

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 1) comprensione dei meccanismi molecolari alla base delle patologie di interesse e 2) individuazione di nuovi bersagli farmacologici, al fine di sviluppare approcci terapeutici innovativi. Il laboratorio ha un'esperienza pluridecennale nella ricerca di nuove terapie per la correzione del difetto di base in fibrosi cistica.

APPROCCIO NGS

1. Ricerca & sviluppo di **pannelli genici basati sull'approccio NGS** (sequenziamento di nuova generazione) per patologie di ambito emato-immuno-reumatologico e per lo stroke pediatrico
2. Ricerca di nuovi geni, e studio di pazienti altrimenti non diagnosticabili, mediante **Whole Exome Sequencing**

APPROCCI TERAPEUTICI INNOVATIVI

1. Ricerca di **nuovi bersagli molecolari** e di **modulatori farmacologici**, per malattie genetiche o di rilevanza pediatrica, mediante tecniche di high-throughput screening (HTS) su modelli cellulari
2. Sviluppo di nuovi modelli e saggi basati su **high-content imaging & analysis** per lo studio di **processi biologici fisio-patologici**.

MALATTIE GENETICHE DI INTERESSE

1. **Ipoventilazione centrale congenita (CCHS)**: 1) high throughput screening (HTS) per ricerca farmaci candidati seguita da verifiche funzionali, 2) caratterizzazione del trascrittoma e predizione farmaci capaci di revertire effetto mutazioni e 3) studio delle mutazioni, sia germline che a mosaico, del gene PHOX2B
2. **Malattia di Alexander (AxD)**: studio del meccanismo patogenetico della malattia e test di farmaci potenzialmente benefici, 2) ricerca di fattori genetici capaci di modificare il decorso

della malattia e 3) messa a punto di un modello in Zebrafish per lo studio della malattia di Alexander

3. **Enteropatie:** miopatie viscerali e neuropatie intestinali (CIPO + HSCR). Determinazione delle diverse componenti genetiche responsabili di tali disordini e correlazione genotipo-fenotipo relativamente a due geni causativi miopatie viscerali: ACTG2 e MYH11
4. **Fibrodisplasia ossificante progressiva (FOP):** Sviluppo di nuovi approcci terapeutici ed implicazioni per altre condizioni legate ad alterazione del "signaling" BMP-dipendente
5. **Sindrome di Poland:** studio della eterogeneità genetica ipotizzata per tale condizione, e delle diverse vie molecolari coinvolte.
6. **Atassia:** ruolo del gene Grm1 nell'atassia oltre che in altri disordini neurologici.
7. **Disordini dello spettro autistico e disabilità intellettiva:** ricerca delle componenti genetiche mediante diversi approcci genomici
8. **Sindromi autoinfiammatorie:** Approcci diagnostici mediante 1) sviluppo di pannelli genici, 2) ricerca di nuovi geni e 3) studio dei meccanismi genetici alla base della patogenesi di malattia
9. **Ipopituitarismo congenito con malformazioni della linea mediana e casi di Oloprosencefalia SHH negativi:** analisi dell'esoma in trio familiari per la ricerca di nuovi geni responsabili di questo tipo di patologie.
10. **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
 - Nuovi farmaci per il trattamento di infezioni polmonari e per la riepitelizzazione della mucosa bronchiale. Sviluppo di nanoparticelle polimeriche per la veicolazione a livello polmonare
 - Studio delle proprietà del muco delle vie aeree e dei cambiamenti indotti dalla modulazione dell'attività di CFTR e dalla somministrazione di bicarbonato
11. **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
12. **Modulazione farmacologica della netosi dei neutrofili indotta da stimoli fisio-patologici in patologie di rilevanza pediatrica**