

U.O.C. GENETICA MEDICA

LINEE DI RICERCA

Mappatura ed identificazione di geni responsabili di malattie genetiche rare utilizzando diversi approcci: a) studio di geni candidati; b) caratterizzazione molecolare di riarrangiamenti cromosomici; c) analisi genomiche mediante sequenziamento massivo di DNA, in particolare analisi dell'Esoma e del Genoma per malattie caratterizzate da vasta eterogeneità genetica e per malattie di difficile inquadramento diagnostico.

Studio dei processi cellulari e delle loro alterazioni in malattie di rilevanza pediatrica, volto alla comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle patologie di interesse e all'individuazione di nuovi bersagli molecolari per lo sviluppo di approcci terapeutici innovativi. Il laboratorio ha un'esperienza pluridecennale nella ricerca di nuove terapie per la correzione del difetto di base in fibrosi cistica.

IDENTIFICAZIONE DI NUOVI GENI-MALATTIA E CORRELAZIONI GENOTIPO-FENOTIPO

1. Screening di mutazione mediante **pannelli multigenici basati sull'approccio NGS** (sequenziamento di nuova generazione) per patologie di ambito neurologico (epilessie, malformazioni cerebrali, difetti del tubo neurale, malattie neuromuscolari) per correlazioni genotipo-fenotipo.
2. Ricerca di nuovi geni, e studio di pazienti altrimenti non diagnosticabili, mediante **Whole Exome Sequencing**
3. Studio dei meccanismi patogenetici mediante imaging avanzato su diversi modelli cellulari, quali neuroni derivati da **cellule staminali pluripotenti indotte** e colture primarie derivate da diversi tessuti (muscolo, epitelio bronchiale, cute).

APPROCCI TERAPEUTICI INNOVATIVI

1. Ricerca di **nuovi bersagli molecolari** per malattie genetiche o di rilevanza pediatrica
2. Screening di **modulatori farmacologici** mediante tecniche high-throughput screening (HTS) su modelli cellulari
3. Sviluppo di nuovi saggi di screening basati su **high-content imaging & analysis**

MALATTIE GENETICHE DI INTERESSE

1. **Fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP)**: Sviluppo di nuovi approcci terapeutici ed implicazioni per altre condizioni legate ad alterazione del "signaling" BMP-dipendente

2. **Sindrome di Poland:** studio della eterogeneità genetica ipotizzata per tale condizione, e delle diverse vie molecolari coinvolte.
3. **Atassia:** ruolo del gene Grm1 nell'atassia oltre che in altri disordini neurologici.
4. **Disordini dello spettro autistico e disabilità intellettiva:** ricerca delle componenti genetiche mediante diversi approcci genomici
5. **Fibrosi cistica**
 - Ricerca di modulatori farmacologici (correttori e potenziatori) della proteina CFTR
 - Definizione di nuovi bersagli molecolari per il recupero della proteina CFTR mutata mediante approcci di genomica funzionale e biologia chimica
 - Sviluppo di nuovi approcci terapeutici basati su piccole molecole trasportatori di anioni per la correzione del difetto nella fibrosi cistica
 - Studio delle proprietà del muco delle vie aeree e dei cambiamenti indotti dalla modulazione dell'attività di CFTR
 - Caratterizzazione del meccanismo molecolare di mutazioni rare associate a fibrosi cistica e determinazione della loro responsività a farmaci modulatori di CFTR.
6. **Sindrome di Down:** Identificazione di modulatori di DYRK1A, un nuovo possibile bersaglio farmacologico, mediante saggi basati su analisi altamente informative in microscopia ad alta risoluzione di singole cellule
7. **Epilessie**
 - Identificazione di geni in sindromi epilettiche monogeniche rare (encefalopatie epilettiche e sindromi malformative con epilessia)
 - Identificazione di fattori di suscettibilità alle forme comuni di epilessia mediante studi di associazione (GWAS) e di sequenziamento esomico (WES)
 - Studi di farmacogenomica
 - Studio dei meccanismi patogenetici nelle epilessie mendeliane
 - Sviluppo di terapie innovative per il recupero funzionale delle aploinsufficienze
8. **Malformazioni del sistema nervoso centrale**
 - Identificazione di fattori genetici associati a Difetti del Tubo Neurale
 - Identificazione di geni responsabili di forme familiari di Malformazioni di Chiari I
 - Studi genetico-molecolari della Sindrome di Moya-Moya
9. **Modulazione farmacologica della netosi dei neutrofili indotta da stimoli fisio-patologici in patologie di rilevanza pediatrica**
10. **Malattie autoinfiammatorie monogeniche:** Identificazione di nuovi approcci terapeutici per malattie autoinfiammatorie monogeniche, basati sul [riposizionamento di farmaci](#), mediante

saggi basati su analisi altamente informative in microscopia ad alta risoluzione di singole cellule.