**UOC GENETICA MEDICA**

**Attività di Ricerca**

L’attività di ricerca integra studi clinici e sperimentali ed è mirata a comprendere le complesse relazioni tra fenotipo e genotipo per diverse condizioni genetiche; ad approfondire i meccanismi fisiopatologici innescati dalle mutazioni genetiche principalmente attraverso studi di biologia cellulare; ad esplorare nuovi approcci terapeutici personalizzati, mirati a specifici bersagli molecolari.

Le diverse competenze in campo sperimentale sono integrate in un percorso di studio che origina, e idealmente termina, con la presa in carico del paziente, allo scopo di approfondire le conoscenze di base e utilizzarle per un “counselling” genetico mirato e per l’individuazione di approcci terapeutici individualizzati. Le competenze sviluppate nel corso degli anni sono variegate e coprono l’area della genetica e citogenetica molecolare, la genomica, la biologica molecolare e cellulare, la farmacologia per la scoperta di nuove molecole o il riposizionamento di farmaci già disponibili.

Gli studi sono supportati da finanziamenti da parte istituzioni italiane (Ministeri della Salute e della Ricerca, dalla Fondazione Telethon, La Compagnia di San Paolo, La Fondazione Ricerca Fibrosi Cistica, La Fondazione Epilessia LICE, Famiglia Volpati Trust) ed estere (Comunità Europea, Fondation Jérôme Lejeune, Cystic Fibrosis Foundation); ispirati e sostenuti da straordinarie associazioni di pazienti e famiglie (Associazione Italiana Lafora, Associazione Italiana Fibrodisplasia Ossificante Progressiva (FOP Italia), Associazione Onlus Enea, Associazione Italiana Siringomielia e Arnold Chiari) e privati cittadini.

**IDENTIFICAZIONE DI NUOVI GENI-MALATTIA E CORRELAZIONI GENOTIPO-FENOTIPO**

1. Screening di mutazione mediante **pannelli multigenici basati sull’approccio NGS** per patologie pediatriche in ambito neurologico (epilessie, malformazioni cerebrali, difetti del tubo neurale, malattie neuromuscolari) e correlazioni genotipo-fenotipo.
2. Ricerca di nuovi geni per pazienti affetti da malattie rare non diagnosticate, mediante **sequenziamento dell’Esoma o del Genoma**

**ANALISI DEI MECCANISMI FISIOPATOLOGICI DI MALATTIE GENETICHE MEDIANTE STUDI CELLULARI**

* + - 1. Espressione di mutazioni patogenetiche in **sistemi cellulari eterologhi**.
      2. Generazione di **cellule staminali pluripotenti indotte** **(iPS)** ottenute da fibroblasti cutanei e cellule mononucleate del sangue periferico e generazione di modelli cellulari umani *in vitro*.
      3. Generazione e mantenimento di **colture di cellule primarie** derivate da diversi tessuti (muscolo, epitelio bronchiale, cute)
      4. **Analisi biochimiche e morfo-funzionali** in modelli cellulari mediante tecniche di immunocitochimica e immunofluorescenza.
      5. Analisi delle proprietà cellulari mediante tecniche di **elettrofisiologia sperimentale**

**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**
4. Identificazione di **nuove molecole per il targeting selettivo** di geni coinvolti in malattie genetiche.

**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 delgene 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.

1. **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. Studio della trasmissione sinaptica in neuroni derivati da fibroblasti medicante tecniche di riprogrammazione cellulare.
2. **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

1. **Encefalopatie e Disturbi del Neurosviluppo:** Identificazione e caratterizzazione funzionale di nuovi geni in forme non diagnosticate e Correlazioni genotipo-fenotipo.
2. **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

1. **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.

In allegato le pubblicazioni prodotte nel corso dell’anno 2022 (allegato 4).

**Attività Didattica e di Formazione**

L’Unità Operativa Complessa di Genetica Medica è sede convenzionata con l’Università di Genova per la Scuola di Specializzazione in Genetica Medica e la Scuola di Dottorato in Scienze Pediatriche. Offre pertanto l’opportunità a numerosi laureati in medicina, biotecnologia e biologia di continuare la propria formazione professionale nell’ambito della genetica umana e medica prendendo parte a tutte le attività di ricerca e clinica che vengono svolte nell’Unità.

Ai fini dello svolgimento delle attività curriculari la UOC Genetica Medica accoglie studenti universitari dell’Università di Genova, per tirocini pre- e post-laurea e per l’intero percorso formativo necessario al conseguimento delle Laurea triennali in Biologia, Biotecnologie e Professioni sanitarie per Tecnici di Laboratorio Biomedico, Lauree Magistrali in Biotecnologie, Biologia Molecolare Sanitaria e in Medicina e Chirurgia.

La UOC Genetica Medica organizza corsi accreditati ECM nell’ambito della Genetica umana e medica. In particolare, annualmente propone ed organizza un Corso di Aggiornamento in Genetica Clinica, aperto a diverse figure professionali (Medici, Biologi, Biotecnologi, Tecnici di Laboratorio) sia interne all’Istituto che provenienti da altre strutture. Inoltre, L’Unità organizza con cadenza settimanale incontri aperti a tutto il personale dell’Unità e ai collaboratori interni ed esterni all’Istituto basati sulla presentazione e discussione dei più recenti lavori pubblicati su riviste scientifiche internazionali (Journal Club), dei progetti di ricerca e dei dati che derivano dall’attività sperimentale e clinica svolta nell’Unità stessa (Lab Meeting).