

CALL FOR PROJECT 2023 FULL GRANT

DIG-ALS, Genome wide investigation of oligogenic inheritance in ALS: searching for digenic disease genes with machine learning in a population-based cohort
Studio della eredità oligogenica nella SLA cercando geni digenici di malattia attraverso metodiche di machine learning

PRINCIPAL INVESTIGATOR	Sandra D'Alfonso Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale
PARTNER	Adriano Chiò , Dipartimento di Neuroscienze 'Rita Levi Montalcini', Università degli studi di Torino Antonia Ratti , IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano
VALORE	230.000 euro
DURATA	36 mesi
BACKGROUND	<p>Sebbene siano stati identificati oltre 40 geni coinvolti nella SLA, per circa l'85% dei casi è ancora impossibile identificare una causa genetica. È stato suggerito che alcuni di questi casi potrebbero essere dovuti alla co-presenza di 2 o più mutazioni genetiche in geni SLA o in geni che non sono ancora stati identificati come geni della SLA: questo meccanismo è chiamato eredità digenica. Questa ipotesi è supportata da studi che hanno osservato fino al 13% di pazienti portatori di 2 mutazioni che causano la malattia in 2 diversi geni noti per essere coinvolti nella SLA. Lo studio DIG-ALS è uno studio multidisciplinare volto a studiare l'intero genoma di un'ampia coorte di pazienti con SLA, con l'obiettivo di approfondire questa ipotesi e di identificare geni coinvolti nella SLA con eredità digenica. I ricercatori hanno già a disposizione i dati di sequenziamento dell'intero genoma su 4090 pazienti con SLA e su 770 controlli. L'analisi di questi dati permetterà di identificare tutte le varianti nel genoma di questi soggetti. Saranno utilizzati diversi strumenti bioinformatici e di intelligenza artificiale per identificare varianti patogene del DNA e coppie di geni candidati per essere coinvolti nella SLA con eredità digenica. I risultati ottenuti saranno confermati in un secondo gruppo indipendente di pazienti (data base di Project Mine) e, per selezionate coppie di geni candidati più promettenti, saranno effettuati studi funzionali utilizzando approcci innovativi anche con modelli di motoneuroni umani ottenuti da cellule iPSC e volti a confermare l'effetto patogenico congiunto delle due varianti.</p> <p>Questo studio aumenterà la conoscenza delle cause genetiche della SLA e potenzialmente potrà identificare nuovi meccanismi patogenici nella malattia. Di conseguenza, potrebbe essere una base per lo sviluppo di nuove terapie.</p>
OBIETTIVI	<ul style="list-style-type: none">• indagare sistematicamente il ruolo dell'ereditarietà digenica/oligogenica nella SLA utilizzando diversi strumenti di machine learning in un'ampia coorte di dati di sequenziamento del genoma intero (WGS)• confermare con studi funzionali in vitro il ruolo patogenico delle coppie di geni candidati più interessanti