

Sistem Biyotıbbi: insan hastalıklarına ağ tabanlı bir yaklaşım

Esra Gov ^{*1}

¹ *Adana Alparslan Türkes Bilim ve Teknoloji Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik, Adana*

Geliş Tarihi:30.05.2018

Kabul Tarihi:28.06.2019

Özet

Sistem Biyotıbbi, bütüncül bir bakış açısı ile hastalıkların altında yatan mekanizmaları anlamak, yeni biyobelirteç ve terapötik hedefler belirlemek ve yeni ilaçlar tasarlamak için yeni nesil bir yaklaşımı ifade etmektedir. Bu kapsamda temel araçları hücresel ağlardır. Mikroarray veya yeni nesil sekanslama çalışmaları ile elde edilen karmaşık, boyutu yüksek ve bilinmeyen fazla olan verilerin incelenmesi son yıllarda gen, protein kodlamayan RNA, epigenetik modifikasyonlar, protein, metabolit, biyolojik yolları seviyelerinde araştırmalar gerektirmekte ve bu sebeple sistem biyolojisi yada sistem biyotıbbi yaklaşımı, yöntem ve gereçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu makalede yumurtalık kanseri vaka çalışması olarak ele alınarak omik verilerinin bütünleştirici analizlerine dayanan sistem biyotıbbi çalışmaları derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, Sistem biyotıbbi, Yumurtalık kanseri

Systems Biomedicine: network-based approach to human diseases

Abstract

Systems Biomedicine serves a new generation approach to understand the mechanisms behind disease pathogenesis, to identify new biomarkers and therapeutic targets, and to discover new drugs within a holistic point of view. The main tools in this context are cellular networks. Investigation of complex, high-throughput and unknown data obtained by microarray or next generation sequencing studies requires investigations in the levels of gene, non-protein coding RNA, epigenetic modifications, protein, metabolite and biological pathways. Therefore system biology or system biomedicine approach, method and algorithms are needed. Here, a review on integrative approaches of omics data within the systems biomedicine concept is presented handling ovarian cancer as a case study.

Keywords: Biomarkers, Systems biomedicine, Ovarian cancer

*Sorumlu yazar (Corresponding author): Esra Gov, egov@atu.edu.tr

1. Giriş

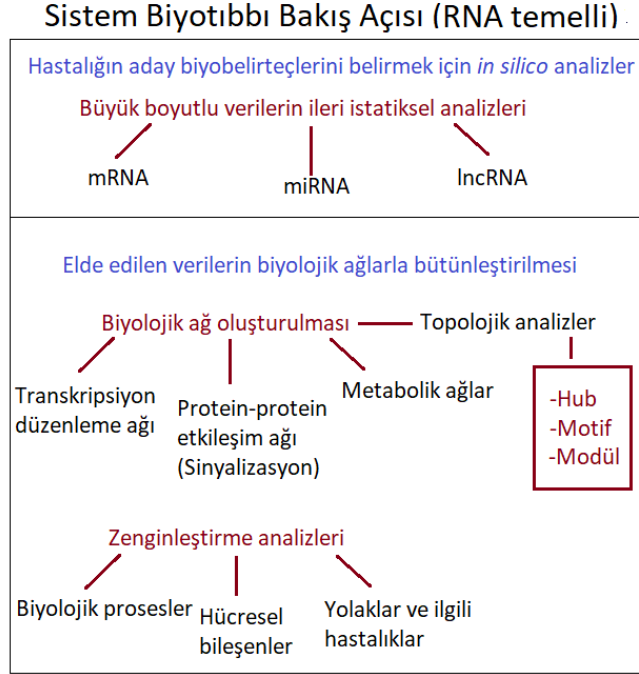
Sistem biyotıp (systems biomedicine), insanlar, hayvanlar ve hücrel modellerde gelişimsel ve patolojik süreçlerin anlaşılması için sistem biyolojisi veri, araç, yöntem, uygulama ve yaklaşımlarının kullanılması olarak tanımlanmaktadır [1]. Farklı seviyelerden hiyerarşik yapıya ait (molekül, organel, hücre, doku, mikroçevre, organ, organizma, çevresel faktörler, popülasyon, ekosistem) verilerin keşfi ve bütünleştirilmesi neticesinde, incelenmekte olan biyolojik süreçlerin bütünsel bir yaklaşım içinde anlaşılmasını hedefler. Bu kapsamda temel araçları hücrel ağlardır (metabolizma ağı, protein-protein etkileşim ağı, gen ekspresyon düzenleme ağı, vb.).

Oldukça karmaşık bir yapıya sahip biyolojik bilginin doğru şekilde ayrıştırılması, birleştirilmesi, sınıflandırılması ve saklanması amacıyla yeni algoritmalar ve istatistik programları geliştirilmesi ve bu araçların moleküler biyoloji ve genetik araştırmalarında kullanımı, kişiselleştirilmiş tıp yolundaki çalışmalara yol gösterici olmaktadır. Artık biyolojik bilgiyi anlamlandırmak için yüksek yoğunluklu verilerin analizi ve anlamlandırılması doğru ve etkin bir şekilde gerçekleştirilmelidir. Bu açılarından değerlendirildiğinde sistem biyotıbbi yeni nesil araştırma metodları açısından büyük öneme sahiptir. Ayrıca ilgili biyobelirteçler ve ilaç hedefleri, küresel sağlık üzerinde önemli bir yük oluşturmaya devam eden hastalıkların prognozu ve tedavisine yönelik stratejiler geliştirilmesine yeni bir bakış kazandıracaktır.

İnsan hastalıklarının sistem biyotıp yaklaşımı ile ele alınması için gerekli modeller halen geliştirilmekte olup, son yıllarda çeşitli çalışmalar literatürde sunulmuştur. Genom-seviyesinde, gen-protein (enzim)-tepkiye (metabolit) eşleşmeleri bilgilerini içeren genel insan metabolik ağları (Recon1, Recon2, HMR, HMR2, vb.) kurulmuştur [2,3]. Ayrıca, farklı dokulardaki genom ve proteom seviyelerindeki farklılıkları göz önüne alarak, dokulara-özümlü metabolik ağlar da oluşturulmuştur [4,5]. Bu modeller kullanılarak çeşitli insan hastalıklarında uygulamalar gerçekleştirilmiş ve obezite, alkolik olmayan yağlı ciğer hastalığı gibi hastalıkların metabolizmaya yansımaları haritalandırılabilmiş, biyoişaretçi özelliği gösterme kapasitesine sahip işaretçi metabolitlerin sistematik olarak belirlenmesi mümkün hale gelmiştir [6,7]. Ek olarak, insan protein-protein etkileşim ağı oluşturmak üzere protein-protein etkileşim bilgileri halka açık çeşitli veri bankalarında sunulmaktadır. Veri bankalarından elde edilen etkileşim verilerinden insan protein-protein etkileşim ağı araştırma grubumuzca oluşturulmuş ve TNBC, sedef hastalığı, tip 2 diyabet, polikistik over sendromu, endometriosis ve over kanseri gibi hastalıkların incelenmesi için kullanılmıştır [8-11]. Jinekolojik hastalıkların incelendiği bir çalışmamızda, literatürde mevcut mRNA ekspresyon verileri interaktom (protein-protein etkileşim ağı) ve gen anlatımı düzenleme verileri ile bütünleştirilmiş ve hastalıklarda birtakım moleküler hedefler ve biyoişaretçi adaylar belirlenebilmiştir [10].

Mikroarray çalışmaları ile elde edilen karmaşık, boyutu yüksek ve bilinmeyen fazla olan verilerin incelenmesi son yıllarda gen - protein kodlamayan RNA - epigenetik modifikasyonlar - biyolojik yozizleri seviyelerinde araştırmalar gerektirmekte ve bu sebeple sistem biyolojisi yada sistem biyotıbbi yaklaşımı, yöntem ve gereçlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Şekil 1). Bu yaklaşımla yapılacak çalışmalar; (1) RNA dizisinin, gen ve protein kodlamayan RNA tanımlamalarının yapılabilmesini, (2) RNA dizinin bilgisi ile veri-tabanları eşleştirilerek hastalığın mekanizmasına ait gen, miRNA ve transkripsiyon faktörlerinin ortaya konabilmesini, (3) elde edilen veriler ile hastalıkla ilişkili protein-protein etkileşim, sinyal iletim, transkripsiyon kontrol ve metabolik ağ yapılarının belirlenebilmesini, (4) benzetim ve analiz tekniklerinin uygulanması sonucu karmaşık ağ yapılarının incelenmesini ve bu sayede hastalıkla ilişkili olası biyobelirteç hedeflerinin ve biyolojik süreçlerin belirlenmesini sağlayacaktır. Bu bağlamda yumurtalık kanseri örnek hastalık olarak seçilerek, yaklaşımın gerektirdiği tüm aşamaları

içeren sistem biyotıbbi bakış açısı ile hastalıkta önemli olabilecek biyobelirteçlerin belirlendiği araştırma grubumuz tarafından gerçekleştirilen çalışmalarımız sunulmuştur.



Şekil 1. Sistem biyotıbbi yaklaşım, yöntem ve gereçleri

2. Sistem biyotıbbi bakış açısı ile yumurtalık kanserinde biyobelirteç belirlenmesi

Sistem biyotıbbi çalışmalarının hastalıkların mekanizmasının aydınlatılmasında veya biyobelirteçlerinin belirlenmesinde kullanımını daha ayrıntılı anlatabilmek için yumurtalık kanseri çalışmaları sunulacaktır. Yumurtalık kanserinin seçilme nedeni jinekolojik hastalıklar içerisinde en önemli hastalıklardan biri olup, yüzyıllardır kadınlar bu hastalıktan müzdariptir ve hızlı bir şekilde ortaya çıkıp birden ölümlere sebep olabilmektedir [12]. Ne yazık ki hastalığa özel, etkili biyobelirteçler hala tam anlamıyla keşfedilememiştir. Gerçekleştirilen çalışmalar genellikle gen ürünlerinin etkileşimi ve ilişkisini ihmal ederek genlerin ya da proteinlerin tek başına yumurtalık kanserindeki önemini incelemektedir. Burada, RNA düzeyinde bütüncül bir yaklaşımla yeni ve mevcut sistem biyolojisi araç ve yöntemleri kullanılarak, yumurtalık kanserine aday prognostik gen ve terapötik hedefler belirlenmiştir.

Sistem biyotıbbi kapsamında gerçekleştirilen çalışmalarımızın birinde, gen anlatım düzeylerinin kontrolünde transkripsiyon faktörlerinin yanı sıra mikroRNA'ların büyük rol oynadığı son yıllarda ortaya konmuştur. Araştırmalarda miRNA'ların olası rollerini araştırabilmek adına insanda gerçekleşen transkripsiyon faktör-gen, miRNA-gen ve transkripsiyon faktör-miRNA ilişkileri çeşitli veri bankalarından derlenerek kapsamlı bir transkripsiyon düzenleyici ağ oluşturulmuştur. Düzenleyici ağın topolojik analizleri neticesinde, transkripsiyon faktör-miRNA-gen üçlemesi üzerinden gen eskresyonu düzenleyici mekanizmaların aydınlatılmasına yönelik araştırma sonuçları sunulmuştur [13].

Sistem tıbbının bir diğer araştırma alanı olan korelasyon ilişkileri ile etkileşim gösteren genlerin belirlenmesi üzerine çalışmalar da yapılmaktadır. Bu bağlamda genlerin anlatım seviyeleri arası korelasyon ilişkilerini iki farklı örnekleme karşılaştırmaya dayanan yeni bir metot (*differential co-*

Sistem biyotıbbi:insan hastalıklarına ağ tabanlı bir yaklaşım

expression) geliştirilerek yumurtalık kanserinin prognozunu belirlemede etkin olduğu ortaya konan 84 genlik bir set belirlenmiş ve bu çalışma Nature grubuna ait *bir dergide* yayınlanmıştır [14]. İşlevsel genomik verilerin bütünleştirilmesine yönelik bir çalışmamızda, bilgi teorisinin temel argümanlarında olan “entropi” kavramı kullanılarak hastalık düzeyinde ön plana çıkan protein-protein etkileşimlerini ortaya koyabilmek adına yeni bir algoritma oluşturulmuş ve yumurtalık kanserinin tedavisine aday olabilecek ilaç hedefleri belirlemek üzere ilaç hedefi olarak değerlendirilebilecek protein-protein etkileşimleri sunulmuştur [15]. Söz konusu çalışma ile literatüre “*differential interactome*” kavramı ilk defa kazandırılmıştır.

Son yıllarda ortaya konan bulgulara göre tümör mikroçevreleri tümör gelişiminde çok önemli rol oynamaktadırlar. Öte yandan, yumurtalık kanserinde bu yönde gerçekleştirilmiş çalışmaların çok kısıtlı olduğu görülmektedir. Tümör mikroçevresinin önemi dikkate alınarak, transkriptom verilerinden yola çıkılarak yumurtalık kanserinde tümör dokusu ile mikroçevresinin etkileşimi ayrıtı ile incelenmiş ve Gata2 transkripsiyon faktörü ile miRNA-214-3p'nin yumurtalık kanserindeki rolü ilk defa bu çalışmada literatüre sunulmuştur [16]. Ayrıca yumurtalık kanserine özgü moleküler işaretçilerin tespiti yanında, söz konusu olabilecek biyoişaretçilerin diğer jinekolojik hastalıklardaki durumlarını incelemek adına iki önemli jinekolojik hastalıkla (polikistik over sendromu ve endometriyosis) karşılaştırmalı analizler gerçekleştirilmiş ve çalışma sonuçları yayınlanmıştır [10]. Kapsamlı literatür taramaları ve elde ettiğimiz tecrübeler ışığında, yumurtalık kanserine yönelik araştırmalarda gen düzeyinden sistem biyotıbbi düzeyine kadar geniş bir perspektifte RNA bazlı çalışmalar derlenmiş ve bu yönde literatürdeki eksiklikler belirtilerek ileri vadede bu boşlukları doldurma adına öngörü ve tavsiyelerde bulunulmuştur [17].

3.Sonuç

Literatürde, yumurtalık kanseri ve sağlıklı dokulara ait transkriptom (gen anlatım) çalışmaları bulunmasına rağmen, sistem biyotıbbi analiz ve metodları ile yumurtalık kanseri birçok doku düzeyinde (örneğin: over epitel kanser hücreleri, stroma dokusu, tümör dokusu), proteom, metabolom ve genom düzeyindeki verileri kullanarak incelenmiştir. Sistem biyotıbbi çalışmaları farklı deneysel platformlardan elde edilen yüksek sayıda veri setlerinin bütünleştirilmesi, birçok hastayı kapsayacak genişlikte çalışmalar olması, farklı doku örneklerini içermesi, gen anlatım ile protein seviyelerinde analizler içermesi ve veri setlerinin sistem biyolojisi bakış açısından bütünleştirilerek değerlendirilmesi açılarından literatüre önemli katkıda bulunacaktır. Ayrıca bu çalışmalar, öncelikli alanlar arasında kabul edilen hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik yöntem, kit ve cihazların üretilmesine olanak sağlaması ve hastalığın moleküler mekanizmasının aydınlatılması açılarından önem arz etmektedir.

Kaynakça

- [1] Liu, E.T., Lauffenburger, D.A. (2009). Systems biomedicine: concepts and perspectives (Academic Press).
- [2] Bordbar, A., Feist, A.M., Usaita-Black, R., Woodcock, J., Palsson, B.O., Famili, I. (2011). A multi-tissue type genome-scale metabolic network for analysis of whole-body systems physiology. BMC systems biology 5, 180.
- [3] Thiele, I., Swainston, N., Fleming, R.M., Hoppe, A., Sahoo, S., Aurich, M.K., Haraldsdottir, H., Mo, M.L., Rolfsson, O., Stobbe, M.D. (2013). A community-driven global reconstruction of human metabolism. Nature biotechnology 31, 419-425.

- [4] Wang, Y., Eddy, J.A., Price, N.D. (2012). Reconstruction of genome-scale metabolic models for 126 human tissues using mCADRE. *BMC systems biology* 6, 153.
- [5] Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B.M., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., Sivertsson, Å., Kampf, C., Sjöstedt, E., Asplund, A. (2015). Tissue-based map of the human proteome. *Science* 347, 1260419.
- [6] Mardinoglu, A., Agren, R., Kampf, C., Asplund, A., Nookaew, I., Jacobson, P., Walley, A.J., Froguel, P., Carlsson, L.M., Uhlen, M. (2013). Integration of clinical data with a genome- scale metabolic model of the human adipocyte. *Molecular systems biology* 9, 649.
- [7] Mardinoglu, A., Agren, R., Kampf, C., Asplund, A., Uhlen, M., Nielsen, J. (2014). Genome-scale metabolic modelling of hepatocytes reveals serine deficiency in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nature communications* 5.
- [8] Karagoz, K., Sinha, R., Arga, K.Y. (2015). Triple negative breast cancer: a multi-omics network discovery strategy for candidate targets and driving pathways. *Omics: a journal of integrative biology* 19, 115-130.
- [9] Calimlioglu, B., Karagoz, K., Sevimoglu, T., Kilic, E., Gov, E., Arga, K.Y. (2015). Tissue-specific molecular biomarker signatures of type 2 diabetes: an integrative analysis of transcriptomics and protein-protein interaction data. *Omics: a journal of integrative biology* 19, 563-573.
- [10] Kori, M., Gov, E., Arga, K.Y. (2016). Molecular signatures of ovarian diseases: Insights from network medicine perspective. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 62, 266- 282.
- [11] Islam, T., Rahman, M.R., Gov, E., Turanli, B., Gulfidan, G., Haque, M.A., Arga, K.Y., Mollah, N. H. (2018). Drug Targeting and Biomarkers in Head and Neck Cancers. *OMICS: A Journal of Integrative Biology* 22, 422-36.
- [12] Siegel RL, Ma J, Kimberly DM, and Jemal A. (2016). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 66, 7-30.
- [13] Gov, E., Arga, K.Y. (2016). Interactive cooperation and hierarchical operation of microRNA and transcription factor crosstalk in human transcriptional regulatory network. *IET Systems Biology* 10, 219-228.
- [14] Gov, E., Arga, K.Y. (2017). Differential co-expression analysis reveals a novel prognostic gene module in ovarian cancer. *Scientific Reports* p. 7.
- [15] Ayyildiz, D., Gov, E, Sinha, R., Arga KY. (2017). Ovarian cancer differential interactome and network entropy analysis reveal new candidate biomarkers, *Omics: a journal of integrative biology* 21, 285-294.
- [16] Gov, E., Kori, M., Arga, K.Y. (2017). Multiomics Analysis of Tumor Microenvironment Reveals Gata2 and miRNA-124-3p as Potential Novel Biomarkers in Ovarian Cancer. *OMICS: A Journal of Integrative Biology* 21(10): 603-615.
- [17] Gov, E., Kori, M., Arga, K.Y. (2017). RNA based ovarian cancer research from ‘a gene to systems biomedicine’ perspective. *Systems Biology in Reproductive Medicine* 63, 219-238.