

TESI di Laurea
Bioinformatica applicata alla Neurologia
Sapienza Università di Roma

Background medico

La sclerosi multipla (SM) è una patologia del sistema nervoso centrale che colpisce 2.5 milioni di persone nel mondo. L'eziologia è sconosciuta ma da sempre è considerata una malattia autoimmune mediata dai linfociti T. Negli ultimi anni è cresciuto l'interesse anche verso i linfociti B: a parte la ben nota presenza di bande IgG nel liquido cerebrospinale, utilizzata anche a fini diagnostici, la presenza di cloni B espansi nelle lesioni cerebrali e nel liquor¹, e lo sviluppo di follicoli ectopici negli spazi intrameningei², supporta l'ipotesi che i linfociti B abbiano un ruolo importante nella SM^{3,4}.

L'obiettivo primario di questo studio è di analizzare i profili di espressione genica delle cellule B in soggetti con SM e in donatori sani al fine di individuare geni coinvolti nei meccanismi patogenetici della SM. A tale scopo utilizzeremo la tecnologia dei microarray, che consente di analizzare contemporaneamente l'intero trascrittoma umano. In particolare, il sistema a nostra disposizione consente di studiare sia RNA codificante per proteine (mRNA), che l'RNA non codificante (in particolare i microRNA). L'analisi dell'RNA codificante verrà condotta studiando il gene esone per esone analizzando anche gli eventi di splicing alternativo. L'importanza dello splicing alternativo è cresciuta in seguito alla scoperta del forte coinvolgimento di questo meccanismo nella patogenesi del cancro⁵. Molto importanti per la regolazione dell'espressione genica sono anche i microRNA. Negli ultimi anni si è visto che i microRNA sono coinvolti nei meccanismi patogenetici di molte malattie (in particolare nel cancro⁶) e recenti evidenze li associano anche alla sclerosi multipla⁷⁻⁹.

Progetto di tesi

Nonostante la presenza di software commerciali per lo studio di queste informazioni (es. Partek) la comunità scientifica ha perso fiducia in questi progetti a "sorgente chiuso" e preferisce utilizzare soluzioni open source, sia per l'effettivo riutilizzo del software, sia il controllo del codice da parte di reviewers a terze parti.

Il progetto di tesi consiste nello sviluppo di un Package in R che automatizzi in un work-flow le nozioni di analisi bioinformatica presentate in ¹⁰. Il software sviluppato verrà (1) confrontato per risultati e velocità con il principale concorrente commerciale, ed in caso di risultati incoraggianti (2) proposto alle comunità scientifiche della Sapienza che usano questo tipo di chip. Sul versante clinico, questo progetto di tesi vuole rappresentare un passo verso l'individuazione tramite mezzi informatici delle condizioni genetiche che predispongono alla Sclerosi Multipla.

Bibliografia

1. Corcione A, et al. B-cell differentiation in the CNS of patients with multiple sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2005 Nov;4(8):549-54.
2. Serafini B, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2004 Apr;14(2):164-74
3. Archelos JJ, et al. The role of B cells and autoantibodies in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2000;47(6):694-706.
4. Cross AH, Trotter JL, Lyons J. B cells and antibodies in CNS demyelinating disease. *J Neuroimmunol.* 2001;112(1-2):1-14.
5. Thorsen K, et al. Alternative splicing in colon, bladder, and prostate cancer identified by exon array analysis. *Mol Cell Proteomics.* 2008 Jul;7(7):1214-24.
6. Kosik KS. MicroRNAs and cellular phenotypy. *Cell.* 2010 Oct 1;143(1):21-6.
7. Cox MB, et al. MicroRNAs miR-17 and miR-20a inhibit T cell activation genes and are under-expressed in MS whole blood. *PLoS One.* 2010 Aug 11;5(8):e12132.
8. Lindberg RL, et al.. Altered expression of miR-17-5p in CD4+ lymphocytes of relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Eur J Immunol.* 2010 Mar;40(3):888-98.
9. De Santis G, et al. Altered miRNA expression in T regulatory cells in course of multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2010 Sep 14;226(1-2):165-71.
10. Lockstone HE. Exon array data analysis using Affymetrix power tools and R statistical software. *Brief Bioinform.* 2011 Apr 15.