



# Newsletter RNBIO

Luglio 2009, Anno 1, Numero 3

## Oncoproteomica e Bioinformatica

Gli studi di proteomica sono ampiamente usati nella ricerca biomedica per ottenere informazioni sui processi biologici in condizioni specifiche. La proteomica dà un quadro dettagliato della presenza, integrità e/o modificazioni dell'insieme di proteine estratte da una qualunque origine. Per scopi medici, la proteomica offre prospettive per la diagnosi precoce di patologie e per la scelta della terapia più efficace. Infatti, campioni come siero, plasma e altri tipi di estratti contengono proteine la cui struttura covalente può essere modificata in stati patologici ben precisi che possono indurre (o impedire) processi quali la glicosilazione, la fosforilazione, la metilazione o l'aggiunta di altri gruppi chimici alle proteine. Più generalmente, l'espressione di una proteina intera può essere alterata in condizioni patologiche. In tutti questi casi, il pattern proteomico analizzato tramite tecniche di spettrometria di massa può evidenziare differenze dovute alla patologia. In modo analogo, la proteomica comparativa può essere sfruttata per valutare gli effetti di una specifica terapia.

Tra le migliaia di proteine e peptidi presenti in un campione di siero, che rappresenta il proteoma, pochi segnali chiave possono essere marcatori significativi dello stato patologico, e la loro identificazione all'interno del proteoma rappresenta un campo di ricerca ancora aperto. L'individuazione dei marcatori e la loro caratterizzazione completa ha un numero di vantaggi, tra cui l'opportunità di usarli per uso diagnostico e l'aumento della conoscenza sugli effetti patologici a livello molecolare, richieste per sviluppare nuovi farmaci e terapie. È quindi evidente il motivo per cui la proteomica viene utilizzata in molti studi di tipo oncologico: se da un lato è possibile ottenere informazioni sui meccanismi molecolari di rilievo per lo specifico stato patologico, dall'altro è anche possibile ottenere un utile metodo di diagnosi, anche precoce, realizzabile in forma di un semplice kit diagnostico da utilizzare in modo non invasivo per analizzare campio-

ni di fluidi biologici.

La spettrometria di massa è la tecnica di elezione per caratterizzare il proteoma e le sue modificazioni. Lo spettro di massa rappresenta un profilo molecolare del campione in analisi, ottenuto con sempre maggiore precisione e tecniche automatizzate. Malgrado il grande numero di segnali ottenuti nell'analisi proteomica, le modificazioni molecolari possono essere individuate e i marcatori degli stati patologici possono essere identificati.

Il ruolo della bioinformatica in questo contesto è quello di fornire strumenti adeguati alla gestione e analisi della gran quantità di dati che vengono accumulati, ma soprattutto di sfruttare le potenzialità di metodi di calcolo e strategie di analisi più avanzate e adatte al tipo di dato sperimentale. È grazie agli strumenti della bioinformatica che, a partire dalla gran quantità di peptidi generati dalla frammentazione della miscela di proteine, è possibile individuare quali siano le proteine presenti, anche in modo comparativo, in un determinato campione oggetto dell'analisi.

Angelo Facchiano  
(angelo.facchiano@isa.cnr.it)



## In questo numero

<a href="#">Editoriale</a>	<a href="#">1</a>
<a href="#">Attività di proteomica e bioinformatica strutturale svolte dai partner RNBIO</a>	<a href="#">2</a>
<a href="#">Gli eventi</a>	<a href="#">3</a>
<a href="#">Gruppo di Oncoproteomica</a>	<a href="#">4</a>
<a href="#">Gruppo di Bioinformatica strutturale</a>	<a href="#">5</a>
<a href="#">Corsi di formazione</a>	<a href="#">5</a>
<a href="#">Le pubblicazioni</a>	<a href="#">6</a>
<a href="#">Contributi al meeting NETTAB 2009</a>	<a href="#">9</a>
<a href="#">GROMACS 4 e le proteine rOBP e GALT</a>	<a href="#">10</a>
<a href="#">Offerte di lavoro</a>	<a href="#">11</a>

## Rete Nazionale di Bioinformatica Oncologica

Sito Web: <http://www.rnbio.it/>



## Attività di proteomica e bioinformatica strutturale svolta dalle Unità della Rete

**Istituto Superiore di Sanità, Roma**

**Marco Crescenzi**

([marco.crescenzi@iss.it](mailto:marco.crescenzi@iss.it))



Il nostro gruppo coordina e ospita la facility di proteomica dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS).

Negli anni, la facility ha fornito le proprie prestazioni, in chiave collaborativa, a decine di gruppi interni ed esterni all'ISS. Abbiamo condotto studi di tipologia molto diversa, fra cui identificazioni semplici di proteine, ricerca di interazioni fra proteine e analisi di miscele proteiche complesse, di modificazioni post-traduzionali e addotti. Recentemente la facility ha ottenuto lo status di Telethon Proteomics Service. In tale qualità, essa serve quindi i ricercatori finanziati da Telethon che ne richiedono il supporto. La facility è dotata di due spettrometri di massa. L'elaborazione dei dati grezzi avviene grazie a diversi computer. L'unità di calcolo più potente è costituita da un cluster di elaboratori basati su Unix comprendente 8 nodi. L'espansione delle nostre attività che il servizio per Telethon comporta ha ulteriormente accresciuto il numero e la varietà delle elaborazioni bioinformatiche che quotidianamente la facility richiede.

**Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR - Avellino**

**Angelo Facciano**

([angelo.facciano@isa.cnr.it](mailto:angelo.facciano@isa.cnr.it))



L'unità operativa dell'ISA-CNR ha proposto la costituzione dei gruppi di lavoro di Oncoproteomica e di Bioinformatica strutturale, e la sua attività si è svolta principalmente nell'ambito di questi due gruppi. L'interesse di ricerca principale dell'unità operativa riguarda lo studio, mediante strumenti bioinformatici e computazionali, delle proprietà strutturali e funzionali delle proteine, così come la realizzazione di strumenti bioinformatici per l'analisi e interpretazione di dati ottenuti mediante approcci "omici". Ciò spiega la proposta di costituzione dei due gruppi di lavoro nell'ambito della rete. Specifiche proteine coinvolte in processi fisiologici o patologici di interesse in campo oncologico possono essere studiate, dal punto di vista strutturale e funzionale, allo scopo di comprendere i meccanismi molecolari che determinano sia la normale azione in condizioni fisiologiche, sia un malfunzionamento in casi di mutazioni o alterazioni della struttura, o in presenza di determinate condizioni che alterano le necessarie relazioni struttura-funzione. D'altra parte, le condizioni patologiche possono non essere facilmente riconducibili ad una singola molecola, ma a un insieme di fattori che possono essere tali da determinare una alterazione dell'intero profilo proteomico. In questi casi, solo dallo studio proteomico è possibile evidenziare segnali caratteristici, o insiemi di segnali, che possano da un lato rendere possibile la diagnosi dello stato patologico, dall'altro facilitare ulteriori studi orientati alla comprensione del meccanismo molecolare alla base della patologia. L'unità operativa

svolge una attività di ricerca su specifiche proteine di interesse, mediante metodi di modellamento molecolare, simulazioni di dinamica molecolare, analisi strutturale e simulazioni di interazione proteina-ligando. La necessità di strumenti computazionali adeguati ci ha stimolato a verificare le prestazioni ottenibili mediante sistemi di calcolo multi-processore e software di simulazioni molecolari. Un report di tale attività, svolta in collaborazione con il CINECA, è presentato in altra pagina di questa Newsletter. Recentemente, è stato pubblicato uno studio condotto sugli effetti di una mutazione puntiforme della proteina BRAF, coinvolta nel carcinoma della tiroide, svolto in collaborazione con un gruppo di ricerca dell'Università del Texas M. D. Anderson Cancer Center (Human Pathology, 2009 Jun; 40(6): 827-833). In un'altra ricerca, realizzata in collaborazione con diversi centri italiani, è stato studiato il ruolo del recettore alfa del PDGF nella crescita del melanoma cutaneo (Neoplasia, 2009 Aug; 11(8):732-742). L'unità operativa è anche impegnata nello sviluppo di strumenti bioinformatici e strategie per l'analisi dei dati sperimentali, in particolare per dati ottenuti con studi proteomici. Sono in fase di sviluppo degli strumenti bioinformatici di ausilio nella gestione e analisi dei dati di spettrometria di massa, finalizzati all'analisi di singoli spettri che possono essere confrontati allo scopo di evidenziare segnali comuni e/o segnali caratteristici per le diverse condizioni sperimentali a cui si riferiscono i campioni analizzati. È in corso di pubblicazione uno studio che ha definito un nuovo protocollo per la classificazione di spettri di massa SELDI di sieri, applicato al data set di pazienti affetti da cancro dell'ovaio generato dai laboratori della George Mason University diretti dai proff. Liotta e Petricoin, e utilizzati come data set di riferimento in numerosi studi di classificazione.

**Istituto Europeo di Oncologia, Milano**

**F. Ciccarelli**

([francesca.ciccarelli@ifom-ieo-campus.it](mailto:francesca.ciccarelli@ifom-ieo-campus.it))



La mole di dati genomici in continua crescita richiede lo sviluppo di programmi che ne consentano l'analisi, l'integrazione e la visualizzazione. In quest'ambito il nostro gruppo ha sviluppato FancyGene, una risorsa interattiva per la rappresentazione grafica di uno o più geni, a partire dalle coordinate genomiche delle componenti base (UTRs, esoni e introni). Una volta generata l'immagine della struttura genica, l'utente può proiettare direttamente su di essa l'architettura in domini proteici e indicatori biologici di varia natura, per esempio posizioni mutate nel cancro. FancyGene permette di ottenere immagini PNG e PDF di alta qualità in maniera semplice e dinamica e mantiene la possibilità di modificarle con qualunque programma di grafica vettoriale. FancyGene, pubblicato da poco (Rambaldi D. e Ciccarelli FD, Bioinformatics) è disponibile sul sito: <http://host13.bioinfo3.ifom-ieo-campus.it/fancygene/>.

Istituto Nazionale per la Ricerca sul  
Cancro, Genova

Mattia Rocco

([mattia.rocco@istge.it](mailto:mattia.rocco@istge.it))



In collaborazione con Emre Brookes and Borries Demeler, Department of Biochemistry, The University of Texas Health Science Center at San Antonio, San Antonio, Texas, USA.

Nonostante gli enormi sviluppi delle tecniche per la determinazione ad alta risoluzione (raggi X, NMR) di strutture di macromolecole biologiche, in parecchie situazioni questo non è direttamente possibile. I metodi multi-risoluzione accoppiano dati provenienti da tecniche diverse, in cui la risoluzione va dal livello atomico (raggi X, NMR), a quello di domini e conformazione globale (diffusione dei raggi X e dei neutroni a piccolo angolo in soluzione [SAXS e SANS], microscopie elettroniche [EM]), fino a dati globali sul comportamento in soluzione, di cui l'idrodinamica è il campo più conosciuto. Nella pratica comune, ci si limita a "montare" i "pezzi" ad alta risoluzione dentro mappe derivate da SAXS/SANS o EM. Per aggiungere un ulteriore tassello a questa procedura, bisogna verificare se la struttura proposta ha le stesse proprietà in soluzione della macromolecola di origine, sia essa, per esempio, una proteina modulare, o un complesso proteico o DNA/proteina. Per far ciò, bisogna essere in grado di calcolare le proprietà idrodinamiche di una struttura a partire dalle sue coordinate, un compito non facile. Durante più di 20 anni di lavoro, abbiamo sviluppato un metodo originale (SOMO, SOLUTION MODeller) che è adesso implementato in un programma open source per l'analisi dei dati di ultracentrifugazione analitica, UltraScan, liberamente scaricabile dal relativo website (<http://www.ultrascan.uthscsa.edu/>). In SOMO, ogni residuo viene rappresentato con un numero minimo di sfere (per esempio, una per la catena principale e una per la catena laterale degli aminoacidi nelle proteine), il cui volume iniziale si ottiene sommando il volume degli atomi che rappresenta, a cui viene aggiunto quello delle molecole d'ac-

qua che teoricamente quel residuo è in grado di legare. Le sfere vengono posizionate in modo da rappresentare al meglio la distribuzione di massa della macromolecola, ed eventuali sovrapposizioni vengono rimosse (il tensore impiegato per i calcoli è valido solo per sfere anche di raggio diverso, ma prive di intersezioni) mantenendo il più possibile la superficie di partenza. Una volta ottenuto il modello, che può essere visualizzato con il programma RasMol (<http://www.openrasmol.org/>), si possono calcolare tutti i parametri idrodinamici (coefficienti di diffusione traslazionale e rotazionale, coefficiente di sedimentazione, viscosità intrinseca) che possono essere misurati con tecniche standard. Tutto il programma è sotto controllo di una GUI molto avanzata, che permette l'uso di una notevole serie di opzioni, ed è dotato di un esteso manuale on-line. Stiamo adesso lavorando ad aggiungere un modulo per il calcolo di curve SAXS a partire da strutture atomiche e da modelli a sfere, mentre il prossimo sviluppo tratterà i casi di presenza di flessibilità sia locale (catene laterali) che segmentale (tra domini), ricorrendo anche a simulazioni di dinamica browniana. SOMO è già stato testato con ottimi risultati su un set di proteine standard (Rai et al. *SOMO (SOLUTION MODeller) differences between X-Ray- and NMR-derived bead models suggest a role for side chain flexibility in protein hydrodynamics*. *Structure*. 2005 May;13(5):723-34 ; Brookes et al. *The implementation of SOMO (SOLUTION MODeller) in the UltraScan analytical ultracentrifugation data analysis suite: enhanced capabilities allow the reliable hydrodynamic modeling of virtually any kind of biomacromolecule*. *Eur Biophys J*. 2009 Feb 21. [Epub ahead of print]), ed utilizzato in due studi di una certa rilevanza (Rocco et al. *Integrin conformational regulation: uncoupling extension/tail separation from changes in the head region by a multiresolution approach.*; Berry et al. *Role of dimerization and substrate exclusion in the regulation of bone morphogenetic protein-1 and mammalian tolloid*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 May 26;106(21):8561-6. ).

## Eventi

### In Italia

**First Joint Meeting "HEREDITARY BREAST & OVARIAN CANCERS: RISKS AND CHALLENGES"**, Bari, 10-12 September 2009.

<http://www.hbocmeeting2009.org/index.html>

**51° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cancerologia**, Sesto San Giovanni-Milano, 23-26 Novembre 2009.

<http://www.cancerologia.it/>

### In Europa

**Dynamics in Systems Biology**, Aberdeen, UK, 14-18 September 2009.

<http://www.abdn.ac.uk/dsb/>

**2009 ACCELRY'S EUROPEAN USER GROUP MEETING**, Barcelona, Spain, 13-16 October 2009.

<http://accelrys.com/events/ugms/eugm-2009/>

### Negli USA

**CSB 2009**, Eighth Annual International Conference on Computational Systems Bioinformatics, Stanford, MA: 10 - 13 August 2009.

<http://csb2009.org/>

### In Africa

**ISCB/ASBCB Joint Conference on Bioinformatics of Infectious Diseases**, Bamako, Mali, 30 Novembre—2 December 2009.

<http://www.iscb.org/component/content/article/181#top>

### In Cina

**EMBO Practical Course on Computational biology: From (meta)genomes to phenotype and environment**; Shanghai; 16-22 August 2009.

<http://cwp.embo.org/wpc09-11/>

## Attività del gruppo di lavoro di Gruppo di Oncoproteomica

**Referente:** Angelo Facchiano, Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellino  
angelo.facchiano@isa.cnr.it

**Partecipanti:** M. Crescenzi e S. Camerini (ISS, Roma), P. Romano e M. Rocco (IST, Genova), E. Biganzoli (INT, Milano), E. Rossi e S. Giuliani (CINECA, Bologna), S. Tommasi (IRCCS Osp. Oncologico, Bari), L. Zammataro (Humanitas)

Il Gruppo di Lavoro "Oncoproteomica" è stato proposto allo scopo di focalizzare l'attenzione sulle necessità bioinformatiche di una ampia area di lavoro. L'utilizzo dell'approccio proteomico negli studi oncologici, finalizzato sia alla conoscenza dei meccanismi molecolari alla base delle diverse patologie, sia alla individuazione di potenziali markers proteici di stati patologici o dei differenti stadi della malattia, genera una mole di dati che richiede l'ausilio della bioinformatica. Infatti, le diverse necessità correlate alla analisi ed interpretazione dei dati stessi, ma anche ad altri aspetti quali l'archiviazione e consultazione periodica, nonché il confronto con dati già presenti in archivi specializzati, sarebbero impossibili senza l'aiuto di strumenti bioinformatici adeguati.

Va infine anche sottolineato come la complessità dello stesso dato sperimentale è spesso tale da richiedere il continuo sviluppo di nuovi strumenti per l'elaborazione dell'informazione e per ottenere una più efficace interpretazione del fenomeno biologico.

Il Gruppo di Lavoro "Oncoproteomica" si è posto come obiettivi:

- a) individuare gli strumenti bioinformatici già esistenti utilizzati a supporto della ricerca oncologica negli studi di proteomica, e valutare le necessità a cui gli strumenti esistenti non riescono a dare risposte soddisfacenti;
- b) realizzare nuovi strumenti bioinformatici, per le esigenze individuate nell'obiettivo precedente, anche mediante l'interazione con gli altri gruppi di lavoro della Rete (in particolare, Automazione nell'analisi dei dati);
- c) definire un programma di formazione sull'uso degli strumenti bioinformatici di maggiore interesse per studi di oncoproteomica.

Attività svolta

Sono state effettuate consultazioni tra i partecipanti così da raccogliere informazioni sui software di interesse per i ricercatori impegnati in questo settore della ricerca.

La consultazione è stata ampliata con ulteriori ricercatori non partecipanti alla rete, così da avere un quadro più ampio possibile sulle necessità sentite dalla comunità dei ricercatori impegnati in studi di proteomica.

Sono stati sviluppati degli strumenti bioinformatici di ausilio all'analisi di spettri di massa, in particolare dedicati al confronto tra gli spettri ottenuti come repliche di analisi su campioni riferiti alle stesse condizioni sperimentali, così come per confronto di spettri ottenuti da campioni riferiti a condizioni sperimentali differenti, allo scopo di evidenziare segnali comuni e segnali caratteristici.

Altri strumenti sono in fase di sviluppo, dedicati all'analisi delle liste di proteine ottenute dagli studi, ed all'interpretazione dei risultati finali. Si è inoltre posto il problema della archiviazione e gestione dei dati sperimentali ottenuti mediante spettrometria di massa, che costituiscono una enorme massa di dati la cui gestione risulta comunemente basata sull'archiviazione dei file prodotti dalle strumentazioni di laboratorio, mediante la normale struttura a cartelle e sottocartelle dei sistemi operativi in uso sui personal computer. È emersa quindi la necessità di un più efficace sistema di archiviazione e consultazione dei dati.

È stato definito il programma per il corso "Bioinformatica per la proteomica", nel quale saranno coinvolti come docenti sia ricercatori partner della rete, sia ricercatori esterni. Il corso sarà tenuto entro la fine del 2009 e si prevede che abbia una durata di tre giorni.

Questi gli argomenti principali individuati, su cui si articoleranno le lezioni:

- utilizzo dei principali strumenti bioinformatici,
- gestione e analisi dei dati proteomici,
- strumenti statistici per il (pre)processing dei dati di spettrometria di massa,
- automazione delle procedure d'analisi dati in ambito distribuito,
- predizione delle interazioni tra proteine.

## Attività del gruppo di lavoro di Bioinformatica Strutturale

**Referente:** Angelo Facchiano, Istituto di Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellino

angelo.facchiano@isa.cnr.it

**Partecipanti:** P. Romano e M. Rocco (IST, Genova), E. Rossi e S. Giuliani (CINECA, Bologna), S. Tommasi (IRCCS Osp. Oncologico, Bari), L. Zammataro (Humanitas), V. Gattei (CRO, Aviano).

La costituzione di un gruppo di lavoro sulla bioinformatica strutturale nasce dalla constatazione della necessità di conoscere le relazioni tra struttura e funzione delle molecole coinvolte nei processi fisiologici e patologici di interesse nello studio dell'oncologia, allo scopo di comprendere le basi molecolari delle patologie.

Mediante gli strumenti della bioinformatica e della biologia computazionale, è possibile sia ottenere modelli molecolari tridimensionali "predetti" (sicuramente meno affidabili dei modelli sperimentali ma ottenibili riducendo drasticamente i lunghi tempi degli approcci sperimentali), sia studiare i modelli tridimensionali (sperimentali o predetti) mediante simulazioni molecolari e analisi su aspetti strutturali-funzionali quali ad esempio le interazioni molecolari proteina-proteina, proteina-DNA, proteina-ligando.

L'infrastruttura Europea INSTRUCT ha come obiettivo la realizzazione di una rete che armonizzi le facilities per gli studi in tale settore, con un particolare riferimento a grandi infrastrutture per lo studio con metodi sperimentali; tuttavia, la bioinformatica può offrire un contributo determinante, come è stato infatti riconosciuto nell'ambito dello User Group italiano di INSTRUCT.

Il Gruppo di Lavoro "Bioinformatica Strutturale" si

è posto come obiettivi:

- a) stabilire opportuni collegamenti con le attività del Programma 4 riferite alla partecipazione a INSTRUCT
- b) verificare la possibilità di una attività di rete a livello nazionale nel settore della bioinformatica strutturale applicata in studi oncologici.

**Attività svolta**

Sono stati stabiliti collegamenti con INSTRUCT, tramite la partecipazione alle riunioni di costituzione dello User Group italiano e, all'interno di esso, del gruppo di lavoro in Biologia Strutturale Computazionale e Bioinformatica.

Sono stati realizzati dei test sulle prestazioni di scalabilità di software per simulazioni di dinamica molecolare di biomolecole.

In questo stesso numero, alle pagine 10-11, è riportata una dettagliata descrizione del lavoro svolto, in collaborazione tra Silvia Giuliani (CINECA, Bologna) e Anna Marabotti (ISA-CNR, Avellino), che è consistito nel confronto delle prestazioni tra la più recente versione di GROMACS, versione 4 rilasciata nel 2008, e la precedente versione 3.

Si è potuto verificare come con la nuova versione ci sia un reale miglioramento delle prestazioni: la versione 3 infatti, nel caso dei sistemi molecolari utilizzati per il test, riusciva a utilizzare in modo vantaggioso al massimo 16 processori, mentre con la versione 4 si è ottenuto un vantaggio nell'utilizzo di fino a 128 processori.

## Corsi di formazione

Le registrazioni video-audio del corso di R "Introduction to R e I2R", che si è tenuto a Casalecchio di Reno (BO) il 5-6 giugno 2008, presso il CINECA, sono presenti sul sito di RNBIO raggiungibili cliccando sulla cartella "Education" e quindi aprendo la cartella "Oncology Bioinformatics Courses".

Per i prossimi mesi sono in programmazione corsi relativi, rispettivamente, alla bioinformatica per la proteomica (previsto per novembre 2009), alla strutturazione delle informazioni biologiche secondo gli strumenti del semantic web (previsto per l'inizio del 2010), e all'analisi delle informazioni di espressione genica.

Il corso sull'analisi delle informazioni di espressione genica è diretto da Ulrich Pfeffer e si svolgerà a Genova in due moduli che si terranno dal 9 all' 11 Novembre e dal 30 Novembre al 2 Dicembre 2009 presso il Centro Congressi IST.

Gli argomenti del corso sono: progettazione di esperimenti di genomica funzionale, acquisizione dati e pre-processing, analisi statistica, linguaggio di programmazione R/Bioconductor, sistema di gestione di workflow Taverna.

Per maggiori informazioni si veda la relativa locandina disponibile sul sito dell'IST accessibile dalla pagina Formazione—Centro ECM.

## Le pubblicazioni della rete

**Faraone D, Aguzzi MS, Toletta G, Facchiano AM, Facchiano F, Magenta A, Martelli F, Truffa S, Cesareo E, Ribatti D, Capogrossi MC and Facchiano A.**

**Platelet derived growth factor-receptor alpha strongly inhibits melanoma growth in vitro and in vivo.**

**Neoplasia, 2009 Aug;11(8):732-742**

Cutaneous melanoma is the most aggressive skin cancer; it is highly metastatic and responds poorly to current therapies. Platelet Derived Growth Factor Receptors (PDGF-Rs) expression is reported to be reduced in metastatic melanoma, compared to benign nevi or normal skin; we then hypothesized that PDGF-Ralpha may control melanoma cells growth. We show here that melanoma cells over-expressing PDGF-Ralpha respond to serum with a significantly lower proliferation as compared to controls. Apoptosis, cell cycle arrest, pRb dephosphorylation and DNA synthesis-inhibition were also observed in cells over-expressing PDGF-Ralpha. Proliferation was rescued by PDGF-Ralpha inhibitors, allowing to exclude non-specific toxic effects and indicating that PDGF-Ralpha mediates autocrine anti-proliferation signals in melanoma cells. Accordingly, PDGF-Ralpha was found to mediate staurosporine cytotoxicity. A protein array-based analysis of the MAP-kinase pathway revealed that melanoma cells over-expressing PDGF-Ralpha show strong reduction of c-Jun phosphorylated in serine 63 and of PP2A/Balpha phosphatase, and marked increase of p38 gamma, MKK3 and SIRPalpha1 protein expression. In a mouse model of primary melanoma growth, infection with the Ad-vector over-expressing PDGF-Ralpha reached a significant 70% inhibition of primary melanoma growth ( $p < 0.001$ ) and a similar inhibition of tumor-angiogenesis. All together these data demonstrate that PDGF-Ralpha strongly impairs melanoma growth likely via autocrine mechanisms and indicate a novel endogenous mechanism involved in melanoma control.

**The LIBI Grid Platform Developers\***

**The LIBI Grid Platform for Bioinformatics**

**In Handbook of Research on Computational Grid Technologies for Life Sciences, Biomedicine and Healthcare. Volume 2, Edited by: Mario Cannataro, Medical Information Science Reference; Chapter XXIX**

The LIBI project (International Laboratory of Bioinformatics) aims to develop an advanced bioin-

formatics and computational biology laboratory, focusing on basic and applied research in modern biology and biotechnologies. The paper presents the core part of the system, a Grid Problem Solving Environment, built on top of EGEE, DEISA and SPACI infrastructures, allowing the submission and monitoring of jobs mapped to complex experiments in bioinformatics. Several case studies on different bioinformatics applications and related results which have been obtained using the LIBI platform are also reported.

**Zauli G, di Iasio MG, Secchiero P, Dal Bo M, Marconi D, Bomben R, Del Poeta G, 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.**

**Current Cancer Drug Targets, 2009 June;9(4):510-518(9)**

By analyzing the cDNA obtained from 16 B-cell chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) patient samples, we found that Nutlin-3, a small molecule inhibitor of MDM2/p53 interaction, induced a characteristic gene expression profile (GEP) signature in 13 out of 16 B-CLL samples. The lack of Nutlin-3-induced GEP signature in 3 out of 16 B-CLL samples was not due to p53 deletion and/or mutation, as demonstrated by FISH analysis and p53 sequencing. Of note, the 3 BCLL samples in which Nutlin-3 did not elicit the GEP signature were also less susceptible to Nutlin-3-mediated cytotoxicity with respect to the remaining 13 B-CLL samples. However, the partial lack of response in these p53 wild-type B-CLL samples was not due to defects in the ability of Nutlin-3 to promote p53 induction, as confirmed by the rapid accumulation of p53 protein at Western blot analysis in response to Nutlin-3 in all samples examined. Upon exposure to Nutlin-3, the genes up-regulated with the highest score in the majority of B-CLL cells were all known p53-target genes, including genes involved in apoptotic pathways, such as FAS and BAX, as well as MDM2. Taken together, our data indicate that the ability of Nutlin-3 to induce a characteristic GEP signature correlates with its cytotoxic potential in p53 wild-type BCLL cells. However, in some p53 wild-type B-CLL samples, the response to Nutlin-3 cannot be predicted on the basis of FISH analysis or p53 sequencing.

\*Include anche Giovanni Lavorgna (Ospedale San Raffaele, Milano)

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 Poeta G, Deaglio S, Gaidano G, Tedesco T, Malavasi F, Gattei V.

**CD38/CD31, the CCL3 and CCL4 chemokines, and CD49d/VCAM-1 are interchained by sequential events sustaining chronic lymphocytic leukemia cell survival.**

**Cancer Res 2009;69(9):4001-9**

CD38 and CD49d are associated negative prognosticators in chronic lymphocytic leukemia (CLL).

Despite evidence that both molecules are involved in interactions occurring between CLL and normal cells in the context of CLL-involved tissues, a functional link is still missing. Using gene expression profiles comparing CD38+CD49d+ versus CD38-CD49d- CLL cells, we showed overexpression of the CCL3 and CCL4 chemokines in cells from the former group. These chemokines were also up-regulated by CD38 signals in CLL; moreover, CCL3 was expressed by CLL cells from bone marrow biopsies (BMB) of CD38+CD49d+ but not CD38-CD49d- cases. High levels of CCR1 and, to a lesser extent, CCR5, the receptors for CCL3 and CCL4, were found in CLL-derived monocyte-macrophages. Consistently, CCL3 increased monocyte migration, and CD68+ macrophage infiltration was particularly high in BMB from CD38+CD49d+ CLL. Conditioned media from CCL3-stimulated macrophages induced endothelial cells to express vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), the CD49d ligand, likely through tumor necrosis factor overproduction. These effects were apparent in BMB from CD38+CD49d+ CLL, where lymphoid infiltrates were characterized by a prominent meshwork of VCAM-1+ stromal/endothelial cells. Lastly, CD49d engagement by VCAM-1 transfectants increased viability of CD38+CD49d+ CLL cells. Altogether, CD38 and CD49d can be thought of as parts of a consecutive chain of events ultimately leading to improved survival of CLL cells.

Secchiero P, Melloni E, di Iasio MG, Tiribelli M, Rimondi E, Corallini F, Gattei V, Zauli G.

**Nutlin-3 upregulates the expression of Notch1 in both myeloid and lymphoid leukemic cells, as part of a negative feed-back anti-apoptotic mechanism.**

**Blood, 2009 April;113(18):4300-4308**

The small molecule inhibitor of the MDM2/p53 interaction Nutlin-3 significantly up-regulated the steady-state mRNA and protein levels of Notch1 in TP53wild-type (OCI, SKW6.4) but not in TP53deleted (HL-60) or TP53mutated (BJAB) leukemic cell

lines. A direct demonstration that NOTCH1 was a transcriptional target of p53 in leukemic cells was obtained in experiments carried out with siRNA for p53. Moreover, inhibition of Notch1 expression using Notch1-specific siRNA significantly increased cytotoxicity in TP53wild-type leukemic cells. Of note, Nutlin-3 up-regulated Notch1 expression also in primary TP53wild-type B-chronic lymphocytic leukemia (B-CLL) cells and the combined use of Nutlin-3 plus pharmacological -secretase inhibitors of the Notch signaling showed a synergistic cytotoxicity in both TP53wild-type leukemic cell lines and primary B-CLL cells.

A potential drawback of -secretase inhibitors was their ability to enhance osteoclastic maturation of normal circulating preosteoclasts induced by RANKL + M-CSF. Notwithstanding, Nutlin-3 completely suppressed osteoclastogenesis irrespective of the presence of -secretase inhibitors. Taken together, these data indicate that the p53-dependent up-regulation of Notch1 in response to Nutlin-3 represents an antiapoptotic feedback mechanism able to restrain the potential therapeutic efficacy of Nutlin-3 in hematologic malignancies. Therefore, therapeutic combinations of Nutlin-3 + -secretase inhibitors might potentiate the cytotoxicity of Nutlin-3 in p53wild-type leukemic cells.

Bulian P, Del Poeta G and Gattei V.

**How would i manage a sample submitted for flow cytometry analysis for suspicious chronic lymphocytic leukemia?**

**Hematol Oncol. 2009 Jul 1. [Epub ahead of print]**

Samples submitted for a suspect of chronic lymphocytic leukemia are the most frequently observed in flow cytometry laboratories. These cases require not only a precise and prompt diagnosis but also an evaluation on the possibility of performing additional prognostic tests. We will propose two sequential flow cytometry panels and a personal opinion on how to manage these samples for both diagnostic and prognostic assessment, taking into account the published guidelines and recommendations.

Rossi D, Sozzi E, Puma A, De Paoli L, Rasi S, Spina V, Gozzetti A, Tassi M, Cencini E, Raspadori D, Bertoni F, Gattei V, Lauria F, Gaidano G, Forconi F.

**The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukemia and is recapitulated by biological risk factors.**

**Br J Haematol, 2009 Jun;146(1):64-75**

Monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL) is an asymptomatic monoclonal expansion of  $<5.0 \times 10^9/l$  circulating CLL-phenotype B-cells.

The relationship between MBL and Rai 0 CLL, as well as the impact of biological risk factors on MBL prognosis, are unknown. Out of 460 B-cell expansions with CLL-phenotype, 123 clinical MBL (cMBL) were compared to 154 Rai 0 CLL according to clinical and biological profile and outcome. cMBL had better humoral immune capacity and lower infection risk, lower prevalence of del11q22-q23/del17p13 and TP53 mutations, slower lymphocyte doubling time, and longer treatment-free survival. Also, cMBL diagnosis was a protective factor for treatment risk. Despite these favourable features, all cMBL were projected to progress, and lymphocytes  $<1.2 \times 10^9/l$  and  $>3.7 \times 10^9/l$  were the best thresholds predicting the lowest and highest risk of progression to CLL. Although IGHV status, CD38 and CD49d expression, and fluorescence in situ hybridization (FISH) karyotype individually predicted treatment-free survival, multivariate analysis identified the presence of +12 or del17p13 as the sole independent predictor of treatment requirement in cMBL (Hazard ratio: 5.39, 95% confidence interval 1.98-14.44,  $P = 0.001$ ).

Overall, these data showed that cMBL has a more favourable clinical course than Rai 0 CLL. Given that the biological profile can predict treatment requirement, stratification based on biological prognosticators may be helpful for cMBL management.

**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 July;142(2):202-215(14)**

Predictors of chronic lymphocytic leukaemia (CLL) transformation to Richter syndrome (RS) are not established and were investigated in 185 consecutive CLL cases. Actuarial incidence of RS ( $n = 17$ ; all diffuse large B-cell lymphomas) at 10 years was 16.2% (95% confidence interval: 8.0-24.4%). At CLL diagnosis, prognosticators of RS by univariate analysis were IGHV homology  $\geq 98\%$  ( $P = 0.006$ ), IGHV4-39 usage ( $P < 0.001$ ), del13q14 absence ( $P = 0.004$ ), expression of CD38 ( $P < 0.001$ ) and ZAP70 ( $P = 0.004$ ), size ( $P < 0.001$ ) and number ( $P < 0.001$ ) of lymph nodes, advanced Binet stage ( $P = 0.002$ ), and lactate dehydrogenase ( $P < 0.001$ ). Multivariate analysis, performed separately for biological and clinical variables, identified CD38 expression [Hazard ratio (HR) = 4.26;  $P = 0.018$ ],

IGHV4-39 usage (HR = 4.29;  $P = 0.018$ ), and lymph node size  $\geq 3$  cm (HR = 9.07;  $P < 0.001$ ) as independent RS prognosticators. A multivariate model simultaneously analysing biological and clinical variables identified lymph node size  $\geq 3$  cm (HR = 6.51;  $P = 0.001$ ) and del13q14 absence (HR = 4.08;  $P = 0.031$ ) as independent RS prognosticators. Risk factors of CLL transformation differed from risk factors of CLL progression. These results suggest that CD38 and del13q14 may identify biological subsets of CLL with different RS predisposition. Predominant nodal disease, CD38 expression, IGHV4-39 usage, and absence of del13q14 may help in predicting RS at CLL diagnosis. Close monitoring and a careful biopsy policy are needed in patients carrying transformation risk factors.

**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, Jun 2009;40(6):827-33**

To assess the mutational status of BRAF in FVPTC, we directly sequenced the genomic DNA of 30 primary FVPTC samples. BRAF mutations were found in only 4 (13%) tumors. We also identified a previously unknown (novel) mutation in the activation kinase domain of the BRAF (A598V), replacing alanine with valine. Functional analysis showed that this mutation led to the up-regulation of the BRAF kinase activity and its downstream signaling factors. The effect of this mutation on the structural formation of the protein is highlighted. Our results confirm the infrequency of BRAF (V600E) mutation in FVPTC and identify a novel (A598V) mutation of this gene.

**Rocco M, Rosano C, Weisel J.W, Horita D.A. and Hantgan R.R.**

**Integrin conformational regulation: uncoupling extension/tail separation from changes in the head region by a multi-resolution approach**

**Structure, 2008;16:954-964**

Integrin-dependent adhesion and signaling are regulated by conformational changes whose details remain controversial. Crystallography revealed bent shapes for resting and primed integrin ectodomains, whereas large, ligand-induced rearrangements in other constructs suggested extension, "opening," and tail separation. We have used experimental/computed hydrodynamics to discriminate among different  $\alpha v\beta 3$  and  $\alpha IIb\beta 3$  atomic

models built on X-ray, NMR, and EM data. In contrast with X-ray structures and EM maps, hydrodynamics indicate that resting integrins are already extended. Furthermore, the hydrodynamics of an  $\alpha\text{V}\beta\text{3}$  ectodomain-fibronectin fragment complex support opening via additional head region conformational changes (hybrid domain swing-out), but without tail separation. Likewise, frictional changes induced by priming agents in full-length  $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$  correlate well with the swing-out coupled to a simple transmembrane helix shift in an extended, electron tomography-based model. Extension and immediate tail separation are then uncoupled from head region rearrangements following activation, thus underscoring integrins' delicate, finely tuned plasticity.

**Brookes E, Demeler B, Rosano C. and Rocco M.**  
**The implementation of SOMO (SOLUTION MOdeller) in the UltraScan analytical ultracentrifugation data analysis suite: enhanced capabilities allow the reliable hydrodynamic modeling of virtually any kind of biomacromolecule.**

**Eur Biophys J. 2009 Feb 21. [Epub ahead of print]**

The interpretation of solution hydrodynamic data in terms of macromolecular structural parameters is not a straightforward task. Over the years, several approaches have been developed to cope with this problem, the most widely used being bead modeling in various flavors.

We report here the implementation of the SOMO (SOLUTION MOdeller; Rai et al. in *Structure* 13:723-734, 2005) bead modeling suite within one of the most widely used analytical ultracentrifugation data analysis software packages, UltraScan (Demeler in *Modern analytical ultracentrifugation: techniques and methods*, Royal Society of Chemistry, UK, 2005). The US-SOMO version is now under complete graphical interface control, and has been freed from several constraints present in the original implementation. In the direct beads-per-atoms method, virtually any kind of residue as defined in the Protein Data Bank (e.g., proteins, nucleic acids, carbohydrates, prosthetic groups, detergents, etc.) can be now represented with beads whose number, size and position are all defined in user-editable tables. For large structures, a cubic grid method based on the original A-to-B program (Byron in *Biophys J* 72:408-415, 1997) can be applied either directly on the atomic structure, or on a previously generated bead model. The hydrodynamic parameters are then computed in the rigid-body approximation. An extensive set of tests was conducted to further validate the method, and the results are presented here. Owing to its accuracy, speed, and versatility, US-SOMO should allow to fully take advantage of the potential of solution hydrodynamics as a complement to higher resolution techniques in biomacromolecular modeling.

## Contributi al Meeting NETTAB 2009



Alcuni partner della Rete hanno presentato le loro attività al Convegno NETTAB 2009.

Riportiamo qui l'elenco dei lavori presentati.

### Tutorial:

- Technologies for wiki resources.  
Elda Rossi, CINECA, Casalecchio di Reno (BO)
- Bio wikis.  
Paolo Romano, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

### Oral communication:

- GePh-CARD: an information exchange application for an Hub & Spoke Network for Skeletal Dysplasias.  
Marina Mordenti and Luca Sangiorgi, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

### Poster:

- A web site supporting collaborative activities within the Italian Network for Oncology Bioinformatics.  
Silvia Giuliani<sup>1</sup>, Elda Rossi<sup>1</sup>, Stefania Parodi<sup>2</sup> and Paolo Romano<sup>2</sup>,  
<sup>1</sup>CINECA, Casalecchio di Reno (BO), <sup>2</sup>Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova



# LA SCALABILITÀ NELLE SIMULAZIONI DI DINAMICA DELLE BIOMOLECOLE: GROMACS 4 E LE PROTEINE

GROMACS e NAMD sono tra i tool più diffusi per lo studio della dinamica molecolare di sistemi biologici. Sono entrambi codici paralleli open source studiati per simulazioni high performance computer di grandi molecole biologiche. Al Cineca, al momento, sono disponibili sul cluster IBM BCX/5120 nelle versioni GROMACS.4.0RC3 e NAMD.2.7b1.

La scelta dell'uno o dell'altro software, al momento di intraprendere una simulazione di dinamica molecolare, dipende da vari fattori, tra questi la complessità del sistema che si vuole studiare e le performance dell'ambiente computazionale disponibile. Solitamente per ottenere informazioni significative sul comportamento dinamico dei sistemi biologici in esame occorre simulare tempi piuttosto lunghi, dell'ordine di decine-centinaia di nanosecondi e in alcuni casi anche di microsecondi, ma questo, soprattutto per proteine molto grandi, composte da molte migliaia di atomi, può richiedere un consumo di tempo macchina e tempi di esecuzione molto elevati. È in quest'ottica che divengono fondamentali i requisiti di scalabilità del software e di "high performance" dell'ambiente computazionale.

Studi passati avevano messo in evidenza come fosse preferibile l'utilizzo di NAMD, rispetto a GROMACS versione 3, per simulazioni di grandi complessi proteici. Riportiamo qui di seguito un esempio (Fig.1) di speedup di NAMD e GROMACS versione 3, installati sul cluster linux del Cineca, per la simulazione di una proteina con solvente di circa 30.000 atomi. Si osserva che le performance di NAMD, misurate in picosecondi di simulazione al giorno, migliorano pressoché linearmente all'aumentare del numero dei processori fino ad un massimo di 64 processori.

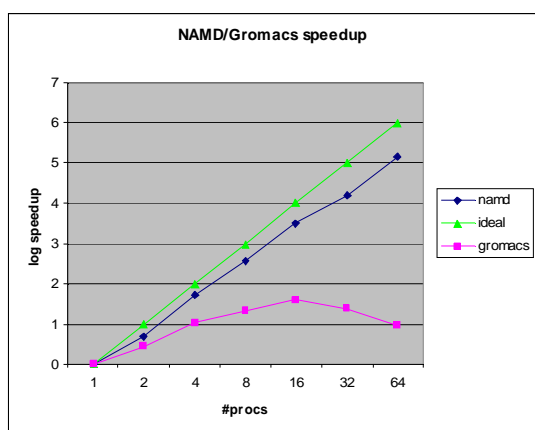
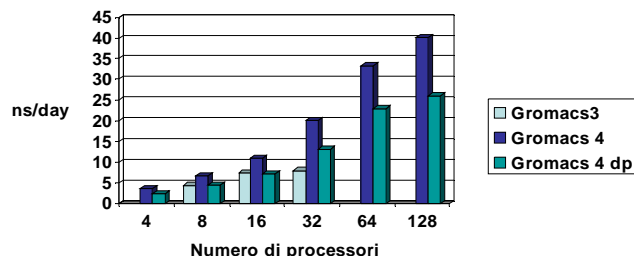


Fig.1 Speedup di NAMD e GROMACS 3 nella simulazione di un complesso proteico con solvente di circa 30.000 atomi.

Nel 2008 è stata rilasciata la versione 4 di GROMACS che sin dai primi test ha mostrato importanti miglioramenti di performance. Lo stesso complesso proteico che con GROMACS 3 riusciva ad utilizzare vantaggiosamente al massimo 16 processori, dei 2560 di cui il cluster IBM è dotato, per un tempo di simulazione di nanosecondi al giorno ben inferiore a NAMD, ora arriva ad utilizzarne

ben 128 con tempi di simulazione pari a 40 ns al giorno superando i 64 processori di NAMD e i tempi di simula-



zione pari a 10 nanosecondi al giorno (Fig. 2).

Fig. 2 Nanosecondi simulati al giorno con Gromacs 3 e Gromacs 4 in "single e double precision" del complesso proteico solvatato di circa 30.000 atomi.

Sulla base di queste osservazioni si è proceduto a testare i miglioramenti di scalabilità tra le due versioni su altri complessi proteici simulati con GROMACS 3. È questo il caso delle proteine rOBP (27000 atomi) e GALT (70000 atomi) entrambe solvate in acqua.

rOBP (rat Odorant Binding Protein) è una piccola proteina monomerica di circa 160 residui appartenente alla classe delle lipocaline, deputata al legame di piccole molecole organiche associate ad odori e presumibilmente al loro veicolamento al recettore degli odori vero e proprio. La sua struttura è caratterizzata da un beta-barrel centrale che forma una cavità a calice al cui interno viene legata la molecola organica (Fig. 3). Tale proteina si trova in numerosissime specie animali, e presenta interessanti caratteristiche di termostabilità pur provenendo da specie mesofile; inoltre le sue proprietà di legame la rendono un target interessante per il possibile sviluppo di biosensori per il rilevamento di molecole idrofobiche. Precedenti simulazioni di dinamica molecolare con GROMACS 3 effettuate allo scopo di studiare le variazioni conformazionali della proteina in risposta a varie sollecitazioni di tipo fisico (alte temperature e pressioni) erano state limitate in durata proprio per la scarsa scalabilità del codice, che non consentiva di ottenere in tempi rapidi risultati su simulazioni adeguate per lunghezza al fenomeno che si stava studiando.

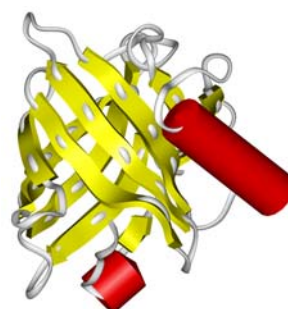


Fig. 3 Struttura tridimensionale della proteina rOBP ricavata tramite studi di cristallografia a raggi X. I cilindri rossi rappresentano alfa eliche, le frecce gialle beta sheets.

*GALT* (galattosio-1-fosfato uridiltransferasi) è un enzima dimerico che catalizza la trasformazione di UDP-galattosio in UDP-glucosio all'interno della via metabolica del galattosio. Mutazioni sul gene che hanno impatto anche a livello della proteina provocano una malattia genetica ereditaria rara chiamata galattosemia, che provoca serie conseguenze sui pazienti, tra cui disturbi di tipo nervoso, deficit cognitivo e infertilità femminile. Attualmente l'unico trattamento per limitare i danni della malattia è la totale rimozione del galattosio dalla dieta; malgrado ciò, i disturbi citati si possono comunque manifestare e persistere per l'intera vita della persona. Le mutazioni dell'enzima *GALT* sono state ampiamente studiate a livello genetico, mentre era assente un loro studio approfondito a livello della proteina, anche a causa dell'assenza di una struttura tridimensionale dell'enzima disponibile tramite metodi sperimentali. In tempi recenti, è stato creato tramite metodi di homology modelling un modello di struttura tridimensionale di *GALT* (Fig. 4) e sono stati effettuati studi per analizzare da un punto di vista molecolare gli effetti delle mutazioni puntiformi sulla struttura e funzione della proteina.

Oltre che da un punto di vista statico, sarebbe interessante vedere come la dinamica della proteina venga influenzata dalla presenza di queste mutazioni, ma le dimensioni piuttosto elevate (ca. 560 residui, organizzati in un omodimero) dell'intero sistema e la scarsa scalabilità dei calcoli effettuati con *GROMACS* 3 avevano impedito uno studio sistematico che potesse far luce sulle perturbazioni arrecate dalle mutazioni alla dinamica della proteina stessa.

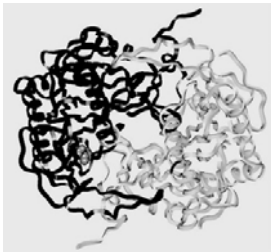


Fig. 4 Modello della struttura tridimensionale della proteina *GALT* nativa ottenuto tramite studi di homology modelling. I due diversi colori rappresentano le due subunità dell'enzima, mentre è visibile il ligando UDP-galattosio (in rappresentazione CPK) all'interno dei due siti attivi.

I grafici (Fig. 5 e Fig. 6) qui di seguito riportati mettono a confronto le prestazioni ottenute in termini di scalabilità e nanosecondi simulati, rispettivamente per i due sistemi proteici utilizzando la versione 3 e 4 del codice *GROMACS*. I risultati confermano la tendenza precedentemente osservata. Con *GROMACS* 4 aumenta il numero dei processori utilizzabili, fino a 256 per la proteina *GALT* e a parità di processori utilizzati incrementano significativamente i nanosecondi simulati al giorno.

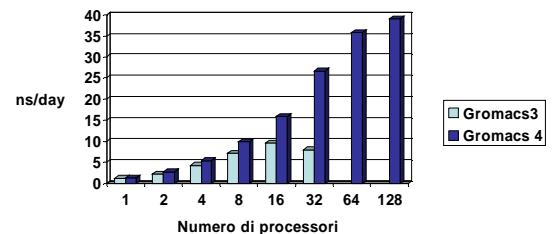


Fig. 5 Nanosecondi simulati al giorno con *Gromacs* 3 e *Gromacs* 4 della proteina rOBP solvatata in acqua (27000 atomi).

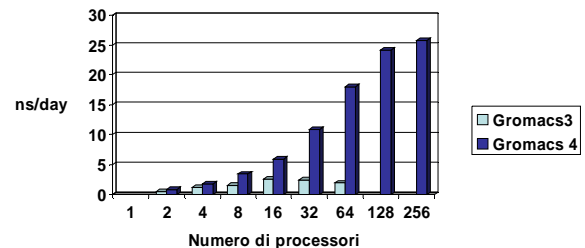


Fig. 6 Nanosecondi simulati al giorno con *GROMACS* 3 e *GROMACS* 4 della proteina *GALT* solvatata in acqua (70,000 atomi).

I risultati ottenuti con *GROMACS* 4 sono particolarmente incoraggianti perchè mostrano come, utilizzando il codice aggiornato, sarà possibile raggiungere tempi di simulazione molto maggiori del precedente, consentendo in entrambi i casi (specialmente per il sistema *GALT*) di ottenere risultati più attendibili per lo studio dei fenomeni molecolari alla base della comprensione del dato biologico.

Anna Marabotti (anna.marabotti@isa.cnr.it)  
Silvia Giuliani (silvia.giuliani@cineca.it)

## Offerte di lavoro

### Job:

Location: Università degli Studi di Napoli "Federico II" - Graduate School of Biotechnologies, Napoli  
Topics: PhD positions in Computational Biology and Bioinformatics restricted to foreigners at the University of Naples  
Web: <http://www1.na.infn.it/PhDBioinformatica/index-en.htm>

### Post-doc:

Location: Departement of Electrical Engineering (ESAT) of the Faculty of Engineering of the Katholieke Universiteit Leuven, Belgio  
Topics: PhDs and Postdocs positions available  
Web: <http://www.esat.kuleuven.be/scd/>

Location: Monterotondo, Italy / Cambridge, UK  
Topics: Joint experimental/computational post-doc position available  
E-mail: paul.heppenstall@embl.it; marial@ebi.ac.uk

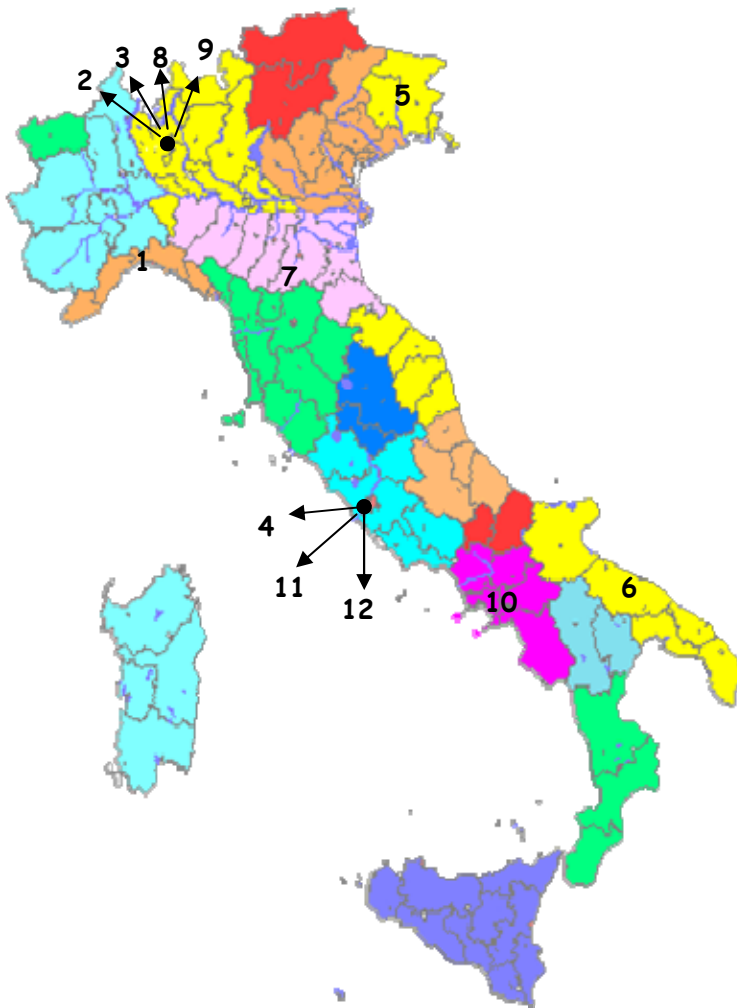
## I coordinatori



Paolo Romano, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova (paolo.romano@istge.it)



Marco Crescenzi, Istituto Superiore di Sanità, Roma (marco.crescenzi@iss.it)



## I partner

- 1 Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova.  
P. Romano (paolo.romano@istge.it)
- 2 Istituto Europeo di Oncologia, Milano.  
F. Ciccarelli (francesca.ciccarelli@ifom-ieo-campus.it)
- 3 Istituto Nazionale Tumori, Milano.  
A. Decarli, E. Biganzoli  
(adriano.decarli@unimi.it)
- 4 Istituto Regina Elena (Rome Oncogenomics Center), Roma.  
G. Piaggio (piaggio@ifo.it)
- 5 Centro Riferimento Oncologico, Aviano (PN).  
V. Gattei (vgattei@cro.it)
- 6 Istituto Oncologico, Bari.  
S. Tommasi (s.tommasi@oncologico.bari.it)
- 7 Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna.  
L. Sangiorgi (luca.sangiorgi@ior.it)
- 8 Istituto Clinico Humanitas, Milano.  
M. Locati (massimo.locati@humanitas.it)
- 9 Ospedale San Raffaele, Milano.  
G. Lavorgna (lavorgna.giovanni@hsr.it)
- 10 Istituto Scienze dell'Alimentazione, CNR, Avellino.  
A. Facchiano (angelo.facchiano@isa.cnr.it)
- 11 Istituto Dermatologico Immacolata, Roma.  
G. Russo (russo@idi.it)
- 12 Istituto Superiore di Sanità, Roma.  
P. Roazzi, (paolo.roazzi@iss.it)

Redattore Newsletter: Stefania Parodi (stefania.parodi@istge.it)

Hanno collaborato: Marco Crescenzi, Angelo Facchiano, Silvia Giuliani, Anna Marabotti, Mattia Rocco.



**Alleanza Contro il Cancro**  
Via Giorgio Ribotta, 5 - 00144 - Roma  
<http://www.alleanzacontroilcancro.it/>

*Per essere informato in futuro sulle pubblicazioni della Newsletter bisogna iscriversi alla mailing list "Newsletter" tramite il form disponibile all'indirizzo <http://www.rnbio.it/ACC/newsletter/iscrizione/> e accessibile anche dalla home page del sito web di RNBIO.*