

SWIM: un nuovo software basato sulla teoria delle reti per l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici verso la medicina di precisione

Paola Paci, Giulia Fiscon, Federica Conte

Istituto di Analisi dei Sistemi ed Informatica (IASI) "Antonio Ruberti", Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma, Italia

paola.paci@iasi.cnr.it, giulia.fiscon@iasi.cnr.it, federica.conte@iasi.cnr.it

Abstract

SWIM (SWitchMiner) è un software open-source in licenza GNU GPL, dotato di un'interfaccia grafica di tipo wizard, che implementa un approccio basato sulla teoria delle reti complesse per analizzare dati biologici su larga scala. Gli entusiasmanti risultati finora ottenuti dall'applicazione di SWIM in campo oncologico, suggeriscono SWIM come strumento fondamentale verso la "medicina di precisione", per individuare nuovi bersagli molecolari di farmaci e guidare così lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche che possano assicurare il miglior esito possibile in termini di cura di malattie gravi e ad elevato impatto sociale.

1 Introduction

Negli ultimi due decenni le scienze biologiche hanno subito una trasformazione radicale grazie allo sviluppo di nuove tecnologie per la ricerca che hanno prodotto un'autentica esplosione nella quantità di dati a disposizione. Basti pensare alle moderne tecniche di sequenziamento genomico che hanno reso il sequenziamento del genoma umano, di diversi organismi animali e vegetali, e di molti microrganismi, più semplice, meno costoso e più affidabile, con enormi benefici per la diagnosi e la cura delle malattie. Sulla scia del genoma sono stati definiti e studiati molti altri oggetti che hanno in comune la desinenza -oma e che rappresentano varie entità biologiche analizzate nella loro globalità: dal trascrittoma (l'insieme completo dell'RNA espresso dalla cellula) al proteoma (l'insieme delle proteine) fino a oggetti più esotici come l'interattoma e il metaboloma. Questa enorme mole di dati a disposizione costituisce una risorsa immensa per la ricerca, ma solo la quantità non basta. Se in passato la difficoltà stava nel raccogliere dati genetici, oggi la sfida è dare loro un senso ed è dunque indispensabile l'utilizzo di soluzioni informatiche efficaci in grado di gestire, analizzare e integrare questi "Big Data" biologici.

2 SWIM: un nuovo software per la medicina di precisione

Una soluzione d'eccellenza per l'integrazione dei dati a supporto della ricerca è rappresentata da SWIM (SWitchMi-

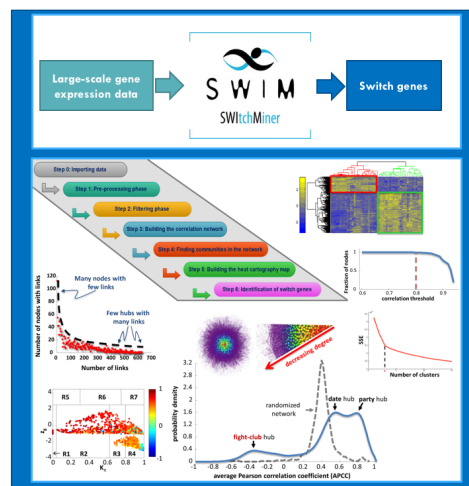


Figura 1: La figura descrive i vari steps di SWIM.

ner), un software open-source in licenza GNU GPL liberamente scaricabile dal sito www.iasi.cnr.it/new/software.php. SWIM, dotato di un'interfaccia grafica di tipo wizard, implementa un approccio basato sulla teoria delle reti complesse per analizzare dati biologici su larga scala (Figura 1). In particolare, SWIM identifica per la prima volta una nuova classe di hub, chiamati 'fight-club hubs', caratterizzati da una forte correlazione negativa con i loro primi vicini nella rete. Tra di essi uno specifico sottoinsieme di geni, chiamati 'switch genes', sembra essere caratterizzato da uno schema insolito d'interazioni intra- e inter-modulo che conferisce loro un ruolo topologico cruciale. La rilevanza dei geni switch, però, non è solo geometrica e strutturale, questi particolari geni sono apparsi essere estremamente importanti anche da un punto di vista biologico.

3 Applicazioni di SWIM

Il software, in grado di individuare geni responsabili di notevoli cambiamenti nel fenotipo di una cellula, è stato fino a ora applicato con successo in due settori assai diversi ma di uguale interesse: quello viti-vinicolo e quello oncologico (Figura 2).

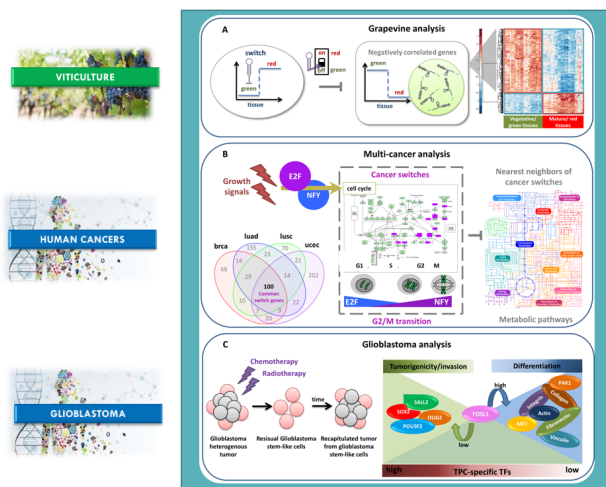


Figura 2: La figura descrivere i risultati ottenuti dall'applicazione di SWIM in campo viti-vinicolo e oncologico.

3.1 Viticoltura

La viticoltura è un settore di grande importanza economica-strategica e di forte valenza culturale per l'Italia. Parlando di numeri, la vite muove un giro d'affari stimato in oltre 100 miliardi di euro l'anno. Le potenziali ricadute giustificano la scelta di applicare SWIM al genoma della vite, un progetto che ha portato all'identificazione dei geni fondamentali nel processo di maturazione dell'uva. Grazie a SWIM è ora possibile decifrare le risposte della pianta a particolari condizioni o fasi dello sviluppo e controllare in tal modo la qualità del vino in risposta a cambiamenti climatici. Si è visto che i geni "switch" individuati da SWIM erano deputati alla sintesi dei metaboliti secondari maggiormente responsabili degli aromi, del colore e della qualità del vino [Palumbo *et al.*, 2014].

3.2 Oncologia

L'oncologia è un settore di elevato impatto sanitario, sociale ed economico. Il cancro è ancora la seconda causa di morte in Italia dopo le malattie cardiovascolari, con un numero di malati di tumore in continuo aumento. Si stima che in Italia vi siano 365.000 nuove diagnosi di tumore all'anno, oltre 189.000 (52%) fra gli uomini e oltre 176.000 (48%) fra le donne. A questi numeri poco rassicuranti, si devono aggiungere i costi sempre più elevati che il servizio sanitario nazionale deve sostenere per le terapie anti-cancro. In Italia si parla di costi tra 50 e 150 mila euro per anno di cura con un incremento della spesa a valori stimati in +17% nel 2018. L'obiettivo principale della ricerca in questo campo è certamente l'innovazione della terapia attraverso la scoperta e lo sviluppo di nuovi farmaci in grado di assicurare un beneficio incrementale per il paziente e la sanità, in termini di salute e costi. Le potenziali ricadute giustificano la scelta di applicare SWIM a una ventina di diversi tipi di tumore di grande rilevanza epidemiologica, un progetto che ha portato all'identificazione di geni con un ruolo chiave nella trasformazione neoplastica. Grazie a SWIM è possibile ora individuare nuovi potenziali target terapeutici per il trattamento dei diversi tipi di tumore. Si è visto che i geni "switch" individuati da

SWIM erano deputati al controllo del ciclo cellulare, la cui alterazione, e' ormai risaputo, essere l'origine dello sviluppo del cancro [Paci *et al.*, 2017].

3.3 Cellule staminali tumorali

Anche per quanto riguarda il nuovo modello di crescita e progressione neoplastica che ha di recente stimolato la ricerca di terapie anti-tumorali innovative, ovvero il concetto di cellula staminale tumorale, SWIM ha prodotto risultati degni di nota. Le cellule staminali tumorali rappresentano una sottopopolazione di cellule tumorali con caratteristiche analoghe alle cellule staminali. Tale cellule sono responsabili della recidiva di molti tumori a distanza di anni e anche della inefficacia delle terapie standard. Individuare, quindi, i geni responsabili del fenotipo staminale permetterà lo sviluppo di nuovi approcci diagnostici e terapeutici. SWIM è stato applicato a dati di espressione genica di cellule staminali tumorali contro dati di cellule già differenziate di glioblastoma, con lo scopo di individuare i geni specifici del fenotipo staminale. Il glioblastoma multifforme è il tumore cerebrale più frequente nell'uomo e, a causa della sua aggressività e scarsa efficacia dei trattamenti chirurgici, chemioterapici e radioterapici, è sostanzialmente incurabile. La sopravvivenza media a cinque anni è del 10% dei pazienti. Sembra ormai chiaro che a determinare l'aggressività della malattia sia l'esistenza di cellule staminali tumorali. I geni identificati da SWIM sono apparsi avere un ruolo importante nel controllare lo stato particolarmente proliferativo e indifferenziato delle cellule staminali tumorali nel glioblastoma [Fiscion *et al.*, 2018].

4 Conclusioni

Gli entusiasmanti risultati finora ottenuti in campo oncologico, ci portano a credere che SWIM possa rappresentare uno strumento fondamentale verso la "medicina di precisione", che rappresenta oggi la nuova frontiera nella lotta contro il cancro. Utilizzando i dati della genomica personalizzata, SWIM può aiutare ad individuare nuovi bersagli molecolari di farmaci e guidare così lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche che possano assicurare il miglior esito possibile in termini di cura di malattie gravi e ad elevato impatto sociale.

Riferimenti bibliografici

- [Fiscion *et al.*, 2018] Giulia Fiscion, Federica Conte, Valerio Licursi, Sergio Nasi, e Paola Paci. Computational identification of specific genes for glioblastoma stem-like cells identity. *Scientific Reports*, 8(7769), 2018.
- [Paci *et al.*, 2017] Paola Paci, Teresa Colombo, Giulia Fiscion, Aymone Gurtner, Giulio Pavesi, e Lorenzo Farina. SWIM: a computational tool to unveiling crucial nodes in complex biological networks. *Scientific Reports*, 7:44797, 2017.
- [Palumbo *et al.*, 2014] Maria Concetta Palumbo, Sara Zenoni, Marianna Fasoli, Mélanie Massonnet, Lorenzo Farina, Filippo Castiglione, Mario Pezzotti, e Paola Paci. Integrated network analysis identifies fight-club nodes as a class of hubs encompassing key putative switch genes that induce major transcriptome reprogramming during grapevine development. *Plant Cell*, 26(12):4617–35, 2014.