



## Povzetek projekta Po kreativni poti do znanja 2017 – 2020, 3. odpiranje, za namen objave in predstavitve na spletni strani sklada

1. **Polni naslov projekta:** [Napredni napovedni modeli na osnovi genomskih in drugih molekularnih podatkov za diagnosticiranje in spremljanje kroničnih imunskih bolezni](#)
- **V katero področje na prvi klasifikacijski ravni KLASIUS-P se uvršča projekt glede na vsebinsko zasnovo** (neustrezno področje izbrišite):

7 - Zdravstvo in sociala

2. **V sodelovanju z:** (navede se univerza oz. samostojni visokošolski zavod, ki je prijavil projekt in članica, ki je nosilka projekta ter partner/ja – podjetje/ji oz. organizacija, ki je/sta bilo/i vključeno/i v projekt)

Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta

Daniel Tement, informacijske tehnologije, s. p

### 3. Besedilo:

- Opredelite problem, ki se je razreševal tekom izvajanja projekta

Številne genetske študije so dokazale, da k nastanku pogostih kroničnih bolezni v veliki meri prispeva genetski dejavnik, ki ga opišemo s kombinacijo variacij v dednem zapisu, predvsem polimorfizmi posameznega nukleotida (ang. SNP za Single Nucleotide Polymorphism). Raziskave asociacijskih študij celotnega genoma (ang. GWAs za Genome Wide Association) v katerih s tehnologijo mikromrež (biočipov) sočasno genotipiziramo več kot milijon SNPjev, so dokazale, da imajo posamezne bolezni različno genetsko arhitekturo. Cilj študije je ugotoviti, s kakšno zanesljivostjo lahko na podlagi analize genoma ločimo različne bolezni. Na osnovi podatkov GWAs analize in ostalih molekularnih biooznačevalcev smo z metodami strojnega učenja poskušali izdelati napovedne modele za diagnosticiranje različnih vrst kroničnih imunskih bolezni (kronična vnetna črevesna bolezen, astma, multipla skleroza) in ugotoviti v kakšni meri se genetska arhitektura teh bolezni loči od ostalih bolezni

- Opišite potek reševanja problema oz. kratek povzetek projekta

Izvedli smo demonstracijo laboratorijskih tehnik (izolacija biomolekul iz kliničnih vzorcev, PCR) virtualno On-line s katero so študenti pridobili ustrezne kompetence iz navedenih laboratorijskih tehnik. Študenti so analizirali znanstveno literaturo predlagano s strani mentorjev in sodelovali na predstavitvah mentorjev s področja bioinformatičnih orodjih (HuGeNavigator), OMIM, ClinVar, HMD (Human mutation database), GTR (Genetic testing registry) s čimer so osvojili glavne tipe genetskih biooznačevalcev, vključno polimorfizme posameznega nukleotida, mutacije, genska ekspresija in metode genetske analize (asociacijskih študij v celotnem genomu). Z uporabo podatkovnih zbirk in integriranih bioinformatičnih orodjih (HuGeNavigator) smo raziskali podobnosti in razlike v genetski arhitekturi kroničnih imunskih bolezni s čimer smo ugotovili, zakaj polimorfizmi SNP v preostalih 72 genih za monogensko obliko KVČB niso v GWAs študijah povezani s kompleksno KVČB ampak z drugimi kompleksnimi boleznimi. Z uporabo podatkovnih zbirk in integriranih bioinformatičnih orodjih, OMIM, ClinVar, HMD (Human mutation database), GTR (Genetic testing registry) smo raziskali podobnosti in razlike v genetski arhitekturi kroničnih imunskih bolezni in ugotovili zakaj hude mutacije v preostalih 199 genih za kompleksno obliko KVČB ne povzročijo monogenske oblike KVČB, ampak monogenske oblike drugih bolezni. Iz medicinskih kartonov 159 bolnikov z astmo smo izpisali in uredili klinične podatke za več 1749 pregledov (za vsakega v povprečju 11 obiskov)

abmulante, skupno 159x11= 1749 pregledov) pri čemer so študenti pridobili izkušnje pri urejanju kliničnih podatkov v formate, ki so primerni za statistične analize. Urejeni podatki so omogočili statistične analize za odkrivanje biooznačevalcev in iskanje povezav z odzivom na zdravljenje. Izvedli smo statistične analize za odkrivanje biooznačevalcev in iskanje povezav z odzivom na zdravljenje in preverili hipoteze, če sta urejenost astme (točkovanik ACT) in starost bolnikov statistično povezana s številom akutnih poslabšanj astme. Izvedli smo izbor kliničnih podatkov in genomskih biooznačevalcev za vključitev v napovedne modele za personalizirano zdravljenje kroničnih imunskih bolezni.

- Navedite in opišite rezultate projekta ter njihov doprinos k družbeni koristnosti

Raziskali smo zakaj polimorfizmi SNP v preostalih 72 genih za monogensko obliko KVČB niso v GWAs študijah povezani s kompleksno KVČB ampak z drugimi kompleksnimi boleznimi? Ugotavljamo, da je od 72 genov, 25% je povezanih z velikim številom različnih bolezni, 25% genov z manjšim številom bolezni, 50% pa ni povezanih s kompleksnimi boleznimi. Kompleksna oblika KVČB je povezana z 20% the genov. Presenetljivo ti geni kažejo največ povezav z različnimi oblikami rakov (pljučni, kolorektalni, želodca), potem pa pričakovano s sorodnimi kroničnimi imunskimi boleznimi (revmatoidni artritis, multipla skleroza, sistemski lupus, astma, sladkorna). Raziskali smo zakaj hude mutacije v preostalih 199 genih za kompleksno obliko KVČB ne povzročijo monogenske oblike KVČB, ampak monogenske oblike drugih bolezni. Ugotavljamo, da lahko monogensko bolezen najdemo za 53 (27%) od teh genov. Fenotipska analiza je pokazala, da je 20 (38%) od the 53 genov povezanih z monogenetskimi boleznimi, ki so povezane z okvaro imunskega sistema in odziva na mikroorganizme, vključno imunodeficienca (gen NFKB1), diareja (gena SLC9A3 in SLC26A3), KVČB (gen INAVA), mikobakterijska in virusna imunodeficienca (gen STAT1), lupusni nefritis (gen FCGR2A), juvenilni artritis (gen LACC1), imunodeficienca 64 (gen RASGRP1). Na osnovi urejenih kliničnih podatkov za 159 bolnikov z astmo (za vsakega v povprečju 11 obiskov abmulante, skupno 159x11= 1749 pregledov) smo vzpostavili sistem za statistične analize povezave genomskih biooznačevalcev in kliničnih podatkov. S prvimi analizami ugotavljamo, da je urejenost astme (točkovanik ACT) ne pa tudi starost bolnikov statistično povezana s številom akutnih poslabšanj. Rezultati naše študije bodo prispevali k izboljššanemu naboru genomskih in kliničnih napovednih dejavnikov, ki bodo omogočili izdelavo bolj zanesljivih napovednih modelov, ki bodo v pomoč zdravnikom pri diagnosticiranju, spremljanju in personaliziranem zdravljenju kroničnih imunskih bolezni.

Študenti so v okviru projekta pridobili praktična znanja in kompetence, ki jim bodo v pomoč pri vključevanju v zaposlitev in ustanavljanju visoko tehnoloških start-up in spin-off podjetij v mariborski regiji, kar bo prispevalo k regionalnemu razvoju in konkurenčnosti.

Rezultati projekta so pokazali trenutno stanje komercializacije gentskih testov in njihove omejitve predvsem pri slabi zanesljivosti, kar pa predstavlja tržno priložnost za razvoj bolj kompleksnih napovednih modelov na podlagi strojnega učenja. Velika priložnost za napovedne modele, ki bodo široko uporabni, je vključenost genomskih in neinvazivnih biooznačevalcev (npr. neinvazivno merjenje metabolitov v urinu), kar je posebej zanimivo za razvoj biosenzorjev za merjenje urina. V tem kontekstu je ključno sodelovanje naše skupine, ki ima znanje razvoja biooznačevalcev s podjetji, ki razvijajo biosenzorje in podjetji, ki razvijajo algoritme za interpretacijo merjenih rezultatov in vključitev teh rezultatov v uporabniku prijazne aplikacije za spremljanje zdravstvenega stanja. Naša raziskovalna skupina razpolaga z obsežno biobanko za več kot 6000 bolnikov, ki omogoča optimizacijo in validacijo razvitih aplikacij.

#### 4. Priloge:

Slika 1: Razvili smo podatkovno zbirko kliničnih podatkov za 159 bolnikov z otroško astmo (za vsakega bolnika v povprečju 11 obiskov ambulante, skupno 159x11= 1749 pregledov).

	A	AL	AM	AN	AO	AP	AQ	AR	AS	AT	AU	AV	AW	AX	AY
1															
2	Zap_št	FEV1_%	TI_%	BDtest	Metaholinski_test	Antihistaminik	ICS	LTRA	SABA	LABA	ICS+LABA	Nastavki	Zdravilo_pred_FA	OCS	oslabljanje_strog
99	97				DA	NE	NE	NE	NE	NE	Seretide	bučka	NE	NE	NE
100	98				DA	Aerius, Zaditen	stin, Nasonex, Al	NE	Ventolin	NE	NE	bučka	Ventolin	NE	NE
101	99				DA	NE	Flix	NE	Ventolin	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
102	100					Aerius	Flixonase, Livostin	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
103	101				DA	NE	Geocorton	Singlair	NE	NE	NE	bučka	Ventolin	NE	NE
104	102	rav in plevelov.			DA	Flonidan	Flixotide, Livostin	NE	Ventolin	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
105	103				DA	Claritin	Nasonex	NE	Ventolin	NE	Seretide	bučka	NE	NE	NE
106	104				DA	NE	NE	NE	NE	NE	Symbicort	NE	NE	NE	NE
107	105	82	82			NE	Flix	NE	Ventolin	NE	NE	bučka	Ventolin	NE	NE
108	106				DA	NE	Flix	Singlair	Berodual	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
109	107				DA	Zaditen	rostin, Flix, Nason	Singlair	Ventolin	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
110	108				DA	Claritin	Livostin, Flix	NE	Berodual	NE	NE	bučka	Berodual	NE	NE
111	109	diako psa in plesni.				Claritin, Opatanok	Livostin, Nason	NE	Ventolin	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
112	110	113	94			Flonidan, Zaditen	Livostin, Nasonex	NE	NE	NE	Seretide	NE	NE	NE	NE
113	111				DA	NE	Flix	NE	Ventolin	NE	Seretide	bučka	Ventolin	NE	NE
114	112				DA	Zaditen	NE	Singlair	NE	NE	Seretide	NE	NE	NE	NE
115	113	88	96			Claritin, Zaditen	inex, Livostin, Mal	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
116	114				DA	Claritin	Flix 125, Nasonex	NE	Ventolin	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
117	115				DA	NE	NE	NE	NE	NE	Symbicort	NE	NE	NE	NE
118	116					NE	Flix 50	NE	Berodual	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
119	117				DA	NE	NE	NE	Ventolin	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
120	118	96	84			Claritin, Zaditen	Nasonex, Livostin	NE	Ventolin	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
121	119	126	84			Claritin	Flix 125, Nasonex	Singlair	Berodual	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
122	120	88	96			Zyrtec	Nasonex	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
123	121				NE	NE	Avamys	NE	Berodual	NE	NE	bučka	Berodual	NE	NE
124	122				DA	NE	Flix 125	Singlair	Berodual	NE	NE	bučka	Berodual	NE	NE
125	123	99	85			Claritin, Zaditen	Nasonex, Livostin	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
126	124					Claritin	Flix 50, Livostin	NE	Berodual	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
127	125	94	92			Claritin	Flix 125, Livostin	Singlair	Ventolin	NE	NE	bučka	NE	NE	NE
128	126				DA	Claritin	NE	NE	Ventolin	NE	Seretide	NE	NE	NE	NE

Slika 2: Rezultati analize povezave urejenosti astme (točkovalek ACT) in številom akutnih poslabšanj astme

