

A Comparative Analysis of Algorithms for Identifying Cancer Driver Pathways

Facoltà di Ingegneria dell'informazione, informatica e statistica
Corso di Laurea in Informatica



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Candidato: Alessio Bandiera

Relatore: Ivano Salvo

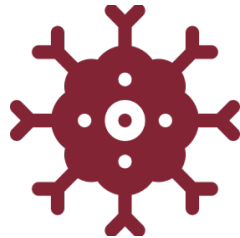
Anno Accademico: 2023/2024

Il cancro

Il cancro è un gruppo di malattie caratterizzate dalla crescita incontrollata delle cellule.

Il cancro

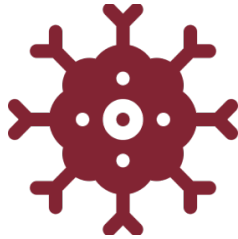
Il cancro è un gruppo di malattie caratterizzate dalla crescita incontrollata delle cellule.



Esistono oltre 100 tipi di cancro, e.g. carcinomi, sarcomi e leucemie.

Il cancro

Il cancro è un gruppo di malattie caratterizzate dalla crescita incontrollata delle cellule.



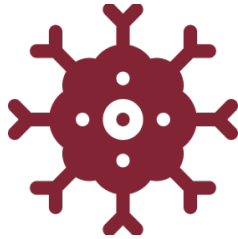
Esistono oltre 100 tipi di cancro, e.g. carcinomi, sarcomi e leucemie.



Ogni anno i decessi per il cancro sono nell'ordine dei milioni.

Il cancro

Il cancro è un gruppo di malattie caratterizzate dalla crescita incontrollata delle cellule.



Esistono oltre 100 tipi di cancro, e.g. carcinomi, sarcomi e leucemie.



Ogni anno i decessi per il cancro sono nell'ordine dei milioni.



È fondamentale trovare trattamenti efficaci contro questa malattia.

Cure attuali

Le cure ed i trattamenti per il cancro attualmente disponibili sono:



Chirurgia



Radioterapia



Chemioterapia



Terapie
ormonali

Cure attuali

Le cure ed i trattamenti per il cancro attualmente disponibili sono:



Chirurgia



Radioterapia



Chemioterapia

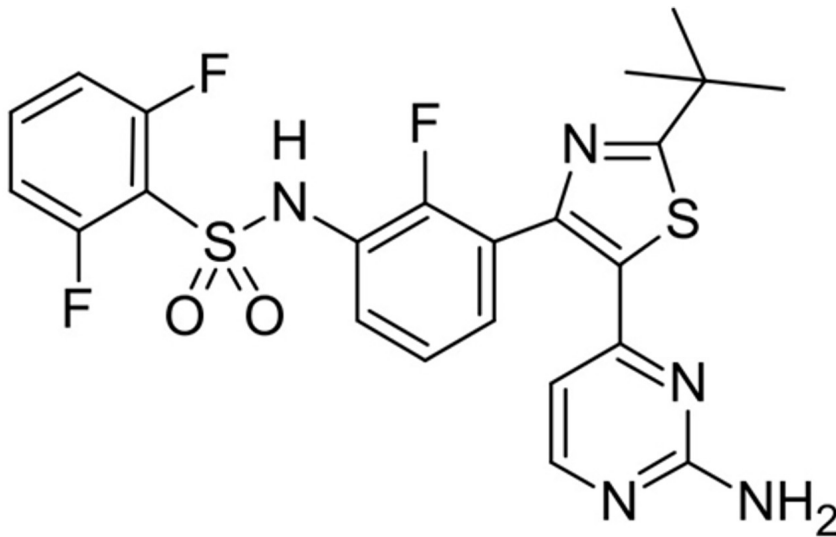


Terapie
ormonali

Problema. Tutti i trattamenti attuali sono limitati e possono portare a molteplici effetti collaterali.

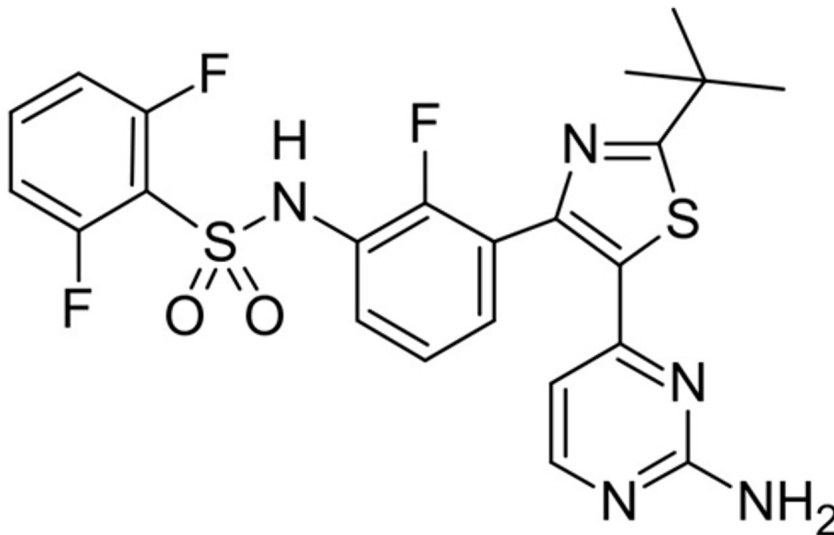
Terapia a bersaglio

La **terapia a bersaglio** è un trattamento per il cancro che si concentra sulle proteine responsabili della crescita del tumore.



Terapia a bersaglio

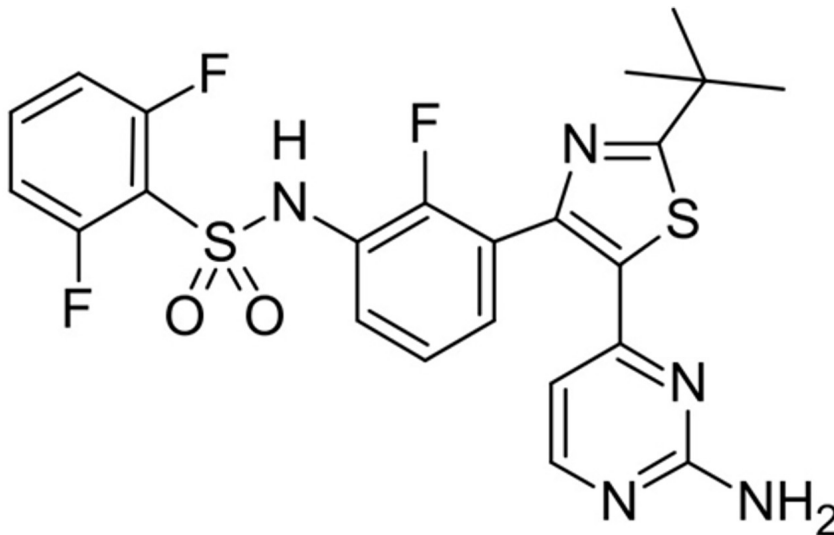
La **terapia a bersaglio** è un trattamento per il cancro che si concentra sulle proteine responsabili della crescita del tumore.



La terapia a bersaglio offre maggiore selettività e può aiutare a ridurre gli effetti collaterali.

Terapia a bersaglio

La **terapia a bersaglio** è un trattamento per il cancro che si concentra sulle proteine responsabili della crescita del tumore.



La terapia a bersaglio offre maggiore selettività e può aiutare a ridurre gli effetti collaterali.



Cosa bersagliare?

Il ruolo delle mutazioni nel cancro

Lo sviluppo del cancro è un **processo di mutazione** e selezione di cellule con capacità sempre maggiori di proliferare.

Il ruolo delle mutazioni nel cancro

Lo sviluppo del cancro è un **processo di mutazione** e selezione di cellule con capacità sempre maggiori di proliferare.



Le **mutazioni** ricoprono un ruolo fondamentale per lo sviluppo e la progressione del cancro.



Tipi di mutazioni

Una **mutazione** *passenger* è una mutazione che non conferisce vantaggio diretto al cancro.

Una **mutazione** *driver* è una mutazione che contribuisce direttamente alla crescita tumorale.

Tipi di mutazioni

Una **mutazione** *passenger* è una mutazione che non conferisce vantaggio diretto al cancro.

Una **mutazione** *driver* è una mutazione che contribuisce direttamente alla crescita tumorale.



Colpendo le mutazioni *driver* con terapie a bersaglio è possibile ridurre lo sviluppo del cancro.

Tipi di mutazioni

Una **mutazione** *passenger* è una mutazione che non conferisce vantaggio diretto al cancro.

Una **mutazione** *driver* è una mutazione che contribuisce direttamente alla crescita tumorale.



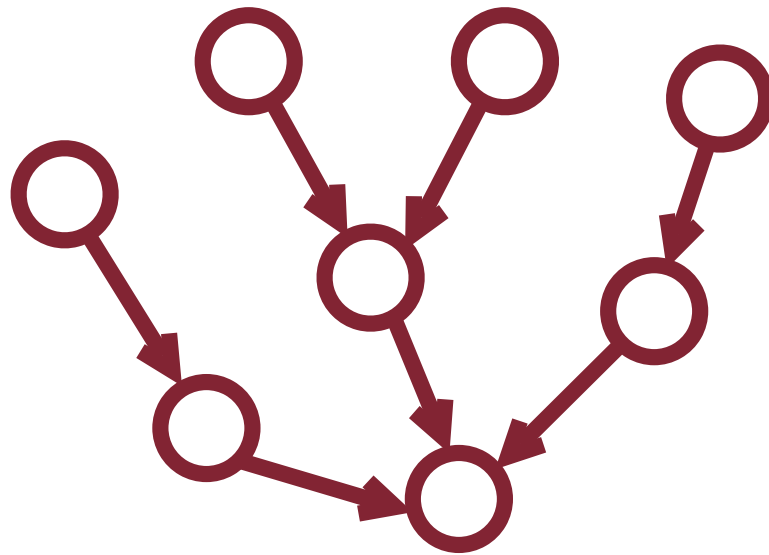
Colpendo le mutazioni *driver* con terapie a bersaglio è possibile ridurre lo sviluppo del cancro.



Classificare le mutazioni tra *driver* e *passenger* è essenziale.

Pathway cellulari

Un **pathway** cellulare è insieme di catene di processi biochimici che avvengono in una cellula.

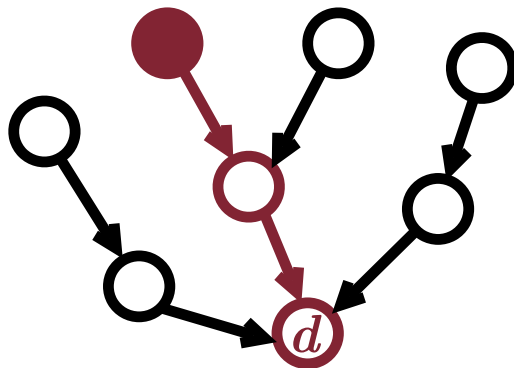


I pathway possono essere rappresentati da grafi diretti.

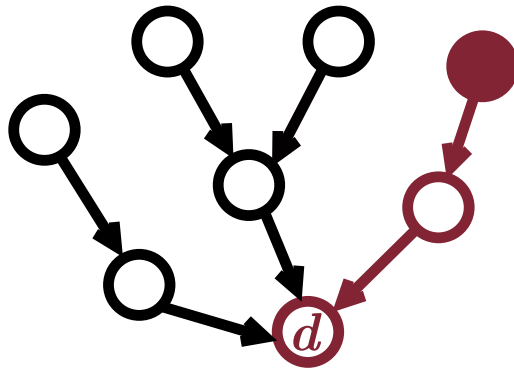
Siamo interessati ai geni che compongono i pathway.

Cercare i *pathway driver*

I pathway sono importanti poiché nel loro contesto è possibile classificare le mutazioni del cancro.



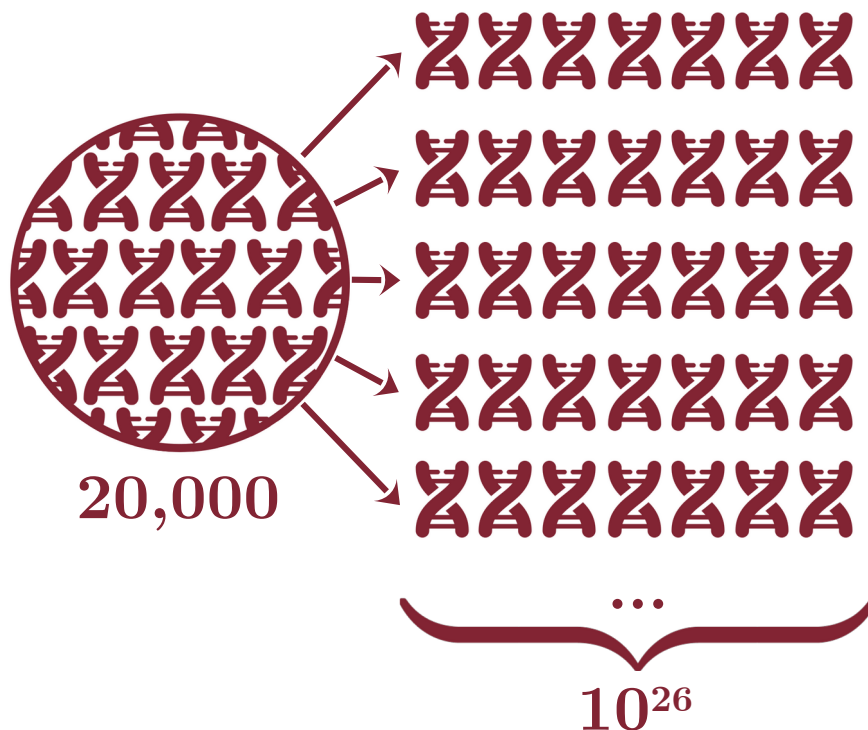
Più mutazioni *driver* in geni diversi possono portare a simili effetti *downstream*.



Mutazioni diverse possono influenzare lo stesso pathway in vari campioni.

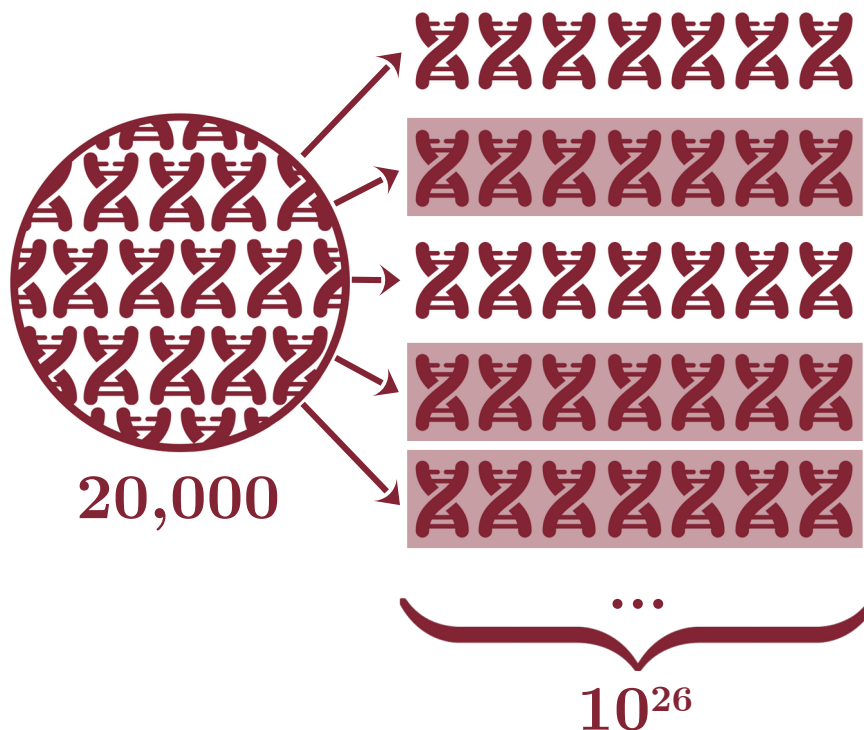
Problemi nel cercare i pathway

Problema. Cercare pathway *driver* è complesso, per via dell'enorme numero di pathway possibili da verificare.



Problemi nel cercare i pathway

Problema. Cercare pathway *driver* è complesso, per via dell'enorme numero di pathway possibili da verificare.



Non è possibile controllare ogni pathway.

Fortunatamente, statisticamente si sono osservate proprietà che permettono di ridurre il numero di pathway da controllare.

Formalizzazione dei *pathway driver*

Copertura: i geni *driver* di *pathway driver* sono mutati nella maggior parte dei pazienti.

Mutua esclusività: i geni *driver* all'interno dello stesso *pathway* sono approssimativamente mutuamente esclusivi.



Un ***pathway driver*** è costituito da geni mutati in numerosi pazienti, e le cui mutazioni sono approssimativamente mutuamente esclusive all'interno del *pathway*.

Matrice di mutazione

Definizione. Una matrice di mutazione è una matrice binaria che descrive le mutazioni dei pazienti.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

Copertura di un gene

Definizione. La copertura di un gene g è l'insieme dei pazienti che hanno g mutato.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$\Gamma(g) := \{i \mid a_{i,j} = 1\}$$

Copertura di un insieme di geni

Definizione. La copertura di un insieme di geni M è l'unione delle coperture dei geni di M .

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$\Gamma(M) := \bigcup_{g \in M} \Gamma(g)$$

Mutua esclusività

Definizione. M è mutuamente esclusivo se non ci sono pazienti con più di una mutazione di geni di M .

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$\forall g, g' \in M \quad \Gamma(g) \cap \Gamma(g') = \emptyset$$

Sovrapposizione di un insieme di geni

Definizione. $\omega(M)$ rappresenta il numero di pazienti con più di un gene di M mutato.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$\omega(M) := \sum_{g \in M} |\Gamma(g)| - |\Gamma(M)|$$

Sovrapposizione di un insieme di geni

Definizione. $\omega(M)$ rappresenta il numero di pazienti con più di un gene di M mutato.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$\omega(M) := \sum_{g \in M} |\Gamma(g)| - |\Gamma(M)|$$

Sovrapposizione di un insieme di geni

Definizione. $\omega(M)$ rappresenta il numero di pazienti con più di un gene di M mutato.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$\omega(M) := \sum_{g \in M} |\Gamma(g)| - |\Gamma(M)|$$

Sovrapposizione di un insieme di geni

Definizione. $\omega(M)$ rappresenta il numero di pazienti con più di un gene di M mutato.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$\omega(M) := \sum_{g \in M} |\Gamma(g)| - |\Gamma(M)|$$

Peso di un gruppo di geni

Definizione. Il peso di un gruppo di geni è la differenza tra la sua copertura e la sua sovrapposizione.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$W(M) := |\Gamma(M)| - \omega(M)$$

Peso di un gruppo di geni

Definizione. Il peso di un gruppo di geni è la differenza tra la sua copertura e la sua sovrapposizione.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$W(M) := |\Gamma(M)| - \omega(M)$$

Peso di un gruppo di geni

Definizione. Il peso di un gruppo di geni è la differenza tra la sua copertura e la sua sovrapposizione.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$W(M) := |\Gamma(M)| - \omega(M)$$

Peso di un gruppo di geni

Definizione. Il peso di un gruppo di geni è la differenza tra la sua copertura e la sua sovrapposizione.

	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

$$W(M) := |\Gamma(M)| - \omega(M)$$

Maximum Weight Submatrix Problem (MWSP)

Definizione. (MWSP) Data una matrice di mutazione A di dimensioni $m \times n$, ed un intero $k > 0$, si trovi una sottomatrice $m \times k$ di A tale da massimizzare $W(M)$.

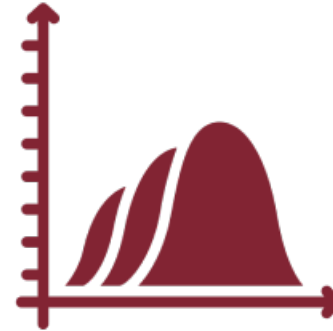
	g_1	g_2	g_3	g_4	g_5
p_1	0	1	0	0	1
p_2	1	0	1	0	0
p_3	0	1	1	0	0
p_4	0	0	0	1	1

Teorema. (MWSP) L'MWSP è NP-completo.

Approcci alla ricerca dei pathway



ILP



Statistica



Algoritmo
genetico



Clustering



Un ILP per l'MWSP

$$\text{maximize } \sum_{i=1}^m \left(2 \cdot C_i(M) - \sum_{j=1}^n I_M(j) \cdot a_{i,j} \right),$$

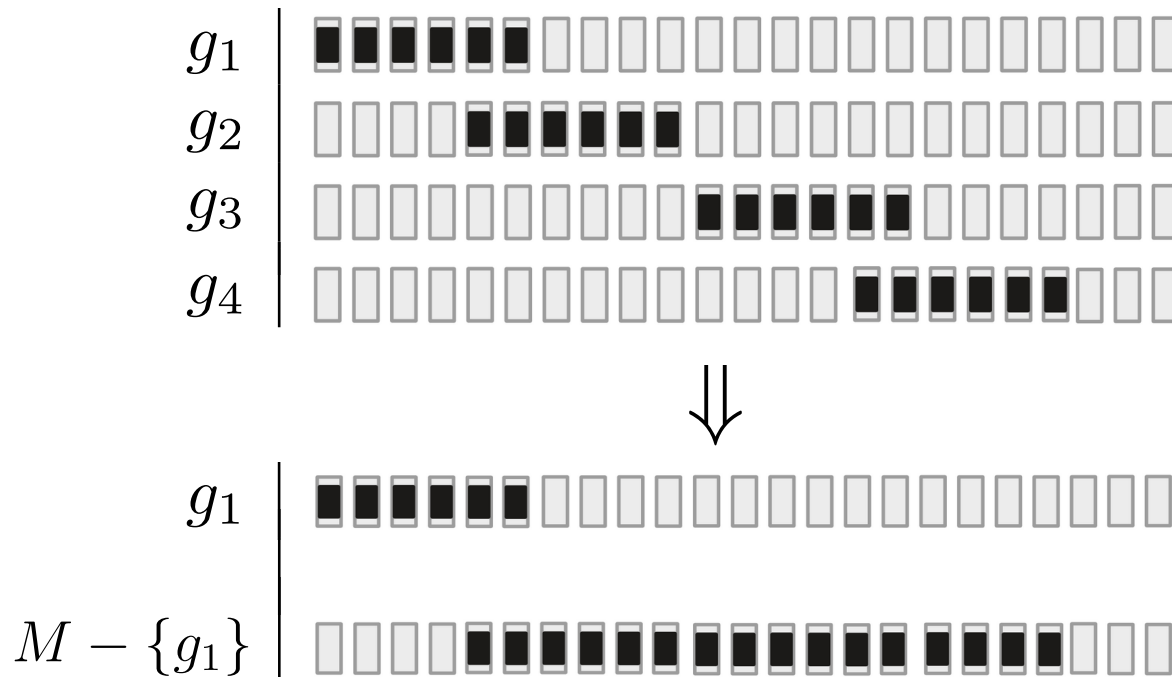
$$\text{subject to } \sum_{j=1}^n I_M(j) = k,$$

$$\sum_{j=1}^n I_M(j) \cdot a_{i,j} \geq C_i(M), \quad 1 \leq i \leq m.$$



Approccio probabilistico

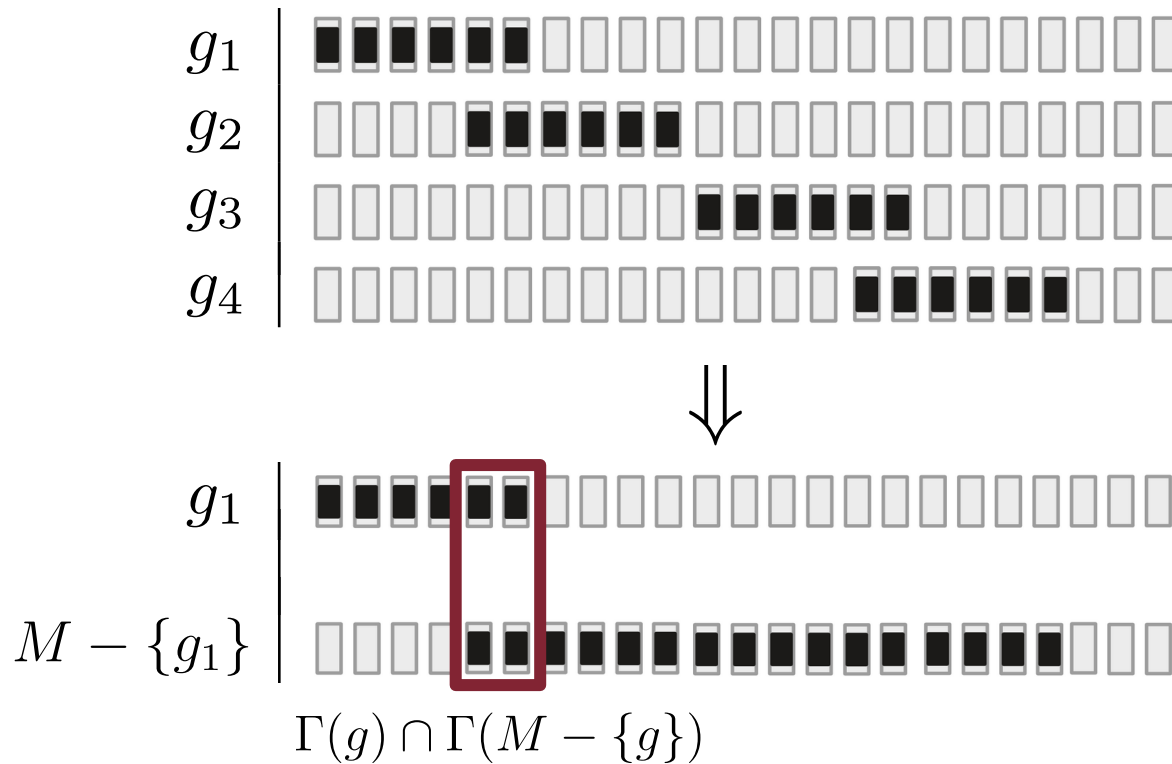
Ipotesi nulla: Dato un gruppo di geni M , un gene g di M è alterato indipendentemente dall'unione delle alterazioni dei geni in $M - \{g\}$.

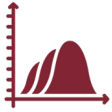




Approccio probabilistico

Ipotesi nulla: Dato un gruppo di geni M , un gene g di M è alterato indipendentemente dall'unione delle alterazioni dei geni in $M - \{g\}$.





Approccio probabilistico

Ipotesi nulla: Dato un gruppo di geni M , un gene g di M è alterato indipendentemente dall'unione delle alterazioni dei geni in $M - \{g\}$.

$$X \sim H(m, \Gamma(g), \Gamma(M - \{g\}))$$

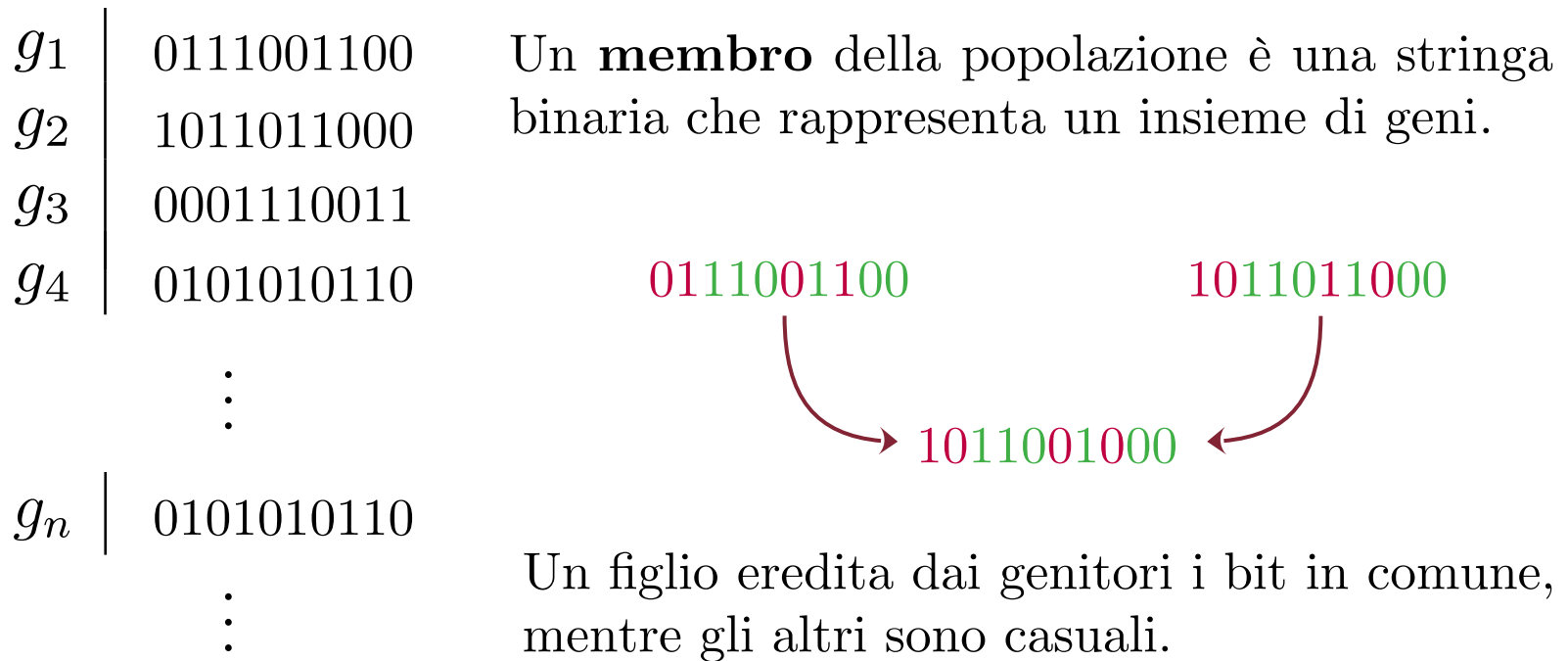


$$s_M := \max_{g \in M} P(X = \Gamma(g) \cap \Gamma(M - \{g\}))$$



Approccio genetico

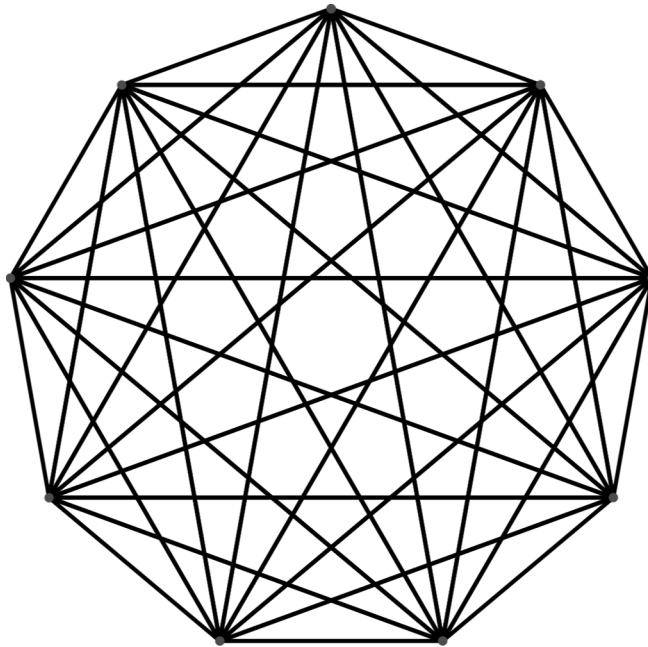
L'algoritmo genetico utilizza la stessa funzione di *fitness* $W(M)$.





Approccio di clustering

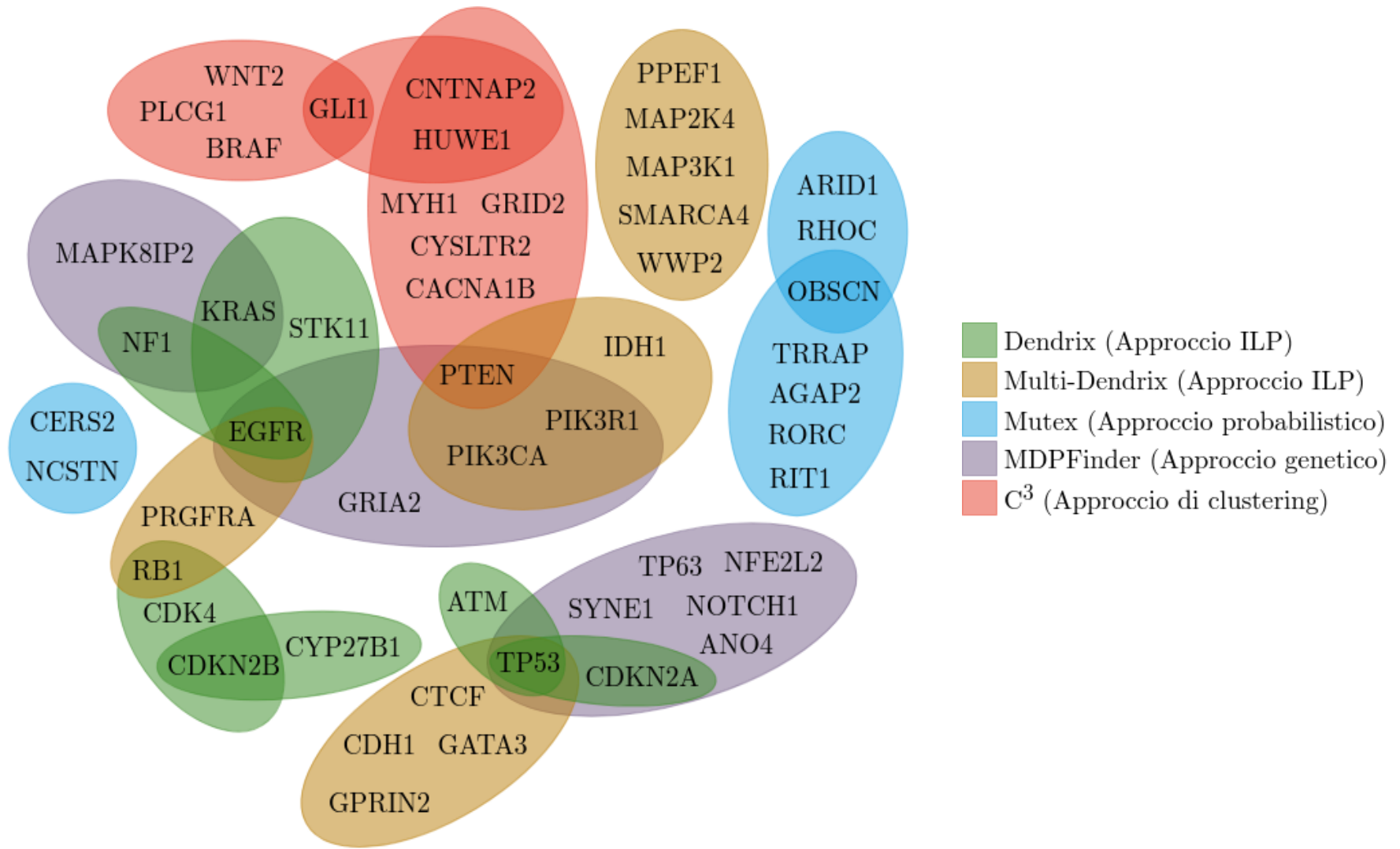
Un **grafo di geni** è un grafo completamente connesso in cui ogni arco ha assegnati due pesi.



Il **peso negativo** di un arco (u,v) è il costo di posizionare u e v nello stesso cluster.

Il **peso positivo** di un arco (u,v) è il costo di posizionare u e v in cluster diversi.

Risultati



Lavori futuri

L'identificazione dei pathway *driver* offre prospettive promettenti per migliorare l'efficacia delle terapie a bersaglio.

Lavori futuri

L'identificazione dei pathway *driver* offre prospettive promettenti per migliorare l'efficacia delle terapie a bersaglio.



Lavori futuri potrebbero integrare tecnologie emergenti, come il *single-cell sequencing*.

Lavori futuri

L'identificazione dei pathway *driver* offre prospettive promettenti per migliorare l'efficacia delle terapie a bersaglio.



Lavori futuri potrebbero integrare tecnologie emergenti, come il *single-cell sequencing*.



Servono algoritmi che considerino l'*eterogeneità tumorale* ed i meccanismi di resistenza adattativa alle terapie a bersaglio.

Grazie per l'attenzione

