



FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

XII CONGRESSO NAZIONALE



FEDERAZIONE ITALIANA DEGLI OPERATORI
DEI DIPARTIMENTI E DEI SERVIZI DELLE DIPENDENZE

L'INNOVAZIONE E LA PERSONALIZZAZIONE
DEGLI INTERVENTI NELLE DIPENDENZE

La cultura della cura

BERGAMO

25-26-27 ottobre 2023

Centro Congressi Giovanni XXIII



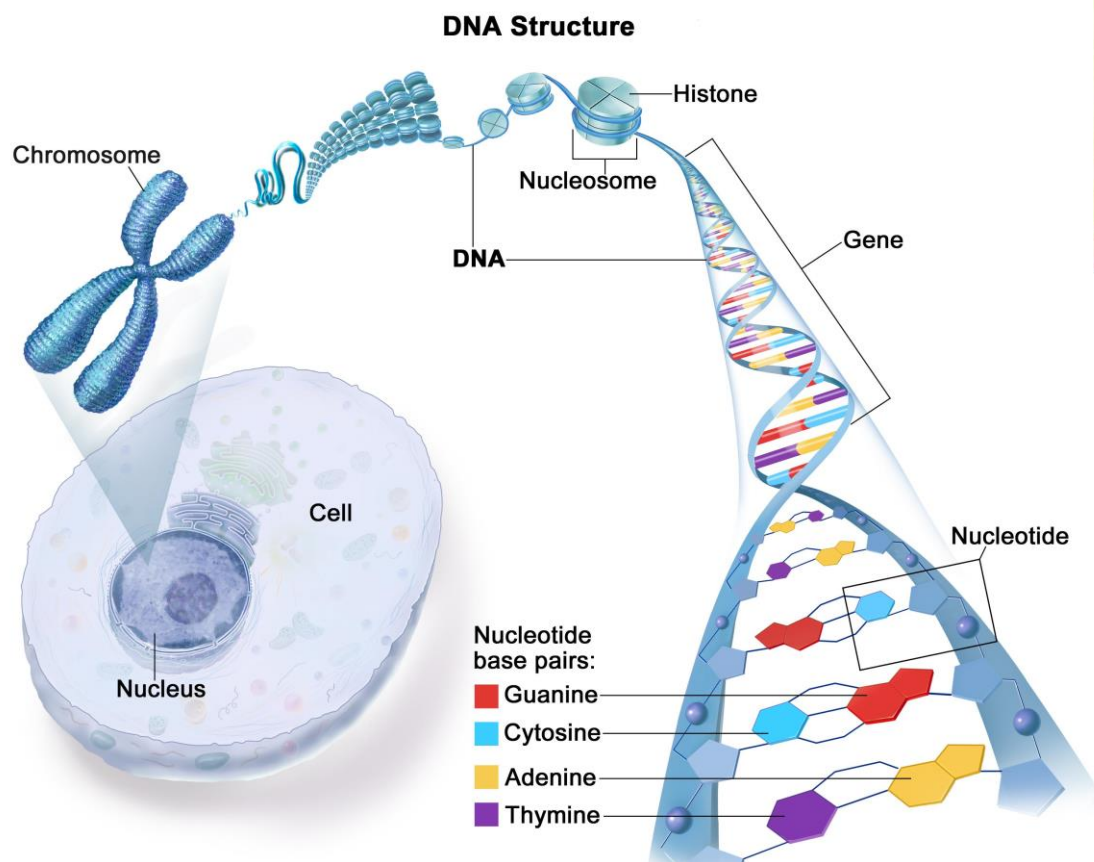
Il Genoma Umano: la genetica ed epigenetica delle dipendenze dalla ricerca alla pratica clinica

Prof. Mario Ventura

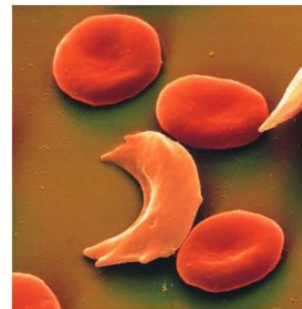
Universita' degli Studi di Bari - Dipartimento di Bioscienze, Biotecnologie ed Ambiente

University of Washington - Department of Genome Sciences

Il DNA come materiale genetico



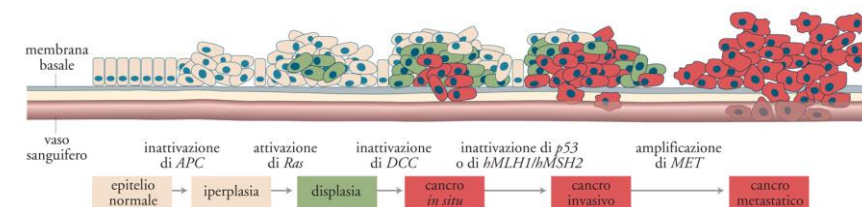
Il DNA codifica per proteine ed RNA



L'anemia falciforme invece è una malattia del sangue dovuta ad una mutazione del gene che dirige la produzione della proteina emoglobina



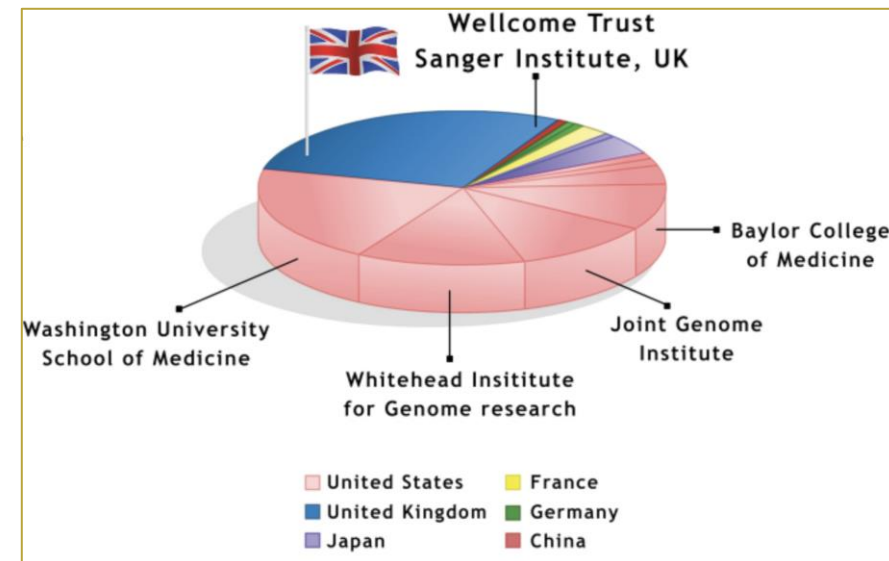
Una mutazione che riguarda solo un gene viene detta mutazione genica. Un esempio è l'albinismo, causato da una mutazione sul gene che determina la sintesi della melanina.



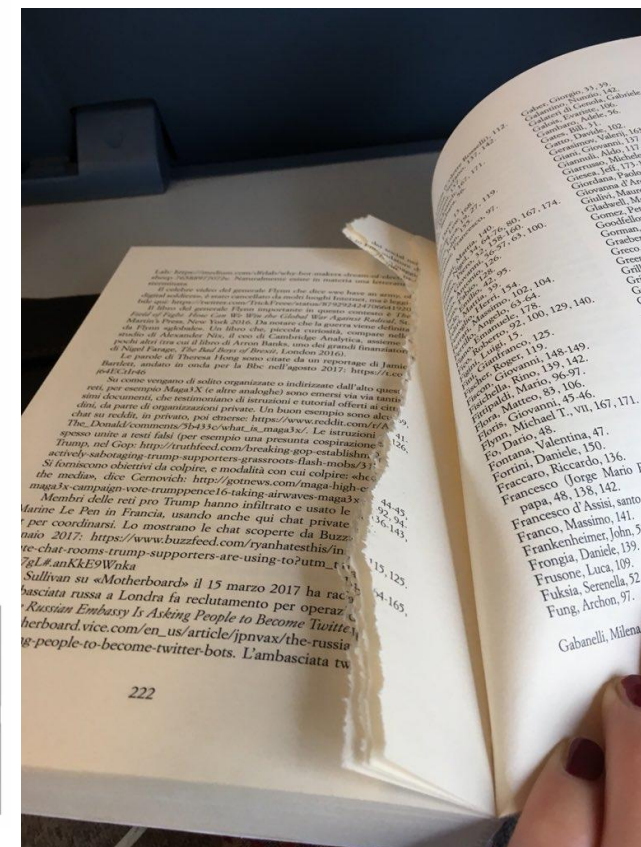
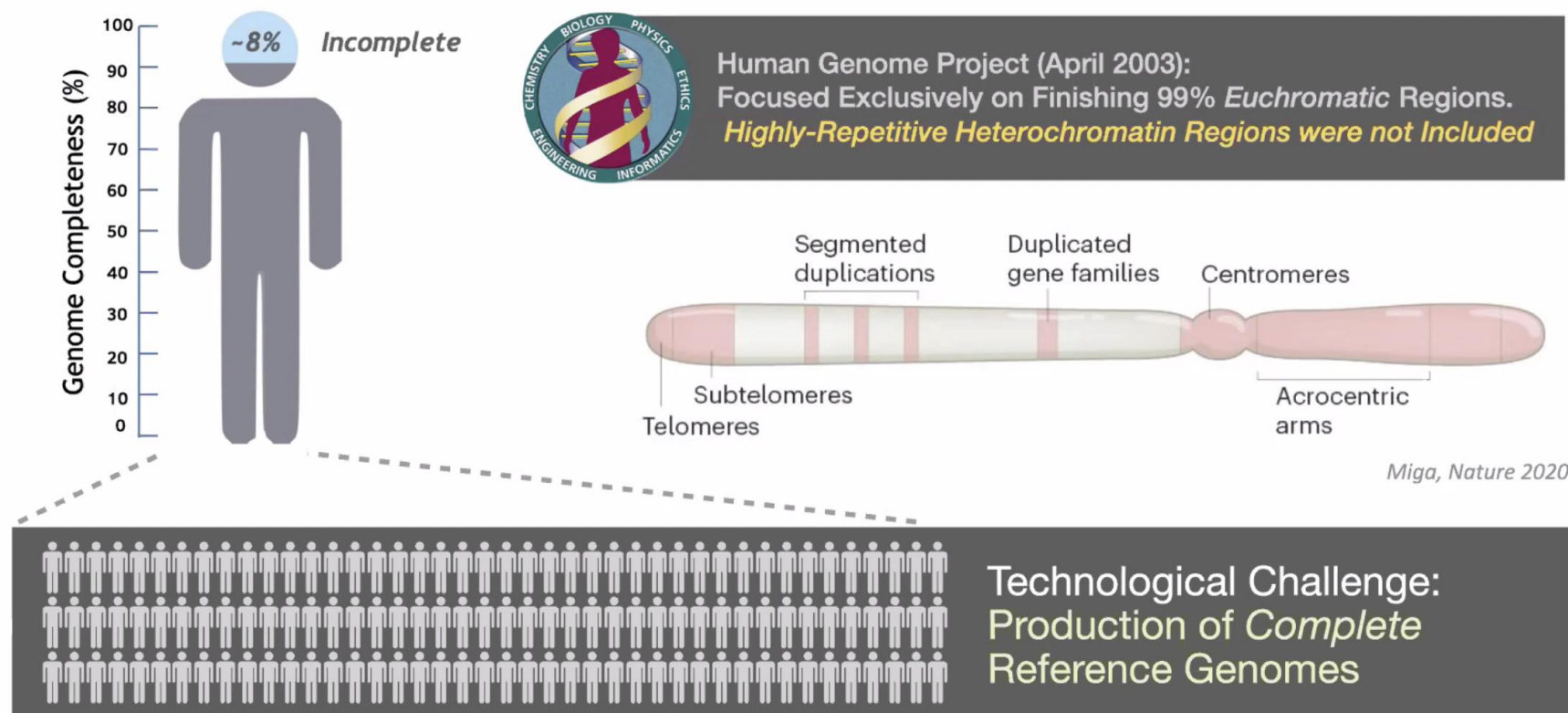
Se le mutazioni colpiscono geni che controllano il ciclo cellulare e la cellula inizia a replicarsi in modo incontrollato si hanno i tumori!

Progetto Genoma Umano

- Ufficialmente iniziato nel 1989
- Sforzo congiunto tra NIH e DOE negli Stati Uniti a cui si associarono tante altre nazioni (GRC)
- 1998 inizia una vera e propria corsa (GRC vs. Celera)
- 2001: NIH, Sanger Centre, e Celera pubblicano 2 papers ognuno per il proprio genoma umano
- 2003 il consorzio pubblico “finisce” la prima bozza del genoma umano
- Nel 2019 viene rilasciata l'ultima versione del genoma umano GRCh38.p13

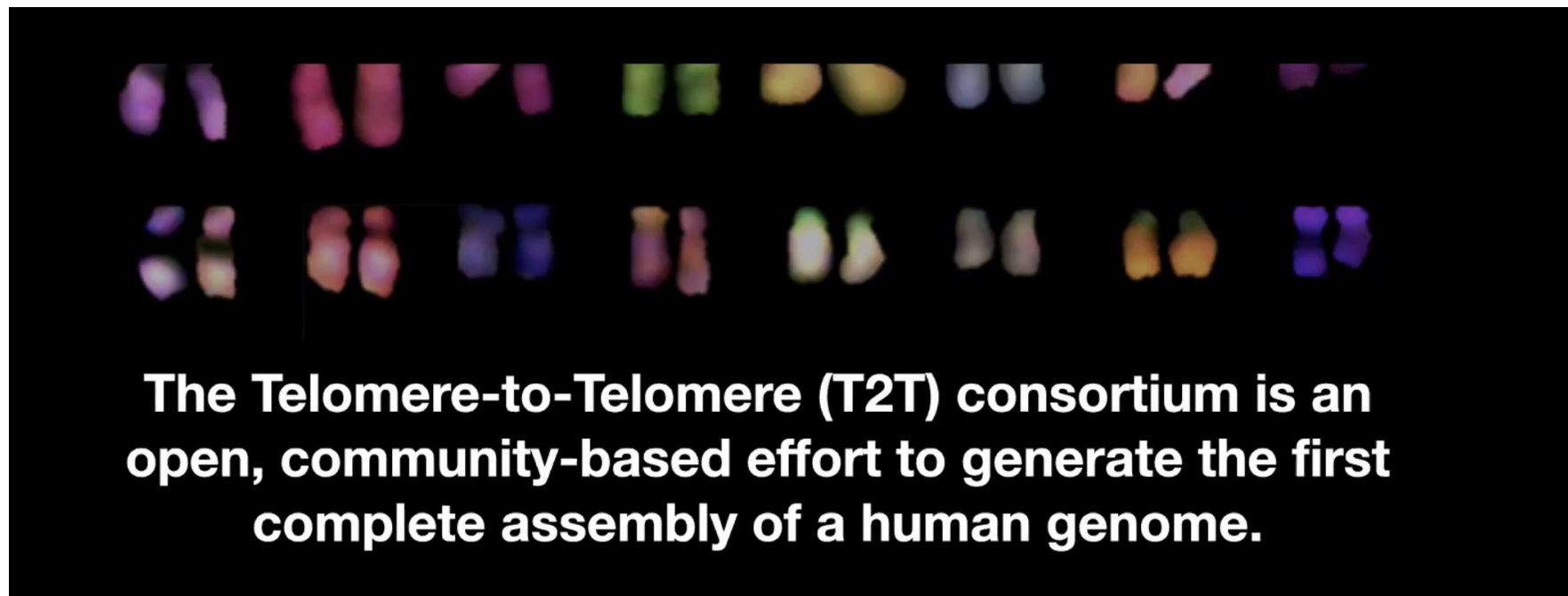


Il genoma umano ancora incompleto ...



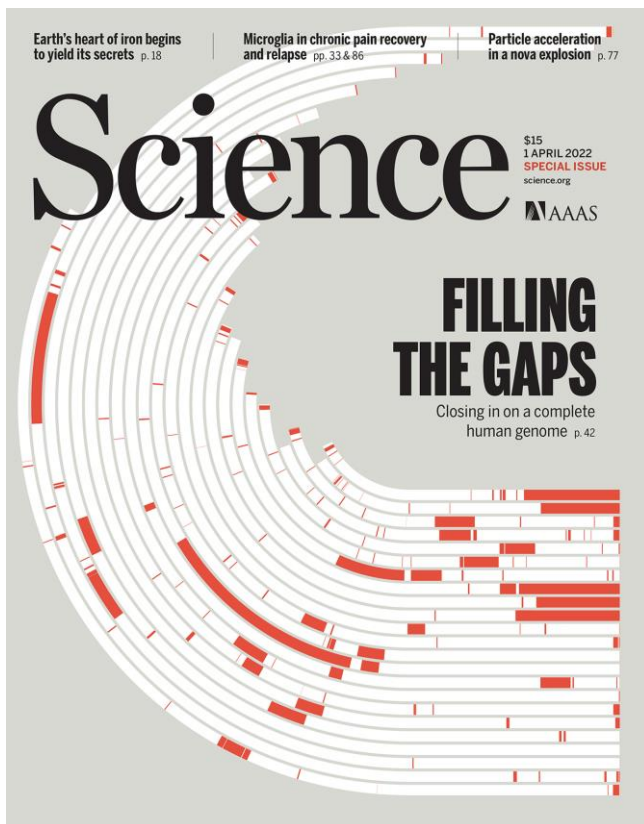


T2T Consortium



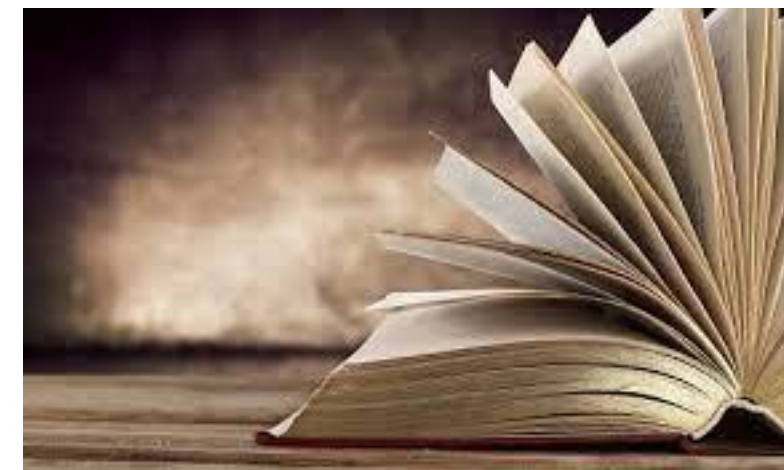
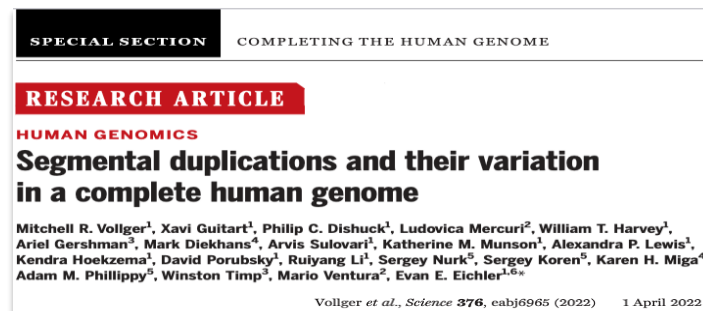
Un gruppo di scienziati organizzati su piattaforme virtuali durante la pandemia che raccoglie dai professori con anni d'esperienza a dottorandi con meno esperienza ma tanta voglia di lavorare per produrre il nuovo genoma di riferimento umano.
150 ricercatori principalmente americani con 1 solo gruppo italiano

Il sequenziamento del genoma e la rivoluzione della biologia

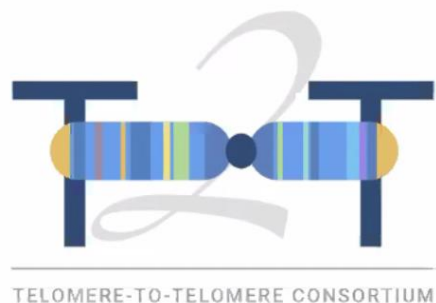


Grazie all'avanzamento delle tecnologie e delle capacità di calcolo e la creazione di un team con specifiche expertise nello studio dell'organizzazione del genoma umano è ora totalmente sequenziato con le sue 3 000 000 000 basi azotate

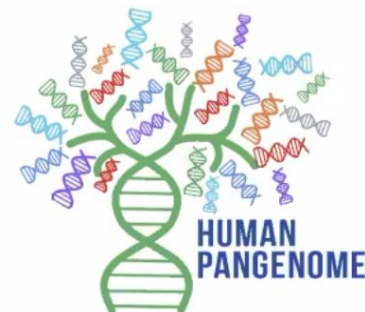
Science 1 Aprile 2022



Human pangenome project



TOWARDS A
COMPLETE
REFERENCE OF
HUMAN GENOME
DIVERSITY



Nature 11 maggio 2023

Article

A draft human pangenome reference

<https://doi.org/10.1038/s41586-023-05896-x>

Received: 9 July 2022

Accepted: 28 February 2023

Published online: 10 May 2023

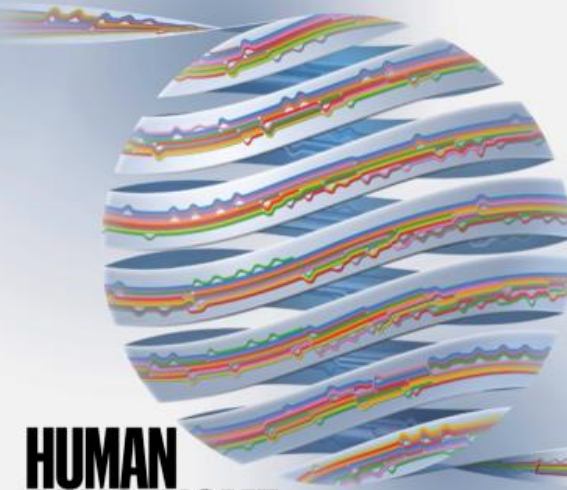
Open access

Check for updates

Wen-Wei Liao^{1,2,3,4,60}, Mobin Asri^{1,60}, Jana Ebler^{5,6,60}, Daniel Doenz^{6,8}, Marina Haukness⁴, Glenn Hickey⁴, Shuangliu Lu^{1,3}, Julian K. Lucas⁴, Jean Monlong⁴, Haley J. Abel¹, Silvia Buonaluto⁴, Xian H. Chang⁴, Haoyu Cheng^{9,10}, Justin Chu⁴, Vincenzo Colonna^{6,11}, Jordan M. Elzenga⁴, Xiaowen Feng¹⁰, Christian Fischer¹², Robert S. Fulton^{12,13}, Shilpa Garg¹⁴, Cristian Groza⁴, Andrea Guarracino^{10,15}, William T. Harvey¹⁷, Simon Heumos^{18,19}, Kerstin Howe²⁰, Miten Jain²¹, Tsung-Yu Lu²², Charles Markello⁴, Fergal J. Martin²³, Matthew W. Mitchell¹⁴, Katherine M. Munson¹⁰, Moses Njagi Mwaniki²⁴, Adam M. Novak⁴, Hugh E. Olsen⁴, Trevor Pesout⁴, David Porubsky¹, Piotr Prins⁴, Jonas A. Sibbesen²⁵, Jouni Sirén⁴, Chad Tomlinson¹⁵, Flavia Villani¹, Mitchell R. Vollger^{12,27}, Lucinda L. Antonacci-Fulton²⁸, Gunjan Bal²⁹, Carl A. Baker¹⁷, Anastasiya Belyaeva²⁸, Konstantinos Billis³⁰, Andrew Carroll³¹, Pi-Chuan Chang³², Sarah Cody³³, Daniel E. Cook³⁴, Robert M. Cook-Deegan³⁵, Omar E. Cornejo³⁰, Mark Diekhans⁴, Peter Eber^{4,31}, Susan Fairley³³, Olivier Fedrigo³², Adam L. Felsenfeld³², Giulio Formenti³², Adam Frankish³³, Yan Gao³⁴, Nanibaa' A. Garrison^{35,36,37}, Carlos Garcia Giron³², Richard E. Green^{38,39}, Leanne Haggerty³⁵, Kendra Hoekzema⁴, Thibaut Hourlier³², Hanlee P. Ji⁴⁰, Eimear E. Kenny⁴¹, Barbara A. Koenig⁴², Alexey Kolesnikov⁴³, Jan O. Korbel^{23,44}, Jennifer Kordosky¹⁷, Sergey Koren⁴⁴, HoJoon Lee⁴⁵, Alexandra P. Lewis¹⁷, Hugo Magalhães⁴⁶, Santiago Marco-Sola^{46,48}, Pierre Marjion^{4,8}, Ann McCartney⁴⁴, Jennifer McDaniel⁴⁷, Jacquelyn Mountcastle³², Maria Nattestad⁴⁸, Sergey Nurk⁴⁹, Nathan D. Olson⁴⁷, Alice B. Popejoy⁴⁹, Daniela Puiu⁴⁹, Mikko Rautiainen⁴⁴, Allison A. Regier¹⁷, Arang Rhie⁴⁴, Samuel Sacco⁵⁰, Ashley D. Sanders⁵⁰, Valerie A. Schneider⁵¹, Baergen I. Schultz⁵², Kishwar Shafin⁵³, Michael W. Smith⁵³, Heidi J. Sofia⁵⁰, Ahmad N. Abou Tayoun^{52,53}, Françoise Thibaud-Nissen⁵¹, Francesca Floriana Tricomi⁵³, Justin Wagner⁴⁷, Brian Walenz⁴⁴, Jonathan M. D. Wood⁵⁰, Aleksey V. Zimin^{49,54}, Guillaume Bourque^{55,56,57}, Mark J. P. Chaisson⁵⁸, Paul Flück⁵⁹, Adam M. Phillippy⁴⁴, Justin M. Zook⁴⁷, Evan E. Eichler^{12,18}, David Haussler^{4,38}, Ting Wang^{60,61}, Erich D. Jarvis^{62,63,64}, Karen H. Miga⁴, Erik Garrison^{12,13}, Tobias Marschall^{4,6,52}, Ira M. Hall^{1,2,55}, Heng Li^{65,66,67} & Benedict Paten⁶⁸

The international journal of science / 11 May 2023

nature



HUMAN PANGENOME

Data from 47 individuals combine to create reference resource that reflects human diversity

Considered position
The debate over priorities for autism research

Predictive power
Four steps to fashion a science of human-algorithm behaviour

Screen test
MicroLEDs induced to self-assemble into next-generation display

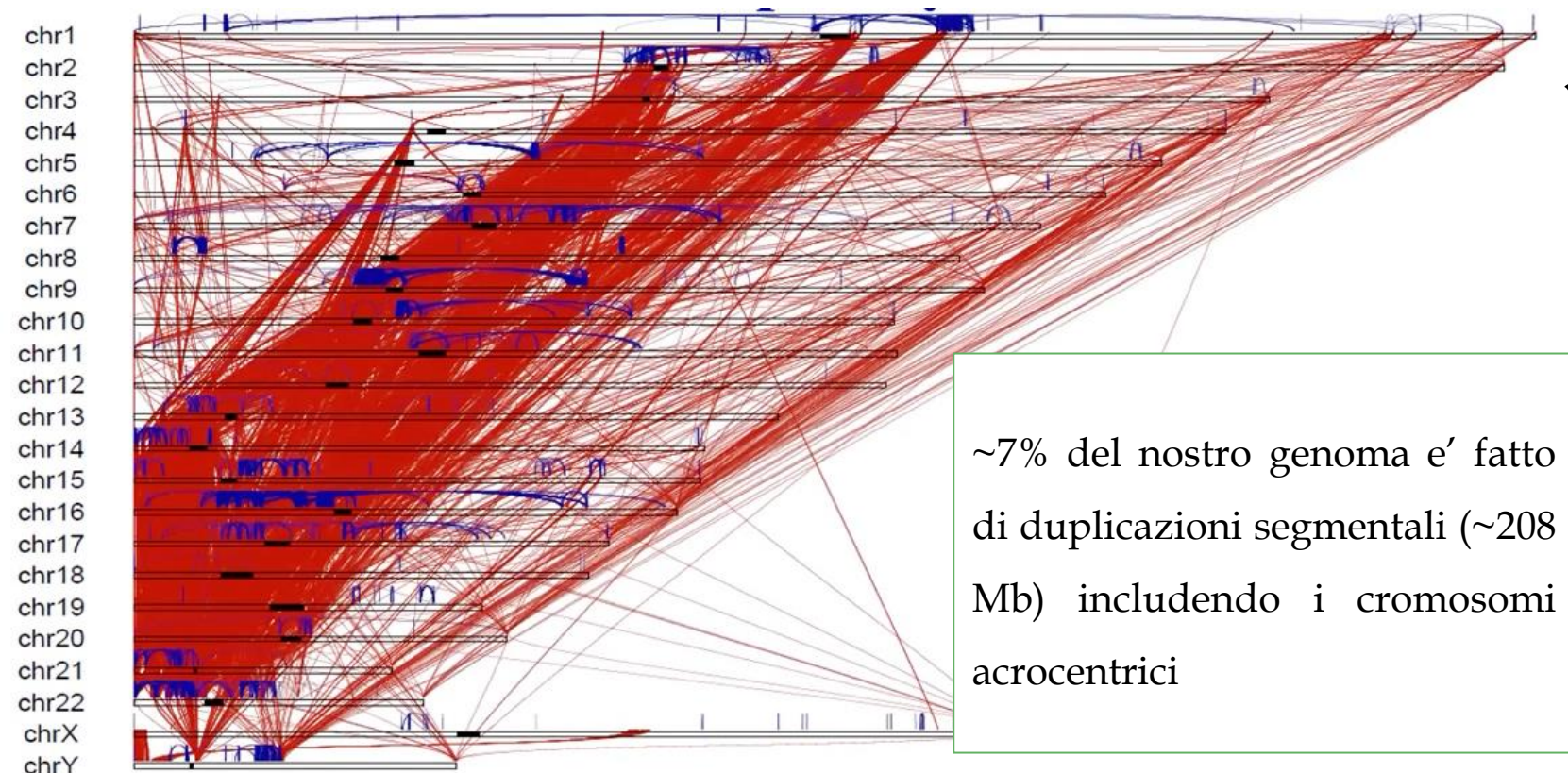
100%
nature.com



Confrontando i due genomi

La più grande novità del
genoma umano completo è
la quantità di duplicazioni segmentali scoperte

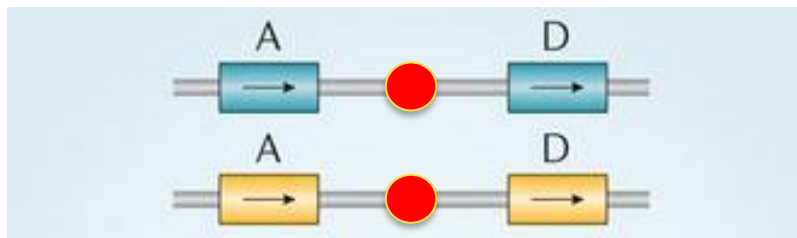
Le duplicazioni segmentali (SDs)



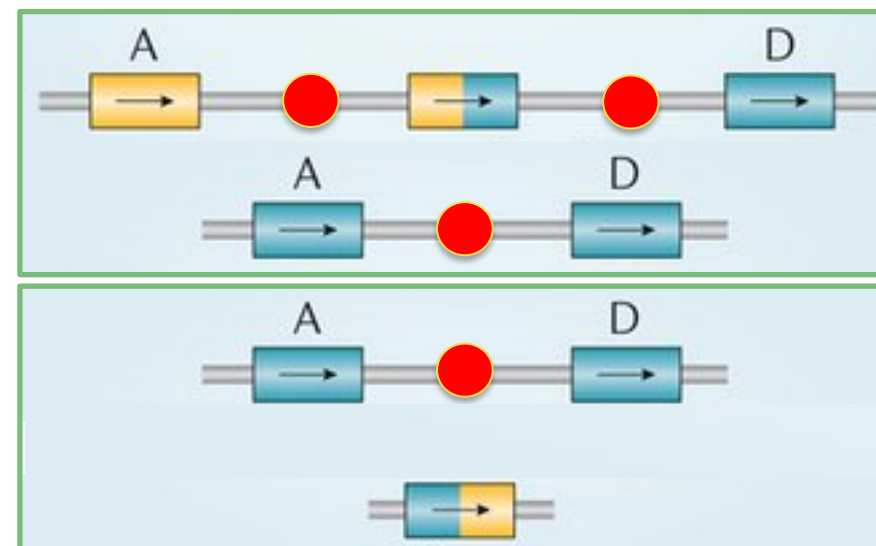
- ✓ Le duplicazioni segmentali sono una "nuova" classe di elementi ripetitivi genomici, definiti come porzioni di DNA genomico altamente identico (>90%) che mappano in due o più posizioni più grandi di 200 Kbp.

Le duplicazioni segmentali

Non Allelic Homologous Recombination (NAHR)



Forniscono il substrato genomico per mutazioni più complesse che si generano in meiosi durante la formazione dei gameti. Sono responsabili di alcune malattie genetiche note con il nome di disordini genomici



Duplicazione

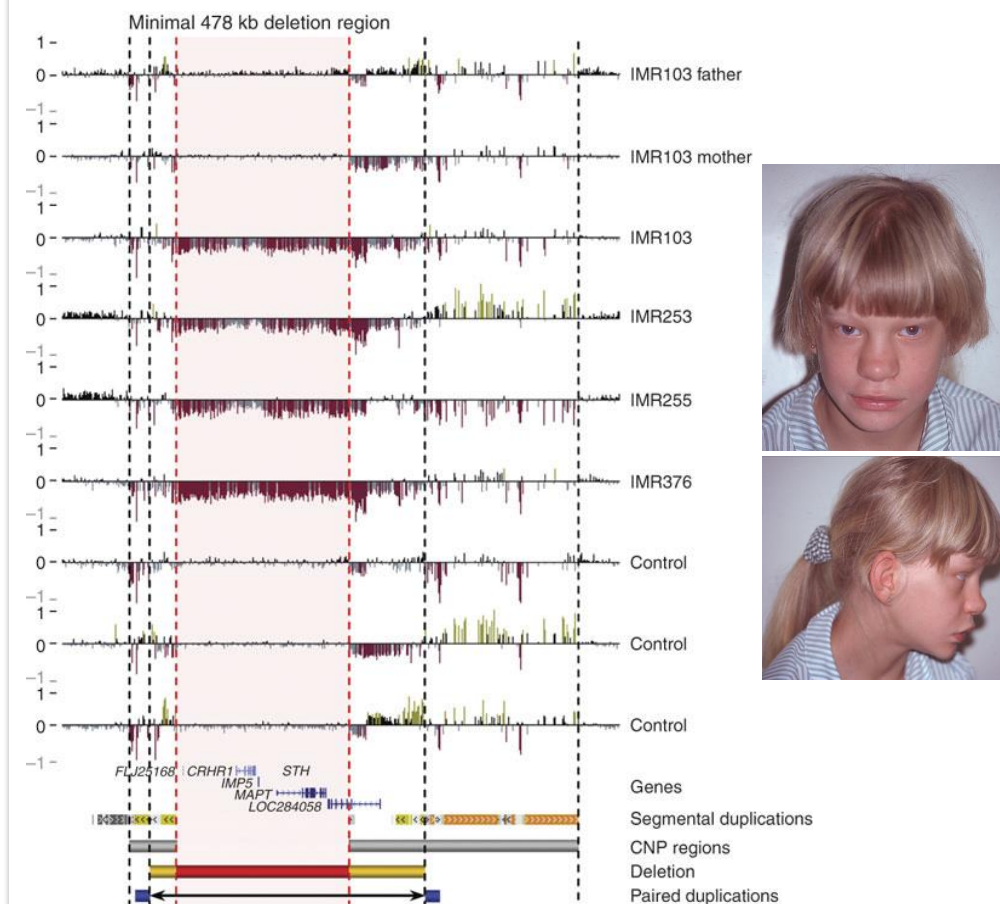
Delezione



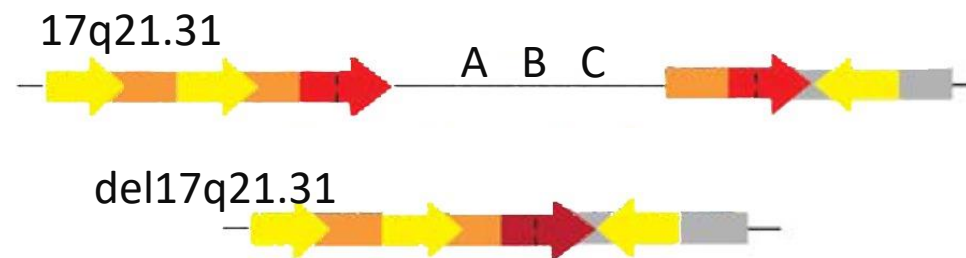
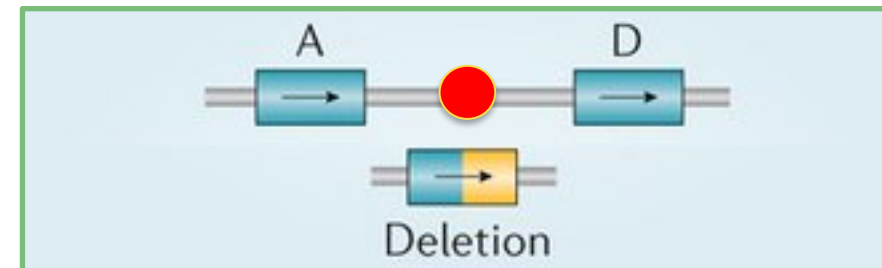
Esempi di sindromi mediate da duplicazioni segmentali

Locus ^a	Del/Dup	Phenotype MIM number	Dosage-sensitive gene ^b	Phenotype
1p36	Del	607 872	RERE	ID, speech delay, behavioral difficulties, growth deficiency, hypotonia, characteristic facies, seizures, brain malformations, CHD
1q21.1 ^c	Del (chr1:145.0–146.4 Mb)	612 474	—	Microcephaly, mild ID, eye abnormalities, autism, schizophrenia
	Del (chr1:144.1–144.3 Mb)	274 000	RBM8A	Thrombocytopenia-absent radius syndrome when found <i>in trans</i> with single nucleotide variant in <i>RBM8A</i> gene
	Dup (chr1:145.0–146.4 Mb)	612 475	—	Macrocephaly, ID, autism, schizophrenia
5q35 ^c	Del	117 550	NSD1	Sotos (overgrowth) phenotype, macrocephaly, ID, speech delay, cleft palate
	Dup	—	NSD1	Microcephaly, short stature, DD, delayed bone maturation
7q11.23 ^c	Del (Williams-Beuren syndrome)	194 050	ELN, others	ID, Periorbital fullness, long philtrum, large mouth, stellate iris pattern, supravalvular aortic stenosis, gregarious personality
	Dup	609 757	—	DD, speech delay, autism, mild craniofacial anomalies, aortopathy
8p23.1 ^c	Del	—	GATA4	CHD
9q34	Del (Kleefstra syndrome)	610 253	EHMT1	ID, speech, delay, hypotonia, seizures, characteristic facies, CNS abnormalities, CHD
11q	Del (Jacobsen syndrome)	147 791	ETS-1, FLI1	ID, growth deficiency, characteristic facies, thrombocytopenia, CHD
15q11-q13 ^c	Del (Paternal; Prader-Willi syndrome)	176 270	SNRPN	ID, hypotonia, feeding difficulties (infancy) followed by hyperphagia, obesity, hypogonadotropic hypogonadism, small hands and feet
15q11-q13 ^c	Del (maternal; Angelman syndrome)	105 830	UBE3A	Severe ID, significant language impairment, gait ataxia, microcephaly, seizures
15q11-q13 ^c	Dup (maternal)	608 636	—	ID, autism
16p11.2 ^c	Del (chr16:29.5–30.1 Mb)	611 913	—	ID, autism, epilepsy, macrocephaly, Chiari I/cerebellar tonsillar ectopia, vertebral anomalies
	Dup (chr16:29.5–30.1 Mb)	614 671	—	ID, autism, schizophrenia, microcephaly, CNS abnormalities
17p11.2 ^c	Del (Smith-Magenis syndrome)	182 290	RAI1	ID, behavioral problems, self-injury, disturbed sleep pattern, congenital anomalies
	Dup (Potocki-Lupski syndrome)	610 883	RAI1	ID, autism, hypotonia, FTT, congenital anomalies
17p12 ^c	Del (HNPP)	600 361	PMP22	Hereditary neuropathy with liability to pressure palsy
	Dup (CMT1A)	601 098	PMP22	Charcot-Marie-Tooth disease, type 1A
17q11.2 ^c	Del	613 675	NF1	Neurofibromatosis, DD, ID, facial dysmorphism
	Dup	—	—	DD, ID, seizures
17q21.31 ^c	Del (Koolen-De Vries syndrome)	610 443	KANSL1	DD, ID, hypotonia, friendly demeanor, characteristic facies, CHD, genitourinary anomalies, seizures
	Dup	613 533	—	DD, ID, autism
22q11.2 ^c	Del (DiGeorge/Velocardiofacial syndrome)	192 430	TBX1, others	Cardiac abnormalities, cleft palate, T-cell dysfunction, learning difficulties, psychiatric issues
	Dup	608 363	—	DD, ID, growth retardation, hypotonia
Xq28	Del (Rett syndrome)	—	MECP2	DD, stereotypic behavior, autism, epilepsy, ataxia, spastic paraparesis
	Dup (MECP2 duplication syndrome)	300 815	MECP2	(males): DD, severe ID, hypotonia, seizures, progressive spasticity

17q21.31 locus



Sharp et al., Nat. Genet, 2006



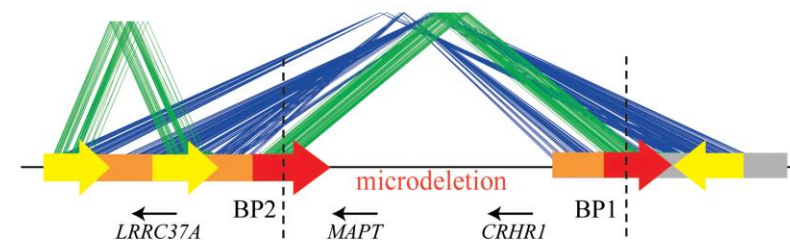
17q21.31 Sindrome da delezione

(Sharp et al., Nat. Genet, 2006)

~1% delle forme di ritardo mentale
ereditario nella popolazione europea

Organizzazione genomica della regione 17q21.3

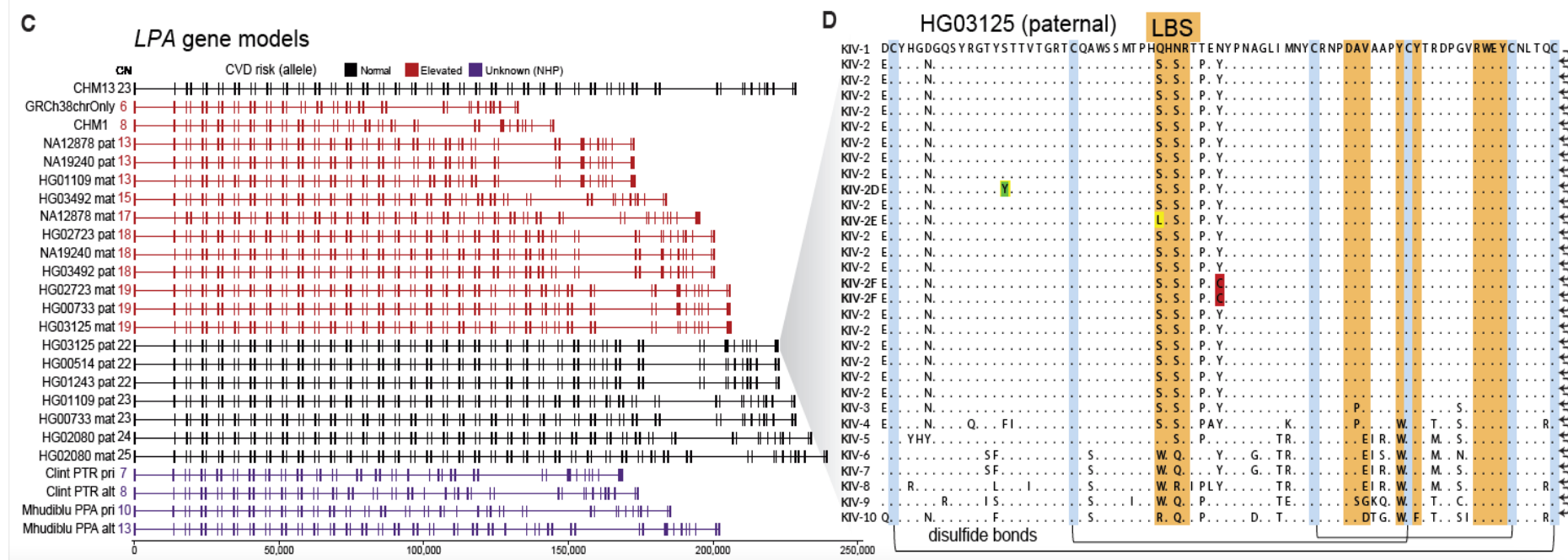
Aplotipo H1



Aplotipo H2

Nel nuovo genoma sequenziato 166 nuovi geni

Il gene LPA il dominio Kingle e le malattie cardiovascolari



Avere meno copie della regione ripetuta del gene LPA e' strettamente associata ad avere malattie cardiovascolari in afro-americani. Questo dato puo' essere utilizzato per fare della **medicina preventiva!**

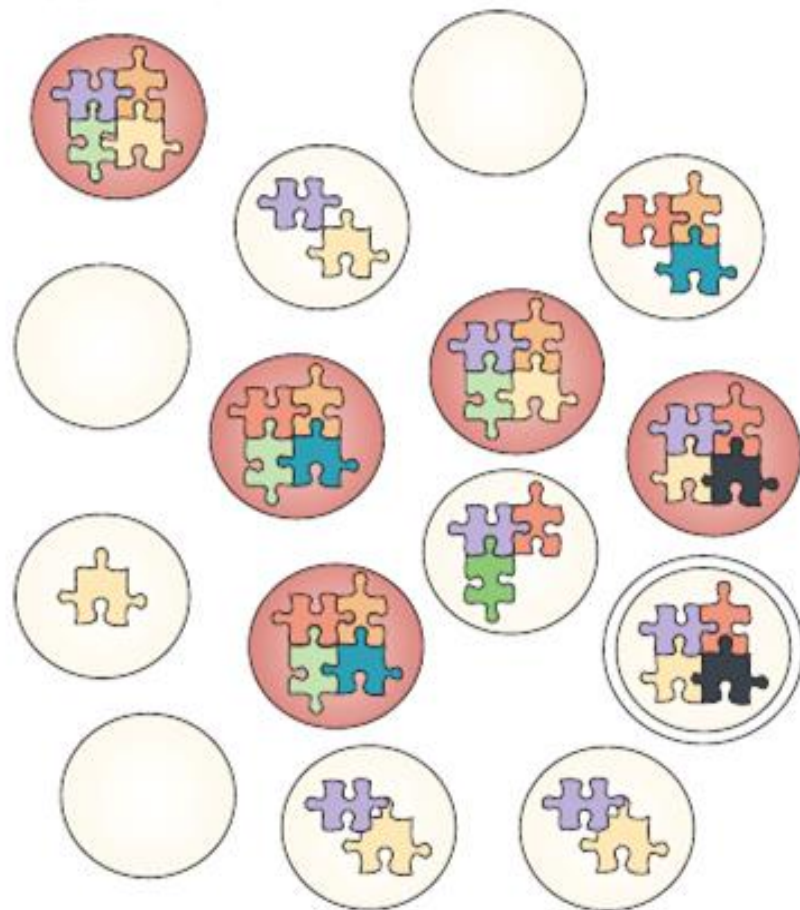
Le potenzialità del nuovo sequenziamento



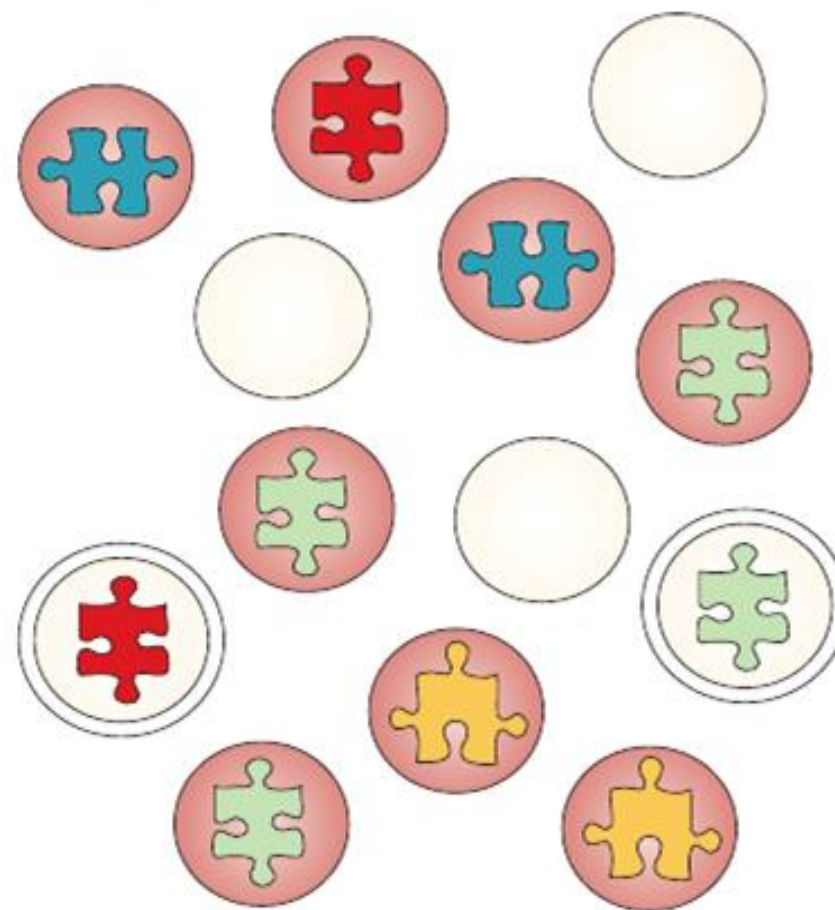
Comprendere la genetica dei **fenotipi complessi** definiti caratteri/fenotipi comportamentali come disturbi da uso di sostanze o substance use disorders (SUDs).

Genetica e i disturbi da dipendenza da sostanze

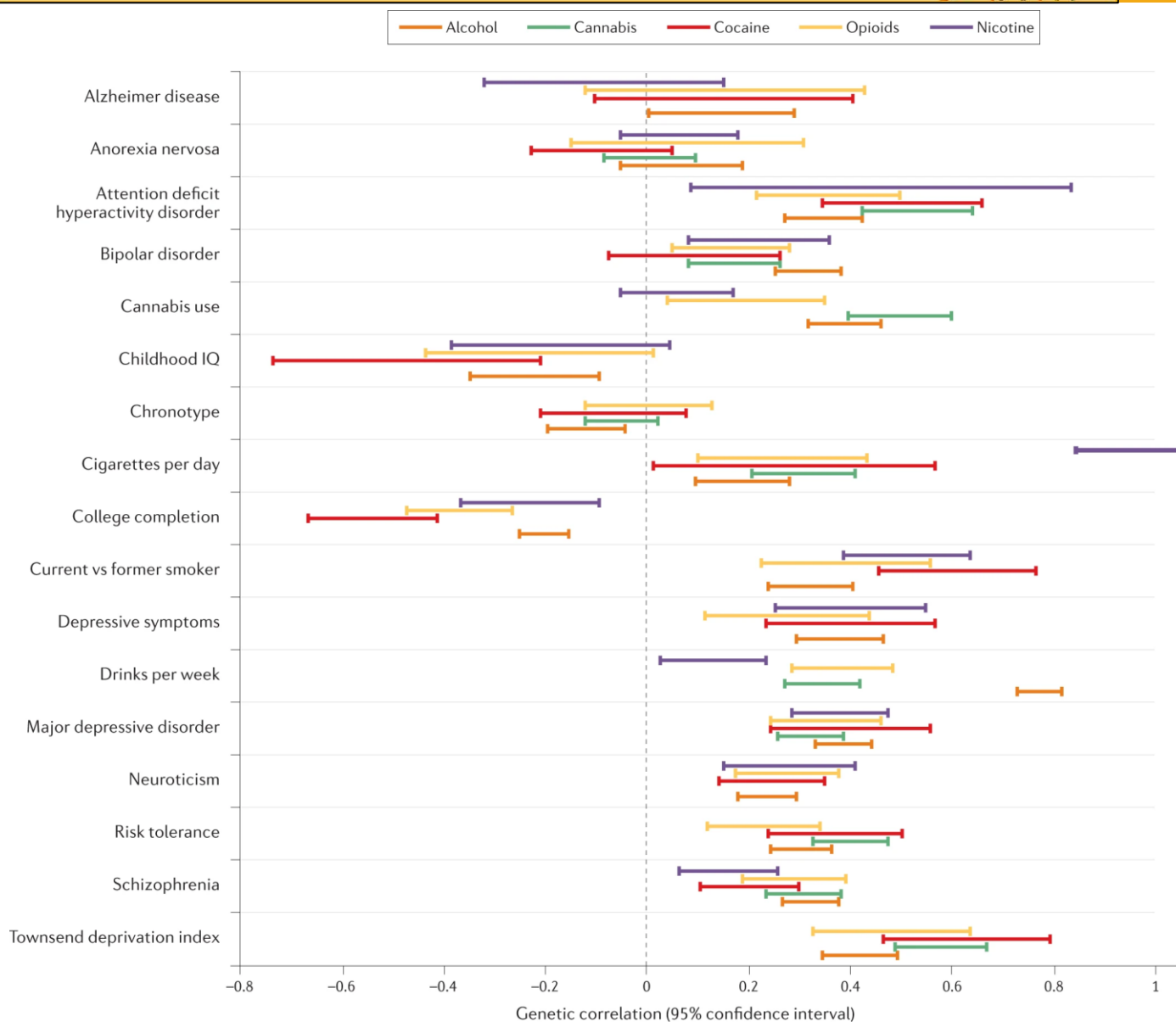
Polygenicity



Heterogeneity



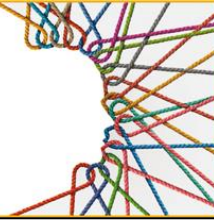
Goldman et al. 2005



SUD e comorbidita'

Correlazione genetica tra tratti di SUD (disturbo da uso di sostanze) e altre fenotipi. Correlazione genetica dell'uso problematico di alcol (PAU), disturbo da uso di cannabis (CUD), dipendenza da cocaina, disturbo da uso di oppioidi (OUD) e dipendenza da nicotina con disturbi psichiatrici, tratti comportamentali e altri fenotipi complessi.

Joel Gelernter and Renato Polimanti Nature genetics review 2021



Ereditabilità'

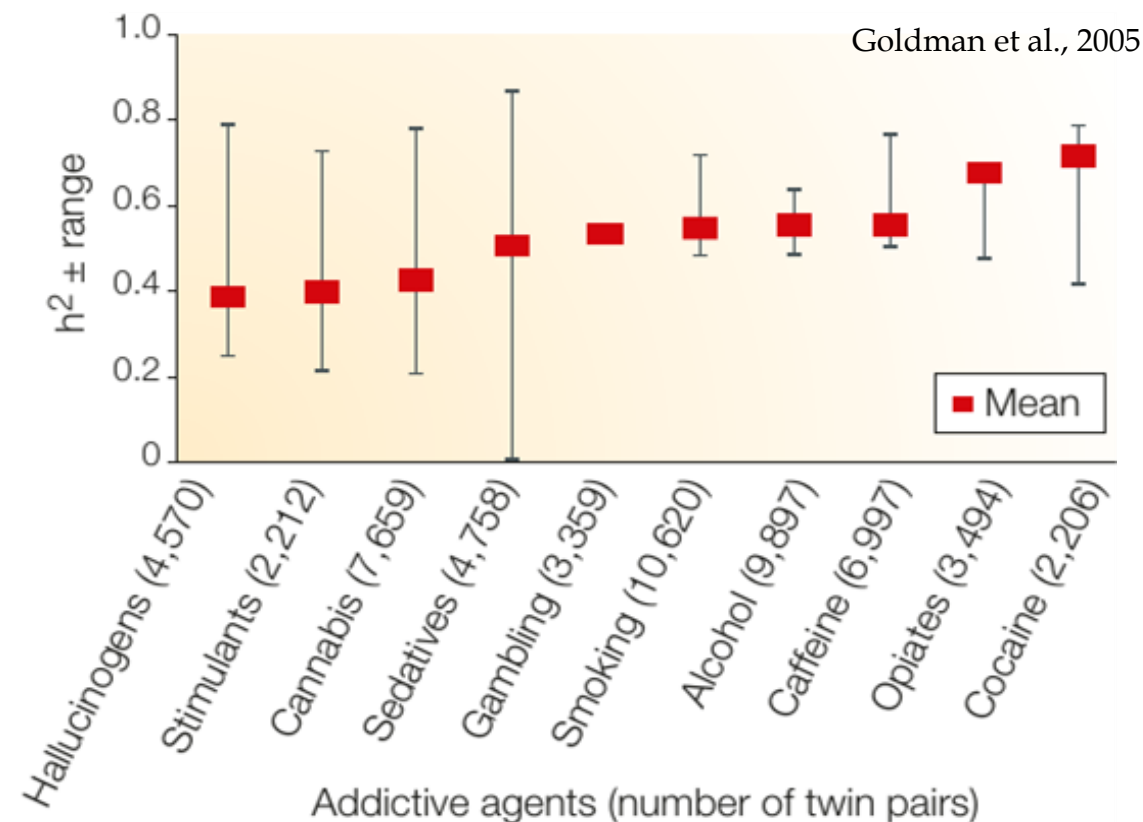
L'ereditabilità per un particolare carattere è la componente di quel carattere dovuta ai geni, espressa come valore numerico da 0 (nessuna influenza genetica su quel carattere) a 1 (carattere dovuto interamente ai geni). L'ereditabilità è il grado di variazione dovuta alla componente genetica.

Disturbi da uso di sostanze ed ereditabilità'

Table 1 | National surveys of addictive agents in adult twin pairs

Addictive agents	MZ pairs	DZ pairs	Surveys	References
Cannabis	4,348	3,311	VTR, MTRS, ATR, VETR	13,128–131
Sedatives	2,676	2,082	VTR, MTRS, VETR	13,128,131
Stimulants	1,302	910	VTR, MTRS	13,128,132
Cocaine	1,287	919	VTR, MTRS	13,128,133
Hallucinogens	2,582	1,988	VTR, VETR	13,131
Opiates	1,930	1,564	MTRS, VETR	128,131
Smoking	5,664	4,956	VETR, STR, NAS-NRCTR, VTR	18,134–137
Alcohol*	5,682	4,215	ATR, VTR, VETR, NAS-NRCTR	134,138–141
Caffeine†	3,480	3,517	NAS-NRCTR, VTR	18,142,143
Gambling	1,869	1,490	VETR	144

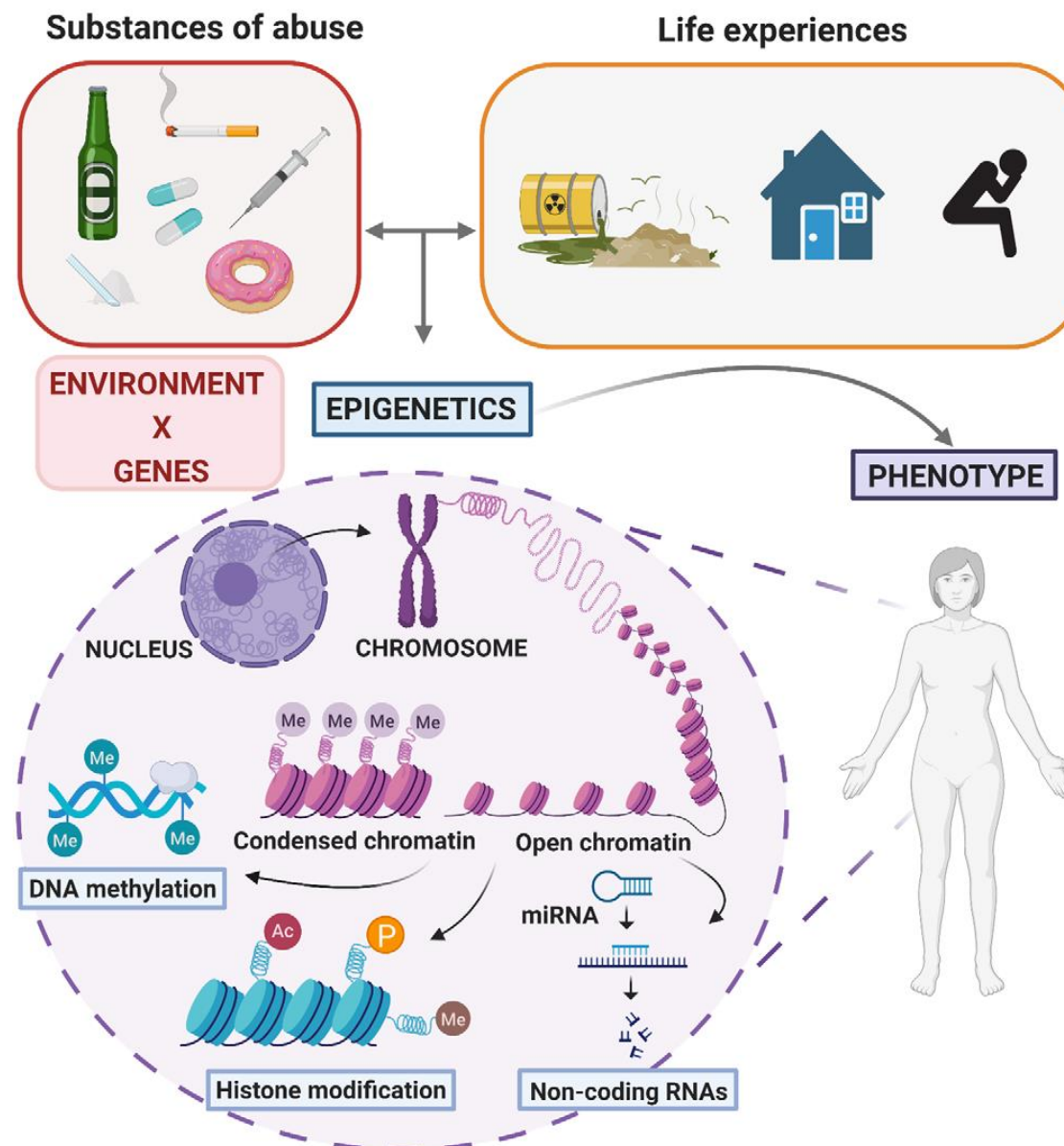
*Studies measuring the heritability of alcohol dependence were used to compute the mean heritability estimate for alcoholism. The US National Academy of Sciences-National Research Council (NAS-NRC)¹⁴¹ study, which measured the heritability of the volume of alcohol consumed, was used only for computing the monozygotic (MZ):dizygotic (DZ) twin ratio. †The Hettema and Corey¹⁴² study was used for caffeine consumption weighted heritability estimates, but not for MZ:DZ ratios because MZ and DZ tetrachoric correlations were not reported. ATR, Australian Twin Registry; MTRS, Minnesota Twin Registry; NAS-NRCTR, NAS-NRC Twin Registry of World War II Veterans; STR, Swedish Twin Registry; VETR, Vietnam Era Twin Registry; VTR, Virginia Twin Registry.



L'ereditabilità ci dice che i fattori ambientali giocano un ruolo importante nelle dipendenze!

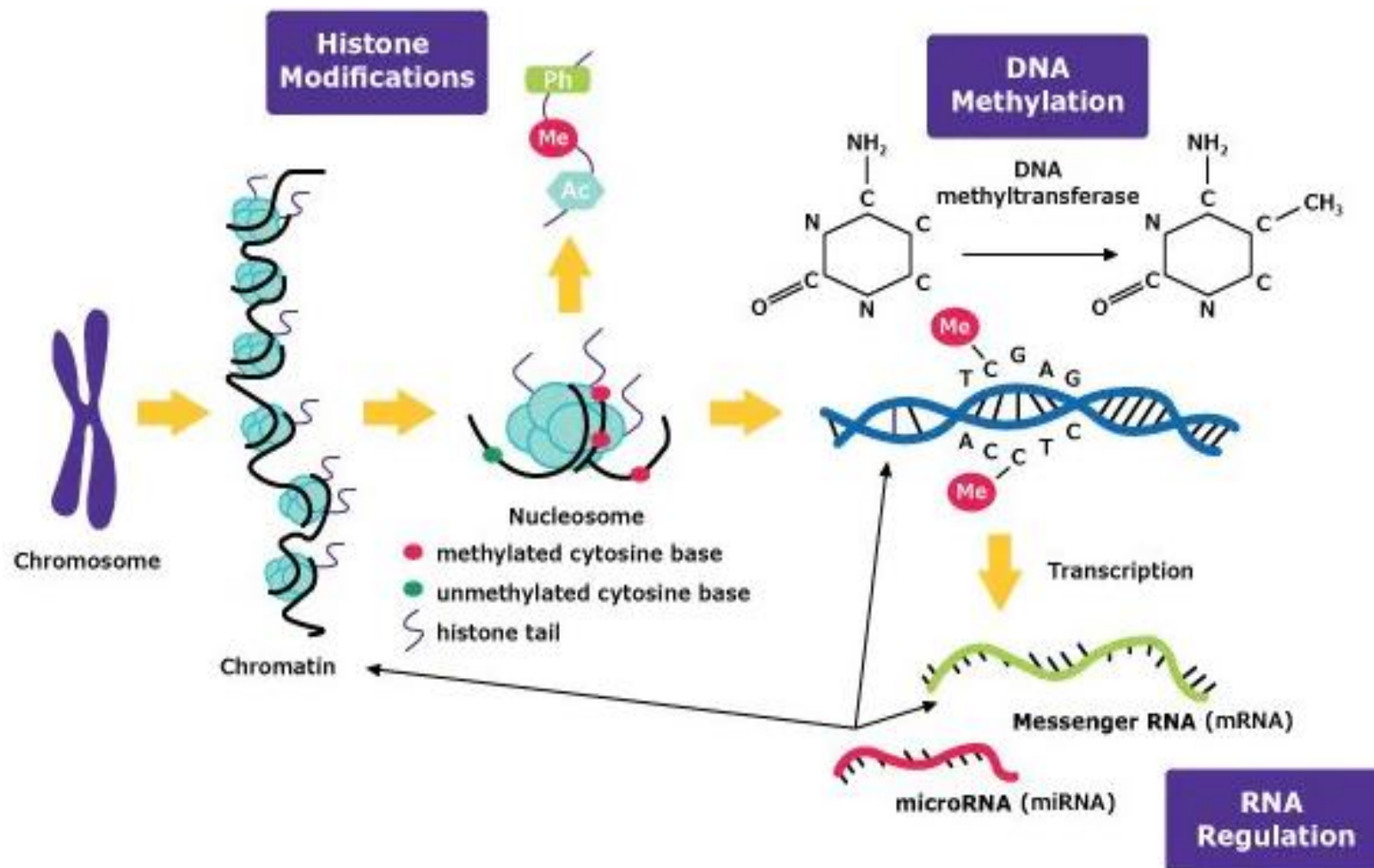
Epigenetica

Le modificazioni istoniche, la metilazione del DNA e gli RNA non codificanti sono le modificazioni epigenetiche più comuni.



Maldonado et al. 2021

Epigenetica e controllo dei geni





Epigenetic Mark	Change	Brain Region	Model Examined	Gene Targets Identified?	Reference
Pan-H3ac	↑	Striatum	Human heroin addicts	–	(36)
			Rat IVSA		
Pan-H3phosphoac	↑	NAC (not PFC)	Mouse, repeated heroin in CPP	–	(34)
H3K9ac	↑	LC, VLO	Rat, repeated morphine	<i>Bdnf</i>	(37,38)
H3K14ac	↑	BLA	Mouse, repeated morphine in CPP, normalized during extinction	<i>Bdnf, FosB, Creb</i>	(39)
H3K18ac	↑	NAC	Rat, drug-primed reinstatement of heroin seeking	–	(40)
H3K23ac	↑	NAC/dStri	Human heroin addicts (not correlated with use history)	–	(36)
H3K27ac	↑	NAC/dStri	Human heroin addicts	Glutamate signaling, <i>GRIA1</i>	(36)
			Rat IVSA		
H4K5ac	↑	NAC	Rat, drug-primed reinstatement of heroin seeking	–	(40)
H4K8ac	↑	NAC	Rat, drug-primed reinstatement of heroin seeking	–	(40)
H3K9me1	No Δ	NAC	Mouse, repeated morphine	–	(41)
H3K9me2	↓	dStri	Mouse, repeated morphine	<i>FosB, Bdnf</i> , glutamate signaling genes	(41)
	↓	CeA	Mouse, repeated morphine in CPP	<i>Bdnf</i> , glutamate signaling genes	(42)
H3K9me3	No Δ	NAC	Mouse, repeated morphine	–	(41)
	↓	VTA, LC	Mouse, 7-day withdrawal from escalating morphine	<i>Bdnf</i>	(37)
H3K27me3	No Δ	NAC	Mouse, repeated morphine	–	(41)
DNA Methylation	No Δ	Whole-brain	Mouse, repeated heroin or morphine	–	(48,49)
	No Δ	VTA, NAC, PFC	Rat, heroin IVSA	–	(50,51)
			Mouse, repeated morphine in CPP		
	↓ Or no Δ	In vitro	Cell lines	–	(117,118)
↑ Exons		OFC neurons (nuclei isolated by FACS)	Human heroin addicts	Differential effects in gene ontology analysis	(45)
↑ Gene body		–	–	–	–
↓ Promoters		–	–	–	–
↑ LINE-1, <i>OPRM1</i> CpG islands		Thalamus, somatosensory cortex, blood	Human heroin addicts	–	(44,46,47)
Region-specific changes		10 brain regions	Rat, acute and chronic morphine	<i>Bdnf, Nr3c1, Il6, Il1b</i>	(55)
Let-7	↑	Whole-brain	Mouse, morphine pellets	–	(56)
miR-339-3p	↑	HPC	Mouse, repeated morphine or fentanyl	<i>Oprm1</i> mRNA	(57)
miR-133b	No Δ	VTA, NAC	Mouse, morphine pellets	–	(58,119)
			Mouse, morphine IVSA	–	
miR-218	↓	NAC (not PFC, HPC)	Mouse, repeated (not acute) heroin	<i>Gabrb3, Mecp2, Nrxn1, Gng3, Ube3a</i>	(59)
H19, miR-675	↓	vStri	Mouse, morphine IVSA	–	(58)
Mirg, miR-154	↓	vStri	Mouse, morphine IVSA	<i>Fxyd4, Grm3, Odf21, Slc4a4, Oprm1</i>	(58)

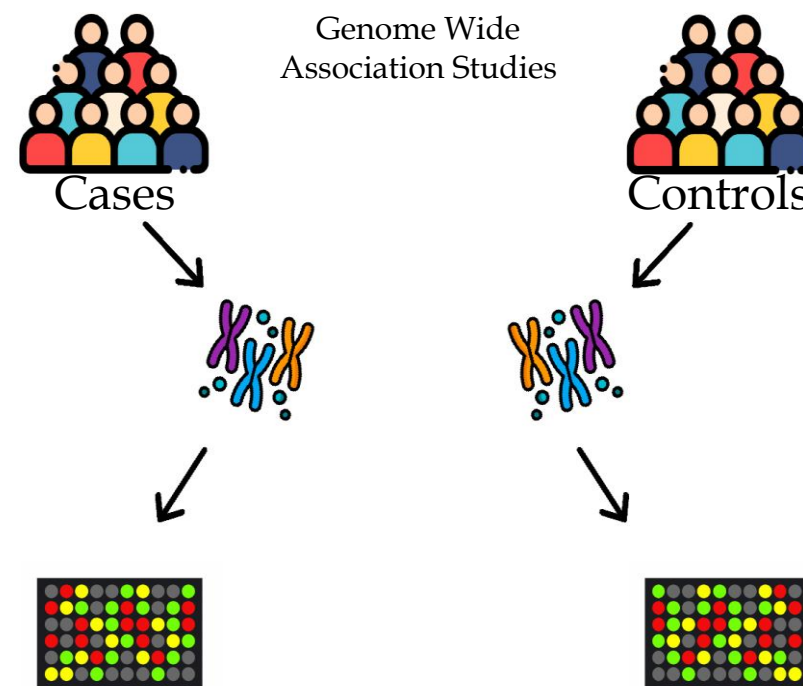
Summary of current clinical and preclinical evidence for changes to histone acetylation, histone methylation, DNA methylation, and expression of noncoding RNAs following repeated opioid exposure.

BLA, basolateral amygdala; CeA, central nucleus of the amygdala; CPP, conditioned place preference; dStri, dorsal striatum; FACS, fluorescence-assisted cell sorting; HPC, hippocampus; IVSA, intravenous self-administration; LC, locus coeruleus; mRNA, messenger RNA; NAC, nucleus accumbens; OFC, orbitofrontal cortex; PFC, prefrontal cortex; VLO, ventrolateral orbitofrontal cortex; vStri, ventral striatum; VTA, ventral tegmental area.

Cambiamenti epigenetici indotti dall'esposizione ad oppioidi

L'esposizione agli oppioidi aumenta
l'acetilazione degli istoni H3 e H4

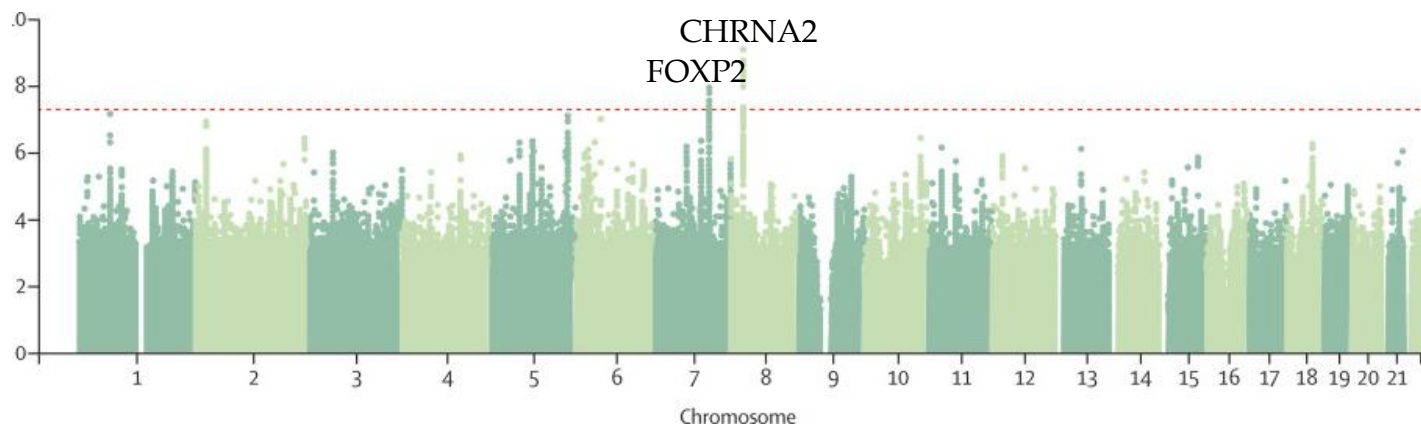
Come si cerca l'associazione genetica?



I GWAS mirano a identificare le associazioni tra genotipi e fenotipi valutando le differenze nella frequenza allelica delle varianti genetiche tra individui simili, ma fenotipicamente diversi. I GWAS studiano i polimorfismi del singolo nucleotide (SNP) evidenziando blocchi di SNP correlati che mostrano tutti un'associazione statisticamente significativa con il fenotipo di interesse.

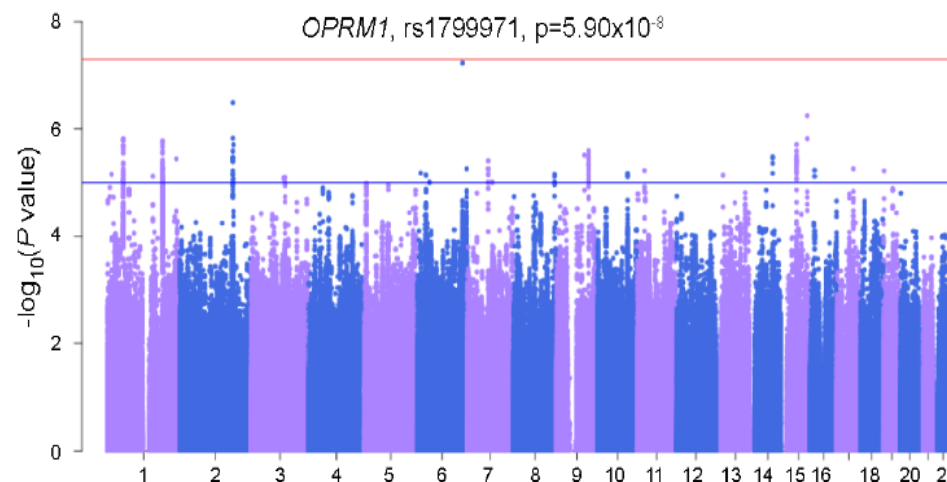


Geni associate all'uso di cannabis ed oppioidi



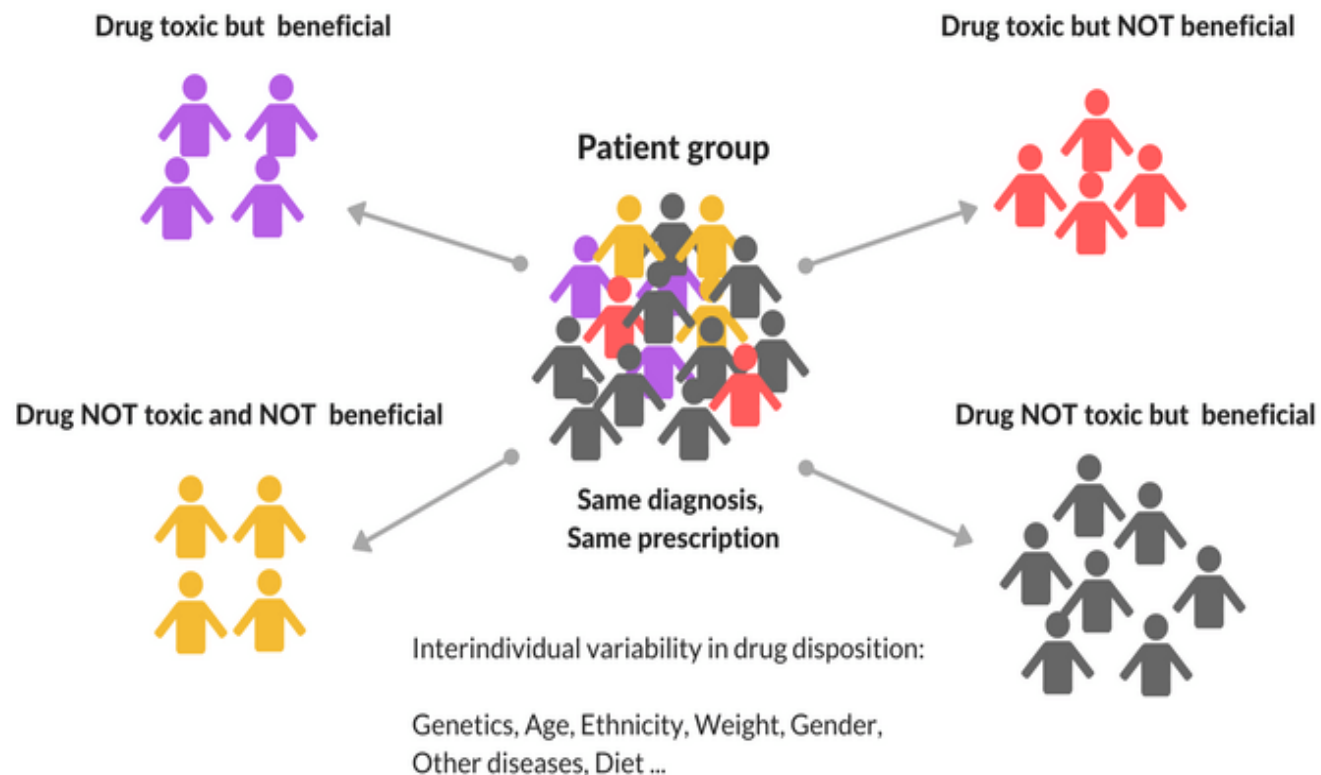
CHR2A2, Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 2 Subunit;
FOXP2, Forkhead Box P2, transcription factor
Demontis et al. 2019 and 2020

Coorti piccole e di
afro-americani



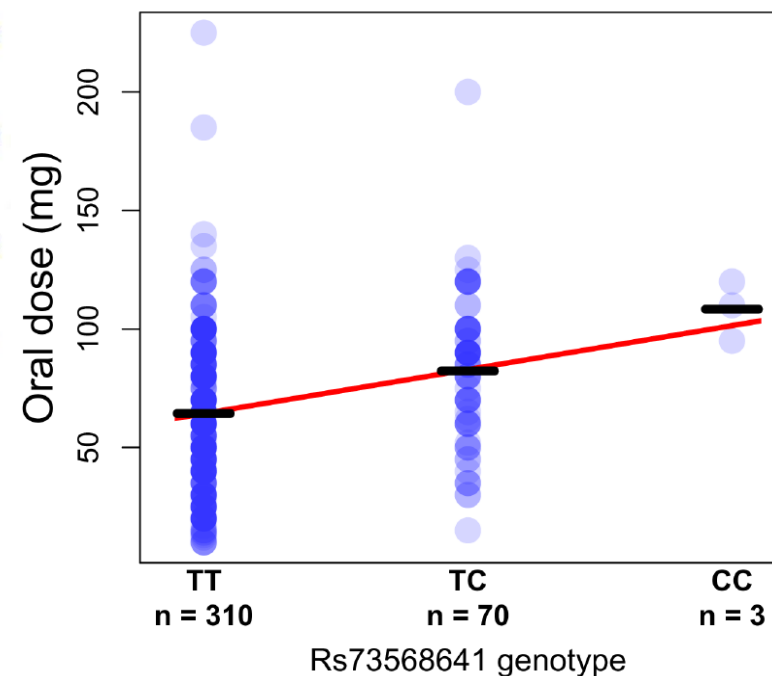
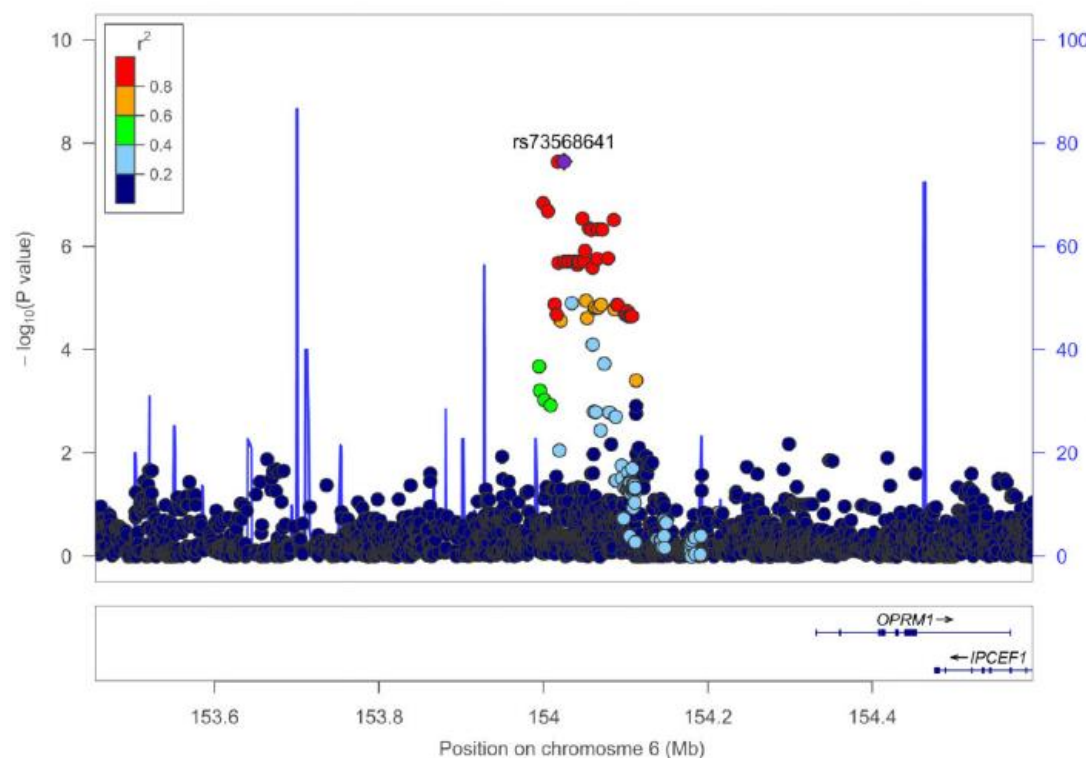
OPRM1, Opioid Receptor Mu 1 (Asn40Asp (A118G)).
Zhou et al 2020

La farmacogenomica nel trattamento delle dipendenze da uso di sostanze



Il farmaco giusto non è solo per la patologia giusta, ma anche per la persona giusta

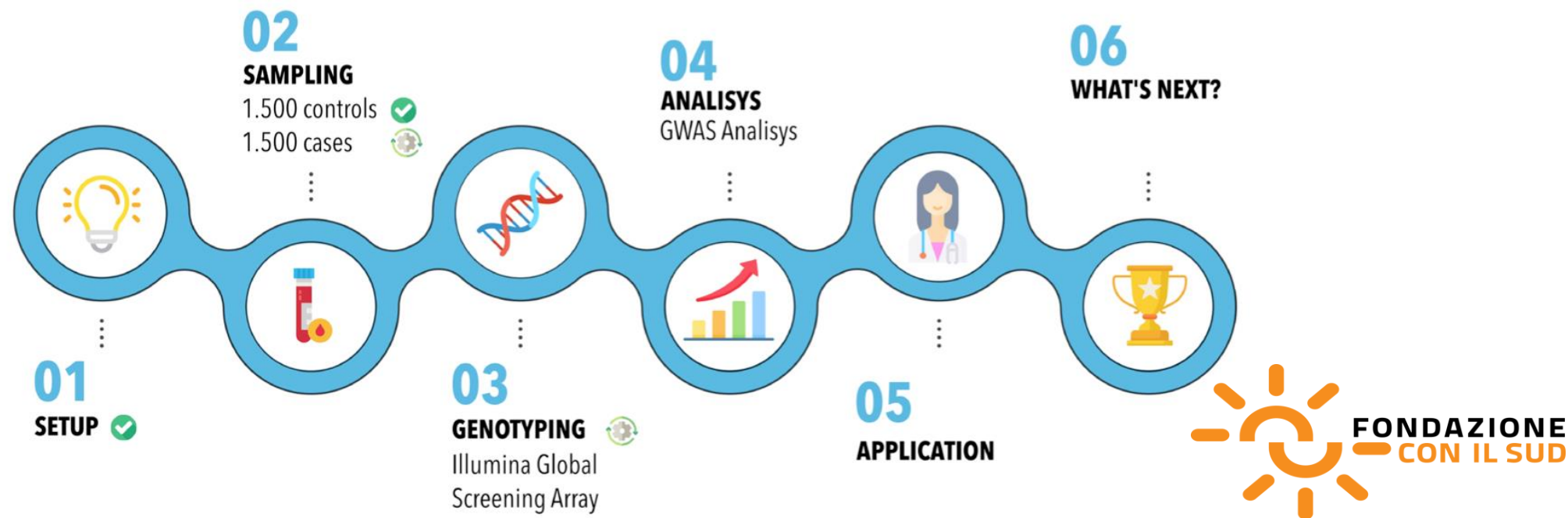
Trattamento con metadone e farmacogenomica



~400 individui Afro-americani

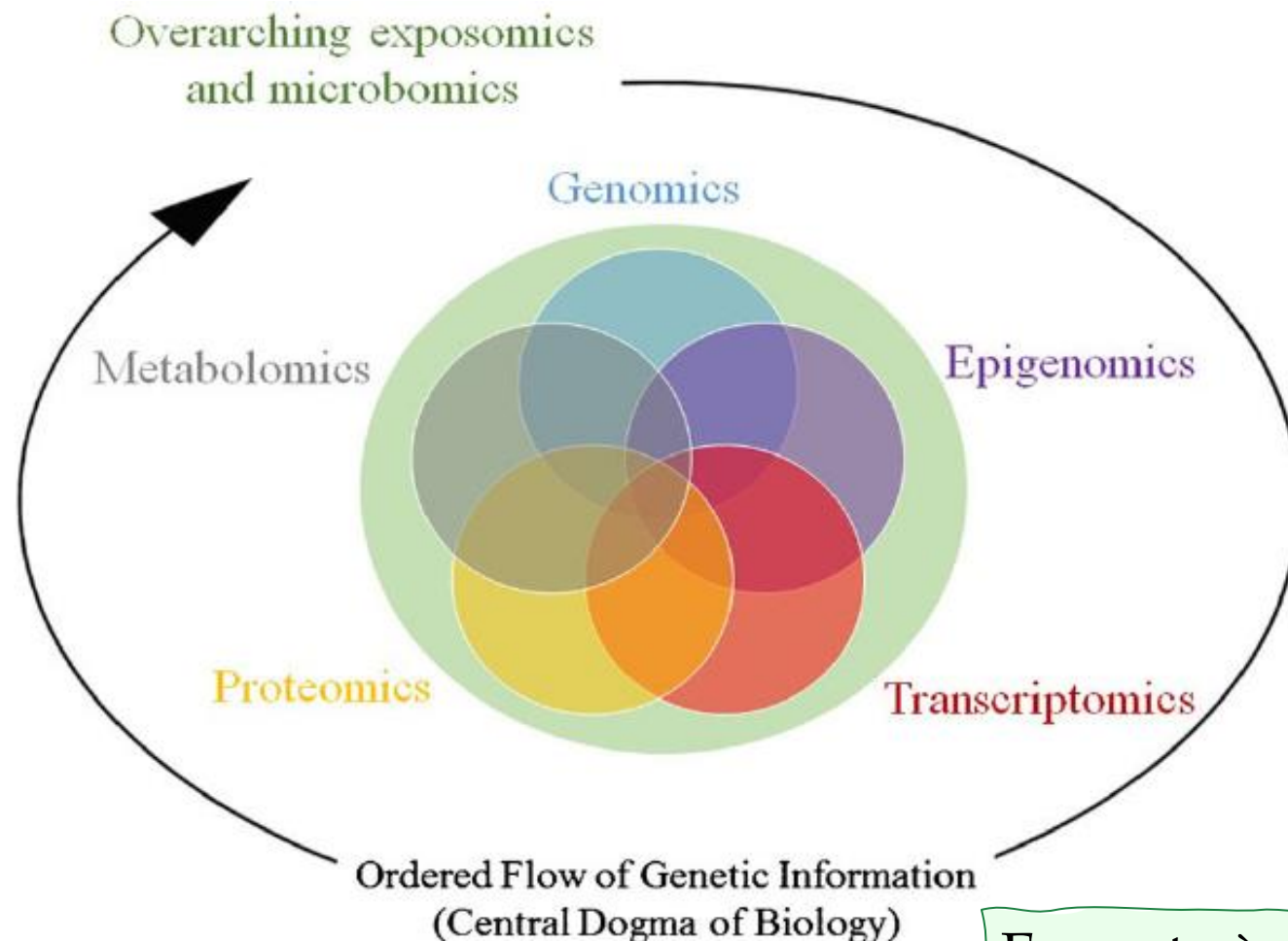
BIOSUD:

una biobanca per i disordini da uso di sostanze in Puglia: guardando i genomi verso un approccio di medicina personalizzata.



Scoprire i geni ASSOCIATI alla **vulnerabilità** alla dipendenza
Scoprire i geni ASSOCIATI alla **risposta** ai farmaci (metadone)

La complessità del disturbo da uso di sostanze



Il SUD è un fenomeno che si può studiare valutando multipli fattori:

1. Genoma
2. Metagenoma
3. Epigenoma
4. Trascrittoma
5. Proteoma
6. Metaboloma

E questo è vero per qualunque tipo di dipendenza ...



Altri progetti finanziati per le dipendenze da sostanze



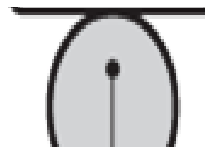
**REGIONE
PUGLIA**



RIPARTI!



PNRR Partenariato esteso



**HORIZON
EUROPE
SEEDS**



**A multiscale integrated approach to the study of the nervous system in
health and disease**



Conclusione

Oggi, grazie alla scienza, il nostro punto di vista e le nostre risposte all'abuso di droga sono cambiati radicalmente. Grazie alla ricerca scientifica, sappiamo che la **dipendenza** è una malattia che colpisce sia il cervello che il comportamento. ... Abbiamo identificato molti dei fattori biologici e ambientali e stiamo iniziando a cercare le variazioni genetiche che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione della malattia. Gli scienziati utilizzano queste conoscenze per sviluppare approcci efficaci di prevenzione e trattamento che riducano l'effetto che l'abuso di droga ha sugli individui, sulle famiglie e sulle comunità.

Nora D. Volkow, M.D.

Director National Institute on Drug Abuse

Centri collaboratori



Policlinico di Bari



ASL Taranto

PugliaSalute



ASL Brindisi

PugliaSalute



ASL Lecce

PugliaSalute



ASL Bari

PugliaSalute



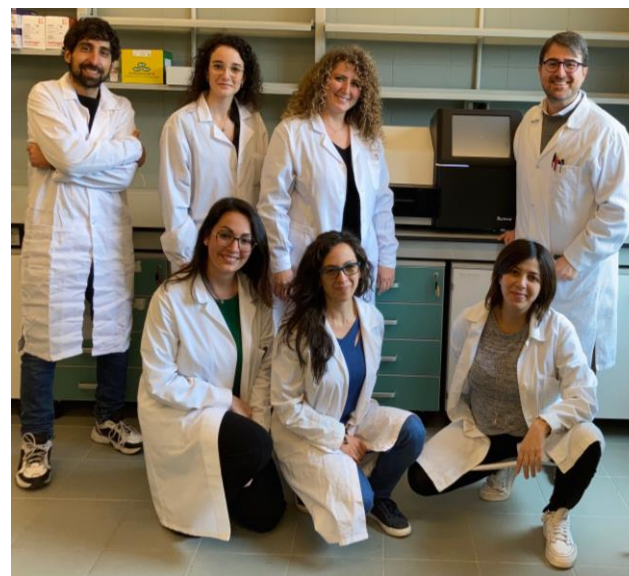
UNIVERSITÀ
DI PAVIA



Ringraziamenti



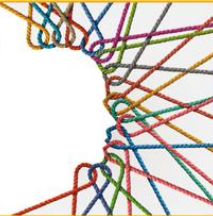
Francesca Antonacci
 Claudia R. Catacchio
 Francesco Montinaro
 Alessia Daponte
 Luciana De Gennaro
 Annalisa Panarella
 Geraldina Chirico
 Danilo Cozzoli
 Raffaella Ribatti
 Mariano Rocchi
 Nicoletta Archidiacono



mario.ventura@uniba.it
francesco.montinaro@uniba.it



Evan E. Eichler
 Glennis Longsdon
 Mitchell R. Vollger
 David Porubsky
 Xavi Guitart
 William T. Harvey
 Arvis Sulovari
 Katherine M. Munson
 LaDeana Hillier
 Philip C. Dishuck

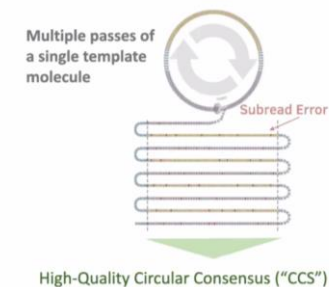


Grazie mille per l'attenzione!

La rivoluzione delle tecnologie

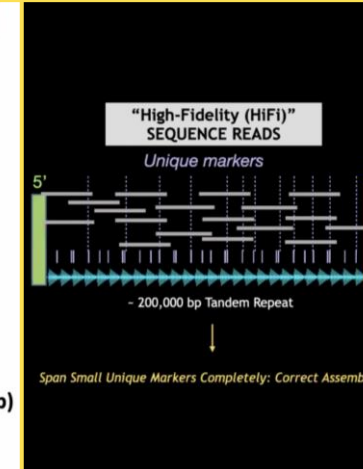


PacBio High Fidelity (HiFi) Data



99.9% Consensus Read Accuracy
(35-40x Coverage >Q20 HiFi Reads; 18-20kb)

Accurate circular consensus long-read sequencing improves variant detection and assembly of a human genome. Wenger et al. Nature Biotechnology (2019)

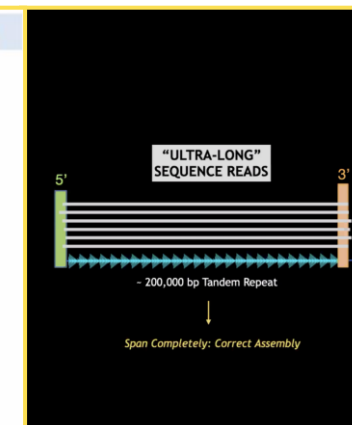


Oxford Nanopore Ultra-Long Data

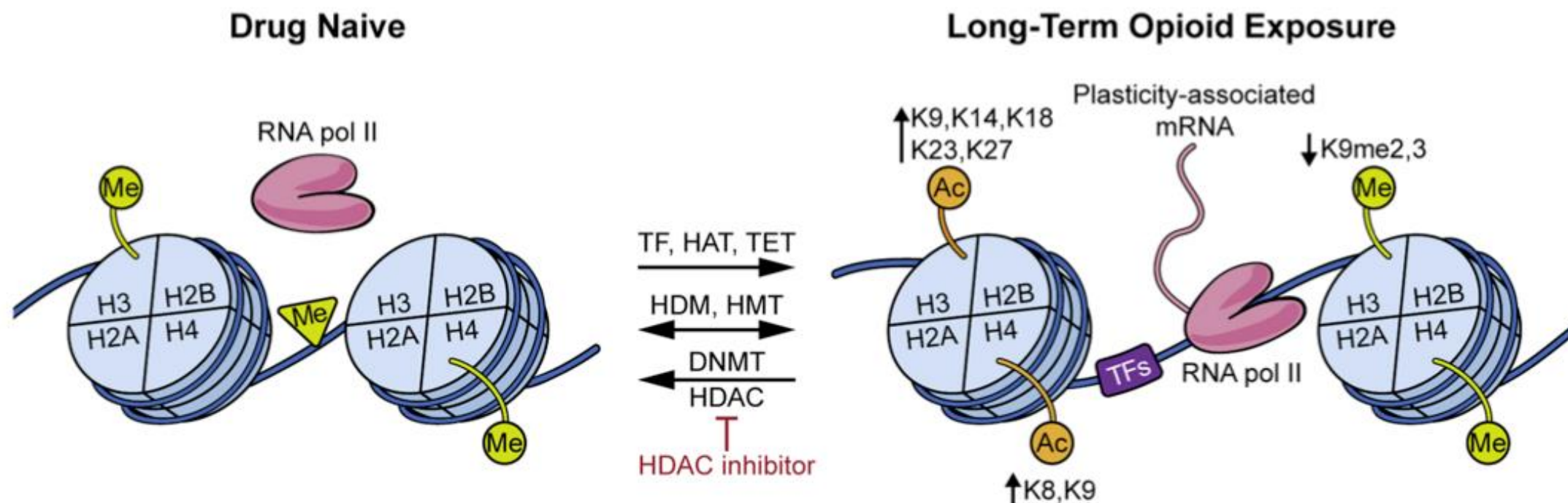


Nanopore Ultra-long (100+ kb) with read lengths >1 Mbp are achievable

~96-98.3% single read accuracy

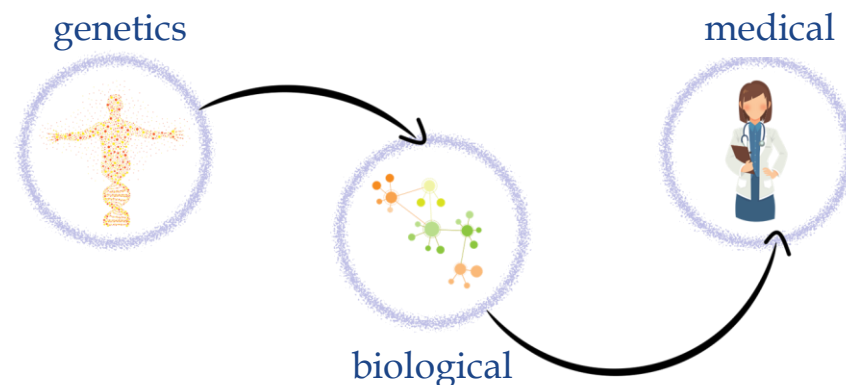


Epigenetica e nella dipendenza dagli oppioidi



L'esposizione agli oppioidi aumenta l'acetilazione degli istoni H3 e H4

BioSUD la struttura



Per studiare la genetica e la farmacogenomica delle dipendenze da sostanze.

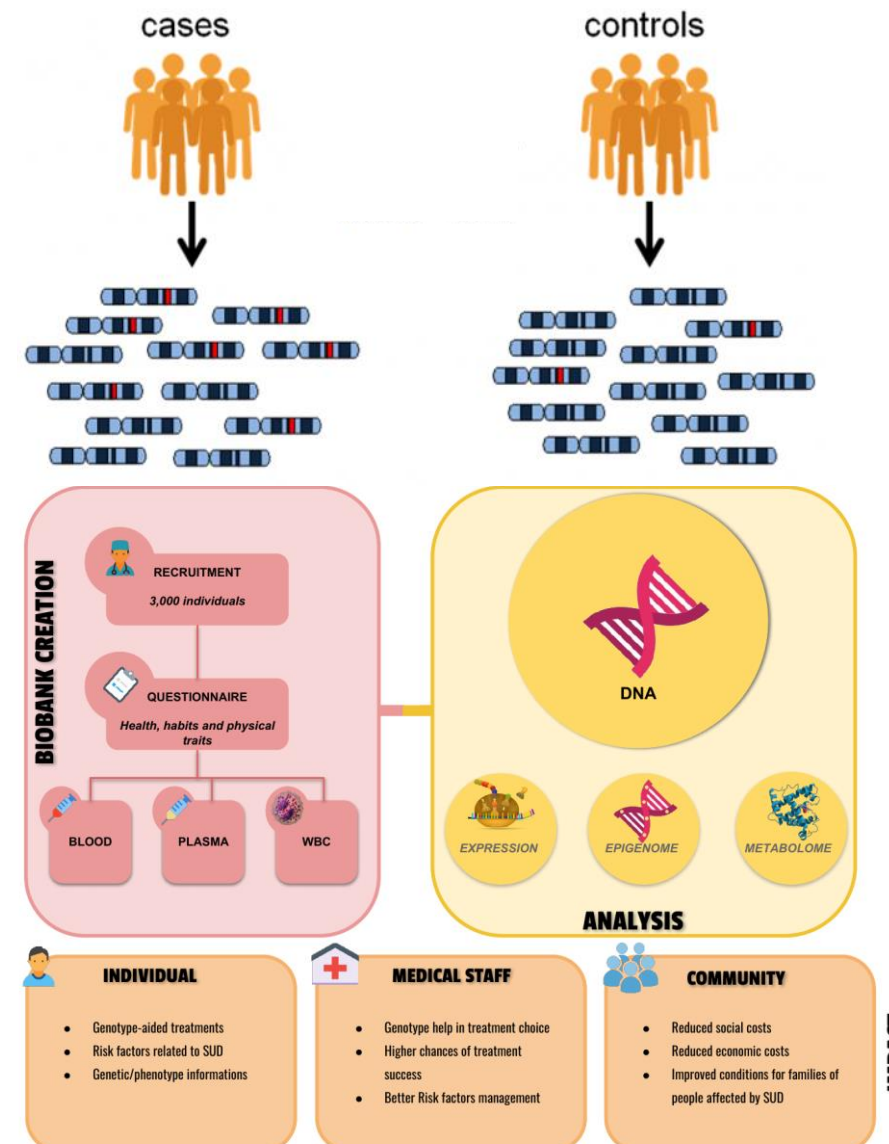
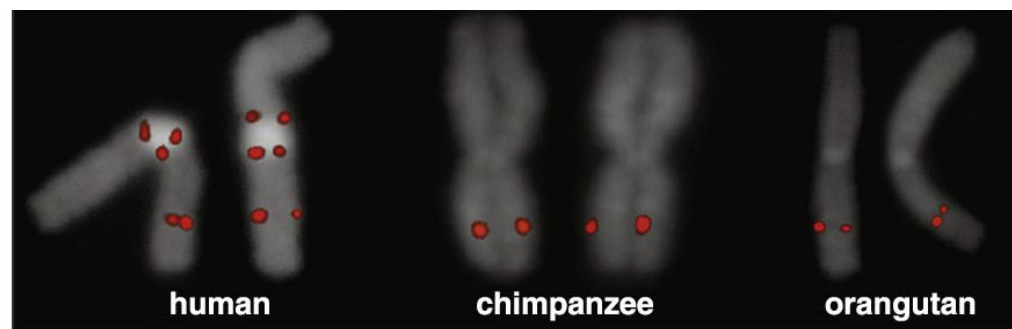


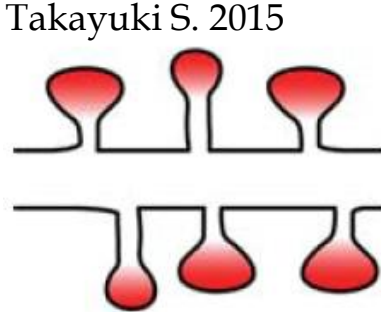
Fig. 4: A schematic overview of the proposed project and the expected impact on individual, medical staff and community (WBC: White Blood cells).

SRGAP2: un gene coinvolto nello sviluppo del corteccia prefrontale del nostro cervello

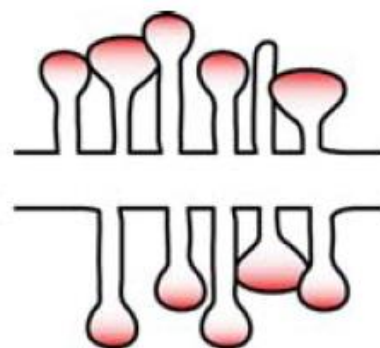


Dennis M. et al., Cell 2018

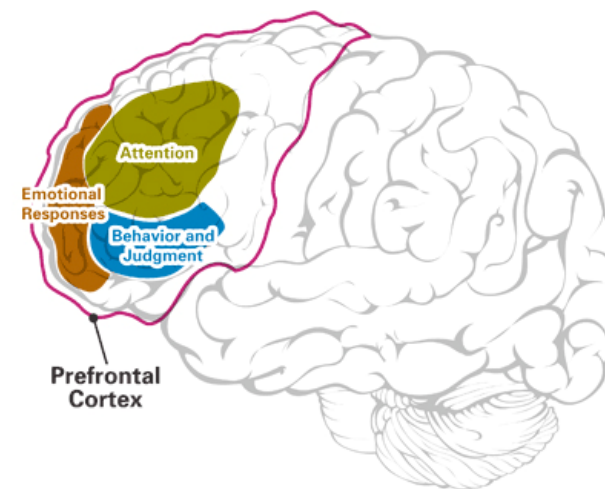
Takayuki S. 2015



SRGAP2A only



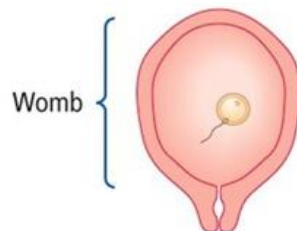
SRGAP2A + SRGAP2C



Come studiare l'ereditabilità?

Gemelli monozigotici (MZ)

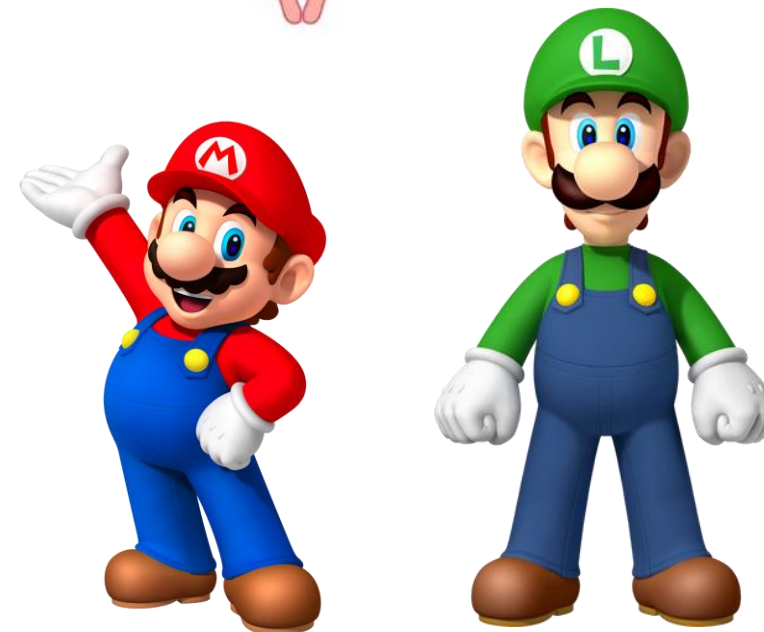
Single egg fertilized by single sperm,
then splits in two



100% DNA condiviso

Gemelli dizigotici (DZ)

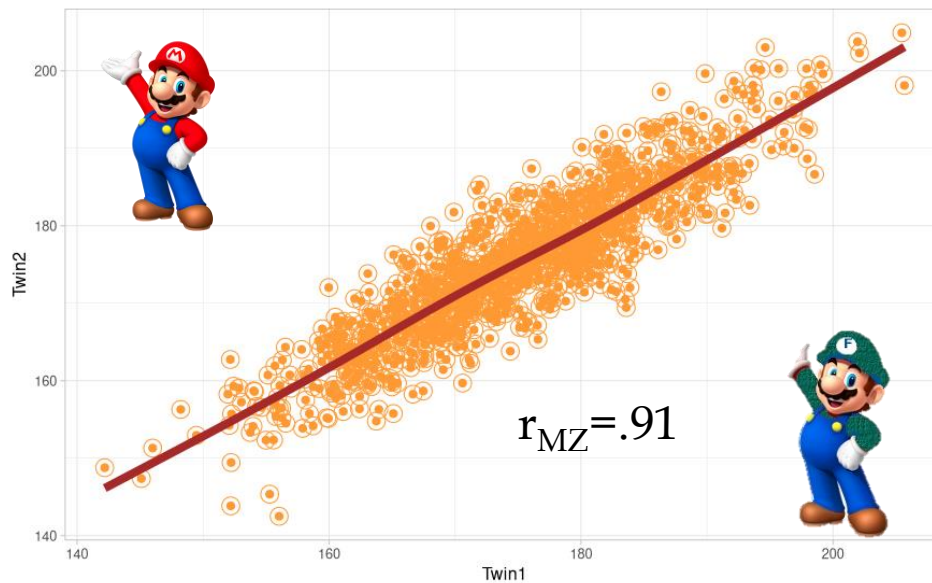
Separate eggs fertilized by
separate sperm



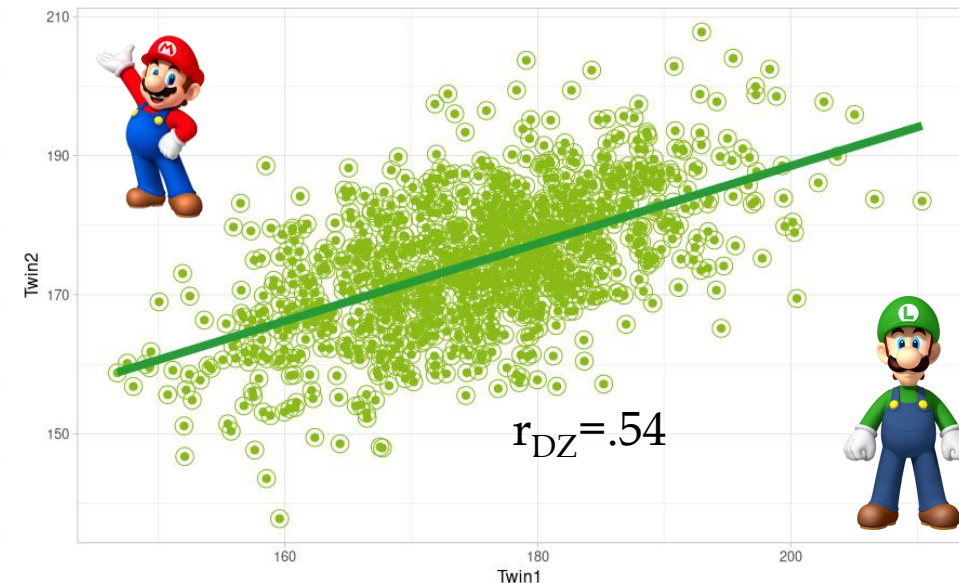
50% DNA condiviso

Come studiare l'ereditabilità?

Gemelli monozigotici



Gemelli dizigotici



$$\text{Heritability } h^2 = 2 * (r_{MZ} - r_{DZ}) = 2 * .37 = .74$$

The heritability per height is ~ 74%

Il futuro della genomica umana

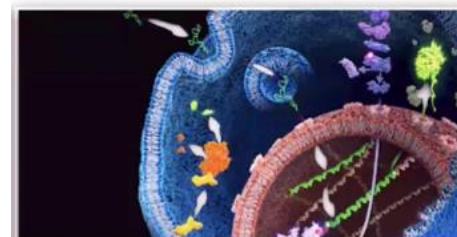


Health Care

Ability to study a
complete genome for
important clinical variants



Pharmacogenomics



New Cell Biology

Comprehensive
understanding genome
biology and epigenetic
regulation



Genome Diversity

Expand our understanding of
human sequence variation
and evolution



Genome editing



Primate T2T consortium



Confrontando i due genomi

GRCh38.p13

- 23 chromosomes
- 42 unlocalized
- 127 unplaced
- 2,922,212,712 bp
- 120.31 Mbp of gaps

CHM13v1.1

- 23 chromosomes
- 0 unlocalized
- 0 unplaced
- 3,054,832,041 bp
- No gaps

GWAS Studies

