



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Fondi 5 per mille ANNO 2021
Rendiconto finale di spesa 1.282.004,72

Ente della Ricerca Sanitaria
Denominazione Ente: IRCCS Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza
Codice fiscale: 00138660717
Sede legale: in San Giovanni Rotondo (FG), viale Cappuccini snc
Indirizzo di posta elettronica dell'ente: direzioneegenerale@operapadrepio.it

Titolo del progetto: Sviluppo di modelli computazionali di patogenicità gene-specifico / 5 per mille

Data di inizio progetto: 01/01/2022

Data di fine progetto: 31/12/2024

Fondi 5 per mille assegnati al progetto:
€ 256.400,94

VOCI DI SPESA	QUOTA FINANZIATA CON FONDI 5 PER MILLE
Personale di ricerca (borsista, a contratto e di ruolo in quota parte)	131.091,88
Apparecchiature (ammortamento, canone di locazione/leasing)	57.043,58
Materiale d'uso destinato alla ricerca (per laboratori di ricerca, acquisto farmaci ecc.)	40.781,32
Spese di organizzazione (manifestazioni e convegni, viaggi e missioni ecc.)	27.484,16
Elaborazione dati	
Spese amministrative	
Altro (indicare quali)	
TOTALE	256.400,94

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante

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

Il Legale Rappresentante



Ministero della Salute – Direzione Generale della Ricerca e dell’Innovazione in Sanità

Fondi 5 per mille ANNO 2022-2024
Abstract ed elenco pubblicazioni scientifiche

Ente della Ricerca Sanitaria

Denominazione Ente: Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza

Codice fiscale: 00138660717

Sede legale: Viale Cappuccini, 71013 San Giovanni Rotondo

Indirizzo di posta elettronica dell'ente: segreteria.scientifica@operapadrepio.it

Dati del rappresentante legale: Gino Gumirato

Titolo del progetto: Sviluppo di modelli computazionali di patogenicità gene-specifico

Abstract dei risultati ottenuti:

Il progetto ha avuto come obiettivo principale la definizione di nuovi strumenti quantitativi per misurare la resilienza del genoma umano alle mutazioni e per identificare le regioni e i geni maggiormente suscettibili a perturbazioni funzionali. Partendo dall’osservazione che la fragilità genomica è determinata da molteplici fattori, tra cui complessità della sequenza, pressione selettiva evolutiva, caratteristiche strutturali e funzionali delle proteine codificate, lunghezza dei tratti codificanti e presenza di paraloghi, abbiamo sviluppato un indice di danno genico capace di integrare queste dimensioni eterogenee in una metrica unificata.

Nel corso del progetto, l’indice è stato implementato in un framework computazionale scalabile e applicabile a tutti i geni codificanti proteine. Testato su casi clinici provenienti dalla nostra pratica diagnostica, ha mostrato ottime prestazioni nella prioritizzazione delle varianti, consentendo di individuare con maggiore precisione le mutazioni potenzialmente responsabili delle patologie analizzate. L’efficacia del nostro approccio è stata validata attraverso confronti sistematici con i principali metodi esistenti a livello di gene, evidenziandone la capacità di fornire informazioni complementari e, in numerosi scenari, più predittive.

Una parte rilevante del progetto ha riguardato inoltre l’analisi dell’impatto delle varianti sinonime, tradizionalmente considerate neutrali. Attraverso modelli evolutivi, predittori strutturali e simulazioni di splicing, abbiamo dimostrato che alcune varianti sinonime possono influenzare in modo non trascurabile la stabilità delle proteine o la regolazione post-trascrizionale, contribuendo talvolta al fenotipo patologico. L’inclusione di queste varianti nel nostro modello amplia significativamente il panorama mutazionale analizzabile e potenzia la sua utilità clinica.

Infine, abbiamo esteso la metodologia al genoma mitocondriale, calcolando un indice di fragilità specifico per i suoi 37 geni. Questo ha permesso di esplorare con un livello di dettaglio inedito la vulnerabilità delle regioni mitocondriali alle mutazioni, aprendo nuove prospettive per la comprensione delle patologie rare e multisistemiche in cui le disfunzioni mitocondriali svolgono un ruolo centrale.

Nel complesso, i risultati ottenuti confermano che un approccio computazionale integrato alla fragilità genetica può costituire un supporto robusto per la diagnostica genomica, migliorare la prioritizzazione delle varianti rare e fornire una cornice interpretativa più completa per lo studio delle basi molecolari delle malattie ereditarie.

Prodotti della Ricerca (correlati al progetto):

Elenco pubblicazioni su riviste indicizzate

- A Missense Variant Affecting the N-Terminal Domain of the Laminin-332 $\beta 3$ Chain Results in a Distinct Form of Junctional Epidermolysis Bullosa With Altered Granulation Tissue Response and No New Blistering: A Second Family Report. DOI: 10.1111/pde.15764
- Small RNAs and tooth development: The role of microRNAs in tooth agenesis and impaction. DOI: 10.1016/j.jds.2024.03.013
- Integrative Analysis of CUT&Tag and RNA-Seq Data Through Bioinformatics: A Unified Workflow for Enhanced Insights. DOI: 10.1007/978-1-0716-4071-5_13
- Heterozygosity for loss-of-function variants in LZTR1 is associated with isolated multiple café-au-lait macules. DOI: 10.1016/j.gim.2024.101241
- Epigenetic and transcriptional control of adipocyte function by centenarian-associated SIRT6 N308K/A313S mutant. DOI: 10.1186/s13148-024-01710-1
- Deregulated Long Non-Coding RNAs (lncRNA) as Promising Biomarkers in Hidradenitis Suppurativa. DOI: 10.3390/jcm13103016
- Exploring non-coding genetic variability in ACE2: Functional annotation and in vitro validation of regulatory variants. DOI: 10.1016/j.gene.2024.148422
- Functional Study of SNCA p.V15A Variant: Further Linking α -Synuclein and Glucocerebrosidase. DOI: 10.1002/mds.29736
- Exploiting in silico structural analysis to introduce emerging genotype-phenotype correlations in DHCR24-related sterol biosynthesis disorder: a case study. DOI: 10.3389/fgene.2023.1307934
- Molecular dynamics analysis of superoxide dismutase 1 mutations suggests decoupling between mechanisms underlying ALS onset and progression. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.09.016
- GLUT-1 changes in paediatric Huntington disease brain cortex and fibroblasts: an observational case-control study. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104849
- APOGEE 2: multi-layer machine-learning model for the interpretable prediction of mitochondrial missense variants. DOI: 10.1038/s41467-023-40797-7
- Early genetic analysis by next-generation sequencing improves diagnosis of primary ciliary dyskinesia. DOI: 10.1002/ppul.26604
- Dystonia as Presenting Feature of Compound Heterozygous PMPCA Gene Variants. DOI: 10.1002/mdc3.13749
- Recurrent, founder and hypomorphic variants contribute to the genetic landscape of Joubert syndrome. DOI: 10.1136/jmg-2022-108725
- Further case of enlarged spinal nerve roots in KRAS-related Noonan syndrome. DOI: 10.1111/cge.14308
- Clinical variability in DYNC2H1-related skeletal ciliopathies includes Ellis-van Creveld syndrome. DOI: 10.1038/s41431-022-01276-7
- KDM6A missense variants hamper H3 histone demethylation in lung squamous cell

carcinoma. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.06.041

- Potassium Channel KCNH1 Activating Variants Cause Altered Functional and Morphological Ciliogenesis. DOI: 10.1007/s12035-022-02886-4

- Contribution of rare variants in monogenic diabetes-genes to early-onset type 2 diabetes. DOI: 10.1016/j.diabet.2022.101353

Data

Il Responsabile del Progetto

Il Legale Rappresentante



Firmato digitalmente da:



TOMMASO MAZZA

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

Il Legale Rappresentante

Firmato digitalmente da: Gino
Gumirato

Data: 04/12/2025 14:09:52