

## CALL FOR PROJECT 2020 FULL GRANT

**AZYGOS 2.0 – Identificazione di nuove mutazioni autosomiche recessive associate alla SLA tramite “mappatura di autozigosi” in individui consanguinei**  
**(Autozygosity mapping followed by next generation sequencing in unrelated consanguineous individuals to identify novel ALS-associated genes)**

<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR</b>	<b>Nicola Ticozzi</b> Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano; Università degli Studi di Milano
<b>PARTNER</b>	<b>Andrea Calvo</b> Università degli Studi di Torino; AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
<b>VALORE</b>	<b>236.800 euro</b>
<b>DURATA</b>	36 mesi
<b>AMBITO DI RICERCA</b>	Ricerca Clinica Osservazionale
<b>DESCRIZIONE</b>	Le cause della SLA sono in gran parte sconosciute, ma è generalmente riconosciuto che i fattori genetici svolgono un ruolo importante nell'eziopatogenesi della malattia. Sono state attualmente identificate mutazioni patogenetiche in oltre 30 diversi geni, spiegando collettivamente circa il 65% dei casi familiari e il 10% di quelli sporadici. Tra questi geni la maggior parte ha un'ereditarietà autosomica dominante, mentre la trasmissione di mutazioni recessive (cioè che determinano la comparsa della SLA solo quando un soggetto le eredita identiche da entrambi i genitori) sembra essere piuttosto rara. Questo potrebbe essere però dovuto al fatto che i casi recessivi spesso sfuggono al riconoscimento e vengono scambiati per casi sporadici nel contesto clinico. Come tali, i casi recessivi non riconosciuti potrebbero spiegare una frazione significativa dei pazienti con SLA che non mostra ereditarietà. Un approccio consolidato per identificare nuovi geni recessivi in disturbi complessi come la SLA è rappresentato dalla mappatura dell'autozigosi nelle famiglie consanguinee che permette l'identificazione delle regioni del genoma identiche all'interno della stessa famiglia
<b>OBIETTIVI</b>	Il progetto mira a identificare nuove mutazioni autosomiche recessive, selezionando un gruppo di pazienti con SLA i cui genitori siano cugini di primo o di secondo grado. Tramite una metodica chiamata “mappatura di autozigosi” saranno identificati in questi pazienti le regioni del genoma ereditate in modo identico da entrambi i genitori (chiamate ROH); successivamente sarà sequenziato l'intero genoma di questi pazienti per individuare nuove mutazioni all'interno delle regioni ROH. In ultimo si cercherà di riprodurre i risultati ottenuti in un altro gruppo indipendente di pazienti con SLA e saranno eseguiti degli esperimenti funzionali per capire in che modo le mutazioni identificate dal progetto contribuiscono a causare la morte dei motoneuroni.