

Karzinogenitätsvorhersage anhand von Microarray-Daten

Bei der Entwicklung neuer Wirkstoffe wird im Rahmen von präklinischen Studien das Karzinogenitätspotential von Wirkstoffkandidaten untersucht. Der momentane Gold-Standard für diese Untersuchung ist eine kosten- und zeitintensive Versuchsreihe mit Nagetieren („2-year rodent bioassay“). Ein alternativer Ansatz, der mit erheblichen Ersparnissen an Tierversuchen und Kosten verbunden ist, besteht in der Vorhersage der Karzinogenität anhand von charakteristischen Genexpressionsmustern, die typischerweise mit Microarrays gemessen werden. Bisherige sogenannte Toxicogenomics-Studien beschränken sich dabei auf die Analyse der mRNA-Expression.

Das Ziel der Arbeit ist die Entwicklung eines Verfahrens zur Vorhersage der Karzinogenität von Wirkstoffen anhand von spezifischen Expressions- und Methylierungsprofilen. Zur Verfügung steht ein Datensatz, der im Rahmen des MARCAR-Projekts von Bayer, Novartis, CXR Biosciences und NMI Reutlingen generiert wurde. Dieser enthält Microarray-Daten (mRNA-, miRNA-, Protein-Expression und DNA-Methylierung) von Wistar-Ratten, die mit 15 verschiedenen Wirkstoffen behandelt wurden.

Im ersten Schritt soll dazu für jede der vier Microarray-Plattformen mittels Feature Selection ein Ranking der Gene erfolgen und eine Signatur (Liste von Markergenen) zur Klassifikation der Wirkstoffe extrahiert werden. Diese soll im zweiten Schritt zur Klassifikation der Wirkstoffe genutzt werden. Im dritten Schritt soll dann ein Konsensus-Klassifikator erstellt werden, der eine verbesserte Klassifikation der Wirkstoffe durch Integration der vier plattformspezifischen Klassifikatoren ermöglicht.

Zur Implementierung der drei Schritte steht bereits eine Codebasis zur Verfügung, die R-Funktionen zur Selektion relevanter Features und zur Klassifikation mit maschinellen Lernverfahren bereitstellt.

Kontakt

Johannes Eichner
Sand 1, Raum A312
Tel. (07071) 29-78970
johannes.eichner@uni-tuebingen.de

