



UNIVERSITÀ  
degli STUDI  
di CATANIA

Dipartimento di Fisica ed Astronomia

Dottorato in *Sistemi Complessi per le scienze fisiche socio-economiche e della vita*

Collegio dei Docenti del 17 Ottobre 2019

(Verbale n. 04/2019)

Giovedì 17 Ottobre 2019 alle ore 15.30 in seconda convocazione, si è riunito presso il Dipartimento di Fisica e Astronomia il Collegio dei Docenti del Dottorato di Ricerca in *Sistemi Complessi per le scienze fisiche socio-economiche e della vita* per discutere il seguente O.d.G.

- 1) *Comunicazioni*
- 2) *Approvazione modifiche piani di studio*
- 3) *Approvazione richieste per periodi di soggiorno all'estero*
- 4) *Esami di ammissione al 2° e 3° anno dei dottorandi del 34° e 33° ciclo*
- 5) *Ammissione all'esame finale per i dottorandi del 32° ciclo*
- 6) *Cambio del tutor per la dottoranda Valeria Arena*

Sono presenti i Professori S. Alaimo, R. Barone, A.E. Biondo, S. Fichera, G. Giuffrida, R. Grasso, F. Martinico, F. Musumeci, A. Pluchino, A. Pulvirenti, M. Ragusa, A. Rapisarda, M.C. Santagati.

E' presente lo studente N. Cinardi.

Sono assenti giustificati i Professori D. Bennato, C. Di Pietro, S. Fortunato, D. Helbing, V. Latora, R. Mantegna, C. Mulder, M. Oggioni, M.A. Rabuazzo, C. Tsallis, S. Tudisco.

Presiede il Coordinatore Prof. Andrea Rapisarda, assume le funzioni di segretario il Prof. Alessandro Pluchino.

1. *Comunicazioni*

Il Presidente comunica che la regione Sicilia ha concesso una delle due borse di studio aggiuntive che avevamo richiesto per il 35° ciclo.

A settembre sono state espletate le procedure per l'esame di ammissione al 35° ciclo, a fine mese sapremo chi degli idonei si è iscritto e cominceremo l'attività. Quest'anno dovremmo avere anche una dottoranda iraniana. I profili dei candidati erano molto interessanti e diversi venivano da fuori regione.

Il Presidente comunica di aver ricevuto una email da parte della dottoranda (senza borsa) del 33° ciclo Valeria Arena, in cui dice di voler rinunciare a conseguire il titolo e in cui annuncia che non si presenterà a sostenere l'esame di oggi per l'ammissione al 3° anno. La email viene allegata. L'ufficio dottorato di ateneo è stato informato ed ha contattato la dottoranda per avere una rinuncia ufficiale.

## *2. Approvazione modifiche piani di studio*

Il Presidente comunica che è arrivata la seguente richiesta di modifica del piano di studio che sottopone al giudizio del collegio:

La dottoranda Caterina Puglisi chiede di inserire al posto di "biofisica" il corso di "Bioinformatica" (6 cfu) e al posto di "Introduction to complex networks" di 2 cfu il corso di "Basi cellulari e molecolari delle neoplasie" (6 cfu).

Il Collegio approva all'unanimità.

## *3. Approvazione richieste per periodi di soggiorno all'estero*

Il Presidente comunica che sono arrivate le seguenti richieste di autorizzazione per periodi di soggiorno all'estero che sono state già autorizzate e che debbono adesso essere ratificate del collegio:

**Nicola Cinardi**, dottorando del 32° ciclo presso il CBPF di Rio de Janeiro dal 1 marzo al 30 giugno 2019;

**Emanuele Martorana**, dottorando del 32° ciclo presso l'Institute of Oncology Research (IOR) di Bellinzona (Svizzera) dal 13 settembre al 15 novembre 2019;

**Antonio Di Maria**, dottorando del 33° ciclo presso il Courant Institute di New York dall'11 settembre al 10 dicembre 2019;

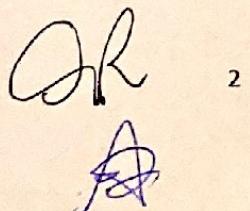
**Elisabetta Sciacca**, dottoranda del 33° ciclo presso QMUL Londra dal 12 maggio al 13 novembre 2019;

**Ambra Spitale**, dottoranda del 33° ciclo presso la University of Roehampton di Londra per sei mesi a partire del settembre 2019;

**Alessandro La Ferlita**, dottorando del 33° Ciclo presso la Ohio State University dal gennaio al luglio 2020 come previsto dalla sua borsa di dottorato industriale

Il collegio ratifica all'unanimità e autorizza l'aumento della borsa per il periodo di soggiorno all'estero di ciascuno.

Il Presidente comunica poi che **Roberto Corsini**, dottorando del 34° ciclo, ha vinto una borsa Erasmus+ per un soggiorno all'estero presso l'università di Siviglia per 6 mesi a partire dal gennaio 2020 e presenta un leaning agreement da approvare.



2

Il collegio approva all'unanimità il soggiorno e il learning agreement, proposto autorizzando anche l'aumento della borsa per il periodo di soggiorno all'estero.

**3. Esami di ammissione al 2° e 3° anno dei dottorandi del 34° e 33° ciclo.**

Si procede a sentire i candidati del 33° ciclo, che espongono l'attività svolta secondo il seguente elenco:

Antonio Di Maria (via skype dal Courant Institute di New York), Paolo Renati (via skype da Genova), Elisabetta Sciacca (via skype dal Queen Mary College di Londra), Ambra Spitale (dalla University of Roehampton di Londra).

Il Collegio dopo aver ascoltato i candidati, ne approva all'unanimità l'ammissione al 3° anno. La dottoranda Valeria Arena non si è presentata a sostenere l'esame di ammissione.

Si procede a sentire i candidati del 34° ciclo, che espongono l'attività svolta secondo il seguente elenco:

Roberto Corsini, Eliana Fischer, Valeria Mazzeo, Alessandro Muscolino, Caterina Puglisi, Rosaria Valentina Rapicavoli, Giada Toccaceli.

Il Collegio dopo aver ascoltato i candidati ne approva all'unanimità l'ammissione al 2° anno.

**4. Ammissione all'esame finale per i dottorandi del 32° ciclo**

Il Presidente comunica di aver inviato ai revisori designati le tesi in bozza dei dottorandi del 32° ciclo e di aver ricevuto i pareri riportati in allegato.

Sulla base dei giudizi positivi ricevuti, il collegio approva all'unanimità l'ammissione all'esame finale dei candidati Duilia Brex, Nicola Cinardi, Emanuele Martorana, Alessandra Scamporrino.

Sulla base dei giudizi ricevuti il collegio approva all'unanimità di posticipare di 6 mesi l'esame finale della candidata Letizia Di Mauro in modo da poterle permettere di completare il suo progetto di tesi.

**6. Cambio del tutor per la dottoranda Valeria Arena**

Il punto non viene discussso a causa della email di rinuncia inviata dalla dottoranda e riportato in allegato.

Il presente verbale è letto e sottoscritto seduta stante.

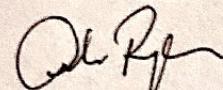
Catania 17 Ottobre 2019

Il Segretario



Alessandro Pluchino

Il Presidente



Andrea Rapisarda

ALL.1

**Da:** Valeria Arena [valeria.arena@yahoo.it](mailto:valeria.arena@yahoo.it)  
**Oggetto:** R: [Dottorandi Sistemi complessi 33° ciclo] [Dottorandi Sistemi complessi] Precisazione Re: Programma esami dei dottorandi Re: Convocazione collegio dei docenti del dottorato in "Sistemi complessi per le scienze fisiche, socio-economiche e della vita" giovedì 17 ottobre 2019 h 15.30 aula F del DFA  
**Data:** 15 ottobre 2019 20:59  
**A:** Andrea Rapisarda [andrea.rapisarda@ct.infn.it](mailto:andrea.rapisarda@ct.infn.it)

Buongiorno professore Rapisarda,  
Le scrivo questa email per metterla al corrente che, per questioni lavorative, sono costretta a interrompere la carriera accademica e non proseguire il dottorato. Non mi iscriverò infatti al terzo anno e non sarò presente giovedì alla presentazione. Ho provato a conciliare il mio percorso professionale con quello accademico, ma la mancanza di una borsa non mi ha permesso di dedicarmi come avrei voluto a questo progetto.  
Ci ho pensato molto e alla fine ho preso questa decisione. La ringrazio comunque per l'aiuto e la disponibilità concessami.  
Cordialmente,  
Valeria Arena

Il martedì, ottobre 15, 2019, 11:49 AM, Andrea Rapisarda <[andrea.rapisarda@ct.infn.it](mailto:andrea.rapisarda@ct.infn.it)> ha scritto:

Vi ricordo che in merito alla presentazione da fare per l'ammissione all'anno successivo avrete 10 minuti per presentare l'attività svolta (esami e corsi sostenuti, lavori scritti o già pubblicati, attività in corso, ecc.) + 5 minuti per domande dei docenti. Non sarà possibile sforare per limiti di tempo quindi non preparate più di 10 slides. Il colloquio sarà in italiano.  
Cordiali saluti  
Andrea Rapisarda

---

Prof. Andrea Rapisarda  
Coordinatore del Dottorato in Sistemi Complessi  
per le scienze fisiche, socio-economiche e della vita

Dipartimento di Fisica e Astronomia and  
INFN sezione di Catania  
Università di Catania  
Via S.Sofia 64, 95123 Catania Italy

phone: ++39-095-378-5408 fax: ++39-095-378 5231

Complexity Science Hub Vienna <http://csh.ac.at/>  
Orcid id: [orcid.org/0000-0001-8290-8183](https://orcid.org/0000-0001-8290-8183)  
web page: [www.andrea-rapisarda.it](http://www.andrea-rapisarda.it)  
email: [andrea.rapisarda@ct.infn.it](mailto:andrea.rapisarda@ct.infn.it)

---

Il giorno 15 ott 2019, alle ore 10:51, Andrea Rapisarda <[andrea.rapisarda@ct.infn.it](mailto:andrea.rapisarda@ct.infn.it)> ha scritto:

Invio in allegato il programma degli esami del 17 ottobre 2019 per l'ammissione all'anno successivo  
Prego gli studenti di essere puntuali, l'ora di riferimento è ovviamente quella italiana  
Cordiali saluti  
Andrea Rapisarda

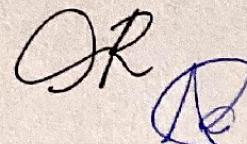
<Programma esami .pdf>

---

Prof. Andrea Rapisarda  
Coordinatore del Dottorato in Sistemi Complessi  
per le scienze fisiche, socio-economiche e della vita

Dipartimento di Fisica e Astronomia and  
INFN sezione di Catania  
Università di Catania  
Via S.Sofia 64, 95123 Catania Italy

phone: ++39-095-378-5408 fax: ++39-095-378 5231





DIPARTIMENTO DI MEDICINA SPECIALISTICA,  
DIAGNOSTICA E SPERIMENTALE

Giudizio sintetico Tesi di Dottorato della Dott.ssa Duilia Brex

**Titolo:** "Identificazione di LINC00483 come potenziale oncosoppressore nel carcinoma colorettale tramite un approccio combinato di biologia *in silico* ed *in vitro*."

La suddetta tesi di dottorato ha come oggetto l'analisi funzionale del trascritto non codificante LINC00483 nel processo tumorigenico del carcinoma del colon retto (CRC) e identifica questo lncRNA come un potenziale nuovo oncosoppressore associabile nello specifico, attraverso numerose evidenze sperimentali, alla regolazione di processi legati alla transizione epitelio-mesenchima e alla disregolazione della proliferazione cellulare.

Il lavoro di tesi è redatto molto bene, scritto in modo curato, risulta completo e chiaro alla lettura. La tesi è inoltre ben documentata con un'ampia ed aggiornata bibliografia sull'argomento che rivela una solida competenza teorica sviluppatasi nel periodo di ricerca svolto.

L'approccio *in silico* allo studio è originale e consistente, ben articolato è il piano sperimentale, nonché la descrizione metodologica. La candidata impiega nella realizzazione del progetto sperimentale di tesi approcci diversi tra cui analisi bioinformatiche, molecolari e di biologia cellulare dimostrando una stringente logica nel lavoro sperimentale. Infine il supposto ruolo del lncRNA come potenziale oncosoppressore nel contesto del CRC e relativamente alle caratteristiche clinico-patologiche più gravi, ha una valenza trasferibile alla clinica di certo interesse.

L'ipotesi che accompagna il progetto si basa sulla possibile regolazione genica operata dal lncRNA in modo indiretto su bersagli molecolari importanti nel processo neoplastico, attraverso il noto *meccanismo a spugna* rispetto a network che coinvolgano miRNA, impedendo in ultima analisi a questi di silenziare geni a valle che risultano così deregolati nella espressione. Molto apprezzabile a questo proposito è la discussione, in cui si prendono in esame anche altri target del LINC00843 studiato, diversi dal gene HIGD2A più ampiamente indagato e ben si discute il fatto che il controllo sia potenzialmente affidato ad un **network** molecolare la cui indagine getta prospettive interessanti allo studio per un proseguo della ricerca svolta. In questa ottica, ritengo potrà essere interessante in prospettiva anche l'approfondimento dell'analisi per esempio relativamente al miR330-5p nelle condizioni di sovraespressione del LINC00843, di induzione con IL-6, di serum starvation e di inibizione della MAPK presa in considerazione. Infine la validità di quanto dimostrato potrà essere anche verificata in altri modelli cellulari su cui ripetere le prove sperimentali già ottenute.

Come note minori per la *revisione* del lavoro di tesi si dettagliano alla candidata i seguenti suggerimenti:

- Nel testo si confonde in un paio di paragrafi la *vitalità cellulare* con la *proliferazione*, aspetto non infrequente nella comunità scientifica, ma da considerare e dunque necessariamente da correggere nei termini; a questo proposito ci si riferisce ai paragrafi 7.3.2.2 *Saggio della vitalità cellulare* e 7.7 *Saggio della proliferazione cellulare: LINC00483 non altera la proliferazione delle cellule HCT-116* nella sezione Risultati.
- Nel caso del saggio MTT, andrebbe meglio specificato nella sezione Materiali e Metodi (pag. 98) che il saggio valuta la funzionalità mitocondriale, in effetti uno dei parametri di vitalità comunemente inferito, in modo non completamente corretto, anche alla misura del numero delle cellule e, quindi, della vitalità.



DIPARTIMENTO DI MEDICINA SPECIALISTICA,  
DIAGNOSTICA E SPERIMENTALE

- Commentare in termini di *tendenza* all'aumento o alla diminuzione i dati relativi alle analisi qual ora ci sia una mancanza di indicazione di significatività (controllare ad esempio le figure 25, 31 e 36 della sezione Risultati).
- Specificare il nome per esteso del gene indagato *HIGD2A* almeno nella prima citazione, già anche nella sezione Abstract.
- A pag.8 ci si riferisce in un inciso ai lncRNA come “(le molecole di RNA più strettamente coinvolte nella biologia del cancro)”, questa affermazione andrebbe legata ad una referenza o omessa.
- A pag. 85, sezione Materiali e Metodi, è scritto “Sono state incrociate le liste dei geni *down-regolati* e di quelli *up-regolati*, estrapolate da ciascun *dataset*, ottenendo una lista unica di geni che mostrassero lo stesso tipo di disregolazione (*i.e.*, sovra- o sotto-espressione) in almeno 3 dei *database consultati*”; ma se non erro, nel paragrafo è rintracciabile un solo database, per maggiore chiarezza, a mio avviso, andrebbero citati per esteso.
- Nella sezione 2.1.3 *Biogenesi dei lncRNA*, il paragrafo di seguito indicato tra virgolette va controllato, “Il meccanismo dello *splicing* alternativo può essere ricondotto a tre modalità di azione. Anzitutto, i lncRNA interagiscono con specifici fattori di *splicing*, formano quindi un *duplex* RNA-RNA con le molecole di pre-mRNA e, infine, influenzano il rimodellamento della cromatina, completando lo *splicing* dei geni *target*<sup>21</sup>”, infatti sembra si parli del meccanismo di azione dei lncRNA, non della loro maturazione.
- La didascalia della figura 4 mi sembra possa essere una *rappresentazione schematica dei meccanismi di azione dei lncRNA*, più che una rappresentazione delle funzioni; mentre la figura 5 rappresenta mi pare rappresenti proprio alcuni dei possibili ruoli regolativi dei lncRNA.
- A pagina 42 sostituirei il termine “spugnando”.
- A pagina 93 va sostituito il termine *endogeno* relativamente al gene *di riferimento* o *housekeeping PPIA*.
- A pagina 103 va messo in corsivo il termine *down-regolato* nell'elenco puntato al punto 1.

Esprimo, in conclusione, un giudizio più che positivo sul lavoro di tesi della Dott.ssa Duilia Brex e attesto che, a mio parere, sia idonea a candidarsi a sostenere l'esame finale di dottorato per il conseguimento del titolo nella prossima sessione di gennaio.

In fede,  
Prof.ssa Flavia Frabetti

Flavia Frabetti, PhD  
Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine  
Alma Mater Studiorum - University of Bologna  
Via Belmeloro, 8  
40126 Bologna

Phone: +39-051-209 4098 (Office)  
Lab: +39-051-209 4123  
Dept.: +39-051-209-4100  
Fax: +39-051-209-4110  
E-mail: [flavia.frabetti@unibo.it](mailto:flavia.frabetti@unibo.it)



Ancona, 03/10/2019  
Al Prof Andrea Rapisarda  
Coordinatore del Dottorato in  
Sistemi Complessi  
per le scienze fisiche, socio-  
economiche e della vita  
Dipartimento di Fisica e  
Astronomia e  
INFN sezione di Catania  
UNIVERSITÀ DI CATANIA

**OGGETTO:** Giudizio riguardo alla tesi di Dottorato di Ricerca in  
“SISTEMI COMPLESSI PER LE SCIENZE FISICHE, SOCIO-ECONOMICHE E  
DELLA VITA”, XXXII CICLO, dell’UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA  
presentata dalla candidata Dott.ssa Duilia Brex dal titolo  
“Identificazione di LINC00483 come potenziale oncosoppressore nel carcinoma  
colorettale tramite un approccio combinato di biologia in silico ed in vitro.”

La candidata ha focalizzato il suo studio sul carcinoma del colon-retto utilizzando metodiche bioinformatiche e di laboratorio per identificare RNA implicati nella progressione tumorale. Queste tematiche sono di grande importanza per l’individuazione di molecole che possano fungere da biomarcatori e/o bersagli di terapie.

In particolare, tramite analisi di banche dati di espressione genica sono stati individuati i geni più differenzialmente espressi in questa patologia e tali geni sono serviti da “esca” per individuare i long non-coding RNA (lncRNA) la cui espressione fosse con loro correlata. L’analisi dell’espressione di otto candidati lncRNA in biopsie di pazienti ha permesso di selezionare quattro degli otto lncRNA. L’espressione di un lncRNA (LINC00483) era diminuita dopo aver indotto la transizione epitelio mesenchimale di cellule HCT-116 suggerendo un

**SEDE**

Via Tronto 10/a Ancona - 60126 / Italia  
e.mail: dip.disco@univpm.it  
Fax: +39 071 220 6221  
www.disco.univpm.it

**SEGRETERIA AMMINISTRATIVA**

Responsabile Amministrativo:  
Dott.ssa Maria Sicignano  
e.mail: m.sicignano@univpm.it  
Tel +39 071 220 6222

**DIRETTORE**

Prof. Gian Marco Giuseppetti  
e.mail: g.m.giuseppetti@univpm.it  
PEC: direttore.disco@pec.univpm.it  
Tel +39 071 596 4078

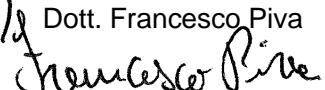


potenziale ruolo di oncosoppressore per tale lncRNA. In accordo con il potenziale ruolo dei lncRNA di sequestrare alcuni micro RNA (miRNA sponge), la candidata ha selezionato, tramite metodi bioinformatici, i potenziali miRNA sequestrati da LINC00483 e i potenziali mRNA bersaglio di tali miRNA. Successivamente è stata indotta la sovra-espressione di LINC00483 in cellule HCT-116 ed è stata valutata l'espressione degli mRNA predetti essere indotti dai miRNA regolati da LINC00483 (modello di interazione miRNA-lncRNA-mRNA). Infine, viene dimostrato che il ripristino dell'espressione di LINC00483 diminuisce il tasso di migrazione cellulare ma non la proliferazione cellulare.

Ritengo che tutto il lavoro sia stato svolto in maniera rigorosa, le considerazioni che hanno guidato la scelta degli esperimenti siano state coerenti con quanto è noto in letteratura, le metodiche utilizzate siano state adeguate ai risultati cercati.

Pertanto formulo un giudizio ottimo sul lavoro svolto e propongo che la candidata, Dott.ssa Duilia Brex, possa sostenere l'esame finale di Dottorato.

In fede

Dott. Francesco Piva  




**Dipartimento interateneo di Fisica "Michelangelo Merlin"**

Oggetto: relazione tesi di dottorato dott. Nicola Cinardi

Gentile Commissione di Dottorato,

ho letto con piacere il lavoro del dott. Cinardi, che contiene importanti risultati sulla geometria delle reti complesse, uno dei formalismi matematici più utili a descrivere a livello sistematico una gran varietà di sistemi fisici, biologici oltre che economici e sociali. Le ricerche descritte sono state svolte in collaborazione con alcuni tra i massimi esperti mondiali del campo, non c'è quindi da sorrendersi del fatto che il materiale presentato sia degno di pubblicazioni su importanti riviste internazionali del settore. In particolare nel secondo capitolo vengono studiate reti geografiche asintoticamente libere, mentre nel terzo capitolo sono analizzate le geometrie di rete con "flavor". Il risultato fondamentale della tesi è l'aver mostrato che nelle reti complesse generalizzate, tramite il concetto di complesso simpliciale, la geometria è determinata principalmente da due parametri, la fitness ed il flavor. La versione della tesi in mio possesso è una bozza in stato estremamente avanzato, molto ben scritta, in modo completo e sintetico. Ritengo pertanto che si tratti di una tesi di dottorato di altissimo profilo e che il candidato possa sostenere l'esame finale per il titolo.

Cordiali saluti,

Prof. Sebastiano Stramaglia  
Professore Associato SSD FIS/07  
Dipartimento di Fisica  
Università degli Studi Aldo Moro di Bari



Palermo, 14 ottobre 2019

Oggetto: relazione tesi di dottorato dott. Nicola Cinardi

Gentile Collegio Docenti del Dottorato in Sistemi Complessi per le Scienze Fisiche, Socio-economiche e della Vita.

ho letto con interesse il lavoro del dott. Cinardi intitolato *“Fitness and flavor in  $d$ -dimensional complex networks”*, che contiene un'estensione di un modello di non equilibrio di crescita di rete in presenza di un parametro (flavor) che altera la natura dei *simplicial complexes* e delle loro evoluzioni. In particolare il flavor nell'estensione considerata ha assunto valori frazionari. Le ricerche descritte sono state svolte in collaborazione con Ginestra Bianconi e con Costantino Tsallis, e cioè con alcuni tra i massimi esperti mondiali di Network Science e di Fisica Statistica. I risultati ottenuti sono di ottima qualità e sono stati pubblicati o sono in corso di pubblicazione in riviste internazionali altamente qualificate.

La versione della tesi analizzata presenta una forma quasi definitiva. Mancano ancora le appendici ma la struttura e gli argomenti degli altri capitoli sono definiti. L'introduzione e le conclusioni sono presenti anche se in forma piuttosto sintetica. Il Capitolo 1 è ancora incompleto in parecchie parti. La tesi sicuramente beneficierebbe di un sforzo ulteriore volto ad inquadrare le tematiche della *network geometry with flavor* all'interno della più generale tematica delle reti complesse. Il draft attuale presenta anche diversi errori grammaticali in lingua Inglese che saranno certamente corretti prima della stesura finale. In sintesi ritengo che si tratti di una tesi di dottorato di ottimo profilo e che il candidato, una volta completata la tesi e posizionatela all'interno della tematica dello studio delle reti complesse, possa essere ammesso a sostenere l'esame finale per il titolo.

Cordiali saluti,

*Rosario Nunzio Mantegna*

Rosario Nunzio Mantegna, PhD  
Professore di Fisica Applicata, Università di Palermo  
External faculty member, Complexity Science Hub, Vienna  
Honorary professor, University College London, London



**Dipartimento interateneo di Fisica "Michelangelo Merlin"**

Oggetto: relazione tesi di dottorato dott.ssa Letizia Stella Di Mauro

Gentile Commissione di Dottorato,

ho letto con piacere il lavoro della dott.ssa Di Mauro che rappresenta a mio parere un eccellente esempio di applicazione interdisciplinare della Fisica Statistica, vertendo sul conflitto tra cooperazione e competizione in sistemi economici e biologici. La tesi è organizzata in quattro capitoli, di cui i primi due di rassegna e gli ultimi due che trattano di ricerche originali della candidata. Il primo capitolo è una bella rassegna sul formalismo matematico con cui tipicamente fenomeni di cooperazione e competizione vengono descritti sia dalla teoria dei giochi che in ecologia. Il secondo capitolo, solo abbozzato, è dedicato alla teoria delle reti complesse. Nel terzo Capitolo viene descritto un'applicazione in cui l'evasione delle tasse viene rappresentata come un gioco di contagio. Nel quarto Capitolo si studiano reti ecologiche di invertebrati del suolo.

La versione della tesi che ho letto è una bozza in stato molto avanzato, c'è bisogno di un poco di lavoro supplementare per ultimare la stesura della stessa; la struttura generale della tesi e le parti che sono già complete sono di alta qualità, le ricerche descritte sono sicuramente meritevoli di pubblicazione su riviste internazionali. Ritengo pertanto che la concessione di sei mesi aggiuntivi, per la consegna della versione finale della tesi, sia ampiamente sufficiente affinché la candidata possa presentare una tesi di dottorato di alto profilo e completamente meritevole del titolo.

Cordiali saluti,

Prof. Sebastiano Stramaglia

Professore Associato SSD FIS/07

Dipartimento di Fisica

Università degli Studi Aldo Moro di Bari



Palermo, 14 ottobre 2019

Oggetto: relazione tesi di dottorato dott.ssa Letizia Stella Di Mauro

Gentile Collegio Docenti del Dottorato in Sistemi Complessi per le Scienze Fisiche, Socio-economiche e della Vita.

ho letto il lavoro della dott.ssa Di Mauro intitolato *“The cooperation vs competition dilemma in economic and biological applications”* che presenta un ottimo esempio di applicazione interdisciplinare della Fisica Statistica. La tematica del conflitto tra cooperazione e competizione in sistemi sociali, economici e biologici è certamente un tema di primario interesse nell’area dei sistemi complessi. La tesi al momento è ancora non finalizzata anche se la sua struttura sembra essere compiutamente definita. Lo schema della tesi prevede quattro capitoli più introduzione e conclusioni, i primi due capitoli sono di rassegna mentre gli ultimi due riportano ricerche originali della candidata. Il primo capitolo è una rassegna sulla teoria dei giochi e su modelli classici utilizzati nella descrizione di sistemi ecologici modello. Il secondo capitolo, per il momento assente, sarà dedicato alle reti complesse. Il terzo capitolo riporta l’introduzione e lo studio di un modello ad agenti che descrive un gruppo di cittadini contribuenti focalizzando la ricerca sul ruolo della percentuale di reddito tassata, le penalità a cui sono soggetti gli evasori ed il tasso di controlli effettuati. Nel quarto capitolo si studiano reti ecologiche di invertebrati del suolo.

La versione della tesi sottomessa in questa fase è incompleta in molte sue parti. Evidentemente c’è bisogno di completare la stesura della stessa. La struttura generale della tesi è convincente e la prima parte del primo capitolo è scritta molto bene. I risultati fin qui ottenuti nella ricerca originale sembrano altresì piuttosto promettenti. Si suggerisce la concessione di sei mesi aggiuntivi, per la consegna della tesi, in modo da finalizzare una tesi di dottorato di alto profilo e pienamente meritevole del titolo.

Cordiali saluti,

Rosario Nunzio Mantegna, PhD  
Professore di Fisica Applicata, Università di Palermo  
External faculty member, Complexity Science Hub, Vienna  
Honorary professor, University College London, London



Palermo, 14 ottobre 2019

Oggetto: relazione tesi di dottorato dott. Emanuele Martorana

Gentile Collegio Docenti del Dottorato in Sistemi Complessi per le Scienze Fisiche, Socio-economiche e della Vita.

ho letto con interesse il lavoro del dott. Martorana intitolato “*Models and algorithms for graph motifs analysis*” che affronta un problema di grande rilevanza nell’area dell’analisi e modellizzazione delle reti complesse. La tesi presenta una rassegna piuttosto completa degli algoritmi disponibili per la ricerca computazionale dei *motifs* e quindi presenta la proposta di due modelli analitici basati sul lavoro descritto in Picard, F., Daudin, J.J., Koskas, M., Schbath, S. and Robin, S., 2008. *Assessing the exceptionality of network motifs*. *Journal of Computational Biology*, 15(1), pp.1-20.

Il lavoro di tesi ha prodotto tre manoscritti attualmente sottomessi per la pubblicazione. Uno dei manoscritti è una rassegna su “*Motif finding algorithms*”. Mentre gli altri due lavori considerano estensioni al modello analitico sopra citato che utilizzano massimizzazione entropica e soft constraints. Uno di questi due lavori è stato svolto in collaborazioni con esperti di reti complesse di altre università italiane e internazionali (Andrea Gabrielli e Diego Garlaschelli).

Lo schema della tesi prevede cinque capitoli. I primi tre capitoli presentano una introduzione, elementi teorici di base e una rassegna sullo stato dell’arte della ricerca di motifs. Il quarto e quinto capitolo presentano la ricerca originale svolta effettuando la generalizzazione del modello analitico sopra indicato.

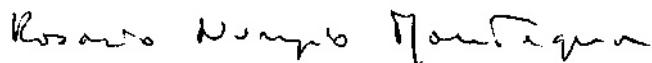
La versione della tesi sottomessa in questa fase è essenzialmente completa. La struttura generale della tesi è convincente anche se probabilmente sarebbe utile inserire una sezione di conclusioni relativa a tutto il lavoro di tesi (attualmente solo conclusioni “separate” sono presenti all’interno dei capitoli 4 e 5). Coerentemente con il significato attribuito originariamente nell’articolo di Milo et al del 2002, il termine motifs è utilizzato nell’accezione di n-sottografo fuori statistica rispetto ad una ipotesi nulla. Non viene però discussa significativamente la ricca letteratura sviluppata all’interno delle scienze sociali sugli n-sottografi con n=3 e n=4 che ha probabilmente motivato gli studi di Milo et al del 2002 e del 2004 (dove è stato introdotto il termine motif non utilizzato nelle scienze sociali). In altre parole la tesi potrebbe fornire un panorama molto più articolato dell’interesse verso le frequenze di sottoreti con n nodi (e con n necessariamente “piccolo”) coprendo anche la letteratura delle scienze sociali, a cominciare dal classico Wasserman, S. and Faust, K., 1994. *Social network analysis: Methods and applications* (Vol. 8). Cambridge university press, attualmente non citato nella tesi. Il draft attuale presenta anche diversi errori grammaticali in lingua Inglese



che saranno certamente corretti prima della stesura finale.

In sintesi ritengo che si tratti di una tesi di dottorato di ottimo profilo, con risultati interessanti per la comunità di ricerca delle reti complesse e che il candidato possa essere ammesso a sostenere l'esame finale per il titolo.

Cordiali saluti,



Rosario Nunzio Mantegna, PhD

Professore di Fisica Applicata, Università di Palermo

External faculty member, Complexity Science Hub, Vienna

Honorary professor, University College London, London

**Candidate** (first name – last name): Emanuele Martorana

**Title of the Thesis**: Models and Algorithms for graph motifs analysis

**Supervisor** (first name – last name): Alfredo Pulvirenti

**Name of the reviewer** : Giancarlo Ruffo

**Reviewer's institution** : Università degli Studi di Torino

• Please rate the following points

	Insufficient	Sufficient	Good	Excellent
<b>Overall scientific merit</b> (originality, relevance, completeness)				X
<b>Introduction and bibliography</b> (sufficient information provided by the introduction, appropriate cited references)				X
<b>Methodology</b> (Data Analysis, appropriate and clearly described methods, adequate and exhaustive data analysis (if applicable))				X
<b>Results</b> (convincing and clearly presented results -adequate number and quality of tables and figures)			X	

**Overall evaluation** (Please check one)

**The candidate can be admitted to the final examination**

**The candidate can be admitted to the final examination but the thesis requires minor revision; further evaluation by the reviewer is not required**

**To be admitted to the final examination the thesis requires extensive revision; the revised version must be provided within 6 months and must be re-evaluated by the reviewer**

---

- **Specific comments and suggestions**

Please check annotated version of the thesis attached to this evaluation form.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Yousaf Qayyim".

Il presente progetto di ricerca oggetto della tesi di Dottorato della Dott.ssa Scamporrino affronta un tema molto rilevante sia dal punto di vista epidemiologico che clinico. L'obiettivo del progetto è quello infatti di identificare nuovi marcatori non invasivi di NASH e di fibrosi epatica severa nel contesto della popolazione con NAFLD la cui stima di prevalenza oggi è di circa il 25% in popolazione generale, e per cui oggi il gold standard diagnostico è rappresentato dalla biopsia epatica. Per raggiungere tale obiettivo la Dott.ssa Scamporrino si è focalizzata sulla identificazione di long non coding RNA e di mRNA come marcatori non invasivi di danno. Il progetto è stato condotto con logica clinica e con rigore metodologico. In modo particolare il progetto ha posto le sue fondamenta su una importante *unmet medical need* -ovvero la diagnosi non invasiva di NASH e fibrosi epatica severa in NAFLD-, e si è focalizzato su un ambito di ricerca quale lncRNA e mRNA per cui in atto vi sono numerose e crescenti evidenze nelle malattie metaboliche e nelle malattie croniche di fegato non metaboliche senza invece dati sulla NAFLD. Il progetto è stato inoltre articolato in differenti step che mostrano rigore logico ed attenzione al processo deduttivo. Un'analisi di transcrittomica è stata eseguita su siero di pazienti con NAFLD a differente severità di malattia di fegato, quindi gli RNA identificati come potenziali marcatori di NASH e fibrosi epatica sono stati validati su siero in due differenti e indipendenti coorti di pazienti con diagnosi istologica di NAFLD. Tali marcatori sono anche stati validati su tessuto epatico ottenuto da biopsie di pazienti con NAFLD e su modelli cellulari di NASH. Infine, per traslare clinicamente quanto identificato, la Dott.ssa Scamporrino ha anche eseguito una analisi preliminare per valutare come, nella pratica clinica, questi nuovi marcatori possano essere d'aiuto, insieme agli strumenti già disponibili, nell'identificare i pazienti con NAFLD e danno epatico. Tale analisi ha dimostrato come la combinazione di alcuni RNA alla stiffness epatica misurata tramite fibroscan ed al FIB-4 possano aumentare l'accuratezza per la diagnosi di fibrosi epatica severa, ma non di NASH.

Il presente progetto presenta comunque delle limitazioni, onestamente riconosciute dalla stessa Dott.ssa Scamporrino, e correlate soprattutto alla necessità di ulteriore validazione di questi risultati in coorti più ampie e con differenti prevalenze di danno epatico severo, nonché alla necessità della standardizzazione del test per una sua potenziale facile applicazione nella pratica clinica, e quindi una valutazione sul reale vantaggio clinico dell'implementazione di tali test. Infine tale progetto, alla luce dei risultati ottenuti, dovrebbe rappresentare la base di partenza per ulteriori studi mirati a meglio identificare nuovi *pathway* patogenetici della NAFLD e quindi nuovi potenziali target terapeutici.

In conclusione il presente progetto documenta, da parte della candidata, una buona maturità scientifica in termini di conoscenze, di metodo e di applicazione logica rendendo quindi la candidata meritevole di sostenere con successo l'esame finale di Dottorato.

**Prof. Salvatore Petta**

## VALUTAZIONE TESI DI DOTTORATO

**NOME e COGNOME DOTTORANDO:** Dott.ssa Alessandra Scamporrino

**NOME e COGNOME REVISORE TESI:** Prof.ssa ROBERTA MALAGUARNERA

**CORSO DI DOTTORATO:** Dottorato di Ricerca in Sistemi complessi per le scienze fisiche, socio-economiche e della vita (XXXII CICLO)

**TITOLO TESI:** CODING E NON-CODING RNA COME FATTORI DI SEVERITA' DI NAFLD E DI FIBROSI

### GIUDIZIO ANALITICO

La tesi presentata dalla candidata Alessandra Scamporrino, dal mio punto di vista, rappresenta un buon elaborato di medicina traslazionale. La tematica affrontata si colloca in un contesto scientifico attuale e di notevole interesse per la medicina in generale.

Le patologie metaboliche da accumulo che interessano il fegato sono, al pari delle infezioni da epatite C, una emergenza per il mondo occidentale. Come descritto nella tesi, il gold standard per la diagnosi di steatosi epatica, fibrosi e cirrosi è in atto rappresentato dalla biopsia epatica, indagine invasiva e non priva di rischio. Poder disporre di biomarcatori semplici, riproducibili e a basso costo potrebbe rappresentare un obiettivo da raggiungere nei prossimi anni.

La candidata, avvalendosi di una casistica proveniente da una coorte di soggetti già studiati e caratterizzati tramite biopsia ed analisi istologica per NAFLD, NASH e fibrosi, ha analizzato l'espressione sierica di coding e non-coding RNA. Dai dati di espressione molecolare ottenuti tramite macro-Array e saggi singoli, sono state condotte analisi bioinformatiche e statistiche, in grado di evidenziare vie di segnale molecolari coinvolte nei processi di fibrosi, infiammazione e segnale insulinico.

Dal mio punto di vista la tesi è ben condotta; i risultati presentati appaiono consequenziali, espressi con terminologia appropriata e questo contribuisce ad una facile leggibilità dell'elaborato.

Lo studio è di buon livello ed i risultati raggiunti potrebbero apportare avanzamenti nel campo della medicina. Il disegno sperimentale è ottimo e condotto in modo logico seguendo un processo deduttivo. L'aggiornamento scientifico e bibliografico è adeguato e pertinente all'oggetto dello tesi. Lo studio è stato inoltre pubblicato su una rivista a buon impact factor.

Certamente questi dati preliminari necessitano di essere ulteriormente validati in una casistica più ampia. Tuttavia, dal mio punto di vista la tesi è ben condotta, di notevole rilevanza scientifica e adeguatamente contestualizzata nell'ambito delle attuali conoscenze sull'argomento oggetto di studio.

Giudico complessivamente la tesi di ottimo livello e propongo, pertanto, l'ammissione alla discussione pubblica.

Catania, 15-10-2019

Firma

Dott.ssa R. Malaguarnera

