



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

EDUCACIÓN
SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA



**TECNOLÓGICO
NACIONAL DE MÉXICO**

cenidet
Centro Nacional de Investigación
y Desarrollo Tecnológico

CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO TECNOLÓGICO

Doctorado en Ciencias en Ingeniería Electrónica
Especialidad en Control Automático

Propuesta de tesis
2° semestre

**Modelado de datos ómicos con técnicas de aprendizaje
profundo mediante redes neuronales**

Presenta:
M.C. Arturo Figueroa Arcos

Directores de tesis:

Dr. Víctor Manuel Alvarado Martínez Dra.
Ma. Guadalupe López López

Revisores de tesis:

Dr. Luis Gerardo Vela Valdés
Dr. Victor Hugo Olivares Peregrino
Dra. Marisol Cervantes Bobadilla

Cuernavaca, Morelos a 06 de diciembre de 2024

Tabla de contenido

Índice de figuras	ii
Índice de tablas	iii
Nomenclatura	iv
1. Introducción	1
2. Marco conceptual	2
2.1. Datos ómicos	2
2.2. Tipos de ciencias ómicas	2
2.3. Representación de datos ómicos	4
2.4. Datos ómicos en oncología	4
2.5. Redes neuronales artificiales	4
2.5.1. Componentes de la red neuronal	5
2.5.2. Funciones de activación	6
2.6. Inteligencia artificial	8
2.6.1. Aprendizaje Automático	10
2.6.2. Aprendizaje Profundo	10
2.7. Red Neuronal Convolucional	11
2.8. Red Neuronal Recurrente	12
3. Estado del arte	12
3.1. Datos ómicos	13
3.1.1. Análisis de datos ómicos	14
3.1.2. Bases de datos ómicos	15
3.2. Aprendizaje profundo	16
3.2.1. Aprendizaje profundo en ómica	16
3.2.2. Aprendizaje profundo en oncología	17
4. Propuesta de tesis	20
4.1. Planteamiento del problema	20
4.2. Propuesta de solución	21
4.3. Objetivo general	21
4.4. Objetivos específicos	22
4.5. Justificación	22
4.6. Aportación	22
4.7. Metas	22
4.8. Metodología	22
5. Cronograma de actividades	23

Índice de figuras

2.1. Diagrama de la obtención y propósito de los datos ómicos	2
2.2. Clasificación de ciencias ómicas y relación entre ellas	3
2.3. Representación de neuronas artificiales de una entrada y múltiples entradas (Hagan et al., 2014).	5
2.4. Redes neuronales artificiales: (a) de capa oculta y (b) múltiples capas.	5
2.5. Gráfico de la ecuación de la función de activación sigmoide.	7
2.6. Gráfico de la ecuación de la función de activación Tanh.	7
2.7. Gráfico de la ecuación de la función de activación ReLU.	8
2.8. Gráfico de la ecuación de la función de activación Softmax.	9
2.9. Subcampos de la inteligencia artificial en el análisis de datos.	9
2.10. Representación del aprendizaje profundo.	10
2.11. Diagrama de red convolucional simple.	11
2.12. Diagrama esquemático de operación de convolución.	11
2.13. Diagrama esquemático de la operación de agrupación.	12
2.14. Estructura de la red neuronal recurrente simple y expandida.	12
3.1. Aplicaciones y sus propósitos del aprendizaje profundo en oncología.	19
5.1. Cronograma de actividades	24

Índice de tablas

0.1. Siglas y acrónimos	iv
2.1. Listado de ciencias ómicas establecidas	3
2.2. Representación de los datos más frecuentemente utilizados	4
2.3. Datos ómicos en oncología	4
3.1. Bases de datos ómicos disponibles de libre acceso	16
3.2. Revisión del estado del arte de algoritmos utilizados en clasificación, identificación, codificación y clasificación	18
3.3. Bases de datos enfocadas en el análisis de datos omicos de tipos de cáncer.	19
3.4. Revisión de artículos enfocados en cáncer destacando conjunto de entrenamiento, tipos de datos y base de datos utilizadas.	20

Nomenclatura

Tabla 0.1: Siglas y acrónimos

Siglas	Descripción
IA	Inteligencia Artificial
DL	Aprendizaje Profundo (En inglés Deep Learning)
ML	Aprendizaje Automático (En inglés Machine Learning)
CNN	Red Neuronal Convolucional (En inglés Convolutional Neuronal Network)
RNN	Red Neuronal Recurrente (En inglés Recurrent Neuronal Network)
NGS	Secuenciación de nueva generación (En inglés Next Generation Sequencing)
ANN	Red Neuronal Artificial (En inglés Artificial Neuronal Network)
TCGA	Programa del Atlas del Genoma del Cáncer (En inglés The Cancer Genome Atlas Program)
AE	Auto Codificador (En inglés Auto Encoder)
GAN	Red Generativa Antagónica (En inglés Generative Adversarial Network)
DNN	Red Neuronal Densa (En inglés Deep Neural Network)
MLP	Perceptrón Multicapa (En inglés Multilayer Perceptron)

1. Introducción

En la ingeniería biomédica se aplica tecnología de última generación, para la creación de dispositivos médicos y métodos que permitan contribuir al bienestar humano, para obtener una mejora en la comprensión de los procesos biológicos que suceden en el ser humano. En este campo de estudio intervienen áreas como la ingeniería electrónica, la ingeniería mecánica, la medicina, la biología, la física, entre otros, considerando a la ingeniería biomédica como un campo interdisciplinario.

La generación de datos ómicos ha experimentado un crecimiento exponencial gracias a las tecnologías de secuenciación de alto rendimiento (NGS). Debido a la alta cantidad de datos existentes, se han impulsado métodos analíticos avanzados para interpretar y extraer información biológica significativa. Los datos que se abarcan son de diferentes niveles de organización molecular, como el ADN, el ARN, las proteínas y metabolitos.

Algunos ejemplos de estos datos ómicos son los genómicos que estudian el ADN incluyendo la secuencia, estructura y función, los datos transcriptómicos que estudian el ARN incluyendo su expresión, splicing y modificaciones, los datos proteómicos que estudian las proteínas, incluyendo su estructura, función e interacciones y los datos metabolómicos que estudian las moléculas pequeñas que interactúan en las reacciones químicas de la célula.

El análisis de este tipo de datos cuenta con el potencial para mejorar significativamente nuestra comprensión de la salud y las enfermedades en un ser humano. Los pasos típicos son el preprocesamiento donde se realiza la limpieza y normalización de los datos con el fin de eliminar errores, control de calidad para identificar y eliminar posibles valores atípicos, análisis estadístico para identificar biomarcadores relevantes así como también modelos predictivos y de asociación y por último la interpretación de los resultados con sentido biológico. Algunos de los desafíos que se presentan en el análisis son el alto volumen de datos, complejidad de los datos y la integración de tipo de datos, es por ello por lo que se considera un desafío computacional.

El Aprendizaje Profundo (DL) es un campo de la inteligencia artificial, que ha demostrado ser una herramienta poderosa para el análisis de datos complejos, está basado en la utilización de redes neuronales artificiales (ANN's) con el fin de identificar patrones complejos, realizar análisis no lineales y modelar relaciones a partir de diferentes tipos de datos ómicos.

Las ANN's y DL aplicadas en la ingeniería biomédica representan una oportunidad para los profesionales de la salud, ya que permiten realizar análisis más rápidos de grandes conjuntos de datos e información médica relevante, mejoras en los métodos de diagnóstico y pronóstico de enfermedades, diseño de terapias personalizadas y mejoras para el bienestar humano. Los principales desafíos que se presentan son la necesidad de grandes conjuntos de datos para entrenamiento de las redes, la interpretabilidad de las redes neuronales para comprender su toma de decisiones y el requerimiento computacional para entrenamiento de las redes (Sarmiento-Ramos, 2020).

Este proyecto se enfocará en el diagnóstico y pronóstico utilizando datos ómicos centrados en el cáncer, estos son los datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos. El área de oportunidad que se encuentra es en el preprocesamiento de datos y la codificación debido a la heterogeneidad de los

datos procedentes de distintas bases que se encuentran de libre acceso. El propósito de este estudio estará dirigido en el estudio de algoritmos de aprendizaje profundo e implementarlos y proponer un modelo basado en algoritmos CNN y RNN así como sus variantes, con enfoque de aplicación en el área biomédica con el fin de dar soporte a médicos especialistas en la precisión del diagnóstico y pronóstico del cáncer.

2. Marco conceptual

2.1. Datos ómicos

Las ciencias ómicas conocidas también como biomedicina o bioinformática, estudian los procesos biológicos a nivel molecular a través de grandes conjuntos de datos con el fin de diagnosticar, prevenir y predecir enfermedades, así como también en terapias y tratamientos personalizados en pacientes (Figura 2.1). El término de “ómica” se deriva del griego "óma" que significa masa o conjunto (Ravi et al., 2016; Mamoshina et al., 2016). La omica es un campo de la biomédica con una gran extensión y esta se divide en diferentes ramas como la genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, epigenómica, farmacogenómica y metagenómica.

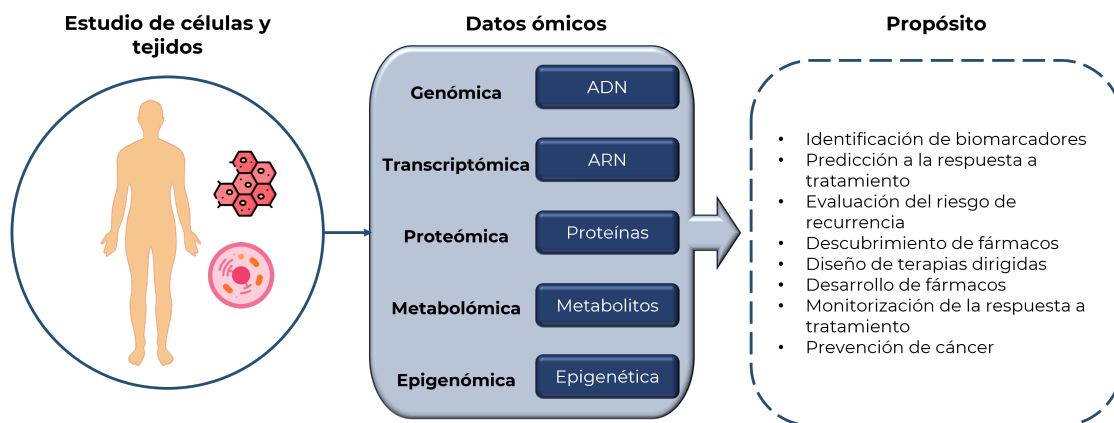


Figura 2.1: Diagrama de la obtención y propósito de los datos ómicos

2.2. Tipos de ciencias ómicas

Las diferentes ramas de la ómica se dirigen a distintos niveles moleculares, habitualmente se estudian de manera independiente a la hora de abordar enfermedades y obtener conocimiento médico y científico, cada una ofrece información importante, pero en conjunto las ciencias permiten obtener relaciones de los niveles moleculares y entender su complejidad biológica (Figura 2.2)

La genómica es de las primeras ciencias ómicas en reconocerse como tal, esta se encarga del estudio de los genomas, es decir, la totalidad del material genético que tiene un organismo vivo o una partícula viral. El objetivo es identificar alelos genéticos y factores ambientales que contribuyen al desarrollo de enfermedades (Javier et al., 2019).

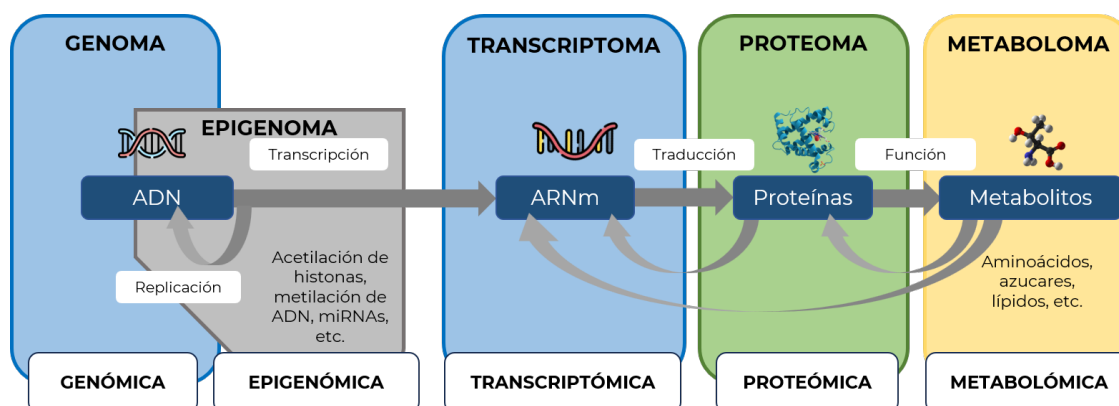


Figura 2.2: Clasificación de ciencias ómicas y relación entre ellas

La transcriptómica estudia el patrón de la expresión genética en un organismo o en células específicas bajo circunstancias concretas, es decir, el conjunto de los ARN mensajeros (ARNm) y no codificantes, a nivel cuantitativo y cualitativo (Davis and Shanley, 2017).

La epigenómica estudia el conjunto de modificaciones reversibles del ADN o de las proteínas asociadas al ADN (como las histonas) que actúan como elementos funcionales de regulación de la expresión génica de una célula sin alterar la secuencia de su ADN (Hasin et al., 2017).

La proteómica estudia el conjunto de las proteínas con sus isoformas y modificaciones postraduccionales expresadas en una celular, tejido u órgano concreto en un momento dado, bajo determinadas condiciones y localización específica, dado que las proteínas median las actividades bioquímicas en una célula (Van Eyk and Snyder, 2018).

La metabólica es la ciencia que estudia el conjunto completo de los metabolitos (intermediarios metabólicos, hormonas y metabolitos secundarios) que se encuentran en un momento dado en una célula, tejido u órgano. Entre los metabolitos estudiados se incluyen desde el oxígeno, los aminoácidos esenciales o las vitaminas (Zhao et al., 2014).

Tabla 2.1: Listado de ciencias ómicas establecidas

Ciencia ómica	Área de estudio
Genómica	Estudio del conjunto del material genético presente en un organismo.
Transcriptómica	Estudio de los perfiles de expresión de los ARN mensajeros, los microARNs y ARN no codificantes.
Epigenómica	Estudio de los elementos que controlan la expresión génica sin modificar la secuencia de nucleótidos del ADN.
Proteómica	Estudio del set completo de proteínas expresadas en un organismo en un tiempo determinado y particular de cada tipo celular o tisular.
Metabolómica	Identificación y cuantificación de productos metabólicos de pequeño tamaño (metabolitos) de un sistema biológico (célula, tejido, fluido biológico u órgano)
Farmacogenómica	Estudio de los genes que afectan a la respuesta de una persona a determinados fármacos
Metagenómica	Estudio del conjunto de microorganismos de una muestra ambiental para proporcionar información de la diversidad ecológica de un ambiente determinado.

En la tabla 2.1 siguiente se resume la información de las ciencias ómicas establecidas y su defini-

ción por área de estudio.

2.3. Representación de datos ómicos

En cada ciencia ómica se tiene un tipo distinto de representación de acuerdo al tipo de datos que se extraen, esto es fundamental para el almacenamiento, análisis e interpretación de este tipo de datos, para permitir a los investigadores extraer características biológicas, en la Tabla 2.2 se muestra la forma en que se representa cada dato:

Tabla 2.2: Representación de los datos más frecuentemente utilizados

Tipos de datos	Descripción de la representación
Genómicos	Secuencias de ADN, representadas por cadenas de 4 caracteres.
Transcriptómicos	Perfiles de expresión genética, representados por una tabla o matriz numérica.
Epigenómicos	Señales registradas en un vector que contiene series temporales o perfiles, representadas en una tabla de valores numéricos.
Proteómicos	Secuencias de proteínas, representadas por una cadena de 20 caracteres. Espectrometría de masas, representada por un vector con serie temporal.
Metabolómicos	Cálculo de espectro, representado por vector con series temporales. Perfiles, representados en una tabla con valores numéricos.

2.4. Datos ómicos en oncología

Los datos ómicos en la investigación del cáncer son una herramienta importante, por medio de estos es posible analizar a gran escala las moléculas y las interacciones que existen en las células tumorales. A partir de estos se proporciona una visión global y detallada de los mecanismos moleculares que intervienen en el desarrollo y progresión del cáncer, permitiendo nuevas vías en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento (Olivier et al., 2019). En siguiente tabla se muestra las principales ciencias ómicas utilizadas en oncología y la información que proporcionan en actividades de diagnóstico, pronóstico y respuesta al tratamiento de la investigación del cáncer.

Tabla 2.3: Datos ómicos en oncología

Ciencia ómica	Diagnóstico	Pronóstico	Respuesta al tratamiento
Genómica	Diagnóstico de tipo de cáncer y tipos moleculares.	Alteraciones genómicas asociadas a un pronóstico bueno o malo.	Identificar mutaciones para predicción de la respuesta a terapias dirigidas.
Transcriptómica	Análisis de ARNm para identificar subtipos de cáncer (comportamientos clínicos)	Patrones de expresión génica para predicción de probabilidad de recurrencia o metástasis.	Expresión de genes para predecir la respuesta a quimioterapia o radioterapia.
Proteómica	Proteínas presentes en las células tumorales (perfiles proteicos) para el diagnóstico temprano	Presencia o ausencia de proteínas que está asociado con un pronóstico bueno o malo	Perfiles proteómicos para predecir la respuesta a terapias dirigidas (Eficiencia de fármacos).
Metabolómica	Alteraciones metabólicas para diagnóstico temprano	Perfiles metabólicos para predicción de progresión de cáncer y respuesta a tratamiento.	Alteraciones metabólicas que influyen en la respuesta a quimioterapia y radioterapia.
Epigenómica	Alteraciones epigenéticas del ADN para biomarcadores para diagnóstico y clasificación del tipo de cáncer.	Patrones de metilación de ADN asociados con un pronóstico bueno o malo.	Alteraciones epigenéticas que influyen en la respuesta a quimioterapia y otros tratamientos.

2.5. Redes neuronales artificiales

Las ANN son un modelo de algoritmo computacional inspirado en las redes biológicas, con el que se establecen relaciones entre las entradas y salidas. Se caracteriza por ser una herramienta

que tiene la capacidad para aprender, procesar y generalizar automáticamente datos, utilizadas en tareas de clasificación y regresión (Hagan et al., 2014). En el propósito de clasificación, los datos de entrada son clasificados en distintas clases, y en la regresión, o aproximación de función, se realiza para predecir un parámetro de salida desconocido (Hagan et al., 2014). Es por esto que las ANN cuentan con el potencial en aplicaciones de reconocimiento de patrones y predicción de comportamiento.

2.5.1. Componentes de la red neuronal

Una neurona artificial se compone de una o múltiples entradas p , un peso w , un bias o umbral b , un sumador Σ y una función de activación f , como se puede observar en la Figura 2.3.

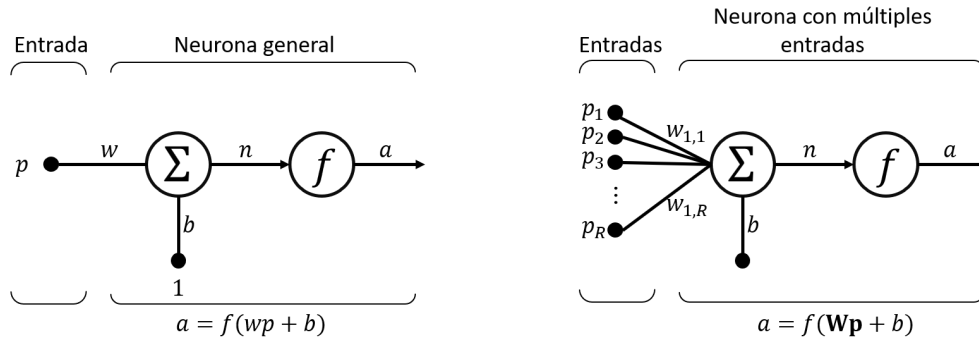


Figura 2.3: Representación de neuronas artificiales de una entrada y múltiples entradas (Hagan et al., 2014).

Normalmente, una neurona con múltiples entradas suele no ser suficiente, por lo que las ANN se usan con varias neuronas ubicadas en paralelo formando un “capa”. Las ANN pueden poseer una capa o múltiples como se observa en la Figura 2.4.

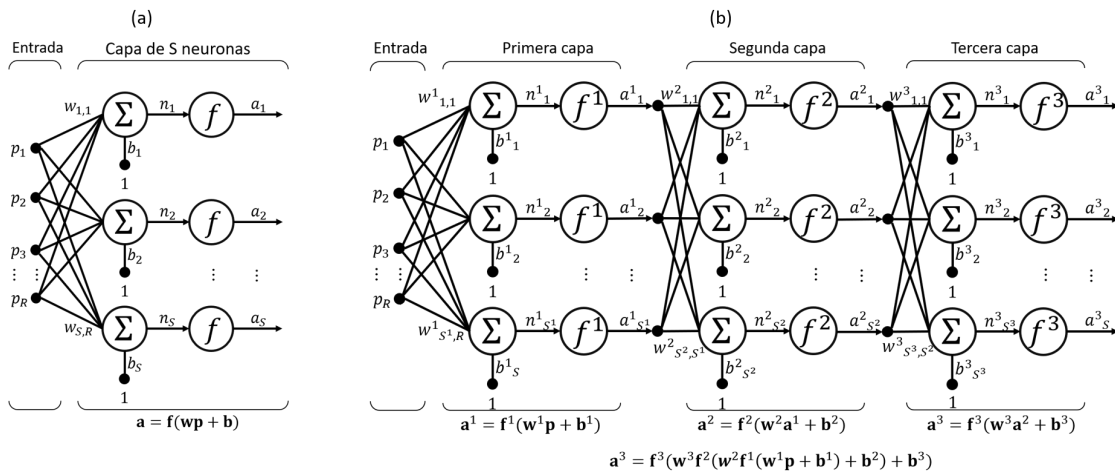


Figura 2.4: Redes neuronales artificiales: (a) de capa oculta y (b) múltiples capas.

El perceptron es conocido por ser el primer modelo de red neuronal, utilizado en clasificación de patrones a partir de entradas escalares binarias o vectores bipolares (Rosenblatt, 1958). El algorit-

mo de aprendizaje se basa en la regla de Hebb, usando conjunto de datos de entrenamiento para obtener los pesos de la red a través de iteraciones inicialmente con valores aleatorios.

2.5.2. Funciones de activación

Las funciones de activación es una función matemática que determina la salida de una neurona artificial en función de su entrada. Esta función introduce no linealidad en el modelo, lo que permite a las redes neuronales aprender y modelar relaciones complejas entre los datos de entrada y salida (Dubey et al., 2022). Las funciones desempeñan un papel muy crucial en las redes neuronales al aprender características abstractas a través de transformaciones no lineales. Algunas de sus propiedades comunes son las siguientes: a) Debe agregar la curvatura no lineal en el panorama de optimización para mejorar la convergencia del entrenamiento de la red, b) No debería aumentar significativamente la complejidad computacional, c) No debería obstaculizar el flujo del gradiente durante el entrenamiento y d) debería conservar la distribución de datos para facilitar una mejor capacitación de la red.

Existen distintos tipos de funciones de activación, las cuales tienen distintas características y aplicaciones. A continuación se muestran las más frecuentemente usadas en el aprendizaje profundo.

Función sigmoide

La sigmoide (ecuación 2.1) es una función de activación no lineal que se utiliza en redes neuronales *feed forward*, denominada función logística o función de aplastamiento en algunas publicaciones. Es una función real diferenciable acotada, definida para valores de entrada reales, con derivadas positivas en todas partes y cierto grado de suavidad (Han and Moraga, 1995). En la Figura 2.5 se muestra la gráfica de la sigmoide.

$$\sigma(x) = \frac{1}{1 + \exp(-x)} \quad (2.1)$$

La función sigmoide aparece en las capas de salida de los algoritmos de aprendizaje profundo, utilizadas para la predicción en la salida basada en la probabilidad, con aplicaciones en clasificación binaria, modelado de tareas de regresión logística, así como otros dominios de redes neuronales (Glorot and Bengio, 2010).

Función Tanh

La función de tangente hiperbólica conocida como función tanh, es una función suavizadora de centro cero cuyo rango se sitúa entre -1 y 1 como se muestra en la Figura 2.6, la salida de la función viene dada por la ecuación 2.2. La función proporciona un rendimiento mayor en el entrenamiento de redes neuronales multicapa (Karlik and Olgac, 2011; Neal, 1992). La principal ventaja de esta función es que produce una salida centrada en cero y es normalmente utilizada en redes neuronales recurrentes (LeCun et al., 2015).

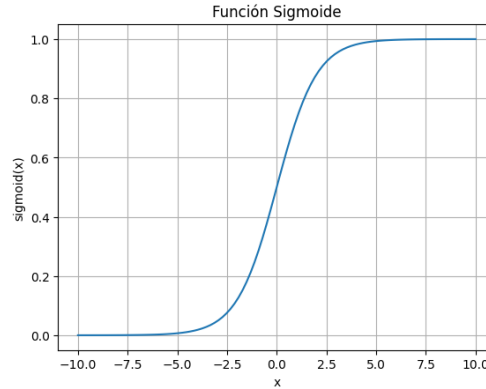


Figura 2.5: Gráfico de la ecuación de la función de activación sigmoide.

$$\tanh(x) = \frac{e^x - e^{-x}}{e^x + e^{-x}} \quad (2.2)$$

Sin embargo, esta función tanh no resuelve el problema de gradiente evanescente que sufren por igual las funciones sigmoidales y su propiedad de que solo puede alcanzar un gradiente de 1 cuando el valor de la entrada es 0, produce algunas neuronas muertas durante el cálculo, para resolver esta limitación existe la función de activación ReLU.

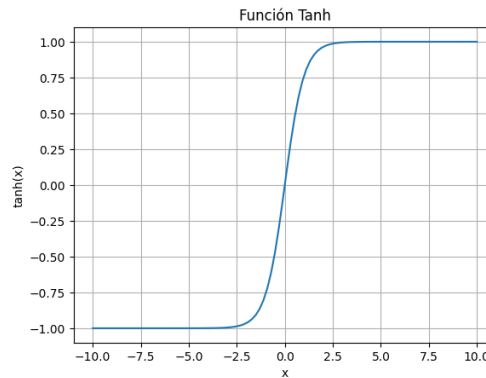


Figura 2.6: Gráfico de la ecuación de la función de activación Tanh.

Función ReLU

La función de unidad lineal rectificada (ReLU) ha sido la más frecuentemente utilizada para aplicaciones de aprendizaje profundo. La ReLU ofrece un mejor rendimiento y generalización en el aprendizaje profundo en comparación de la Sigmoide y Tanh. Su principal características es que representa a una función casi lineal y, por lo tanto, es más fácil de optimizar, con métodos de ascenso de gradiente (Nair and Hinton, 2010).

La función ReLU realiza una operación de umbral a cada elemento de entrada donde los valores menores que cero se ponen a cero y se representa con la siguiente ecuación 2.3.

$$ReLU(x) = \max(0, x) \quad (2.3)$$

La función rectifica los valores de las entradas menores que cero, forzándolos así a cero y eliminando el problema de gradiente evanescente como se muestra en la Figura 2.7. Es normalmente utilizada en las capas ocultas y las capas de salida de la red, en tareas de clasificación de objetos (Krizhevsky et al., 2012).

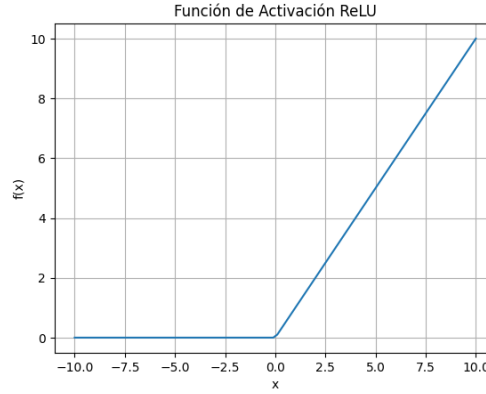


Figura 2.7: Gráfico de la ecuación de la función de activación ReLU.

Función Softmax

La función Softmax se utiliza para calcular la distribución de probabilidades a partir de un vector de números reales. Esta produce una salida que es un rango entre 0 y 1, con la suma de las probabilidades igual a 1 (Figura 2.8), la función se muestra en la ecuación 2.4.

$$\sigma(\mathbf{z})_i = \frac{e^{z_i}}{\sum_{j=1}^K e^{z_j}} \quad \text{para } i = 1, \dots, K \quad (2.4)$$

La función es utilizada en modelos de aprendizaje profundo enfocados en clasificación multiclase en los que se devuelve las probabilidades de cada clase y es normalmente usada en las capas de salida (Krizhevsky et al., 2012). La diferencia con la función sigmoide es que la softmax es para tareas de clasificación multivariante y la sigmoide en clasificación binaria.

2.6. Inteligencia artificial

La inteligencia artificial (IA) es un campo de la ciencia de la computación, que se enfoca en crear máquinas inteligentes que puedan razonar, aprender y actuar de manera autónoma (Rouhiainen, 2018).

Las tecnologías basadas en IA es usada para mejorar y disfrutar una mayor eficiencia en distintos ámbitos de la vida. La aplicación se puede realizar en diversas situaciones y algunas de las más importantes son las siguientes:

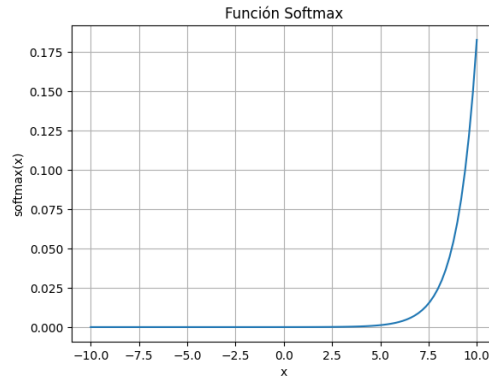


Figura 2.8: Gráfico de la ecuación de la función de activación Softmax.

- Reconocimiento de imágenes estáticas, clasificación y etiquetado.
- Mejoras del desempeño de la estrategia algorítmica comercial.
- Procesamiento eficiente y escalable de datos de pacientes.
- Mantenimiento predictivo.
- Detección y clasificación de objetos
- Protección contra amenazas de cibernética.

Dentro de la IA se encuentran diversas técnicas para crear sistemas inteligentes, como el aprendizaje automático y aprendizaje profundo que son subcampos que desempeñan un papel fundamental en el análisis de grandes cantidades de datos, identificar patrones y tendencias, de una forma más rápida y precisa (Figura 2.9).

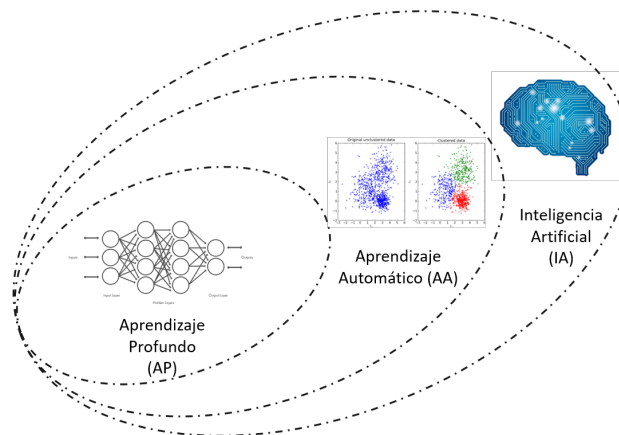


Figura 2.9: Subcampos de la inteligencia artificial en el análisis de datos.

2.6.1. Aprendizaje Automático

El aprendizaje automático (en inglés, *machine learning*) se centra en el desarrollo de sistemas capaces de aprender de conjuntos de datos sin ser programados de manera explícita (Mitchell, 1997). Estos sistemas aprenden y mejoran su rendimiento en una tarea específica a medida que se le presentan más datos. Un resultado típico serían las sugerencias o predicciones en una situación particular (Vieira et al., 2020).

Desde el punto de vista de ingeniería se define como un programa de computador que aprende de una experiencia E , con respecto a una tarea T y una medida de rendimiento R , si su rendimiento en T , medido por R , mejora con la experiencia E y también se puede definir como la ciencia de programar computadores para que aprendan a partir de un conjunto de datos (Géron, 2020).

2.6.2. Aprendizaje Profundo

El aprendizaje profundo (en inglés, *deep learning*) es una rama del aprendizaje automático. A diferencia de los algoritmos tradicionales de aprendizaje automático, muchos de los cuales tienen una capacidad finita de aprendizaje independientemente de cuántos datos adquieran, los sistemas de aprendizaje profundo pueden mejorar su rendimiento al poder acceder a un mayor número de datos, o lo que es lo mismo, hacer que la máquina tenga más experiencia (Shinde and Shah, 2018). Una vez que las máquinas han conseguido suficiente experiencia mediante el aprendizaje profundo, pueden ponerse a trabajar para realizar tareas específicas como conducir un coche, detectar hierbajos en un campo de cultivo, detectar enfermedades, inspeccionar maquinaria para identificar errores, etc.

El aprendizaje profundo como se muestra en la Figura 2.10 toma los fundamentos teóricos de las ANN clásicas, pero emplea una gran cantidad de neuronas y capas ocultas, junto con nuevos modelos y paradigmas de entrenamiento ofreciendo una capacidad mucho mayor para aprender a adaptarse y extraer características de datos de entrada de alta complejidad (Schmidhuber, 2015). Las ANN usadas en el aprendizaje profundo son conocidas como redes neuronales profundas, en inglés *Deep Neuronal Network* (DNN).

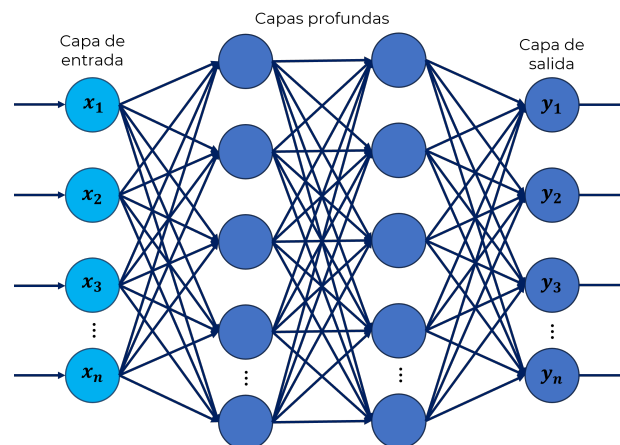


Figura 2.10: Representación del aprendizaje profundo.

2.7. Red Neuronal Convolucional

Las redes neuronales convolucionales, en inglés, *Convolutional Neural Network* (CNN) son un tipo algoritmo propuesto por LeCun en 1989 (LeCun et al., 1989). La aplicación de las CNN se encuentra principalmente en el reconocimiento de voz, reconocimiento facial, reconocimiento de objetos, análisis de movimiento y procesamiento de lenguaje natural.

Las CNN habitualmente constan de múltiples capas de convolución acompañadas de capas de agrupación y una capa de neuronas completamente conectadas, como se muestra en la Figura 2.11.

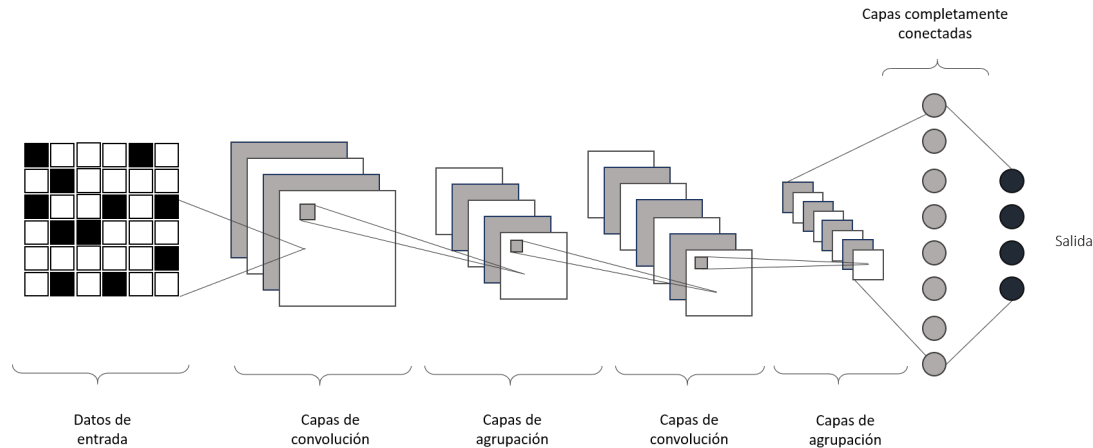


Figura 2.11: Diagrama de red convolucional simple.

La función de convolución se utiliza principalmente para extraer diversas características de los datos analizados. En proceso de la convolución cuenta de un núcleo de convolución, el cual se va deslizando en la ventana de entrada, de modo que los parámetros de peso en el núcleo se vayan multiplicando por los píxeles correspondientes. Posteriormente, los resultados siguen la multiplicación. En la Figura 2.12 se muestra el principio de la convolución.

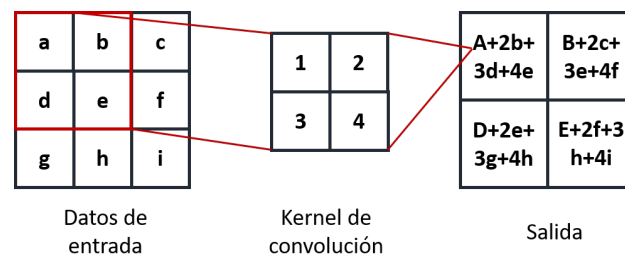


Figura 2.12: Diagrama esquemático de operación de convolución.

La función de la capa de agrupación es abstraer la señal característica original, lo cual se realiza para reducir en gran medida los parámetros de entrenamiento y también poder reducir el grado de sobreajuste. Las operaciones de agrupación se dividen en dos categorías: agrupación máxima y agrupación media. En la agrupación máxima se toma el valor más grande de un pixel correspondiente como resultado del muestreo, y en la agrupación media se calcula el valor promedio del pixel correspondiente. En la Figura 2.13 se muestra el principio de la agrupación.

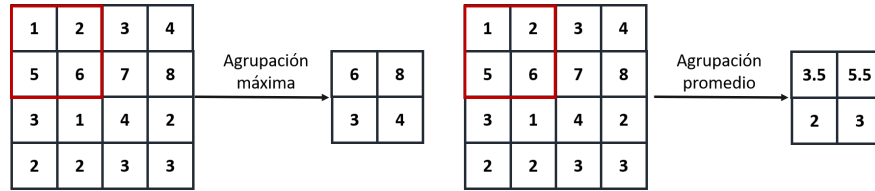


Figura 2.13: Diagrama esquemático de la operación de agrupación.

2.8. Red Neuronal Recurrente

Las redes neuronales recurrentes, en inglés, *Recurrent Neuronal Network* (RNN) es un tipo de algoritmo propuesto en 1980. En los últimos años, las aplicaciones de las RNN han sido en muchos campos como: el procesamiento del lenguaje natural, el reconocimiento de imágenes y reconocimiento de voz.

La característica principal de las RNN es que la entrada de la capa oculta incluye no solo la salida de capa de entrada, sino también la salida de la capa oculta en el último momento. Un modelo RNN simple puede ser expandido a una red compleja. En la Figura 2.14 se puede observar la estructura de una RNN y el mapa de dependencia del orden temporal.

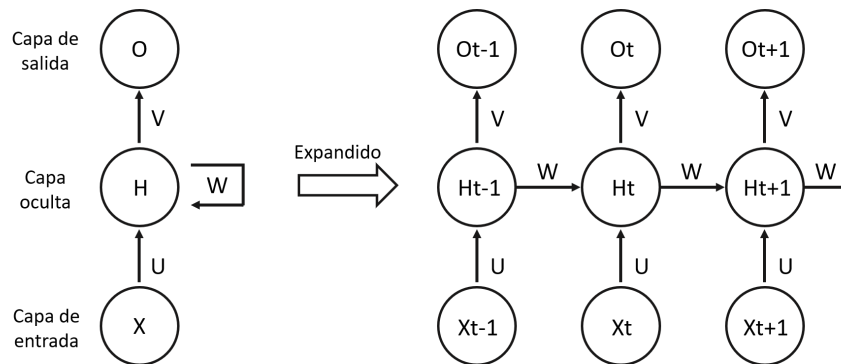


Figura 2.14: Estructura de la red neuronal recurrente simple y expandida.

En la estructura de la RNN, H_t es el estado oculto del tiempo t y O_t representa la salida del tiempo t ; U es el peso directo de la capa de entrada a la capa oculta; W es el peso de la capa oculta a la capa oculta, que es el controlador de memoria de la red que se encarga de programar la memoria; V es el peso de la capa oculta a la capa de salida, y las características aprendidas de la capa oculta pasaran a través de ella nuevamente y como salida final.

3. Estado del arte

Como ya se mencionó en la introducción, los datos ómicos abarcan diferentes conjuntos de datos que miden aspectos biológicos desde el ADN, el ARN, proteínas y metabolitos, en los últimos años se han desarrollado herramientas como la creación de bases de datos públicas para facilitar a los investigadores el acceso al análisis de estos datos y el desarrollo de métodos enfocados en la identificación, integración de datos y predicción.

El aprendizaje profundo ha revolucionado el análisis de datos ómicos, obteniendo información compleja y más precisa de conjuntos masivos de datos. Algunas de las principales aplicaciones en la biomedicina son el descubrimiento de biomarcadores, predicción de fenotipos, integración de datos ómicos, diseño de fármacos y regulación genética.

Se destacan algunas estructuras de ANN frecuentemente usadas en el análisis de datos ómicos como las redes neuronales convolucionales en la identificación de patrones espaciales, las redes neuronales recurrentes para modelar secuencias temporales, auto codificadores, redes neuronales profundas, redes generativas y codificadores automáticos variacionales.

Los principales desafíos que se presentan son que se requieren grandes conjuntos de datos para entrenamiento y su procesamiento es una tarea que compromete la eficiencia de la red, sesgo de los datos y la codificación de los datos.

En las siguientes secciones se abordará con más detalle sobre el estado del arte de los datos ómicos, aprendizaje profundo y sus aplicaciones en el análisis de datos ómicos.

3.1. Datos ómicos

Las ciencias ómicas se refieren a la evaluación integral o global de una colección de características de un ser vivo, el estudio de genes y proteínas han identificado con éxito, características clave que influyen en la salud y la enfermedad. Los datos ómicos han sido impulsados, debido al desarrollo y disponibilidad de tecnologías de matrices, espectrometría de masas de alto rendimiento y plataformas de secuenciación (Hasin et al., 2017).

Los sistemas biológicos dependen de la transferencia de información de los ácidos nucleicos a las proteínas y metabolitos para dar forma a la función y fenotipo, es por esto que el estudio de las enfermedades es el resultado de procesos complejos y heterogéneos (Kim and Tagkopoulos, 2018). Los datos ómicos son utilizados para el análisis de valores atípicos en una secuencia, lo cual puede indicar la progresión de una enfermedad y permite aprovecharse como indicadores para un diagnóstico temprano, con esto se pueden perfeccionar los enfoques de detección y diagnóstico, así como también identificar y personalizar intervenciones o tratamientos (Krassowski et al., 2020).

Dentro de las ciencias ómicas frecuentemente utilizadas se encuentran: la genómica, transcriptómica, proteómica y la epigenómica, a continuación se detalla un poco más sobre estas ciencias:

La genómica se encarga de la caracterización del contenido genético de un organismo, típicamente consiste en ADN (ARN en algunos virus), la secuenciación del genoma es utilizada para identificación de nuevos genes y variantes genéticas y mediante estudios de asociación de todo el genoma se relacionan variantes genómicas con estados patológicos u otros fenotipos.

La transcriptómica se centra en el estudio del ARN codificante de proteínas (ARN mensajero), las señales transcriptómicas proporcionan información sobre los genes y mecanismos potenciales implicados en un proceso biológico de interés.

La proteómica estudia las proteínas expresadas, las moléculas fundamentales para la vida y su funcionamiento en los organismos vivos. Esta información tiene el potencial para mejorar la comprensión de la biología, el diagnóstico de enfermedades y desarrollo de tratamientos.

La epigenómica aborda la caracterización de todo el genoma, de modificaciones químicas reversibles del ADN o de proteínas asociadas al ADN que afectan la expresión y regulación de genes. Las modificaciones epigenómicas pueden proporcionar información sobre el estado de la enfermedad y/o la exposición ambiental y actuar como rasgos hereditarios.

Uno de los aspectos actuales más destacados en la investigación ómica es la integración de datos ómicos (multiómica) de diferentes niveles moleculares con el fin de obtener una visión holística de los sistemas biológicos. Se han encontrado desafíos en la integración de datos como la heterogeneidad de datos, la falta de estándares de datos y la complejidad computacional.

3.1.1. Análisis de datos ómicos

La tecnología de análisis de datos ómicos ha cambiado la forma en la que se estudian las enfermedades, permitiendo conocer los cambios a nivel molecular que intervienen en diversos padecimientos. A través de los datos ómicos se obtiene una comprensión de las causas y mecanismos de las enfermedades, con lo cual se abren oportunidades en aplicaciones de diagnóstico, tratamiento y prevención por medio del descubrimiento de nuevos biomarcadores biológicos (Reel et al., 2021).

Un biomarcador es una sustancia, estructura o proceso que se puede medir en el cuerpo humano o sus productos y puede proporcionar información importante sobre la presencia de una enfermedad o afección (Strimbu and Tavel, 2010). Los biomarcadores moleculares se descubren analizando grandes cantidades de información proporcionada de diferentes ómicas y estos desempeñan un papel importante en la planificación de medidas y decisiones preventivas para los pacientes en el diagnóstico, pronóstico o predicción. Los biomarcadores de diagnóstico se utilizan para determinar la presencia de una enfermedad en un paciente, por otro lado, los biomarcadores de pronóstico brindan información sobre el resultado general con o sin tratamiento. Los biomarcadores predictivos se utilizan para identificar el riesgo de sufrir algún resultado (Carlomagno et al., 2017).

Dentro de las principales enfermedades analizadas en ómica e identificación de biomarcadores se encuentran:

El cáncer debido a que es una de las principales causas de muerte en el mundo y la ómica ha contribuido significativamente a la comprensión de su complejidad (Sarmiento-Ramos, 2020). En el diagnóstico, el análisis ómico ha permitido la identificación de biomarcadores moleculares para la detección de cáncer en una etapa temprana, incluso antes de la presencia de síntomas. En el pronóstico se puede predecir el curso de la enfermedad y la probabilidad de respuesta al tratamiento, la expresión genética de ciertos genes puede usarse para predecir el riesgo de recurrencia del cáncer. En el tratamiento se han impulsado el desarrollo de terapias dirigidas, que se enfocan en las mutaciones genéticas específicas que impulsan el crecimiento del cáncer. Y en la prevención se usa para la identificación de individuos con un alto riesgo de desarrollar cáncer, lo que permite implementar estrategias de prevención personalizada (Munir et al., 2019).

Las enfermedades cardiovasculares, como los ataques cardíacos y los accidentes cerebrovasculares, son otra de las causas de muerte a nivel global. En el diagnóstico se puede predecir el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares en el que se analizan los niveles de lipoproteína de baja densidad y de alta densidad que se asocian a un mayor riesgo de enfermedad cardíaca. En el tratamiento, la ómica ha contribuido en el desarrollo de fármacos para implementación en pacientes con dicha patología (Pasha et al., 2020). En la prevención se utiliza para identificar en una persona propensa a desarrollar enfermedades cardiovasculares, lo cual permite implementar estrategias de prevención personalizada, como cambios en estilo de vida, dieta saludable y actividad física para reducir el riesgo en individuos con predisposición genética (Wang et al., 2017b).

Las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer y el Parkinson, son un grupo de enfermedades progresivas que afectan el sistema nervioso central y provocan una pérdida progresiva de la función cerebral. La ómica en el diagnóstico permite identificar biomarcadores asociados con estas enfermedades, el pronóstico permite conocer la progresión de la enfermedad y predecir la tasa de deterioro cognitivo, en el tratamiento permite el desarrollo de fármacos que permitan tratar estas enfermedades y la prevención para identificar individuos con un alto riesgo de desarrollo de este tipo de enfermedades, lo que permite implementar estrategias de prevención personalizadas (Erdaş et al., 2021).

Enfermedades infecciones, normalmente causadas por patógenos como virus, bacterias y parásitos, que es un problema de salud pública recurrente e importante, la ómica en el diagnóstico permite identificar los biomarcadores por medio de detección genética viral, en el tratamiento de para desarrollo de nuevos antibióticos y antivirales más efectivos y en la prevención para identificar a las personas más propensas a desarrollar enfermedades infecciones e implementar estrategias como las vacunas (Chae et al., 2018).

3.1.2. Bases de datos ómicos

La producción de datos ómicos incrementa cada año. es por esto que se han establecido diversas bases de datos bioinformáticas que contienen diferentes tipos de datos moleculares, como secuencias de ADN, perfiles de expresión genética, datos de metilación de ADN y variantes genéticas. La adquisición de datos para entrenamiento y validación de los modelos de aprendizaje profundo ya no se considera un problema, en la Tabla 3.1 siguiente se presentan varias bases de datos de uso común en la rama ómica (Zhang et al., 2019).

Este tipo de datos comúnmente tienen formatos del tipo fasta, fastaq, gff2, bed, etc. Propios de su estándar industrial, para aplicación de aprendizaje profundo puede ser necesario conocer lenguajes de programación como Perl, R o Python para la extracción de información y posteriormente ordenar los datos en una forma que los modelos de aprendizaje profundo puedan interpretar como matrices y vectores.

Actualmente, existe una gran cantidad de datos ómicos para diversas aplicaciones en la investigación médica actual impulsadas por tecnología de secuenciación de los cuales destaca la investigación del cáncer que es uno de los mayores proveedores de datos ómicos moleculares a gran escala, que proporciona soporte de datos integral desde la perspectiva de diferentes procesos biológicos y

Tabla 3.1: Bases de datos ómicos disponibles de libre acceso

Enfoque de la base de datos	Nombre
Datos de genoma	NCBI Ensembl UCSC
Secuenciación de genoma de tipos de cáncer	TCGA
Secuencias de ácidos nucleicos	ENA GenBank DDBJ
Secuencias de proteínas	Swiss-prot PIRR
Estructura proteínicas	PDB
Clasificación de estructuras proteínicas	SCOPe CATH

ayuda a explorar la patogénesis de todo tipo de cáncer y tumores cancerígenos (Li et al., 2024).

3.2. Aprendizaje profundo

El aprendizaje profundo es un campo de la inteligencia artificial, se ha impulsado debido a la disponibilidad de conjuntos de datos, recursos computacionales y algoritmos innovadores. El campo de aplicación es amplio, pero se tienen investigación importante recientes como:

- En la ciencia para análisis de conjunto de datos científicos y realizar descubrimientos en las áreas de la física, química y biología.
- DL aplicado en atención médica, desarrollando herramientas de diagnóstico y tratamiento para enfermedades como el cáncer, enfermedades cardíacas y enfermedades neurológicas.

3.2.1. Aprendizaje profundo en ómica

El AP en el área de la genómica se ha usado para predecir las unidades funcionales de las secuencias de ADN, predecir el dominio de replicación, predicción del factor de transcripción, el punto de iniciación de la transcripción, el promotor, el potenciador y el sitio de borrado del gen (Quang and Xie, 2019; Umarov and Solovyev, 2017; Zeng et al., 2016; Zhang et al., 2017a; Min et al., 2017; Singh et al., 2019; Lee et al., 2015). En los últimos años, se ha impulsado el uso de redes neuronales convolucionales enfocado en la predicción de promotores, potenciadores, dominios de replicación, detección de supresiones genéticas y diferenciación de exones de intrones. El uso de Redes Neuronales Convolucionales (CNN) se ha impulsado en los últimos años en la predicción de promotores, potenciadores, dominio de replicación, detección de supresiones genéticas y diferenciación de exones de intrones.

También se destaca el uso de aprendizaje profundo para predicción de la expresión genética. Esto implica en la predicción del gen objetivo, de la función génica, modelado de redes de regulación génica, etc. En estas aplicaciones, los datos de entrenamiento utilizados frecuentemente son: secuencias de ADN y datos de modificación de histonas. Las redes neuronales especializadas para esta aplicación son las CNN y las RNN (Quang and Xie, 2016; Raza and Alam, 2016; Zhou and Troyanskaya, 2015; Cuperus et al., 2017; Koh et al., 2017).

Se encuentran trabajos importantes del uso de aprendizaje profundo para explorar genomas y enfermedades epigenéticas y otros campos. Los datos de entrenamiento frecuentemente usados son: el mapa genómico, los perfiles de expresión genética y datos clínicos. En este campo de aplicación los esquemas de redes neuronales es más amplio como CNN, RNN, Auto-codificadores, Redes Generativas (Liang et al., 2014; Yousefi et al., 2017; Young et al., 2017).

El DL en la transcriptómica se analiza la estructura de secuencias de ARN como los sitios de unión de RBP, sitios de empalme alternativo y los tipos de ARN. Para el entrenamiento, los datos frecuentemente utilizados son las secuencias de ARN, estructuras secundarias y terciarias de ARN y CLIP-seq. En estas aplicaciones las redes CNN y RNN son las mas utilizadas (Xu et al., 2017; Zhang et al., 2017b; Pan and Shen, 2017).

Las aplicaciones más relevantes es la asociación entre el ARN y las enfermedades o entre el ARN y el diseño de fármacos. Para el entrenamiento de DL se utilizan datos de secuencias de ARN (miRNA-seq), transcriptómica en el mapa genético y datos metilación de ARN. Para estas aplicaciones el uso de esquemas de redes neuronales es más amplio como CNN, RNN, AE y GAN (Chaudhary et al., 2018; Yu et al., 2018; Aliper et al., 2016; Bhat et al., 2016).

El DL en proteómica se usa en la identificación de estructura de proteínas, como la predicción de la estructura terciaria y secundaria de proteínas, evaluación del modelo de proteínas, predicción del mapa de contacto de proteínas, etc. Los datos que se utilizan en el entrenamiento son la secuencias de aminoácidos, estructuras bidimensionales de proteínas y propiedades fisicoquímicas de aminoácidos. En esta aplicación se encuentran las redes neuronales profundas (DNN) con un cambio al uso de RNN (Stahl et al., 2017; Li et al., 2017; Spencer et al., 2014; Heffernan et al., 2015).

También se destaca el uso de DL en la predicción de la función de proteínas, donde los datos utilizados para el entrenamiento del modelo son secuencias de aminoácidos, la estructura de la proteína e interacciones proteína-proteína, el tipo de redes más usadas son las CNN y las RNN (Kulmanov et al., 2018; Wang et al., 2017a).

En la Tabla 3.2 se muestra la revisión de los algoritmos de aprendizaje profundo utilizados para propósitos de clasificación, predicción, codificación de los datos, y el tipo de datos utilizados.

En la revisión anterior se puede observar que las principales aplicaciones de los datos omicos es enfocado en identificación y diagnóstico de cáncer debido es una de las enfermedades más importantes actualmente, por esto mismo se ha desarrollado una mayor cantidad de bases de datos. El tipo de algoritmos de aprendizaje profundo más utilizados son el CNN en aplicaciones de predicción y clasificación, seguido de las RNN.

3.2.2. Aprendizaje profundo en oncología

El análisis de datos ómicos actualmente se centra en el cáncer y, por lo tanto, se ubica un mayor número de bases de datos genómicos, transcriptómicos, proteómicos y metabolómicos. Esto presenta una ventaja debido a que se tiene un mayor número de datos de entrenamiento y validación

Tabla 3.2: Revisión del estado del arte de algoritmos utilizados en clasificación, identificación, codificación y clasificación

Algoritmo de DL	Tipo de datos omicos	Predicción	Clasificación	Codificación	Preprocesamiento	Entrenamiento y validación	Propósito	Referencia
MLP (Perceptrón multicapa), CNN	Transcriptómico, Metabólicos	X	X	X	X		Clasificación de etapas de cáncer	(Yu et al., 2019)
XomiVAE	Genómico		X	X	X	X	Clasificación de tipo de tumores	(Withnell et al., 2021)
Auto Encoder	Genómico, transcriptómico		X	X	X	X	Clasificación de tipos de cancer	(Franco et al., 2021)
Deep Prog (CNN y ML)	Genómico, transcriptómico	X	X	X	X	X	Clasificación de tipos de cancer	(Poirion et al., 2021)
FactorNet (CNN)	Genómico, transcriptómico	X			X	X	Predicción de factores de transcripción	(Quang and Xie, 2019)
CNN, AE, RNN	Genómico, epigenómico	X			X	X	Predicción metástasis cáncer	(Albaradei et al., 2021)
DCAP	Genómico, epigenómico	X		X	X	X	Predicción tipos cáncer	(Chai et al., 2021)
VAE	Genómico, transcriptómico		X		X	X	Clasificación de tipos de cáncer	(Leng et al., 2022)
AE, VAE, GAN	Genómico, epigenómico	X		X	X	X	Imputacion de datos faltantes	(Huang et al., 2023)
CNN	Genómico, transcriptómico, proteómico	X	X	X	X	X	Identificación de cancer y clasificacion	(Chuang et al., 2021)
DCNN	Genómico, transcriptómico	X	X		X	X	Identificación de cáncer y clasificación	(Ma and Zhang, 2018)
DNN, CNN	Genómico, transcriptómico	X					Predicción de expresión genética	(Talukder et al., 2021)
CNN	Genómico	X		X	X		Predicción de variantes no codificantes	(Eraslan et al., 2019)
CNN, RNN, AE, GAN	Genómico, transcriptómico	X	X	X	X		Resolución unicelular	(Erfanian et al., 2023)
DeepMO	Genómico, transcriptómico		X	X	X	X	Clasificación de cáncer	(Lin et al., 2020)
MOADLN	Genómico, transcriptómico	X	X		X		Clasificación de subtipos de cáncer	(Gong et al., 2023)
CNN	Genómico, transcriptómico, epigenómico	X	X	X	X	X	Clasificación de cáncer	(Li et al., 2022a)
DeepProg	Genómico, transcriptómico, epigenómico	X	X	X	X		Diagnóstico de cáncer	(Mathema et al., 2023)

para los investigadores que se dedican al desarrollo de algoritmos de aprendizaje profundo. En la Tabla 3.3 se muestran las distintas bases de datos de distintos tipos de cáncer, destacando la TCGA debido a cuenta con una biblioteca para la descarga por lotes de datos y que ha sido de mayor uso en los trabajos de investigación (Li et al., 2022b).

De esta revisión se logra precisar sobre el tipo de datos que se seleccionaran para el diseño del algoritmo de red neuronal, debido a que los datos enfocados en el cáncer cuentan con el mayor número de bases de datos del cual adquirir conjuntos de entrenamiento. En la Tabla 3.4 se toman trabajos con este enfoque.

El DL en el estudio de cáncer se centra en tres propósitos principales los cuales son el diagnóstico y pronostico, descubrimiento y desarrollo de fármacos, y en la predicción de la respuesta a tratamientos (Figura 3.1).

El creciente éxito de aprendizaje profundo ha impulsado el desarrollo de software de código abier-

Tabla 3.3: Bases de datos enfocadas en el análisis de datos omicos de tipos de cáncer.

Nombre de la base de datos	Tipo de datos	Acceso a tipos de cáncer	Formatos de descarga
TCGA	Genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica	33 tipos	TSV
UCSC Xena	Genómica, transcriptómica, Epigenómicos, proteómica	50 tipos	JSON, TSV, HDF5
GEO	Genómica, transcriptómica, proteómica	20 tipos	JSON, TSV, CSV
ICGC	Genómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica	50 tipos	CSV ,TSV
CBioPortal	Genómica, transcriptómica, proteómica	200 tipos	JSON, TSV
NCI	Genómica, transcriptómica, proteómica	30 tipos	JSON, TSV
CBDiscovery	Genómica, transcriptómica, proteómica	25 tipos	JSON, TSV

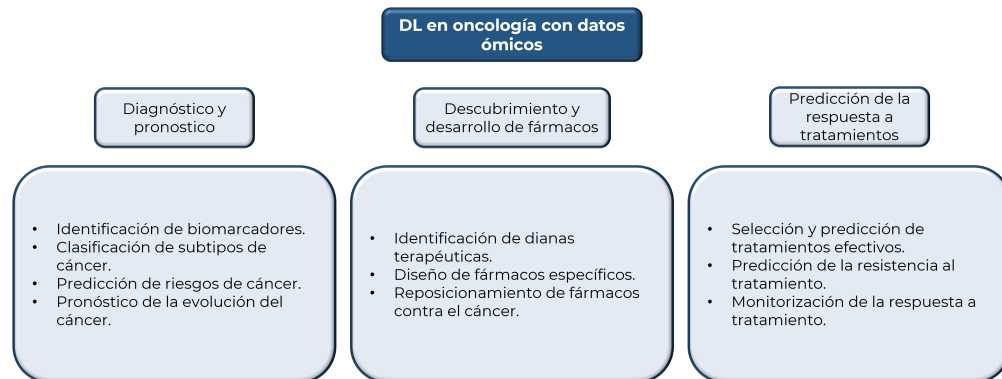


Figura 3.1: Aplicaciones y sus propósitos del aprendizaje profundo en oncología.

to, en las que se encuentran las más populares como tensorflow, Caffé, Torch y CNTK. Estas herramientas son compatibles con CPU multinúcleo y GPU multinúcleo (Shi et al., 2016; Liu et al., 2020).

Tensorflow desarrollador por Google integra unidades más comunes en el marco del aprendizaje profundo. Soporta redes actualizadas como CNN y RNN con diferentes configuraciones. Este marco está diseñado para ofrecer flexibilidad, portabilidad y alta eficiencia del hardware equipado.

Caffé desarrollador por Berkeley Vision and Learning Center (BVLC) y es de código abierto desde 2014. Caffé puede procesar 40 millones de imágenes al día con la versión acelerada por GPU en una sola tarjeta GPU NVIDIA k40 o Titan. Con integración cuDNN, se consigue otra aceleración 1.3k (Chetlur et al., 2014).

Tabla 3.4: Revisión de artículos enfocados en cáncer destacando conjunto de entrenamiento, tipos de datos y base de datos utilizadas.

Propósito	Conjunto de datos	Genómica	Transcriptómica	Base de datos	Otros	Referencia
Pronóstico de supervivencia	15 tipos	x	x	TCGA		(Huang et al., 2023)
Clasificación de cáncer	11 tipos		x	TCGA	Datos clínicos	(Chuang et al., 2021)
Clasificación de cáncer	33 tipos	x	x	TCGA		(Franco et al., 2021)
Predicción de supervivencia	32 conjuntos multiómicos	x	x	TCGA		(Chuang et al., 2021)
Clasificación de cáncer	33 tipos	x	x	TCGA		(Withnell et al., 2021)
Clasificación de cáncer y agrupamiento de cáncer	5 tipos	x	x	TCGA		(Chuang et al., 2021)
Clasificación de cáncer	33 tipos	x	x	TCGA		(Zhang et al., 2019)
Predicción de supervivencia	1 tipo	x	x	TCGA		(Tong et al., 2020)

CNTK es un conjunto de herramientas de redes computacionales unificadas desarrolladas por Microsoft Research, que admite muchas redes neuronales populares. Este marco con múltiples GPU cuenta con un rendimiento bastante aceptable comparándolo con otros (Huang, 2015).

Torch es un marco de computación científica que proporciona estructuras de datos para los componentes más útiles en algoritmos de aprendizaje automático, como tensores multidimensionales y operaciones matemáticas sobre ellos.

4. Propuesta de tesis

4.1. Planteamiento del problema

La conjunción del aprendizaje profundo en el área biomédica recientemente está dando resultados, como es una tecnología relativamente nueva, existen múltiples problemáticas por abordar como la alta dimensionalidad de datos, datos desequilibrados, explicabilidad de los modelos, estandarización de datos de las bases públicas, la imputación de datos y la clasificación errónea. A continuación se muestran los puntos relevantes que se consideran desafíos:

Los modelos de aprendizaje profundo necesitan grandes cantidades de datos para entrenamiento y validación, por lo que se encuentran desafíos en la disponibilidad de datos a pesar de existir bases públicas estos datos no representan a la diversidad de la población, la calidad de los datos no es confiable al presentar ruido, valores faltantes y errores de medición, y el alto volumen y dimen-

siones de estos necesitan una etapa de preparación previa al utilizarlo en el modelo de aprendizaje profundo.

Los modelos de aprendizaje profundo son considerados modelos de caja negra al no saber como se toman decisiones que llevan al resultado y la complejidad computacional que se puede presentar en la programación, utilización y entrenamiento de los modelos.

Para destinar el aprendizaje profundo en aplicación clínica se debe asegurar la precisión y la utilidad para los médicos especialistas es por esto que se necesita la colaboración interdisciplinaria entre ingenieros y médicos para demostrar su eficacia y seguridad en entornos clínicos reales.

Los puntos que se plantean abordar en este trabajo de tesis son la codificación de datos en un formato que pueda ser interpretado y analizado por el modelo de red neuronal, donde se considera la normalización de los datos adquiridos, imputación y reducción de dimensiones con el fin de aumentar la precisión del modelo de DL.

Los algoritmos de aprendizaje profundo en aplicaciones de clasificación y predicción utilizando datos ómicos están lejos de ser óptimos debido a la complejidad de los tipos de datos y los problemas antes mencionados, lo que se busca abordar es en la propuesta de un nuevo algoritmo que tome las ventajas que tienen otros e incorporarlas, ya que como se propone vincular con el área médica se requiere una alta precisión en las respuestas que se obtienen del modelo.

4.2. Propuesta de solución

La propuesta de solución consiste en proponer un algoritmo de aprendizaje profundo que tenga el potencial de utilizarse clínicamente en diagnóstico y pronóstico usando datos ómicos en este caso en particular enfocados en cáncer como lo son genómicos, transcriptómicos y proteómicos. Este modelo se basará en los algoritmos CNN y RNN así como también sus variantes, tomar las características más relevantes de los algoritmos reportados, se tendrá en la salida el propósito de clasificación y predicción, utilizando las bases de datos públicas y de ser posible con datos privados. Se realizará la validación por comparación con los algoritmos existentes y también en un entorno clínico con opinión de médicos especialistas.

De misma manera se propone buscar e incorporar técnicas de tratamiento de datos y codificación que sirva para reducir variaciones en los datos con el fin de incrementar la precisión, entrenamiento y validación del modelo.

4.3. Objetivo general

- Modelar datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos utilizando técnicas de aprendizaje profundo, empleando redes neuronales de diseño propio, y configurar la salida del modelo para propósitos de clasificación y predicción, enfocados en el diagnóstico y pronóstico del cáncer.

4.4. Objetivos específicos

- Codificar datos genómicos, transcriptómicos y proteómicos para ser alimentados en las redes neuronales.
- Implementar redes neuronales convolucionada (CNN) y recurrente (RNN), y entrenarlas.
- Proponer y diseñar una red neuronal propia a partir de las dos anteriores.
- Configurar en cada caso la salida, para propósito de clasificación y predicción.
- Enfocar el modelado de las redes neuronales para fines biomédicos en diagnóstico y pronóstico del cáncer.
- Validar los resultados con las bases de datos e incluyendo opinión de especialistas.

4.5. Justificación

El propósito es desarrollar un modelo de aprendizaje profundo que pueda servir como herramienta de toma de decisiones en un entorno clínico, de misma manera, contribuir en la investigación de la incorporación de técnicas de ingeniería en medicina de precisión. Por medio de técnicas de codificación y tratamiento en los datos mejorar la capacidad del modelo a predecir y clasificar con precisión, incluyendo la experiencia de especialistas para reducir discrepancias en el diagnóstico y pronóstico del cáncer, permitiendo establecer tratamientos adecuados y a tiempo.

4.6. Aportación

La aportación es directamente en proponer y diseñar un modelo de aprendizaje profundo usando datos ómicos que sea posible incorporar en el área médica para la toma de decisiones en el pronóstico y diagnóstico del cáncer, contribuyendo en el área de ingeniería biomédica.

4.7. Metas

- Un modelo basado en aprendizaje profundo con capacidad de aplicación en el área médica que sirva como herramienta de apoyo a médicos especialistas y oncólogos, utilizando datos ómicos relacionados con el cáncer.
- Publicación de artículo en una revista indizada en el área de inteligencia artificial con relación en aplicaciones médicas.

4.8. Metodología

A continuación se describe la metodología que se seguirá en este trabajo:

Primeramente, se está realizando la reproducción de trabajos realizados para conocer el conjunto de datos de entrenamiento que se utiliza, los algoritmos utilizados y validar los resultados reportados.

De las bases de datos existentes ya se tienen ubicadas las que cuentan con libre acceso de descarga y las frecuentemente utilizadas por investigadores, de las cuales se cuentan distintos estudios ómicos

y resultados clínicos.

Realizar la limpieza de datos como manejar valores faltantes mediante métodos de imputación, reducir ruido de medición y normalizarlos.

Por medio de la codificación integrar distintos datos ómicos y métodos para la reducción dimensional y con colaboración con especialistas identificar las características relevantes y utilizar métodos estadísticos para hacer la selección.

Para el diseño del modelo se seleccionarán los modelos más adecuados para las tareas de pronóstico y diagnóstico, tomar las características más relevantes y trabajar sobre un modelo propio.

Definir la arquitectura del modelo y complejidad del modelo, selección de la función de pérdida y optimizador adecuado para el entrenamiento del modelo.

Realizar pruebas de entrenamiento monitoreando el rendimiento en el conjunto de validación y realizar el ajuste de hiperparámetros.

Evaluar el rendimiento y precisión del modelo con el conjunto de prueba, utilizando métricas ya definidas así como análisis de sensibilidad para verificar la robustez en la variación de datos.

Para la validación clínica se contempla incluir a los especialistas y de ser posible incluir datos independientes para corroborar los resultados obtenidos así como también tener una generalización. Por último hacer una comparación con los modelos de aprendizaje profundo existentes así como también con los métodos de diagnóstico tradicionales de ser posible.

5. Cronograma de actividades

En esta sección se muestra es cronograma de las actividades que de manera preliminar se planean abordar los 4 años de estancia en CENIDET.

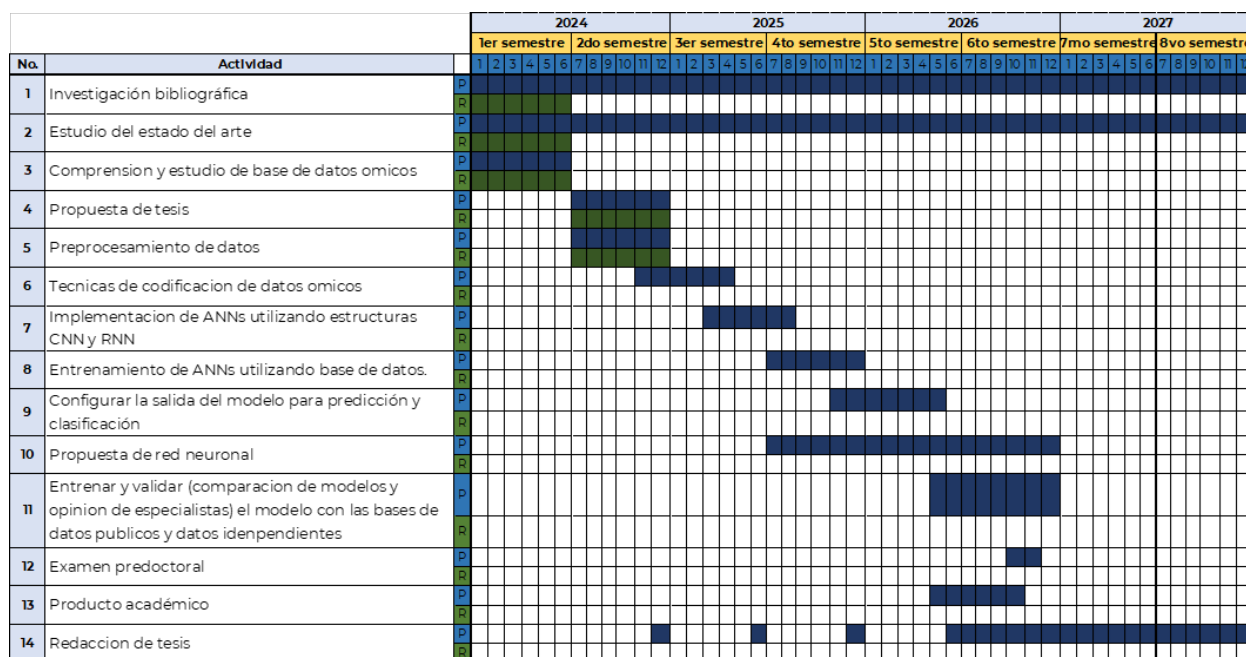


Figura 5.1: Cronograma de actividades

Referencias

- Albaradei, S., Thafar, M., Alsaedi, A., Van Neste, C., Gojabori, T., Essack, M., and Gao, X. (2021). Machine learning and deep learning methods that use omics data for metastasis prediction. *Computational and structural biotechnology journal*, 19:5008–5018.
- Aliper, A., Plis, S., Artemov, A., Ulloa, A., Mamoshina, P., and Zhavoronkov, A. (2016). Deep learning applications for predicting pharmacological properties of drugs and drug repurposing using transcriptomic data. *Molecular pharmaceutics*, 13(7):2524–2530.
- Bhat, R. R., Viswanath, V., and Li, X. (2016). Deepcancer: Detecting cancer through gene expressions via deep generative learning. *arXiv preprint arXiv:1612.03211*.
- Carlomagno, N., Incollingo, P., Tammara, V., Peluso, G., Rupealta, N., Chiacchio, G., Sandoval Sotelo, M. L., Minieri, G., Pisani, A., Riccio, E., et al. (2017). Diagnostic, predictive, prognostic, and therapeutic molecular biomarkers in third millennium: a breakthrough in gastric cancer. *BioMed research international*, 2017.
- Chae, S., Kwon, S., and Lee, D. (2018). Predicting infectious disease using deep learning and big data. *International journal of environmental research and public health*, 15(8):1596.
- Chai, H., Zhou, X., Zhang, Z., Rao, J., Zhao, H., and Yang, Y. (2021). Integrating multi-omics data through deep learning for accurate cancer prognosis prediction. *Computers in biology and medicine*, 134:104481.

- Chaudhary, K., Poirion, O. B., Lu, L., and Garmire, L. X. (2018). Deep learning–based multi-omics integration robustly predicts survival in liver cancer. *Clinical Cancer Research*, 24(6):1248–1259.
- Chetlur, S., Woolley, C., Vandermersch, P., Cohen, J., Tran, J., Catanzaro, B., and Shelhamer, E. (2014). cudnn: Efficient primitives for deep learning. *arXiv preprint arXiv:1410.0759*.
- Chuang, Y.-H., Huang, S.-H., Hung, T.-M., Lin, X.-Y., Lee, J.-Y., Lai, W.-S., and Yang, J.-M. (2021). Convolutional neural network for human cancer types prediction by integrating protein interaction networks and omics data. *Scientific reports*, 11(1):20691.
- Cuperus, J. T., Groves, B., Kuchina, A., Rosenberg, A. B., Jojic, N., Fields, S., and Seelig, G. (2017). Deep learning of the regulatory grammar of yeast 5 untranslated regions from 500,000 random sequences. *Genome research*, 27(12):2015–2024.
- Davis, M. and Shanley, T. (2017). The missing-omes: Proposing social and environmental nomenclature in precision medicine. *Clinical and translational science*, 10(2):64.
- Dubey, S. R., Singh, S. K., and Chaudhuri, B. B. (2022). Activation functions in deep learning: A comprehensive survey and benchmark. *Neurocomputing*, 503:92–108.
- Eraslan, G., Avsec, Ž., Gagneur, J., and Theis, F. J. (2019). Deep learning: new computational modelling techniques for genomics. *Nature Reviews Genetics*, 20(7):389–403.
- Erdaş, Ç. B., Sümer, E., and Kibaroglu, S. (2021). Neurodegenerative disease detection and severity prediction using deep learning approaches. *Biomedical Signal Processing and Control*, 70:103069.
- Erfanian, N., Heydari, A. A., Feriz, A. M., Iañez, P., Derakhshani, A., Ghasemigol, M., Farahpour, M., Razavi, S. M., Nasser, S., Safarpour, H., et al. (2023). Deep learning applications in single-cell genomics and transcriptomics data analysis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165:115077.
- Franco, E. F., Rana, P., Cruz, A., Calderon, V. V., Azevedo, V., Ramos, R. T., and Ghosh, P. (2021). Performance comparison of deep learning autoencoders for cancer subtype detection using multi-omics data. *Cancers*, 13(9):2013.
- Géron, A. (2020). Aprende machine learning con scikit-learn, keras y tensorflow. *España: Anaya*.
- Glorot, X. and Bengio, Y. (2010). Understanding the difficulty of training deep feedforward neural networks. In *Proceedings of the thirteenth international conference on artificial intelligence and statistics*, pages 249–256. JMLR Workshop and Conference Proceedings.
- Gong, P., Cheng, L., Zhang, Z., Meng, A., Li, E., Chen, J., and Zhang, L. (2023). Multi-omics integration method based on attention deep learning network for biomedical data classification. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 231:107377.

- Hagan, M., Demuth, H., Beale, M., and De Jesús, O. (2014). *Neuronal Network Design*. Martin Hagan, 2nd edition.
- Han, J. and Moraga, C. (1995). The influence of the sigmoid function parameters on the speed of backpropagation learning. In *International workshop on artificial neural networks*, pages 195–201. Springer.
- Hasin, Y., Seldin, M., and Lusis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome biology*, 18:1–15.
- Heffernan, R., Paliwal, K., Lyons, J., Dehzangi, A., Sharma, A., Wang, J., Sattar, A., Yang, Y., and Zhou, Y. (2015). Improving prediction of secondary structure, local backbone angles and solvent accessible surface area of proteins by iterative deep learning. *Scientific reports*, 5(1):11476.
- Huang, L., Song, M., Shen, H., Hong, H., Gong, P., Deng, H.-W., and Zhang, C. (2023). Deep learning methods for omics data imputation. *Biology*, 12(10):1313.
- Huang, X. (2015). Microsoft computational network toolkit offers most efficient distributed deep learning computational performance.
- Javier, B., Anna, G., and Núria, M. (2019). Fundación Instituto Roche. Accessed Mayo 15, 2024.
- Karlik, B. and Olgac, A. V. (2011). Performance analysis of various activation functions in generalized mlp architectures of neural networks. *International Journal of Artificial Intelligence and Expert Systems*, 1(4):111–122.
- Kim, M. and Tagkopoulos, I. (2018). Data integration and predictive modeling methods for multi-omics datasets. *Molecular omics*, 14(1):8–25.
- Koh, P. W., Pierson, E., and Kundaje, A. (2017). Denoising genome-wide histone chip-seq with convolutional neural networks. *Bioinformatics*, 33(14):i225–i233.
- Krassowski, M., Das, V., Sahu, S. K., and Misra, B. B. (2020). State of the field in multi-omics research: from computational needs to data mining and sharing. *Frontiers in Genetics*, 11:610798.
- Krizhevsky, A., Sutskever, I., and Hinton, G. E. (2012). Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Advances in neural information processing systems*, 25.
- Kulmanov, M., Khan, M. A., and Hoehndorf, R. (2018). Deepgo: predicting protein functions from sequence and interactions using a deep ontology-aware classifier. *Bioinformatics*, 34(4):660–668.
- LeCun, Y., Bengio, Y., and Hinton, G. (2015). Deep learning. *nature*, 521(7553):436–444.
- LeCun, Y., Boser, B., Denker, J. S., Henderson, D., Howard, R. E., Hubbard, W., and Jackel, L. D.

- (1989). Backpropagation applied to handwritten zip code recognition. *Neural computation*, 1(4):541–551.
- Lee, B., Lee, T., Na, B., and Yoon, S. (2015). Dna-level splice junction prediction using deep recurrent neural networks. *arXiv preprint arXiv:1512.05135*.
- Leng, D., Zheng, L., Wen, Y., Zhang, Y., Wu, L., Wang, J., Wang, M., Zhang, Z., He, S., and Bo, X. (2022). A benchmark study of deep learning-based multi-omics data fusion methods for cancer. *Genome biology*, 23(1):171.
- Li, H., Hou, J., Adhikari, B., Lyu, Q., and Cheng, J. (2017). Deep learning methods for protein torsion angle prediction. *BMC bioinformatics*, 18:1–13.
- Li, M., Guo, H., Wang, K., Kang, C., Yin, Y., and Zhang, H. (2024). Avbae-modfr: A novel deep learning framework of embedding and feature selection on multi-omics data for pan-cancer classification. *Computers in Biology and Medicine*, page 108614.
- Li, Y., Wu, X., Yang, P., Jiang, G., and Luo, Y. (2022a). Machine learning for lung cancer diagnosis, treatment, and prognosis. *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*, 20(5):850–866.
- Li, Z., Ma, Z., Zhou, Q., Wang, S., Yan, Q., Zhuang, H., Zhou, Z., Liu, C., Wu, Z., Zhao, J., et al. (2022b). Identification by genetic algorithm optimized back propagation artificial neural network and validation of a four-gene signature for diagnosis and prognosis of pancreatic cancer. *Helvion*, 8(11).
- Liang, M., Li, Z., Chen, T., and Zeng, J. (2014). Integrative data analysis of multi-platform cancer data with a multimodal deep learning approach. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 12(4):928–937.
- Lin, Y., Zhang, W., Cao, H., Li, G., and Du, W. (2020). Classifying breast cancer subtypes using deep neural networks based on multi-omics data. *Genes*, 11(8):888.
- Liu, J., Li, J., Wang, H., and Yan, J. (2020). Application of deep learning in genomics. *Science China Life Sciences*, 63:1860–1878.
- Ma, S. and Zhang, Z. (2018). Omicsmapnet: Transforming omics data to take advantage of deep convolutional neural network for discovery. *arXiv preprint arXiv:1804.05283*.
- Mamoshina, P., Vieira, A., Putin, E., and Zhavoronkov, A. (2016). Applications of deep learning in biomedicine. *Molecular pharmaceutics*, 13(5):1445–1454.
- Mathema, V. B., Sen, P., Lamichhane, S., Orešič, M., and Khoomrung, S. (2023). Deep learning facilitates multi-data type analysis and predictive biomarker discovery in cancer precision medicine. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 21:1372–1382.

- Min, X., Zeng, W., Chen, S., Chen, N., Chen, T., and Jiang, R. (2017). Predicting enhancers with deep convolutional neural networks. *BMC bioinformatics*, 18:35–46.
- Mitchell, T. M. (1997). Does machine learning really work? *AI magazine*, 18(3):11–11.
- Munir, K., Elahi, H., Ayub, A., Frezza, F., and Rizzi, A. (2019). Cancer diagnosis using deep learning: a bibliographic review. *Cancers*, 11(9):1235.
- Nair, V. and Hinton, G. E. (2010). Rectified linear units improve restricted boltzmann machines. In *Proceedings of the 27th international conference on machine learning (ICML-10)*, pages 807–814.
- Neal, R. (1992). Connectionist learning of belief networks. artificial. *Intelligence*, 56:197–236.
- Olivier, M., Asmis, R., Hawkins, G. A., Howard, T. D., and Cox, L. A. (2019). The need for multi-omics biomarker signatures in precision medicine. *International journal of molecular sciences*, 20(19):4781.
- Pan, X. and Shen, H.-B. (2017). Rna-protein binding motifs mining with a new hybrid deep learning based cross-domain knowledge integration approach. *BMC bioinformatics*, 18:1–14.
- Pasha, S. N., Ramesh, D., Mohmmad, S., Harshavardhan, A., et al. (2020). Cardiovascular disease prediction using deep learning techniques. *IEEE 2nd International Conference on Big Data Analysis*, 981(2):022006.
- Poirion, O. B., Jing, Z., Chaudhary, K., Huang, S., and Garmire, L. X. (2021). Deepprog: an ensemble of deep-learning and machine-learning models for prognosis prediction using multi-omics data. *Genome medicine*, 13:1–15.
- Quang, D. and Xie, X. (2016). Danq: a hybrid convolutional and recurrent deep neural network for quantifying the function of dna sequences. *Nucleic acids research*, 44(11):e107–e107.
- Quang, D. and Xie, X. (2019). Factornet: a deep learning framework for predicting cell type specific transcription factor binding from nucleotide-resolution sequential data. *Methods*, 166:40–47.
- Ravi, D., Wong, C., Deligianni, F., Berthelot, M., Andreu-Perez, J., Lo, B., and Yang, G.-Z. (2016). Deep learning for health informatics. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 21(1):4–21.
- Raza, K. and Alam, M. (2016). Recurrent neural network based hybrid model for reconstructing gene regulatory network. *Computational biology and chemistry*, 64:322–334.
- Reel, P. S., Reel, S., Pearson, E., Trucco, E., and Jefferson, E. (2021). Using machine learning approaches for multi-omics data analysis: A review. *Biotechnology advances*, 49:107739.

- Rosenblatt, F. (1958). The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological review*, 65(6):386.
- Rouhiainen, L. (2018). Inteligencia artificial. *Madrid: Alienta Editorial*, pages 20–21.
- Sarmiento-Ramos, J. L. (2020). Aplicaciones de las redes neuronales y el deep learning a la ingeniería biomédica. *Revista UIS Ingenierías*, 19(4):1–18.
- Schmidhuber, J. (2015). Deep learning in neural networks: An overview. *Neural networks*, 61:85–117.
- Shi, S., Wang, Q., Xu, P., and Chu, X. (2016). Benchmarking state-of-the-art deep learning software tools. In *2016 7th International Conference on Cloud Computing and Big Data (CCBD)*, pages 99–104. IEEE.
- Shinde, P. P. and Shah, S. (2018). A review of machine learning and deep learning applications. In *2018 Fourth international conference on computing communication control and automation (ICCUBE)*, pages 1–6. IEEE.
- Singh, S., Yang, Y., Póczos, B., and Ma, J. (2019). Predicting enhancer-promoter interaction from genomic sequence with deep neural networks. *Quantitative Biology*, 7(2):122–137.
- Spencer, M., Eickholt, J., and Cheng, J. (2014). A deep learning network approach to ab initio protein secondary structure prediction. *IEEE/ACM transactions on computational biology and bioinformatics*, 12(1):103–112.
- Stahl, K., Schneider, M., and Brock, O. (2017). Epsilon-cp: using deep learning to combine information from multiple sources for protein contact prediction. *BMC bioinformatics*, 18:1–11.
- Strimbu, K. and Tavel, J. A. (2010). What are biomarkers? *Current Opinion in HIV and AIDS*, 5(6):463–466.
- Talukder, A., Barham, C., Li, X., and Hu, H. (2021). Interpretation of deep learning in genomics and epigenomics. *Briefings in Bioinformatics*, 22(3):bbaa177.
- Tong, L., Mitchel, J., Chatlin, K., and Wang, M. D. (2020). Deep learning based feature-level integration of multi-omics data for breast cancer patients survival analysis. *BMC medical informatics and decision making*, 20:1–12.
- Umarov, R. K. and Solovyev, V. V. (2017). Recognition of prokaryotic and eukaryotic promoters using convolutional deep learning neural networks. *PloS one*, 12(2):e0171410.
- Van Eyk, J. E. and Snyder, M. P. (2018). Precision medicine: role of proteomics in changing clinical management and care. *Journal of proteome research*, 18(1):1–6.

- Vieira, S., Pinaya, W. H. L., and Mechelli, A. (2020). Main concepts in machine learning. In *Machine learning*, pages 21–44. Elsevier.
- Wang, D., Zeng, S., Xu, C., Qiu, W., Liang, Y., Joshi, T., and Xu, D. (2017a). Musitedeep: a deep-learning framework for general and kinase-specific phosphorylation site prediction. *Bioinformatics*, 33(24):3909–3916.
- Wang, J., Ding, H., Bidgoli, F. A., Zhou, B., Iribarren, C., Molloy, S., and Baldi, P. (2017b). Detecting cardiovascular disease from mammograms with deep learning. *IEEE transactions on medical imaging*, 36(5):1172–1181.
- Withnell, E., Zhang, X., Sun, K., and Guo, Y. (2021). Xomivae: an interpretable deep learning model for cancer classification using high-dimensional omics data. *Briefings in bioinformatics*, 22(6):bbab315.
- Xu, Y., Wang, Y., Luo, J., Zhao, W., and Zhou, X. (2017). Deep learning of the splicing (epi) genetic code reveals a novel candidate mechanism linking histone modifications to esc fate decision. *Nucleic acids research*, 45(21):12100–12112.
- Young, J. D., Cai, C., and Lu, X. (2017). Unsupervised deep learning reveals prognostically relevant subtypes of glioblastoma. *BMC bioinformatics*, 18:5–17.
- Yousefi, S., Amrollahi, F., Amgad, M., Dong, C., Lewis, J. E., Song, C., Gutman, D. A., Halani, S. H., Velazquez Vega, J. E., Brat, D. J., et al. (2017). Predicting clinical outcomes from large scale cancer genomic profiles with deep survival models. *Scientific reports*, 7(1):1–11.
- Yu, H., Samuels, D. C., Zhao, Y.-y., and Guo, Y. (2019). Architectures and accuracy of artificial neural network for disease classification from omics data. *BMC genomics*, 20:1–12.
- Yu, L., Sun, X., Tian, S., Shi, X., and Yan, Y. (2018). Drug and nondrug classification based on deep learning with various feature selection strategies. *Current Bioinformatics*, 13(3):253–259.
- Zeng, H., Edwards, M. D., Liu, G., and Gifford, D. K. (2016). Convolutional neural network architectures for predicting dna–protein binding. *Bioinformatics*, 32(12):i121–i127.
- Zhang, S., Hu, H., Jiang, T., Zhang, L., and Zeng, J. (2017a). Titer: predicting translation initiation sites by deep learning. *Bioinformatics*, 33(14):i234–i242.
- Zhang, Y.-z., Yamaguchi, R., Imoto, S., and Miyano, S. (2017b). Sequence-specific bias correction for rna-seq data using recurrent neural networks. *BMC genomics*, 18:1–6.
- Zhang, Z., Zhao, Y., Liao, X., Shi, W., Li, K., Zou, Q., and Peng, S. (2019). Deep learning in omics: a survey and guideline. *Briefings in functional genomics*, 18(1):41–57.
- Zhao, Y.-Y., Cheng, X.-l., and Lin, R.-C. (2014). Lipidomics applications for discovering bio-

markers of diseases in clinical chemistry. *International review of cell and molecular biology*, 313:1–26.

Zhou, J. and Troyanskaya, O. G. (2015). Predicting effects of noncoding variants with deep learning–based sequence model. *Nature methods*, 12(10):931–934.