

**Dottorato di Ricerca in Fisica (XXXI ciclo)**  
**- Progetto di ricerca di Eufemia Lella-**  
**Reti complesse per uno studio quantitativo delle malattie neurodegenerative**

**Abstract**

Gli endofenotipi esprimono aspetti intermedi tra i geni (genotipo) e sintomi manifesti di un disturbo (fenotipo) [6]. Tra gli endofenotipi di malattie neurodegenerative quali Parkinson e Alzheimer si ritrovano variazioni delle caratteristiche strutturali e morfologiche del cervello. Ne è un esempio la diminuzione di volume dell'ippocampo nel caso dell'Alzheimer [5]. Tali variazioni sono tipicamente studiate attraverso neuroimaging, ossia l'analisi di scansioni cerebrali ottenute mediante risonanza magnetica [4]. Negli ultimi anni, il crescente sviluppo di tale tecnica ha prodotto un radicale cambiamento nella ricerca scientifica, così come nella pratica clinica quotidiana [2]: la diagnosi precoce degli eventuali sintomi del male è fondamentale per identificare il trattamento farmacologico più opportuno da somministrare al paziente. Tuttavia, una precisa caratterizzazione di tali endofenotipi e delle loro associazioni con i genotipi, è tutt'oggi un problema di ricerca aperto. Tecniche statistiche classiche, come l'approccio univariato basato su *genome wide association scan* (GWAS) [9], non sono in grado di catturare l'intrinseca complessità delle interazioni fra i geni e di cogliere relazioni multivariate, che sono alla base dell'insorgere delle patologie del cervello. Raramente, infatti, una malattia è conseguenza di anomalie in un singolo gene, ma riflette le perturbazioni emergenti dalle interazioni tra fattori differenti, che interagiscono come in una rete complessa [1].

Le reti complesse descrivono sistemi reali costituiti da un gran numero di elementi interagenti fra loro [3]; ne sono esempi le reti sociali, le reti di trasporti, e le reti di telecomunicazioni. Esse vengono trattate matematicamente mediante la teoria dei grafi: i nodi rappresentano le componenti della rete e gli archi, eventualmente pesati, le loro interazioni. Analizzando una serie di indicatori statistici che descrivono caratteristiche topologiche di una rete, come la *degree centrality*, la *betweenness centrality*, etc., è possibile trarre informazioni importanti su di essa, sulla centralità dei nodi che la compongono, e sulle loro associazioni. In particolare, nell'ambito dello studio genetico, è utilizzata la recente *Weighted Gene Co-expression Network Analysis* (WGCNA): essa considera ogni espressione genica come nodo e determinati valori dei coefficienti di correlazione di Pearson fra coppie di geni come archi pesati fra loro [7].

Obiettivo del presente progetto di ricerca è quello di analizzare le variazioni strutturali e morfologiche del cervello nelle scansioni cerebrali e le loro associazioni con i fattori genetici di rischio al fine di costruire modelli predittivi capaci di effettuare diagnosi precoci di patologie neurodegenerative. Il contributo della fisica in questo contesto riveste un ruolo strategico sia dal punto di vista metodologico che computazionale. Dal punto di vista metodologico, i modelli di analisi basati su reti complesse permettono di rappresentare scansioni cerebrali e i dati genetici sotto forma di reti complesse. Grazie a tale approccio è possibile effettuare un'analisi quantitativa volta a determinare e selezionare misure di carattere topologico capaci di catturare proprietà di carattere biologico. Dal punto di vista computazionale, invece, algoritmi di *machine learning* [8] possono fornire gli strumenti operativi per costruire automaticamente i modelli predittivi [10].

## **Riferimenti**

1. Barabási A.L., Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics*, 12, pp. 56-68, 2011.
2. Bellotti R., Pascazio S. Editorial: Advanced physical methods in brain research. *The European Physical Journal Plus*, 127, p. 145, 2012.
3. Boccaletti S., Latora V., Moreno Y., Chavez M., Hwang D.U. Complex Networks: Structure and dynamics. *Physics Report*, 424 (4-5), pp. 175-308, 2006.

4. Filler A.G. The History, Development and Impact of Computed Imaging in Neurological Diagnosis and Neurosurgery: CT, MRI, and DTI. *Nature Precedings*, <http://hdl.handle.net/10101/npre.2009.3267.1>, 2009.
5. Frisoni G.B. Structural imaging in the clinical diagnosis of alzheimer's disease: problems and tools. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 70(6), pp. 711-718. 2001.
6. Gottesman I., Gould T. The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *The American Journal of Psychiatry*, 160(4), pp. 636-45, 2003.
7. Horvath S., Dong J. Geometric Interpretation of Gene Coexpression Network Analysis. *PLOS Computational Biology*, 4(8), 2008.
8. Mitchell T. Machine Learning. *McGraw Hill*, 1997.
9. Neale B.M. *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies of attention deficit/hyperactivity disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 49(9), pp. 884-897, 2010.
10. Tangaro S. *et al.* Automated voxel-by-voxel tissue classification for hippocampal segmentation: Methods and Validation. *Physica Medica*, 30(8), pp. 878-887, 2014.