



MENDELIAN GENETICS 2.0: DISSECTING THE CLINICAL AND GENETIC HETEROGENEITY OF CILIOPATHIES AS A MODEL TO UNRAVEL THE COMPLEXITY OF "SIMPLE" RECESSIVE DISORDERS

Progetto di ricerca finalizzata - RF-2019-12369368

Responsabile della ricerca: ENZA MARIA VALENTE

Molti pazienti affetti da malattie geneticamente eterogenee non ricevono a tutt'oggi una diagnosi di certezza, e questo compromette la possibilità di essere inseriti in percorsi clinici e di consulenza specifici. Una quota di questi casi non diagnosticati è probabilmente dovuta alla presenza di varianti criptiche, introniche o strutturali, o da varianti ipomorfe che, sulla base degli attuali criteri, vengono classificate come "varianti di significato sconosciuto" (VUS). Il presente studio si propone di affrontare questo problema nelle ciliopatie umane, un gruppo di patologie recessive clinicamente e geneticamente eterogenee, caratterizzate da grande complessità e scarsa resa diagnostica. Ci concentreremo su quei pazienti che non hanno una diagnosi genetica di certezza, ma che sono già stati trovati portatori di una o più varianti nei geni noti responsabili di ciliopatie. Saranno condotti esperimenti di sequenziamento dell'intero gene, studi sull'RNA, ed esperimenti in vitro e in vivo (zebrafish). I risultati del presente studio miglioreranno significativamente il tasso diagnostico delle ciliopatie e delle correlazioni genotipo-fenotipo, aprendo la strada ad approcci simili anche per altre patologie mendeliane complesse.

Obiettivi

Il progetto si propone di utilizzare semplici esperimenti di genetica molecolare e funzionale per valutare l'impatto di varianti potenzialmente rilevanti (potentially relevant variants - PRVs) selezionate sull'espressione/splicing genico e sulla biologia del cilio primario, e di convalidare i risultati più rilevanti in vivo utilizzando modelli zebrafish. In caso di successo, questa strategia potrà essere traslata anche per migliorare il tasso diagnostico in altre patologie mendeliane "complesse".