

## AREA STRATEGICA: GENETICA

(Settore ERC: LS2)

### a. Finalità e Obiettivi

L'area strategica genetica (Settore ERC: LS2) ha un ruolo centrale nella ricerca biomedica moderna. I recenti progressi nella caratterizzazione della variabilità genetica e della sua espressione (mediante il sequenziamento dell'intero genoma e trascrittoma in migliaia di individui) forniscono strumenti nuovi ed incisivi per lo studio di malattie con una base genetica. Attraverso tali informazioni diventa più semplice la diagnosi e, attraverso campagne di screening, la prevenzione di malattie monogeniche, anche rarissime. Grazie a studi di associazione sull'intero genoma, è inoltre possibile ottenere importanti informazioni sulle cause e sui meccanismi alla base di malattie multifattoriali. In quest'ambito ricoprono un ruolo rilevante le nuove tecnologie che permettono lo studio dinamico delle funzioni cellulari in vivo, l'analisi su larga scala del patrimonio genetico e delle sue variazioni individuali, la generazione e caratterizzazione fenotipica di modelli murini di malattie umane, i progressi della bioinformatica ed in particolare lo sviluppo di modelli matematici per lo studio dei "big data" e di situazioni patologiche complesse. Studiando in opportuni sistemi sperimentali le vie biologiche dei geni predisponenti, si possono classificare alcuni bersagli farmacologici, generare saggi per testare composti potenzialmente terapeutici e identificare le strategie più idonee per la loro modulazione terapeutica ("rational drug design"). Partendo dai risultati delle analisi genetiche, le metodiche della chimica computazionale, della modellistica molecolare e della chimica farmaceutica saranno più efficientemente utilizzate per identificare i composti chimici più promettenti e sarà possibile arrivare allo sviluppo della cosiddetta "medicina personalizzata".

I recenti progressi nella caratterizzazione della variabilità genetica e la creazione di consorzi internazionali, che vedono coinvolti i principali gruppi impegnati sulle specifiche tematiche, da un lato consentono l'esecuzione di studi con elevato potere statistico, dall'altro assottigliano sempre più lo spazio per iniziative innovative e incisive da parte di singoli gruppi di ricerca. Avere a disposizione le sequenze complete del genoma di numerosi organismi viventi fornisce inoltre informazioni preziosissime sull'evoluzione della vita sul nostro pianeta. Le differenze e le affinità fra gli esseri viventi possono essere viste in termini di percentuali di condivisione nella sequenza del DNA, indicative dei tempi di separazione fra specie e, all'interno della nostra specie, tra popolazioni di individui. È anche possibile stabilire con sempre maggiore precisione quali sequenze del DNA siano diventate frequenti in determinate popolazioni, come risultato del caso o della selezione naturale. L'insieme di queste informazioni consentirà di chiarire a un livello di risoluzione senza precedenti la storia evolutiva della nostra specie e le funzioni di una grande parte del genoma.

Quest'area strategica è tesa anche allo sviluppo/mantenimento di infrastrutture, strumentali e computazionali dedicate, all'acquisizione di casistiche sempre più numerose e sempre meglio caratterizzate da un punto di vista fenotipico. Nel prossimo triennio le ricerche si focalizzeranno sul raggiungimento dei seguenti obiettivi: a) caratterizzazione ad altissima risoluzione e a bassi costi e della variabilità genetica in centinaia di migliaia di individui fenotipizzati per tratti biomedici di interesse, b) applicazione di procedure di sequenziamento trascrittomico in popolazioni cellulari e tessutali pure (incluse quelle generate a partire da iPSCs), c) studi integrati di proteomica, trascrittomica, genomica e metabolomica, d) studi delle interazioni gene-ambiente, e) studi di associazione sull'intero genoma applicati alla componente cellulare e umorale del sistema immune.

Nel campo della genetica, gli studi condotti in Sardegna (grazie alle caratteristiche della popolazione e alla creazione di un'estesa infrastruttura per questo tipo di analisi) hanno consentito una serie di risultati di grande rilievo su tematiche che vanno dalla genetica di popolazione, alla genetica applicata allo studio dell'immunologia, ematologia, sistema cardiovascolare e altri aspetti di interesse biomedico. Tali studi sono all'avanguardia nel mondo e rappresentano uno dei punti di forza della ricerca del DSB. L'investimento in termini di personale e risorse in quest'ambito appare una priorità strategica del Dipartimento.

#### **b. Contenuto Tecnico Scientifico**

Visto il carattere fondamentale e pervasivo della ricerca genetica, molti gruppi all'interno di diversi Istituti del DSB si occupano di problematiche inerenti quest'Area Strategica. Le principali attività riguarderanno: a) la caratterizzazione a diversi livelli di risoluzione della variabilità genetica fino al sequenziamento dell'intero genoma in migliaia di individui, b) metodi di informatica e analisi statistica su dati ad alto flusso, c) dissezione della patogenesi delle malattie attraverso la ricerca di associazioni genetiche con fenotipi di interesse, d) applicazione e ulteriori sviluppi delle tecnologie omiche (sequenziamento massivo di acidi nucleici, spettrometria di massa, etc.), e) follow up delle associazioni genetiche con esperimenti funzionali mirati, f) studio della selezione naturale attraverso approcci statistici dedicati, g) studi di genetica di popolazione, h) studio del DNA antico, i) studi di espressione fino al sequenziamento dell'intero trascrittoma in migliaia di individui, m) studi di epigenetica fino al methylation sequencing in migliaia di individui, n) studi delle interazioni gene-ambiente, o) generazione, archiviazione e distribuzione di ceppi murini, modelli di malattie umane, p) sviluppo di algoritmi innovativi per l'analisi genomica e trascrittomica e più in generale delle tecniche bioinformatiche, q) sviluppo di metodi e tecnologie a supporto della diagnostica clinica e delle strategie terapeutiche innovative, studi di farmacogenetica, r) generazione di topi knockin umanizzati per varianti genetiche predisponenti a malattie umane e loro utilizzo nella ricerca farmacologica, s) generazione di saggi in vitro, ex vivo e in vivo per testare composti con potenziale effetto terapeutico basati sull'identificazione di endofenotipi di malattia; t) "System Biology".

Anche in quest'area sono previste: a) attività di formazione in collaborazione con le strutture universitarie, b) attività di internazionalizzazione, c) integrazione di attività e collaborazioni con il sistema sanitario nazionale, d) partecipazione e collaborazioni con consorzi internazionali per meta-analisi e validazione replica di evidenze ottenute in singole popolazioni, e) attività brevettuale.