

RETE NAZIONALE DI BIOINFORMATICA ONCOLOGICA (RNBIO)

Paolo Romano (a), Marco Crescenzi (b)

(a) *Struttura Complessa Bioinformatica e Proteomica Strutturale, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova*

(b) *Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

Base di partenza e razionale

L'esigenza di allestire una rete di bioinformatica per gli Istituti che fanno parte di Alleanza contro il Cancro (ACC) nasce dalla constatazione che la ricerca biomedica dipenderà sempre più dall'analisi delle informazioni disponibili e, quindi, dalla consapevolezza che la bioinformatica diventerà nei prossimi anni il più importante strumento di supporto all'analisi disponibile per i ricercatori. Già ora, la genomica e la proteomica dipendono fortemente dall'analisi automatica delle informazioni per svolgere le ormai classiche elaborazioni di analisi di sequenza, predizione di domini genomici attivi, di struttura, analisi funzionale dell'espressione genica, ecc. In prospettiva, altri ambiti di ricerca, quali l'analisi della variabilità genetica e delle mutazioni e l'analisi del metaboloma, produrranno grandi quantità di dati che potranno essere analizzati esclusivamente in-silico. A titolo d'esempio, si considerino alcuni numeri: le banche dati di sequenze nucleotidiche hanno incrementato la propria dimensione del 40% in media negli ultimi tre anni, una delle principali banche dati di esperimenti di *microarray*, *ArrayExpress*, ha duplicato la propria dimensione in ciascuno degli ultimi due anni, la lista dei siti SRS pubblici comprende un elenco di più di 1.300 distinti database, il supplemento annuale di *Nucleic Acids Research* dedicato alle banche dati di biologia molecolare ha elencato nel 2006 più di 680 database.

Le ovvie problematiche di analisi dati in-silico che derivano da questa ingente mole di informazioni sono ulteriormente complicate dalla distribuzione dei dati sulla rete Internet e dalla eterogeneità dei sistemi informativi. A questa eterogeneità corrispondono diversi software di gestione dati, diversi formati, diverse sintassi e, a volte, diverse semantiche. In questa situazione, anche la gestione dei dati e l'integrazione delle informazioni derivate da diverse sorgenti informative, compiti attualmente svolti dai ricercatori, diventano esse stesse motivazioni sufficienti per un supporto bioinformatico infrastrutturale.

A fianco di queste attività, legate prevalentemente alla ricerca, si sta affermando anche un settore di interesse traslazionale e clinico, la bioinformatica clinica. Appare, infatti, chiaro come sia sempre più necessario integrare le informazioni cliniche dei pazienti oncologici con informazioni genomiche per orientare la pratica diagnostica e terapeutica alla medicina personalizzata. In tale contesto, la pianificazione di studi e l'analisi statistica di dati integrati di tipo clinico e "omico", per la valutazione del contributo diagnostico e prognostico di tecnologie molecolari avanzate, si giova della cooperazione fra ricercatori informatici e statistici biomedici.

Gli IRCCS oncologici non hanno sinora sviluppato competenze, risorse ed esperienze bioinformatiche adeguate a questo contesto, salvo limitati casi. Al contrario, molti Istituti oncologici europei, quali il *Deutsches Krebsforschungszentrum* (DKFZ) di Heidelberg e il *Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas* (CNIO) di Madrid, nonché il *National Cancer Institute* (NCI) negli Stati Uniti, hanno da tempo investito cospicue risorse, attivato importanti gruppi di lavoro, e iniziano a ottenere i primi risultati significativi.

Gli Istituti di Alleanza contro il Cancro devono quindi elevare le competenze in questo settore strategico a un livello adeguato alle esigenze dei prossimi anni. La peculiarità di ACC, una federazione di Istituti autonomi e paritetici, nessuno dei quali avrebbe la “massa critica” necessaria, fa sì che una rete di coordinamento e cooperazione sia la struttura più idonea a consentire un efficace confronto tra bioinformatici, biologi e medici, un effettivo trasferimento di competenze tra Istituti, la valorizzazione delle competenze e dei risultati dell’attività bioinformatica svolta e la progettualità necessaria per risolvere efficacemente i problemi che si presenteranno nei prossimi anni.

La relativa novità, per gli Istituti ACC, della tematica impone lo svolgimento di uno studio di fattibilità che, nel corso del primo anno di progetto, consenta di definire precisamente le aree scientifiche di ricerca e cliniche di interesse per la rete, avendo cura di coinvolgere il maggior numero possibile di IRCCS oncologici e altri istituti di ricerca interessati.

Obiettivo principale e obiettivi secondari del progetto

L’obiettivo principale della Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica (RNBIO) è la creazione di un efficace coordinamento delle attività bioinformatiche degli Istituti partecipanti ad ACC al fine di integrare ed elevare le attuali competenze e poter quindi ottimizzare e innovare le attività di ricerca e cliniche in oncologia basate sull’analisi in-silico e sull’automazione delle procedure e dei processi, nonché di partecipare a progetti di livello internazionale e, più in generale, competere ai massimi livelli della ricerca in questo settore.

Gli obiettivi secondari del progetto fanno riferimento ad aspetti relativi ad attività di supporto alla ricerca e alla clinica, alla formazione del personale, alla collaborazione interistituzionale e all’identificazione e definizione di nuovi progetti di ricerca di base e traslazionale.

Si ritiene in particolare di poter identificare i seguenti obiettivi concreti:

- promozione dell’uso di strumenti bioinformatici e dello sviluppo degli stessi, tramite le tecnologie informatiche e telematiche più innovative con l’obiettivo di migliorare l’efficienza e la qualità dell’analisi in-silico;
- coordinamento delle attività di ricerca e sviluppo su tematiche specifiche di ricerca e cliniche che possano portare all’ideazione di nuovi strumenti bioinformatici, la cui realizzazione può essere portata a termine in progetti finalizzati, finanziati su bandi nazionali e internazionali distinti;
- avvio e sviluppo di collaborazioni tra la rete di bioinformatica di ACC e Istituti oncologici europei e internazionali d’eccellenza, sulla base sia di progetti comunitari che bilaterali, nonché con altre reti e infrastrutture di ricerca, anch’esse da concretizzare con finanziamenti distinti;
- valorizzazione delle competenze e degli strumenti/servizi sviluppati e mantenuti dagli IRCCS in supporto all’oncologia clinica e sperimentale, anche nell’ottica di favorirne lo sviluppo secondo modalità informatiche di buon livello e di migliorarne le prestazioni;
- avvio e sviluppo di collaborazioni con gestori di servizi di *High Performance Computing* e infrastrutture di rete avanzate (Grid), nazionali e internazionali, per favorire l’utilizzo di software di elevata complessità e di grandi esigenze computazionali.

In particolare, il progetto:

- si propone di fornire strumenti e infrastrutture bioinformatiche e telematiche che facilitano il lavoro personale e collaborativo dei membri di ACC tramite l’implementazione di un opportuno sito di riferimento;

- prevede la partecipazione della maggioranza dei membri di ACC in quanto non si pone come una rete riservata ai bioinformatici, ma aperta a tutti i ricercatori e i clinici, ponendosi come un luogo di incontro e confronto tra le diverse professionalità tramite il quale sia possibile identificare e affrontare le esigenze e gli interessi di tutti; si intende allargare al massimo la partecipazione, soprattutto all'attività formativa, sfruttando le collaborazioni esistenti dei partner con altri enti/ricercatori.
- favorisce la realizzazione e l'ampliamento di reti regionali e interregionali che possono essere propedeutiche a uno sviluppo in ambito europeo in quanto i partner si rendono disponibili a sostenere e promuovere le attività della rete nei loro rispettivi ambiti regionali;
- ha numerosi agganci con progettualità europee per la partecipazione a progetti ERA-Net (*European Research Area NET*: registro tumori) ed ESFRI (*European Strategy Forum on Research Infrastructures*: biobanche, biologia strutturale, bioinformatica), nonché ai bandi del VII Programma Quadro HEALTH e IST (Challenges 1.2 'Service and Software Architectures, Infrastructures and Engineering' and 5.3 'Towards Sustainable and Personalised Healthcare - Virtual Physiological Human').

Articolazione del progetto

L'articolazione del progetto è descritta nella Tabella 1.

Tabella 1. Articolazione della Rete Nazionale Bioinformatica in oncologia (RNBIO)

Proponente (<i>Coodinatori della rete</i>)	Ente di appartenenza dell'Unità Operativa	Responsabile scientifico dell'Unità Operativa
ISTGE (<i>Paolo Romano</i>) ISS (<i>Marco Crescenzi</i>)	ISTGE	Paolo Romano
	IEO	Francesca Ciccarelli
	INT	Adriano De Carli
	IRE	Giulia Piaggio
	CRO	Valter Gattei
	ITB	Stefania Tommasi
	IOR	Luca Sangiorgi
	Humanitas	Massimo Locati
	HSR	Giovanni Lavorgna
	Istituto di Scienze dell'Alimentazione (CNR)	Angelo Facchiano
	IDI	Giandomenico Russo
	ISS	Paolo Roazzi

Stato generale di sviluppo del progetto e conseguimento dei risultati

Durante il secondo anno di progetto, l'attività della Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica (RNBIO) si è sviluppata secondo le linee previste, con la partecipazione effettiva e continua dei partner. Il coordinamento si è svolto tramite skype, posta elettronica, incontri generali, in occasione di workshop scientifici, e meeting ristretti, in occasione di corsi. Le mailing list sono state utilizzate costantemente per lo scambio di informazioni tra partner, e per la diffusione di annunci, quali eventi scientifici, corsi e offerte di lavoro, la newsletter RNBIO.

L'iscrizione alle liste è aperta a tutti e gli archivi sono accessibili online. Questo ha consentito di ampliare il numero di ricercatori che ricevono le news della rete e l'annuncio della Newsletter. Attualmente, sono iscritti circa 50 ricercatori, esclusi i partecipanti alla rete.

Il sito web di progetto (<http://www.rnbio.it/>), è stato ampliato inserendo annunci di eventi scientifici (ca. 60 eventi), offerte di lavoro (circa 60 annunci), informazioni sulle pubblicazioni scientifiche (46 ad oggi), informazioni sulle prossime attività formative e materiale didattico di quelle svolte, e le newsletter della rete. Sono state pubblicate sinora tre newsletter tematiche. La redazione è stata curata dal coordinamento, mentre i contenuti sono stati concordati coi referenti dei gruppi di lavoro coinvolti. Le newsletter sono state rese disponibili nei formati HTML, per la lettura online, e PDF, per il download e l'eventuale stampa. La prima newsletter è stata dedicata agli obiettivi della rete e alla presentazione delle Unità Operative (UO), con un focus sul gruppo di Biostatistica, la seconda alle attività della rete in supporto all'oncogenomica e all'analisi dei dati di Next-Generation sequencing, e la terza alle attività in supporto all'oncoproteomica e alla bioinformatica strutturale. La quarta newsletter sarà dedicata alla Bioinformatica Clinica e all'Automazione delle procedure d'analisi dei dati.

L'adozione del software Plone, un Contents Management System (CMS) per la gestione collaborativa di siti web, ha consentito ai partner, che sono tutti dotati di un account, di inserire propri contributi nel sito, anche se lo sforzo principale è stato effettuato dal coordinamento. Per stimolare la partecipazione dei partner, sono allo studio nuove iniziative, come la redazione di manuali e lo svolgimento di tutorial.

È stata sviluppata un'ipotesi di metodologia per la gestione delle attività dei gruppi di lavoro, un modello per la loro 'Research Governance', che comprende linee guida e procedure per organizzare e gestire tali attività in modo sistematico, basato su "Modelli della Qualità". Il modello prevede che il lavoro di ciascuno si integri con quello degli altri attraverso modalità predefinite, gestite sistematicamente e sottoposte a riesame e miglioramento continuo. L'obiettivo è anche la redazione di un "Manuale della Qualità della Rete RNBIO" che, oltre a fornire un quadro d'insieme della rete e di come operano i suoi gruppi di lavoro, stabilisce i criteri e le procedure che i partner sono tenuti a seguire e, infine, presenta il funzionamento del sistema all'esterno.

Per quanto riguarda la formazione e l'aggiornamento, sono stati organizzati e tenuti vari tutorial e corsi. I corsi sono stati destinati in primis ai partner della rete, ma allargati al personale di tutti gli IRCCS. I tutorial hanno riguardato le tecnologie per il next generation sequencing, gli strumenti del Semantic Web (entrambi svolti nell'ambito di BITS 2009, 18-20 marzo 2009, Genova, e tenuti rispettivamente dalle Dott.sse Ciccarelli e De Grassi dell'IEO e dagli ingg. Romano, dell'ISTGE, e Splendiani di Rothamsted Research), gli strumenti di analisi dedicati all'RNA e gli strumenti informatici per lo sviluppo collaborativo (svolti in occasione di NETTAB 2009, 10-12 giugno 2009, Catania, e tenuti dal Dott. Laganà dell'Università di Catania, dalla Dott.ssa Rossi del CINECA e dall'ing. Romano dell'ISTGE). Il corso "Bioinformatica per la Proteomica" si è tenuto ad Avellino, presso l'ISA, dal 10 al 13 novembre 2009, responsabili scientifici il Dott. Facchiano ISA, e l'ing. Romano, ISTGE), mentre il corso "Analisi di dati di espressione genica generati con microarray", che si sta svolgendo all'ISTGE di Genova, responsabile scientifico il Dott. Pfeffer, ISTGE, si articola in due moduli, il primo già svolto dal 9 all'11 novembre 2009, il secondo in programma dal 30 novembre al 2 dicembre 2009.

Per il 2010 sono in programmazione corsi relativi all'analisi di dati per la "comparative genome hybridization" e SNP-array, alla strutturazione delle informazioni biologiche secondo gli strumenti del semantic web (entrambi a Genova, presso l'ISTGE), alla statistica per la bioinformatica (luglio 2010, INT, Milano), la "downstream analysis" per la gene expression e la

“Computational Intelligence” applicata alla biologia (date e sedi da definire). Si intende infine organizzare a Genova una riedizione del corso di bioinformatica per la proteomica.

Per quanto riguarda i gruppi di lavoro, la loro attività si è regolarmente avviata, anche se in maniera disomogenea e con risultati differenti, e l'accento è stato messo sul confronto delle esperienze e sulla formazione. Nel corso del prossimo anno si conta di arrivare a una maggior pianificazione dell'attività, anche grazie alla metodologia di Research Governance già citata. I gruppi attivati riguardano l'automazione dei processi d'analisi dei dati (responsabile l'ing. Romano, ISTGE), l'oncoproteomica (Dott. Facchiano, ISA), l'oncogenomica (Dott.ssa Marconi, CRO, e Dott. Lavorgna, HSR), i metodi statistici applicati alla bioinformatica (prof. Biganzoli, INT), l'analisi dati di *deep sequencing* (Dott.ssa Ciccarelli, IEO), la bioinformatica strutturale (Dott. Facchiano, ISA) e la bioinformatica clinica (Dott. Sangiorgi, IOR). Nell'ambito del gruppo di bioinformatica strutturale, è stato attivato un collegamento con il progetto ESFRI INSTRUCT, col quale collaboriamo sul tema di comune interesse della Biologia Strutturale Computazionale.

La rete è stata presentata ad alcuni convegni internazionali, in particolare a BITS 2009, Convegno della Società Italiana di Bioinformatica, 18-20 marzo 2009, Genova, e ISMB/ECCB 2009, meeting congiunto di Intelligent Systems for Molecular Biology (ISMB) e European Conference on Computational Biology, 27 giugno – 2 luglio 2009, Stoccolma. Un'occasione particolare è stata rappresentata dal workshop NETTAB 2009, 10-12 giugno 2009, Catania, dedicato alla ricerca e allo sviluppo collaborativi in bioinformatica, nell'ambito del quale sono state presentati i risultati della collaborazione della rete alla luce del software Plone.

Pubblicazioni conseguite nell'ambito del progetto

Il presente progetto ha prodotto in questo secondo anno di attività le seguenti pubblicazioni:

1. Bacciu D, Biganzoli E, Lisboa PJG, Starita A. Are model-based clustering and neural clustering consistent? A case study from bioinformatics. *KES* 2008;2:181-8.
2. Bagnoli M, Ambrogio F, Pilotti S, Alberti P, Ditto A, Barbareschi M, Galligioni E, Biganzoli E, Canevari S, Mezzanzanica D. Long isoform cellular FLICE inhibitory protein expression defines two ovarian cancer patient subsets and is a prognostic factor of adverse outcome. *Endocr Relat Cancer* 2009;16(2):443-53.
3. Benedetti D, Bomben R, Dal-Bo M, Marconi D, Zucchetto A, Degan M, Forconi F, Del-Poeta G, Gaidano G, Gattei V. Are surrogates of IGHV gene mutational status useful in B-cell chronic lymphocytic leukemia? The example of Septin-10. *Leukemia* 2008;22(11):224-6.
4. Bevilacqua V, Chiarappa P, Mastronardi G, Menolascina F, Paradiso A, Tommasi S. Identification of tumour evolution patterns by means of inductive logic programming. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics* 2008;6(2):91-7.
5. Bevilacqua V, Pannarale P, Mastronardi G, Azzariti A, Tommasi S, Menolascina F, Iorio F, Di Bernardo D, Paradiso A, Colabufo NA, Berardi F, Perrone R, Tagliaferri R. High-throughput analysis of the drug mode of action of PB28, MC18 and MC70, three cyclohexylpiperazine derivative new molecules. In: Huang D-S, et al. (Ed.). *Advanced intelligent computing theories and applications with aspects of contemporary intelligent computing techniques: 4th International Conference on Intelligent Computing, ICIC 2008, Shanghai (China); September 2008. Proceedings*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2008. p. 1085-92.
6. Bomben R, Dal Bo M, Capello D, Forconi F, Maffei R, Laurenti L, Rossi D, Del Principe MI, Zucchetto A, Bertoni F, Rossi FM, Bulian P, Cattarossi I, Ilariucci F, Sozzi E, Spina V, Zucca E, Degan M, Lauria F, Del PG, Efremov G, Marasca R, Gaidano G, Gattei V. Molecular and clinical

- features of chronic lymphocytic leukaemia with stereotyped B cell receptors: results from an Italian multicentre study. *Br J Haematol* 2009;144(4):492-506.
7. Bulian P, Gaidano G, Del PG, Gattei V. CD49d expression in chronic lymphocytic leukemia: a prognostic parameter and a therapeutic target. *Future Oncology* 2008;4(3):355-8.
8. Burger A, Romano P, Paschke A, Splendiani A. Semantic web applications and tools for life sciences, 2008 (Preface). *BMC Bioinformatics* 2009;10(10):S1.
9. Cappuzzello C, Napolitano M, Arcelli D, Melillo G, Melchionna R, Di Vito L, Carlini D, Silvestri L, Brugaletta S, Liuzzo G, Crea F, Capogrossi MC. Gene expression profiles in peripheral blood mononuclear cells of chronic heart failure patients. *Physiol Genomics* 2009;38(3):233-40.
10. Caprini E, Cristofaletti C, Arcelli D, Fadda P, Citterich MH, Sampogna F, Magrelli A, Censi F, Torrerri P, Frontani M, Scala E, Picchio MC, Temperani P, Monopoli A, Lombardo GA, Taruscio D, Narducci MG, Russo G. Identification of key regions and genes important in the pathogenesis of sezary syndrome by combining genomic and expression microarrays. *Cancer Res* 2009;69(21):8438-46.
11. Ceccarelli M, d'Acerno A, Facchiano A. A scale space approach for unsupervised feature selection in mass spectra classification for ovarian cancer detection. *BMC Bioinformatics* 2009;10(12):S9.
12. Corradi L, Mirisola V, Porro I, Torterolo L, Fato M, Romano P, Pfeffer U. Survival Online: a web-based service for the analysis of correlations between gene expression and clinical and follow-up data. *BMC Bioinformatics* 2009;10(12):S10.
13. Costantini S, Colonna G, Facchiano AM. FASMA: a service to format and analyze sequences in multiple alignments. *Genomics Proteomics Bioinformatics* 2007;5(3-4):253-5.
14. Costantini S, Facchiano AM. Prediction of the protein structural class by specific peptide frequencies. *Biochimie* 2009;91:226-9.
15. Costantini S, Paladino A, Facchiano AM. CALCOM: A software for calculating the center of mass of proteins. *Bioinformation* 2008;2(7):271-2.
16. Dal Bo M, Bretoni F, Forconi F, Zucchetto A, Bomben R, Marasca R, Deraglio S, Laurenti L, Efremov DG, Gaidano G, Del PG, Gattei V. Intrinsic and extrinsic factors influencing the clinical course of B-cell chronic lymphocytic leukemia: prognostic markers with pathogenetic relevance. *J Transl Med* 2009;7:76.
17. Facchiano A, Facchiano F. Transglutaminases and their substrates in biology and human diseases: 50 years of growing. *Amino Acids* 2009;36(4):599-614.
18. Faraone D, Aguzzi MS, Toietta G, Facchiano AM, Facchiano F, Magenta A, Martelli F, Truffa S, Cesareo E, Ribatti D, Capogrossi MC, Facchiano A. Platelet-derived growth factor-receptor alpha strongly inhibits melanoma growth *in vitro* and *in vivo*. *Neoplasia* 2009;11:732-42.
19. Farina A, Morano D, Arcelli D, De Sanctis P, Sekizawa A, Purwosunu Y, Zucchini C, Simonazzi G, Okai T, Rizzo N. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop preeclampsia later in pregnancy: implications for screening. *Prenat Diagn* 2009;29(11):1038-44.
20. Fernandes AS, Jarman IH, Etchells TA, Fonseca JM, Biganzoli E, Bajdik C, Lisboa PJG Stratification methodologies for neural networks models of survival. In: Cabestany J, Sandoval F, Prieto A, Corchado JM (Ed.). *Bio-inspired systems: computational and ambient intelligence, 10th International Work-Conference on Artificial Neural Networks, IWANN 2009, Salamanca, Spain, June 10-12, 2009. Proceedings, Part I*. Berlin / Heidelberg: Springer 2009. (Lecture Notes in Computer Science 5517). p. 989-96.
21. Forconi F, Rinaldi A, Kwee I, Sozzi E, Raspadori D, Rancoita PM, Scandurra M, Rossi D, Deambrogi C, Capello D, Zucca E, Marconi D, Bomben R, Gattei V, Lauria F, Gaidano G, Bertoni

- F. Genome-wide DNA analysis identifies recurrent imbalances predicting outcome in chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion. *Br J Haematol* 2008;143(4):532-6.
22. Gattei V, Bulian P, Del Principe MI, Zucchetto A, Maurillo L, Buccisano F, Bomben R, Dal-Bo M, Luciano F, Rossi FM, Degan M, Amadori S, Del PG. Relevance of CD49d protein expression as overall survival and progressive disease prognosticator in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2008;111(2):865-73.
 23. Green AR, Garibaldi JM, Soria D, Ambrogi F, Powe DG, Ball G, Lisboa P, Boracchi P, Biganzoli E, Ellis IO. Identification of key breast cancer phenotypes. *European Journal of Cancer* 2008;6(7):183.
 24. Green AR, Garibaldi JM, Soria D, Ambrogi F, Powe DG, Ball G, Lisboa P, Boracchi P, Biganzoli E, Ellis IO. Identification of Novel clinical phenotypes of breast cancer by immunohistochemical analysis. *Modern Pathology* 2008;21:34a.
 25. Green AR, Garibaldi JM, Soria D, Ambrogi F, Powe DG, Ball G, Lisboa P, Boracchi P, Biganzoli E, Ellis IO. Identification and definition of novel clinical phenotypes of breast cancer through consensus derived from automated clustering methods. *Breast Cancer Research* 2008;10:S36.
 26. Lacal PM, Tentori L, Muzi A, Ruffini F, Dorio AS, Xu W, Arcelli D, Zhang J, Graziani G. Pharmacological inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase activity down-regulates the expression of syndecan-4 and Id-1 in endothelial cells. *Int J Oncol* 2009;34(3):861-72.
 27. Levati L, Alvino E, Pagani E, Arcelli D, Caporaso P, Bondanza S, Di Leva G, Ferracin M, Volinia S, Bonmassar E, Croce CM, D'Atri S. Altered expression of selected microRNAs in melanoma: antiproliferative and proapoptotic activity of fmiRNA-155. *Int J Oncol* 2009;35(2):393-400.
 28. Lisboa PJG, Etchells TA, Jarman IH, Arsene CT, Aung MS, Eleuteri A, Taktak AF, Ambrogi F, Boracchi P, Biganzoli E. Partial logistic artificial neural network for competing risks regularized with automatic relevance determination. *IEEE Trans Neural Netw* 2009;20(9):1403-16.
 29. Lisboa PJG, Jarman IH, Etchells TA, Ambrogi F, Ardoino I, Vignetti M, Biganzoli E. Short-Term Time-to-Event Model of Response to Treatment Following the GIMEMA Protocol for Acute Myeloid Leukemia. In: Masulli F, Micheli A, Sperduti A (Ed.). *Computational intelligence and bioengineering. Essays in Memory of Antonina Starita*. Amsterdam: IOS press; 2009. (Volume 196 Frontiers in Artificial Intelligence and Applications).
 30. Marabotti A, Facchiano A. When it comes to homology, bad habits die hard. *Trends Biochem Sci* 2009;34:98-99.
 31. Marabotti A, Spyarakis F, Facchiano A, Cozzini P, Alberti S, Kellogg GE, Mozzarelli A. Energy-based prediction of amino acid-nucleotide base recognition. *J Comput Chem* 2008;29(12):1955-69.
 32. Marabotti A. Modeling the conformation of side chains in proteins: approaches, problems and possible developments. *Current Chemical Biology* 2008;2:200-14.
 33. Menolascina F, Alves RT, Tommasi S, Chiarappa P, Delgado M, Bevilacqua V, Mastronardi G, Freitas A, Paradiso A. Fuzzy rule induction and artificial immune systems in female breast cancer familiarity profiling. *The International Journal of Hybrid Intelligent Systems* 2008;5(3):161-5.
 34. Menolascina F, Bellomo D, Maiwald T, Bevilacqua V, Ciminelli C, Paradiso A, Tommasi S. Developing optimal input design strategies in cancer systems biology with applications to microfluidic device engineering. *BMC Bioinformatics* 2009;10(12):S4-S17.
 35. Menolascina F, Bevilacqua V, Zarrilli M, Mastronardi G. Induction of fuzzy rules by means of artificial immune systems in bioinformatics. In: Jin Y, Wang L (Ed.). *Fuzzy systems in bioinformatics, bioengineering and computational biology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 1-18.
 36. Miele M, Zappa A, Romano P. Transcription factors involved in the maintenance of stem cells: comparative analysis among eucaryotes. In: Bordo D, Masulli F, Muselli M, Romano P (Ed.).

- Proceedings of BITS 2009, 6th Annual Meeting of the Bioinformatics Italian Society, March 18-20, 2009, Genova, Italy.* Genova: Liberodiscrivere edizioni; 2009
37. The LIBI Grid Platform Developers (Mirto M, Epicoco I, Fiore S, Cafaro M, *et al.* incl. Lavorgna G). The LIBI Grid Platform for Bioinformatics. In: Cannataro M (Ed.). *Handbook of research on computational grid technologies for life sciences, biomedicine, and healthcare*, Medical Information Science Reference; 2009. cap. 29.
 38. Monaco A, Menolascina F, Zhao Y, Tommasi S, Sabatino M, Fasano R, Paradiso A, Marincola FM and Wang E. "Sequencing-grade" screening for BRCA1 variants by oligo-arrays. *J Transl Med* 2008;6:64.
 39. Monti L, Cinquetti R, Guffanti A, Nicassio F, Cremona M, Lavorgna G, Bianchi F, Vignati F, Cittaro D, Taramelli R, Acquati F. In silico prediction and experimental validation of natural antisense transcripts in two cancer-associated regions of human chromosome 6. *Int J Oncol* 2009;34(4):1099-108.
 40. Mutarelli M, Cicatiello L, Ferraro L, Grober OM, Ravo M, Facchiano AM, Angelini C, Weisz A. Time-course analysis of genome-wide gene expression data from hormone-responsive human breast cancer cells. *BMC Bioinformatics* 2008;9(2):S12.
 41. Orfanelli U, Wenke AK, Doglioni C, Russo V, Bosserhoff AK, Lavorgna G. Identification of novel sense and antisense transcription at the TRPM2 locus in cancer. *Cell Res* 2008;18(11):1128-40.
 42. Rambaldi D, Ciccarelli FD. FancyGene: dynamic visualization of gene structures and protein domain architectures on genomic loci. *Bioinformatics* 2009;25:2281.
 43. Rambaldi D, Giorgi FM, Capuani F, Ciliberto A, Ciccarelli FD. Low duplicability and network fragility of cancer genes. *Trends Genet* 2008;24(9):427-30.
 44. Romano P, Crescenzi M. Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica (RNBIO). In: Belardelli F, Romero M, Moretti F. (Ed.). *Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 "Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC)". Consuntivo dell'attività scientifica (2007-2008)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2009. (Rapporti ISTISAN 09/1). p. 63-8.
 45. Romano P, Marra D. SWS: accessing SRS sites contents through Web Services. *BMC Bioinformatics* 2008;9(2):S15.
 46. Romano P, Parodi S, Crescenzi M. The Italian Network for Oncology Bioinformatics: goals, methodology and achievements. In: Bordo D, Masulli F, Muselli M, Romano P (Ed.). *Proceedings of BITS 2009, 6th Annual Meeting of the Bioinformatics Italian Society, March 18-20, 2009, Genova, Italy.* Genova: Liberodiscrivere edizioni; 2009.
 47. Romano P, Splendiani A. Applications of semantic web methodologies and techniques to biology and bioinformatics. Baroglio C *et al.* (Ed.). *Reasoning Web 2008*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2008. (Lecture Notes in Computer Sciences 5224).p. 200-39
 48. Romano P. Automation of in-silico data analysis processes through workflow management systems. *Briefings in Bioinformatics* 2008 9(1):57-68.
 49. Rossi D, Cerri M, Capello D, Deambrogi C, Rossi FM, Zucchetto A, De Paoli L, Cresta S, Rasi S, Spina V, Franceschetti S, Lunghi M, Vendramin C, Bomben R, Ramponi A, Monga G, Conconi A, Magnani C, Gattei V, Gaidano G. Biological and clinical risk factors of chronic lymphocytic leukaemia transformation to Richter syndrome. *Br J Haematol* 2008;142(2):202-15.
 50. Rossi D, Cerri M, Deambrogi C, Sozzi E, Cresta S, Rasi S, De Paoli L, Spina V, Gattei V, Capello D, Forconi F, Lauria F, Gaidano G. The prognostic value of TP53 mutations in chronic lymphocytic leukemia is independent of Del17p13: implications for overall survival and chemorefractoriness. *Clin Cancer Res* 2009;15(3):995-1004.

51. Rossi D, De Paoli L, Rossi FM, Cerri M, Deambrogi C, Rasi S, Zucchetto A, Capello D, Gattei V, Gaidano G. Early stage chronic lymphocytic leukaemia carrying unmutated IGHV genes is at risk of recurrent infections during watch and wait. *Br J Haematol* 2008;141(5):734-6.
52. Rossi D, Spina V, Cerri M, Rasi S, Deambrogi C, De Paoli L, Laurenti L, Maffei R, Forconi F, Bretoni F, Zucca E, Agostinelli C, Cabras A, Ludioni M, Martini M, Magni M, Deraglio S, Ladetto M, Nomdedeu JF, Besson C, Ramponi A, Canzonieri V, Paulli M, Marasca R, Larocca LM, Carbone A, Pileri SA, Gattei V, Gaidano G. Stereotyped B-cell receptor is an independent risk factor of chronic lymphocytic leukemia transformation to Richter syndrome. *Clin Cancer Res* 2009;15(13):4415-22.
53. Rossi D, Zucchetto A, Rossi FM, Capello D, Cerri M, Deambrogi C, Cresta S, Rasi S, De PL, Lobetti BC, Bulian P, Del PG, Ladetto M, Gattei V, Gaidano G. CD49d expression is an independent risk factor of progressive disease in early stage chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2008;93(10):1575-9.
54. Santarpia L, Sherman SI, Marabotti A, Clayman GL, El-Naggar AK. Detection and molecular characterization of a novel BRAF activated domain mutation in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Hum Pathol* 2009;40:827-833.
55. Secchiero P, di Iasio MG, Melloni E, Voltan R, Celeghini C, Tiribelli M, Dal Bo M, Gattei V, Zauli G. The expression levels of the pro-apoptotic XAF-1 gene modulate the cytotoxic response to Nutlin-3 in B chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 2009 Oct 22 (online prima della stampa). prima della stampa).
56. Secchiero P, Melloni E, di Iasio MG, Tiribelli M, Rimondi E, Corallini F, Gattei V, Zauli G. Nutlin-3 up-regulates the expression of Notch1 in both myeloid and lymphoid leukemic cells, as part of a negative feedback antiapoptotic mechanism. *Blood* 2009;113(18):4300-8.
57. Soria D, Garibaldi JM, Ambrogi F, Boracchi P, Raimondi E, Biganzoli E. Cancer profiles by affinity propagation. *International Journal of Knowledge Engineering and Soft Data Paradigms (IJKESDP)* 2009;1(3):195-215.
58. Soria D, Garibaldi JM, Biganzoli E, Ellis IO. A comparison of three different methods for classification of breast cancer data. In: *Proceedings of the Seventh International Conference on Machine Learning and Applications (ICMLA08)*, IEEE Computer Society, 2008. p. 619-24.
59. Vellido A, Biganzoli E, Lisboa PJG. Machine learning in cancer research: implications for personalised medicine. In: *Proceedings of ESANN 2008*, 16th European Symposium on Artificial Neural Networks, Bruges, Belgium, April 23-25, 2008. p. 55-64.
60. Zauli G, di Iasio MG, Secchiero P, Dal Bo M, Marconi D, Bomben R, Del PG, Gattei V. Exposure of B cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) cells to nutlin-3 induces a characteristic gene expression profile, which correlates with nutlin-3-mediated cytotoxicity. *Curr Cancer Drug Targets* 2009;9(4):510-8.
61. Zucchetto A, Benedetti D, Tripodo C, Bomben R, Dal Bo M, Marconi D, Bossi F, Lorenzon D, Degan M, Rossi FM, Rossi D, Bulian P, Franco V, Del PG, Deaglio S, Gaidano G, Tedesco F, Malavasi F, Gattei V. CD38/CD31, the CCL3 and CCL4 chemokines, and CD49d/vascular cell adhesion molecule-1 are interchained by sequential events sustaining chronic lymphocytic leukemia cell survival. *Cancer Res* 2009;69(9):4001-9.