavine, R. K. Pandey, T. Racie, K. G. Rajeev, I. Rohlf, I. Toudjarska, G. Wang, S. Wuschko, D. Bumcrot, V. Koteliensky, S. Limmer, M. Manoharan and H. P. Vornlocher
Nature (2004).432(7014): 173-8.

"RNAi in Mouse Oocytes and Preimplantation Embryos: Effectiveness of Hairpin dsRNA."
P. Svoboda, P. Stein and R. M. Schultz
Biochem Biophys Res Commun (2001).287(5): 1099-104.

"Knockdown stands up."
P. M. Voorhoeve and R. Agami
Trends in Biotechnology (2003).21(1): 2-4.

"Genetic screens in human cells using the CRISPR-Cas9 system."
T. Wang, J. J. Wei, D. M. Sabatini and E. S. Lander
Science (2014).343(6166): 80-4.



"Conditional suppression of cellular genes: lentivirus vector-mediated drug-inducible RNA interference."
M. Wiznerowicz and D. Trono
J Virol (2003).77(16): 8957-8961.

"Therapeutic Gene Silencing in the Nervous System."
M. J. Wood, B. Trulzsch, A. Abdelgany and D. Beeson
Hum Mol Genet (2003).19: 19.

"RNA interference: listening to the sound of silence."
P. D. Zamore
Nat Struct Biol (2001).8(9): 746-50.

"RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals."
P. D. Zamore, T. Tuschl, P. A. Sharp and D. P. Bartel
Cell (2000).101(1): 25-33.

"High-throughput screening of a CRISPR/Cas9 library for functional genomics in human cells."
Y. Zhou, S. Zhu, C. Cai, P. Yuan, C. Li, Y. Huang and W. Wei
Nature (2014).509(7501): 487-91.

"RNAi-mediated gene silencing in non-human primates."
T. S. Zimmermann, A. C. Lee, A. Akinc, B. Bramlage, D. Bumcrot, M. N. Fedoruk, J. Harborth, J. A. Heyes, L. B. Jeffs, M. John, A. D. Judge, K. Lam, K. McClintock, L. V. Nechev, L. R. Palmer, T. Racie, I. Rohl, S. Seiffert, S. Shanmugam, V. Sood, J. Soutschek, I. Toudjarska, A. J. Wheat, E. Yaworski, W. Zedalis, V. Koteliansky, M. Manoharan, H. P. Vornlocher and I. MacLachlan
Nature (2006).441(7089): 111-4.

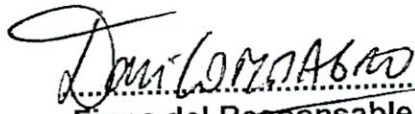
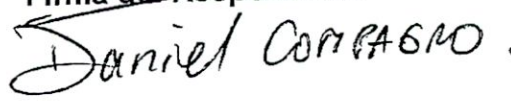
"Overcoming cellular barriers for RNA therapeutics"
Dowdy, SF.
Nat Biotechnol. (2017). 35(3):222-229.

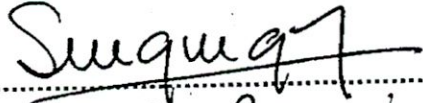
"Nanoengineered strategies for siRNA delivery: from target assessment to cancer therapeutic efficacy".
Mishra DK, Balekar N, Mishra PK.
Drug Deliv Transl Res (2017).7(2):346-358.

"RNA-targeted therapeutics in cancer clinical trials: Current status and future directions".
Barata P, Sood AK, Hong DS.
Cancer Treat Rev. (2016). 50:35-47.

"From the RNA world to the clinic".
Sullenger BA, Nair S.
Science (2016). 352(6292):1417-1420.


Dr. Marcelo Marti
DIRECTOR
Dpto. QUÍMICA BIOLÓGICA
FSE y N- U.B.A.
.....
VºBº Del Departamento


.....
Firma del Responsable



.....
Silvia Rossi
Subcomisión Doctorado



Universidad de Buenos Aires
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales

Referencia Expte. N° 504.200/14

Buenos Aires,

14 AGO 2017

VISTO:

la nota a foja 34 presentada por el Dr. Marcelo Martí, Director del Departamento de Química Biológica, mediante la cual eleva la información del curso de posgrado **PEQUEÑOS ARN: DESDE SUS DESCUBRIMIENTOS HASTA LA CLINICA**, que será dictado desde el 6 de marzo hasta el 4 de mayo de 2018 por el Dr. Daniel Campagno con la colaboración del Dr. Nicolás Prego, el Dr. Sebastián Asurmendi, el Dr. Bruno Bernardino, la Dra. Cybele Garcia, el Dr. Alberto Kornblit, el Dr. Diego Laderach, el Dr. Martín Monte, la Dra. María Carla Saleh y la Dra. Silvina Sonzogni,

CONSIDERANDO:

- lo actuado por la Comisión de Doctorado,
- lo actuado por la Comisión de Posgrado,
- lo actuado por la Comisión de Presupuesto y Administración,
- lo actuado por este cuerpo en Sesión Ordinaria realizada en el día de la fecha,
- en uso de las atribuciones que le confiere el Artículo N° 113° del Estatuto Universitario,

**EL CONSEJO DIRECTIVO DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
RESUELVE:**

Artículo 1°: Autorizar el dictado del curso de posgrado **PEQUEÑOS ARN: DESDE SUS DESCUBRIMIENTOS HASTA LA CLINICA** de 65 hs. de duración.

Artículo 2°: Aprobar el programa del curso de posgrado **PEQUEÑOS ARN: DESDE SUS DESCUBRIMIENTOS HASTA LA CLINICA**, obrante a fojas 36 a 42 del expediente de la referencia.

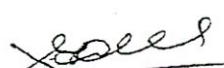
Artículo 3°: Aprobar un puntaje máximo de tres (3) puntos para la Carrera del Doctorado.

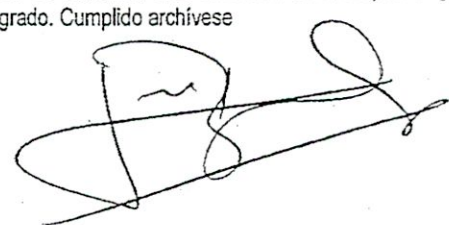
Artículo 4°: Aprobar un arancel de 500 módulos para estudiantes de universidades nacionales y un arancel de 1000 módulos para el resto de los participantes. Disponer que los fondos recaudados ingresen en la cuenta presupuestaria habilitada para tal fin, y sean utilizados de acuerdo a la Resolución 072/03.

Artículo 5°: Comuníquese a la Dirección del Departamento de Química Biológica y a la Biblioteca de la FCEyN (con fotocopia del programa incluida). Comuníquese a la Dirección de Alumnos, a la Dirección de Presupuesto y Contabilidad, a la Dirección de Movimiento de Fondos y a la Secretaría de Posgrado. Cumplido archívese

Resolución CD N°
SP / ga / 01/08/2017

1933


Dr. JORGE OLABE IPARRAGUIRRE
SECRETARIO DE POSGRADO
FCEN - UBA


Dr. LUIS M. BARALDO VICTORICA
VICEDECANO