

15. Maggio

Benvenuti nell'era pangenomica

*Il modello di Watson e Crick sul DNA:
questa è per me la vera prova dell'esistenza di Dio.
Salvador Dali*

Quante possibilità hai di contrarre una malattia coronarica? A quale trattamento contro il cancro risponderai meglio? Le risposte probabilmente risiedono nel **tu**o DNA.

Ma non è il tuo DNA su cui gli scienziati basano i loro studi. Invece, guardano a un genoma di "riferimento", uno assemblato da frammenti e pezzi di materiale genetico di poche persone di origine prevalentemente europea e africana.

Ora, i ricercatori hanno rilasciato il primo "pangenoma", che rappresenta individui con origini da tutto il mondo. Il lavoro potrebbe migliorare i test genetici per varie malattie e persino fornire nuove informazioni sull'evoluzione umana e sulla biologia. Stiamo leggendo il quadro della variazione genetica umana più accurato e più completo di sempre

Quando il primo genoma umano è stato pubblicato nel 2001, non era ancora finito. Mancava circa l'8% del suo alfabeto genetico, difficile da leggere con la tecnologia di sequenziamento dell'epoca. Gli scienziati hanno aggiunto a questo "bozza del genoma" da allora, con l'ultimo aggiornamento, noto come **GRCh38**, rilasciato nel 2017. L'anno scorso, i ricercatori hanno pubblicato il genoma umano più completo che rappresenta praticamente il 100% della sequenza umana totale.

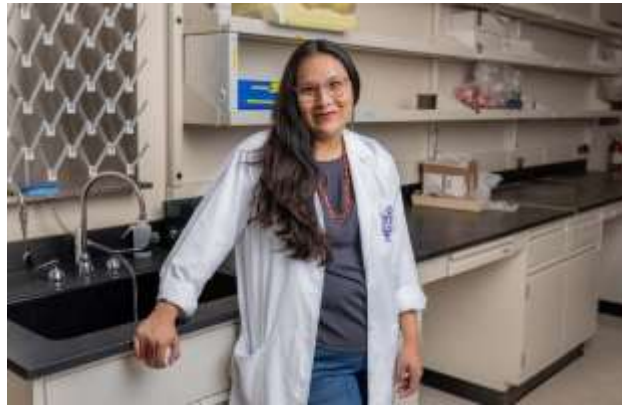


Ma questo genoma di riferimento completo, noto come **T2T-CHM13**, non riflette ancora la diversità genetica della nostra specie. Non include le molte versioni dello stesso gene, o alleli, che potrebbero essere presenti in alcune popolazioni ma non in altre, per esempio. Mancano anche le cosiddette varianti strutturali, grossi pezzi di DNA che potrebbero spiegare perché ognuno di noi è diverso.

Inoltre, poiché sia **GRCh38** che **T2T-CHM13** sono costituiti principalmente da individui di origine prevalentemente europea, gli strumenti medici che li utilizzano come riferimento potrebbero non funzionare per i pazienti di origine non europea.

I marcatori biologici che aiutano a prevedere determinati tipi di cancro potrebbero essere più accurati nelle persone provenienti da particolari parti del globo, ad esempio, e un marcatore genetico che aiuta a valutare il rischio di malattia coronarica di una persona potrebbe sottovalutare notevolmente il rischio nelle persone di colore.

Krystal Tsosie, epidemiologa presso l'Arizona State University.



afferma che *ci mancano un bel po' di informazioni che possono contribuire alla nostra conoscenza delle disparità e delle disuguaglianze sanitarie*

Per colmare queste lacune, **Benedict Paten**, genomicista computazionale presso l'Università della California



e i suoi colleghi Human pangenome Reference Consortium (vedi allegato) hanno incorporato genomi raccolti da **47 individui e dai loro genitori**, con l'intero gruppo che rappresenta tutti i continenti tranne l'Antartide. Hanno analizzato in dettaglio il genoma di ogni individuo, analizzando quali porzioni appartenevano a ciascun genitore.

Hickey G e tanti altri...

Pangenome graph construction from genome alignments with Minigraph-Cactus.

Nat Biotechnol. 2023 May 10.

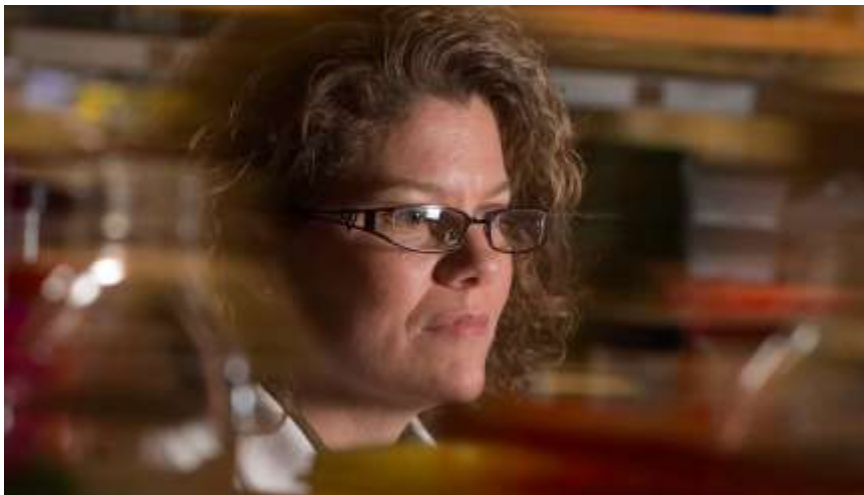
Per avere una risoluzione di alta qualità di ciascun genoma, i ricercatori hanno sequenziato lunghe sequenze del DNA, consentendo loro di catturare più variazioni rispetto ai precedenti sforzi di ricerca. Ciò ha aggiunto **119 milioni di paia di basi in più**, i mattoni del DNA, ai 3,2 miliardi precedentemente noti in **GRCh38**. Il team ha anche trovato 1115 nuove duplicazioni geniche, coinvolte nell'evoluzione, riferiscono oggi gli scienziati in una serie di articoli pubblicati su *Nature*

Il **“nuovo pangenoma”** aggiunge varianti strutturali che in precedenza erano difficili da sequenziare e analizzare.



Human Pangenome Reference Consortium

Per **Heidi Rehm**, *genetista del Massachusetts General Hospital*

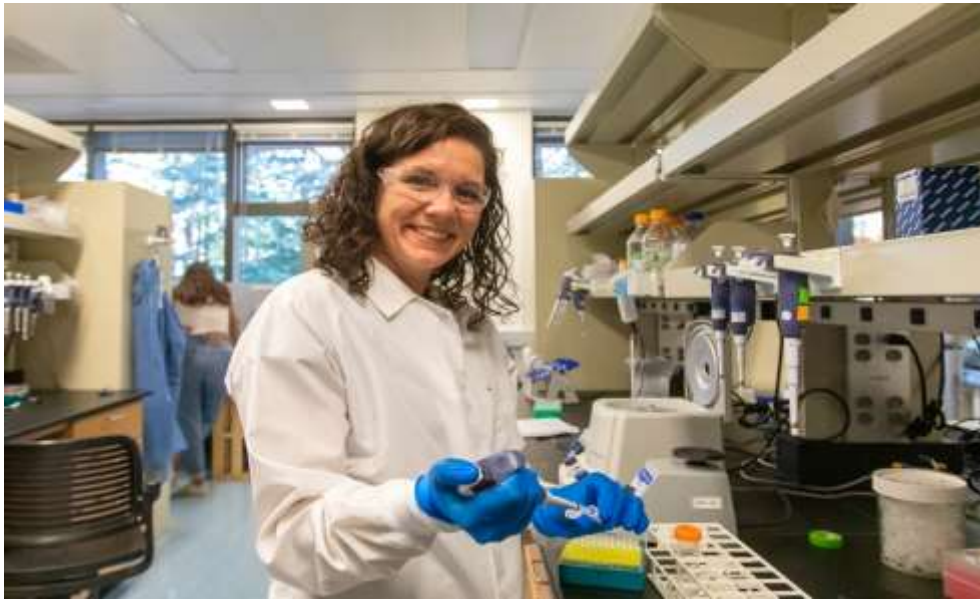


il **“nuovo” pangenoma** potrebbe anche rappresentare un importante passo avanti per le malattie genetiche rare. Ritiene che queste condizioni sono difficili da studiare perché le mutazioni che le causano potrebbero non presentarsi in **GRCh38**. Il pangenoma, potrebbe essere uno strumento migliore per identificare tali mutazioni genetiche e diagnosticare i pazienti.

Il **nuovo pangenoma** non è rilevante solo dal punto di vista medico, ma aprirà anche le porte a studi genetici evolutivi più accurati. Con più persone ora rappresentate, i ricercatori potrebbero colmare le lacune nella nostra storia evolutiva, specialmente nelle parti storicamente poco studiate del globo.

Il **team HPRC** vuole aggiungere altri genomi in futuro. Ne ha già aggiunti altri 123, *afferma Paten*, e spera di raggiungere l'obiettivo di 350 entro il prossimo anno. Finora, la maggior parte delle istituzioni che partecipano **all' HPRC** ha sede negli Stati Uniti e in Europa.

Karen Miga, genetista dell'UCSC che fa parte dell'HPRC,



afferma che la fase successiva del progetto consiste nel renderlo uno sforzo veramente internazionale e collaborare con le istituzioni all'estero.

Il **team HPRC** mira ora a sequenziare nuovi genomi da altre regioni che sono state storicamente sottorappresentate, come il Medio Oriente, che i ricercatori hanno faticato a campionare adeguatamente.

Tsosie afferma che è importante che il team non utilizzi solo un'ampia varietà di genomi, ma che raggiunga anche attivamente le comunità che sta studiando e comprenda le loro esigenze di assistenza sanitaria. In questo modo, queste comunità possono beneficiare direttamente dal punto di vista medico dei risultati del progetto. Finora, dice **Tsosie**, non ha visto questo approccio con HPRC.

Miga afferma che il suo team è già in trattative con i ricercatori che rappresentano tali comunità per capire il modo migliore per collaborare.

L'aggiunta di centinaia di genomi aggiuntivi al nuovo pangenoma non è sufficiente. C'è molta più diversità là fuori, dice, ma questo è già un ottimo inizio.

Human Pangenome Reference Consortium:

Haley J Abel, Lucinda L Antonacci-Fulton, Mobin Asri, Gunjan Baid, Carl A Baker, Anastasiya Belyaeva, Konstantinos Billis, Guillaume Bourque, Silvia Buonaiuto, Andrew Carroll, Mark J P Chaisson, Pi-Chuan Chang, Xian H Chang, Haoyu Cheng, Justin Chu, Sarah Cody, Vincenza Colonna, Daniel E Cook, Robert M Cook-Deegan, Omar E Cornejo, Mark Diekhans, Daniel Doerr, Peter Ebert, Jana Ebler, Evan E Eichler, Susan Fairley, Olivier Fedrigo, Adam L Felsenfeld, Xiaowen Feng, Christian Fischer, Paul Flicek, Giulio Formenti, Adam Frankish, Robert S Fulton, Shilpa Garg, Erik Garrison, Nanibaa' A Garrison, Carlos Garcia Giron, Richard E Green, Cristian Groza, Andrea Guarracino, Leanne Haggerty, Ira M Hall, William T Harvey, Marina Haukness, David Haussler, Simon Heumos, Kendra Hoekzema, Thibaut Hourlier, Kerstin Howe, Miten Jain, Erich D Jarvis, Hanlee P Ji, Eimear E Kenny, Barbara A Koenig, Alexey Kolesnikov, Jan O Korbel, Jennifer Kordosky, Sergey Koren, HoJoon Lee, Alexandra P Lewis, Wen-Wei Liao, Shuangjia Lu, Tsung-Yu Lu, Julian K

Lucas, Hugo Magalhães, Santiago Marco-Sola, Pierre Marijon, Charles Markello, Tobias Marschall, Fergal J Martin, Ann McCartney, Jennifer McDaniel, Karen H Miga, Matthew W Mitchell, Jacquelyn Mountcastle, Katherine M Munson, Moses Njagi Mwaniki, Maria Nattestad, Sergey Nurk, Hugh E Olsen, Nathan D Olson, Trevor Pesout, Adam M Phillippy, Alice B Popejoy, David Porubsky, Pjotr Prins, Daniela Puiu, Mikko Rautiainen, Allison A Regier, Arang Rhie, Samuel Sacco, Ashley D Sanders, Valerie A Schneider, Baergen I Schultz, Kishwar Shafin, Jonas A Sibbesen, Jouni Sirén, Michael W Smith, Heidi J Sofia, Ahmad N Abou Tayoun, Françoise Thibaud-Nissen, Chad Tomlinson, Francesca Floriana Tricomi, Flavia Villani, Mitchell R Vollger, Justin Wagner, Brian Walenz, Ting Wang, Jonathan M D Wood, Aleksey V Zimin, Justin M Zook



Un anno fa... Baedeker/Replay del 15 Maggio 2022

Perché il 12 maggio potrebbe diventare una data storica
(archivio Baedeker 2022)

Due anni fa Baedeker/Replay del 15 Maggio 2021

Dalla disattivazione metacronale alla deciliazione (Parte prima)
(archivio Baedeker 2021)