

Postęp technologiczny, obecny w niemalże każdej dziedzinie nauki, jest coraz częściej związany z gromadzeniem ogromnej ilości danych. Kluczowy przykład stanowi medycyna molekularna, która dzięki zautomatyzowanej metodycy diagnostycznej jest w stanie opisywać stan pacjenta za pomocą gigabajtów danych zapewnianych przez tzw. wysokoprzepustowe technologie. Do wspomnianych metod zaliczyć można mikromacierzowe metody pomiaru ekspresji genów czy spektrometryczne pomiary stężeń metabolitów w sieciach regulacyjnych komórek. Bez względu na ich rodzaj, dane te są nośnikiem ogromnej ilości informacji, która może i powinna zostać wykorzystana w diagnostyce, spersonalizowanej medycynie czy projektowaniu leków.

Z drugiej strony, systematyczny opis procesów zachodzących w organizmach ludzkich, budowany od wielu lat przez biologów molekularnych, ale także odpowiednio wyspecjalizowanych fizyków czy chemików, otwiera możliwości wnioskowania z danych w bardzo specyficznych kontekstach. Jednym z wielu przykładów mogą być tzw. sieci sygnałowe (ang. *signaling pathways*), których formalną reprezentacją mogą być, np. etykietowane grafy skierowane czy grafy przepływowe z więzami. Niezmiennie od zastosowanego formalizmu, kluczowym wnioskiem z systematycznego i postępującego poznawania mechanizmów molekularnych jest możliwość ich wykorzystania podczas wnioskowania z omówionych danych biomedycznych.

W ramach proponowanych badań planujemy stworzyć formalny, integracyjny model analizujący serie danych wysokoprzepustowych w dwóch, powiązanych kontekstach:

- lokalnym, tj. niezależna analiza pojedynczych sieci sygnałowych, pozwalająca na wskazanie najistotniej (w sensie statystycznym) zaburzonych kaskad sygnałowych w komunikacji wewnątrzkomórkowej,
- globalnym, tj. analiza pełnej sieci metabolicznej komórki ludzkiej, która pozwoliłaby, na określenie możliwych źródeł powstających perturbacji fenotypowych w obserwowanych danych eksperymentalnych (względem profilu homeostatycznego).

W naszych badaniach podstawę stanowi Bayesowska strategia wnioskowania. Planujemy opracować model, będący rozszerzonym algorytmem Metropolis - Hastingsa, który pozwoli na integrację danych transkryptomicznych z wiedzą dotyczącą sieci sygnałowych i metabolicznych. Jego częścią będzie rozkład obserwowanych profili transkryptomicznych na składowe profile komórkowo- i/lub funkcyjnie-specyficzne (manuskrypt w przygotowaniu).

Weryfikacja modelu będzie oparta na wysokiej jakości danych transkryptomicznych pochodzących z MD Anderson Cancer Centre zebranych od pacjentów z rakiem pęcherza moczowego (wstępna, jednopoziomowa analiza profili transkryptomicznych opublikowana została w marcu tego roku).

Oczekujemy, że zaproponowane przez nas metody i narzędzia, dzięki stosowaniu analitycznych i obliczeniowych procedur, będą stanowić kolejny krok do lepszego poznania mechanizmów molekularnych odpowiedzialnych za powstawanie i rozwój tego typu nowotworu.

W kontekście analizy lokalnej, liczymy na wskazanie nowych biomarkerów charakteryzujących analizowane typy i podtypy molekularne raka pęcherza moczowego. Pod pojęciem biomarkerów rozumiemy tutaj wskazanie i opis najistotniej zderegulowanych sieci sygnałowych. Analiza globalna ma służyć natomiast określeniu metabolicznego profilu nowotworów ludzkich, a w szczególności badaniu zależności pomiędzy różnymi kaskadami sygnałowymi, co może prowadzić do wyznaczenia potencjalnego źródła, lub niezależnych źródeł, procesu nowotworzenia.

Wydaje się, że największą wartością dodaną proponowanych badań, w przypadku gdy zakończą się one sukcesem, będzie ich potencjał diagnostyczny (zaburzenia biomarkerowych szlaków świadczące o podwyższonym ryzyku występowania choroby), ale także pomoc w projektowaniu leków (wskazanie możliwych źródeł lub neuralgicznych elementów zaburzeń metabolicznych, które powinny stać się celem terapii).

Wiadomo, że w dzisiejszych czasach nowotwory powoli zyskują miano choroby przewlekłej i zarówno wcześniejsza diagnoza, jak i odpowiednio dobrana farmakoterapia mogą ułatwić pacjentowi walkę z chorobą i doprowadzić do całkowitego wyleczenia. Jest to dla nas wybitnie jaskrawy powód, dla którego prowadzenie proponowanych badań jest ważne nie tylko w kontekście naukowym, ale może przede wszystkim społecznym.