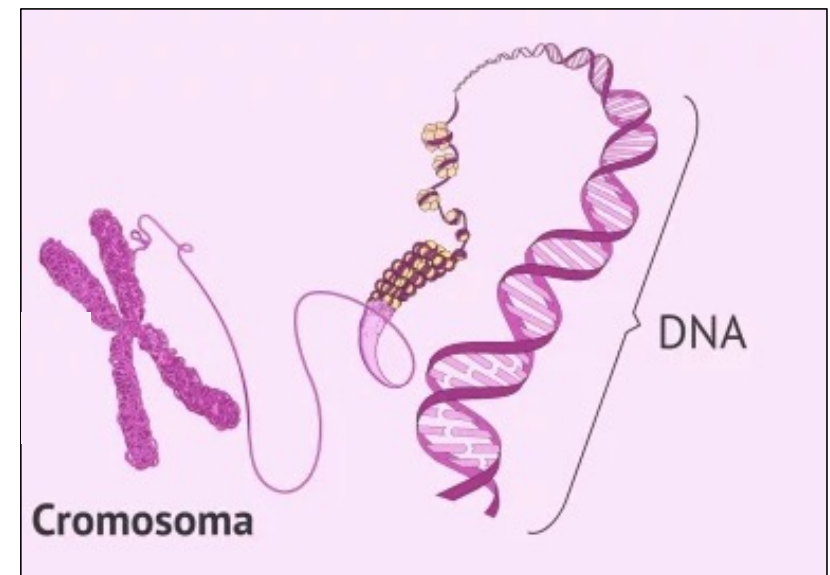
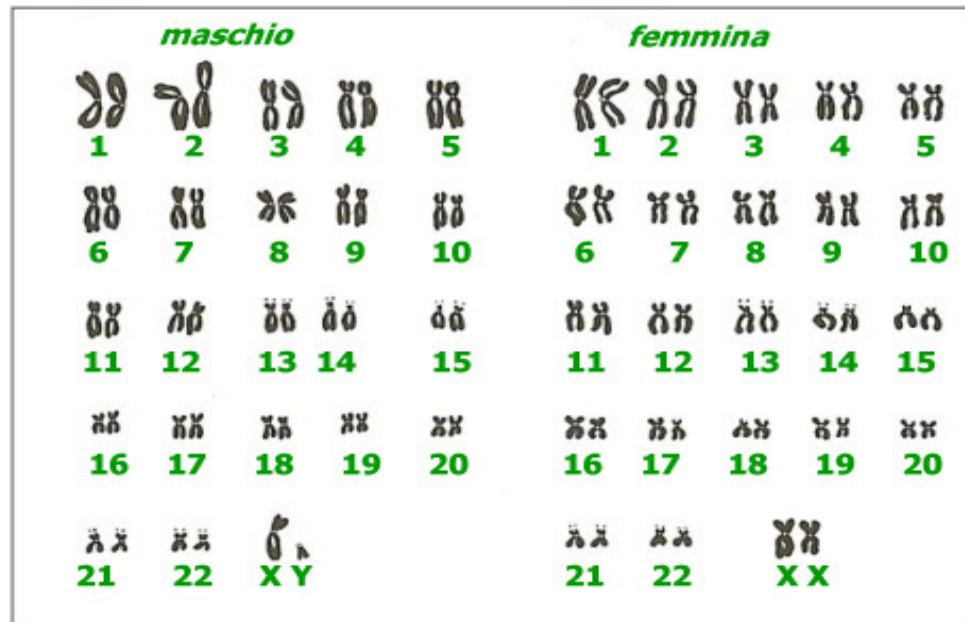
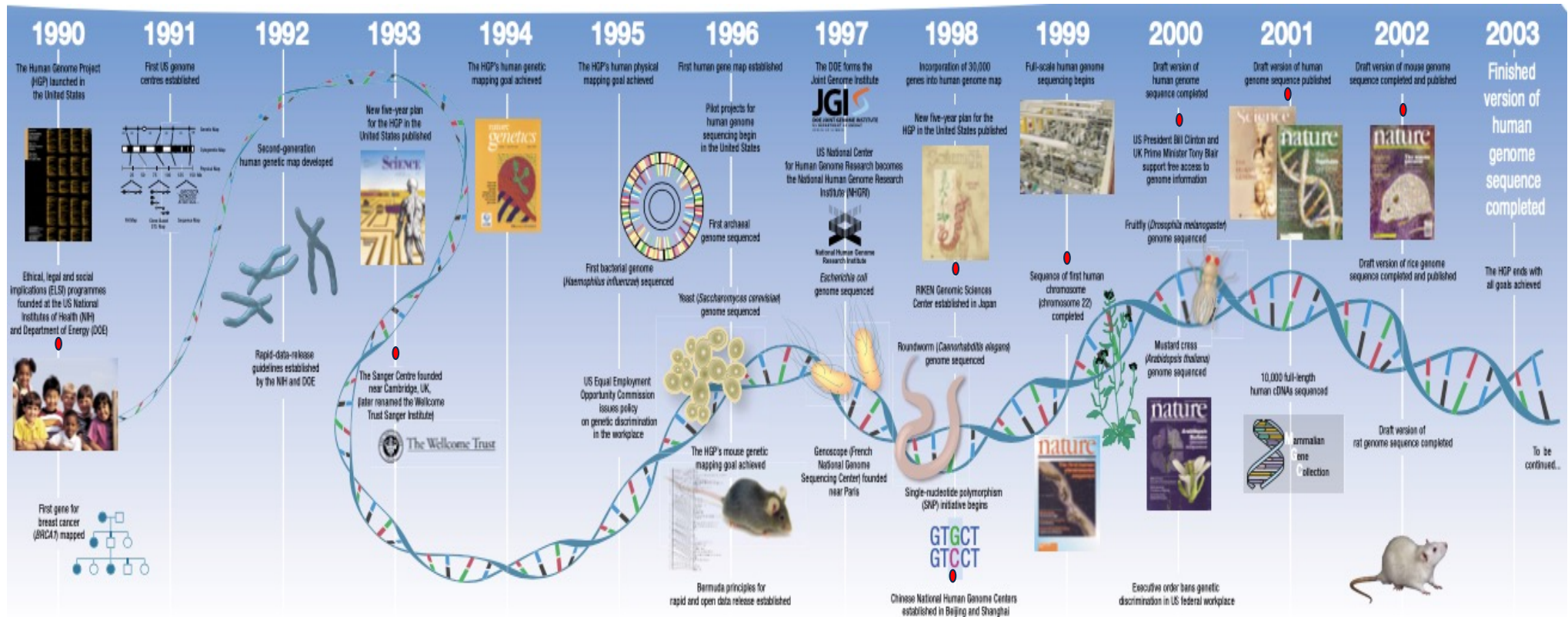


La Genomica Umana: un viaggio tra passato e futuro della genetica

I cromosomi umani



I progressi della genetica a cavallo tra due secoli: Il progetto Genoma Umano (Human Genome Project-HGP) 1990-2003



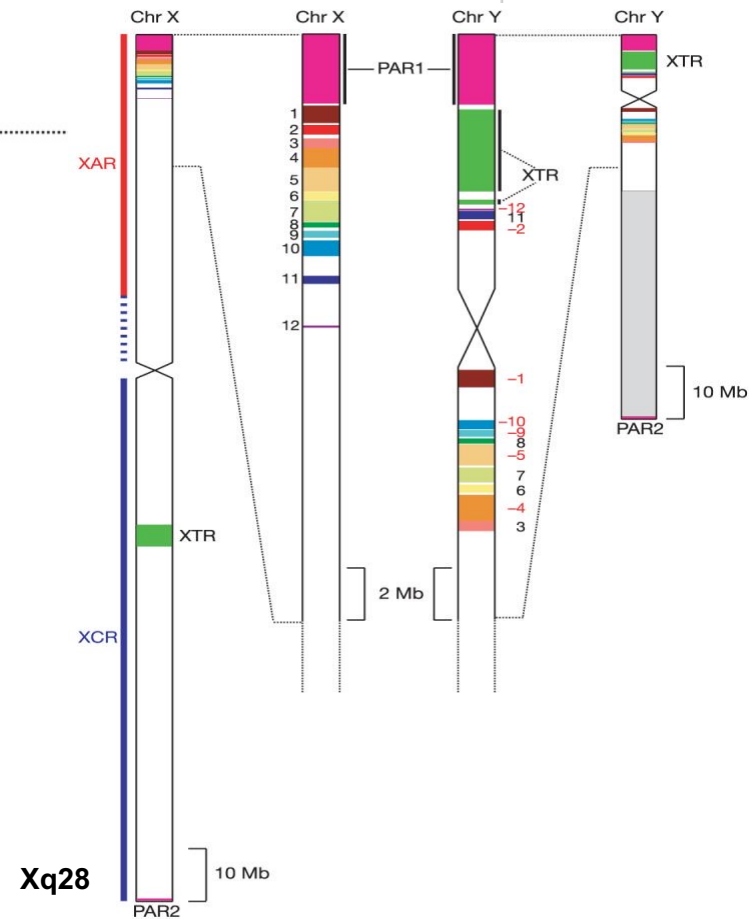
2005

The DNA sequence of the human X chromosome

A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper



articles



The Diploid Genome Sequence of an Individual Human

Ottobre 2007
JC Venter



Samuel Levy^{1*}, Granger Sutton¹, Pauline C. Ng¹, Lars Feuk², Aaron L. Halpern¹, Brian P. Walenz¹, Nelson Axelrod¹, Jiaqi Huang¹, Ewen F. Kirkness¹, Gennady Denisov¹, Yuan Lin¹, Jeffrey R. MacDonald², Andy Wing Chun Pang², Mary Shago², Timothy B. Stockwell¹, Alexia Tsiamouri¹, Vineet Bafna³, Vikas Bansal³, Saul A. Kravitz¹, Dana A. Busam¹, Karen Y. Beeson¹, Tina C. McIntosh¹, Karin A. Remington¹, Joseph F. Abril¹, John Gill¹, Jon Borman¹, Yu-Hui Rogers¹, Marvin E. Frazier¹, Stephen W. Scherer², Robert L. Strausberg¹, J. Craig Venter¹

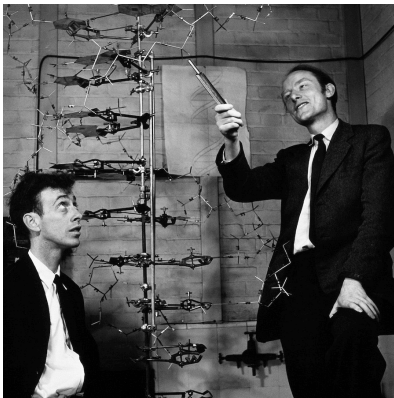
¹ J. Craig Venter Institute, Rockville, Maryland, United States of America, ² Program in Genetics and Genomic Biology, The Hospital for Sick Children, and Molecular and Medical Genetics, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada, ³ Department of Computer Science and Engineering, University of California San Diego, La Jolla, California, United States of America, ⁴ Genetics Department, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

nature

Vol 452 | 17 April 2008 | doi:10.1038/nature06884

LETTERS

Agosto 2008
J. Watson

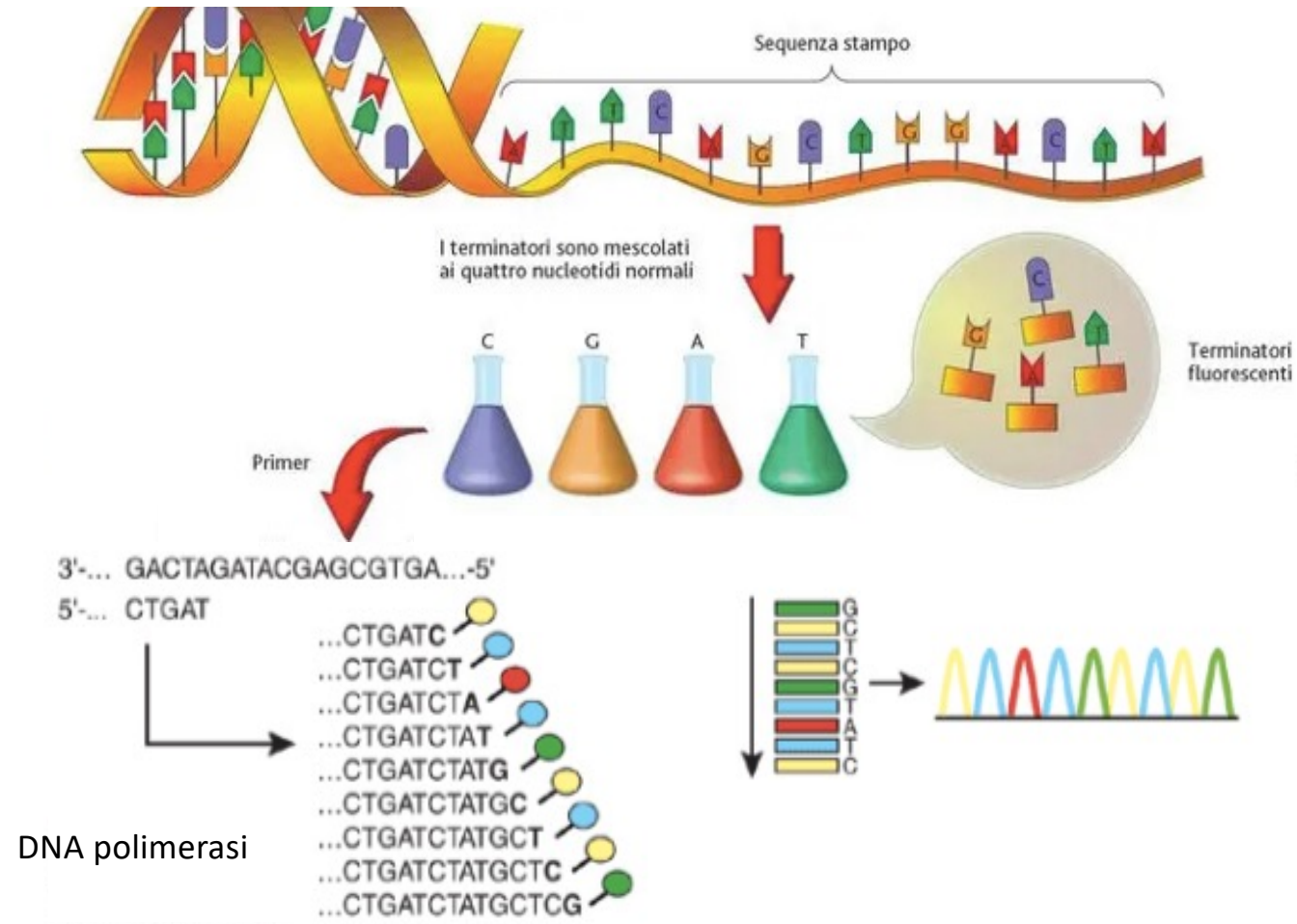


The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing

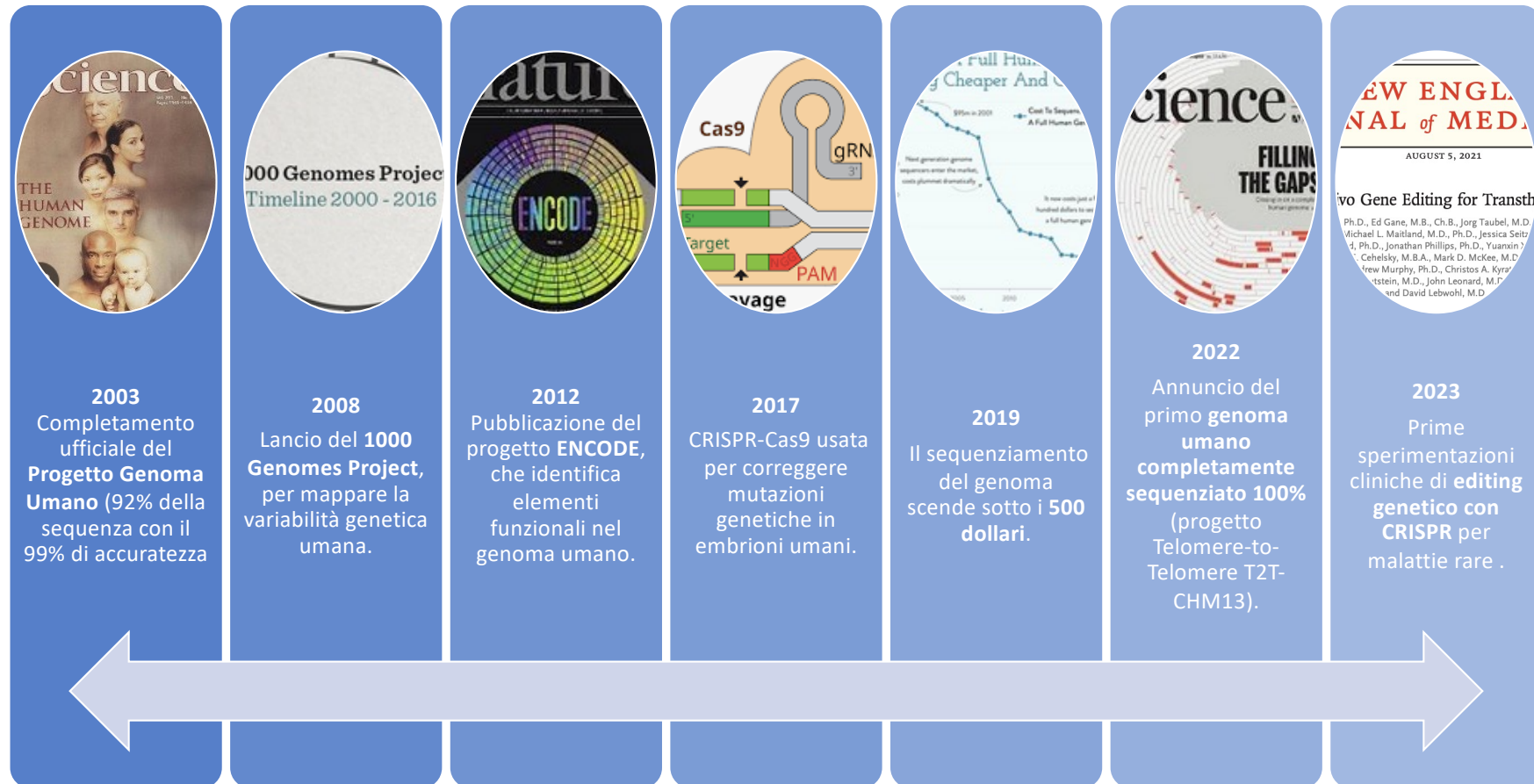
David A. Wheeler^{1*}, Maithreya Srinivasan^{2*}, Michael Egholm^{2*}, Yufeng Shen^{1*}, Lei Chen¹, Amy McGuire³, Wen He², Yi-Ju Chen², Vinod Makhijani², G. Thomas Roth², Xavier Gomes², Karrie Tartaro^{2†}, Faheem Niazi², Cynthia L. Turcotte², Gerard P. Irzyk², James R. Lupski^{4,5,6}, Craig Chinault⁴, Xing-zhi Song¹, Yue Liu¹, Ye Yuan¹, Lynne Nazareth¹, Xiang Qin¹, Donna M. Muzny¹, Marcel Margulies², George M. Weinstock^{1,4}, Richard A. Gibbs^{1,4} & Jonathan M. Rothberg^{2†}

Progetto genoma 1990-2003

Sequenziamento metodo Sanger: corti frammenti di DNA genomico (200-500nucleotidi)

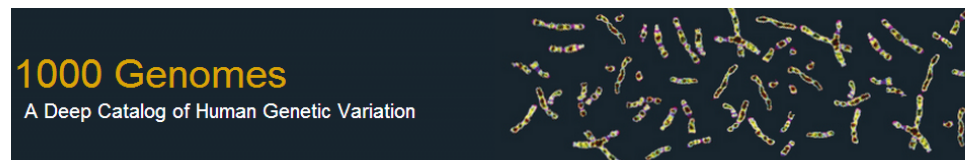


I progressi della genomica umana dal 2003

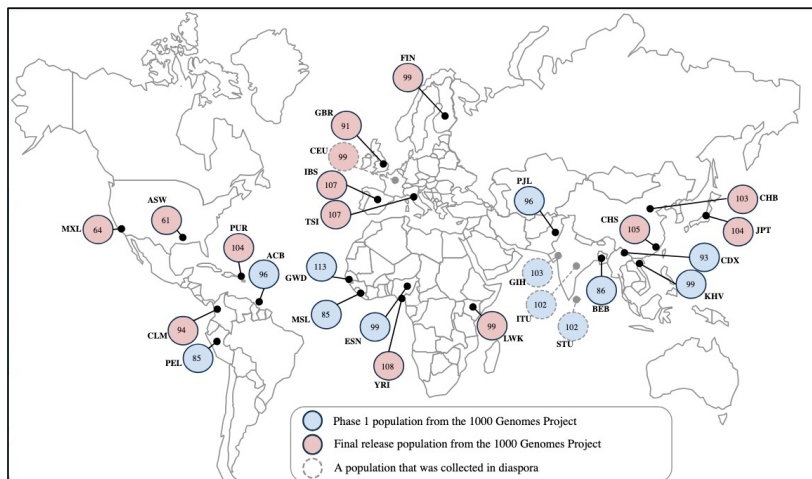


Il sequenziamento del GENOMA umano di nuova generazione (NGS)

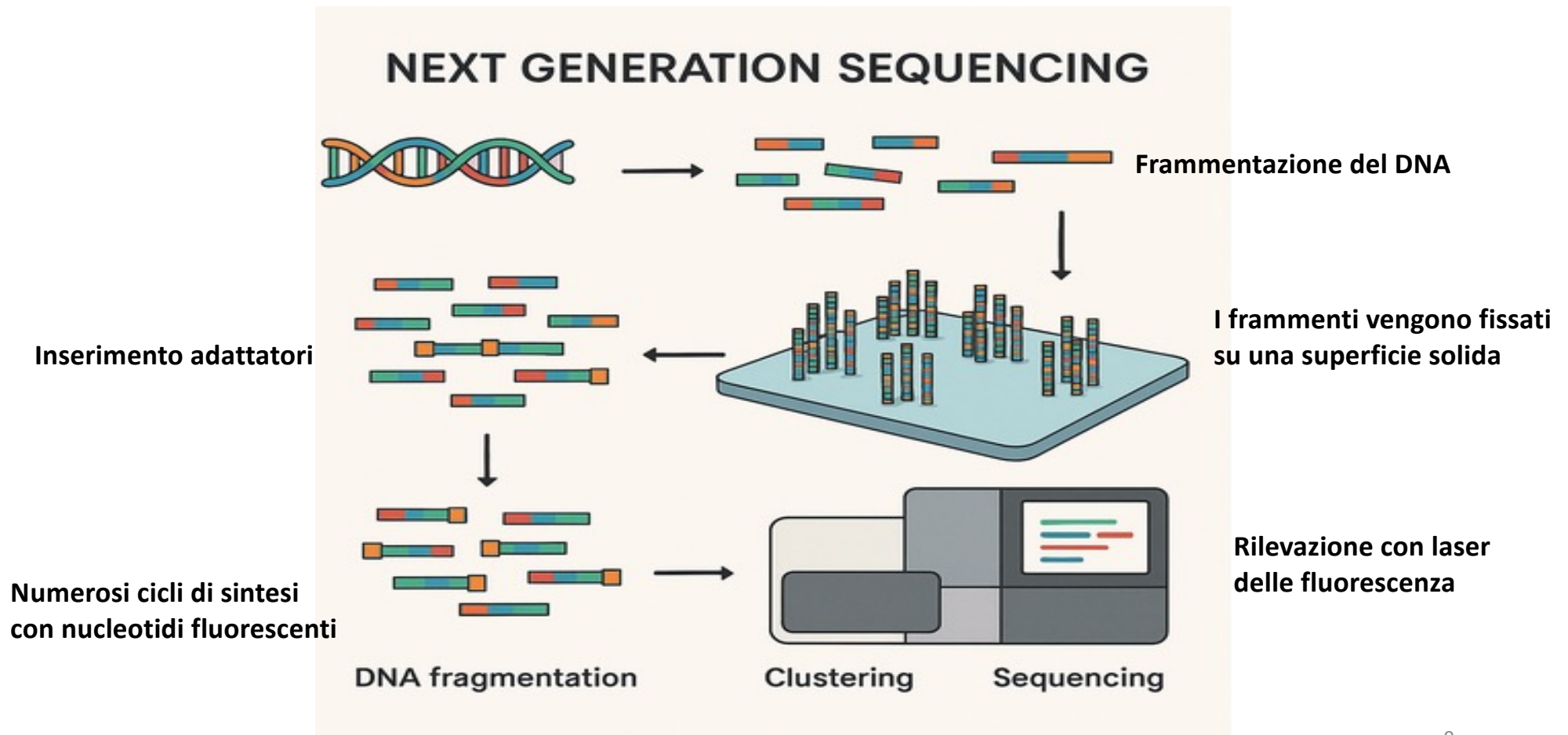
2010-2015, 1000 Genome Project



- Sequenziare un numero sempre maggiore di genomi
- Produrre un catalogo quanto più dettagliato possibile della variazioni genetiche umane
- e correlare la variabilità genetica con le caratteristiche cliniche di molte patologie



Sequenziamento di nuova generazione (Next Generation Sequencing-NGS)
Produce sequenze corte (short reads 75-150 nucleotidi)





The 100,000 Genomes Project



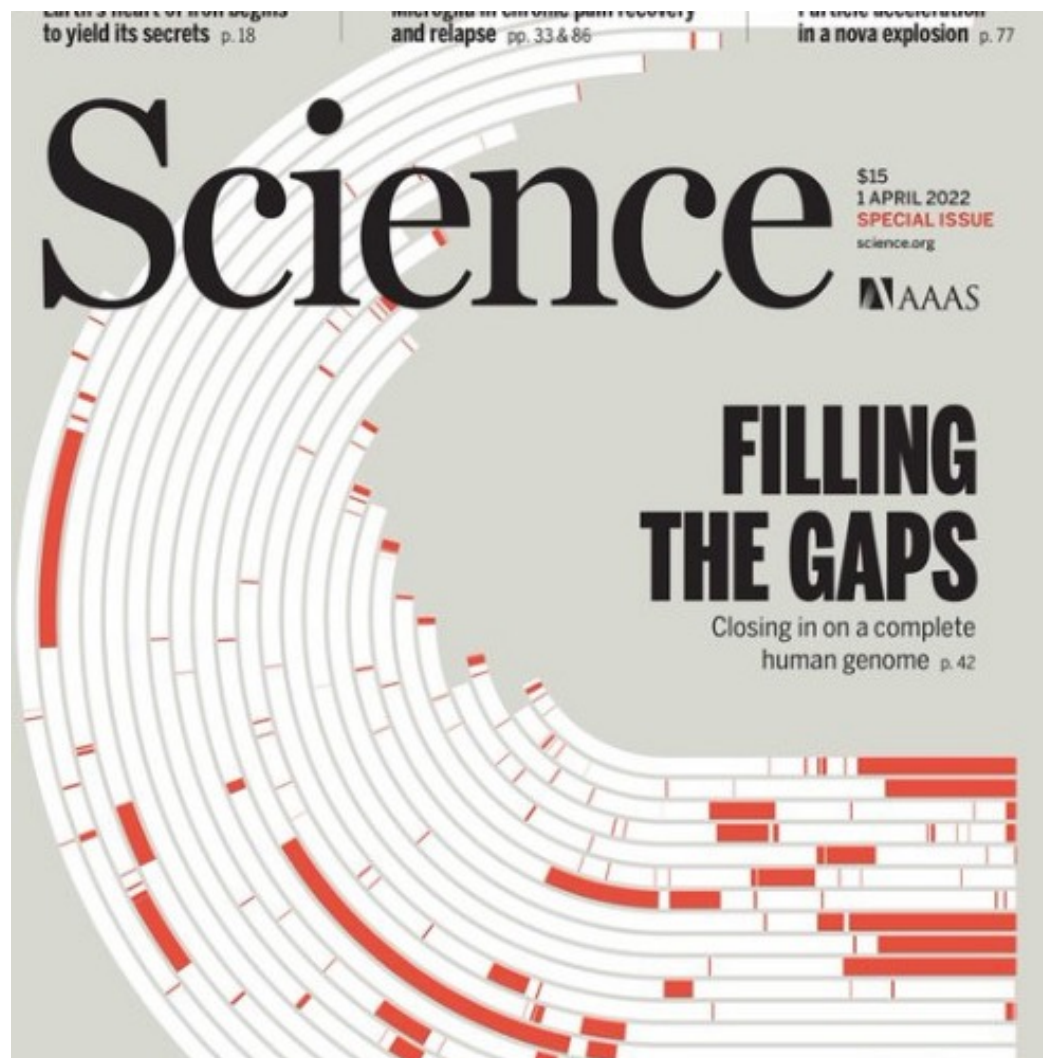
**Human Heredity & Health
in Africa**





Il progetto **progetto T2T** (Telomere-to-Telomere) è riuscito a **completare il genoma umano al 100%**, coprendo anche le regioni più complesse per la prima volta.

2022

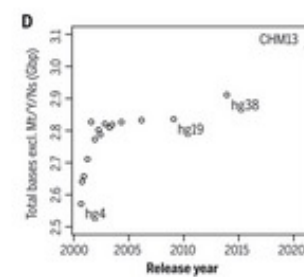
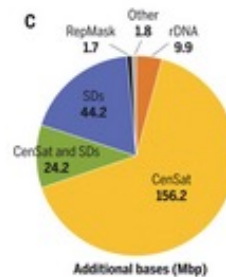
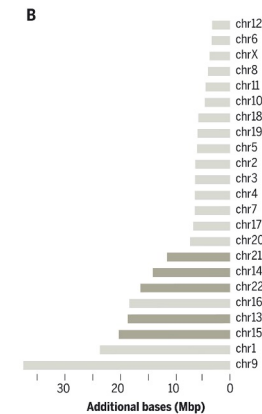
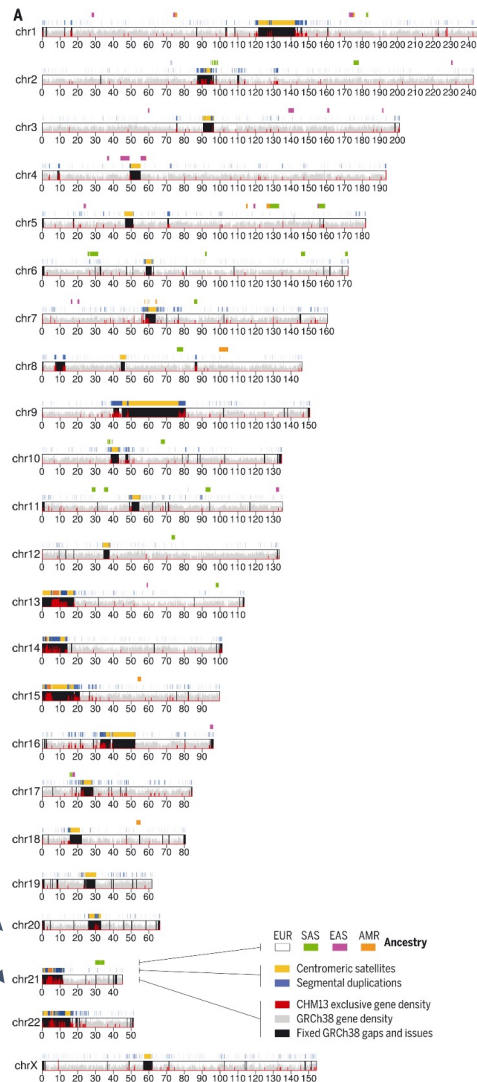




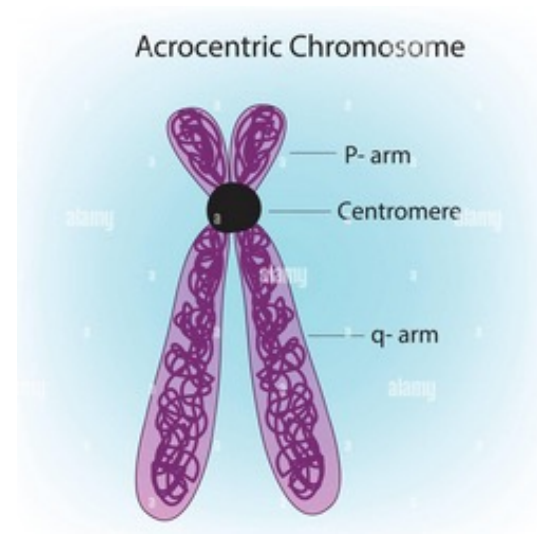
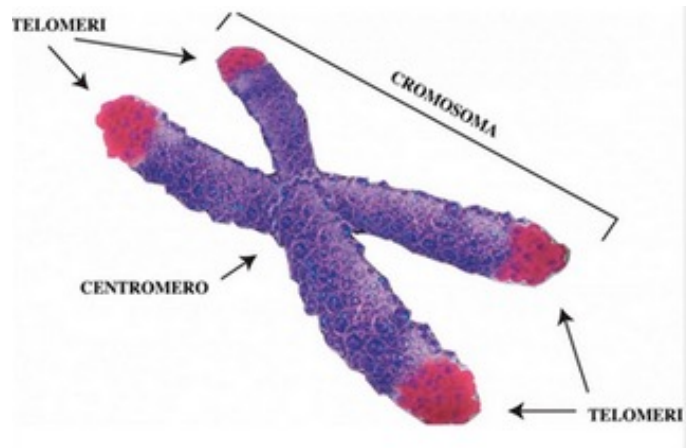
- Il **progetto Telomere-to-Telomere (T2T)** è realizzato da un consorzio internazionale di scienziati, noto come il **T2T Consortium**.
- **Principali istituzioni coinvolte:**
 1. **National Human Genome Research Institute (NHGRI)** (parte dei NIH - National Institutes of Health, USA)
 2. **University of California, Santa Cruz (UCSC)**
 3. **Howard Hughes Medical Institute (HHMI)**
 4. **Istituzioni di ricerca in tutto il mondo (anche in Italia)**

Riempendo l'8%
della sequenza
genomica umana
mancante, tutti i
bracci
cromosomici p-
acrocentrici sono
stati sequenziati
per la prima volta!

3,055 miliardi di paia di basi!
200 milioni di nuove basi
1956 nuovi geni



Nurk S *et al.* The complete sequence
of a human genome. Science. 2022



Fino al 2022 il genoma umano di riferimento (quello del Progetto Genoma Umano del 2003) conteneva ancora delle lacune:

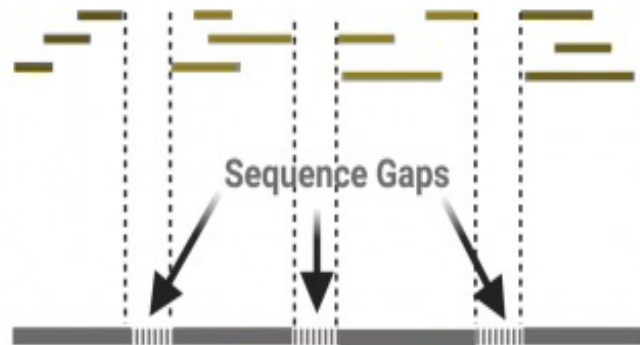
- **Bracci p acrocentrici dei cromosomi** (cromosomi 13, 14, 15, 21 e 22)
- **Eterocromatina** (regioni altamente ripetitive e compatte)
- **Sequenze centromeriche** (essenziali per la divisione cellulare)



① Sequenze corte
Short reads (200-500 nt)



Genoma di individuo di riferimento



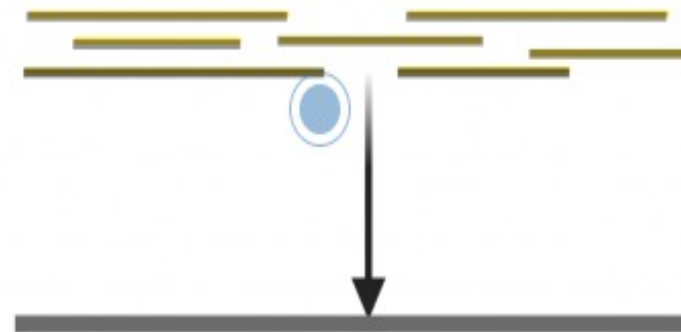
Disease Gene

Le sequenze **corte** possono lasciare delle piccole regioni non coperte dalla sequenza
Metodo Sanger

② Sequenze lunghe
Long reads (1000-10 000)

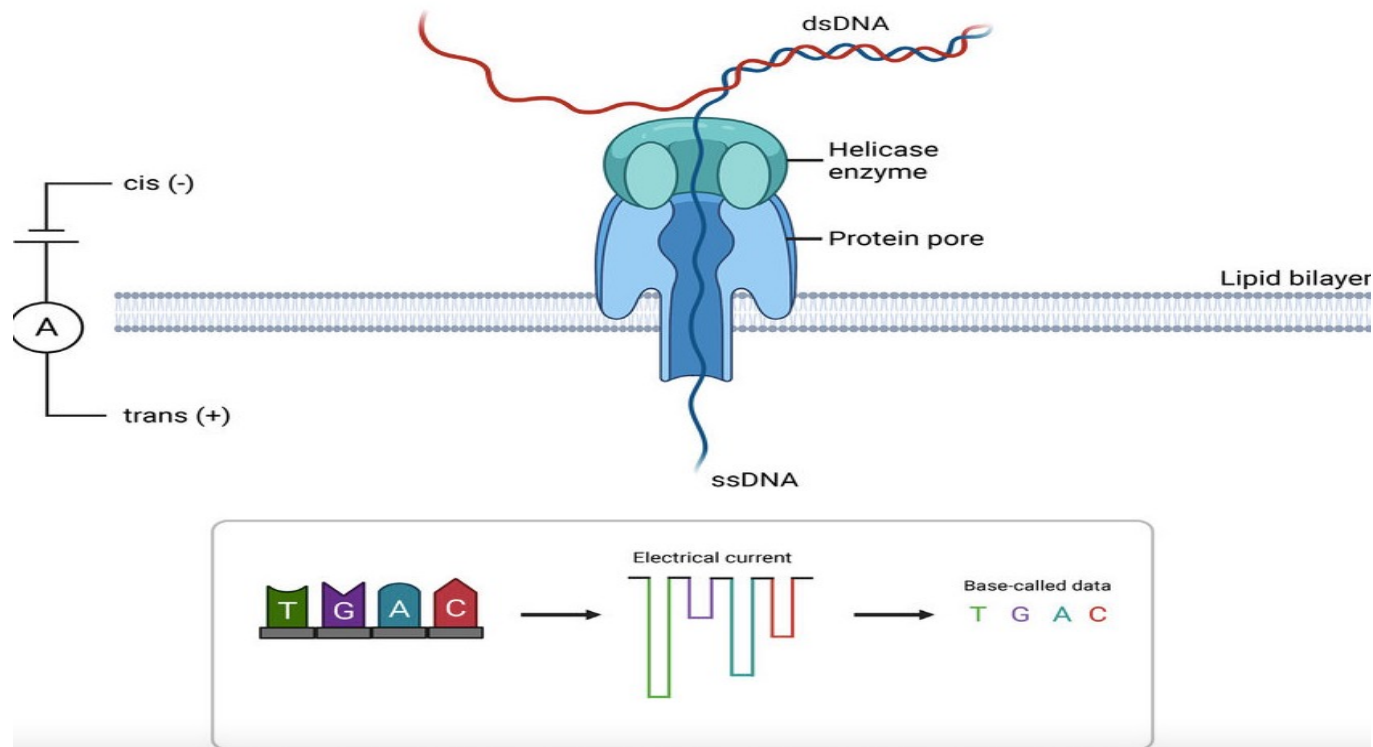


Genoma di individuo di riferimento



Disease Gene

Le sequenze **lunghe** coprono tutta la regione senza lasciare porzioni non coperte
Metodo Nanopore



- Un diagramma schematico del meccanismo di sequenziamento delle Oxford Nanopore Technologies (ONT). Il DNA a doppio filamento (dsDNA) viene srotolato dall' enzima elicasi e un singolo filamento di DNA (ssDNA) viene tirato attraverso il nanoporo. Ogni base nucleotidica causa un cambiamento caratteristico nel flusso ionico attraverso il nanoporo, che può essere decodificato computazionalmente per determinare la sequenza di DNA.

Il sequenziamento del GENOMA umano: Long reads sequencing-sequenze lunghe

Quanto queste
regioni sono variabili
nell'uomo?
Si può rappresentare
la diversità genetica
della nostra specie?



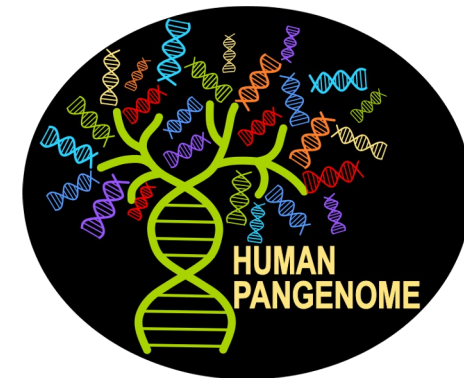
Per meglio rappresentare la diversità genetica umana dobbiamo passare dal
genoma a un pangenoma

Un singolo genoma di riferimento non è
sufficientemente e **non rappresenta la
diversità genetica globale** dell'umanità



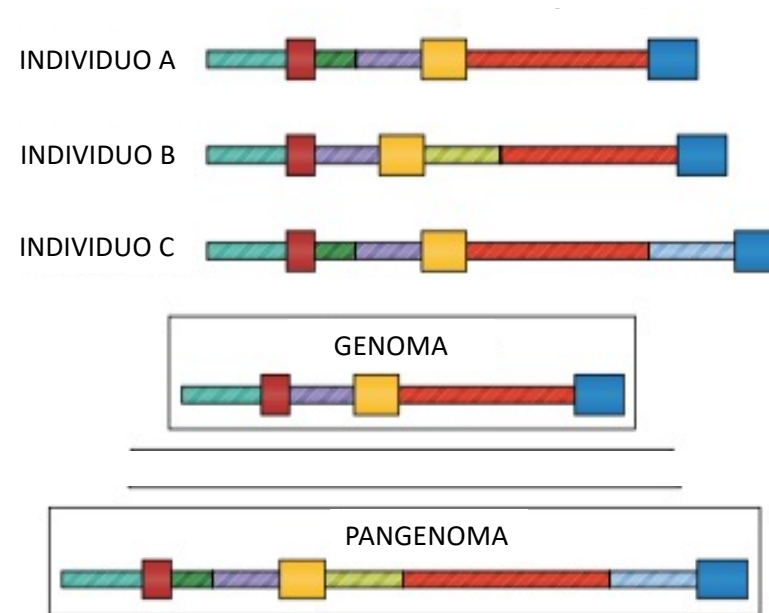
Image from <https://medicine.wustl.edu/news/nih-funds-centers-to-improve-diversity-reference-human-genome/>

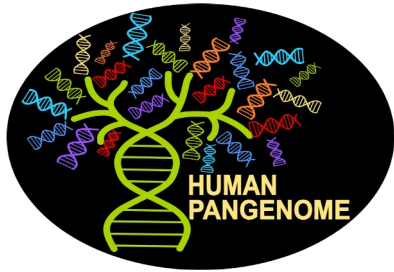
Ma ora noi possiamo usare
contemporaneamente multipli
genomi di riferimento



<https://www.nature.com/articles/s41592-022-01759-x>

Il Consorzio per il Pangenoma Umano rende disponibile una bozza del PANGENOMA umano





Il Progetto Human Pangenome

Il **Progetto Human Pangenome** mira a creare una rappresentazione più completa e diversificata del genoma umano.

Il progetto utilizza **sequenziamenti genomici ad alta risoluzione (long reads)** per creare un **modello pangenomico**, che è una sorta di "mappa 3D" della diversità genetica umana.

Invece di avere un'unica sequenza come riferimento, il pangenoma permette di **confrontare diverse varianti genetiche** contemporaneamente: invece di avere un unico "genoma umano di riferimento", avremo **una rete di genomi** che riflette la diversità dell'umanità.

Prima bozza del pangenoma umano

Article

A draft human pangenome reference

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

Received: 9 July 2022

Accepted: 28 February 2023

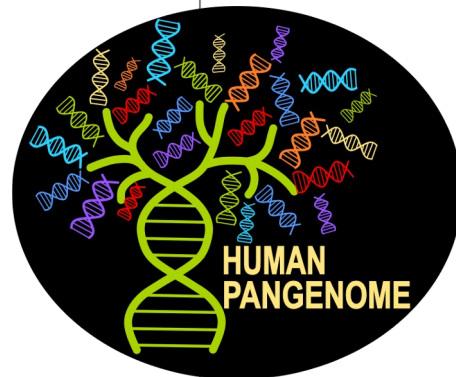
Published online: 10 May 2023

Open access

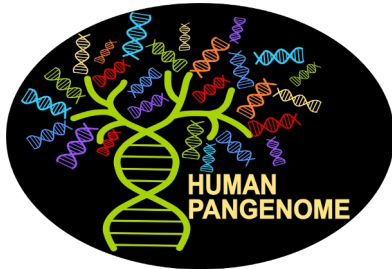
 Check for updates

Wen-Wei Liao^{1,2,3,60}, Mobin Asri^{4,60}, Jana Ebler^{5,6,60}, Daniel Doerr^{5,6}, Marina Haukness⁴, Glenn Hickey⁴, Shuangjia Lu^{1,2}, Julian K. Lucas⁴, Jean Monlong⁴, Haley J. Abel⁷, Silvia Buonaiuto⁸, Xian H. Chang⁴, Haoyu Cheng^{9,10}, Justin Chu⁹, Vincenza Colonna^{8,11}, Jordan M. Eizenga⁴, Xiaowen Feng^{9,10}, Christian Fischer¹¹, Robert S. Fulton^{12,13}, Shilpa Garg¹⁴, Cristian Groza¹⁵, Andrea Guarracino^{11,16}, William T. Harvey¹⁷, Simon Heumos^{18,19}, Kerstin Howe²⁰, Miten Jain²¹, Tsung-Yu Lu²², Charles Markello⁴, Fergal J. Martin²³, Matthew W. Mitchell²⁴, Katherine M. Munson¹⁷, Moses Njagi Mwaniki²⁵, Adam M. Novak⁴, Hugh E. Olsen⁴, Trevor Pesout⁴, David Porubsky¹⁷, Piotr Prins¹¹, Jonas A. Sibbesen²⁶, Jouni Sirén⁴, Chad Tomlinson¹², Flavia Villani¹¹, Mitchell R. Vollger^{17,27}, Lucinda L. Antonacci-Fulton¹², Gunjan Baid²⁸, Carl A. Baker¹⁷, Anastasiya Belyaeva²⁸, Konstantinos Billis²³, Andrew Carroll²⁸, Pi-Chuan Chang²⁸, Sarah Cody¹², Daniel E. Cook²⁸, Robert M. Cook-Deegan²⁹, Omar E. Cornejo³⁰, Mark Diekhans⁴, Peter Ebert^{5,6,31}, Susan Fairley²³, Olivier Fedrigo³², Adam L. Felsenfeld³³, Giulio Formenti³², Adam Frankish²³, Yan Gao³⁴, Nanibaa' A. Garrison^{35,36,37}, Carlos Garcia Giron²³, Richard E. Green^{38,39}, Leanne Haggerty²³, Kendra Hoekzema¹⁷, Thibaut Hourlier²³, Hanlee P. Ji⁴⁰, Eimear E. Kenny⁴¹, Barbara A. Koenig⁴², Alexey Kolesnikov²⁸, Jan O. Korbel^{23,43}, Jennifer Kordosky¹⁷, Sergey Koren⁴⁴, HoJoon Lee⁴⁰, Alexandra P. Lewis¹⁷, Hugo Magalhães^{5,6}, Santiago Marco-Sola^{45,46}, Pierre Marijon^{5,6}, Ann McCartney⁴⁴, Jennifer McDaniel⁴⁷, Jacquelyn Mountcastle³², Maria Nattestad²⁸, Sergey Nurk⁴⁴, Nathan D. Olson⁴⁷, Alice B. Popejoy⁴⁸, Daniela Puiu⁴⁹, Mikko Rautiainen⁴⁴, Allison A. Regier¹², Arang Rhie⁴⁴, Samuel Sacco³⁰, Ashley D. Sanders⁵⁰, Valerie A. Schneider⁵¹, Baergen I. Schultz³³, Kishwar Shafin²⁸, Michael W. Smith³³, Heidi J. Sofia³³, Ahmad N. Abou Tayoun^{52,53}, Françoise Thibaud-Nissen⁵¹, Francesca Floriana Tricomi²³, Justin Wagner⁴⁷, Brian Walenz⁴⁴, Jonathan M. D. Wood²⁰, Aleksey V. Zimin^{49,54}, Guillaume Bourque^{55,56,57}, Mark J. P. Chaisson²², Paul Flicek²³, Adam M. Phillippy⁴⁴, Justin M. Zook⁴⁷, Evan E. Eichler^{17,58}, David Haussler^{4,58}, Ting Wang^{12,13}, Erich D. Jarvis^{32,58,59}, Karen H. Miga⁴, Erik Garrison¹¹, Tobias Marschall^{5,6}, Ira M. Hall^{1,2}, Heng Li^{9,10} & Benedict Paten⁴

HPRC fornisce
sequenze T2T di
genomi di 47
individui: 24
africani, 16
americani, 6
asiatici, 1
ashkenazim



Prima bozza del pangenoma umano



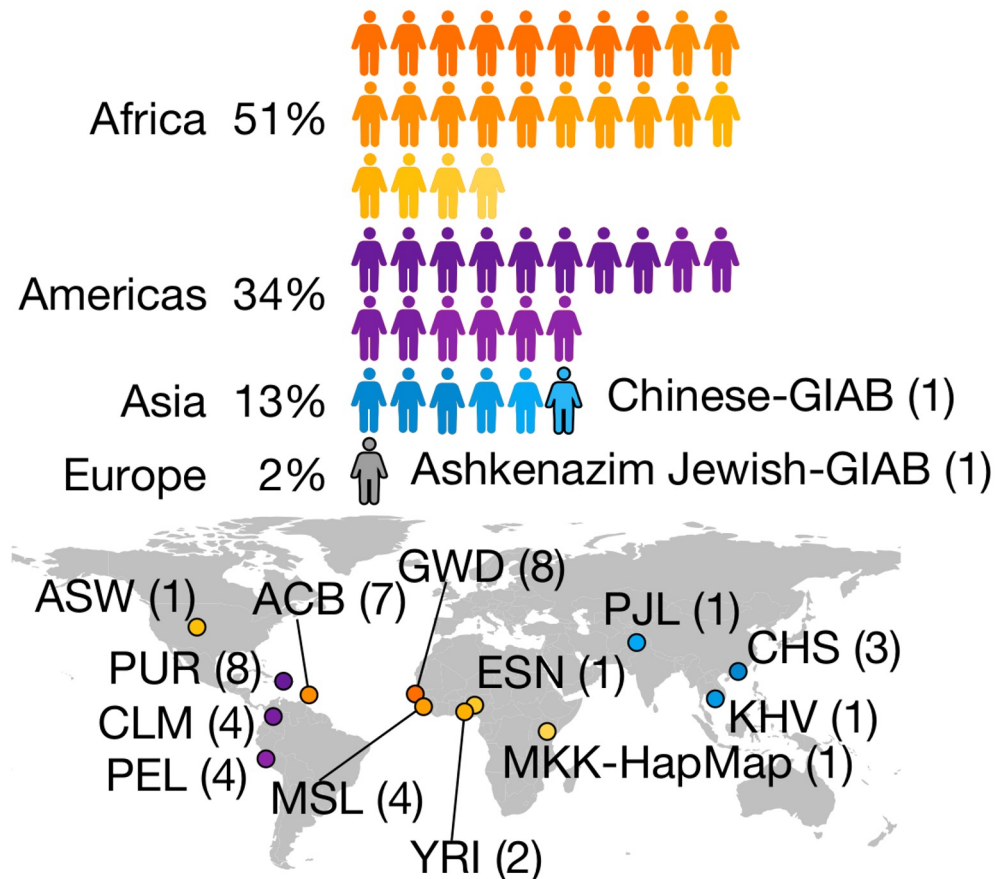
47 campioni selezionati per rappresentare la diversità genetica umana nel modo più accurato possibile:

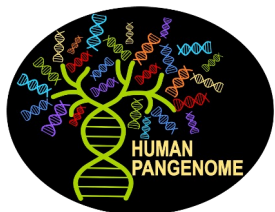
Diversità genetica e geografica

Selezione da database esistenti

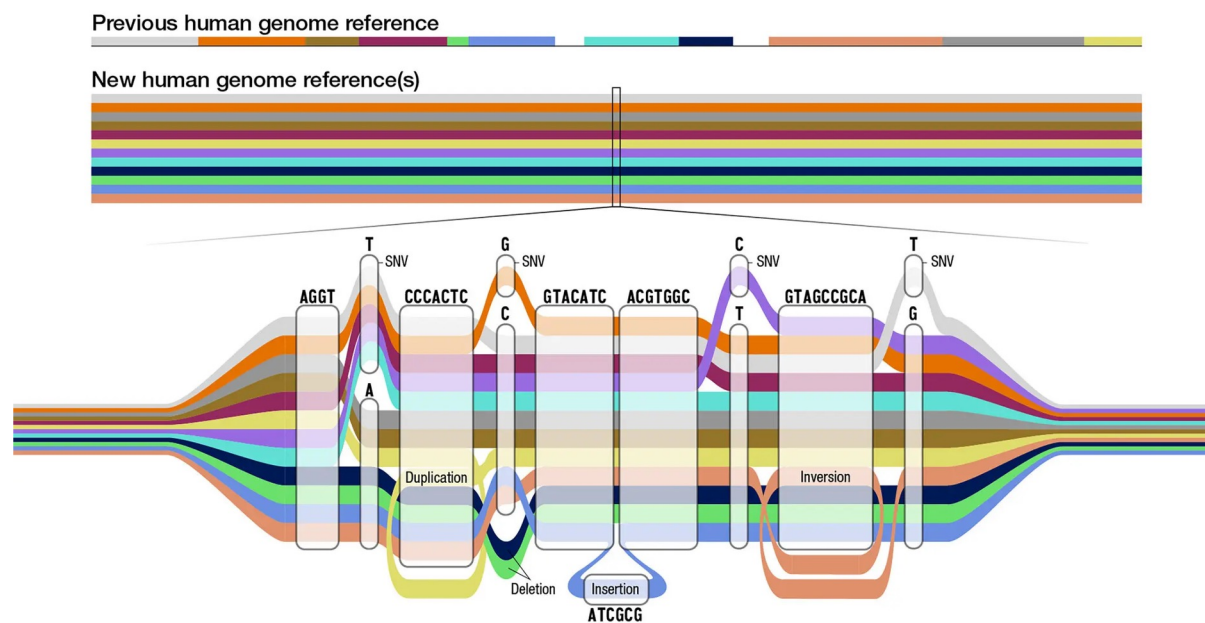
Evitare il sequenziamento di individui strettamente imparentati

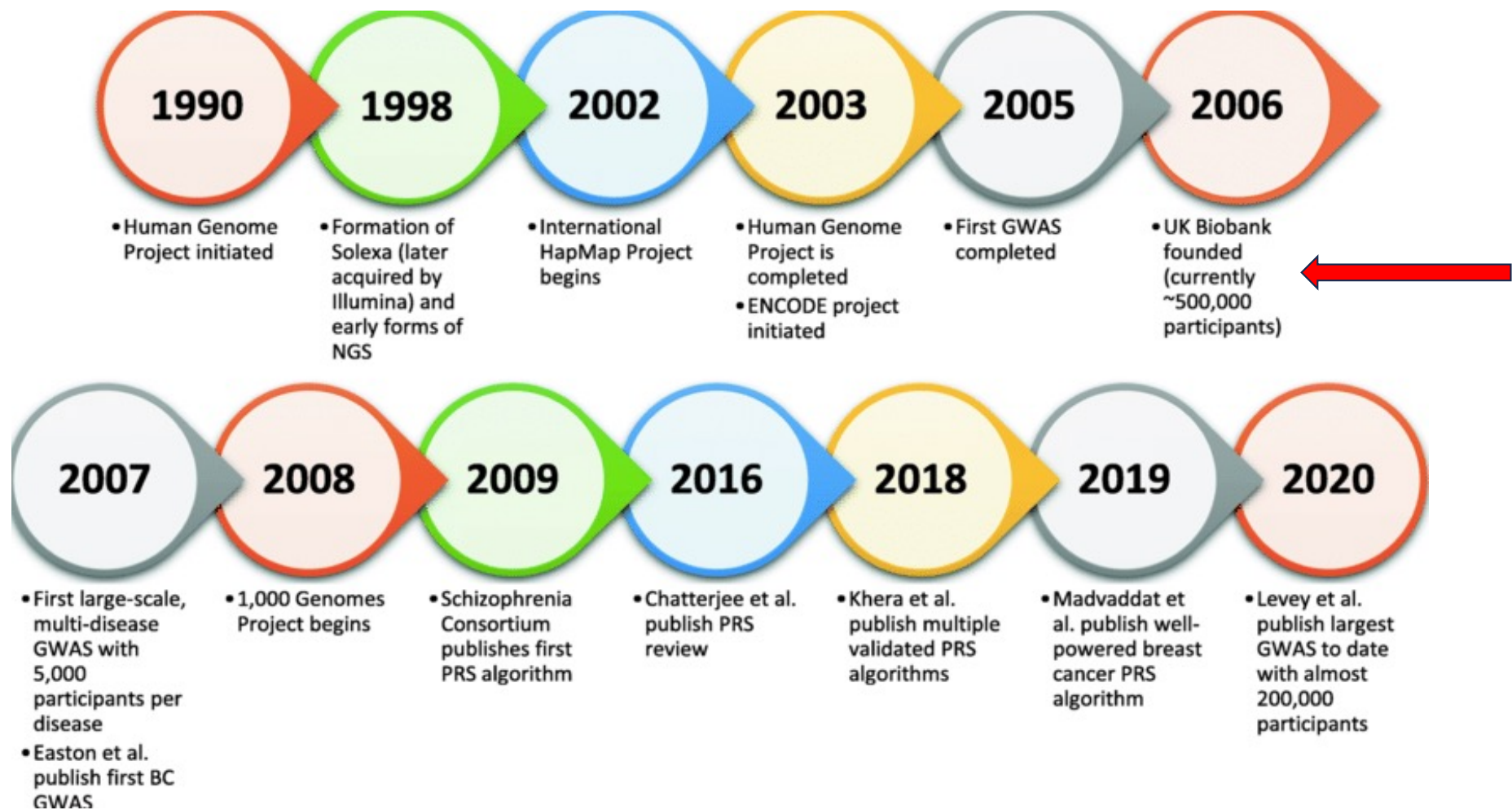
Sequenziamento di entrambi gli aplotipi (Gli esseri umani hanno due copie del genoma una materna e una paterna).





Prima bozza del pangenoma umano





2006: viene creata la la biobanca UK



Cos'è UK Biobank?

- UK Biobank è una **biobanca** (ovvero una banca dati biologica) ed un database biomedico di grande dimensione e **una risorsa di ricerca** che contiene informazioni genetiche, sullo stile di vita e sulla salute, nonché campioni biologici da più di **500 000** partecipanti residenti nel Regno Unito, di età compresa tra i 40 e i 69 anni, tutti anonimizzati.
- È accessibile a livello globale per i ricercatori approvati che stanno svolgendo ricerche in ambito sanitario di interesse pubblico, sia che provengano da ambienti accademici, commerciali, governativi o di beneficenza.

10 Ideas Changing the World Right Now

The global economy is being remade before our eyes. Here's what's on the horizon

[Like](#) 259

[Tweet](#) 0

[g+](#) 12

[in Share](#) 4

WHAT'S NEXT 2009

Biobanks

By Alice Park

8 of 10
[VIEW ALL](#)

Now that major banks in the U.S. are getting by on a government bailout, the idea of creating yet another repository to safeguard your most valuable assets might seem downright ludicrous. And even irresponsible. But that's exactly what some federal officials are hoping to do.

Relax — it's not your money they're after. It's your blood. Folks at the National Cancer Institute (NCI) are heading up an effort to establish the U.S.'s first national biobank — a safe house for tissue samples, tumor cells, DNA and, yes, even blood — that would be used for research into new treatments for diseases.



Lance W. Clayton for TIME

Inside Huntsman Cancer Institute's vaults: Pancreatic tumors on ice.

Le biobanche sono un Progetto di *citizen science*



La citizen science è un approccio alla ricerca scientifica che coinvolge direttamente i cittadini — anche non esperti — nella raccolta, analisi o interpretazione dei dati scientifici, contribuendo così attivamente al processo di scoperta (ChatGPT)

Il termine citizen science (letteralmente, scienza dei cittadini) indica quel complesso di attività collegati ad una ricerca scientifica a cui partecipano semplici cittadini (Wikipedia)

Che cos'è la citizen science



La citizen science permette a semplici cittadini di porre domande e fornire risposte su importanti questioni scientifiche o ad indirizzare l'attenzione pubblica su questioni ambientali, sulla salute pubblica o sulla gestione delle risorse naturali favorendo collaborazioni tra comunità di cittadini e istituzioni scientifiche

Haklay, M. (2013). Citizen science and volunteered geographic information: Overview and typology of participation In: Sui, D., Elwood, S. and Goodchild, M. eds. Dordrecht: Springer, pp. 105–122.

Che cos'è la citizen science



*La citizen science permette a semplici cittadini di porre domande e fornire risposte su importanti questioni scientifiche o **ad indirizzare l'attenzione pubblica su questioni ambientali, sulla salute pubblica o sulla gestione delle risorse favorendo collaborazioni tra comunità di cittadini e istituzioni scientifiche***

Haklay, M. (2013) Citizen science and volunteered geographic information: Overview and typology of participation In: Sui, D., Elwood, S. and Goodchild, M. eds. Dordrecht: Springer, pp. 105–122.

Le biobanche genetiche

Pazienti/famiglie
con malattie rare

Popolazioni



Diagnosi genetica



Sviluppo di Kit diagnostici



Brevetti



Identificazione di biomarcatori



Diagnosi predittiva



Brevetti

Network



Med Uni
Graz

20M samples

Shanghai Zhangjiang Biobank

10M samples



1M samples

International Agency for Research on Cancer



World Health
Organization

570.000 samples



>500.000 samples



500.000 samples



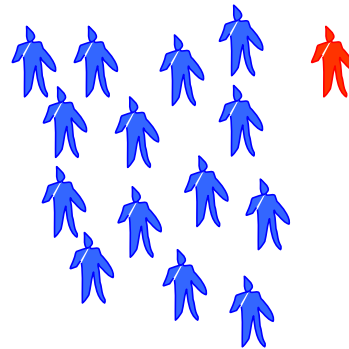
150.000 samples

Le Malattie Rare



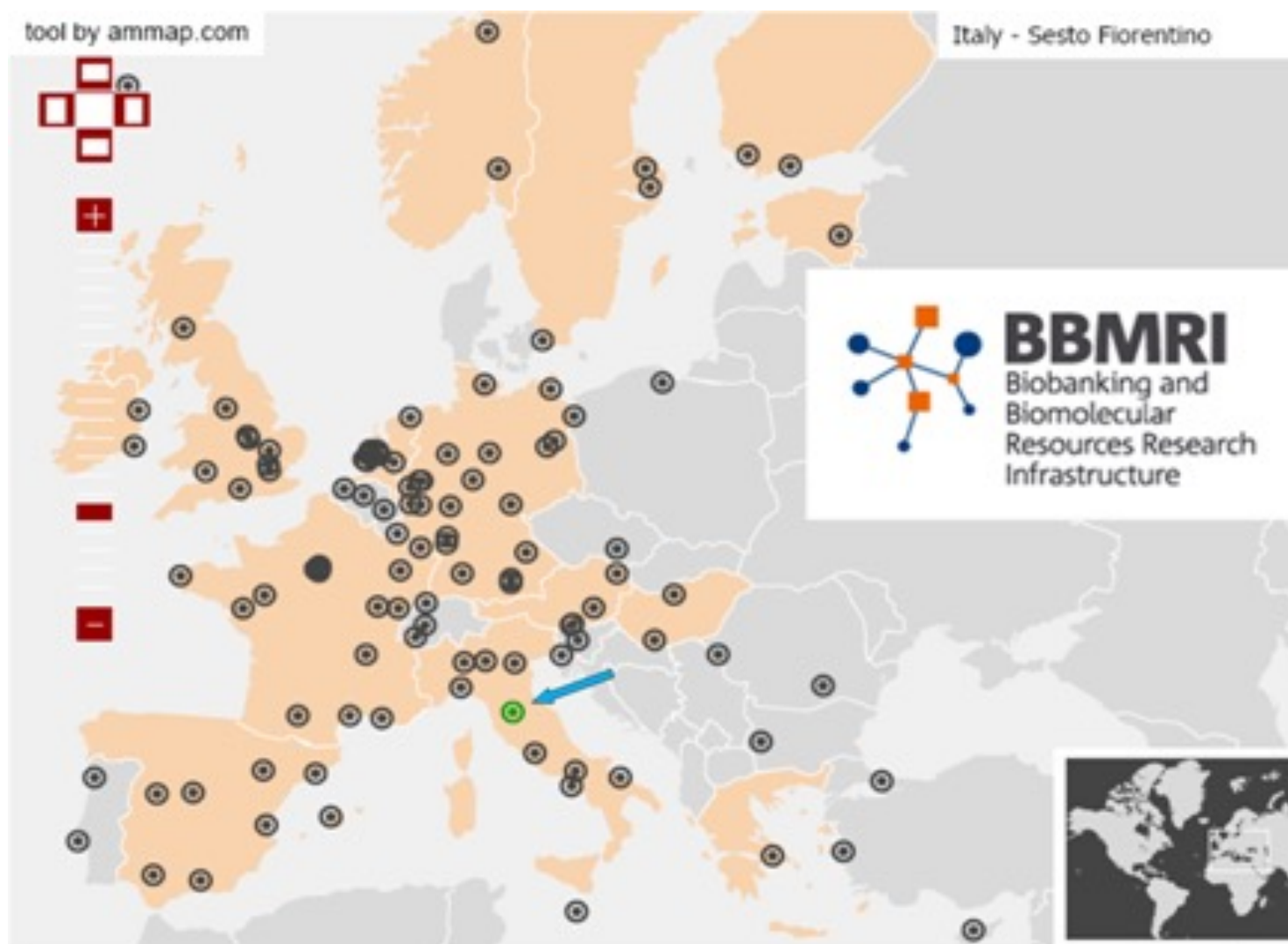
- Le malattie genetiche rare sono malattie ereditarie, cioè si trasmettono da una generazione all'altra.
- Hanno una frequenza di **1 caso ogni 2000 persone**. Nel 2021 la comunità scientifica ha stimato l'esistenza di 7.000-8.000 malattie rare, circa 2 milioni in Italia.
- Le malattie monogeniche rare sono causate da una alterazione (mutazione) **rare** di un singolo gene.

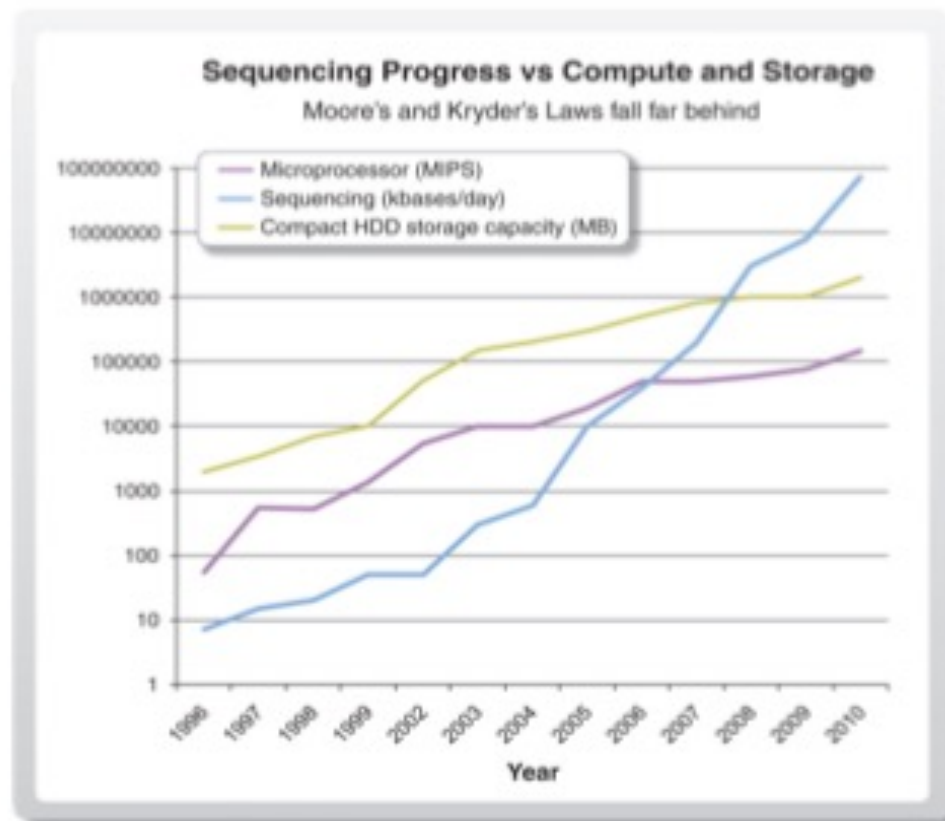
Variazioni/mutazioni genetiche **RARE**



tool by ammap.com

Italy - Sesto Fiorentino



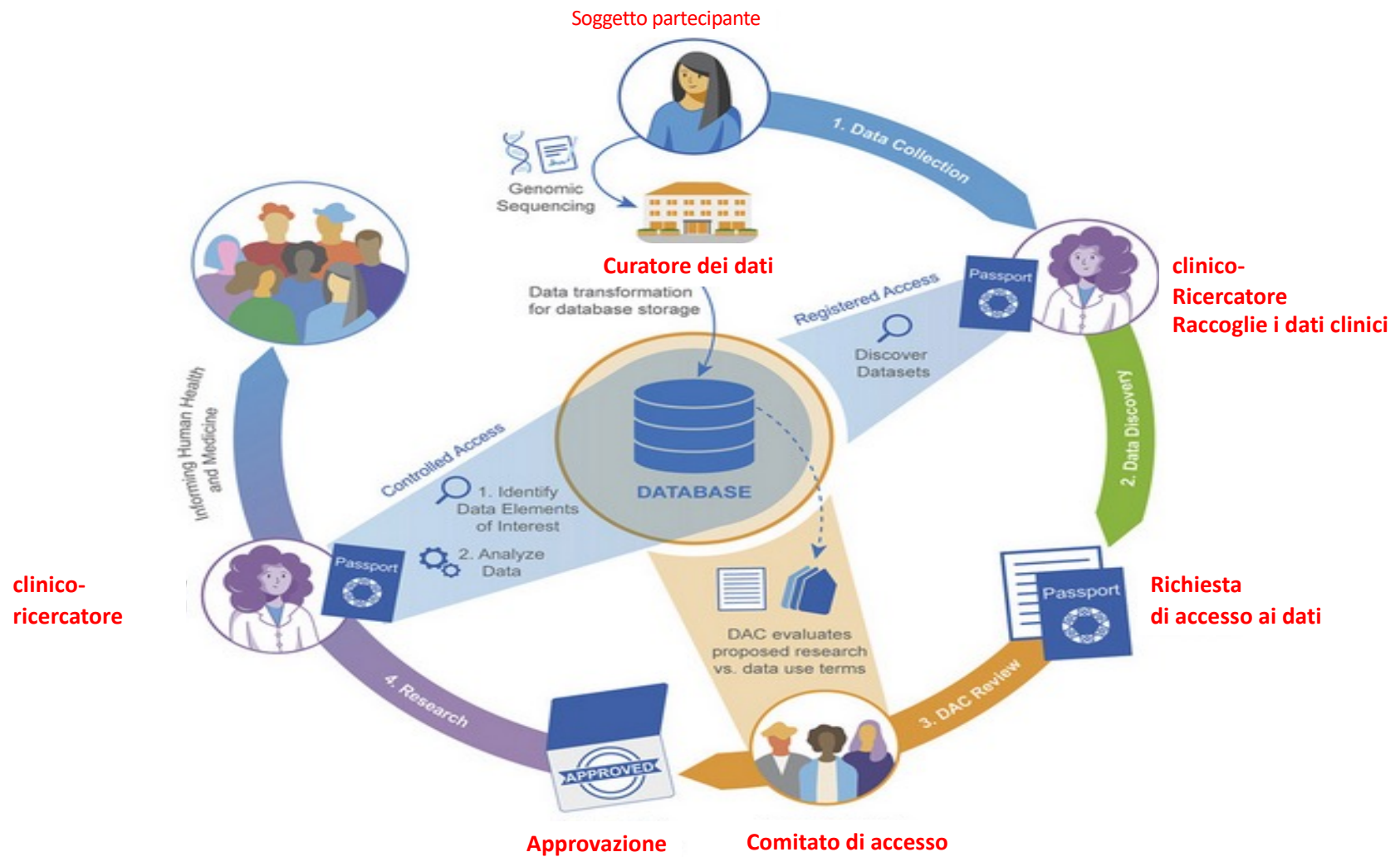


La crescita delle potenzialità di sequenziamento sta superando i miglioramenti delle prestazioni della capacità di memorizzazione dei dati e di analisi computazionale



Global Alliance
for Genomics & Health
Collaborate. Innovate. Accelerate.

- GA4GH (Global Alliance for Genomics and Health) è un consorzio internazionale che si occupa di definire standard e soluzioni per la condivisione sicura ed etica dei dati genomici e sanitari a livello globale.
- GA4GH sviluppa standard aperti e framework tecnologici per l'interoperabilità dei dati genomici, come:
- **Phenopackets** (standard per la condivisione di dati fenotipici)
- **WGS (Whole Genome Sequencing)** standards (definizione degli standard di condivisione ed analisi)
- **Beacon** (protocollo per interrogare database genomici)
- **Data Use Ontology (DUO)** (per la gestione dei permessi di utilizzo dei dati)



"La scienza del genoma cambierà la nostra vita e ancora di più la vita dei nostri figli. Sarà una rivoluzione per la diagnosi, la prevenzione e il trattamento della maggior parte se non di tutte le malattie dell'uomo."

Queste parole furono pronunciate dal Presidente degli Stati Uniti Bill Clinton il 26 giugno 2000, durante l'annuncio congiunto del completamento della prima bozza del genoma umano, alla presenza di Francis Collins e Craig Venter.