

SCUOLA NAZIONALE DI DOTTORATO SIDRA

SYSTEMS BIOLOGY

BERTINORO, 8-13 LUGLIO 2013

COORDINATORE

Claudio Altafini (SISSA, Trieste)

DOCENTI

Claudio Altafini (SISSA, Trieste)

Franco Blanchini (Univ. di Udine)

Eugenio Cinquemani (INRIA, Grenoble)

Carlo Cosentino (Univ. Magna Grecia, Catanzaro)

Giuseppe De Nicolao (Univ. di Pavia)

OBBIETTIVO

Nell'ambito delle scienze biologiche, uno dei trend che si è drasticamente accentuato nell'ultimo decennio è il tentativo di passare da una analisi puramente descrittiva ad una quantitativa (o almeno semi-quantitativa) dei processi biologici. Ciò è stato favorito dall'avvento delle tecnologie cosiddette *omics* (genomics, proteomics, metabolomics), e, più in generale, dalla crescita esponenziale nella capacità di osservare e di monitorare i dettagli molecolari di un sistema biologico.

La *Systems Biology* si occupa per l'appunto di costruire modelli quantitativi per sistemi biologici di varia natura, complessità e grado di risoluzione. Si spazia da modelli cinetici accurati per specifiche pathway di segnalazione o per specifici circuiti genici, fino a modelli sulla scala di un intero genoma (necessariamente meno accurati) o dell'intero metabolismo di un organismo.

L'obbiettivo del corso è di presentare alcune delle metodologie comunemente utilizzate nell'ambito della systems biology, utilizzando un approccio formale per quanto possibile ispirato alla teoria dei sistemi ed al formalismo dei sistemi dinamici familiare agli studenti di dottorato dell'Automatica. Anche i problemi che verranno affrontati nel corso (proprietà strutturali, stabilità, identificazione, regolazione) sono scelti in modo tale da essere di interesse agli studenti di Controlli Automatici.

ARGOMENTI DEL CORSO

Di seguito gli argomenti trattati dai vari relatori sono brevemente presentati.

C. Altafini: Introduzione ai modelli cinetici ed ai modelli per reti geniche e metaboliche

Verrà presentata una panoramica delle caratteristiche dei modelli dinamici normalmente usati in systems biology, come le equazioni differenziali di tipo mass-action o di tipo Michaelis-Menten. Per reti di reazioni biochimiche il formalismo della cosiddetta "Chemical Reaction Network Theory" verrà introdotto, così come quello della "Flux Balance Analysis" per reti di reazioni metaboliche.

F. Blanchini: Proprietà strutturali delle reti biologiche

L'analisi strutturale di un sistema dinamico ha come scopo la deduzione di proprietà del sistema a partire dalla sua struttura, prescindendo dagli specifici valori dei suoi parametri. La matematica risulta un linguaggio utilissimo per un tale tipo di analisi, in quanto permette di fornire delle utili informazioni in modo rigoroso. Il concetto biologico fondamentale che sta alla base dell'analisi strutturale è quello di network motif, che in parole semplici consiste in una struttura (o una parte di una struttura) in grado di manifestare o causare specifici comportamenti. Per esempio il comportamento oscillatorio di certi sistemi può essere strutturalmente spiegato dalla presenza di feedback loop negativi, mentre la bi-stabilità può essere strutturalmente spiegata dalla presenza di loop positivi. Fra i molteplici comportamenti biologici di interesse, oltre a quelli menzionati, ricordiamo la persistenza, ovvero la capacità di un sistema di permanere in uno stato di eccitazione a seguito di uno stimolo anche quando questo viene rimosso, e l'adattamento, nel quale il sistema abbandona lo stato di eccitazione anche in persistenza dello stimolo. Gli strumenti matematici utilizzati per l'analisi strutturale sono quelli ampiamente usati nella teoria del controllo e dei sistemi dinamici, quali quelli basati sulla linearizzazione, la teoria degli insiemi invarianti e di Lyapunov.

Tali strumenti devono risultare semplici ed ampiamente accessibili ad una larga comunità di ricercatori per essere appetibili. Gli scopi principali del seminario sono: a) la formalizzazione del problema dell'analisi strutturale; b) la presentazione di problemi specifici e di interesse per la biologia; c) la descrizione di strumenti matematici opportunamente adattati a tali problemi. Verranno trattati anche dei casi specifici di sistemi noti nella letteratura e analizzati tramite gli strumenti descritti.

E. Cinquemani: Identificazione dei sistemi biologici

La modellizzazione di sistemi biologici è un passo cruciale nella comprensione del loro funzionamento e per applicazioni quali il controllo di tali sistemi e l'ingegnerizzazione di nuove funzioni biologiche. Spesso le dinamiche dei sistemi biologici sono note solo in parte, e si pone il problema di identificarne modelli matematici (struttura e/o parametri non noti) a partire da dati sperimentali. Questa presentazione si occuperà di metodi di identificazione per reti biochimiche, in particolare reti genetiche, a livello di popolazioni cellulari e a livello di singole cellule. Dopo una discussione introduttiva del problema, si considererà dapprima il problema della stima di modelli deterministici di reti genetiche da dati di espressione genica in popolazioni di cellule. Partendo da approcci tradizionali basati su modelli Booleani discreti, si descriveranno metodi per l'inferenza di modelli alle equazioni differenziali con struttura di tipo Booleana, basati sull'uso di dinamiche affini a tratti e di particolari famiglie gerarchiche di modelli. Si considererà in seguito l'identificazione di modelli stocastici delle dinamiche di espressione genica basata su dati da singole cellule. Si discuteranno in particolare approcci di recente introduzione

per l'inferenza di parametri non noti di modelli con rumore, in particolare di tipo Chemical Master Equation.

C. Cosentino: Reverse-engineering di reti di regolazione genica Le moderne biotecnologie, quali microarray e next generation sequencing, permettono di misurare simultaneamente l'espressione di migliaia di geni in un dato istante temporale e in diverse condizioni sperimentali. A partire da tali misure, uno degli obiettivi primari della Systems Biology consiste nel fornire metodi per ricostruire la topologia della rete di interazioni (funzionali) tra i geni, ossia i circuiti di regolazione di gran parte delle funzioni cellulari. In questo seminario, dopo aver inquadrato il problema dal punto di vista biologico, forniremo una panoramica dei principali approcci matematici utilizzati per l'inferenza (o reverse-engineering) di reti di regolazione genica, quali Reti Bayesiane, Mutua Informazione, Identificazione di Sistemi Dinamici, soffermandoci su quest'ultima classe. Illustreremo le problematiche caratteristiche del reverse-engineering di reti geniche e come queste possano essere risolte mediante l'utilizzo di tecniche avanzate di regressione e di programmazione semi-definita. Discuteremo, inoltre, il problema della validazione e valutazione comparativa dei diversi metodi, presentando brevemente il progetto DREAM.

G. De Nicolao: Modelli per l'inibizione della crescita tumorale Lo sviluppo di un nuovo farmaco comporta il passaggio attraverso diverse fasi, dalle fasi di discovery e preclinica fino alle sperimentazioni nell'uomo delle cosiddette fasi 1-3. Portare un farmaco alla registrazione può tipicamente richiedere più di dieci anni ed un investimento anche superiore al miliardo di dollari. A fronte di sforzi imponenti, solo qualche per cento dei candidati che entrano nella filiera della ricerca arrivano ad essere registrati e commercializzati. In particolare, la percentuale di insuccesso per i farmaci oncologici è tra le più alte. Ciò spiega la vitale importanza che assume l'introduzione e lo sviluppo di metodologie capaci di individuare precocemente i candidati più promettenti, di scartare quelli destinati al fallimento e di ridurre e velocizzare gli esperimenti. In questo ambito assume particolare importanza quell'insieme di tecniche che prendono il nome di model-based drug development: infatti, l'utilizzo di modelli matematici per riassumere, interpretare e predire l'esito degli esperimenti è uno degli approcci più promettenti per migliorare l'efficienza dell'intero processo. Lo scopo delle lezioni è presentare e analizzare un modello di inibizione della crescita tumorale, sviluppato circa dieci anni fa nell'ambito di una collaborazione tra Università di Pavia e laboratori di Pharmacia-Italia. Tale modello si è affermato e diffuso come uno strumento particolarmente efficace per analizzare gli esperimenti preclinici negli animali e trarne conclusioni sia sulla potenza di un farmaco sia sulle dosi somministrabili nella successiva sperimentazione clinica nell'uomo. Verranno trattati i seguenti argomenti: 1. modello della crescita tumorale in assenza di farmaci, 2. modello dell'inibizione della crescita da parte di farmaci citotossici, 3. stati di equilibrio e loro stabilità, 4. parametri derivabili dal modello: time-efficacy index e concentrazione di soglia per ottenere la regressione del tumore, 5. interpretazione stocastica del modello, 6. previsione delle dosi cliniche nell'uomo, 7. estensioni: combinazioni di farmaci, farmaci antiangiogenici e modellizzazione dei biomarker.

MODALITÀ DIDATTICHE

Le lezioni verranno tenute per quanto possibile alla lavagna. Materiale didattico e di approfondimento verrà messo a disposizione degli studenti.

PREREQUISITI

Conoscenze di base di teoria dei sistemi (lineari e nonlineari). Per seguire le lezioni non sono necessarie conoscenze specifiche in ambito biologico.

PROGRAMMA

Lunedì 8

- 8:30 - 10:30** Introduzione al corso; modelli cinetici (C. Atafini)
- 10:30 - 11:00** Pausa
- 11:00 - 13:00** Modelli per reti di regolazione genica e reti metaboliche (C. Atafini)
- 15:00 - 16:30** Proprietà strutturali delle reti biologiche I (F. Blanchini)
- 16:30 - 17:00** Pausa
- 17:00 - 18:30** Proprietà strutturali delle reti biologiche II (F. Blanchini)

Martedì 9

- 8:30 - 10:30** Identificazione dei sistemi biologici I (E. Cinquemani)
- 10:30 - 11:00** Pausa
- 10:00 - 13:00** Identificazione dei sistemi biologici II (E. Cinquemani)
- 15:00 - 16:30** Reverse-engineering di reti di regolazione genica I (C. Cosentino)
- 16:30 - 17:00** Pausa
- 17:00 - 18:30** Reverse-engineering di reti di regolazione genica II (C. Cosentino)

Mercoledì 10

- 8:30 - 10:30** Modelli per l'inibizione della crescita tumorale I (G. De Nicolao)
- 10:30 - 11:00** Pausa
- 10:00 - 13:00** Modelli per l'inibizione della crescita tumorale II (G. De Nicolao)