



LICEO
GINNASIO
LEGNANI
SABONNO

GENI e GIOCHI

Caronni Nicoletta

Ceriani Valentina

Fusetti Bianca

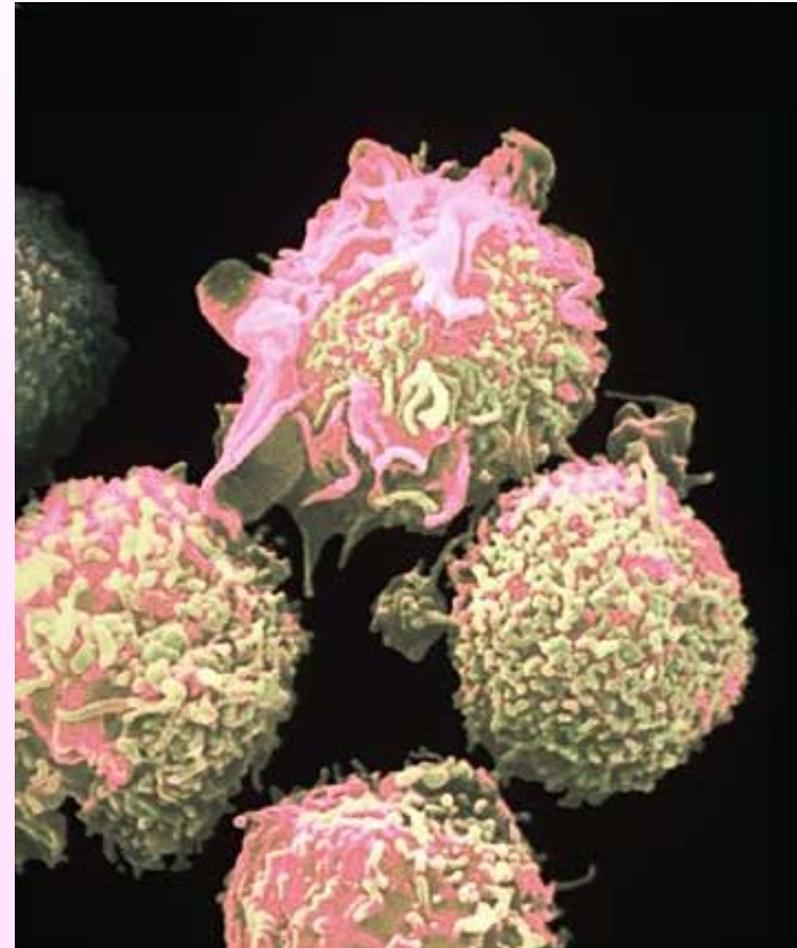
Garbelli Cristina

Monza Daniela

Villa Sara

LEUCEMIA

- colpisce le **cellule del midollo osseo** progenitrici dei globuli bianchi
- caratterizzata da **gravi alterazioni** dei meccanismi che regolano i processi di sintesi e di maturazione cellulare



CLASSIFICAZIONE

In base alle cellule interessate si distinguono in:

- **Linfoidi**: coinvolgono i linfociti
- **Mieloidi**: coinvolgono i granulociti o mielociti.

Dal punto di vista clinico si possono distinguere:

- forme **acute**, caratterizzate da un decorso rapido
- forme **croniche**, caratterizzate da un'evoluzione lenta

CAUSE

FUMO DI SIGARETTA



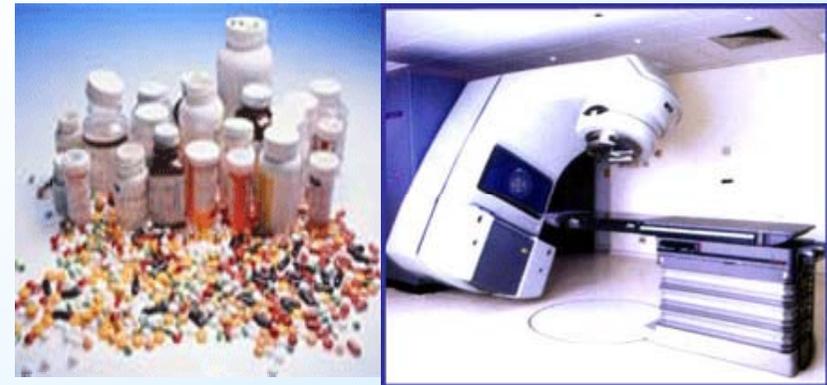
RADIAZIONI IONIZZANTI



BENZENE



FARMACI e RADIOTERAPIA



STATISTICHE

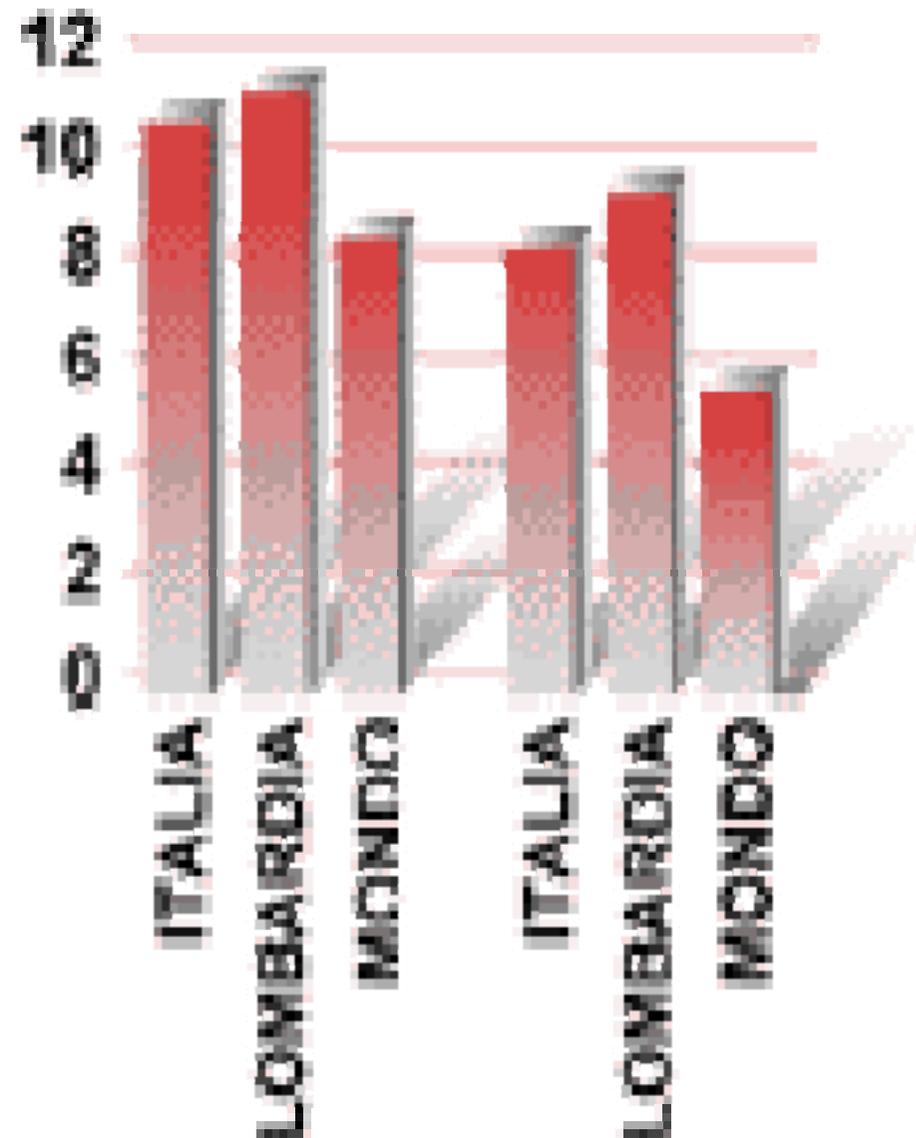
- **Progresso** costante delle **guarigioni** da leucemie negli ultimi anni.



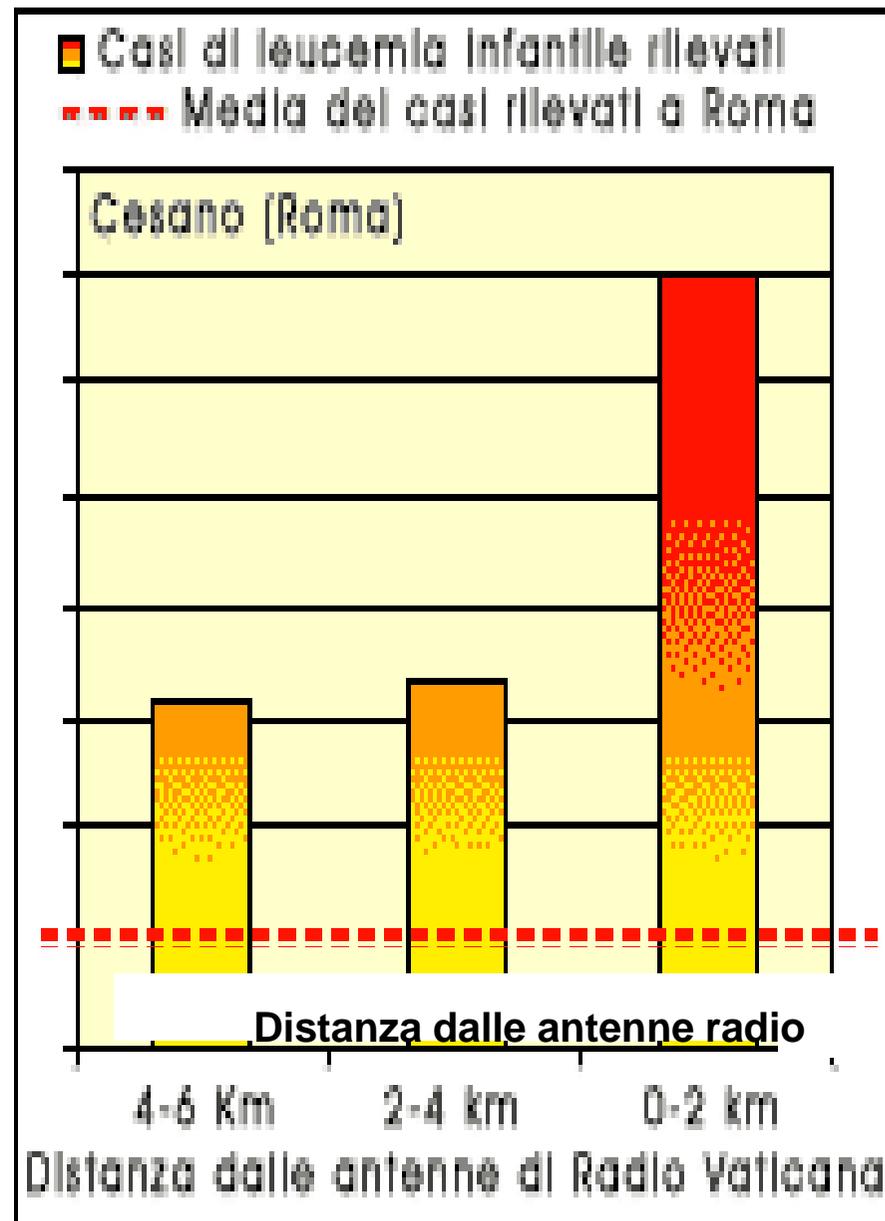
UOMINI

DONNE

- **Confronto** percentuali tra uomini e donne **malati di leucemia** in Italia, in Lombardia e nel mondo



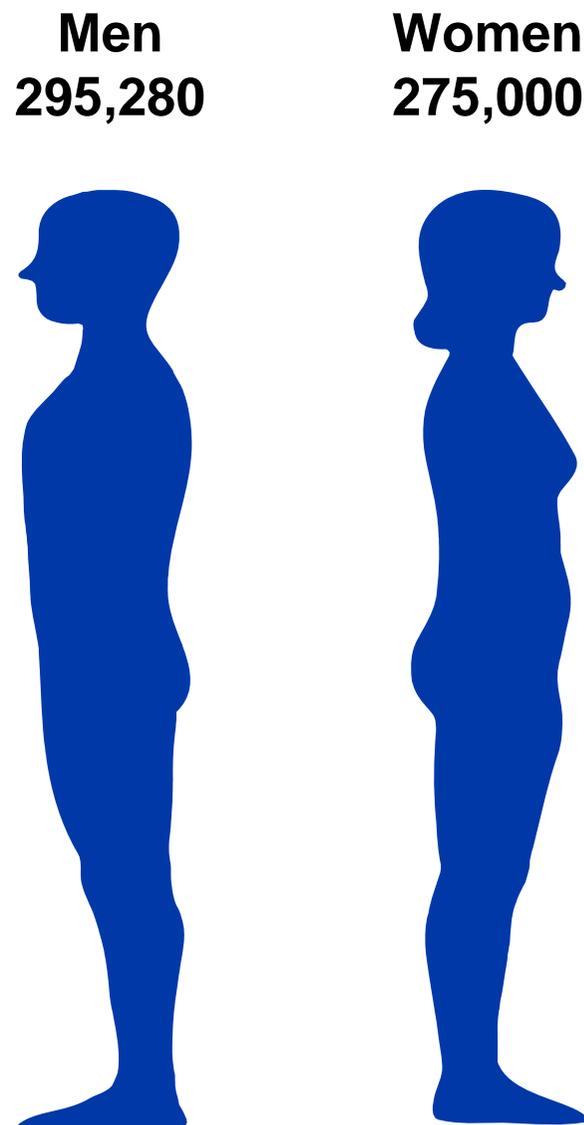
- Casi di **leucemia infantile** rilevati in rapporto alla **distanza** dalle **antenne radio**.



Percentuali stimate di morti per cancro negli Stati Uniti nel 2005



LICEO
GINNASIO
LEGNANI
SABONNO



Men
295,280

Women
275,000

Lung and bronchus	31%
Prostate	10%
Colon and rectum	10%
Pancreas	5%
Leucemia	4%
Esophagus	4%
Liver and intrahepatic bile duct	3%
Non-Hodgkin Lymphoma	3%
Urinary bladder	3%
Kidney	3%
All other sites	24%

27%	Lung and bronchus
15%	Breast
10%	Colon and rectum
6%	Ovary
6%	Pancreas
4%	Leucemia
3%	Non-Hodgkin lymphoma
3%	Uterine corpus
2%	Multiple myeloma
2%	Brain/ONS
22%	All other sites

ONS=Other nervous system.

Source: American Cancer Society, 2005.

Geni e Giochi

Obiettivo: individuare attraverso la teoria dei giochi e l'indice di Shapley i geni che differenziano un tipo di leucemia rispetto ad un altro.

1. Costruire un gioco cooperativo nel quale i giocatori sono i geni



2. Osservare quali geni di un paziente malato di una leucemia si discostano dall'intervallo di normalità determinato dall'altra malattia



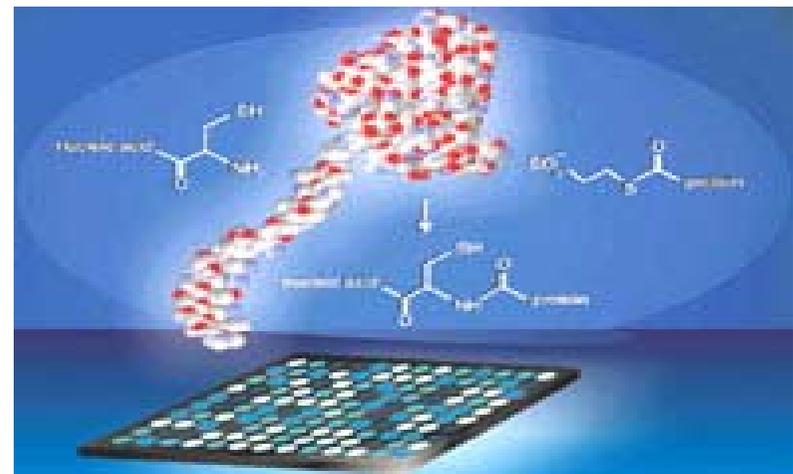
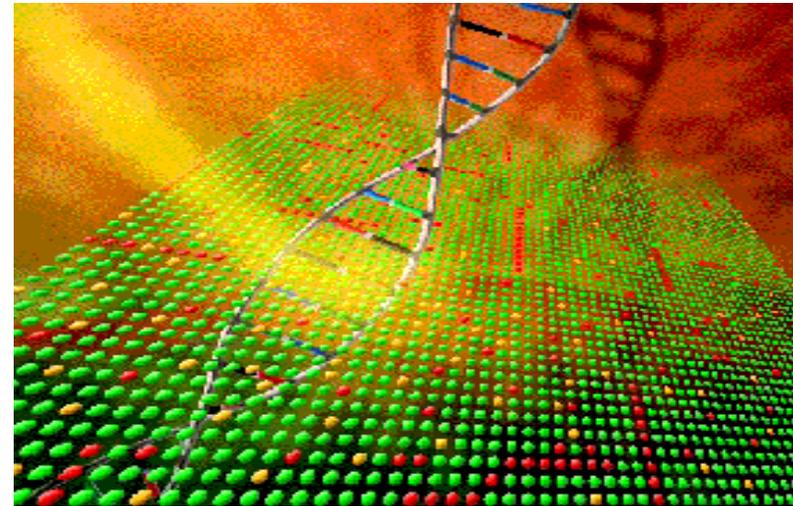
3. Calcolare un preciso indice di potere per i singoli giocatori (cioè i geni).

MICROARRAY

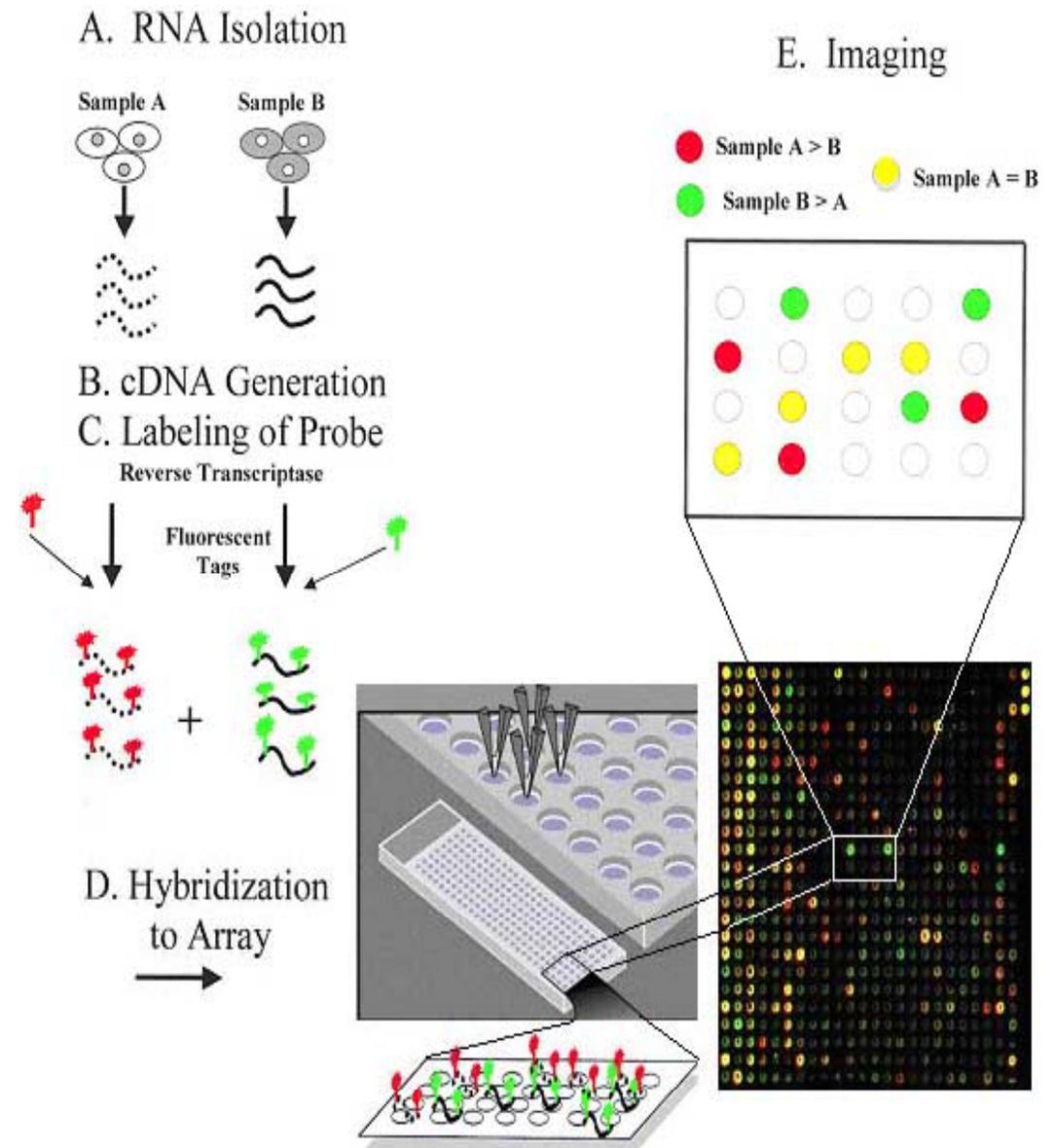
- I microarray sono uno strumento per lo **studio dell'espressione genica e delle anomalie molecolari che sono alla base di patologie** complesse come il cancro. Permettono di verificare quali e quanti geni sono attivi, qual è il loro livello di espressione e quali variazioni accadono in condizioni patologiche.



Permettono un **approccio più globale** al **problema** delle decifrazioni e catalogazioni delle **alterazioni** che caratterizzano una **cellula tumorale**.



- I microarray sono dei supporti di vetro, plastica, nylon o silicio, pretrattati e sui quali **vengono fissate delle sonde** costituite da un segmento di **DNA** a singola elica **di un gene**, in un numero molto elevato e in spazi ridottissimi.
- Ognuna di questa sonde **corrisponde a un gene** ed è legata in un punto preciso della griglia, al quale si può risalire in maniera univoca una volta eseguita l'analisi.
- I microarray consentono di **valutare i livelli di mRNA espressi contemporaneamente da migliaia di geni**, fornendo un quadro globale delle caratteristiche funzionali di una popolazione cellulare.



Teoria dei Giochi

- La **teoria dei giochi cooperativi**



i giocatori si uniscono in coalizioni in modo da **ottenere un guadagno maggiore** rispetto a quello che avrebbero ottenuto da soli

- Problema → **come ripartire i guadagni** ottenuti dalla coalizione tra i componenti

- Strumenti fondamentali
 - nucleo
 - **Valore Shapley**

- Una **soluzione** di un gioco cooperativo



attribuire un **numero** a ogni giocatore



rappresenta l'**utilità** assegnata al **giocatore nel gioco**

Indice di Shapley

L'indice di Shapley è uno dei **concetti di soluzione** definiti dalla teoria cooperativa dei giochi:

$$S_i : \sum_{i \in S \subset N} \frac{(|S|-1)!(n-|S|)!}{n!} (v(S) - v(S \setminus \{i\}))$$

$N = \{1, \dots, n\}$ è l'insieme dei giocatori;

$S \subset N$ è una generica coalizione e $|S|$ indica il numero di elementi di S ;

$S_i(v)$ quanto l'indice di Shapley assegna al giocatore i ;

Σ il simbolo di sommatoria;

$k!$ (k fattoriale) uguale a $k(k-1)(k-2)\dots 3 \cdot 2 \cdot 1$

$(v(S) - v(S \setminus \{i\}))$ il contributo marginale che il giocatore i porta alla coalizione $S \setminus \{i\}$

IL GIOCO

- **MATRICE** → sulle righe i geni, sulle colonne i pazienti
il numero è l'espressione del gene nel paziente
- Stabiliamo un **INTERVALLO di NORMALITA'** → normale espressione del gene
↓
se il gene del paziente cade in questo intervallo: **coefficiente 0**
se il gene cade al di fuori: **coefficiente 1**
↓
Otteniamo una matrice 0 e 1
- **COALIZIONE VINCENTE** → se e solo se, fissato un paziente, questa contiene tutti i geni che hanno coefficiente 1
(modello Moretti-Patrone)
- Bisogna calcolare l'indice di Shapley su ogni paziente e poi fare la media sui risultati ottenuti

ESEMPIO

PAZIENTI

	p1	p2	P3
G1	1	0	1
G2	1	1	0
G3	0	1	1

GENI

COALIZIONE VINCENTE

PAZIENTE 1: (G1,G2)

PAZIENTE 2: (G2,G3)

PAZIENTE 3: (G1,G3)

Per il paziente 1:

$v(A)=1$ se A contiene (G1 e G2)

$v(A)=0$ altrimenti

software "R"

• FORMULA → (ALL,AML,v(1),v(2),m,"cuts")



v(1) → taglio sul massimo

v(2) → taglio sul minimo

m → numero di geni, in ordine decrescente secondo l'ordine di Shapley

AML → leucemia acuta mieloide (di riferimento)

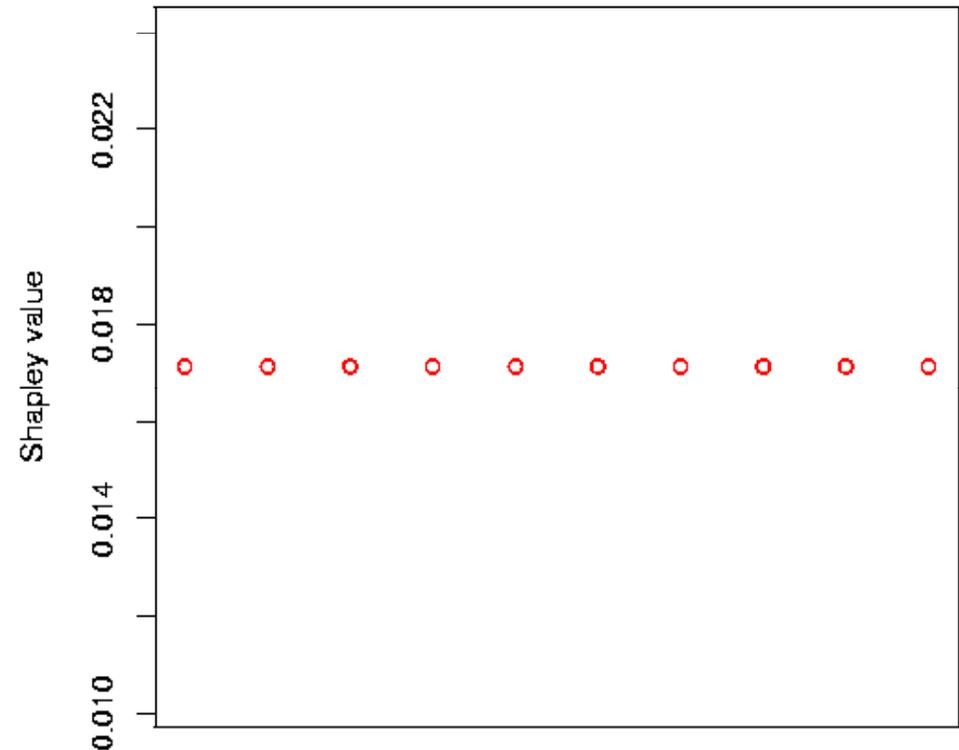
ALL → leucemia acuta linfoplastica

• Grazie a questo software, ricaviamo in ordine decrescente in base all'indice di Shapley, **la classifica dei geni.**

GRAFICO 1

```
> ris<-shapleydna (ALL,AML,15, 20, IO, "cuts")
```

```
[1,]  
[1,]  
"0.0171255520240729" [1,] "KIAAO181 gene, partial cds"  
[2,] [2,] "Macmarcks"  
"0.0171255520240729" -[3,] "SNRPN Small nuclear  
[3,] ribonucleoprotein p  
"0.0171255520240729" [4,] "SPTAN1 Spectrin, alpha, non-  
[4,] erythrocyti  
"0.0171255520240729" 0[5,] "CST3 Cystatin C {amyloid  
[5,] angiopathy and  
"0.0171255520240729" [6,] "Oncoprotein 18 (Op18) gene"  
[6,]  
"0.0171255520240729" '[7,] "FAH Fumarylacetoacetate"  
[7,]  
"0.0171255520240729" [8,] "60S RIBOSOMAL PROTEIN  
[8,] L13"  
"0.0171255520240729" , [9,] "Zyxin"  
[9,]  
"0.0171255520240729" [IO,] "TOP2B Topoisomerase (DNA)  
[IO,] II beta {180k  
"0.0171255520240729" [3]  
[2,] [
```



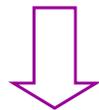
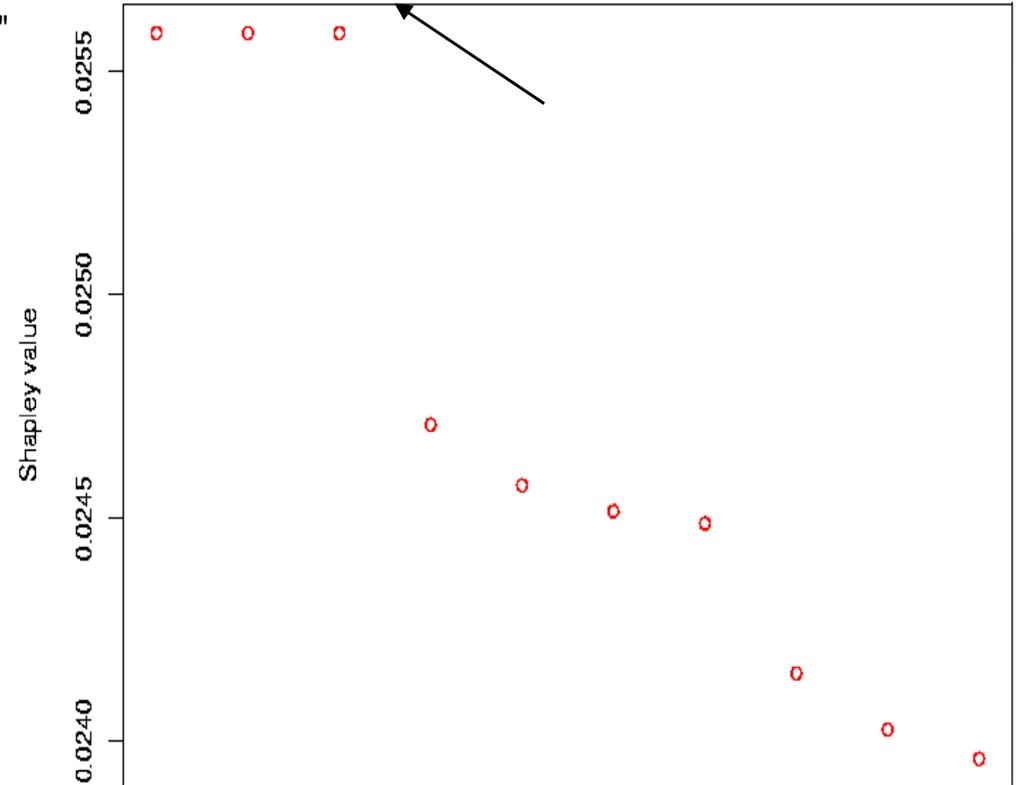
Il valore Shapley è lo stesso.

Risulta difficile distinguere i geni che caratterizzano una malattia rispetto all'altra.

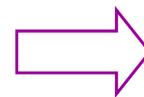
GRAFICO 2

```
> ris<-shapleydna (ALL,AML,0,1,10, "cuts")
```

[1,]	- [1,] "CST3 Cystatin C (amyloid angiopathy and cerebral hemorrhage) "
[1,]	. [2,] "FAH Fumarylacetoacetate"
"0.0255882533756618"	, [3,] "Zyxin"
[2,]	. [4,] "PPBP Connective tissue activation peptide 111"
"0.0255882533756618"	~ [5,] "-LYN-V-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral related oncogene homolog"
[3,]	. [6,] "Neuromedin B rnRNA"
"0.0255882533756618"	. [7,] "T-COMPLEX PROTEIN 1, GAMMA SUBUNIT"
[4,]	, [8,] "ME491 gene extracted from H.sapiens gene for Me491/CD63 antigen"
"0.0247095187535177"	1 [9,] "APLP2 Arnyloid beta (A4) precursor-like protein 2"
[5,]	. [10,] "GLUTATHIONE S-TRANSFERASE, MICROSOMAL"
"0.0245740545927004"	[,3]
[6,]	
"0.0245164420144614"	
[7,]	
"0.0244893522767607"	
[8,]	
"0.0241514658641080"	
[9,]	
"0.0240271299944146"	
[10,]	
"0.023962369037374"	
[,2]	



I primi 3 geni hanno lo stesso valore Shapley, gli altri hanno valori decrescenti.

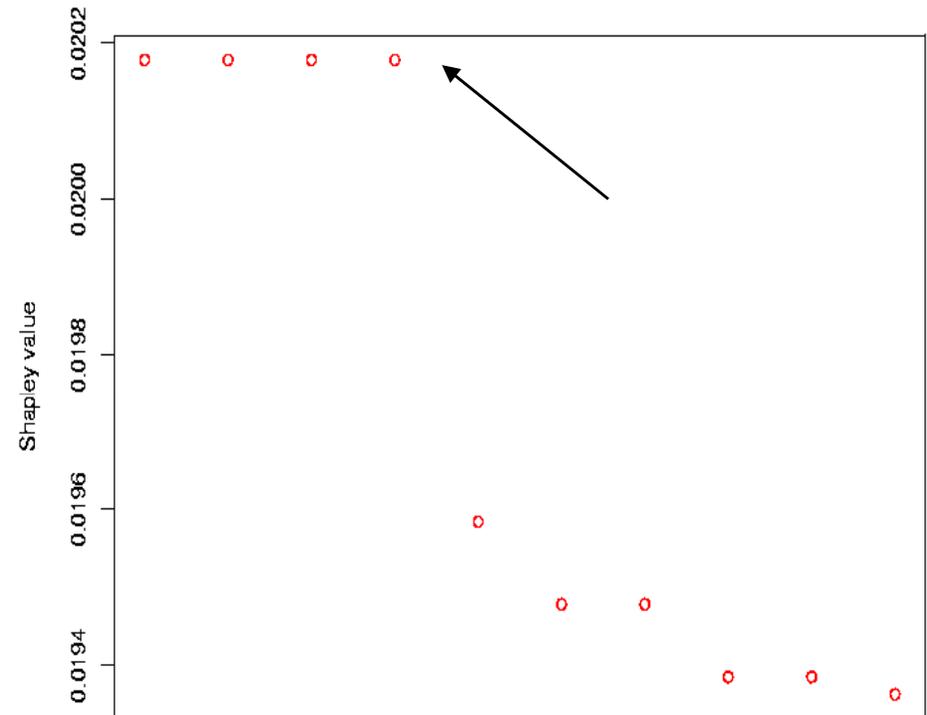


IPOTESI: i primi 3 geni hanno un ruolo importante nel caratterizzare la leucemia.

GRAFICO 3

```
> ris<-shapleydna (ALL,AML,1,1,IO, "cuts")
```

[,1]	.. [1,] "SNRPN Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N"
[1,]	. [2,] "CST3 Cystatin C (amyloid angiopathy and cerebral hemorrhage) "
"0.0201786935537390"	.. (3,) "FAH Fumarylacetoacetate"
[2,]	. [4,] "Zyxin"
"0.0201786935537390"	a [5,] "Macmarcks"
[3,]	. [6,] "PPBP Connective tissue activation peptide 111"
"0.0201786935537390"	[7,] "MCM3 Minichromosome maintenance deficient (S. cerevisiae) 3"
[4,]	'[8,] "LYN V-yes-1 Yamaguchi sarcoma viral related oncogene homolog"
"0.0201786935537390"	[9,] "HOXA9 Homeo box A9"
[5,]	. [10,] "Neuromedin B mRNA"
"0.0195834554585010"	
[6,]	
"0.0194769391677741"	
[7,]	
"0.0194769391677741"	
[8,]	
"0.0193844123782029"	
[9,]	
"0.0193844123782029"	
[10,]	
"0.0193623670231268"	
[,2]	



↓

I primi 4 geni hanno lo stesso valore di Shapley, gli altri valori decregono.



IPOTESI: i primi 4 geni hanno un ruolo importante nel caratterizzare la leucemia

CONCLUSIONI

- Certi **Geni** sono **ricorrenti**  Probabilmente **caratterizzano una malattia rispetto all'altra.**

- **Cutoff diversi**  **risultati diversi**  **Questione da approfondire**

- **Costruire gioco più sofisticato (non di soli 1 e 0)**
- **Costruire cut off in modo più fine**