

Nuovo promettente metodo per l'analisi dei network genici

Rispetto ad un modello lineare lungamente usato, il metodo statistico basato sulla correlazione risulta più affidabile per individuare le complesse interazioni tra geni ed i singoli geni che possono essere obiettivi potenziali per il trattamento del cancro, secondo una nuova ricerca della Brown University.

La ricerca è importante perché descrive un nuovo promettente strumento per seguire i collegamenti tra geni umani, un'operazione critica per capire e trattare il cancro ed altre malattie. I risultati sono comparsi questa settimana nell'edizione online dei [Proceedings of the National Academy of Sciences](#). "I geni si influenzano reciprocamente in molti modi intricati - ha detto Leon Cooper, Professore di Fisica e Neuroscienza e Direttore dell'"Institute for Brain and Neural Systems" (IBNS) della Brown University, ciò di cui abbiamo bisogno di è una sorta di mappa, o network, di questi collegamenti". Ciò che abbiamo realizzato in questo progetto è esattamente un metodo più efficace per ottenere questa mappa.

Il team di ricerca, che include scienziati nel campo della biologia, fisica, statistica ed informatica della Brown University, dell'Università di Bologna in Italia e l'Università di Tel Aviv in Israele – si è costituito per rispondere ad una domanda. Quando un oncoproteina si attiva, quale reazione a catena di attività genica provoca? La proteina, c-Myc, induce le cellule a moltiplicarsi. Se la proteina è prodotta in maniera incontrollata, può causare tumori del seno, del colon ed altri tipi di tumore. c-Myc contribuisce a più di 70.000 morti negli USA ogni anno.

Una volta che l'interruttore di c-Myc è attivato, migliaia di altri geni cominciano a produrre altre proteine o ad attivare altri geni, che a loro volta ne attivano altri ancora. Un modo per studiare questo network di connessioni dovrebbe essere quello di isolare questa reazione a catena e studiarla al passare del tempo. Per fare questo, i ricercatori della Brown hanno escogitato un brillante esperimento.

John Sedivy, uno studioso di c-Myc da lungo tempo, e direttore del Center for Genomics and Proteomics alla Brown, ha sviluppato cellule di ratto che difettano del gene c-Myc. Queste cellule sono state ulteriormente modificate per produrre una forma della proteina di c-Myc che potesse essere "accesa" o "spenta" dal tamoxifen, un trattamento ormonale. Una serie di cellule è stata trattata con tamoxifen, quindi osservata una, due, quattro, otto e 16 ore successivamente al trattamento. Un'altra serie di cellule non ha ricevuto il trattamento ma è stata raccolta negli stessi intervalli di tempo. L'analisi dell'attività genica ottenuta dagli esperimenti ha rivelato 1191 possibili "attori" nella rete del gene del c-Myc.

Un team di ricercatori guidato da Gastone Castellani, un professore affiliato all'IBNS e professore all'Università di Bologna, ha esaminato due metodi provare a modellizzare questo network. Uno era il modello lineare di Markov, uno strumento largamente utilizzato nei più disparati campi, dalle statistiche di sport allo studio del linguaggio. L'altro era un metodo di correlazione basato sulla teoria dei network, che è stata usata per spiegare i sistemi complessi quali le reti di distribuzione dell'energia e il sistema nervoso.

Dopo aver applicato entrambi i metodi statistici ai dati sperimentali, si è rilevato che il metodo di correlazione era uno strumento di analisi più efficace. Il metodo era abbastanza sensibile da rilevare i cambiamenti del network di geni causato dal trattamento con tamoxifen, producendo una lista di 130 geni la cui espressione è risultata significativamente alterata dall'attivazione del c-Myc. Questo metodo è apparso anche piuttosto affidabile. Quando i ricercatori hanno rimescolato la serie temporale dei dati, questi cambiamenti nel network sono scomparsi. In contrasto, il network costruito a partire dal modello lineare di Markov è risultato essere insensibile agli effetti di tamoxifen. Anche dopo l'operazione di rimescolamento dei dati, il network è rimasto in gran parte immutato.

"La teoria dei network è stata enormemente informativa nell'analizzare il genoma di specie semplici come i lieviti," ha detto Sedivy. "Qui, la teoria è applicata ad un sistema molto più complesso: gli esseri umani. Il concetto generale - le serie temporali sperimentali e la

combinazione di statistica e della teoria dei network - è piuttosto originale. Ciò dovrebbe essere un nuovo importante approccio per studiare l'espressione genica.

Il gruppo di ricerca include inoltre il Dott. Daniel Remondini dell'Università di Bologna, Brenda O'Connell e Nicola Neretti della Brown University e Nathan Intrator dell'Università di Tel Aviv. Il "National Institutes of Health", il "Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca", l'IBNS e l'"Office of the Vice President of Research" della Brown University hanno finanziato il progetto.

<http://www.brown.edu/>