

Cod. progetto 5M-2022-23685613

Responsabile Scientifico:

Prof. Luca Malcovati

Unità Operativa:

Ematologia 1

Titolo progetto:

Integrating machine learning and generative artificial intelligence for digenic and oligogenic variant interpretation to unlock germline predisposition and somatic canalization in myeloid neoplasms.

Sintesi Progetto - Abstract:

Le neoplasie mieloidi sono un gruppo di tumori ematologici, che comprendono sindromi/neoplasie mielodisplastiche (MDS), neoplasie mieloproliferative (MPN) e leucemie acute mieloidi (AML). Sempre più frequentemente mutazioni germinali sono riconosciute come fattori predisponenti allo sviluppo di tali neoplasie, e una categoria di neoplasie mieloidi con predisposizione germinale è stata recentemente introdotta nella classificazione di questi tumori. In studi precedenti, abbiamo osservato un'elevata prevalenza di predisposizione germinale nelle neoplasie mieloidi, pari al 6.7% in pazienti adulti con sospetta MDS e al 7.6% nei casi di MPN sporadiche.

Diverse mutazioni germinali che predispongono a MDS e AML sono state identificate in vari processi cellulari, in tutti i casi caratterizzate da ereditarietà monogenica (mendeliana). Tuttavia, nonostante l'impiego sempre maggiore di approcci di analisi genome-wide, un'elevata percentuale di MDS e AML con predisposizione germinale altamente sospetta rimangono non identificati. Questo è anche più evidente nelle MPN, nelle quali le mutazioni germinali causative di disordini familiari rimangono sostanzialmente ignote. Anche in queste forme familiari le mutazioni driver nella via di trasduzione JAK-STAT sono acquisite come eventi somatici, suggerendo l'ipotesi di una predisposizione ad acquisire mutazioni a carico di questo specifico processo biologico.

In questo progetto, svilupperemo un approccio computazionale per l'interpretazione di varianti digeniche e oligogeniche basato su machine learning e intelligenza artificiale generativa, con l'obiettivo di identificare nuovi meccanismi di predisposizione alle neoplasie mieloidi. Il modello sarà sviluppato su un'ampia coorte di pazienti con neoplasia mieloidi e sospetta predisposizione germinale, che comprende 190 pazienti con MDS o AML, e 120 pedigree con MPN familiare (186 pazienti e 70 familiari), analizzati per mutazioni somatiche e germinali. Molteplici livelli di informazione relativi a varianti, associazioni gene-gene e gene-fenotipo, saranno integrati per identificare interazioni digeniche o oligogeniche, con i seguenti obiettivi ultimi:

- (i) identificare nuovi meccanismi digenici e oligogenici di predisposizione germinale alle neoplasie mieloidi;
- (ii) selezionare mutazioni germinali candidate in subsets di neoplasie mieloidi con profili omogenei di mutazioni somatiche sulla base delle interazioni tra mutazioni somatiche e germinali.

I risultati previsti di questo progetto avranno un impatto significativo sulla cura dei pazienti con neoplasie mieloidi, sostenendo un più accurata identificazione di predisposizione ereditaria. A sua volta, questo consentirà di migliorare la gestione clinica di questi pazienti, che richiedono strategie terapeutiche specifiche, appropriata consulenza genetica e sorveglianza dei familiari attraverso monitoraggio molecolare personalizzato per il rilevamento precoce di evoluzione clonale somatica. Complessivamente, queste acquisizioni si tradurranno in un significativo beneficio per i pazienti affetti da questi tumori.

Inizio Progetto:

01/11/2024

Fine Progetto:

30/04/2026

Costo complessivo del progetto:

100.000,00

Totale quote 5 x mille:

60.000,00

Anno riferimento 5 x mille:

2022

Data percezione fondi 5 x mille:

05/10/2023

Budget

Voce	Quota assegnata
Personale di ricerca	36.000,00
Apparecchiature	16.000,00
Materiale uso destinato alla ricerca	0,00
Spese di organizzazione	0,00
Elaborazione dati	0,00
Spese amministrative	0,00
Altro (pubblicazioni e missioni)	8.000,00
	60.000,00