

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*

Riassunto del progetto

L'esigenza di allestire una rete di bioinformatica per gli Istituti che fanno parte di Alleanza contro il Cancro 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.

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 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.

L'obiettivo principale della Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica è quindi la creazione di un coordinamento delle attività bioinformatiche degli Istituti partecipanti ad Alleanza contro il Cancro 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. Operativamente, le attività della rete prevedono:

- l'organizzazione e lo svolgimento di corsi relativi all'uso di strumenti bioinformatici e sulle tecnologie ICT più innovative per il loro sviluppo, nonché di seminari e workshop sui risultati delle attività svolte dai partner nell'ambito della rete;
- l'organizzazione di gruppi di lavoro su tematiche specifiche che possano sostenere il trasferimento di competenze tra Istituti e favorire lo sviluppo di nuovi strumenti bioinformatici: il loro ruolo non è quello di riunire pochi esperti di argomenti molto specifici, ma di mettere a confronto esperienze e competenze diverse su temi di comune interesse; un punto di incontro tra bioinformatici, statistici medici, biologi e clinici;
- la promozione delle attività di ricerca e sviluppo dei partner e della rete nel suo complesso;
- lo sviluppo di collaborazioni con gestori di servizi di High Performance Computing e infrastrutture di rete avanzate (Grid) per l'accesso e l'utilizzo degli stessi;
- lo sviluppo di collaborazioni tra la rete e Istituti oncologici europei e internazionali d'eccellenza.

La rete intende allargare la partecipazione ai gruppi di lavoro anche a ricercatori e clinici di altri Istituti di ACC, rendendo possibile un reale, complessivo miglioramento delle competenze in tutti gli IRCCS oncologici, anche in vista di un futuro e auspicato allargamento della rete a tutti i soci e ricercatori interessati.

Stato generale di sviluppo del progetto e conseguimento dei risultati

Durante il terzo 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. Le singole relazioni scientifiche presentano i risultati ottenuti dalle unità individualmente, in questa relazione vengono evidenziati i risultati del coordinamento e delle attività comuni che per il 2010 hanno riguardato, in particolare, la formazione e l'aggiornamento, la promozione dei partner e della rete nel suo complesso, lo sviluppo di progettualità comuni e lo sviluppo di collaborazioni esterne.

Formazione e aggiornamento hanno costituito il principale impegno dei partner. Nel corso del terzo anno si sono concretizzate molte iniziative che erano state discusse e progettate nel corso degli anni precedenti all'interno dei gruppi di lavoro. Nel 2010, si sono tenuti i seguenti corsi:

- "Introduzione allo sviluppo di applicazioni basate su semantic web in ambito biomedico", 15-17 marzo 2010, Genova, docenti Andrea Splendiani, Rothamsted Research, Hampden, Regno Unito, Emanuela Della Valle, Politecnico di Milano, e Paolo Romano, IST, Genova; gruppo di lavoro coinvolto: Automazione dei processi d'analisi dei dati.
- "Computational intelligence methods for the analysis of oncology bioinformatics data", maggio-giugno 2010, Vietri sul Mare (Salerno), responsabili Francesco Masulli, DISI, Università di Genova e Paolo Romano, IST, Genova, vari docenti internazionali; gruppi di lavoro coinvolti: Oncogenomica e Metodi statistici applicati alla bioinformatica.
- "Biostatistica per la bioinformatica", 12 - 14 luglio 2010, Milano, responsabili Elia Biganzoli e Adriano Decarli, INT, Milano, e Paolo Romano, IST, Genova; gruppi di lavoro coinvolti: Oncogenomica e Metodi statistici applicati alla bioinformatica.
- "perl e bioperl", 5-8 ottobre 2010, CINECA, Casalecchio di Reno (BO), docenti Andrew Emerson e Silvia Giuliani, CINECA, e Remo Sanges, Istituto Zoologico "A. Dohrn", Napoli; gruppo di lavoro coinvolto: Automazione dei processi d'analisi dei dati.
- "Bioinformatica per la proteomica", 18-20 ottobre 2010, IST, Genova, responsabili Angelo Facchiano, ISA, CNR, Avellino, e Paolo Romano, IST, Genova, vari docenti nazionali; gruppi di lavoro coinvolti: Oncoproteomica e Metodi statistici applicati alla bioinformatica.
- "Virtual karyotyping attraverso la tecnologia SNP-array: analisi dati", 25-27 ottobre 2010, IST, Genova, docenti Silvio Biciato, Università di Modena e Reggio Emilia, e Cristina Battaglia, Università di Milano.

Il corso "Bioinformatica per la Proteomica" ha costituito una seconda edizione del corso che si tenne ad Avellino a novembre 2009. Contiamo di riproporre nel 2011 una terza edizione, visto il successo che ha ottenuto anche la seconda. Il corso sul Virtual karyotyping è stata la prosecuzione ideale del corso di analisi dati di espressione genica da microarray che si svolse nel 2009, sempre a Genova. Anche in questo caso, si intende proseguire questo filone con una terza edizione nel 2011.

I corsi sono stati destinati in primis ai partner della rete, ma allargati gratuitamente al personale di tutti gli IRCCS e, con un minimo costo di iscrizione, a tutti i ricercatori interessati. L'analisi dei corsi evidenzia i caratteri dell'offerta formativa della rete, che si sviluppa su due filoni distinti: le metodologie e tecnologie di sviluppo software, nell'ambito del quale si collocano i corsi di semantic web e perl/bioperl, e l'uso efficace dei software più innovativi, nell'ambito del quale si collocano i corsi sulla biostatistica, la proteomica e il virtual karyotyping. Il sito web RNBIO (<http://www.rnbio.it/>) è stato utilizzato per annunciare i corsi e, in alcuni casi, per raccogliere le iscrizioni. Le presentazioni dei docenti sono state inserite nel sito e rese accessibili ai partecipanti.

La rete ha anche contribuito allo svolgimento dei tutorial su "Biological Wikis" nell'ambito del workshop congiunto NETTAB/BBCC 2010, svoltosi a Napoli dal 29 novembre al 1 dicembre 2010. Questo strumento innovativo, al di là del noto sito enciclopedico multimediale Wikipedia e dei recenti fatti di cronaca legati a WikiLeaks, si sta rivelando molto utile per consentire la realizzazione di basi di conoscenza (*knowledge bases*) con il contributo di singoli ricercatori e comunità di ricercatori. Esperienze come WikiGenes, Gene Wiki, PDBWiki, Proteopedia, per citare solo alcune dei progetti più noti, si stanno rivelando infatti molto utili e scientificamente solide. Nell'ambito della nostra rete, riteniamo di sperimentarne l'uso nel corso dell'ultimo anno.

Nel corso del terzo anno di progetto, si sono svolti due incontri della rete, oltre a una serie di meeting ristretti. Gli incontri si sono tenuti a Milano, presso l'INT, e a Roma, presso l'ISS, e hanno consentito di pianificare l'attività del terzo anno, anche se a gruppi ristretti. Aver organizzato due incontri ha consentito di fatto una maggior partecipazione dei partner. Questa infatti avrebbe potuto essere inferiore se l'incontro fosse stato unico sia per la maggior difficoltà a trovare una data opportuna, sia per i maggiori costi di partecipazione. Riteniamo di poter fare lo stesso anche per il 2011, soprattutto in considerazione del fatto che molti partner hanno esaurito i fondi del progetto.

Le mailing list sono state utilizzate costantemente per la diffusione di annunci. La newsletter RNBIO. Il sito web di progetto, è stato ulteriormente ampliato inserendo, oltre ad annunci di varia natura, pubblicazioni scientifiche dei partner e newsletter della rete, anche le informazioni sulle attività formative e il relativo materiale didattico.

Nel corso del 2010, sono state pubblicate tre newsletter: una monotematica, dedicata alle attività dei partner su Bioinformatica Clinica e Automazione delle procedure d'analisi dei dati, un numero speciale in inglese che ha racchiuso molti dei contenuti della prime quattro newsletter, e, infine, una con gli abstract del corso di Computational Intelligence in Oncology Bioinformatics, tenuto come detto a Vietri sul Mare a maggio 2010.

Per quanto riguarda i gruppi di lavoro, la loro attività si è concentrata sulla progettazione delle attività di formazione e sullo sviluppo di nuovi progetti comuni. Va segnalato in particolare che, nel corso del 2010, sono stati sottoposti dai partner della rete alcune richieste di finanziamento, delle quali ancora non si sa l'esito, nati dalla collaborazione di due o più partner della rete. È il caso, ad esempio, dei progetti sottomessi al bando della Ricerca Sanitaria Finalizzata 2009 (con scadenza nel 2010). Sono anche in corso collaborazioni scientifiche tra partner della rete, quali quelle che coinvolgono l'IST e l'ISA per l'analisi di spettri di proteometria di massa, e tra l'IST e l'Oncologico di Bari per l'analisi di dati di microarray.

La rete è stata presentata ad alcuni convegni internazionali, in particolare a BITS 2010 (Settimo Convegno Annuale della Società Italiana di Bioinformatica, 14-16 aprile 2010, Bari), ed ECCB 2010 (9th European Conference on Computational Biology, 26-29 settembre 2010, Gand). Occasioni particolari sono state rappresentate dal 1st Cancer Bioinformatics Workshop, (2-4 settembre 2010, Cambridge), nell'ambito del quale è stata discussa la possibilità di organizzare una seconda edizione workshop con il contributo di RNBIO nel 2011, e dal

workshop congiunto NETTAB/BBCC 2010 (29 novembre-1 dicembre 2010, Napoli), i cui tutorial sono stati sostenuti anche con il contributo economico della rete.

Articolazione del progetto

L'articolazione del progetto è descritta nella Tabella 1.

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

Proponente (Coordinatori della rete)	Ente di appartenenza dell'Unità Operativa	Responsabile scientifico dell'Unità Operativa
ISTGE (Paolo Romano) ISS (Marco Crescenzi)	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

Pubblicazioni conseguite nell'ambito del progetto

Il progetto ha prodotto le seguenti pubblicazioni:

1. Arcelli D, Farina A, Cappuzzello C, Bresin A, De Sanctis P, Perolo A, Prandstraller D, Valentini D, Zucchini C, Priori S, Rizzo N. Identification of circulating placental mRNA in maternal blood of pregnancies affected with fetal congenital heart diseases at the second trimester of pregnancy: implications for early molecular screening. *Prenat Diagn* 2010;30:229-34.
2. Ardoino I, Ambrogi F, Iacobelli S, Boracchi P, Manikis G, Kounelakis M, Zervakis M, Lisboa PJG, Fazi P, Vignetti M, Biganzoli EM, Starita A. Evaluation of short- and long-term response to treatment in GIMEMA protocol for acute myeloid leukaemia. *Int J Biomedical Engineering and Technology* 2010;3:329-48.
3. Ardoino I, Miceli R, Berselli M, Mariani L, Biganzoli E, Fiore M, Collini P, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. Histology-specific nomogram for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Cancer* 2010;116:2429-36.
4. 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.
5. Bagnoli M, Ambrogi 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.
6. Bassani N, Ambrogi F, Bosotti R, Bertolotti M, Isacchi A, Biganzoli E. Non-parametric MANOVA methods for detecting differentially expressed genes in real-time RT-PCR experiments.

- Lecture Notes in Computer Science* (including subseries *Lecture Notes in Artificial Intelligence* and *Lecture Notes in Bioinformatics*) 2010, 6160 LNBI, p. 56-69.
7. Bazzoni F, Rossato M, *et al.* Induction and regulatory function of miR-9 in human monocytes and neutrophils exposed to proinflammatory signals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 2009;106:5282-7.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Bevilacqua V, Cucci F, Santarcangelo V, *et al.* A New Ontological Probabilistic Approach to the Breast Cancer Problem in Semantic Medicine. In: Huang D, Zhang X, Reyes Garcia C, Zhang L. *Advanced Intelligent Computing Theories and Applications. With Aspects of Artificial Intelligence. Lecture Notes in Computer Science LNCS 6216.* Springer Berlin/Heidelberg 2010:59-68. Available at: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-14932-0_8.
 11. 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.
 12. Bevilacqua V, Pannarale P. Reverse engineered gene networks reveal markers predicting the outcome of breast cancer. In: De-Shuang H, McGinnity M, Heutte L, Xiao-Ping Z (Ed.) *Advanced Intelligent Computing Theories and Applications.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2010 (Volume 93 of *Communications in Computer and Information Science*). p. 214-21
 13. Biganzoli E, Pedriali M, Querzoli P, Nenci I, Iacobelli S, Piantelli M, Alberti S. Sentinel node and bone marrow micrometastases and nanometastases. *Current Breast Cancer Reports* 2010;2:96-106.
 14. Bilous N, Bomben R, Dal Bo M, Capello D, Forconi F, Laurenti L, *et al.* Molecular and clinical features of chronic lymphocytic leukemia with stereotyped B-cell receptors in a Ukrainian cohort. *Leuk Lymphoma* 2010;51:822-38.
 15. Bomben R, Dal Bo M, Capello D, Forconi F, Bertoni F, Maffei R, *et al.* IGHD3-3 fails to behave as unfavourable prognostic marker in chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2010;149:299-302.
 16. 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.
 17. Bomben R, Dal-Bo M, Benedetti D, Capello D, Forconi F, *et al.* Expression of mutated IGHV3-23 genes in chronic lymphocytic leukemia identifies a disease subset with peculiar clinical and biological features. *Clin Cancer Res* 2010;16:620-8.
 18. 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.
 19. Burger A, Romano P, Paschke A, Splendiani A. Semantic web applications and tools for life sciences, 2008 (Preface). *BMC Bioinformatics* 2009;10(10):S1.

20. 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.
21. Caprini E, Cristoforetti C, Arcelli D, Fadda P, Citterich MH, Sampogna F, Magrelli A, Censi F, Torrerì 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.
22. 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.
23. Corradi L, Mirisola V, Porro I, Tortorolo 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.
24. 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.
25. Costantini S, Facchiano AM. Prediction of the protein structural class by specific peptide frequencies. *Biochimie* 2009;91:226-9.
26. Costantini S, Paladino A, Facchiano AM. CALCOM: A software for calculating the center of mass of proteins. *Bioinformation* 2008;2(7):271-2.
27. D'Imperio M, Della Corte A, Facchiano A, Di Michele M, Ferrandina G, Donati MB, Rotilio D. Standardized sample preparation phases for a quantitative measurement of plasma peptidome profiling by MALDI-TOF. *J Proteomics* 2010;73:1355-67.
28. 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.
29. Dal Bo M, *et al.* MDM4 (MDMX) is overexpressed in chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and marks a subset of p53 wild-type CLL with a poor cytotoxic response to Nutlin-3. *Br J Haematol* 2010;150:237-9.
30. Deambrogi C, De Paoli L, Fangazio M, Cresta S, Rasi S, *et al.* Analysis of the REL, BCL11A, and MYCN proto-oncogenes belonging to the 2p amplicon in chronic lymphocytic leukemia. *Am J Hematol* 2010;85:541-4.
31. Del Poeta G, Del Principe MI, Maurillo L, Rossi FM, Buccisano F *et al.* Spontaneous apoptosis and proliferation detected by BCL-2 and CD71 proteins are important progression indicators within ZAP-70 negative chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2010;51:95-106.
32. Demicheli R, Ardoino I, Boracchi P, Lozza L, Biganzoli E. Ipsilateral breast tumour recurrence (IBTR) dynamics in breast conserving treatments with or without radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 2010;86:542-7.
33. Demicheli R, Biganzoli E, Ardoino I, Boracchi P, Coradini D, Greco M, Moliterni A, Zambetti M, Valagussa P, Gukas ID, Bonadonna G. Recurrence and mortality dynamics for breast cancer patients undergoing mastectomy according to estrogen receptor status: Different mortality but similar recurrence. *Cancer Sci* 2010;101:826-30.
34. Erreni M, Bianchi P, *et al.* Expression of chemokines and chemokine receptors in human colon cancer. *Methods in Enzymology* 2009;460:105-21.
35. Facchiano A, Facchiano F. Transglutaminases and their substrates in biology and human diseases: 50 years of growing. *Amino Acids* 2009;36(4):599-614.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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, Berton 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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).
48. Lisboa PJG, Vellido A, Tagliaferri R, Napolitano F, Ceccarelli M, Martín Guerrero JD, Biganzoli E. Data Mining in Cancer Research. *IEEE Computational Intelligence Magazine* 2010;5:14-8.
49. Maffei R, Martinelli S, Santachiara R, Rossi D, Guarnotta C et al. Angiopoietin-2 plasma dosage predicts time to first treatment and overall survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010;116:584-92.

50. Marabotti A, Facchiano A. When it comes to homology, bad habits die hard. *Trends Biochem Sci* 2009;34:98-99.
51. 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.
52. Marabotti A. Modeling the conformation of side chains in proteins: approaches, problems and possible developments. *Current Chemical Biology* 2008;2:200-14.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Mirolo M, Fabbri M, et al. Impact of the anti-inflammatory agent bindarit on the chemokine: selective inhibition of the Monocyte Chemotactic Proteins. *European Cytokine Network* 2008;19:43-6.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Rambaldi D, Ciccarelli FD. FancyGene: dynamic visualization of gene structures and protein domain architectures on genomic loci. *Bioinformatics* 2009;25:2281.
63. 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.
64. Recalcati S, Locati M, et al. Differential regulation of iron homeostasis during macrophage polarized activation. *European Journal of Immunology* 2010;40:824-35.
65. 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.

66. Romano P, Crescenzi M. Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica (RNBIO). In: Moretti F, Guderzo A, Ferrigno A, Belardelli F (Ed). *Programma Straordinario Oncologia 2006. Art. 3 "Rete nazionale solidale e collaborazioni internazionali (ISS per ACC)". Consuntivo dell'attività scientifica (2008-2009)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2010. (Rapporti ISTISAN 10/1). p. 75-83.
67. Romano P, Marra D. SWS: accessing SRS sites contents through Web Services. *BMC Bioinformatics* 2008;9(2):S15.
68. 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.
69. 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
70. Romano P. Automation of in-silico data analysis processes through workflow management systems. *Briefings in Bioinformatics* 2008 9(1):57-68.
71. Romano P. Italian Network for Oncology Bioinformatics – RNBIO. In: Facchiano A, Romano P (Ed). *Network tools and applications in biology NETTAB–BBCC 2010 Biological Wikis*. Roma. Aracne editrice srl; 2010. p. 151-2.
72. Rossi D et al. Low CD49d expression and long telomere identify a chronic lymphocytic leukemia subset with highly favourable outcome. *Am J Hematol* 2010;85:619-22.
73. Rossi D et al. Prognostic impact of ZAP-70 expression in chronic lymphocytic leukemia: mean fluorescence intensity T/B ratio versus percentage of positive cells. *J Transl Med* 2010;8:23.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.

80. 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* 2010;24:480-3.
81. 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.
82. 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.
83. Soria D, Garibaldi JM, Ambrogi F, Green AR, Powe D, Rakha E, Douglas MacMillan R, Blamey RW, Ball G, Lisboa PJ, Etchells TA, Boracchi P, Biganzoli E, Ellis IO. A methodology to identify consensus classes from clustering algorithms applied to immunohistochemical data from breast cancer patients. *Comput Biol Med* 2010;40:318-30.
84. 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.
85. Syed AS, D'Antonio M, Ciccarelli FD. Network of Cancer Genes: a web resource to analyze duplicability, orthology and network properties of cancer genes. *Nucl Acids Res* 2010;38:D670-675.
86. 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.
87. 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.
88. Voellenkle C, van Rooij J, Cappuzzello C, Greco S, Arcelli D, Di Vito L, Melillo G, Rigolini R, Costa E, Crea F, Capogrossi MC, Napolitano M, Martelli F. MicroRNA signatures in peripheral blood mononuclear cells of chronic heart failure patients. *Physiol Genomics* 2010;42:420-6.
89. 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.
90. Zibellini S, Capello D, Forconi F, Marcatili P, Rossi D *et al.* Stereotyped patterns of B-cell receptor in splenic marginal zone lymphoma. *Haematologica* 2010;95:1792-6.
91. Zucchetto A *et al.* Monocytes/macrophages but not T lymphocytes are the major targets of the CCL3/CCL4 chemokines produced by CD38(+)CD49d(+) chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Haematol* 2010;150:111-3.
92. 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.