



Vincenzo Silani

Call for Projects 2012

NOVALS

IDENTIFICAZIONE DELLE MUTAZIONI DE NOVO NELLA SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA ATTRAVERSO UN APPROCCIO DI "EXOME SEQUENCING" BASATO SUI TRIO

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 - John Landers, University of Massachusetts Medical School, US

Partner 2 - Cinzia Gellera, Fondazione IRCCS - Istituto Neurologico "Carlo Besta", Milano

VALORE DEL PROGETTO

250.000 euro

AMBITO DI RICERCA

Ricerca di base - Full Grant

DURATA

Dal 01/02/2013 al 31/01/2015 - 24 mesi

OBIETTIVI DEL PROGETTO

La Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA) è nel 5-10% dei casi una malattia con caratteristiche ereditarie (SLA familiare - FALS), ma nel restante 90-95% dei pazienti, detti sporadici (SALS), spesso la componente genetica è comunque un fattore rilevante. Il progetto di ricerca di base si propone di sequenziare gli esomi di 40 pazienti SLA sporadici e dei loro parenti non affetti, allo scopo di identificare mutazioni de novo (DNM) e stabilire se queste mutazioni possano rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia. Le DNM avvengono con frequenza molto bassa e dunque la loro validazione è resa possibile solo in coorti più grandi, quale quella presa in esame in questo studio. Lo studio dei trio (SALS e parenti non affetti) permette l'identificazione delle linee germinali delle DNM, che rappresentano la maggior parte di tutti gli eventi de novo. Infatti, data la bassa incidenza della SLA nella popolazione, uno studio basato sui gemelli rischierebbe di essere sottodimensionato.

Il gruppo di ricerca, dopo aver validato le DNM identificate, sequenzierà i geni contenenti DNM in una ulteriore coorte di pazienti SLA con esordio precoce, allo scopo di stabilirne il ruolo nella patogenesi della SLA.

I dati ottenuti andranno ad ampliare il database online - ALS Variant Server (<http://als.umassmed.edu/>) - che raccoglie le varianti genetiche identificate durante lo svolgimento del progetto EXOMEFALS (coordinato dal Prof. Silani), 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.

IMPATTO SULLA MALATTIA

Lo scopo finale del progetto è quello di identificare nuovi geni di suscettibilità alla SLA. Questo permetterà lo sviluppo di test diagnostici per l'identificazione delle mutazioni dei nuovi geni identificati, che potranno anche essere brevettati e commercializzati.

ADOZIONE

Contributo donazioni 5xMille - Anno finanziario 2010 - 134.077 euro

PUBBLICAZIONI

1 - Analysis of hnRNPA1, A2/B1, and A3 genes in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Calini D, Corrado L, Del Bo R, Gagliardi S, Pensato V, Verde F, Corti S, Mazzini L, Milani P, Castellotti B, Bertolin C, Sorarù G, Cereda C, Comi GP, D'Alfonso S, Gellera C, Ticozzi N, Landers JE, Ratti A, Silani V; SLAGEN Consortium. *Neurobiol Aging*. 2013 Nov;34(11):2695. IF: 6,166

2 - C9orf72 repeat expansions are restricted to the ALS-FTD spectrum. Ticozzi N, Tiloca C, Calini D, Gagliardi S, Altieri A, Colombrita C, Cereda C, Ratti A, Pezzoli G, Borroni B, Goldwurm S, Padovani A, Silani V. *Neurobiol Aging*. 2014 Apr;35(4):936. Epub 2013 Oct 2. IF: 6,166