



# ПРИМЕНЕНИЕ БАЗ ДАННЫХ PATHWAY STUDIO ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В ОБЛАСТИ LIFE SCIENCE



Andrey Khudoshin, PhD, MBA

04.04.2018

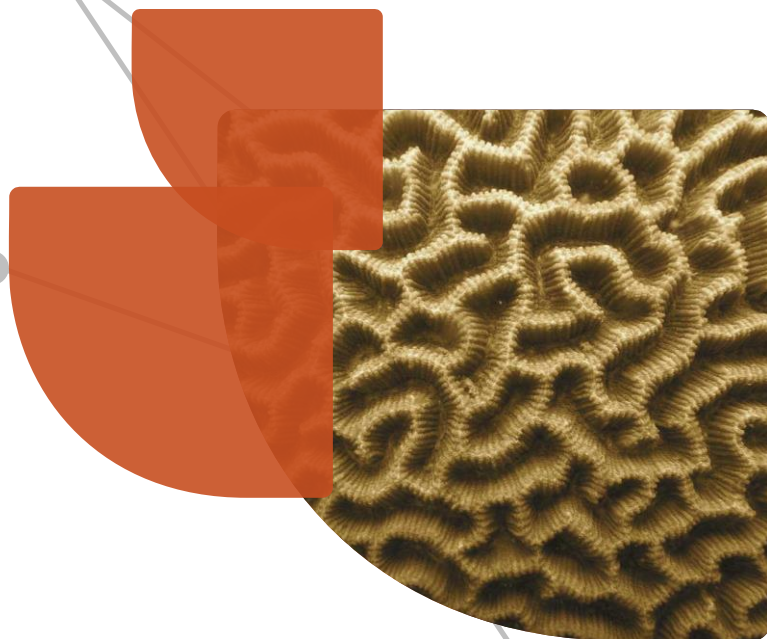
[a.khudoshin@elsevier.com](mailto:a.khudoshin@elsevier.com)

## План семинара

1. ПОЧЕМУ ВАЖЕН АНАЛИЗ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ?
2. ЧТО ТАКОЕ БАЗА ДАННЫХ PATHWAY STUDIO. И КАК ОНА РАБОТАЕТ?
3. ТИПОВЫЕ ПРИМЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ PATHWAY STUDIO

# PATHWAY STUDIO

*РАЗУМНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ - СИЛЬНЫЕ  
РЕЗУЛЬТАТЫ*



Andrey Khudoshin, PhD, MBA

23 June 2015

[a.khudoshin@elsevier.com](mailto:a.khudoshin@elsevier.com)

Pathway Studio - мощное исследовательское решение,

которое помогает ученым

**Визуализировать литературу**, создавать и применять молекулярные  
**модели сигнальных путей**,  
**интерпретировать** крупно масштабные молекулярные **данные**  
**профилирование**

На основе

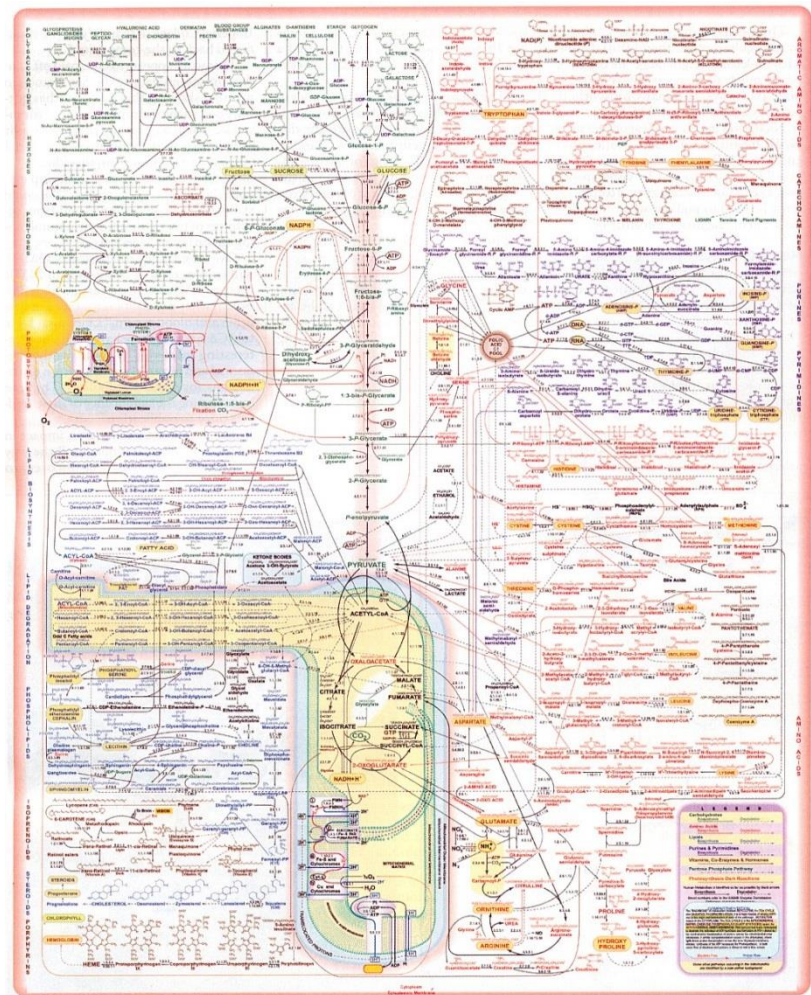
комплексной и богатой знаниями база данных

**миллионов биологических фактов** с использованием литературы и сотен  
курируемых сигнальных путей.



## ЧТО ТАКОЕ АНАЛИЗ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ?

- Анализ сигнальных путей – это изучение взаимодействий между клеточным компонентом (ДНК, РНК, белки), и другими соединениями, которые могут взаимодействовать с ними (например, малые молекулы, химические вещества, метаболиты).
- Эти взаимодействия описывают биологические процессы.



## Почему так важен анализ сигнальных путей?

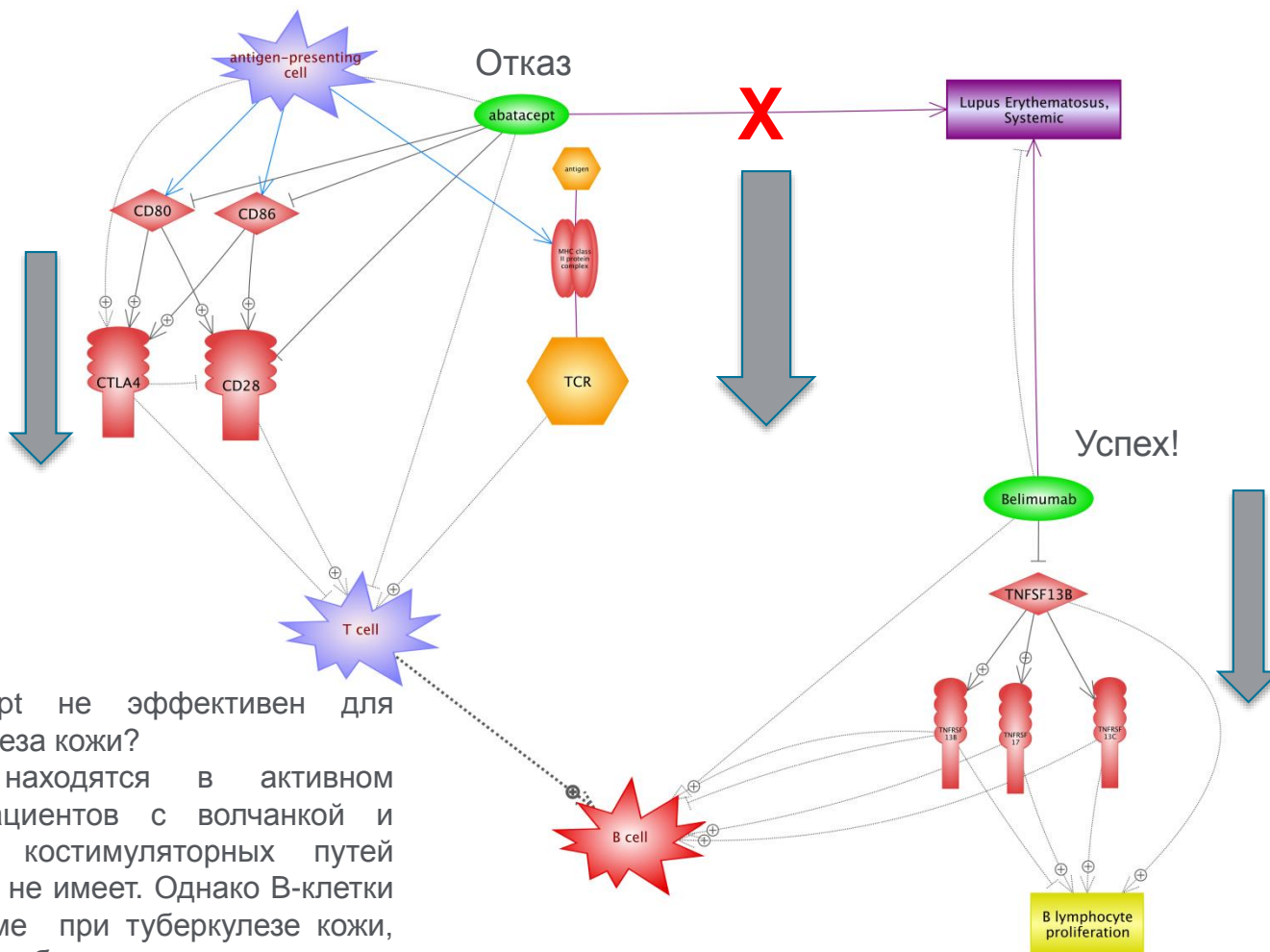


“Torcetrapib, ингибитор СЕТР, который поднимает уровень холестерина высокой плотности (HDL) и снижает холестерин низкой плотности (LDL), показал увеличение летальных и кардиальных событий, связанных с побочными эффектами. Однако до сих пор неизвестен сигнальный путь, лежащий в основе побочных эффектов препарата torcetrapib.”\*

\*Fan, S, et. al. 2012. Clarifying off-target effects for torcetrapib using network pharmacology and reverse docking approach. BMC Syst Biol 6:152



# Как анализ сигнальных путей может предсказать отказ в регистрации?



Почему abatacept не эффективен для лечения туберкулеза кожи?

Т-клетки находятся в активном состоянии у пациентов с волчанкой и подавление их костимуляторных путей особого значения не имеет. Однако В-клетки находятся в норме при туберкулеза кожи, следовательно, требуют костимуляции, что ингибируется с помощью Belimumab.

# Применение Pathway Studio Mammalian для исследований в области сельского-хозяйства

Обеспечивает надежность и достоверность при селекции животных, разработке ветеринарных препаратов, исследовании заболеваний животных



Устойчивость  
к болезням

Мясные и  
молочные  
свойства

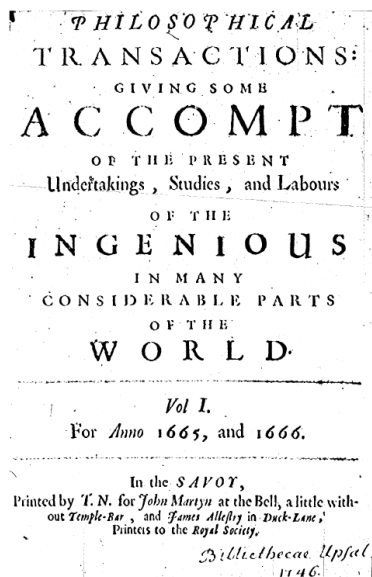
Поиск и  
разработка новых  
ветеринарных  
препаратов



# Обмен научными данными насчитывает более 400 лет

- Большинство научных данных до сих пор публикуются в неструктурированном виде

**17<sup>th</sup> Century**



Royal Society of London  
Oldest learned society (1660)  
Oldest scientific journal (1665)

**21<sup>st</sup> Century**

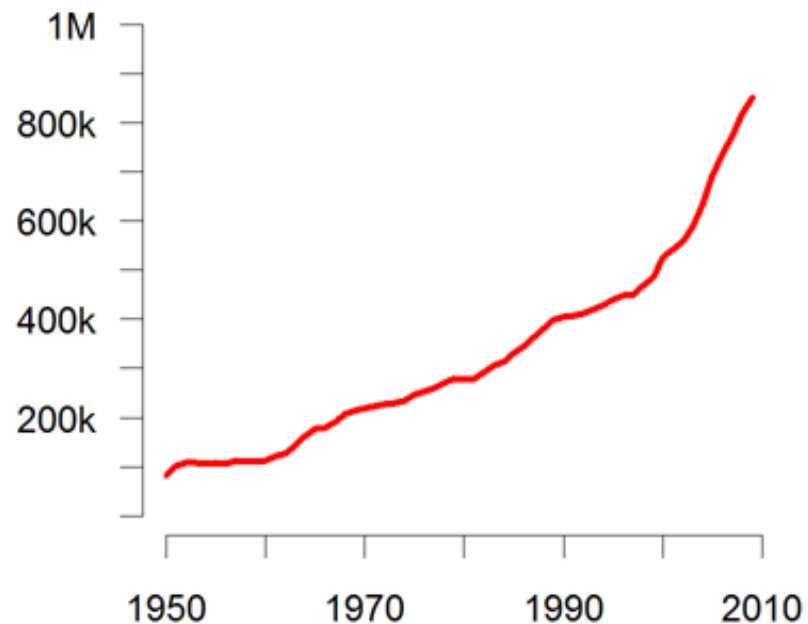


# Взрыв научной информации

- Более 1М новых статей в год в Medline – Как уследить???

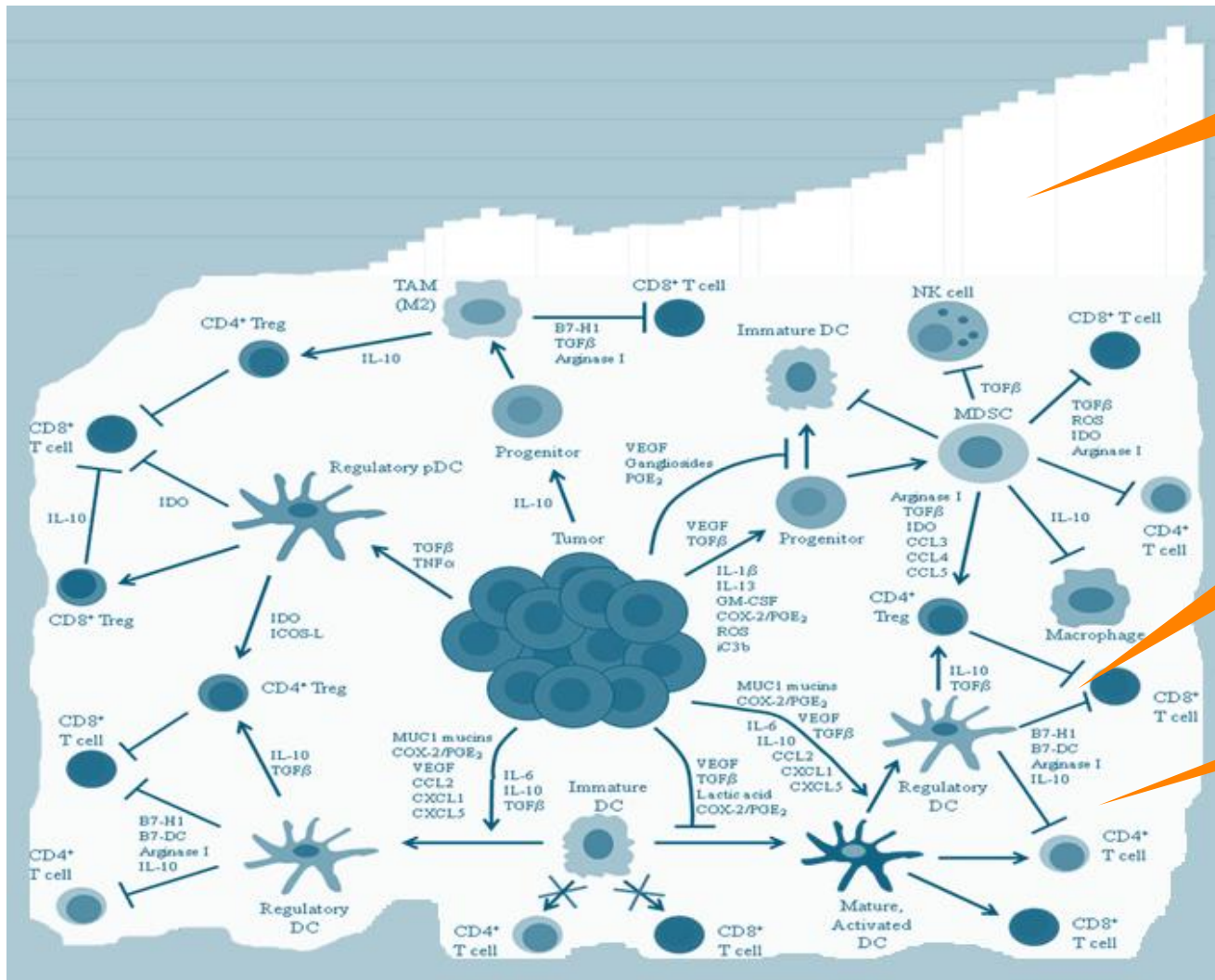


## MEDLINE-indexed articles published per year



\* altmetrics.org


# Под вершиной айсберга



Раковая  
иммуноterapia

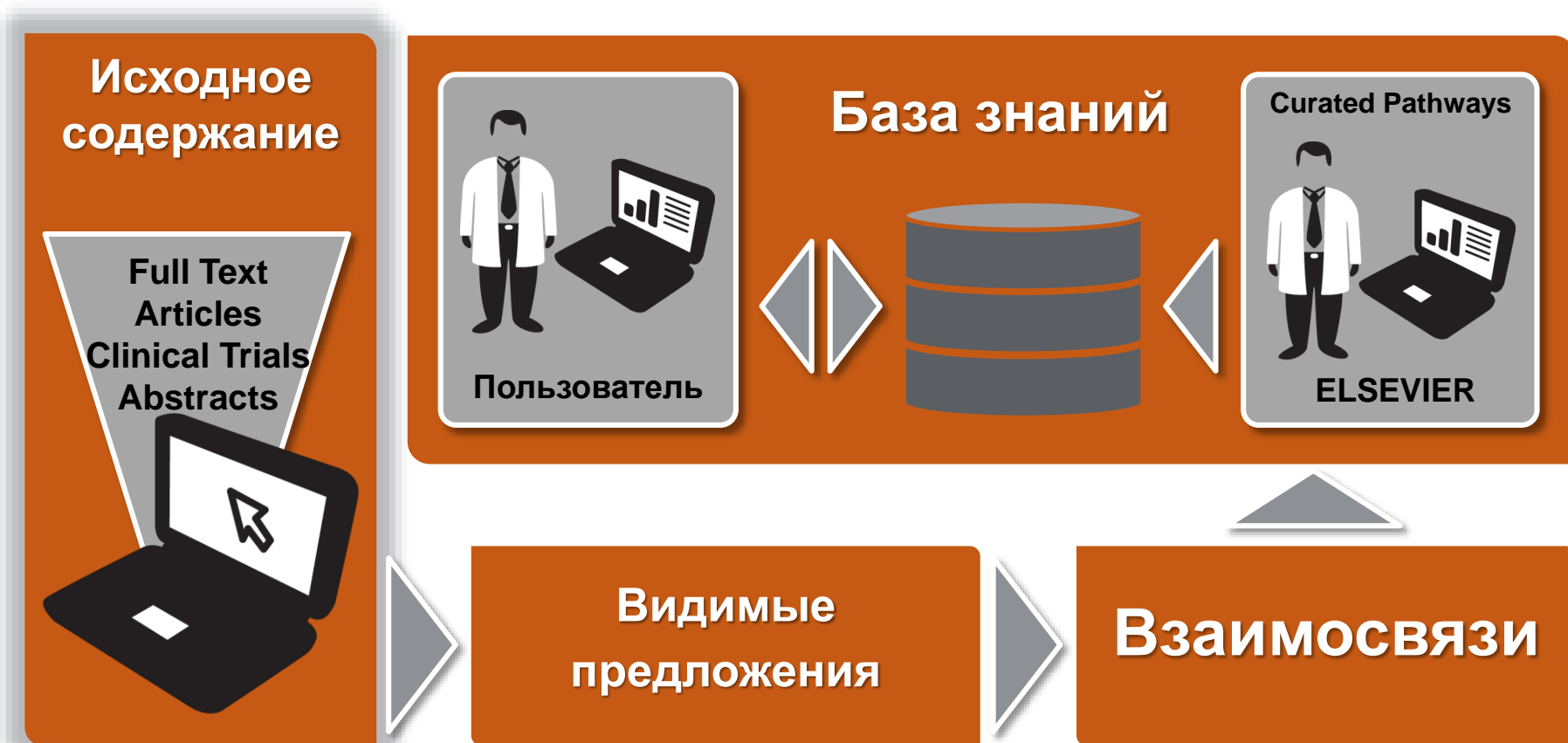
Мишени  
лекарств

Биомаркеры



Как работает  
Pathway?

# Pathway Studio превращает содержание в знания





# MedScan извлекает факты из документов. Это не просто индексированный поиск

“It is well established that phosphorylation of **β-catenin** by **GSK3β** enhances binding of **β-catenin** to **Axin** and **Adenomatous Polyposis Coli** in hepatocytes.”



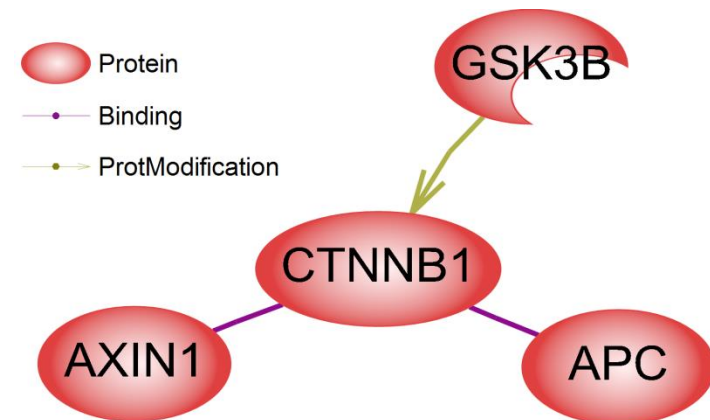
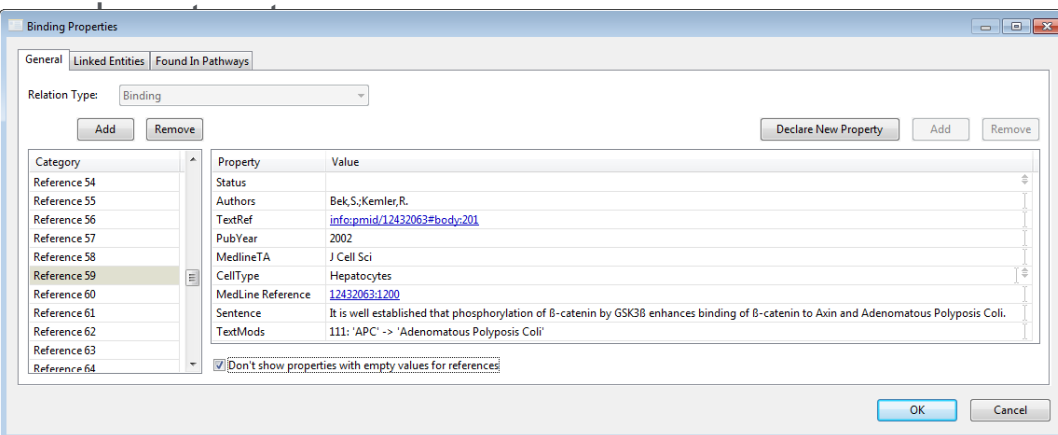
NLP: семантические триплеты

**Axin**                    binding of                    **β-catenin**  
**Axin**                    binding of                    **Adenomatous Polyposis Coli**  
**β-catenin**    phosphorylation by    **GSK3β**



Извлеченные взаимосвязи

**Axin1 – CTNNB1**, связь: Binding  
**Axin1 – APC**, связь : Binding  
**GSK-3B->Axin** связь : ProtModification, Cell Type:



# Обзор Pathway studio

## Pathway Studio

### База знаний

### Инструменты

Biological relations extracted from literature

Ontologies

Manually curated pathways

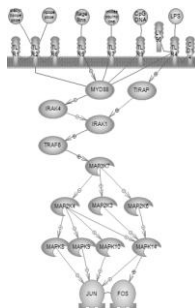
Search  
Summarization  
Navigation  
Visualization

Experiment analysis:  
Gene expression  
Proteomics  
Metabolomics  
NGS (beta)

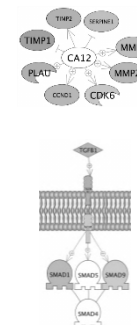
24M abstracts  
3.5M full texts




5.2M relations  
+836K new relations



| Gene   | Expression | Protein  | Abundance |
|--------|------------|----------|-----------|
| CDKN1B | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1C | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1D | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1E | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1F | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1G | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1H | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1I | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1J | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1K | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1L | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1M | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1N | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1O | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1P | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1Q | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1R | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1S | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1T | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1U | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1V | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1W | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1X | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1Y | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |
| CDKN1Z | 0.000      | 4.82E+00 | 0.000     |





# Примеры использования Pathway Studio

Пример 1:  
Работа с литературой

# Графический поиск информации

## Можно ли предположить механизм действия ивабрадина?

Kardiologiya

Volume 57, Issue 3, 2017, Pages 68-74

### New insight on anti-ischemic action of ivabradine in patients with stable angina (Article)

Kobalava, Zh.D. ✉, Shavarov, A.A., Kiyakbaev, G.K. 👤

Peoples Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Abstract

[View references \(40\)](#)

Increase in heart rate triggers most ischemic episodes due to disbalance between myocardial oxygen delivery and consumption. Furthermore, increased heart rate is a modifiable risk factor in patients with chronic heart failure. Ivabradine reduces heart rate by selectively inhibiting the If current of sinoatrial node cells. Recent studies have shown that ivabradine may reduce myocardial ischaemia and its consequences not only through heart rate reduction, but also because of additional pleiotropic effects. This review summarizes last findings that demonstrate variety of ivabradine actions on coronary blood flow and left ventricular function in patients with ischemic heart disease.

Author keywords

Coronary flow reserve   Ischemic heart disease   Ivabradine   Longitudinal strain   Post-ischemic stunning

Peoples' Friendship University of Russia

[501-550 \(QS >\)](#) · [1001+ \(THE >\)](#) | [Russian Federation](#) | [More](#)
2012 to >2017  Medicine
[Summary](#)   [Topics](#)   [Awarded Grants](#)   [Collaboration](#)

Authors

Top 500 authors, by number of publications at the Peoples' Friendship University of Russia  
Note that some authors may no longer be affiliated with the Peoples' Friendship University of Russia

Add to panel

|     | Name   | Publications ↓ | Most recent publication | Citations | h-index |
|-----|--|----------------|-------------------------|-----------|---------|
| 1.  | <input type="checkbox"/> Kobalava, Z.                  | 56             | 2017                    | 241       | 12      |
| 2.  | <input type="checkbox"/> Jargin, Sergei V.             | 48             | 2017                    | 74        | 8       |
| 3.  | <input type="checkbox"/> Kotovskaya, Yu V.             | 33             | 2017                    | 63        | 7       |
| 4.  | <input type="checkbox"/> Shastun, Sergey A.            | 28             | 2017                    | 51        | 4       |
| 5.  | <input type="checkbox"/> Mynbaev, Ospan                | 24             | 2017                    | 100       | 11      |
| 6.  | <input type="checkbox"/> Ovsyannikov, Dmitry Yuryevich | 19             | 2017                    | 1         | 1       |
| 7.  | <input type="checkbox"/> Chibisov, Sergey Mikhailovich | 18             | 2016                    | 28        | 9       |
| 8.  | <input type="checkbox"/> Dikke, Galina Borisovna       | 17             | 2018                    | 3         | 1       |
| 9.  | <input type="checkbox"/> Moiseev, Valentin Sergeevich  | 15             | 2017                    | 25        | 7       |
| 10. | <input type="checkbox"/> Villevalde, Svetlana          | 15             | 2017                    | 16        | 5       |

Жанна Давидовна – самый цитируемый ученый РУДН в области медицины



# КАК ИВАБРАДИН ВЛИЯЕТ НА БЕЛКИ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ТАХИКАРДИЮ?

Шаг 1

Какие белки регулируют тахикардию?

Pathway Studio  Advanced Help ▾ Andrey Khudoshin ▾

Start

Projects

Curated Pathways

Ontologies

PS Data

Variation

Import

© 2017 Elsevier Pathway Studio

Search: tachycardia

Save ▾

1 Selected

Name

tachycardia

Cardiac

## Import

**Experiment**  
Import gene expression, proteomics, or metabolomics experiments for analysis.

**Entity List**  
Import a list of genes/proteins, small molecules, functional classes, or other Entities.

### Network Builder

Step 3: Select Advanced Filters

| Entities                            | Filter                                |
|-------------------------------------|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>            | Cell                                  |
| <input type="checkbox"/>            | Cell Object                           |
| <input type="checkbox"/>            | Cell Process                          |
| <input type="checkbox"/>            | Clinical Parameter                    |
| <input type="checkbox"/>            | Complex                               |
| <input type="checkbox"/>            | Disease                               |
| <input type="checkbox"/>            | Functional Class                      |
| <input type="checkbox"/>            | Organ                                 |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Protein <a href="#">Add Condition</a> |
| <input type="checkbox"/>            | Small Molecule                        |
| <input type="checkbox"/>            | Tissue                                |
| <input type="checkbox"/>            | Treatment                             |

| Relations                           | Filter                                   |
|-------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/>            | ClinicalTrial                            |
| <input type="checkbox"/>            | DirectRegulation                         |
| <input type="checkbox"/>            | Expression                               |
| <input type="checkbox"/>            | FunctionalAssocia...                     |
| <input type="checkbox"/>            | GeneticChange                            |
| <input type="checkbox"/>            | miRNAEffect                              |
| <input type="checkbox"/>            | MolSynthesis                             |
| <input type="checkbox"/>            | MolTransport                             |
| <input type="checkbox"/>            | PromoterBinding                          |
| <input type="checkbox"/>            | ProtModification                         |
| <input type="checkbox"/>            | QuantitativeChan...                      |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Regulation <a href="#">Add Condition</a> |
| <input type="checkbox"/>            | StateChange                              |

Check All Uncheck All Reset

Check All Uncheck All Reset

« Back Next » Reset All Filters Cancel

Page 1 of 1

Items per page 25 | Displaying 1 - 2 of 2

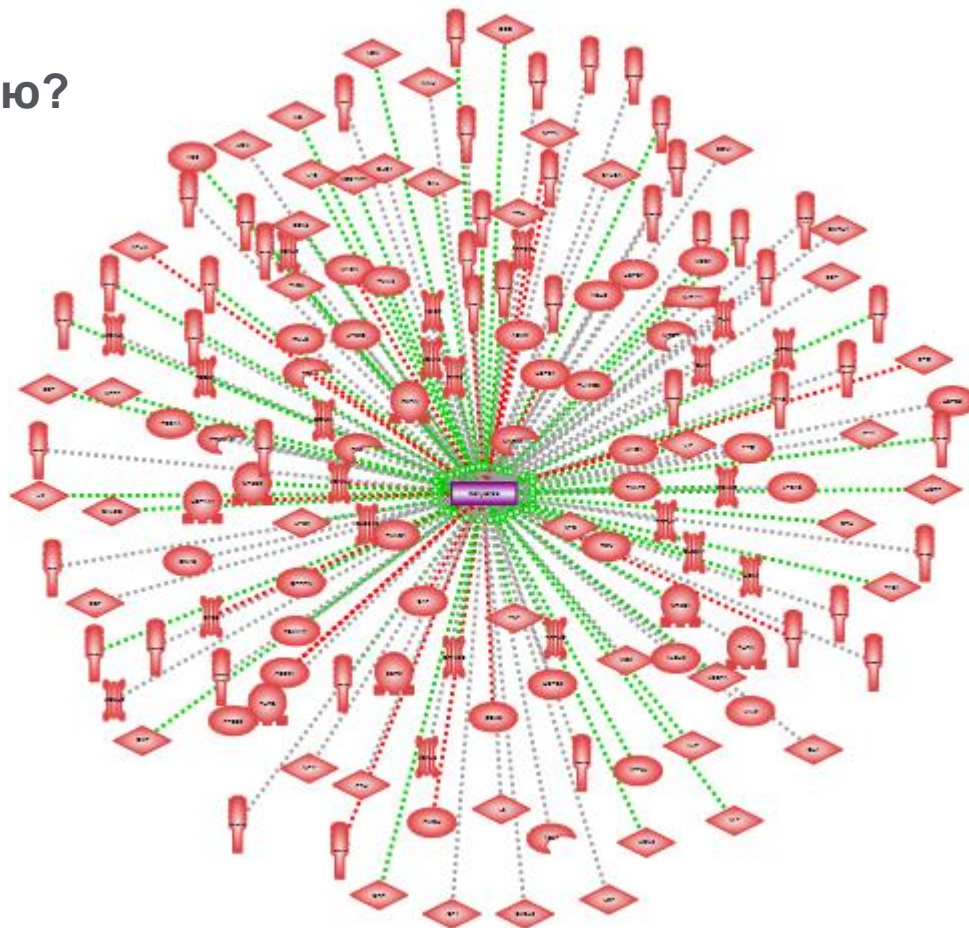
# Как ивабрадин влияет на белки, регулирующие тахикардию?

## Шаг 1

Какие белки регулируют тахикардию?

Болезнь ← Регуляция ← Белки

158 белков. Взаимосвязь тахикардии с данными белками описана в 607 статьях!



# Как ивабрадин влияет на белки, регулирующие тахикардию?

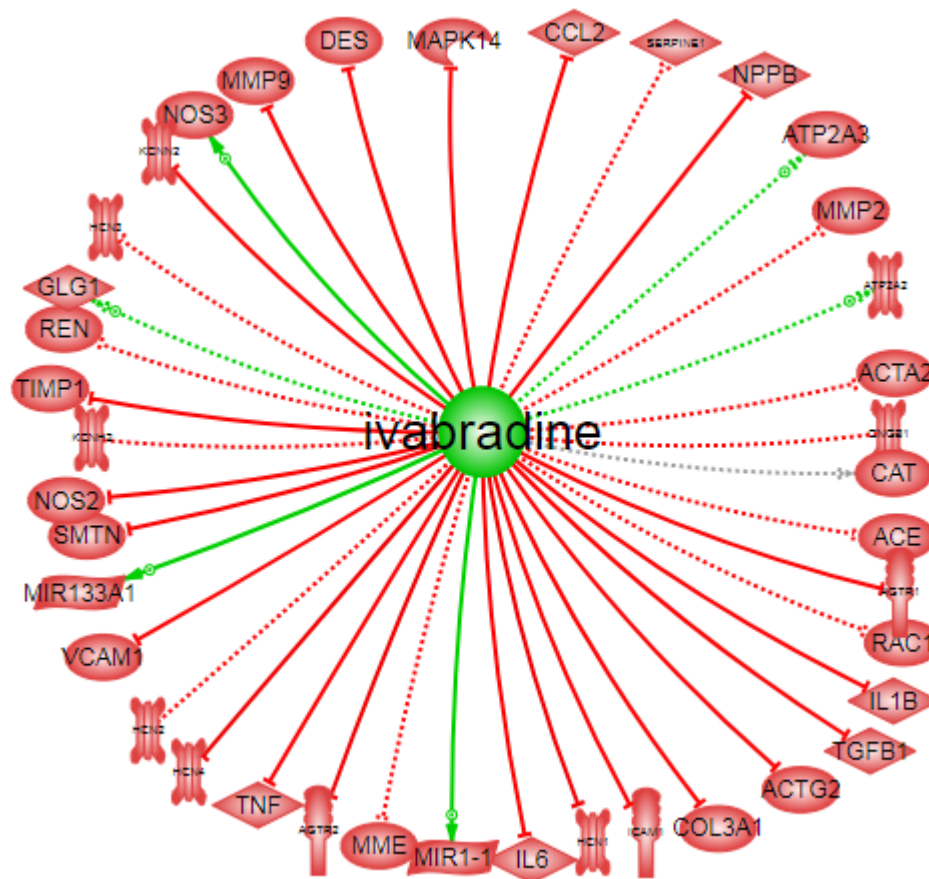
## Шаг 1

Болезнь ← Регуляция ← Белки

## Шаг 2

На какие мишени действует ивабрадин?

Малая молекула → Регуляция → Белок



# Как ивабрадин влияет на белки, регулирующие тахикардию?

## Шаг 1

Болезнь ← Регуляция ← Белки

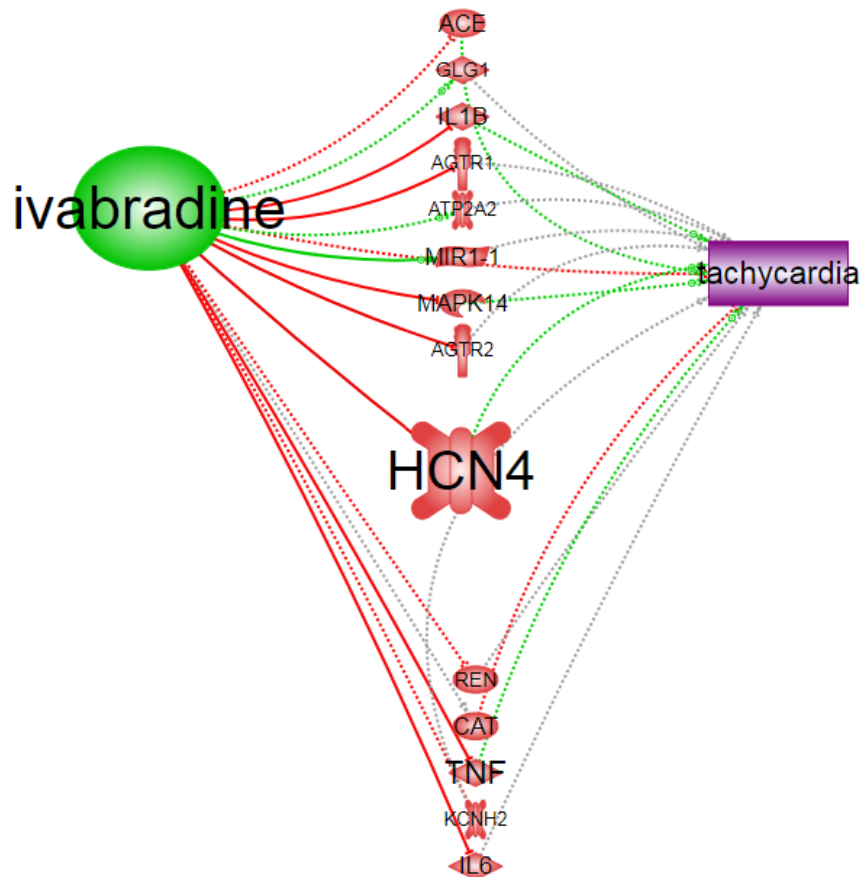
## Шаг 2

На какие мишени действует ивабрадин?

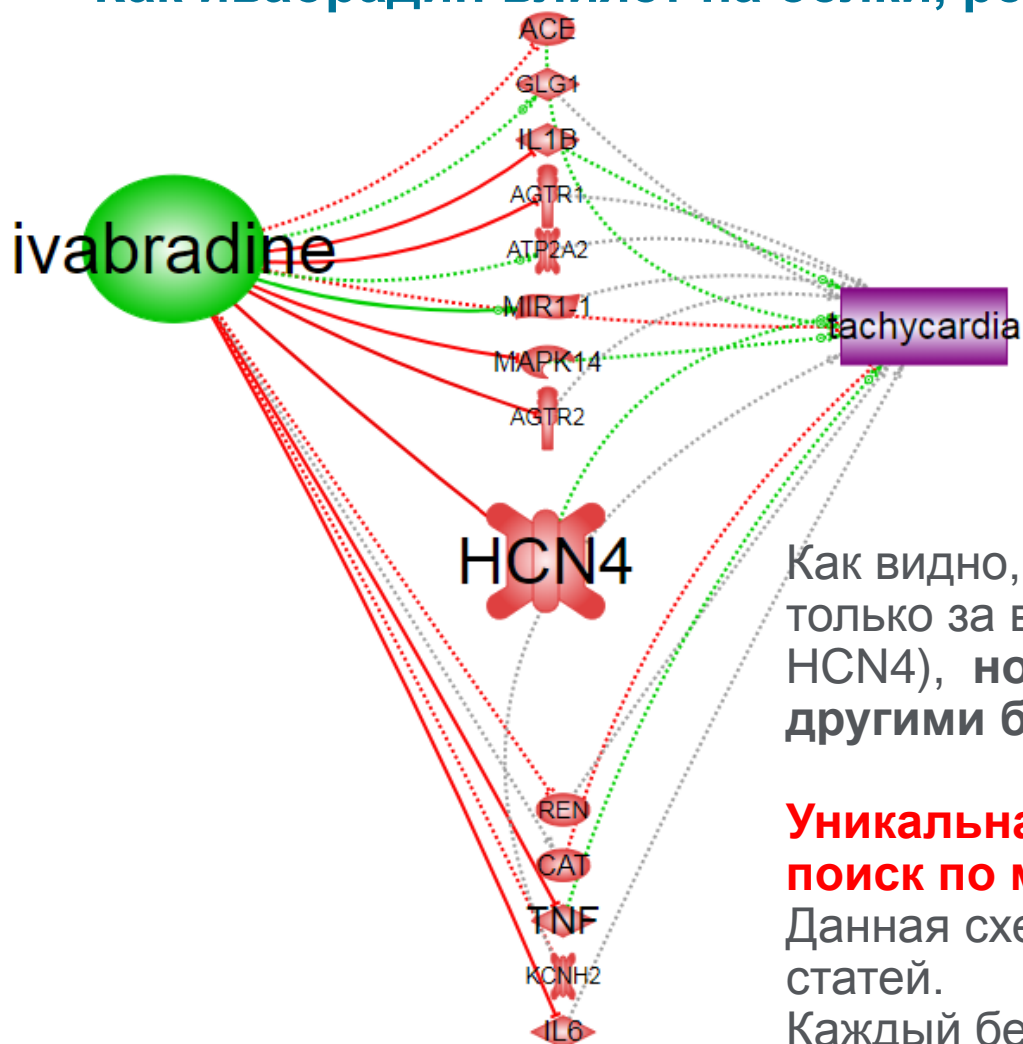
Малая молекула → Регуляция → Белок

## Шаг 3

Найти белки, мишени ивабрадина, регулирующие тахикардию



## Как ивабрадин влияет на белки, регулирующие тахикардию?



Как видно, ивабрадин влияет на тахикардию не только за взаимодействия с If каналом (белок HCN4), но и за счет взаимодействия с другими белками.

**Уникальная особенность Pathway Studio – поиск по многим статьям одновременно:**

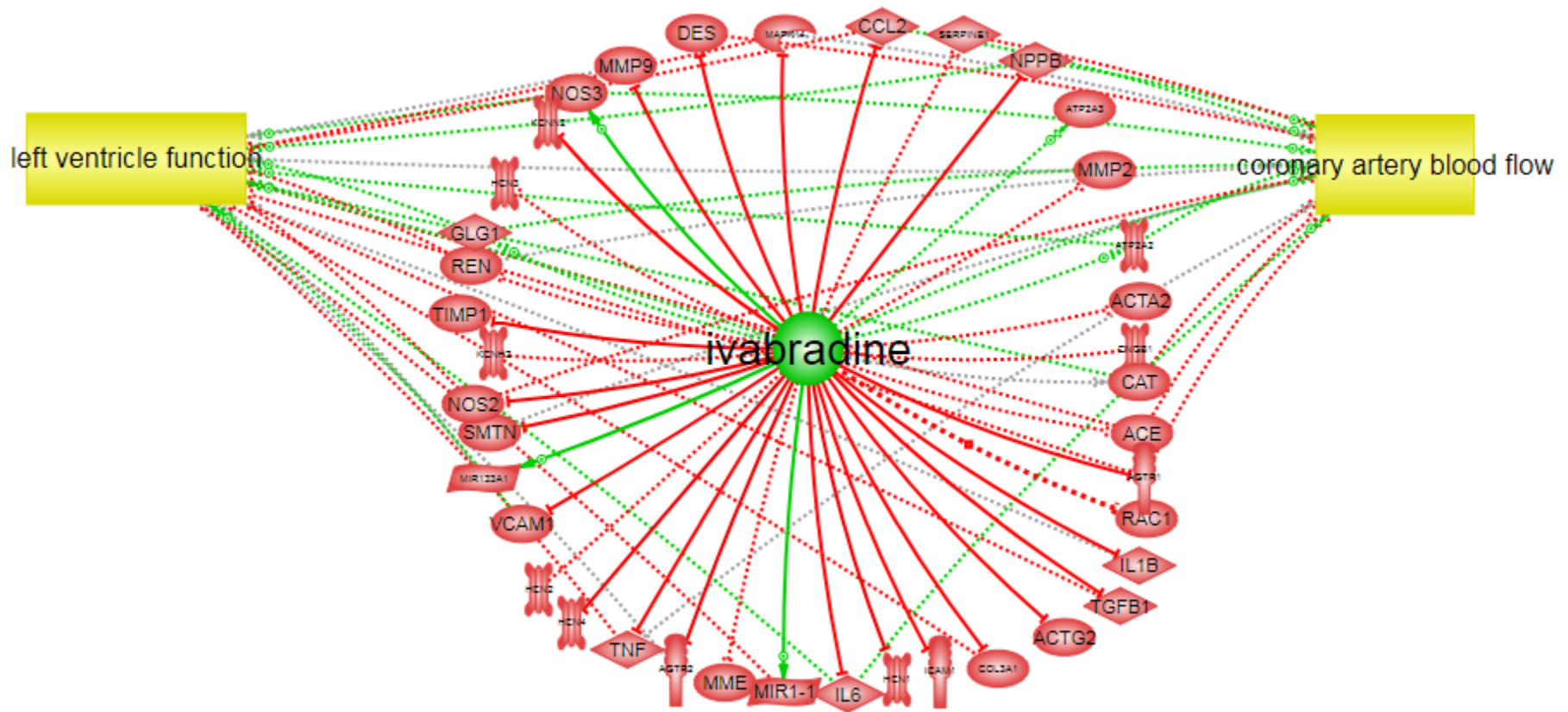
Данная схема содержит информацию из 103 статей.

Каждый белок имеет минимум 2 статьи:

- 1) Описывающую связь с тахикардией
- 2) Описывающую связь с ивабрадином



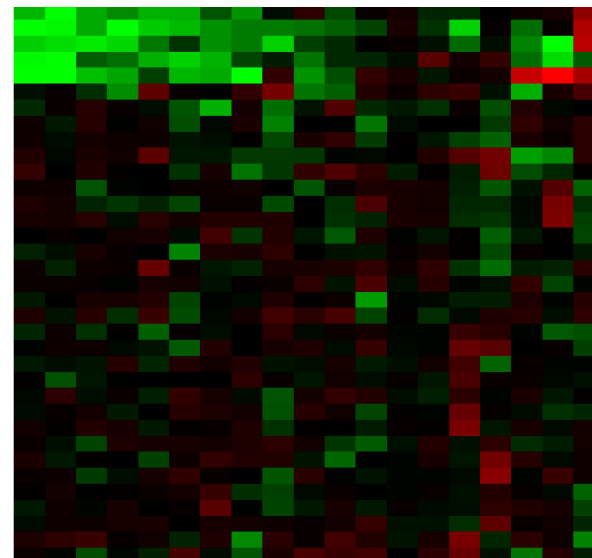
# Как белки, регулируемые ивабрадином, влияют на коронарный кровоток и функцию левого желудочка?



## Поиск мишеней

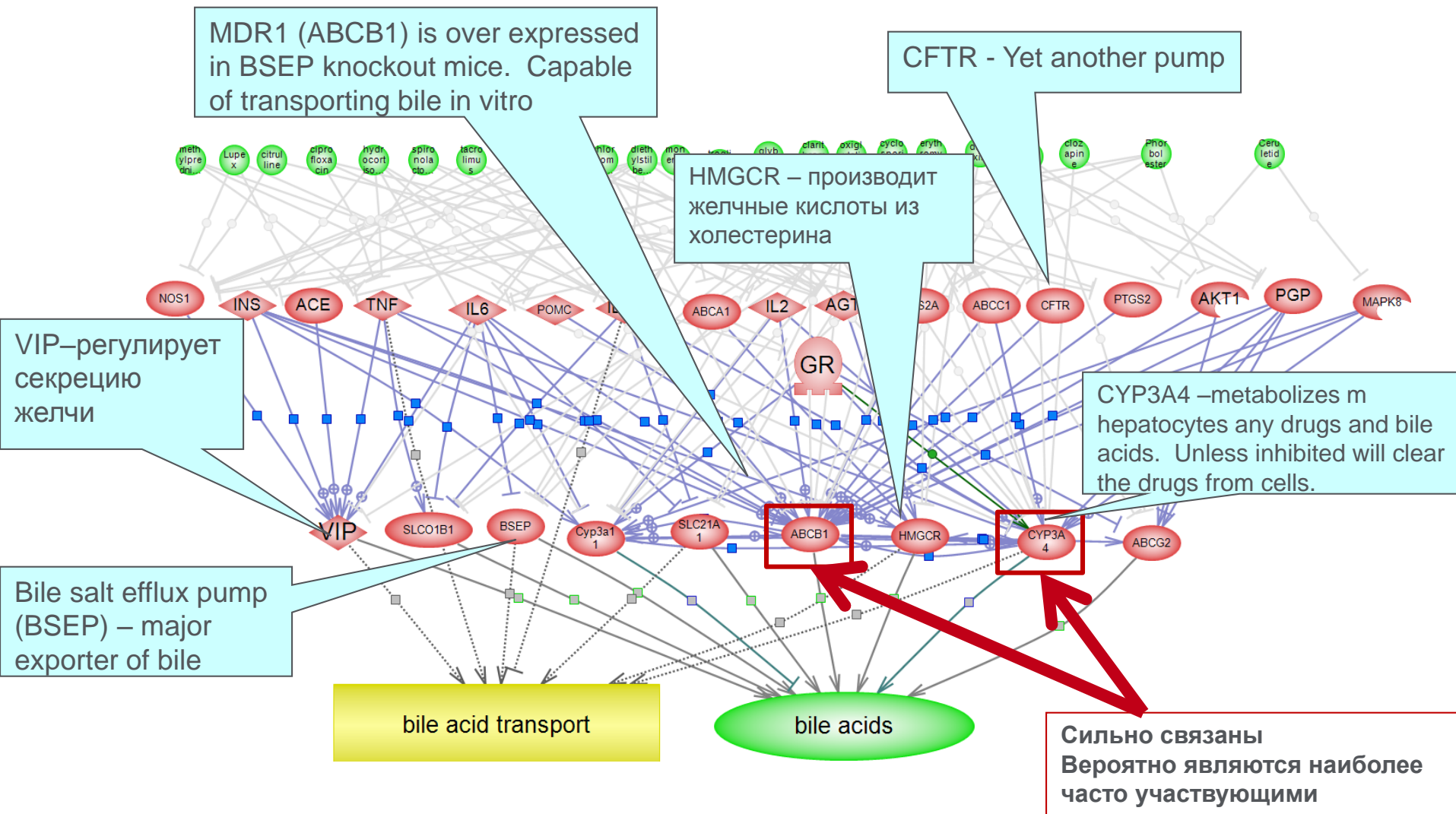
Большинство исследователей применяют Pathway Studio для обработки экспериментальных данных

- Самая большая и наиболее полная база знаний предоставляет дополнительную информацию о мишенях для потенциальных лекарственных препаратов. Возможность найти больше мишеней и больше доказательств, подтверждающих вероятные мишени, приводит к повышению уверенности в интерпретации данных
- Легко найти и визуализировать взаимодействия генов и белков со специфическими клеточными процессами, болезнями и малые молекулы
- Механика действия препарата облегчает идентификация прямого и побочного действия



# Определить механизм действия

В Pathway Studio восстановлен механизм холестаза и определены белки-мишени, вовлеченные в регулирование процесса?



# USE CASE MULTIPLE MYELOMA

## LOOKING FOR NEW DRUG TARGETS



# WHY MULTIPLE MYELOMA (MM)

## WHY NOT BETA-CATENIN?

- Multiple Myeloma has an estimated 45% mortality rate (USA 2013) and is often diagnosed in late stage of disease
- Beta-catenin is over expressed in MM patients
- Required for normal cellular function (affects many processes) therefore not a good drug target
- Hypothesis: Will genes downstream of beta-catenin be possible drug targets that have better specificity?



# 3 MINUTES: 11 REPORTS

**UPLOAD YOUR  
EXPERIMENT DATA**



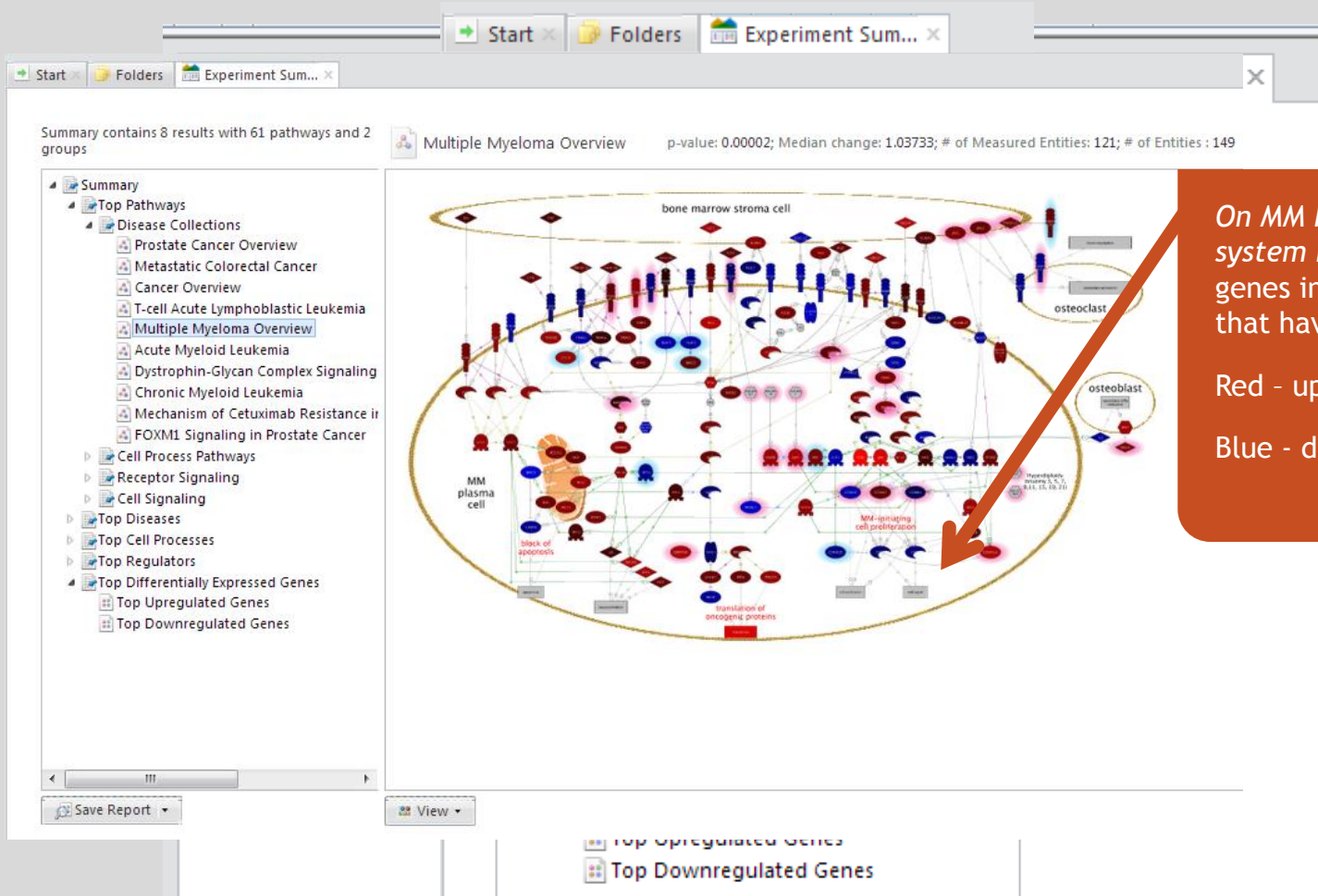
**RUN EXPERIMENT  
SUMMARY TOOL**

The screenshot displays the Pathway Studio software interface. The title bar shows 'PATHWAY STUDIO' and three open tabs: 'Start', 'Folders', and 'Experiment Sum...'. The main window is divided into several sections:

- Search Bar:** 'Enter Search Term...' with a magnifying glass icon.
- Navigation Panel (Left):**
  - Buttons: Start (green arrow), New Pathway, New Group, User Guide, Support, Folders.
  - Profile: 'Profile (Pws\_Test user 3)' with a dropdown arrow.
  - Database Release Notes (dropdown arrow).
  - Index of Database Content (dropdown arrow).
  - About Pathway Studio (dropdown arrow).
  - Footer: 'Pathway Studio 10.1.0.5 © 2013 Elsevier. All rights reserved. Terms and Conditions | Privacy Policy'.
- Main Content Area (Right):**
  - Text: 'Summary contains 10 results with 63 pathways and 2 groups'.
  - Summary** (expanded):
    - Top Pathways
      - Receptor Signaling
      - Cell Process Pathways
      - Metabolic Pathways
      - Toxicity Pathways
      - Expression Targets Pathways
      - Disease Collections
    - Top Diseases
    - Top Cell Processes
    - Top Regulators
    - Top Differentially Expressed Genes



# 3 MINUTES: 11 REPORTS



On MM Pathway system highlighte the genes in the dataset that have changed.

Red - upregulated  
 Blue - downregulated

# 3 MINUTES: 11 REPORTS

Summary contains 8 results with 61 pathways and 2 groups

E2F p-value: 0; Median change: -1.03351; Gene Set Seed: E2F; # of Measured Neighbors: 266; Total # of Neighbors: 275

| Name   | Description                                    | Object Type | Differential Expression 1 |
|--------|--|-------------|---------------------------|
| E2F8   | E2F transcription factor 8                     | Protein     | -0.5076951                |
| CCNA2  | cyclin A2                                      | Protein     | -0.561812                 |
| CDC25A | cell division cycle 25 homolog A (S. pombe)    | Protein     | -0.5156508                |
| MYB    | v-myb myeloblastosis viral oncogene hom...     | Protein     | -0.49509656               |
| CCNB1  | cyclin B1                                      | Protein     | -0.48423204               |
| MYB2   | v-myb myeloblastosis viral oncogene hom...     | Protein     | -0.47937858               |
| AURKA  | aurora kinase A                                | Protein     | -0.47175097               |
| PLK4   | polo-like kinase 4                             | Protein     | -0.44040263               |
| PLK4   | polo-like kinase 4                             | Protein     | -0.43893403               |
| TOP2A  | topoisomerase (DNA) II alpha 170kDa            | Protein     | -0.41987103               |
| DHFR   | dihydrofolate reductase                        | Protein     | -0.41522271               |
| STMN1  | stathmin 1                                     | Protein     | -0.41244695               |
| FOXM1  | forkhead box M1                                | Protein     | -0.4014929                |
| MYBL2  | v-myb myeloblastosis viral oncogene hom...     | Protein     | -0.39705136               |
| ORC1   | origin recognition complex subunit 1           | Protein     | -0.3769942                |
| CDC20  | cell division cycle 20 homolog (S. cerevisiae) | Protein     | -0.3756013                |
| BUB1B  | budding uninhibited by benzimidazoles 1 ...    | Protein     | -0.36036462               |
| TUBA1A | tubulin, alpha 1a                              | Protein     | -0.35250634               |
| UNG    | uracil-DNA glycosylase                         | Protein     | -0.35112566               |
| FBXO5  | F-box protein 5                                | Protein     | -0.34995803               |
| BIRC5  | baculoviral IAP repeat containing 5            | Protein     | -0.34980625               |
| PBK    | PDZ binding kinase                             | Protein     | -0.3476333                |
| MELK   | maternal embryonic leucine zipper kinase       | Protein     | -0.34312335               |
| RADS4L | RADS4-like (S. cerevisiae)                     | Protein     | -0.33452445               |
| MCM8   | minichromosome maintenance complex c...        | Protein     | -0.31393424               |

Page 1 of 11 | Size 25 | Displaying 1 - 25 of 267

Save Report | View | Open in Pathway Viewer

Pathway highlighting the genes in the dataset that changed.

E2F family regulates these genes. Aurora A is near the top - lets see if other analyses support this finding.

Top Upregulated Genes  
Top Downregulated Genes

# 3 MINUTES: 11 REPORTS

Summary contains 8 results with 61 pathways and 2 groups

E2F p-value: 0; Median change: -1.03351; Gene Set Seed: E2F; # of Measured Neighbors: 266; Total # of Neighbors: 275

| Name         | Description                                    | Object Type | Differential Expression 1 |
|--------------|--|-------------|---------------------------|
| E2F8         | E2F transcription factor 8                     | Protein     | -0.5076951                |
| CCNA2        | cyclin A2                                      | Protein     | -0.561812                 |
| CDC25A       | cell division cycle 25 homolog A (S. pombe)    | Protein     | -0.5156508                |
| MYB          | v-myb myeloblastosis viral oncogene hom...     | Protein     | -0.49509656               |
| CCNB1        | cyclin B1                                      | Protein     | -0.48423204               |
| ...          | ...  | ...         | ...                       |
| <b>AURKA</b> | <b>aurora kinase A</b>                         | Protein     | <b>-0.47175097</b>        |
| ...          | ...  | ...         | ...                       |
| PLK4         | polo-like kinase 4                             | Protein     | -0.43893403               |
| TOP2A        | topoisomerase (DNA) II alpha 170kDa            | Protein     | -0.41987103               |
| DHFR         | dihydrofolate reductase                        | Protein     | -0.4152...                |
| STMN1        | stathmin 1                                     | Protein     | -0.41244695               |
| FOXM1        | forkhead box M1                                | Protein     | -0.4014929                |
| MYBL2        | v-myb myeloblastosis viral oncogene hom...     | Protein     | -0.39705136               |
| ORC1         | origin recognition complex subunit 1           | Protein     | -0.3769942                |
| CDC20        | cell division cycle 20 homolog (S. cerevisiae) | Protein     | -0.3756013                |
| BUB1B        | budding uninhibited by benzimidazoles 1 ...    | Protein     | -0.36036462               |
| TUBA1A       | tubulin, alpha 1a                              | Protein     | -0.35250634               |
| UNG          | uracil-DNA glycosylase                         | Protein     | -0.35112566               |
| FBXO5        | F-box protein 5                                | Protein     | -0.34995803               |
| BIRC5        | baculoviral IAP repeat containing 5            | Protein     | -0.34980625               |
| PBK          | PDZ binding kinase                             | Protein     | -0.3476333                |
| MELK         | maternal embryonic leucine zipper kinase       | Protein     | -0.34312335               |
| RAD54L       | RAD54-like (S. cerevisiae)                     | Protein     | -0.33452445               |
| MCM8         | minichromosome maintenance complex c...        | Protein     | -0.31393424               |

Pathway highlighting the genes in the dataset that changed.

E2F family regulates these genes. Aurora A is near the top - lets see if other analyses support this finding.

Top Upregulated Genes  
Top Downregulated Genes

# KEY OUTCOME: AURORA A A POSSIBLE NEW DRUG TARGET FOR MULTIPLE MYELOMA

Summary contains 8 results with 61 pathways and 2 groups

Top Downregulated Genes # of Entities: 50

| Name      | Description                                   | Object Type | Differential Expression 1 |
|-----------|---|-------------|---------------------------|
| UHRF1     | ubiquitin-like with PHD and ring finger do... | Protein     | -0.47937858               |
| ACOT7     | acyl-CoA thioesterase 7                       | Protein     | -0.47872904               |
| AURKA     | aurora kinase A                               | Protein     | -0.47438947               |
| LOC284661 | uncharacterized LOC284661                     | Protein     | -0.47175097               |
| DBF4B     | DBF4 homolog B (S. cerevisiae)                | Protein     | -0.47051433               |
| SLIRP     | SRA stem-loop interacting RNA binding pro...  | Protein     | -0.46500954               |
| CDC43     | cell division cycle associated 3              | Protein     | -0.45639122               |
| TPP1      | triphosphate isomerase 1                      | Protein     | -0.45485264               |
| TTK       | TTK protein kinase                            | Protein     | -0.4545518                |
| PLK4      | polo-like kinase 4                            | Protein     | -0.4577476                |
| ERCC6L    | excision repair cross-complementing roden...  | Protein     | -0.44944453               |
| CCNF      | cyclin F                                      | Protein     | -0.43893403               |
| SKA1      | spindle and kinetochore associated comple...  | Protein     | -0.43399933               |
| ESCO2     | establishment of cohesion 1 homolog 2 (S...   | Protein     | -0.43189022               |
| AURKB     | aurora kinase B                               | Protein     | -0.43035668               |
| INCAH     | non-SMC condensin I complex; subunit H        | Protein     | -0.42707643               |
| FAM83D    | family with sequence similarity 83, member D  | Protein     | -0.4249418                |
| MIS18A    | MIS18 kinetochore protein homolog A (S. p...  | Protein     | -0.42360204               |
| TOP2A     | topoisomerase (DNA) II alpha 170kDa           | Protein     | -0.42261538               |
| INCAPG    | non-SMC condensin I complex; subunit G        | Protein     | -0.42109647               |
| CDC42     | cell division cycle associated 2              | Protein     | -0.41987103               |
| DHFR      | dihydrofolate reductase                       | Protein     | -0.4130852                |
| CENPA     | centromere protein A                          | Protein     | -0.41802526               |
| STMN1     | stathmin 1                                    | Protein     | -0.41525128               |
|           |   |             | -0.41288483               |
|           |   |             | -0.41244695               |

Aurora A regulation is linked to Beta-catenin pathway - a novel finding that expands our understanding of myeloma progression.

Aurora A kinase was found as a potential target for MM as a top down-regulated gene.

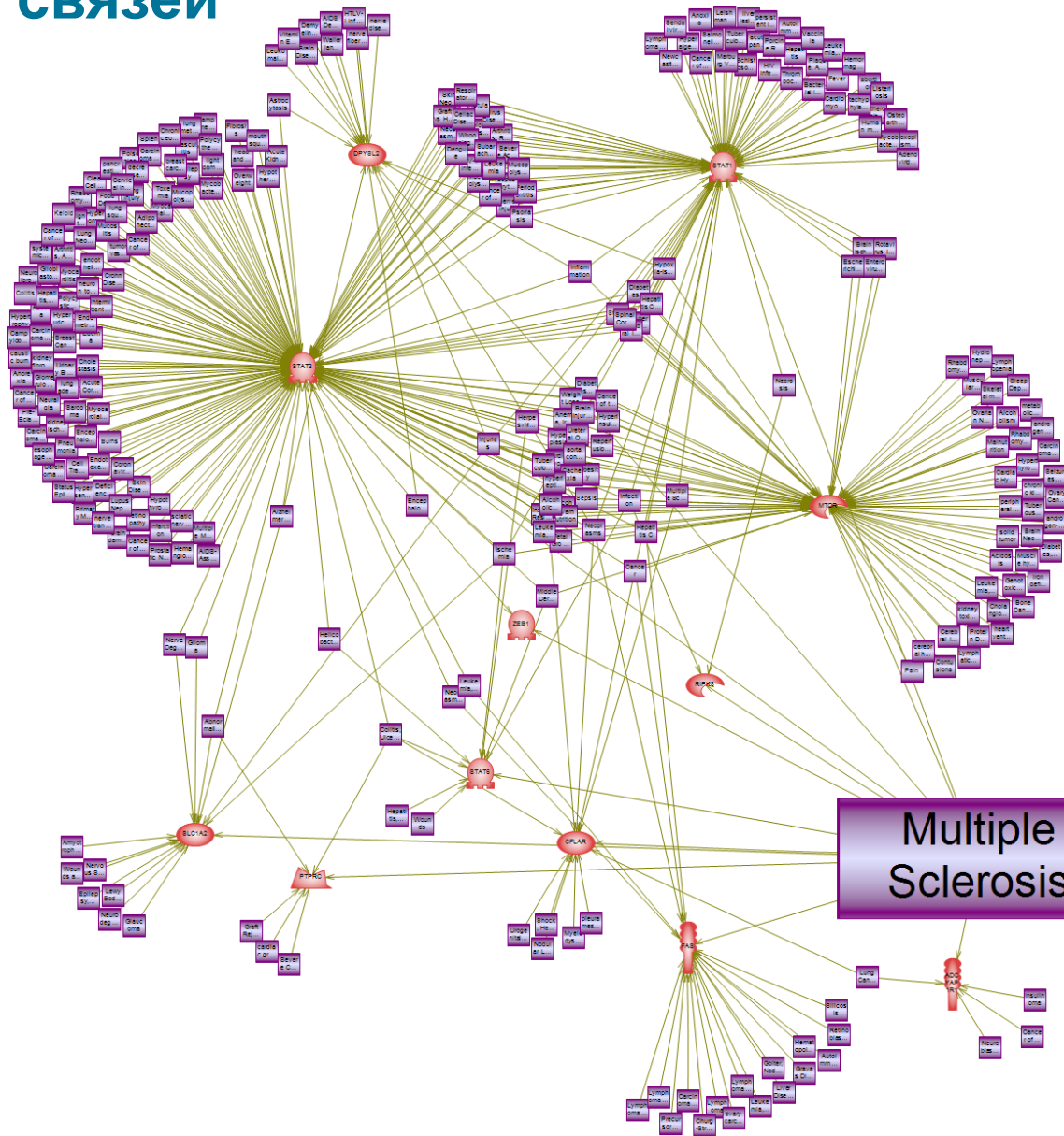
## Разработка биомаркеров

Часто ученые применяют Pathway Studio для обработки экспериментальных данных

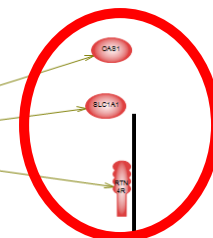
- Обширная база знаний дает возможность более полного соотнесения собственных и литературных данных по экспрессии с метаболическими путями
- Пошаговый помощник ускоряет импорт данных
- Подсеть обогащения анализа (SNEA) помогает определить upstream регуляторы конкретных путей экспрессии
- Визуализировать результаты экспрессии с наложением на схемы метаболических путей, чтобы легко идентифицировать структуры и ключевые затронутые гены



# Логический вывод знаний с помощью Pathway Studio: Оценка специфичности клинических биомаркеров по узлам связей



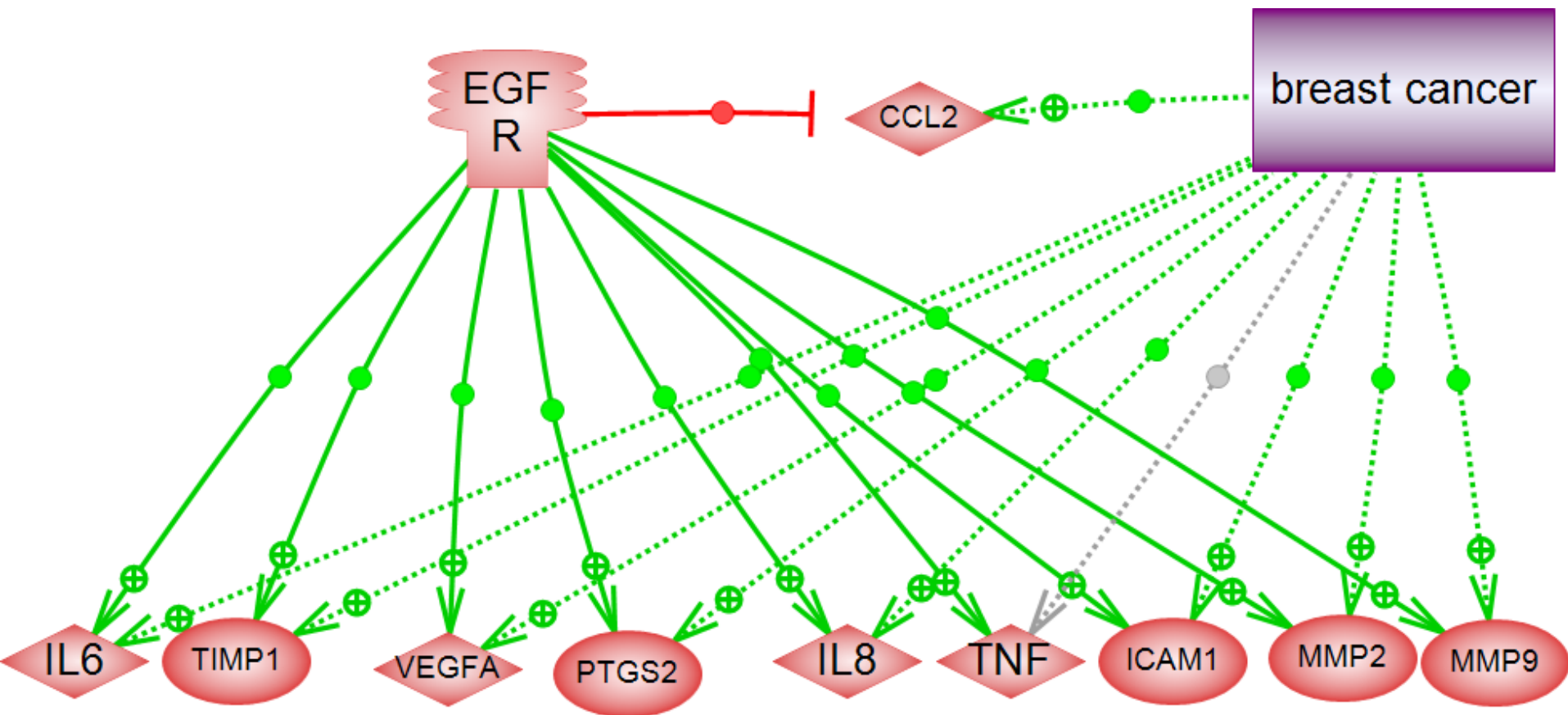
Специфичные к MS биомаркеры



Multiple Sclerosis

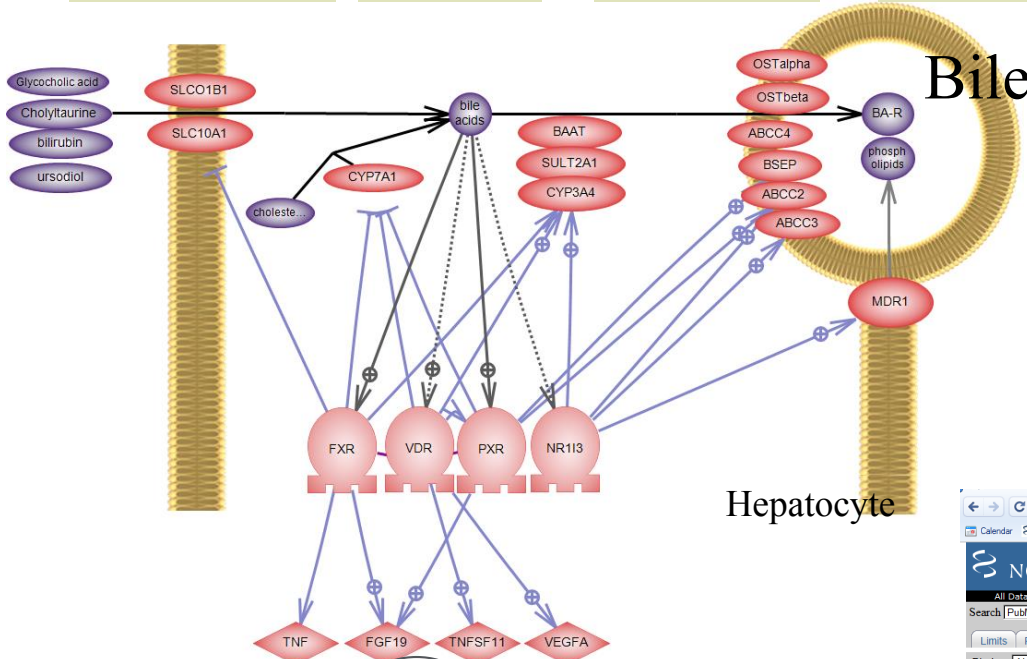


# Предсказание в Pathway Studio: Обнаружение биомаркеров эффективности в Pathway Studio



# Использование моделей для предсказаний: Предсказание биомаркеров

Найдем секретируемые белки локализованные downstream белков пути холестаза



FGF19 – биомаркер, предсказанный на основе модели лекарственно-индуцированного холестаза, был подтвержден независимой публикацией

|                     |     |   |    |     |
|---------------------|-----|---|----|-----|
| Upstream regulators | 87  | 5 | 16 | 91  |
| Diseases            | 403 | 4 | 56 | 309 |

High expression of the bile salt homeostatic hormone fibroblast growth factor 19 in the liver of patients with extrahepatic cholestasis.

Schaap FG, van der Gaag NA, Gouma DJ, Jansen PL. AMC Liver Center, Amsterdam, The Netherlands.

Fibroblast growth factor 19 (FGF19) is an endocrine factor produced by the small intestine in response to uptake of luminal bile salts. In the liver, FGF19 binds to FGF receptor-4, resulting in down-regulation of cytochrome P (CYP) 7A1 and reduced bile salt synthesis. Down-regulation of CYP7A1 under cholestatic conditions has been attributed to bile salt-mediated induction of the transcriptional repressor short heterodimer partner (SHP), because the interrupted enterohepatic cycle of bile salts is thought to abrogate intestinal FGF19 production and thus result in lowering of plasma FGF19 levels. Unexpectedly, we observed marked elevation of plasma FGF19 in patients with extrahepatic cholestasis caused by a pancreatic tumor (2.3 +/- 2.3 in cholestatic versus 0.40 +/- 0.25 ng/mL and 0.29 +/- 0.12 ng/mL in postcholestatic patients who received preoperative drainage by biliary stenting, P = 0.004, and noncholestatic control patients, P = 0.04, respectively). Although FGF19 messenger RNA (mRNA) is virtually absent in normal liver, FGF19 mRNA was strongly increased (31-fold to 374-fold, P < 0.001) in the liver of cholestatic patients in comparison with drained and control patients. In the absence of changes in SHP mRNA, CYP7A1 mRNA was strongly reduced (7.2-fold to 24-fold, P < 0.005) in the liver of cholestatic patients in comparison with drained and control patients, indicating an alternative regulatory pathway. Alterations in transcripts encoding hepatobiliary transporters (adenosine triphosphate-binding cassette, subfamily C, member 3 (ABCC3)/multidrug resistance protein 3 (MRP3), organic solute transporter alpha/beta (OSTalpha/beta), organic anion-transporting polypeptide (OATP1B1); further suggest that bile salts are secreted via a nonbiliary route in patients with extrahepatic cholestasis. CONCLUSION: The liver expresses FGF19 under conditions of extrahepatic cholestasis. This is accompanied by a number of adaptations aimed at protecting the liver against bile salt toxicity. FGF19 signaling may be involved in some of these adaptations.

PMID: 19185005 [Published - in process]

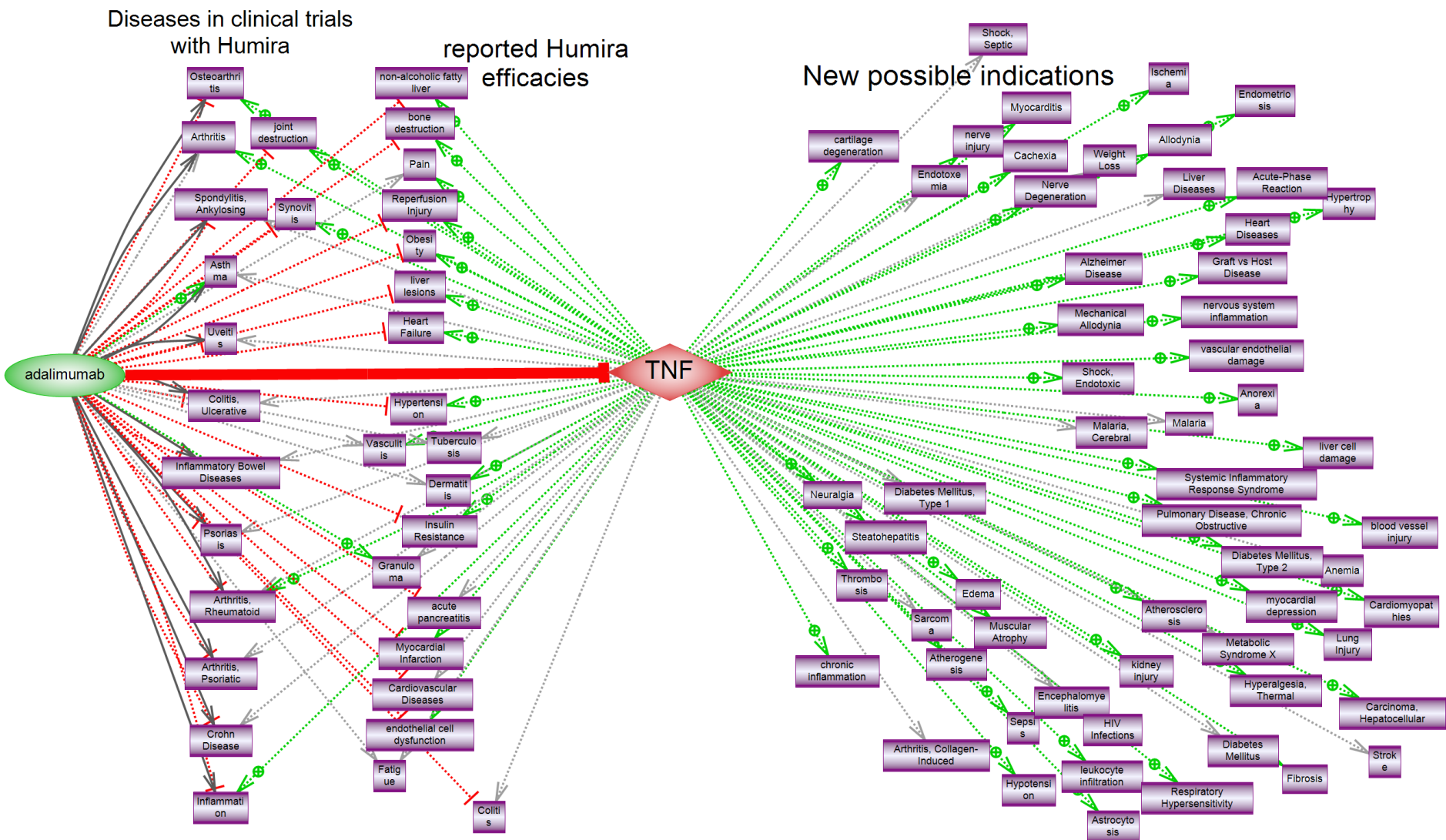
## Перепрофилирование препаратов

Перепрофилирование препаратов поможет сохранить время и деньги

- Крупнейшая база знаний о мишенях лекарственных препаратов в сочетании со знаниями по биологии более 6000 заболеваний предоставляет максимальную информацию для поиска общей структуры
- Обогащение статистического анализа упрощает выявление общих регуляторов и сигнальных путей
- Объединить несколько разрозненных метаболических путей для создания полной картины действия препарата в контексте каждой болезни



# Предсказание в Pathway Studio: Репозиционирование лекарств

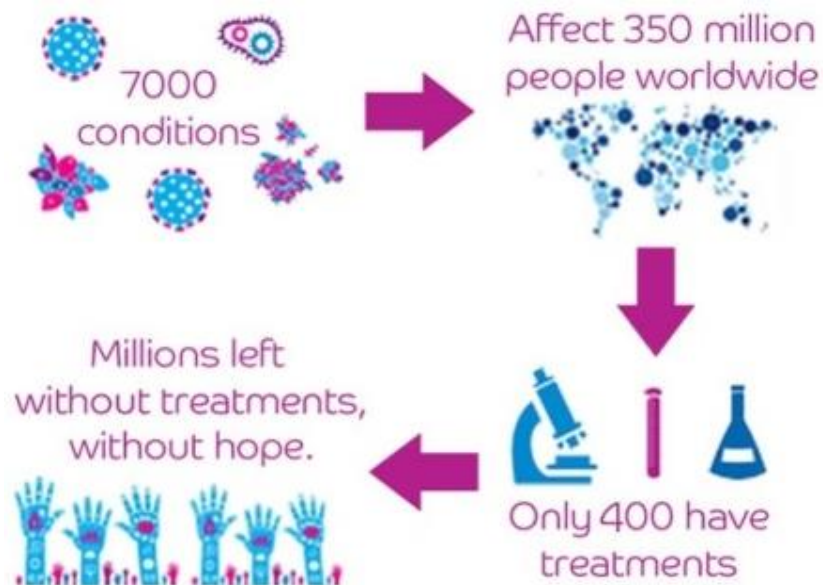


# Врожденный гиперинсулизм

- Редкое генетическое заболевание
- Постоянно повышенный уровень инсулина в крови
- Развивается в течение первых нескольких дней жизни
- Симптомы включают в себя вялость, плохое кормление, судороги, припадки и конвульсии.
- Если быстро не выявлен, может привести к травме головного мозга или даже смерти.
- В большинстве случаев единственное доступное лечение – удаление поджелудочной железы, обрекая пациента к пожизненному сахарному диабету.

findacure

Благотворительная организация, которая строит сообщество редких заболеваний для повышения информированности, продвижения исследований и разработки лечения, чтобы **дать шанс пациентам.**

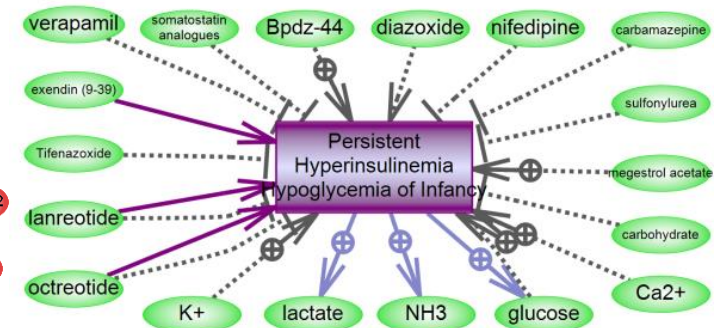
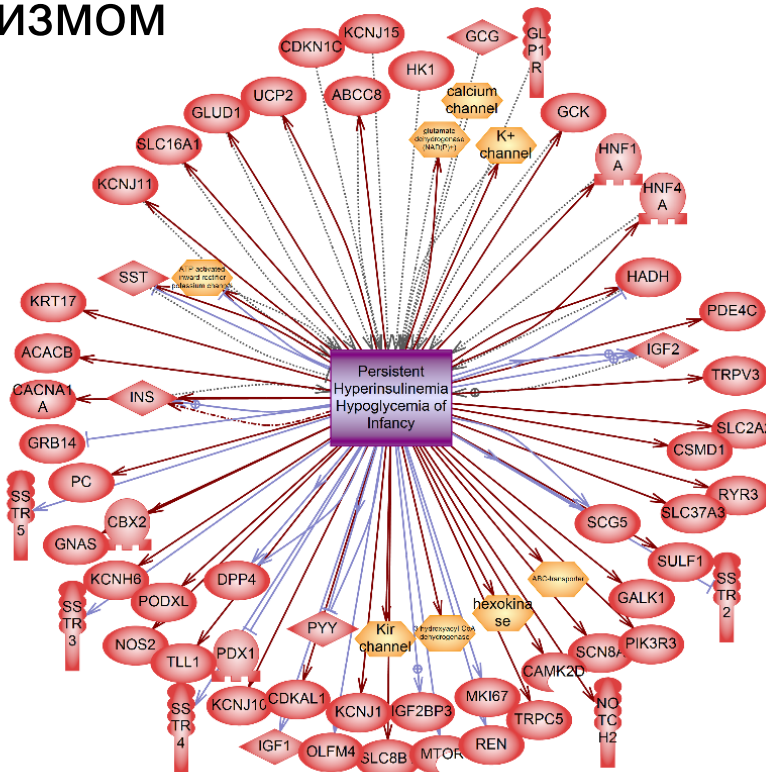
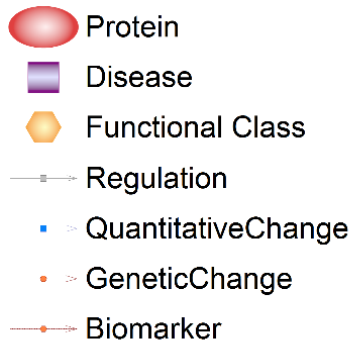


**ELSEVIER** сотрудничает с учеными Findacure, чтобы помочь определить и оценить методы лечения этой разрушительной болезни.



# Собрано краткое резюме того, что известно о гиперинсулизме

- Машино чтение 25 млн рефератов, 3.5 млн полных текстов статей Elsevier и не-Elsevier
- Идентифицированы белки, малые молекулы, клинические показатели, болезни и биологические процессы, связанные с гиперинсулизмом





# От путей к лечению:

## Pipeline Pilot использован для объединения источников данных

Автоматический анализ объединяет данные по биологической активности соединений и сигнальных путей

### Шаг 1

Найти все мишени, которые могут быть использованы, чтобы повлиять на состояние болезни

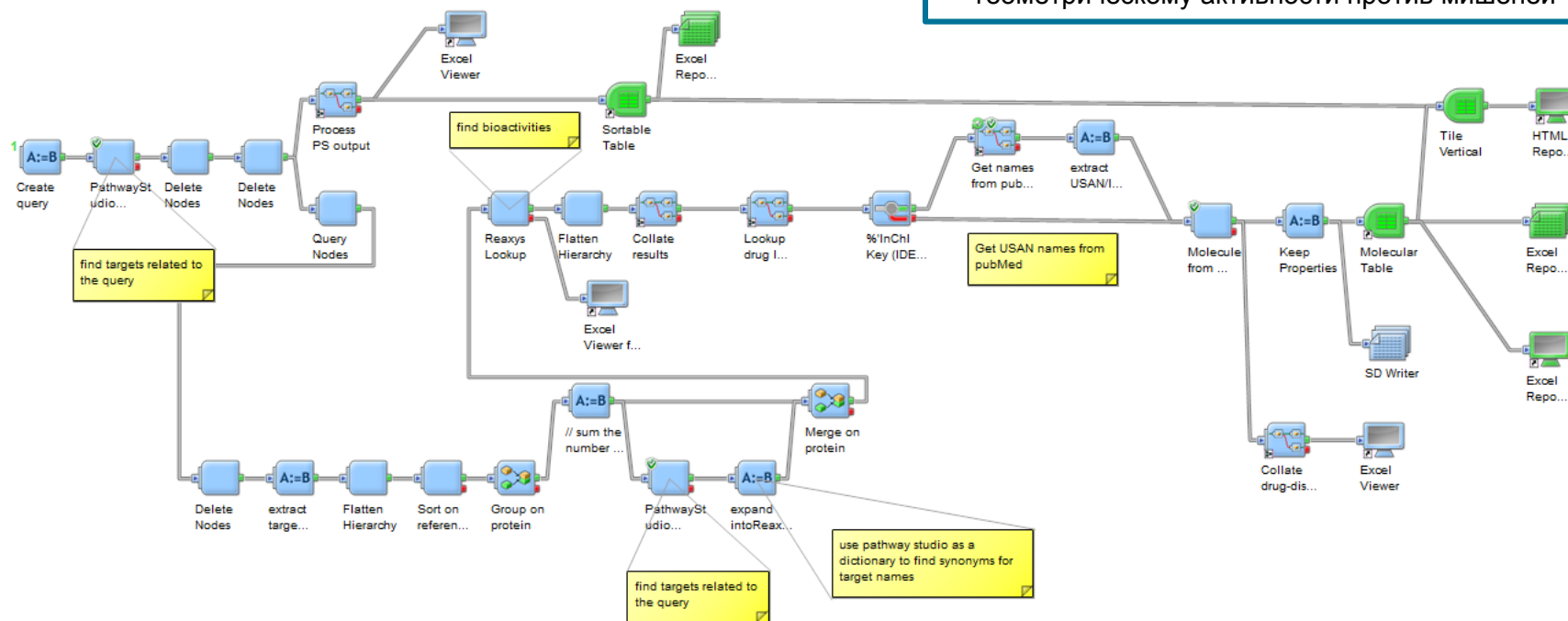
### Шаг 2

Найти все соединения для каждой мишени с активностью больше  $10^{-6}$

### Шаг 3

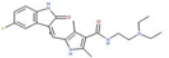
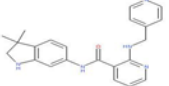
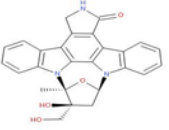
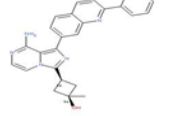
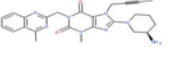
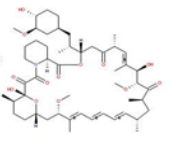
Сопоставление данных по соединениям для обобщения мишеней/активности, связанных с заболеванием, что соединение делает


- Вычислить среднее геометрическое активности для ранжирования
- Ранжирование по количеству мишеней и среднему геометрическому активности против мишеней



# Найдены соединения одобренные против других заболеваний, которые могут лечить гиперинсулизм

- Каждое связывается с одной или более мишенями, связанным с заболеванием
- Легко могут быть получены и проверены в доклинических исследованиях
- Список включает соединение, известное как средство для лечения гиперинсулинизма – сиролимус

| Molecule  | N    | NumberIn Group | Reaxys Registry Number (IDE.XRN) | Target  | pX (DAT.PAURE US)_Median                       | Chemical Name (IDE.CN)  |
|---|------|----------------|----------------------------------|---|--|---|
|    | 125  | 5              | 9364276                          | AKT1<br>ROCK1<br>IGF1R<br>SGK1<br>FAK   | 7.1300<br>6.3400<br>6.2550<br>6.4750<br>6.3600 | N-[2-(diethylamino)ethyl]-5-[(4-methylpiperidin-1-yl)methyl]-1H-benzotriazol-4-amine<br>[3H]-Sunitinib<br>Sunitinib<br>5-(5-Fluoro-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-yl)-N,N-dimethylmethanamine<br>sunitinib<br>sunitynib<br>SU 11248 |
|    | 136  | 4              | 11751576                         | AKT1<br>JNK1<br>ROCK1<br>SGK1   | 7.1100<br>7.8300<br>7.3800<br>7.4200           | [14C]-motesanib<br>Motesanib<br>motesanib<br>N-(2,3-dihydro-3,3-dimethyl-1H-benzotriazol-4-yl)-N,N-dimethylmethanamine<br>N-(3,3-dimethyl-2,3-dihydro-1H-benzotriazol-4-yl)-N,N-dimethylmethanamine<br>AMC 706                                  |
|    | 193  | 3              | 9305136                          | JNK1<br>ROCK1<br>IKKb   | 7.9600<br>7.2500<br>7.9200                     | Lestauritinib<br>(9S-(9a,10b,12a))-2,3,4,9-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-amine<br>CEP-701<br>CEP701<br>lestauritinib   |
|    | 231  | 3              | 18476426                         | INSR<br>ROCK1<br>IGF1R  | 7.5100<br>6.2000<br>7.6200                     | Linsitinib<br>OSI-906<br>cis-3-[8-amino-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-yl)propyl]piperidine<br>linsitinib<br>cis-3-[8-amino-1-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-1H-benzotriazol-4-yl)propyl]piperidine<br>[14C]-Linsitinib               |
|  | 366  | 2              | 11300181                         | Dipeptidyl peptidase 4<br>Dipeptidyl peptidase 4<br>4[Dipeptidyl peptidase 8]<br>8[Dipeptidyl peptidase 2]<br>2[Dipeptidyl peptidase 9] | 9<br>9   | [3H]-Linagliptin<br>Linagliptin<br>1-[(4-methyl-quinazolin-2-ylideneamino)phenyl]piperidine-8-carboxamide<br>8-[3(R)-aminopiperidin-2-yl]-1H-benzotriazol-4-amine<br>Tradjenta®<br>Tradjenta®   |
|  | 1133 | 2              | 5848501                          | TNF<br>FRAP   | 7.2900<br>8.1550                               | [14C]-Rapamycin<br>Rapamycin<br>Sirolimus<br>RAPAMTUNE®<br>RAPAMUNE®<br>temsirolimus<br>NSC-226080  |



Во вопросам использования  
Pathway Studio можно  
обращаться:

[a.khudoshin@elsevier.com](mailto:a.khudoshin@elsevier.com)