



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

**ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΤΗΛΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΩΝ**

**ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
"ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ"**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ανάπτυξη μεθόδου για πρόβλεψη κλινικής αποδοτικότητας
φαρμάκων μέσω ενσωμάτωσης γενομικών, κλινικών και
φωσφοπρωτεομικών δεδομένων: Εφαρμογή στον ηπατικό
καρκίνο**

Ορφέας Σ. Αηδονόπουλος

Επιβλέπων: Σταύρος Περαντώνης, Διευθυντής Ερευνών – ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος

ΑΘΗΝΑ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2014

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ανάπτυξη μεθόδου για πρόβλεψη κλινικής αποδοτικότητας φαρμάκων μέσω ενσωμάτωσης γενομικών, κλινικών και φωσφοπρωτεομικών δεδομένων: Εφαρμογή στον ηπατικό καρκίνο

Ορφέας Σ. Αηδονόπουλος

A.M.: ΠΙΒ099

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ: **Σταύρος Περαντώνης**, Διευθυντής Ερευνών – ΕΚΕΦΕ
Δημόκριτος

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ: **Σταύρος Περαντώνης**, Διευθυντής Ερευνών
ΕΚΕΦΕ Δημόκριτος
Λεωνίδας Αλεξόπουλος, Επίκουρος Καθηγητής
ΕΜΠ
Γιώργος Βερνίκος, PhD

Νοέμβριος 2014

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια ο τομέας της συστημικής βιολογίας αποτελεί ένα από τα κυριότερα πεδία έρευνας για ανακάλυψη νέων φαρμάκευτικών ουσιών για καρκινικές ασθένειες. Η ανάλυση των πειραματικών δεδομένων με υπολογιστικές μεθόδους μπορεί να χαρτογραφήσει διαφορετικές κυτταρικές λειτουργίες (όπως ενδοκυτταρική σηματοδότηση, μεταγραφή, ρυθμιστικοί παράγοντες) και να τις ενσωματώσει σε προγνωστικά μοντέλα (predictive models). Στη συνέχεια, τα μοντέλα αυτά χρησιμοποιούνται προκειμένου να ερμηνευθεί όσο καλύτερα και πιο συγκεκριμένα γίνεται ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων (mode of action – MOA) με τελικό στόχο την πρόβλεψη της αποδοτικότητας και τοξικότητας της δράσης τους.

Αντικείμενο της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν ο εντοπισμός σηματοδοτικών μονοπατιών που σχετίζονται με την κλινική αποδοτικότητα φαρμάκων σε μία από τις πιο συνηθισμένες παγκοσμίως ασθένειες, τον ηπατικό καρκίνο (hepatocellular carcinoma – HCC). Αρχικά, συλλέχθηκαν δεδομένα γονιδιακής έκφρασης από διάφορες κυτταρικές σειρές υπό την παρουσία 9 αντικαρκινικών ουσιών και εφαρμόστηκε μία μέθοδος επιλογής χαρακτηριστικών (feature selection) έτσι ώστε να επιλεγθεί ένα υποσύνολο γονιδίων που παίζουν καθοριστικό ρόλο στο MOA των ουσιών αυτών. Για την κατηγοριοποίηση (labeling) των δειγμάτων κατασκευάστηκε ένα εργαλείο-ταξινομητής με το οποίο κάποιος χρήστης επιλέγει ένα οποιοδήποτε φάρμακο ή ουσία και το ταξινομεί με ένα label PASS/FAIL με βάση τις κλινικές δοκιμές που έχουν γίνει για το επιλεγμένο φάρμακο. Το εργαλείο περιέχει, επίσης, ενσωματωμένο έναν web browser όπου φορτώνονται online οι κλινικές δοκιμές που έχουν πραγματοποιηθεί αλλά και έγγραφα από τον οργανισμό FDA (Food and Drug Administration) για τα εγκεκριμένα στην αγορά φάρμακα. Στη συνέχεια, δίνοντας τα επιλεγμένα γονίδια (gene signature) ως είσοδο σε έναν αλγόριθμο κατασκευής μονοπατιών (pathway construction) μας δίνεται η δυνατότητα να δημιουργήσουμε σηματοδοτικά δίκτυα που περιγράφουν τη μετάδοση κυτταρικού σήματος (από το γενομικό μέχρι το φωσφοπρωτεομικό επίπεδο). Έτσι, με την πλειοψηφία των σύγχρονων φαρμάκων να δρουν στο φωσφοπρωτεομικό επίπεδο, μπορούμε να εντοπίσουμε εκείνες τις φωσφοπρωτεΐνες που παίζουν κύριο ρόλο στην κλινική αποδοτικότητα των υποκείμενων φαρμάκων.

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Συστημική Βιολογία, Βιοπληροφορική

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Μηχανική μάθηση, σηματοδοτικά μονοπάτια, βιολογικά δίκτυα, γονιδιακή έκφραση, ανάλυση δεδομένων