

## PIANO NAZIONALE DI RIPRESA E RESILIENZA

<b>Missione</b>	<b>6</b>
<b>Componente</b>	<b>2</b>
<b>Investimento</b>	<b>2.1 - Valorizzazione e potenziamento della ricerca biomedica del SSN</b>
<b>Project topic</b>	<b>B2 - Malattie rare: sviluppo di soluzioni trasversali che possano avere impatto su molteplici patologie in termini di ricerca e assistenza</b>
<b>Codice Progetto</b>	<b>PNRR-MR1-2022-12376617</b>
<b>ACRONIMO PROGETTO:</b>	<b>M I T O M Y O M I C S</b>
<b>TITOLO ESTESO:</b>	MULTI-OMICHE PER LE MIOPATIE MITOCONDRIALI PRIMARIE: INDAGINI GENETICHE APPROFONDITE PER OTTIMIZZARE LA DIAGNOSI E LA PROGNOSI E PER CHIARIRE I MECCANISMI PATOGENETICI
<b>PRINCIPAL INVESTIGATOR:</b>	DR. DANIELE GHEZZI
<b>CENTRO CAPOFILA:</b>	FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA
<b>CENTRI PARTNER:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• FONDAZIONE CASA SOLLIEVO DELLA SOFFERENZA (S. GIOVANNI ROTONDO)</li><li>• IRCCS ISTITUTO DELLE SCIENZE NEUROLOGICHE DI BOLOGNA</li><li>• UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI BARI</li></ul>
<b>FINANZIAMENTO:</b>	<b>€ 1.000.000,00</b>
<b>PERIODO:</b>	<b>DAL 20/05/2023 AL 19/05/2025</b>

## SINTESI

Le **miopatie mitocondriali primarie (PMM)** sono un gruppo di malattie mitocondriali caratterizzate dal coinvolgimento dei muscoli scheletrici che possono essere dovute a difetti genetici del DNA mitocondriale (mtDNA) o del DNA nucleare (nDNA). L'eterogeneità genetica delle PMM rende difficile la diagnosi molecolare e incerta la prognosi e un'ampia percentuale di pazienti con PMM rimane senza una causa genetica definita anche dopo sequenziamento dell'intero esoma.

Il progetto MitoMyOmics si concentrerà sullo sfruttamento delle tecniche omiche e della bioinformatica per migliorare la diagnosi di casi irrisolti affetti da PMM. Sarà inoltre meglio definito il ruolo dei modificatori genetici e delle vie intracellulari alterate, nonché la loro correlazione con il fenotipo, in soggetti con alterazioni note del mtDNA. Infine il progetto affronterà la questione delle delezioni multiple del mtDNA, con l'integrazione di dati multi-omici, per definire meglio i meccanismi che portano a queste alterazioni, come effetto secondario di difetti nel mantenimento del mtDNA causato da diverse mutazioni in proteine mitocondriali codificate dal nDNA.

MitoMyOmics dovrebbe aumentare la resa diagnostica nelle PMM, identificando nuovi geni causativi e nuove varianti. L'integrazione dei dati multi-omici consentirà una stratificazione più accurata dei pazienti con PMM in base ai loro difetti genetici e alle alterazioni trascrizionali nel muscolo, funzionale per studi clinici e una medicina personalizzata.

## OBIETTIVI SPECIFICI

### **OBIETTIVO SPECIFICO 1 - APPROCCI OMICI PER AUMENTARE LA RESA DIAGNOSTICA DEI PAZIENTI AFFETTI DA MIOPATIE MITOCONDRIALI**

- **TASK 1.1** - Analisi del DNA mediante sequenziamento dell'intero genoma
- **TASK 1.2** - Sequenziamento dell'RNA sul muscolo;
- **TASK 1.3** - Bioinformatica per la prioritizzazione VUS;
- **TASK 1.4** - Analisi del mtDNA;
- **TASK 1.5** - Integrazione tra dati clinici e di laboratorio

### **OBIETTIVO SPECIFICO 2 - STUDIO DETTAGLIATO DELLE CARATTERISTICHE GENETICHE VOLTO A IDENTIFICARE POSSIBILI MODIFICATORI DEL MTDNA O NDNA E/O UN'ALTERATA ESPRESSIONE GENICA ASSOCIATA A DIFETTI DEL MTDNA**

- **TASK 2.1** - Indagine genetica approfondita;
- **TASK 2.2** - Identificazione dei modificatori del mtDNA e del nDNA;
- **TASK 2.3** - Epigenetica;
- **TASK 2.4** - Sequenziamento dell'RNA sul muscolo;
- **TASK 2.5** - Correlazioni genotipo-fenotipo.

### **OBIETTIVO SPECIFICO 3 - INTEGRAZIONE DEI DATI MULTI-OMICI PER CHIARIRE I MECCANISMI BIOLOGICI DELLA FORMAZIONE DI DELEZIONI MULTIPLE DEL MTDNA E PER MIGLIORARE LA STRATIFICAZIONE DEI PAZIENTI CON MIOPATIE MITOCONDRIALI**

- **TASK 3.1** - Caratterizzazione delle delezioni multiple del mtDNA;
- **TASK 3.2** - Analisi della trascrizione;
- **TASK 3.3** - Stratificazione dei pazienti;