UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PALERMO

Gene-Disease association analyzing the scientific literature

Salvatore Calderaro

Indice

1 Introduzione

In questo progetto è stato implementato un sistema che dato in input un gene (il suo ID), controlla se l'ID inserito appartiene a un gene realmente esistente, se il controllo va a buon fine vengono memorizzate all'interno di un dataframe una serie di informazioni inerenti il gene, in particolare: la tassonomia, l'ID, il simbolo e il nome ufficiale completo. Fatto ciò si procede con l'estrazione dalla piattaforma *PubMed* - mediante *web scraping* - dei duecento articoli più rilevanti (se disponibili) in cui il gene è stato studiato. Di quest'ultimi vengono estratti e caricati all'interno di un dataframe titolo ed abstract. Per ogni articolo presente nel dataframe viene effettuato un pre-processing: eliminazione delle stop words, della punteggiatura e altre tecniche di natural language processing che verranno descritte più approfonditamente nella prossima sezione. Fatto ciò si procede con la *Named Entity Recognition* (NER), per stabilire all'interno di un testo quali parole o insiemi parole possono essere etichettate come malattie. La lista di malattie cosi ottenuta viene filtrata in modo tale da eliminare eventuali duplicati o parole che si hanno a che fare con l'ambito biomedico, ma che in realtà non sono nomi riconducibili a malattie. Infine per valutare la bontà dei risultati ottenuti, la lista di malattie viene confrontata, mediante *fuzzy string matching* con la lista di malattie che sono associate al gene che si sta studiando estratta dal database *DisGenNet*. In output verrà restituita: la percentuale di malattie esatte trovate, la lista della malattie e una wordcloud per rappresentare graficamente i risultati. Il codice sorgente del software è reperibile alla seguente repository GitHub: https://github.com/Calder10/Gene-Disease-Association.

2 Descrizione del software

Il linguaggio di programmazione utilizzato per l'implementazione del software è *Python*. Come IDE per effettuare lo sviluppo è stato scelto *Atom*. Le librerie utilizzate per l'implementazione del software sono le seguenti:

- *pyspark*:
- *nltk*;
- *biopython*;
- *scispacy*;
- *spacy*;
- *textblob*;
- *fuzzywuzzy*;
- *wordcloud*;
- *matplotlib*.

I dati sono stati reperiti mediante *Entrez*, un sistema di ricerca integrato tra banche dati biomediche contenenti informazioni di tipo differente coordinato dal *NCBI*. Per la valutazione dei risultati ottenuti è stato utilizzato il database *DisGenNet*.

Di seguito verranno descritte in dettaglio le varie fasi della progettazione del software.

2.1 Estrazione delle informazioni inerenti il gene

Il sistema, una volta che l'utente ha inserito in input l'ID del gene di cui vuole ricavare le malattie associate, verifica se a quell'ID è associato effettivamente un gene mediante la funzione *check_gene(gene_id)*. Tale funzione esegue una query tramite *Entrez* sul database associato *Gene*, che raccoglie informazioni di sequenza centrate sui singoli geni. Qualora la query avesse esito positivo viene restituito un file XML, dalla quale vengono estratte ed inserite all'interno di un dataframe le seguenti informazioni:

- *TaxonomyName*;
- *ID*;
- *OfficialSymbol*;
- *OfficiallFullName*.

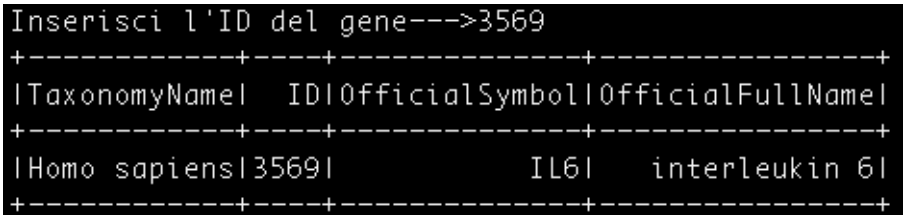


Figura 1: Dataframe contenente le informazioni sul gene

Qualora la query dovesse avere esito negativo viene visualizzato un messaggio di errore e viene richiesto l'inserimento di nuovo ID.

2.2 Estrazione degli articoli scientifici

Una volta identificato il gene di cui si vogliono ricavare le malattie associate, si procede - mediante *web scraping* - all'estrazione della letteratura scientifica inerente il gene in questione tramite la funzione *find_papers(gene_id)*. Quest'ultima prende in input l'ID del gene e sempre mediante l'utilizzo di *Entrez* prima effettua una query per verificare l'esistenza di riferimenti (link) agli articoli più rilevanti correlati all'ID cercato (l'ID del gene). Se non si dovessero trovare riferimenti viene mostrato all'utente un messaggio di errore. Successivamente per ogni link trovato si effettua una query sul database *PubMed* il quale raccoglie i riferimenti agli articoli scientifici apparsi su un numero elevato di riviste scientifiche, principalmente di tipo biomedico. Il risultato di tale query è sempre organizzato in formato XML, e contiene tutta una serie di informazioni inerenti l'articolo: l'anno di pubblicazione, la rivista, il titolo, l'abstract etc.

Degli articoli trovati ne vengono considerati solamente duecento - se disponibili. Di quest'ultimi le informazioni che vengono estratte sono il titolo e l'abstract se è disponibile. Infine questi duecento articoli con relativi titoli ed abstract vengono memorizzati all'interno di un dataframe.

Title	Abstract
Interleukin-6 in ...	The role of inter...
Role of Interleuk...	COVID-19 is viral...
EBV Rta-induced I...	Rta, a transactiv...
Elevated levels o...	Coronavirus disea...
Prognostic value ...	The inflammatory ...
IL-6 produced by ...	Trichomonas vagin...
Association betwe...	We aimed to compa...
Association of IL...	The -174G>C (rs18...
Interleukin-6 gen...	Several studies h...
IL-6 is present i...	IL-6 is a pro-inf...
IL-6 mediated JAK...	We investigated t...
Does serum interl...	The diagnosis of ...
Association of -1...	Interleukin-6 (IL...
Baseline Interleu...	The objective of ...
Interleukin-6 med...	The phosphoinosit...
Association betwe...	The association b...
Association of <i...	Autoimmune thyroi...
The Role of Inter...	Studies have show...
Association betwe...	
Association of Va...	Lung cancer is kn...

only showing top 20 rows

Figura 2: Dataframe articoli scientifici

2.3 Pulizia dei dati

Dopo aver memorizzato all'interno di un dataframe gli articoli scientifici si procede con la fase di pulizia dei dati tramite la funzione *clean_data(paper_df)*. Il primo step della pulizia dei dati consiste nell'eliminazione - sia nel titolo che nell'abstract - dei simboli di punteggiatura (punti, virgole, punti esclamativi) e di eventuali spazi. Fatto ciò si effettua la *tokenizzazione* del testo, ovvero quel processo che ci permette di suddividere un testo nei suoi componenti principali i cosiddetti *token*. Il tipo di tokenizzazione più semplice è quello di suddividere un dato testo in base agli spazi, ma così facendo potrebbero essere token vicini che rappresentano una singola entità che verrebbero visti come due token diversi. Quello che infine si fa è utilizzare un tokenizzatore che per effettuare lo split segue un set prefissato di regole. In questo software per effettuare la tokenizzazione del testo si è utilizzato *RegexpTokenizer* di *nltk*. Quest'ultimo effettua la tokenizzazione del testo in base all'espressione regolare che viene fornita in input che sarà il delimitatore tra una parola ed un'altra.

```
TESTO:
A unique subset of low-risk Wilms tumors is characterized by loss of function of TRIM28 (KAP1), a gene crit
ical in early renal development: A Children's Oncology Group study


TESTO DOPO LA RIMOZIONE DELLA PUNTEGGIATURA E TOKENIZZATO:
['A', 'unique', 'subset', 'of', 'low', 'risk', 'Wilms', 'tumors', 'is', 'characterized', 'by', 'loss', 'of'
, 'function', 'of', 'TRIM28', 'KAP1', 'a', 'gene', 'critical', 'in', 'early', 'renal', 'development', 'A',
'Children', 's', 'Oncology', 'Group', 'study']
```

Figura 3: Esempio di rimozione della punteggiatura e tokenizzazione

Dopo aver effettuato la tokenizzazione del testo si procede con la rimozione delle *stopwords* ovvero quelle parole comunemente usate che non portano nessuna informazione utile al testo. Esempi tipici sono le congiunzioni, gli avverbi, le preposizioni, i pronomi e i verbi di uso comune come ad esempio i verbi essere ed avere. Eliminando le stopwords dal nostro testo riusciamo ad diminuire in un qualche modo la quantità di dati che successivamente dovrà essere processata. Per eliminare le stopwords si è fatto sempre uso della libreria *nltk* la quale mette a disposizione tutte le *stopwords* più comuni della lingua inglese.

```
TESTO DOPO LA RIMOZIONE DELLE STOPWORDS:
['unique', 'subset', 'low', 'risk', 'Wilms', 'tumors', 'characterized', 'loss', 'function', '
TRIM28', 'KAP1', 'gene', 'critical', 'early', 'renal', 'development', 'Children', 'Oncology',
 'Group', 'study']
```

Figura 4: Esempio di rimozione delle stopwords

L'ultimo step della fase di pulitura dei dati consiste nell'effettuare la *lemmatizzazione* dei token. Questo processo permette di ridurre le parole dalla loro forma flessa alla loro forma canonica, che viene detta giustappunto *lemma*. La lemmatizzazione non segue un insieme prefissato di regole, il lemma di una parola potrebbe variare da frase a frase in base al significato della parola. Lo scopo della lemmatizzazione è quello di ridurre il numero di parole diverse all'interno del nostro corpus di testo. Si noti che si sarebbe potuto scegliere anche la tecnica dello *stemming*, ovvero ridurre una parola alla sua forma base: lo *stem*. *Stemming* e *lemmatizzazione* hanno lo stesso scopo, ma essendo la *lemmatizzazione* una tecnica più sofisticata e che porta a risultati migliori nell'implementare questo software si è scelta la seconda. Per effettuare la *lemmatizzazione* si è utilizzato la classe *WordNetLemmatizer* di *nltk*. Tale classe non esegue una corretta lemmatizzazione dei verbi in quanto necessita di sapere a che parte del discorso appartiene una determinata parola. Si è scelto di utilizzarla ugualmente in quanto i sostantivi

che rappresentano verbi non sono utili agli scopi finali e verranno eliminati in seguito quando verrà applicato il *Part of speech tagging*.

```
TOKEN DOPO LA LEMMATIZZAZIONE:
['unique', 'subset', 'low', 'risk', 'wilms', 'tumor', 'characterized', 'loss', '
function', 'trim28', 'kap1', 'gene', 'critical', 'early', 'renal', 'development'
, 'child', 'oncology', 'group', 'study']
```

Figura 5: Esempio di lemmatizzazione

Riassumendo la funzione *clean_data(paper_df)* - per ogni articolo presente nel dataframe - esegue i seguenti passi:

1. rimozione dei segni di punteggiatura e di eventuali spazi;
2. tokenizzazione del testo;
3. rimozione delle stopwords;
4. lemmatizzazione.

Infine gli articoli cosi processati vengono memorizzati all'interno di un nuovo dataframe il quale conterrà sia per il titolo che per l'abstract una lista di token.

```
+--------------------+--------------------+
|               Title|            Abstract|
+--------------------+--------------------+
|[interleukin, 6, ...|[role, interleuki...|
|[role, interleuki...|[covid, 19, viral...|
|[ebv, rta, induce...|[rta, transactiva...|
|[elevated, level,...|[coronavirus, dis...|
|[prognostic, valu...|[inflammatory, re...|
|[il, 6, produced,...|[trichomonas, vag...|
|[association, ser...|[aimed, compare, ...|
|[association, il,...|[174g, c, rs18007...|
|[interleukin, 6, ...|[several, study, ...|
|[il, 6, present, ...|[il, 6, pro, infl...|
|[il, 6, mediated,...|[investigated, ch...|
|[serum, interleuk...|[diagnosis, persi...|
|[association, 174...|[interleukin, 6, ...|
|[baseline, interl...|[objective, study...|
|[interleukin, 6, ...|[phosphoinositol,...|
|[association, int...|[association, pla...|
|[association, il6...|[autoimmune, thyr...|
|[role, interleuki...|[study, shown, si...|
|[association, il,...|                  []|
|[association, var...|[lung, cancer, kn...|
+--------------------+--------------------+
only showing top 20 rows
```

Figura 6: Dataframe dopo la pulitura dei dati

2.4 Part of speech tagging

Dopo aver effettuato la pulitura dei dati, per rimuovere le parti di testo non essenziali per lo scopo finale del software, viene utilizzato il *Part of speech tagging* mediante la funzione *posTagging(clean_paper_df)*. Il *part of speech* tagging è una tecnica che permette di identificare la parte del discorso (*part of speech*) di una determinata parola all'interno di un testo. Esempi di tag che possono essere identificati sono:

- aggettivi;
- preposizioni;
- avverbi;
- congiunzioni;
- articoli;
- nomi;
- numeri;
- etc.

Esistono diverse tipologie di *part of speech tagging* che utilizzano metodi differenti. Le tipologie di metodi più utilizzati sono:

- *metodi lessicali*: utilizzano un corpus di testo già etichettato ovvero un corpus di testo in cui ogni parola è stata già associata ad un tag. Utilizzando questo corpus di testo già etichettato si effettua il *part of speech tagging* su di un nuovo documento assegnando per ogni parola del documento la *part of speech* più frequente all'interno del corpus di testo per la parola presa in considerazione;
- *metodi basati su regole*: si stabiliscono una serie di regole che ci permettono di stabilire quale è la *part of speech* di una determinata parola. Di solito tali metodi vanno utilizzati insieme ai metodi lessicali nel senso che se viene incontrata una parola che non è presente all'interno del corpus già etichettato verrà utilizzata una regola per etichettarla;
- *metodi probabilistici*: esempi sono *Conditional random fields* e *Hidden Markov Models*.

I metodi metodi probabilistici erano quelli più frequentemente utilizzati fino a qualche anno fa. Negli ultimi anni tali tecniche sono state implementate mediante l'utilizzo di *machine learning* e *deep learning* in particolare vengono utilizzate le *Recurrent neural networks*.

Nell'implmentare questo software - per effettuare il *part of speech tagging* - è stata utilizzato1 il modello di machine learning *Averaged Perceptron Tagger* unitamente alla funzione *pos_tag* di *nltk*. Per la lingua inglese il tagger che viene utilizzato sfrutta il tagset *Penn Treebank*.

La funzione *pos_tag* prende in input il testo già tokenizzato e restituisce una lista di tuple del tipo *(token,tag)*:

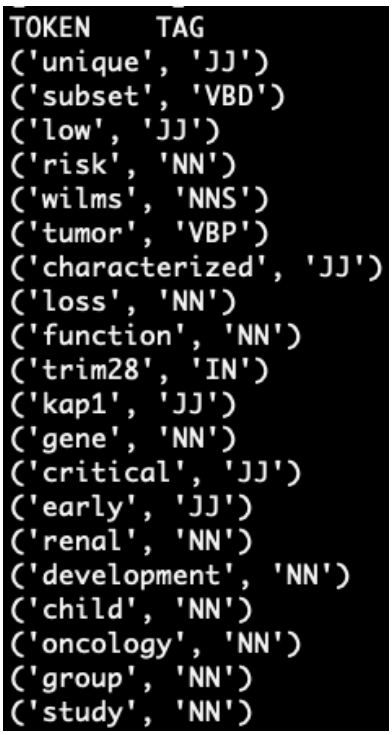


Figura 7: Esempio di Part of speech tagging

Dopo aver effettuato tale operazione, si procede con un'ulteriore filtraggio dei dati. Più dettagliatamente vengono eliminati dalla lista quelle parole che sono state etichettate come *part of speech*, che per i fini del programma non risultano necessarie. In questo modo è possibile ridurre ancora di più la quantità di dati che devono essere manipolati.

In particolare le parole che non verranno scartate sono quelle che avranno i seguenti tag:

- *NNS*: sostantivo comune plurale;
- *NN*: sostantivo comune singolare;
- *FW*: parola straniera:
- *SYM*: simbolo;
- *CD*: numerico, cardinale.

Per avere una descrizione completa di ogni tag può essere utilizzato il seguente comando: *nltk.help.upenn_tagset()*.

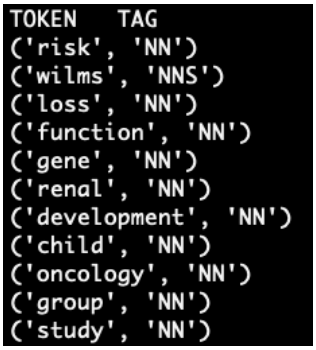
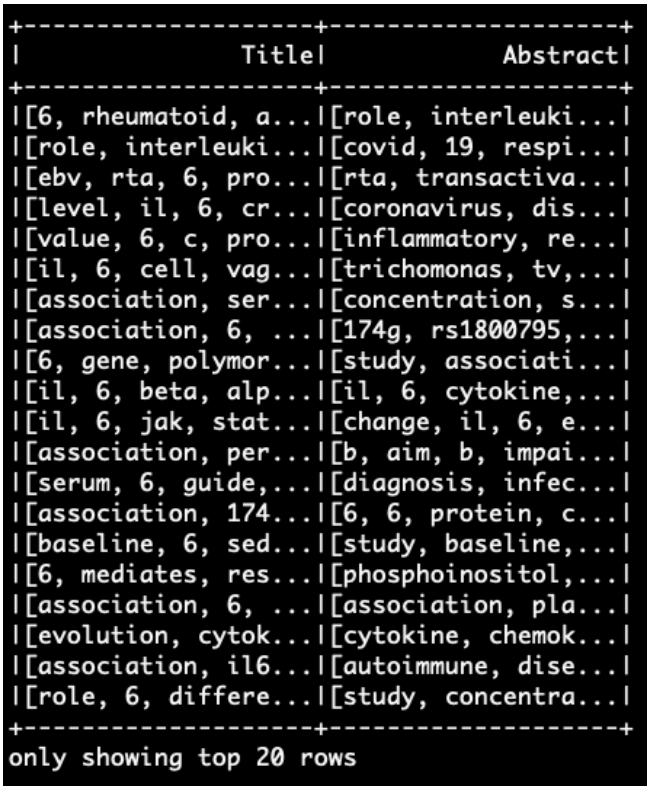


Figura 8: Esempio di part of speech tagging dopo il filtraggio

Riassumendo la funzione *posTagging(clean_paper_df)* - per ogni articolo presente nel dataframe - esegue i seguenti passi:

1. effettua il *part of speech tagging*;
2. rimuove i token che sono stati etichettati con tag non utili ai fini ultimi del programma;

Infine gli articoli cosi processati vengono memorizzati all'interno di un dataframe il quale conterrà sia per il titolo che per l'abstract una lista di token.



Title	Abstract
[6, rheumatoid, a...	[role, interleuki...
[role, interleuki...	[covid, 19, respi...
[ebv, rta, 6, pro...	[rta, transactiva...
[level, il, 6, cr...	[coronavirus, dis...
[value, 6, c, pro...	[inflammatory, re...
[il, 6, cell, vag...	[trichomonas, tv,...
[association, ser...	[concentration, s...
[association, 6, ...	[174g, rs1800795,...
[6, gene, polymor...	[study, associati...
[il, 6, beta, alp...	[il, 6, cytokine,...
[il, 6, jak, stat...	[change, il, 6, e...
[association, per...	[b, aim, b, impai...
[serum, 6, guide,...	[diagnosis, infec...
[association, 174...	[6, 6, protein, c...
[baseline, 6, sed...	[study, baseline,...
[6, mediates, res...	[phosphoinositol,...
[association, 6, ...	[association, pla...
[evolution, cytok...	[cytokine, chemok...
[association, il6...	[autoimmune, dise...
[role, 6, differe...	[study, concentra...

only showing top 20 rows

Figura 9: Esempio di dataframe dopo aver efettuato il part of speech tagging

2.5 Analisi della letteratura scientifica

Dopo aver effettuato il pre-processing di tutti gli articoli presenti nel dataframe, come spiegato nelle precedenti sezioni, si procede con la procedura di analisi per ricavare le malattie associate al gene d cui l'utente ha inserito in input l'ID. Tutto ciò viene fatto tramite la funzione *analyze_papers(clean_papers_df)*.

Per ricavare le malattie associate al gene viene utilizzata la *Named Entity Recognition* un processo utilizzato per identificare la classe di appartenenza di una parola all'interno di un certo documento. Per classe di appartenenza si intende cosa sta indicare quella parola, cioè la sua macrocategoria ad esempio persone, organizzazioni, luoghi, quantità, quantità di denaro.

Per applicare la *Named Entity Recogniton* è stata utilizzata la libreria *spacy*. Dato che il modello utilizzato da *spacy* non permetteva - dato un testo - di identificare le parole o le coppie di parole riconducibili a nomi di malattie in quanto quest'ultime venivano viste come semplici sostantivi. Per tale motivo si è utilizzato la libreria *scispacy* che contiene dei modelli *spacy* per il processing di testi biomedici, scientifici o clinici [1].

In particolare il modello scelto è stato il *en_ner_bc5cdr_md* un modello di *Named Entity Recognition* di *Spacy* addestrato sul corpus *BC5CDR*. È stato scelto tale modello in quanto le entità che riesce a riconoscere sono le malattie ed i composti chimici.

Una volta caricato il modello sopra menzionato, partendo dalla lista dei token inerenti il titolo e quella dei token inerenti l'abstract vengono create due stringhe in cui ogni singolo token sarà separato dal successivo tramite uno spazio. Infine le stringhe cosi ottenute vengono concatenate interponendo tra titolo ed abstract un carattere di newline. La stringa cosi formata sarà il documento sulla quale verrà applicata la *Named Entity Recognition*.

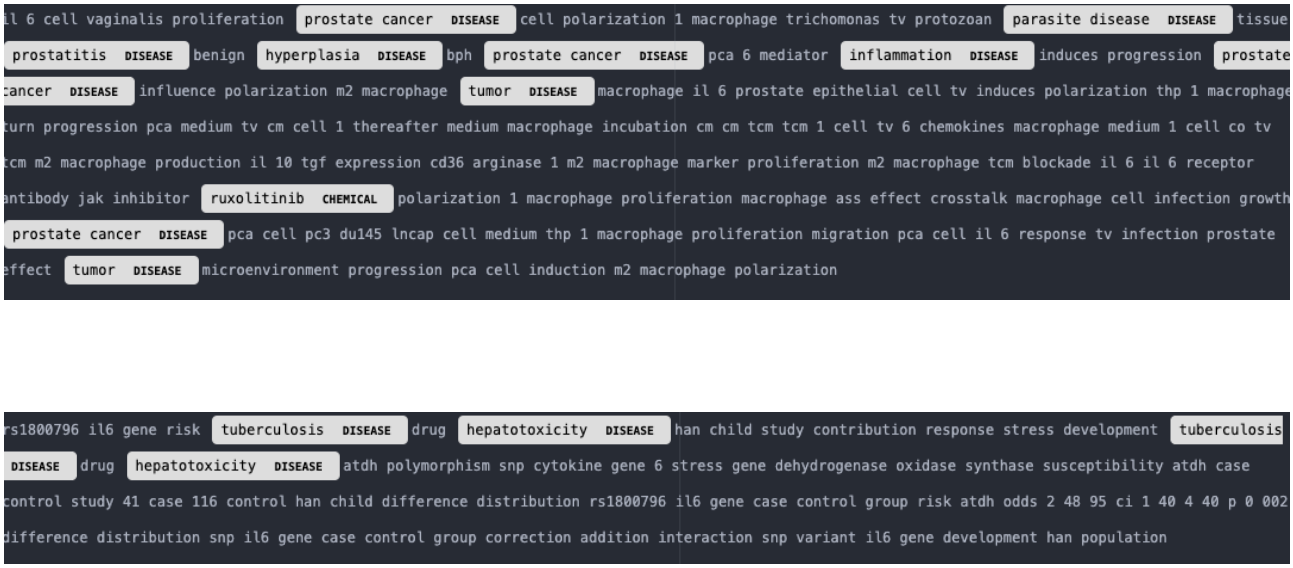


Figura 10: Esempio di Named Entity Recognition su di un articolo

[1] La libreria può essere reperita al seguente link: https://allenai.github.io/scispacy/

Dopo aver applicato la *Named Entity Recognitizion*, si vanno ad estrarre e ad inserire all'interno di una lista solo quelle parole che sono state identificate con l'entità *DISEASE*.

Figura 11: Esempio di lista di malattie ottenute dopo aver effettuato la Named Entity Recognition

Come si evince chiaramente dalla figura 11, la lista ottenuta ha bisogno di essere manipolata tramite delle opportune operazioni di filtraggio. Queste operazioni consistono nel:

- rimuovere i duplicati dalla lista;
- analizzare ogni singola stringa della lista ed eliminare eventuali parole che occorrono più di una volta all'interno della stessa stringa (ad esempio *breast cancer cancer* $\rightarrow$ *breast cancer*);
- eliminare dalla lista quelle parole che sono state identificate come malattie o patologie, ma che in realtà non lo sono. Questi termini possono essere termini biomedici, nomi di organi del corpo etc.

In sintesi - in questa fase - vengono applicati i seguenti step:

1. applicazione della *Named Entity Recognition* su ogni articolo presente all'interno del dataframe ed estrazione delle parole che sono state etichettate con l'entità *DISEASE*;
2. pulitura della lista con rimozione di duplicati, pulitura delle singole stringhe, rimozione di termini non riconducibili a malattie o patologie.

La lista delle malattie ottenute oltre ad essere stata normalmente stampata, è stata utilizzata per creare una *wordcloud* - mediante la libreria *wordcloud* - per rappresentare graficamente e visivamente i risultati.

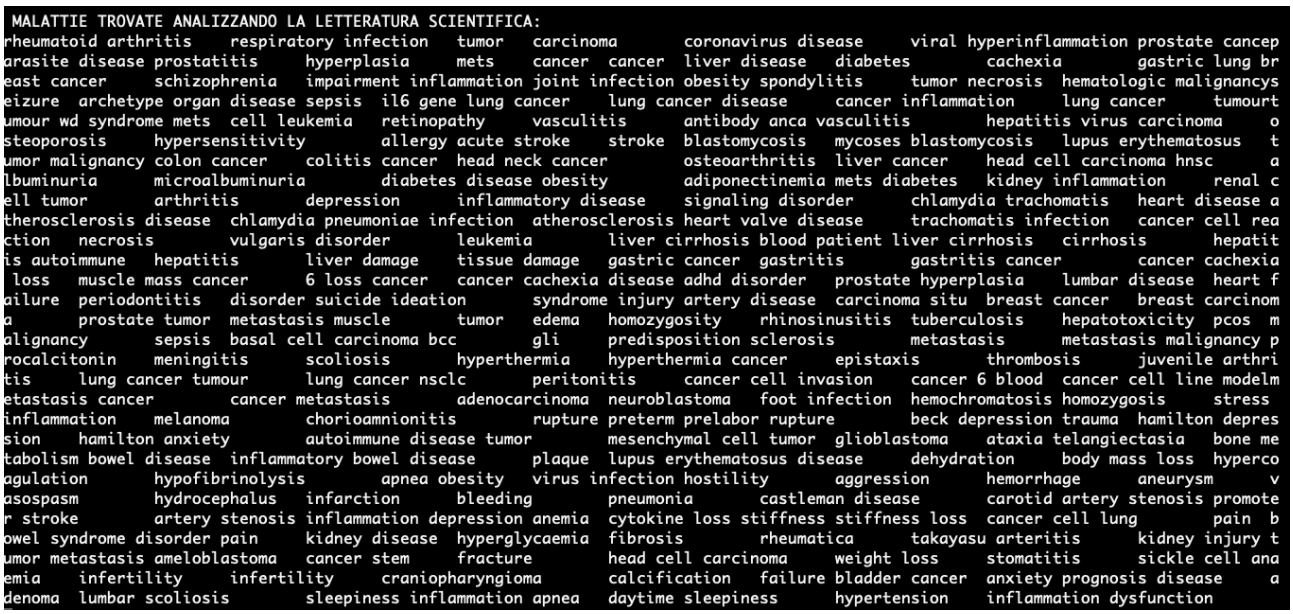


Figura 12: Esempio di lista delle malattie ottenute dopo la fase di pulitura dei dati

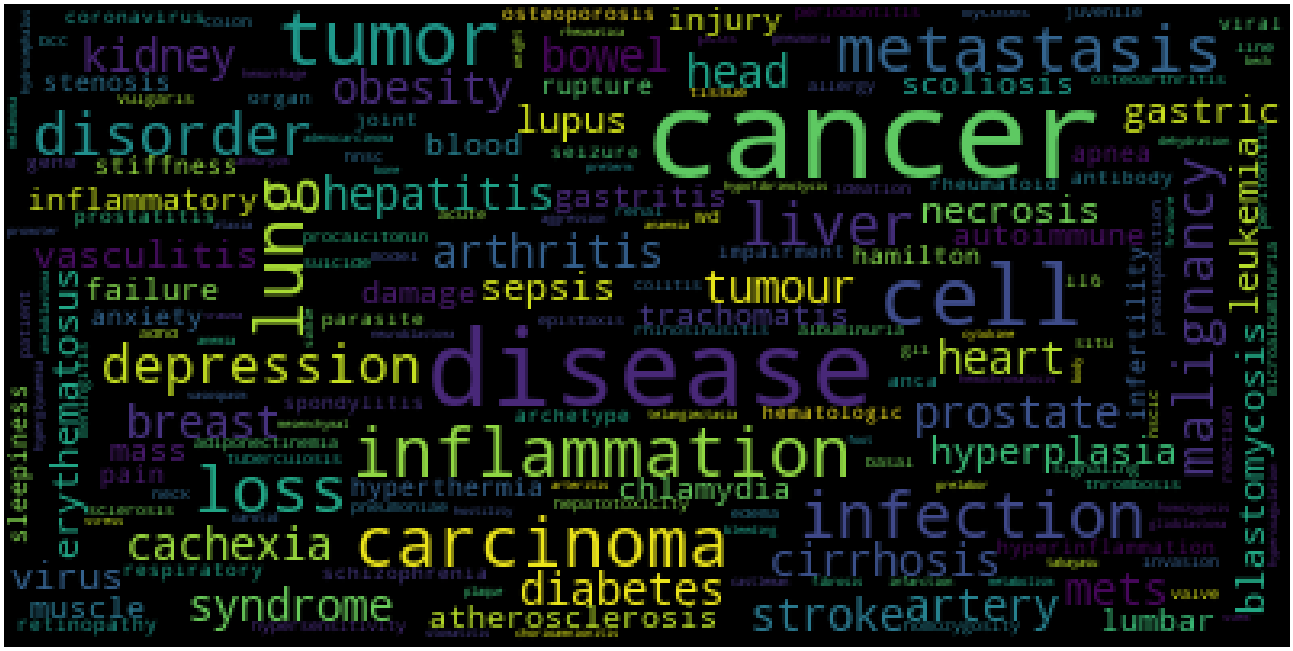


Figura 13: Esempio di wordcloud generata a partire dalla lista delle malattie

2.6 Valutazione dei risultati ottenuti