



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Rendiconto 5 per mille ANNO 2020

Contributo percepito € 361.304,38

In data 26.10.2021

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente:

FONDAZIONE IRCCS CA’ GRANDA OSPEDALE MAGGIORE POLICLINICO

Codice fiscale: **04724150968**

Sede legale: **Via Francesco Sforza 28 - 20122 MILANO**

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: protocollo@policlinico.mi.it

Dati del rappresentante legale: **Dott. Ezio Belleri ***

TITOLO DEL PROGETTO: MODELLI DI ANALISI NEXT GENERATION SEQUENCING PER LE MALATTIE RARE

Resp. Scientifico: Prof. Luca Vittorio Carlo Valenti

Data di inizio progetto: 01/07/2022	Data di fine progetto: 31/12/2023
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 50.000,00	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): € 100.000,00

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borse di studio)	€ 50.000,00	€ 25.000,00
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	€ 50.000,00	€ 23.000,00
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)		
Elaborazione dati		

Spese amministrative		
Altro (spese di pubblicazione)		€ 2.000,00
TOTALE	€ 100.000,00	€ 50.000,00

Il Responsabile del Progetto
Prof. Luca Vittorio Carlo Valenti

Luca Valenti

Il Direttore Generale *
Dott. Ezio Belleri

Ezio Belleri

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Direttore Generale*
Dott. Ezio Belleri

Ezio Belleri

* (per conto del Legale Rappresentante Arch. Marco Giachetti - Deliberazione Consiliare n. 21 del 30.4.2019)

Titolo	MODELLI DI ANALISI NEXT GENERATION SEQUENCING PER LE MALATTIE RARE
Background e razionale	<p>Durante gli ultimi anni i progressi nelle metodologie di sequenziamento mediante il cosiddetto Next Generation Sequencing (NGS), l'aumento esponenziale del potere computazionale e i progressi nelle metodiche di analisi hanno permesso di compiere enormi passi in avanti nell'identificazione delle mutazioni genetiche che contribuiscono allo sviluppo di specifici tratti biologici e patologie. Questo è particolarmente rilevante per la diagnosi di Malattie Rare o per valutare la suscettibilità individuale allo sviluppo di manifestazioni severe di condizioni più comuni, dove varianti ereditarie rare con elevato impatto funzionale sulle proteine codificate dai geni corrispondenti o sulla loro espressione, possono giocare un ruolo importante. La diagnosi precoce di una malattia rara, così come l'individuazione di una aumentata suscettibilità allo sviluppo di complicanze severe in patologie comuni, permette di impostare un follow-up personalizzato con interventi preventivi mirati.</p> <p>Presso la Piattaforma Genomica e Bioinformatica della Fondazione IRCCS Ca' Granda, sfruttando la disponibilità di sequenziatori high-throughput di ultima generazione ed il potenziale di calcolo del cluster dedicato, abbiamo messo a punto protocolli di analisi di dati NGS sia a partire da pannelli dedicati a patologie specifiche che da dati di sequenziamento dell'intero esoma (Whole Exome Sequencing: WES).</p> <p>Il nostro gruppo ha recentemente applicato queste tecnologie al campo dell'epatologia per la diagnosi di patologie ereditarie in pazienti adulti con malattie epatiche non spiegate ("criptogenetiche") (Pelusi, Ronzoni et al., Liver Int 2022) e per l'identificazione di nuovi loci e varianti genetiche non comuni responsabili di manifestazioni severe di malattie metaboliche del fegato, una complicazione rara di una condizione comune (Baselli et al. J Hepatol 2022). Per questo studio abbiamo messo a punto una pipeline di analisi per la prioritizzazione di varianti genetiche probabilmente patogenetiche identificate mediante WES e per l'utilizzo di coorti locali e da database pubblici come controlli.</p> <p>Mediante l'espansione delle coorti di soggetti afferenti agli studi condotti presso la Fondazione IRCCS, stiamo incrementando anche la coorte di soggetti di riferimento utile per gli studi clinici e traslazionali condotti in pazienti con malattie rare presso la nostra istituzione, un centro di riferimento a livello nazionale per ampiezza di spettro di condizioni e numero di pazienti seguiti, attivando collaborazioni con i referenti delle diverse aree tematiche di ricerca (ematologia, neurologia, epato-gastroenterologia, pediatria, pneumologia).</p>
Obiettivi	<ol style="list-style-type: none"> 1. Applicare il sequenziamento mediante WES per l'identificazione di varianti genetiche ereditarie rare predisponenti allo sviluppo di malattie del microcircolo epatico (PSVD: porto-sinusoidal vascular disease), una patologia rara del fegato con componente ereditaria ad eziologia ancora sconosciuta. Questo verrà condotto come prova di principio per sfruttare le nuove pipeline di analisi applicate alle patologie rare. Sequenzieremo 50 pazienti con PSVD seguiti presso la Fondazione che verranno paragonati a controlli locali (n=150) e coorti di popolazione da database pubblici. 2. Validazione dell'uptake diagnostico del pannello di sequenziamento targeted per malattie del fegato messo a punto dal nostro gruppo per la diagnosi di malattie epatiche criptogenetiche in pazienti in età adulta e pediatrica. 3. Supporto all'attività dei vari gruppi di ricerca per studi genetici su malattie rare (includendo malattie della coagulazione, epilessie e disturbi dello sviluppo del sistema nervoso centrale e malattie neurodegenerative, patologie polmonari con indicazione a trapianto e patologie immuno-mediate rare, tra cui la sindrome MISC associata a COVID pediatrico) condotti presso la Fondazione. Per il supporto a studi di patologie polmonari ed immuno-mediate, gli approcci di genomica verranno coniugati con studi di trascrittomica su cellule mononucleate periferiche e tessuti polmonari (in stretta collaborazione con la ricercatrice Valentina Vaira).