



Vincenzo Silani



Call for Project 2009

EXOMEFALS

IDENTIFICAZIONE DI GENI CANDIDATI COME PATOLOGICI NELLA SLA FAMILIARE UTILIZZANDO UN APPROCCIO DI “TARGETED EXON CAPTURE” E UNA METODICA DI RISEQUENZIAMENTO

PRINCIPAL INVESTIGATOR

Vincenzo Silani

Dipartimento di Neurologia e Laboratorio di Neuroscienze, Centro “Dino Ferrari”,
Università degli Studi di Milano, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano

PARTENARIATO

Partner 1 - Cinzia Gellera, Fondazione IRCCS Istituto Neurologico “Carlo Besta”, Milano

Partner 2 - John Landers, University of Massachusetts Medical School, Worcester, USA

VALORE DEL PROGETTO

495.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca traslazionale - Full Grant

DURATA

Dal 20/07/2010 al 19/07/2012 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

I geni responsabili dell'insorgenza della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) sono attualmente noti in meno di un terzo dei casi familiari. Il progetto si è proposto di identificare nuovi geni associati alle forme familiari, utilizzando una tecnica chiamata "exome capture", che permette di analizzare ampie coorti di popolazione per varianti genetiche rare, con un costo complessivo limitato. Questa metodica ha consentito ai ricercatori di concentrarsi solo sulle parti codificanti del genoma che, nonostante costituiscano l'1% del DNA umano, ospitano ben l'85% delle mutazioni causali delle malattie genetiche. In seguito all'identificazione delle varianti genetiche presenti nei campioni selezionati è stato creato un database con il quale è stato possibile organizzare e studiare i risultati ottenuti.

IMPATTO SULLA MALATTIA

La strategia proposta ambiva a massimizzare la possibilità di trovare le mutazioni genetiche SLA-specifiche, utilizzando un numero limitato di campioni da pazienti e con il minor impiego di tempo possibile. Il gruppo di lavoro ha identificato due mutazioni di uno stesso gene: PFN1, o profilina-1. Le mutazioni di PFN1 presentano una propensione all'aggregazione analoga a quella di altre proteine associate alla SLA e producono molte differenze funzionali rispetto alla proteina non mutata. I risultati indicano che le mutazioni del gene di PFN1 rappresentano l'1-2% dei casi di FALS e che la proteina mutata altera la struttura del citoscheletro, interagendo con l'actina, e contribuisce in modo determinante alla patogenesi della SLA. Inoltre è stato creato un database online - ALS Variant Server (<http://als.umassmed.edu/>) - che raccoglie le varianti genetiche identificate durante lo svolgimento del progetto con exome sequencing nei casi di SLA. Tale database permette agli utilizzatori di ricercare le varianti identificate nei casi SLA all'interno di un determinato gene o di una regione del genoma.

ADOZIONE

Contributo donazioni 5 x Mille - Anno finanziario 2009 - 95.673 euro

PUBBLICAZIONI

- 1 - The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS+/-FTD in Europe and has a single founder. Smith BN, Newhouse S, Shatunov A, Vance C, Topp S, Johnson L, Miller J, Lee Y, Troakes C, Scott KM, Jones A, Gray I, Wright J, Hortobágyi T, Al-Sarraj S, Rogelj B, Powell J, Lupton M, Lovestone S, Sapp PC, Weber M, Nestor PJ, Schelhaas HJ, Asbroek AA, Silani V, Gellera C, Taroni F, Ticozzi N, Van den Berg L, Veldink J, Van Damme P, Robberecht W, Shaw PJ, Kirby J, Pall H, Morrison KE, Morris A, de Bellerocche J, Vianney de Jong JM, Baas F, Andersen PM, Landers J, Brown RH Jr, Weale ME, Al-Chalabi A, Shaw CE. *Eur J Hum Genet.* 2013 Jan;21(1):102-8. IF: 4,400
- 2 - Oligoclonal bands in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with disease-associated mutations. Ticozzi N, Tiloca C, Mencacci NE, Morelli C, Doretti A, Rusconi D, Colombrita C, Sangalli D, Verde F, Finelli P, Messina S, Ratti A, Silani V. *J Neurol.* 2013 Jan;260(1):85-92. IF: 3,473
- 3 - Ubiquilin 2 mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Gellera C, Tiloca C, Del Bo R, Corrado L, Pensato V, Agostini J, Cereda C, Ratti A, Castellotti B, Corti S, Bagarotti A, Cagnin A, Dilani P, Gabelli C, Ribaldi G, Mazzini L, Sorarù G, D'Alfonso S, Taroni F, Comi GP, Ticozzi N, Silani V. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Feb;84(2):183-7. IF:4,764
- 4 - Mutational analysis of VCP gene in familial amyotrophic lateral sclerosis Tiloca C, Ratti A, Pensato V, Castucci A, Sorarù G, Del Bo R, Corrado L, Cereda C, D'Ascenzo C, Comi GP, Mazzini L, Castellotti B, Ticozzi N, Gellera C, Silani V, SLAGEN Consortium, *Neurobiol Aging.* 2012 Mar;33(3):630.e1-2. IF: 6,189
- 5 - Screening of the PFN1 gene in sporadic amyotrophic lateral sclerosis and in frontotemporal dementia. Tiloca C, Ticozzi N, Pensato V, Corrado L, Del Bo R, Bertolin C, Fenoglio C, Gagliardi S, Calini D, Lauria G, Castellotti B, Bagarotti A, Corti S, Galimberti D, Cagnin A, Gabelli C, Ranieri M, Ceroni M, Siciliano G, Mazzini L, Cereda C, Scarpini E, Sorarù G, Comi GP, D'Alfonso S, Gellera C, Ratti A, Landers JE, Silani V; SLAGEN Consortium. *Neurobiol Aging.* 2013 May;34(5):1517. IF: 6,189
- 6 - Mutations in the profilin 1 gene cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Wu CH, et al., Landers JE. *Nature.* 2012 Aug 23;488(7412):499-503. IF: 36,280
- 7 - ATAXIN2 CAG-repeat length in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis: risk factor or variant phenotype? Implication for genetic testing and counseling. Gellera C, Ticozzi N, Pensato V, Nanetti L, Castucci A,

Castellotti B, Lauria G, Taroni F, Silani V, Mariotti C. *Neurobiol Aging*. 2012 Aug;33(8):1847.e15-21. IF: 6,189

8 - C9ORF72 repeat expansion in a large Italian ALS cohort: evidence of a founder effect. Ratti A, Corrado L, Castellotti B, Del Bo R, Fogh I, Cereda C, Tiloca C, D'Ascenzo C, Bagarotti A, Pensato V, Ranieri M, Gagliardi S, Calini D, Mazzini L, Taroni F, Corti S, Ceroni M, Oggioni GD, Lin K, Powell JF, Sorarù G, Ticozzi N, Comi GP, D'Alfonso S, Gellera C, Silani V; SLAGEN Consortium. *Neurobiol Aging*. 2012 Oct;33(10):2528.e7-14. IF: 6,18

9 - Genetics of familial Amyotrophic lateral sclerosis. Ticozzi N, Tiloca C, Morelli C, Colombrita C, Poletti B, Doretto A, Maderna L, Messina S, Ratti A, Silani V. *Arch Ital Biol*. 2011 Mar;149(1):65-82. Review. IF: 1,295.

10 - Mutational analysis reveals the FUS homolog TAF15 as a candidate gene for familial amyotrophic lateral sclerosis. Ticozzi N, Vance C, Leclerc AL, Keagle P, Glass JD, McKenna-Yasek D, Sapp PC, Silani V, Bosco DA, Shaw CE, Brown RH Jr, Landers JE. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2011 Apr;156B(3):285-90. IF: 3,705

11 - Angiogenin variants in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. van Es MA, Schelhaas HJ, van Vught PW, Ticozzi N, Andersen PM, Groen EJ, Schulte C, Blauw HM, Koppers M, Diekstra FP, Fumoto K, LeClerc AL, Keagle P, Bloem BR, Scheffer H, van Nuenen BF, van Blitterswijk M, van Rheenen W, Wills AM, Lowe PP, Hu GF, Yu W, Kishikawa H, Wu D, Folkert RD, Mariani C, Goldwurm S, Pezzoli G, Van Damme P, Lemmens R, Dahlberg C, Birve A, Fernández-Santiago R, Waibel S, Klein C, Weber M, van der Kooi AJ, de Visser M, Verbaan D, van Hilten JJ, Heutink P, Hennekam EA, Cuppen E, Berg D, Brown RH Jr, Silani V, Gasser T, Ludolph AC, Robberecht W, Ophoff RA, Veldink JH, Pasterkamp RJ, de Bakker PI, Landers JE, van de Warrenburg BP, van den Berg LH. *Ann Neurol*. 2011 Dec; 70(6):964-73. Review. IF: 11,089

12 - Novel optineurin mutations in patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Del Bo R, Tiloca C, Pensato V, Corrado L, Ratti A, Ticozzi N, Corti S, Castellotti B, Mazzini L, Sorarù G, Cereda C, D'Alfonso S, Gellera C, Comi GP, Silani V, SLAGEN Consortium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Nov;82(11):1239-43. IF: 4,764

13 - The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010. Silni V, Messina S, Poletti B, Morelli C, Doretto A, Ticozzi N, Maderna L. *Arch Ital Biol*. 2011 Mar;149(1):5-27. Review. IF: 1,295

14 - Co-occurrence of amyotrophic lateral sclerosis and Charcot-Marie-Tooth disease type 2A in a patient with a novel mutation in the mitofusin-2 gene. Marchesi C, Ciano C, Salsano E, Naneti L, Milani M, Gellera C, Taroni F, Fabrizi GM, Uncini A, Pareyson D. *Neuromuscul Disord*. 2010 Feb;21(2):129-31. IF: 2,797

15 - A novel SOD1 mutation in a young amyotrophic lateral sclerosis patient with a very slowly progressive clinical course. Georgouloupoulou E, Gellera C, Bragato C, Sola P, Chiari A, Bernabei C, Mandrioli J. *Muscle Nerve*. 2010 Oct;42(4):596-7. IF: 2,302