



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di assegnazione risorse 5 per mille ANNO 2016 Contributo percepito € 58.678,38

Enti della Ricerca Sanitaria

ENTE*: IRCCS ASSOCIAZIONE OASI MARIA SS. ONLUS - TROINA

Num. Prog.	Titolo del progetto	Fondi 5 per mille assegnati al progetto	Costo complessivo del progetto	Data indicativa di inizio progetto	Durata prevista
1	LINEA DI RICERCA CORRENTE N. 5 "CORRELAZIONI GENOTIPO-FENOTIPO NELLE MALATTIE GENETICHE E/O RARE"	58.678,38	566.249,67	2018	36 mesi

Data 26/03/2019

Il Legale Rappresentante
Sac. Silvestro Rotondo

Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

*Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca Scientifica e Tecnologica

Rendiconto di spesa Fondi 5 per mille ANNO 2016
Enti della Ricerca Sanitaria

ENTE¹: IRCCS ASSOCIAZIONE OASI MARIA SS. ONLUS - TROINA

Titolo del progetto: cofinanziamento LINEA DI RICERCA N.3
“CORRELAZIONI GENOTIPO-FENOTIPO NELLE MALATTIE GENETICHE E/O RARE”

Data di inizio progetto: 01/01/2018	Data di fine progetto: 31/12/2018
Fondi 5 per mille assegnati al progetto: € 58.678,38	Costo complessivo del progetto (se co-finanziato): 566.249,67

VOCI DI SPESA	COSTO COMPLESSIVO	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	451.652,80	19.088,59
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing-noleggio attrezzatura)		
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	84.336,19	39.589,79
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	30.260,68	

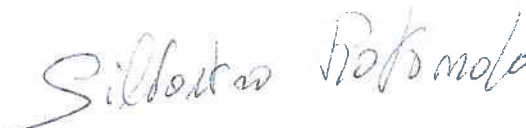
¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

Elaborazione dati		
Spese amministrative (spese di pubblicazioni)		
Altro (indicare quali) 10% (energia, riscaldamento, telefoniche smaltimento rifiuti)		
TOTALE	566.249,67	58.678,38

Data, 26/03/2019

Il Legale Rappresentante

Sac. Silvestro Rotondo



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca scientifica e Tecnologica

Fondi 5 per mille ANNO 2016 - Enti della Ricerca Sanitaria
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

ENTE¹: IRCCS ASSOCIAZIONE OASI MARIA SS.

Titolo del progetto: “CORRELAZIONI GENOTIPO-FENOTIPO NELLE MALATTIE GENETICHE E/O RARE”

Abstract dei risultati ottenuti:

01: Studi di espressione su geni che accomunano due trisomie: sindrome di Down e sindrome di Klinefelter. Responsabile Scientifico Dr. Michele Salemi.

Partendo da studi di trascrittoma con metodica NGS su soggetti con sindrome di Klinefelter si è evidenziata: a) una maggiore espressione dell'IncRNA GAS5 nei soggetti Klinefelter rispetto ai relativi controlli, b) una sotto-espressione dei MIR3648 e MIR3687 nei soggetti Klinefelter rispetto ai relativi controlli. Dopo validazione tramite qRT-PCR i dati sono stati pubblicati nel lavoro in calce a questa relazione. Nello stesso anno è stata studiata l'espressione dell' IncRNA GAS5 su una casistica di soggetti con sindrome di Down, ed i dati sono in fase di elaborazione.

02: Studio di espressione dei miRNA in soggetti con sindrome di Down. Responsabile Scientifico Dr. Michele Salemi.

Nel 2018 sono stati pubblicati i dati relativi a uno studio di espressione del miR-132 su 23 campioni di soggetti con sindrome di Down e 23 controlli. I risultati hanno evidenziato una maggiore espressione di miR-132 nei soggetti con sindrome di Down. Lo studio è stato eseguito tramite qRT-PCR.

03: Studio dell'espressione genica del gene *DYRK1A* in una popolazione di soggetti con Sindrome di Down. Responsabile Scientifico Dr.ssa Maria Concetta Giambirtono.

I risultati preliminari ottenuti tramite qRT-PCR risultano essere i seguenti: su 34 campioni analizzati, il gene *DYRK1A* risulta essere sovra espresso in 22 soggetti con Sindrome di Down rispetto ai relativi controlli accoppiati per sesso e per età.

04: Studio funzionale di mutazioni del gene *CACNA1G*: possibile implicazione patogenetica in pazienti con SCA 42. Responsabile Scientifico Dr. Corrado Romano.

Nel corso del 2018 si è proceduto alla produzione del plasmide che esprime il gene *CACNA1G* Wild Type (WT) e mutato alla posizione R1190P (38671G>C). Si è altresì proceduto alla amplificazione dei suddetti plasmidi, per procedere nel 2019 alla trasfezione e alla successiva elettrofisiologia.

05: Analisi whole exome sequencing in pazienti affetti da disordini del neurosviluppo e caratterizzati da alti livelli di omozigotà. Responsabile Scientifico Prof. Marco Fichera.

Nel corso del 2018, sono stati caratterizzati tramite CGH-SNP array, 104 pazienti con disturbi del neurosviluppo e ROH > 4 Mb. Nel Database delle varianti genomiche

¹ Istituzione beneficiaria del contributo del 5 per mille.

dell'IRCCS Oasi Maria Santissima è stata implementata la possibilità d'includere le regioni ROH, consentendo quindi l'inserimento dei risultati genomici di questi pazienti. Tra questi ultimi, secondo i criteri previsti, sono stati selezionati 10 casi indice e le loro rispettive famiglie per effettuare l'analisi WES, la cui lettura è ancora in corso. Al contempo è stato portato a termine lo studio di tre famiglie nelle quali sono stati individuati due geni come possibili candidati per nuove forme recessive di disturbo del neurosviluppo. Due articoli concernenti questi studi sono stati sottomessi ad altrettante riviste scientifiche.

06: Analisi in NGS del mtDNA in una popolazione di soggetti con ASD. Responsabile Scientifico Dr.ssa Carmela Scuderi.

Sono stati arruolati 90 soggetti con ASD ed è stato creato un database per inserire i risultati dello studio genetico da correlare con la presenza di DI o di un normale QI. Per ciascuno soggetto si è provveduto all'estrazione di DNA da sangue periferico su cui effettuare le indagini genetiche previste. E' stato inoltre messo a punto il seguente protocollo NGS per sequenziare l'intero mtDNA: Le librerie di mtDNA, precedentemente amplificate con la tecnica Long-PCR, sono state prodotte mediante l'uso di Ion Shear Plus Reagents Kit. La preparazione e l'arricchimento del templato sono stati ottenuti con l'uso di Ion One Touch System. Il campione di DNA così preparato è stato caricato e sequenziato su Ion Torrent PGM con l'uso di Ion 316 chips.

07: Valutazione del gene *KCNK13* in uno studio caso-controllo in pazienti con epilessia e i disturbi del neurosviluppo. Responsabile Scientifico Dr.ssa Mirella Vinci.

Sono stati selezionati pazienti con epilessia senza disabilità intellettiva, epilessia con disabilità intellettiva, disabili intellettivi non epilettici e pazienti con disturbi dello spettro autistico con e senza disabilità intellettiva. Sono stati identificati due loci marcatori polimorfici STR (CA repeatdinucleotidi) distanti rispettivamente 60Kb e 88Kb dal gene *KCNK13*, mediante la segregazione (trios) allelica. L'analisi genotipica dei 2 loci polimorfici è stata effettuata utilizzando una multiplex-PCR seguita da elettroforesi capillare in ABI3130. Lo studio caso-controllo condotto con 80 individui della popolazione siciliana (controll) Vs pazienti con epilessia e pazienti con disturbi dello spettro (casi), non ha mostrato per ciascun gruppo o sottogruppo di pazienti alcuna differenza statisticamente significativa ($p > 0.06$). L'analisi SampleSize condotta impone un gruppo di almeno 50 pazienti per ciascun sottogruppo per avere una significatività. La comparazione di polimorfismi intragenici fra le suddette popolazioni di pazienti e la popolazione generale di controllo non ha evidenziato quindi un potenziale arricchimento di polimorfismi necessario per chiarire il ruolo del gene *KCNK13* in pazienti con epilessia o con i disturbi del neurosviluppo.

08: La Genetica dei Disturbi del Neurosviluppo e delle Malattie Rare di origine ectodermica. Responsabile Scientifico Dr. Corrado Romano.

Nel corso del 2018 si sono prodotte delle pubblicazioni scientifiche che sono elencate alla fine di questa relazione. In particolare, ci si è focalizzati sulla descrizione di nuovi geni associati ai Disturbi del Neurosviluppo, ad Epilessia, a Malattie Rare di origine ectodermica e a Malattie Neurodegenerative, come la Malattia di Parkinson e le Paraparesi spastiche. L'argomento delle Malattie Rare associate ad obesità e disabilità intellettiva è stato sviluppato nell'ambito di un position paper sulla Diagnosi e Trattamento delle Obesità Infantili.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

1. Schepis C, Failla P, Siragusa M, Chiavetta V, Ruggeri G, Calì F. An interesting case of Piebaldism with café-au-lait macules and freckling: the use of targeted next-generation sequencing for molecular diagnosis. Eur J Dermatol. 2018;

28(1):119-120

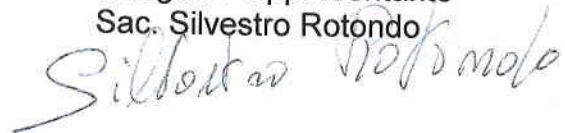
2. Van Dijck Anke, Vulto-van Silfhout AT, Cappuyns E, van der Werf IM, Mancini GM, Tzschach A, Bernier R, Gozes I, Eichler EE, Romano C, Lindstrand A, Nordgren A, ADNP Consortium, Kvarnung M, Kleefstra T, de Vries BBA, Küry S, Rosenfeld JA, Meuwissen ME, Vandeweyer G, Kooy RF. Clinical presentation of a complex neurodevelopmental disorder caused by mutations in ADNP. *Biological Psychiatry* Available online 15 March 2018
3. Vinci M, Fichera M, Musumeci SA, Cali F, Vitello GA. Novel c.C2254T (p.Q752*) mutation in ZFYVE26 (SPG15) gene in a patient with hereditary spastic paraparesis *Journal of Genetics. J Genet* December 2018, Volume 97, Issue 5, pp 1469–1472
4. Chatron n, Møller RS, Champaigne NL, Schneider AL, Kuechler A, Labalme A, Simonet T, Baggett L, Bardel C, Jan Kamsteeg E, Pfundt R, Romano C, Aronsson J, Alberti A, Vinci M, Miranda MJ, Lacroix A, Marjanovic D, des Portes V, Edery P. The epilepsy phenotypic spectrum associated with a recurrent CUX2 variant. *Annals of Neurology* 2018, vol. 83, issue 5, p. 926-934.
5. Pizzo L. et al. Lucia Castiglia, Ornella Galesi, Emanuela Avola, al... Marco Fichera, al... Corrado Romano, et al. Rare variants in the genetic background modulate cognitive and developmental phenotypes in individuals carrying disease-associated variants. *Genetics in medicine* Volume 0 | Number 0 Jan 1 2018

Data 26/03/2019

Il Responsabile del Progetto
Dr. Corrado Romano



Il Legale Rappresentante
Sac. Silvestro Rotondo



Si autorizza al trattamento dei dati ai sensi del d.lgs. 196/2003

Il Legale Rappresentante
Sac. Silvestro Rotondo

