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

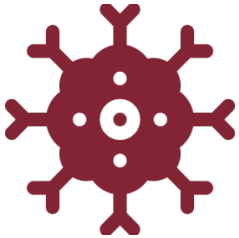
Anno Accademico: 2023/2024

Il cancro

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

Il cancro

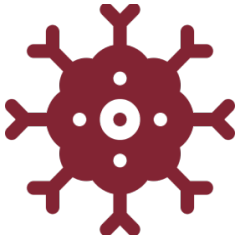
Il cancro è un gruppo di malattie caratterizzate dalla crescita incontrollata delle cellule.



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.

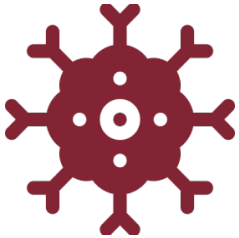


Esistono oltre 100 tipi di cancro, e.g. carcinomi, sarcomi e leucemie.

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 importante 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

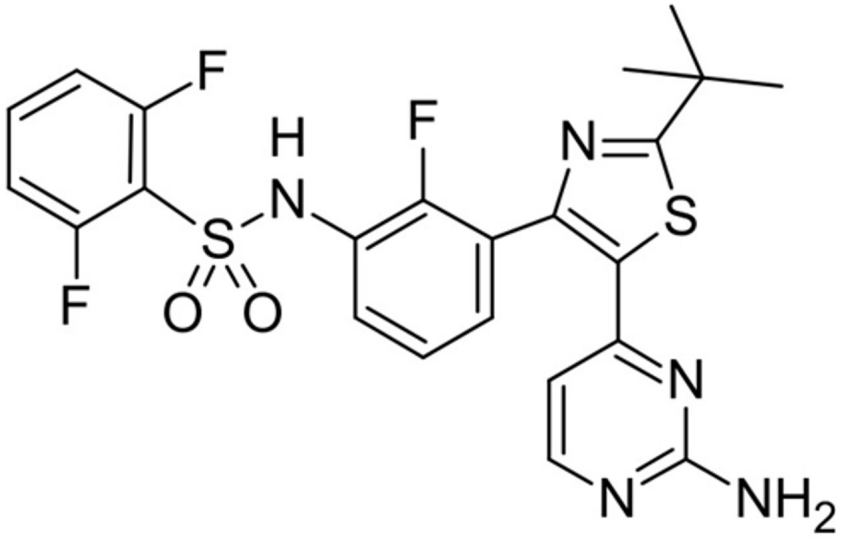
Chemioterapia

Terapie ormonali

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

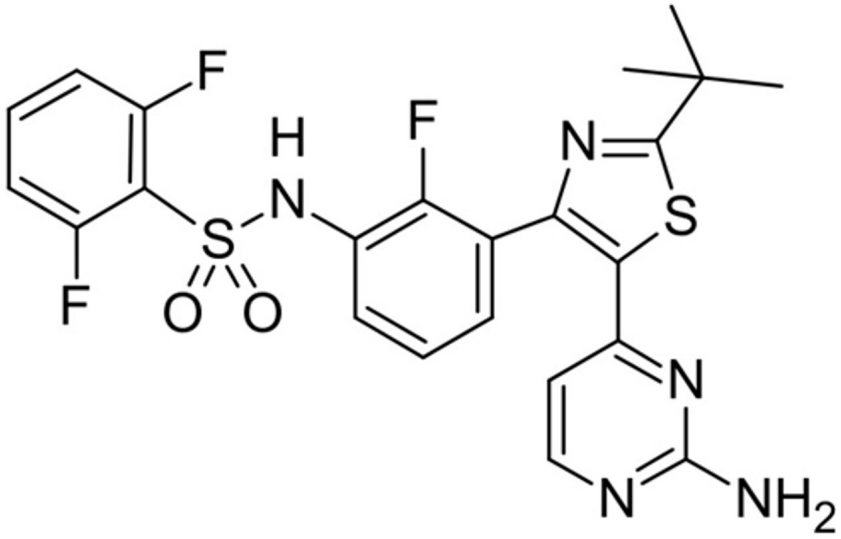
Terapia a bersaglio

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.

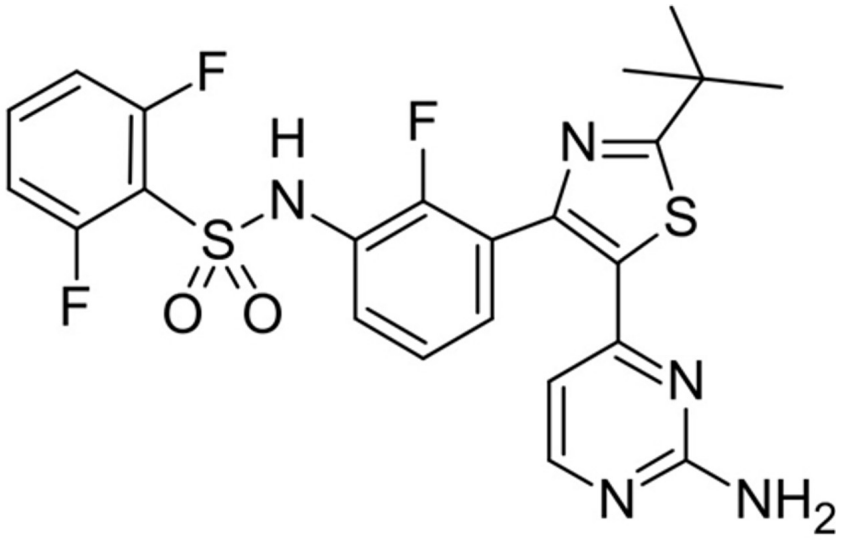


⇓

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

Definizione. (Mutazione *passenger*) Una mutazione *passenger* è una mutazione che non conferisce vantaggio diretto al cancro.

Tipi di mutazioni

Definizione. (Mutazione *passenger*) Una mutazione *passenger* è una mutazione che non conferisce vantaggio diretto al cancro.

Definizione. (Mutazione *driver*) Una mutazione *driver* è una mutazione che contribuisce direttamente alla crescita tumorale.

Tipi di mutazioni

Definizione. (Mutazione *passenger*) Una mutazione *passenger* è una mutazione che non conferisce vantaggio diretto al cancro.

Definizione. (Mutazione *driver*) 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

Definizione. (Mutazione *passenger*) Una mutazione *passenger* è una mutazione che non conferisce vantaggio diretto al cancro.

Definizione. (Mutazione *driver*) Una mutazione *driver* è una mutazione che contribuisce direttamente alla crescita tumorale.

⇓

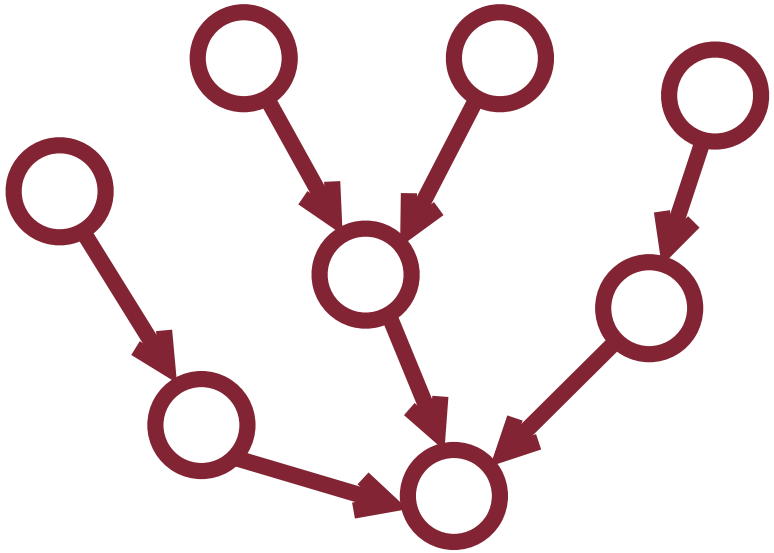
Colpendo le mutazioni *driver* con terapie a bersaglio è possibile ridurre lo sviluppo del cancro.

⇓

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

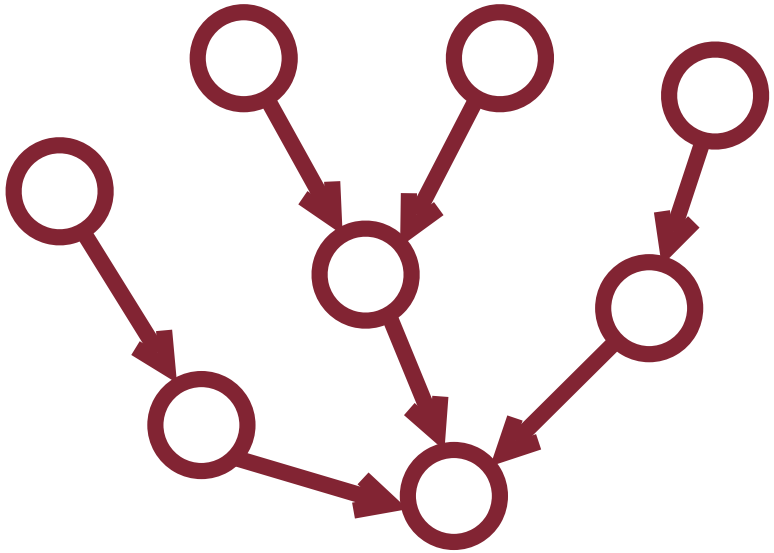
Pathway cellulari

Definizione. (Pathway) Un pathway cellulare è insieme di catene di processi biochimici che avvengono in una cellula.



Pathway cellulari

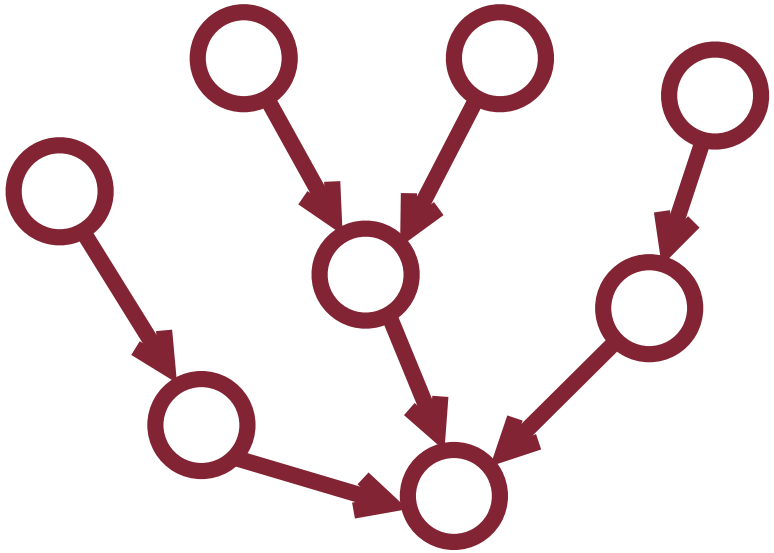
Definizione. (Pathway) Un pathway cellulare è insieme di catene di processi biochimici che avvengono in una cellula.



I pathway possono essere rappresentati da grafi diretti.

Pathway cellulari

Definizione. (Pathway) Un pathway cellulare è insieme di catene di processi biochimici che avvengono in una cellula.

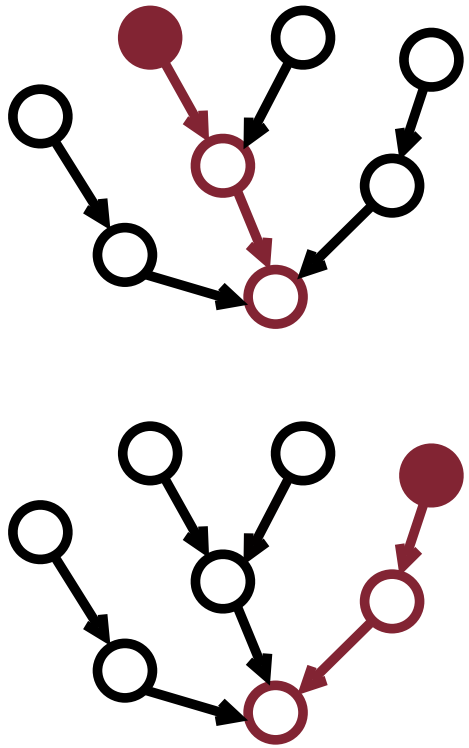


I pathway possono essere rappresentati da grafi diretti.

Siamo interessati ai geni che compongono i pathway.

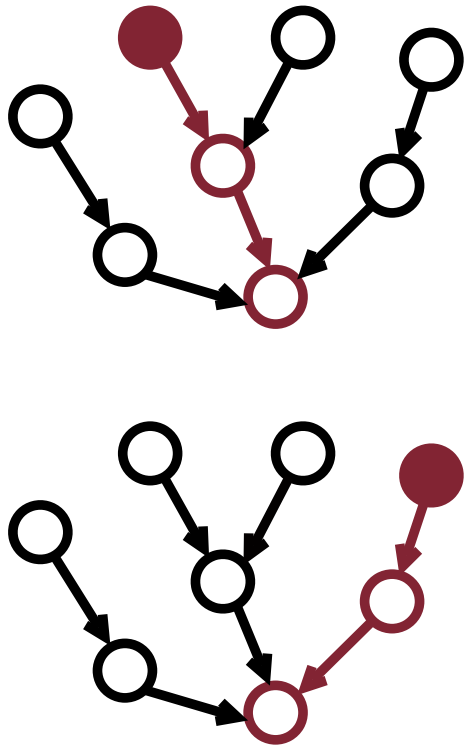
Cercare i pathway *driver*

I pathway sono importanti poiché nel loro contesto è possibile valutare la ricorrenza delle singole mutazioni.



Cercare i pathway *driver*

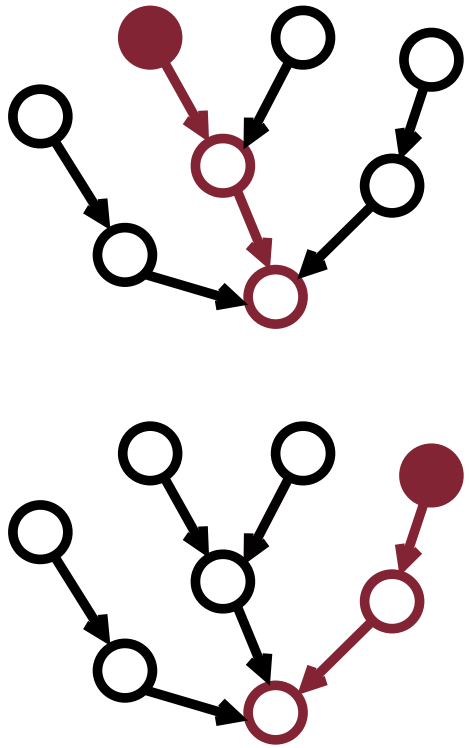
I pathway sono importanti poiché nel loro contesto è possibile valutare la ricorrenza delle singole mutazioni.



Più mutazioni *driver* in geni diversi possono portare a simili effetti *downstream*, dunque il vantaggio selettivo è distribuito tra le frequenze delle varie alterazioni.

Cercare i pathway *driver*

I pathway sono importanti poiché nel loro contesto è possibile valutare la ricorrenza delle singole mutazioni.



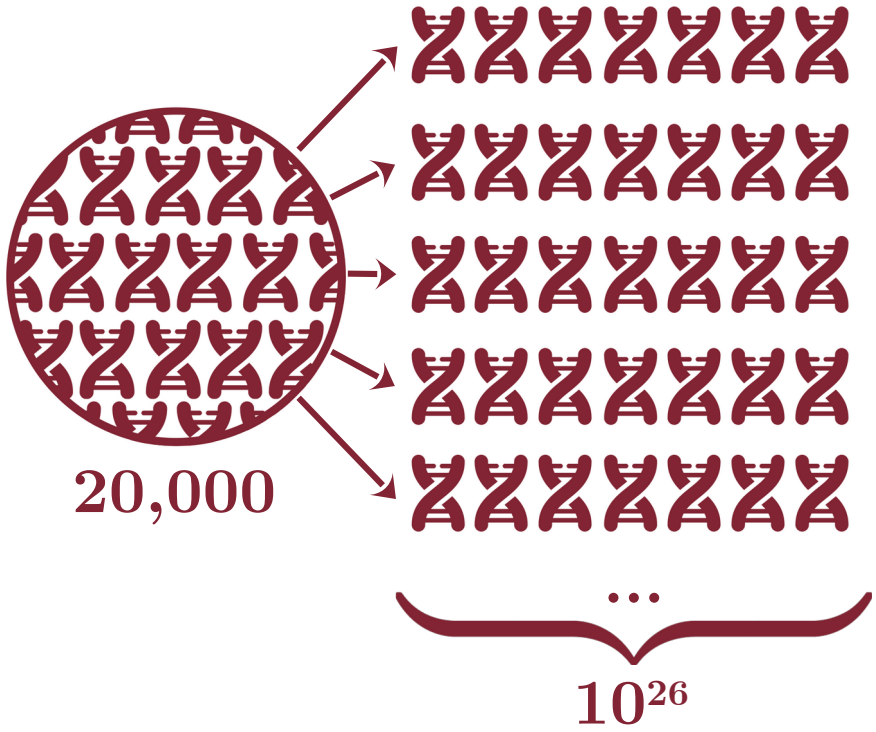
Più mutazioni *driver* in geni diversi possono portare a simili effetti *downstream*, dunque il vantaggio selettivo è distribuito tra le frequenze delle varie alterazioni.

⇓

Mutazioni diverse possono influenzare lo stesso pathway in vari campioni.

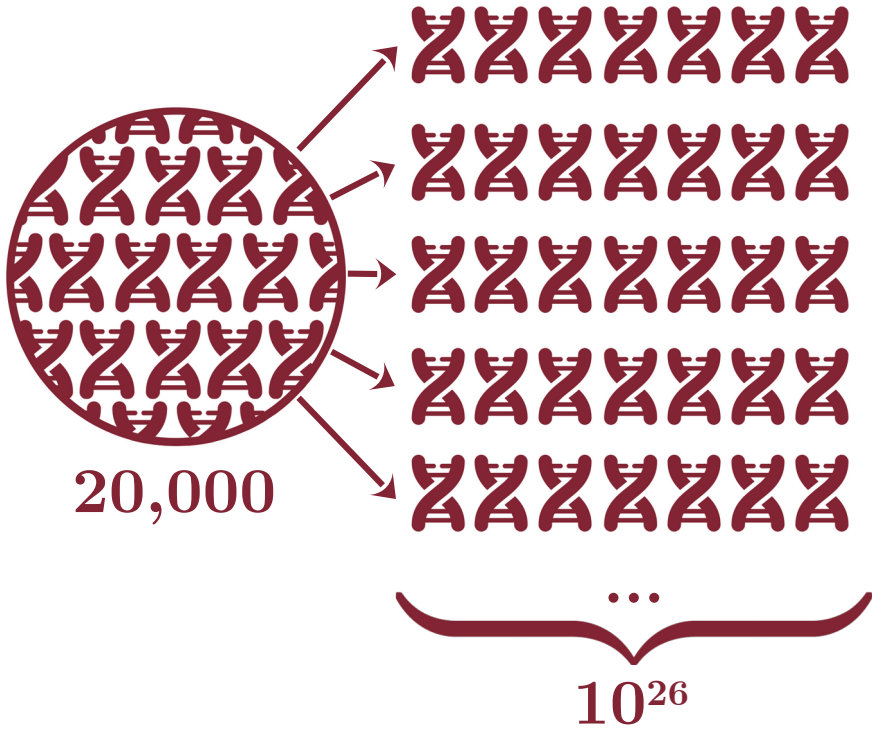
Problemi nel cercare i pathway

Problema. Cercare pathway *driver* è complesso, per via dell'enorme numero di pathway possibili da verificare, e.g. ci sono più di 10^{26} insiemi possibili di 7 geni.



Problemi nel cercare i pathway

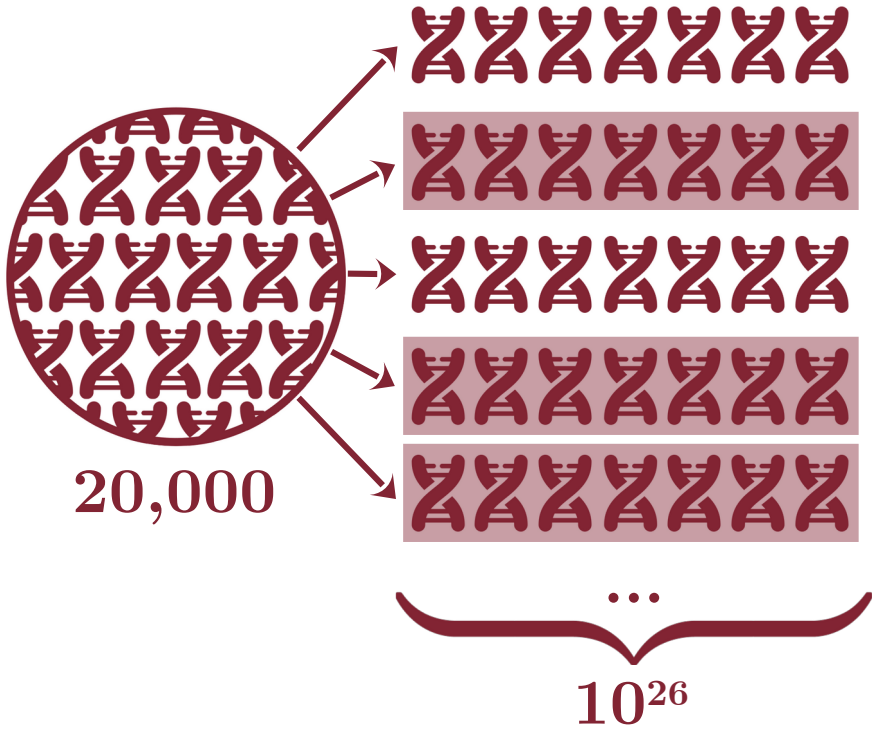
Problema. Cercare pathway *driver* è complesso, per via dell'enorme numero di pathway possibili da verificare, e.g. ci sono più di 10^{26} insiemi possibili di 7 geni.



Non è possibile controllare ogni pathway.

Problemi nel cercare i pathway

Problema. Cercare pathway *driver* è complesso, per via dell'enorme numero di pathway possibili da verificare, e.g. ci sono più di 10^{26} insiemi possibili di 7 geni.



Non è possibile controllare ogni pathway.

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

Pathway *driver*

Assunzione. (Copertura) I geni *driver* di pathway *driver* sono mutati nella maggior parte dei pazienti.

Assunzione. (Mutua esclusività) I geni *driver* all'interno dello stesso pathway sono approssimativamente mutuamente esclusivi.

Pathway *driver*

Assunzione. (Copertura) I geni *driver* di pathway *driver* sono mutati nella maggior parte dei pazienti.

Assunzione. (Mutua esclusività) I geni *driver* all'interno dello stesso pathway sono approssimativamente mutuamente esclusivi.

$$\Downarrow$$

Definizione. (Pathway *driver*) Un pathway *driver* è un pathway costituito da geni mutati in numerosi pazienti, e le cui mutazioni sono approssimativamente mutualmente eslcusive all'interno del pathway.

Matrice di Mutazione

Definizione. (Matrice di mutazione) 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

$$a_{i,j} = 1 \iff i \text{ ha il gene } j \text{ mutato}$$

Copertura di un gene

Definizione. (Copertura di un gene) 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 gene

Definizione. (Copertura di un gene) 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. (Copertura di un insieme di geni) 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

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

Copertura di un insieme di geni

Definizione. (Copertura di un insieme di geni) 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. (Mutua esclusività) 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

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

Sovrapposizione di un insieme di geni

Definizione. (Sovrapposizione) $\omega(M)$ 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. (Sovrapposizione) $\omega(M)$ 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. (Sovrapposizione) $\omega(M)$ 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. (Sovrapposizione) $\omega(M)$ 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. (Peso) 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. (Peso) 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. (Peso) 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. (Peso) 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.

Multiple Maximum Weight Submatrix Problem (MMWSP)

Definizione. (MMWSP) Data una matrice di mutazione A di dimensioni $m \times n$, ed un intero $t > 0$, si trovi la collezione $M = \{M_1, ..., M_t\}$ di sottomatrici colonna di A che massimizzi

$$W'(M) := \sum_{\rho=1}^{t} W(M_\rho)$$

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

Approcci statistici

Problema. La metrica $W(M)$ assume che i pathway *driver* abbiano i geni esattamente mutuamente esclusivi, ma la mutua esclusività esatta nei dati reali si verifica raramente

Approcci statistici

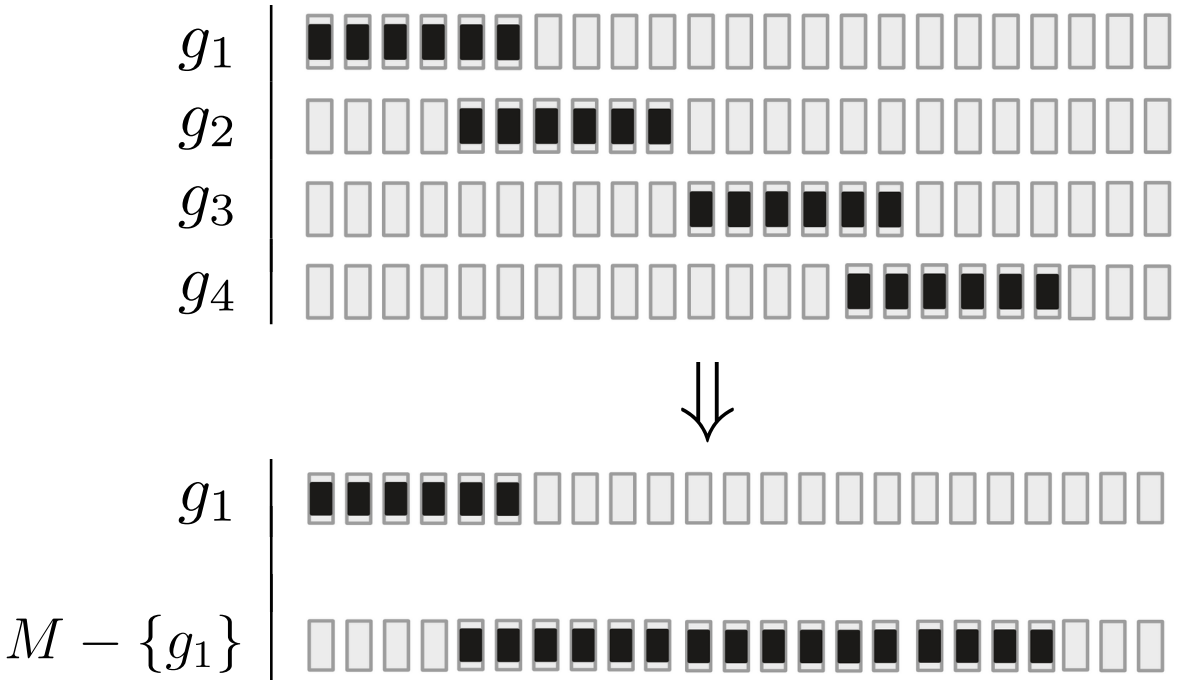
Problema. La metrica $W(M)$ assume che i pathway *driver* abbiano i geni esattamente mutuamente esclusivi, ma la mutua esclusività esatta nei dati reali si verifica raramente.

$$\Downarrow$$

Nonostante $W(M)$ permetta di formulare facilmente problemi di ottimizzazione per trovare pathway *driver*, approcci statistici tendono a performare meglio su dati reali.

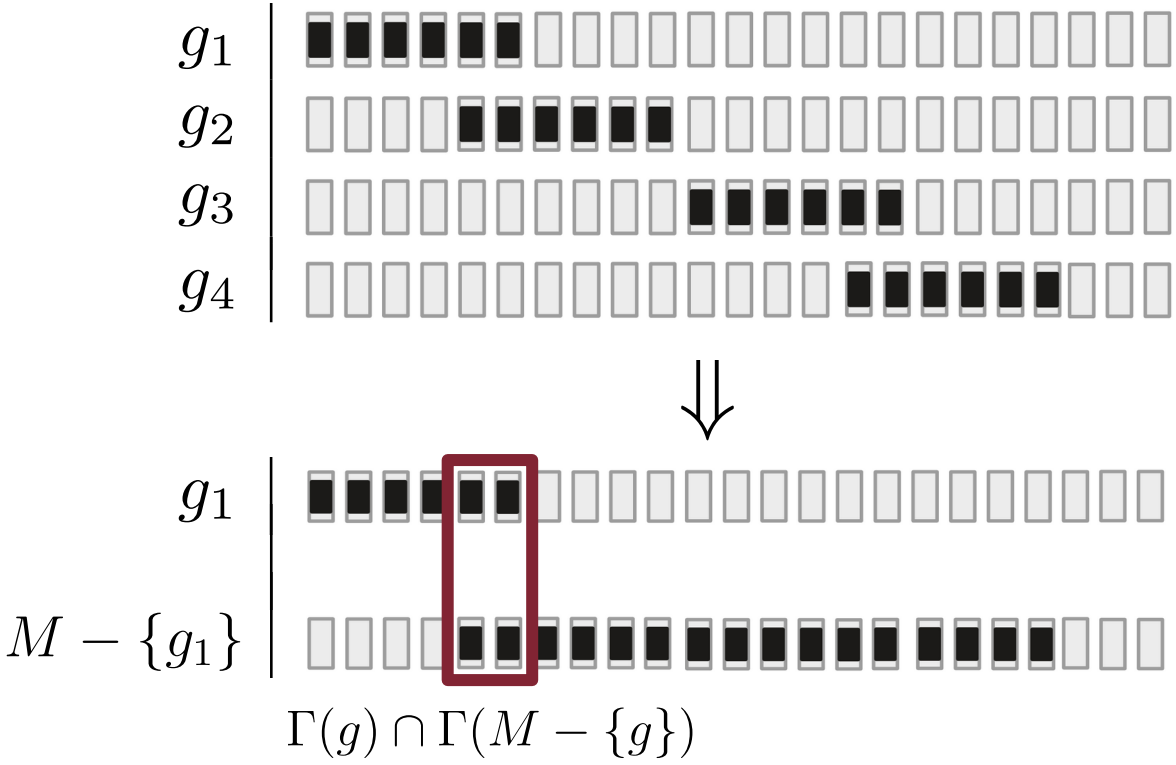
Ipotesi nulla

Definizione. (H_0) Dato un gruppo di geni M, un gene g di M è alterato indipendentemente dall'unione delle alterazioni dei geni in $M - \{g\}$.



Ipotesi nulla

Definizione. (H_0) Dato un gruppo di geni M, un gene g di M è alterato indipendentemente dall'unione delle alterazioni dei geni in $M - \{g\}$.



Punteggio di un insieme di geni

Definizione. (Variabile aleatoria X) X è la variabile aleatoria che rappresenta il numero di pazienti aventi sia g che un qualsiasi altro gene in $M - \{g\}$ mutato.

Punteggio di un insieme di geni

Definizione. (Variabile aleatoria X) X è la variabile aleatoria che rappresenta il numero di pazienti aventi sia g che un qualsiasi altro gene in $M - \{g\}$ mutato.

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

Punteggio di un insieme di geni

Definizione. (Variabile aleatoria X) X è la variabile aleatoria che rappresenta il numero di pazienti aventi sia g che un qualsiasi altro gene in $M - \{g\}$ mutato.

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

$$\Downarrow$$

$$p_g := P(X = \Gamma(g) \cap \Gamma(M - \{g\}))$$

Punteggio di un insieme di geni

Definizione. (Variabile aleatoria X) X è la variabile aleatoria che rappresenta il numero di pazienti aventi sia g che un qualsiasi altro gene in $M - \{g\}$ mutato.

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

$$\Downarrow$$

$$p_g := P(X = \Gamma(g) \cap \Gamma(M - \{g\}))$$

$$\Downarrow$$

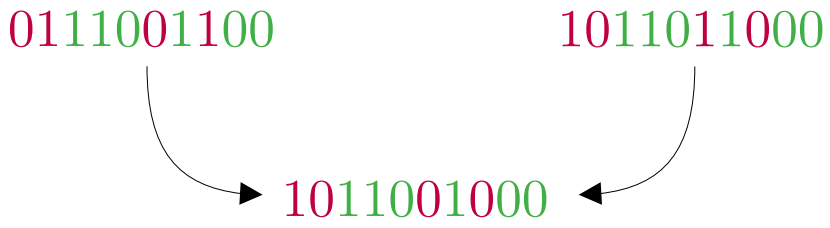
$$s_M := \max_{g \in M} p_g$$

Algoritmo genetico

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

g_1	0111001100
g_2	1011011000
g_3	0001110011
g_4	0101010110
⋮	
g_n	0101010110
⋮	

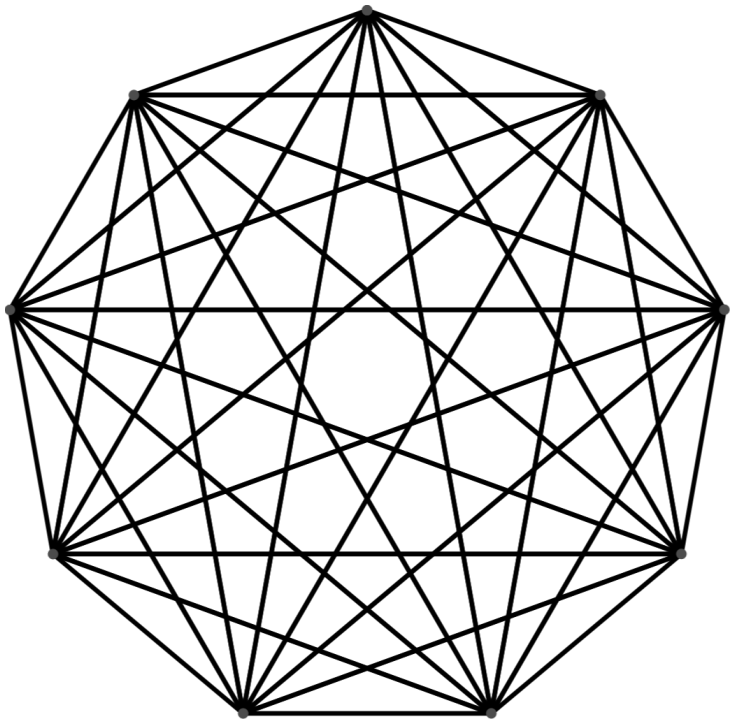
Definizione. (Membro) Un membro della popolazione è una stringa binaria che rappresenta un insieme di geni M.



Definizione. (Crossover) Un figlio eredita dai genitori i bit in comune, mentre gli altri sono casuali.

Algoritmo di clustering

Definizione. (Grafo di geni) Un grafo di geni è un grafo completamente connesso in cui ogni arco ha assegnati due pesi.



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

$$w^-_{uv} := w^-_{uv}(\mathrm{e})$$

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

$$w^+_{uv} := w_1 w^+_{uv}(\mathrm{c}) + w_2 w^+_{uv}(\mathrm{n}) + w_3 w^+_{uv}(\mathrm{x})$$

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