

Applicazioni biomediche della teoria dei giochi

Fioravante PATRONE

DIPTM
Università di Genova

Centro di Ricerca Matematica Ennio De Giorgi
Pisa, 19 aprile 2007

Sommario

Teoria dei Giochi

Introduzione

Esempio del condominio (© Stefano Moretti)

Microarray

Come funziona

Microarray games

Perché Shapley?

Esempio

I numeri li troviamo facilmente?

Altre applicazioni

Uso equo ed efficiente delle risorse

Ulteriori applicazioni

Giochi cooperativi a pagamenti laterali

Teoria dei giochi: decisori razionali interagenti

Giochi **cooperativi**/non cooperativi

Solo cooperativi e solo un concetto di soluzione: valore Shapley

Un esempio: tre giocatori (un cantante, due chitarristi)

$$v(\{1\}) = v(\{2\}) = v(\{3\}) = v(\{2, 3\}) = 0$$

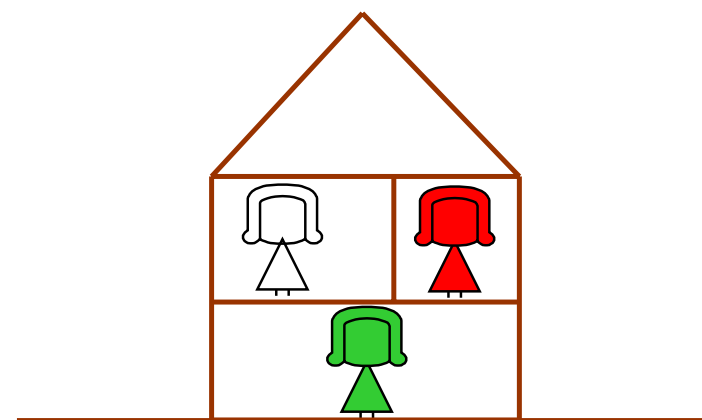
$$v(\{1, 2\}) = 150, \quad v(\{1, 3\}) = v(\{1, 2, 3\}) = 200$$

Nucleo prevede che 2 prende 0, mentre 1 almeno 150 e 3 al massimo 50 (la somma fa 200...).

2 serve solo a 1 a "fare alzare il prezzo"

Valore Shapley: 125 a 1, 25 a 2 e 50 a 3

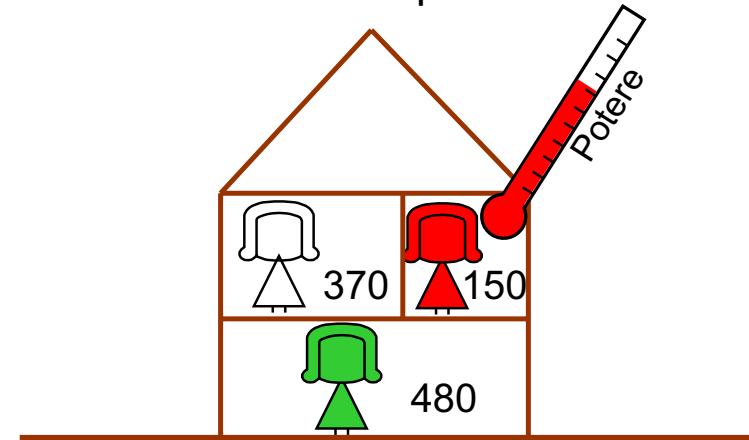
Condominio



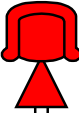
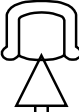






Assemblea condominiale





- **Regola decisionale:** vince il gruppo di condomini che ha più di due terzi dei millesimi.
- Come si può misurare il potere di ciascun condomino?

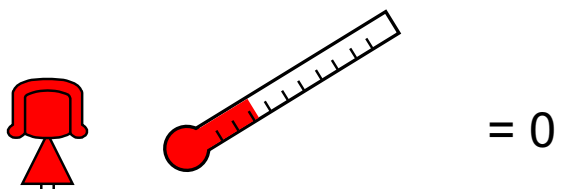
Indice di potere



Che proprietà voglio che soddisfi un indice di potere?

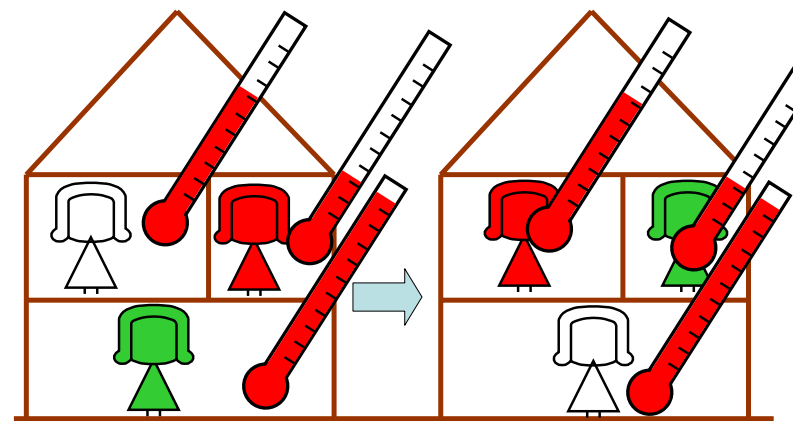
	150	Il gruppo ha meno dei due terzi dei millesimi
 	520	Il gruppo ha meno dei due terzi dei millesimi
 	630	Il gruppo ha meno dei due terzi dei millesimi
  	1000	Il gruppo ha più dei due terzi dei millesimi

0	Il gruppo ha meno dei due terzi dei millesimi
 370	Il gruppo ha meno dei due terzi dei millesimi
 480	Il gruppo ha meno dei due terzi dei millesimi
  850	Il gruppo ha più dei due terzi dei millesimi



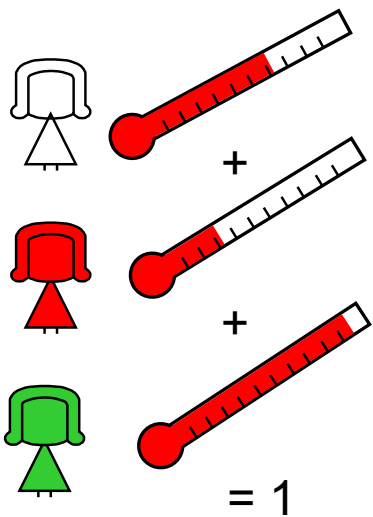
Giocatore nullo:

l'indice di potere di chi non contribuisce mai a far vincere un gruppo deve essere nullo



Anonimità:

L'indice di potere non dipende dal nome dei condomini



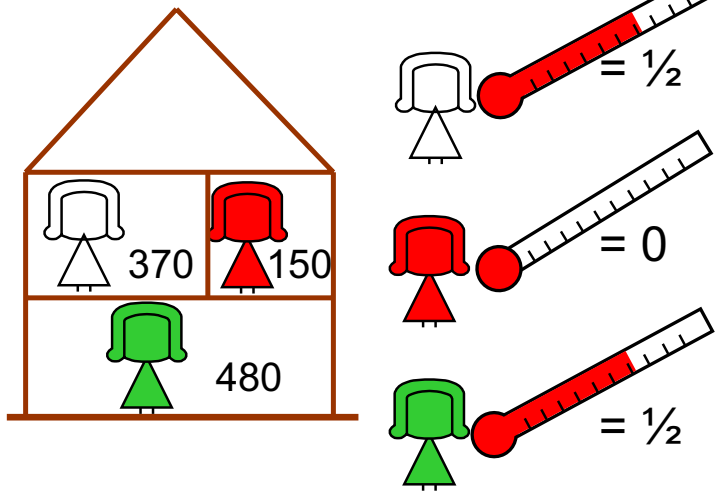
Efficienza: la somma degli indici di potere deve essere 1



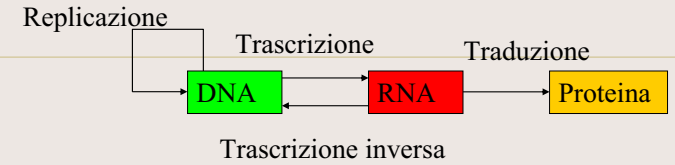
L'Indice di Shapley&Shubik (1954) soddisfa le proprietà di Anonimità, Efficienza e del Giocatore nullo.

Inoltre...

... è l'unico che soddisfa tali proprietà nell'assemblea condominiale

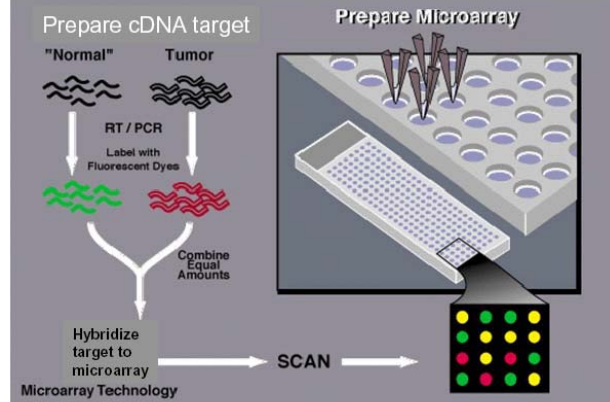


Principio fondamentale



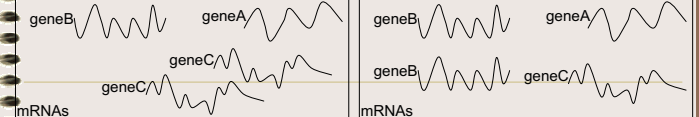
DNA ATATCGGCATCAGTCGATCGATCATCGATCGAT
 ↓
 mRNA UAUAGCCGUAGUCAGCUAGCUAGUAGCUAGCUA
 ↓
 cDNA ATATCGGCATCAGTCGATCGATCATCGATCGAT

Espressione genica: quantità di proteine prodotte da un singolo gene in una cellula

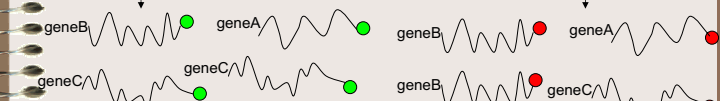


Cellula sana

Cellula tumorale



Reazione di marcatura fluorescente con trascrizione inversa



Ibridizzazione

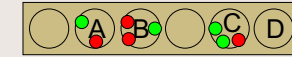


Immagine scannerizzata

	Tumore	Sana
Gene A	1	1
Gene B	2	1
Gene C	1	2
Gene D	0	0

Scendono in campo i geni ...

- I giocatori sono proprio i **geni**
- Ma chi fornisce la **regola decisionale** nel contesto dei geni?
- Possibile risposta: affidiamoci ai dati di espressione forniti dai microarray.
- Esempio: definiamo un criterio per stabilire quali geni si comportano in maniera “anormale” su ciascun array.

	array1		array1
gene1	0.121	gene1	0
gene2	2.453	gene2	1
gene3	3.586	gene3	1

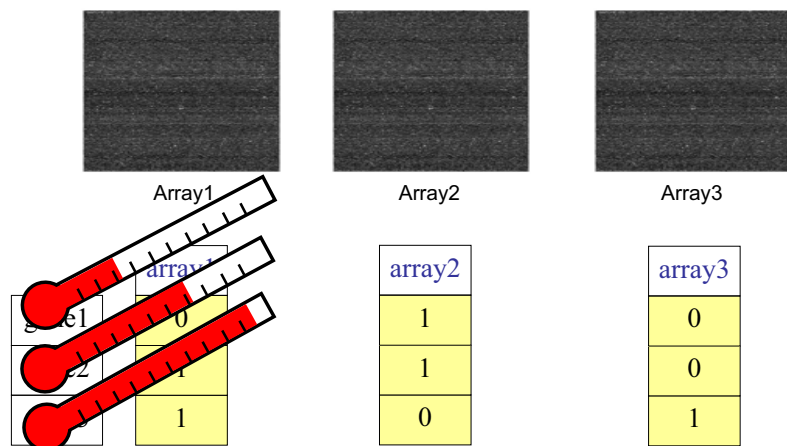


Regola decisionale

Un gruppo di geni è “*vincente*” in un array se **tutti i geni** che si comportano in maniera “anormale” nell’array sono **contenuti** nel gruppo.

	t1
gene1	0
gene2	1
gene3	1

Sia gruppo {gene2, gene3} che il gruppo {gene1, gene2, gene3} è vincente.



- Il gruppo {gene2, gene3} è vincente due volte su tre;
- Il gruppo {gene1, gene2} è vincente una volta su tre
- Così via per tutti i possibili gruppi.

Scelta di proprietà *ragionevoli* nel *contesto* dato.
 Equal splitting, partnership
 Esistenza e unicità di soluzione che le soddisfa:
 valore Shapley!

referee: “preferivo la caratterizzazione originale di Shapley”

1. non ha capito nulla
2. che razza di scienziato è?

Alcuni risultati su dati sperimentali

Abbiamo usato i dati ricavati mediante utilizzo di microarray da Alon et al. (1999) su cellule di tessuti tumorali e sane del colon.

- I microarray considerati hanno 6500 geni umani e 62 campioni cellulari in tutto (40 tumorali).

Nome gene	Indice di Shapley ($\times 10^{-3}$)
H.sapiens mRNA for GCAP-II/uroguanylin precursor	3.83
Nucleolin	3.56
Gelsolin precursor, Plasma	3.34
DNA-(Apurinic or apyrimidinic site) Lyase	3.23
Human vasoactive intestinal peptide (VIP)	3.21

Alcuni risultati su dati sperimentali

Abbiamo usato i dati ricavati mediante utilizzo di microarray da Alon et al. (1999) su cellule di tessuti tumorali e sane del colon.

- I microarray considerati hanno 6500 geni umani e 62 campioni cellulari in tutto (40 tumorali).

Nome gene	Indice di Shapley ($\times 10^{-3}$)
H.sapiens mRNA for GCAP-II/uroguanylin precursor	3.83
Nucleolin	3.56
Gelsolin precursor, Plasma	3.34
DNA-(Apurinic or apyrimidinic site) Lyase	3.23
Human vasoactive intestinal peptide (VIP)	3.21

È noto il coinvolgimento di questi geni nei processi tumorali

Come si può effettivamente calcolare il valore Shapley?
Studiati 2000 geni su 6500.

Non è scontato. Vedi:
localizzazione ambulanze per il 118 (Fragnelli).

Per i microarray games si calcola "facilmente".

118

Allocazione delle ambulanze per il 118
Valore Shapley, per:
modo efficace ed equo di distribuire la risorsa ambulanza sul territorio.

Anche per stimare:
dove dislocare (eventuali) risorse aggiuntive
dove, nel corso del servizio, si stiano creando le carenze più gravi

Scambio di reni (crossover)

Allocazione di organi trapiantabili.
Caso dei donatori viventi (reni).

Fare scambi di donatori, se donatore/ricevente sono incompatibili?
Come farlo?
Evitare rischi di distorsione del meccanismo di allocazione!

Mechanism design (aste; Re Salomone...)

MSA

Multi-perturbation Shapley value analysis

Analisi importanza dei singoli geni nel meccanismo di riparazione del DNA nel lievito (*Sacchaomyces cerevisiae*)

Delezione di un singolo gene non utile: presenza di **duplicati** e di **percorsi metabolici alternativi**

Delezioni multiple per il percorso metabolico del percorso metabolico associato alla proteina Rad6

Coinvolti 5 geni, fatti 21 esperimenti sui 32 necessari.
Problema: **stimare** il valore Shapley da una serie di dati che non contiene tutti i $v(S)$

TUIC games

Bilanciare *numero dati* \leftrightarrow *costo per ottenerli*

“bilanciare”:



giustizia? Sì, a volte è proprio una questione di giustizia!

Esempio, ripartizione spese uso ascensore: **proxies**

Attribuzione di rilevanza a singole (con)cause

1998 a Genova (Game Practice I): Land e Gefeller.
Uso del valore Shapley per valutare l'incidenza di vari fattori su una *specificata malattia*.
O anche per un *incidente*

Esempio:

- fumo
- inquinamento atmosferico
- abitudini alimentari

Esempio:

Triage of Acute Abdominal Pain in Childhood:
Clinical Use of a Palm Handheld in a Pediatric Emergency Department

Applicazioni biomediche della teoria dei giochi

Fioravante PATRONE

<http://www.diptem.unige.it/patrone/default.htm>

La teoria dei giochi (d'ora in poi: TdG) ha avuto un successo straordinario nel suo campo di elezione, che è l'economia. Naturalmente, l'apparato matematico-formale che è stato accumulato può essere utilizzato anche in altri contesti. Ad esempio, vi è un uso diffuso della cosiddetta “programmazione ad agenti”: essa utilizza il paradigma del decisore razionale (pur se con limitazioni essenziali nella sua razionalità, o intelligenza, o memoria), paradigma nel quale affonda le sue radici la TdG, per ottenere delle buone prestazioni di tipo computazionale (e non solo) in contesti nei quali la programmazione tradizionale avrebbe difficilmente successo. Un altro campo interessante è quello delle applicazioni alla biologia ed alle spiegazioni di tipo evolutivistico di alcuni fenomeni: l'intuizione di Maynard Smith e di Price ha portato alla introduzione dei cosiddetti “equilibri evolutivamente stabili”, parenti stretti dell'equilibrio di Nash, stimolando in tal modo l'interesse per quelle problematiche di chi si occupava di TdG e mettendo a disposizione un robusto *corpus* di risultati formali per l'analisi e la comprensione di fenomeni in cui sono coinvolte interazioni inter- ed intra-specifiche.

Questo lungo preambolo ha lo scopo di indurre a ritenere non sorprendente che vi siano applicazioni di tipo biomedico della TdG. Quanto verrà illustrato nella conferenza saranno per l'appunto alcune di queste. Lo spazio maggiore sarà dedicato ai *microarray games*, ovvero all'analisi, mediante la TdG, dei dati di espressione genica ottenuti con la tecnologia dei “microarray” (osservo che si tratta del primo tentativo di utilizzare la TdG in questo contesto). Dopo aver illustrato quale sia il tipo di problema e che cosa sia la tecnologia dei microarray, mostrerò, nella conferenza, come inter venga la TdG. Più importante ancora, cercherò di giustificare in questo contesto l'uso di un concetto di soluzione, il valore Shapley, che è nato ed è stato utilizzato avendo come riferimento un diverso spettro di applicazioni.

Illustrerò inoltre, rapidamente, altre applicazioni biomediche, quali: l'analisi della robustezza “genetica” di percorsi metabolici nel lievito, l'applicazione della TdG “evolutiva” al comportamento di virus e di tumori, la competizione fra neuroni motori per impadronirsi del controllo delle fibre muscolari.

Accennerò ad altri tipi di applicazioni che vedono coinvolta la medicina, o più propriamente il sistema sanitario. Si tratta di applicazioni a problemi economici e gestionali, che quindi ricadono all'interno della tradizionale “sfera d'influenza” della TdG. Tra questi, non discuterò dei problemi di agenzia e di “procurement”, che pure hanno una notevole importanza ed incidenza su una corretta ed efficiente gestione del servizio sanitario pubblico. Mi limiterò a menzionare un paio di problematiche come quelle della allocazione delle ambulanze per il servizio di emergenza del “118” o quelle connesse con i trapianti di reni e la possibilità di effettuare “scambi di donatori”.