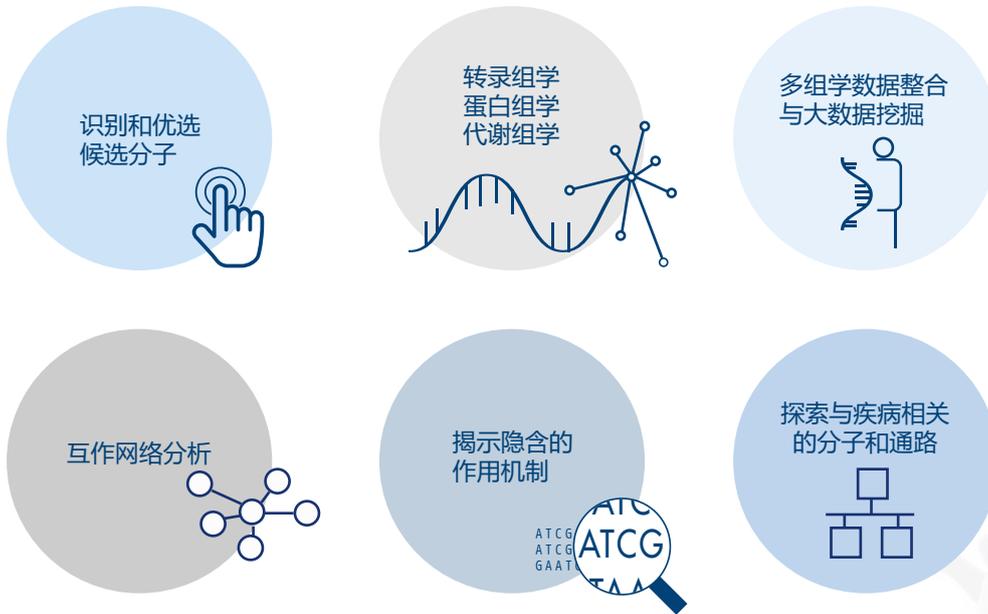


生物信息学 驱动的抗体新药 研发策略

组学数据爆炸为药物研发提供了新的机遇，高通量测序数据通过深度分析，广泛用于生物标志物的鉴定和药物机制解析。此外，基于蛋白质-蛋白质相互作用网络，药物-靶标网络和疾病-基因网络等的研究，已经成功用于抗癌药物的发现。转录组学、毒理基因组学、功能基因组学、生物学网络等成为探索新抗体疗法和药物组合的高效生物信息学方法。丰富的数据库资源和不断优化的算法，将为新型治疗策略的发展提供强有力的驱动力。



用通路分析挖掘生物学意义

在抗体筛选的过程中，我们通过发现抗体和某些疾病或者抗体和某些蛋白之间的关系，可以发现蛋白和疾病之间的关系，发现抗体和疾病的关系。基于通路的研究策略可以提供靶点上下游的分子生物学信息，深入了解靶点在生物学系统中发挥的作用。同时，根据网络图，我们也可以了解疾病机制、调控因子、蛋白质相互作用等，这有助于理解数据、特定靶点或候选生物标记物在生物学或化学系统中的重要性，帮助定位候选药物。

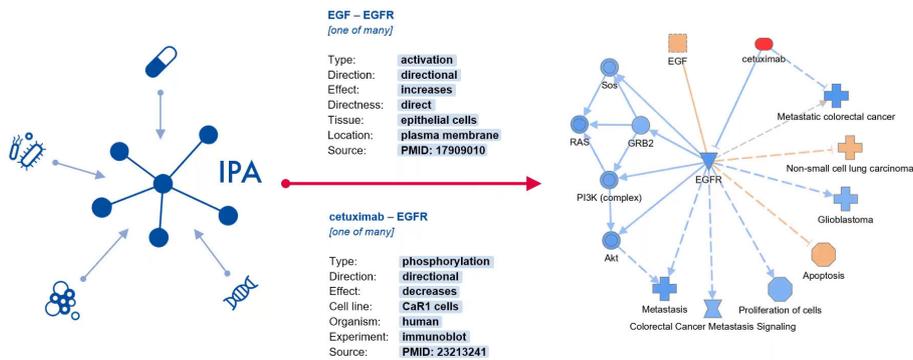


图1: IPA知识库包含多维度信息, 可快速生成知识网络

案例一：IPA分析人源化PD1抗体联合治疗的机制

免疫治疗联合不同药物的优势缺乏证据，因此研究人员采用RNA-seq和ChIP-seq对治疗小鼠进行分析。IPA上游分析表明IFN-γ是主要的上游调控子，可以调节免疫激活的几个下游基因，特别是几个细胞因子和趋化因子调节的基因（图2）。经典通路分析表明，免疫通路（如T细胞受体信号传导、肿瘤微环境通路、自然杀伤细胞信号传导和stat 3通路）在联合治疗中都被激活（图2）。IPA对疾病和生物功能的比较分析还表明，联合治疗可激活免疫细胞的募集、活动和迁移。

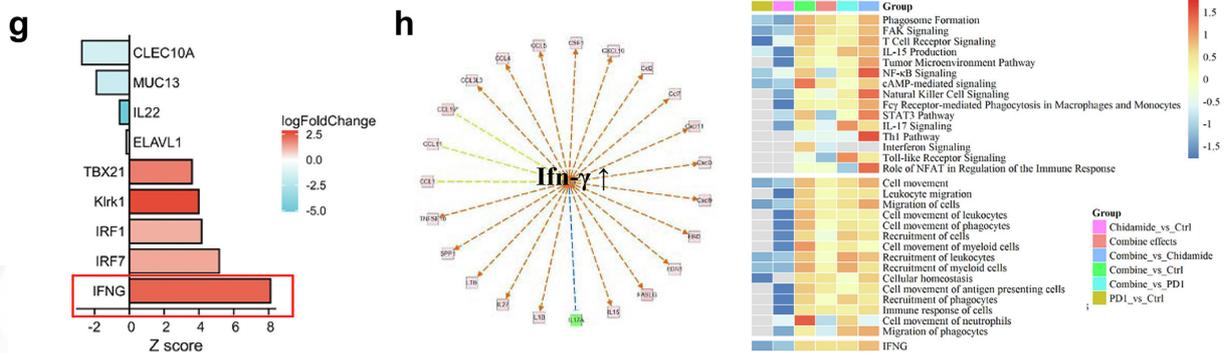


图2：IPA上游调控子分析和经典通路分析。（Ebiomedicine 87 (2023): 104420）

案例二：IPA阐明MLKL丢失促进肠道肿瘤发生的潜在机制

混合谱系激酶结构域样蛋白（MLKL）在坏死中起重要作用，但MLKL在肠道肿瘤发生中的作用和机制尚不清楚。研究人员发现MLKL缺乏增加了树突状细胞中白介素-6（IL-6）的产生，而抗IL-6抗体治疗可以减少肠道肿瘤发生并抑制STAT3激活。IPA分析表明疾病过程受到显著影响，包括癌症、肠道损伤、异常和肠道疾病（图3）。此外，细胞死亡、存活和肿瘤形态有所富集。最后，证实MLKL通过抑制IL6/JAK2/STAT3信号在肠道肿瘤发生过程中表现出抑制作用。

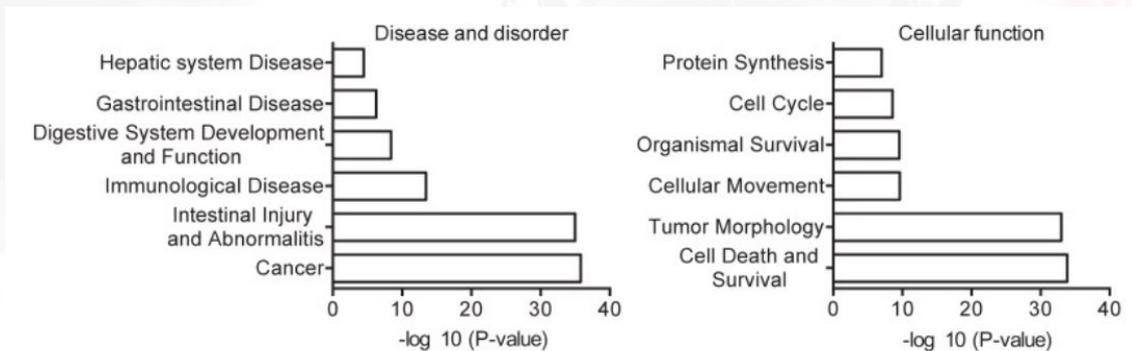
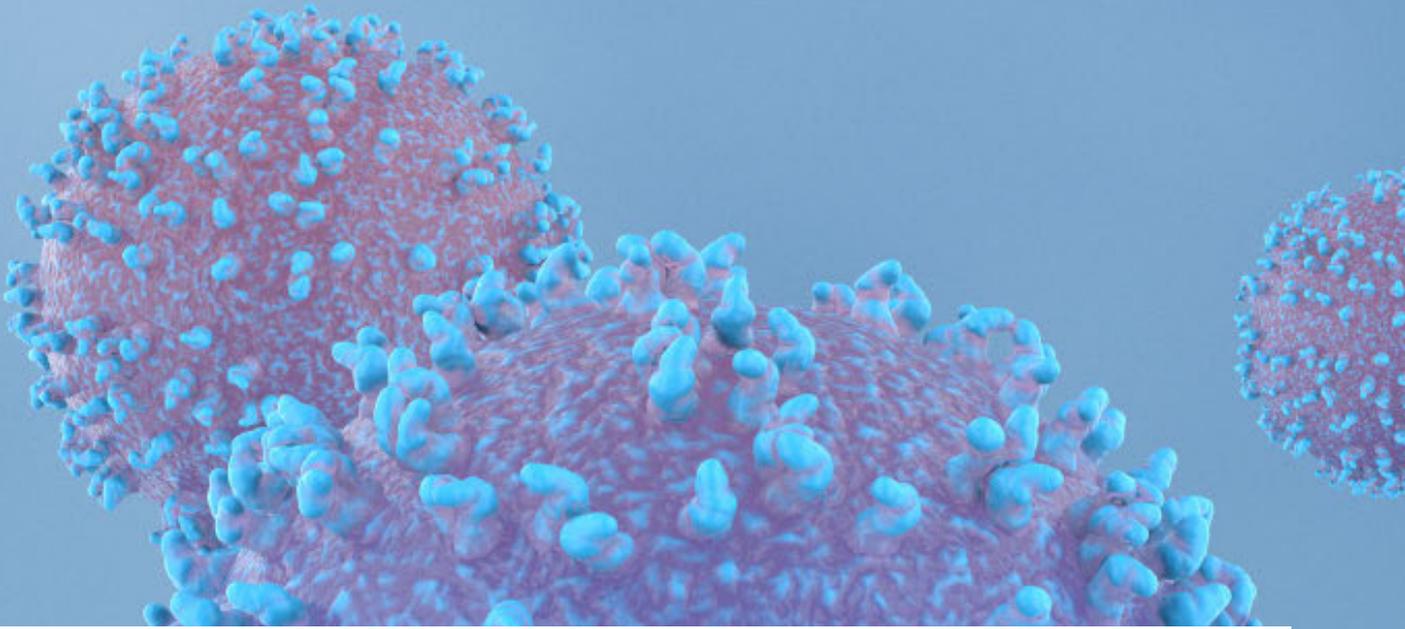


图3：6周龄Apcmin/+和Apcmin/+Mkl1-/-小鼠疾病过程（左侧）和细胞功能（右侧）的IPA分析。（International Journal of Biological Sciences 17.3 (2021): 869）



案例三：IPA分析揭示ADC药物SHR-A1403的作用通路

SHR-A1403是一种新型c-MET抗体药物偶联物，可用于高c-MET表达胰腺导管腺癌（PDAC）的靶向治疗。研究人员通过通路分析确定了SHR-A1403治疗后差异表达基因的功能意义。与对照细胞相比， ≥ 1.5 倍变化的基因被输入IPA中进行通路分析。IPA确定了96条显著涉及的经典通路（ $P < 0.05$ ）。图4列出了IPA结果中18条最受影响的通路，直观地显示了实验结果的通路中每个基因的表达趋势，这为研究样本组之间变化所涉及的分子机制提供了基础。这个研究表明了c-MET靶向抗体-药物偶联物治疗PDAC在临床实践中的潜在应用。

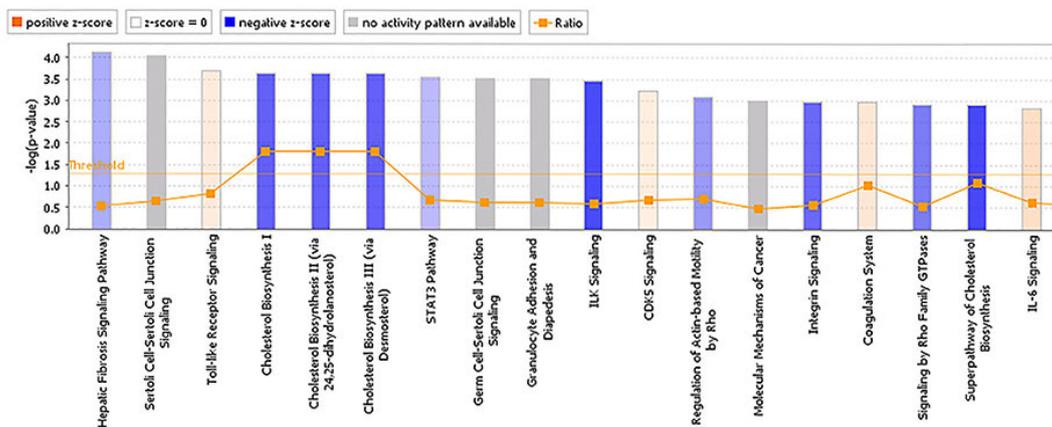


图4：IPA显示SHR-A1403显著抑制胆固醇生物合成通路。（Frontiers in Oncology 11 (2021): 634881）

案例四：IPA分析免疫检查点治疗前后基因上调下调模式以及调控机制

靶向PD1、PDL1或CTLA4的免疫检查点抑制剂 (ICI) 与多器官系统中的免疫相关不良事件 (irAE) 相关。ICI诱发心肌炎的发病机制和早期诊断标志物尚不清楚，因此研究人员采用食蟹猴模型对此进行了探究。IPA分析了891个差异表达基因，富集的前十条通路都与免疫应答相关，并且预测为激活。前4条富集通路中的每一条都参与Th细胞分化 (Th1和Th2通路)，以及增殖和细胞因子产生的共刺激 (T辅助细胞中的iCOS-iCOSL信号和T辅助细胞的CD28信号)。

IPA鉴定了与ipilimumab/nivolumab联合治疗后差异基因表达反应相关的扰动生物网络。许多得分最高的富集网络与细胞发育和免疫反应有关，包括传染病、细胞间信号和相互作用、血液系统发育和功能 (图5B) 以及淋巴组织结构和发育、组织形态学、抗原呈递 (图5C) 网络，这些网络也支持经典通路的结果。

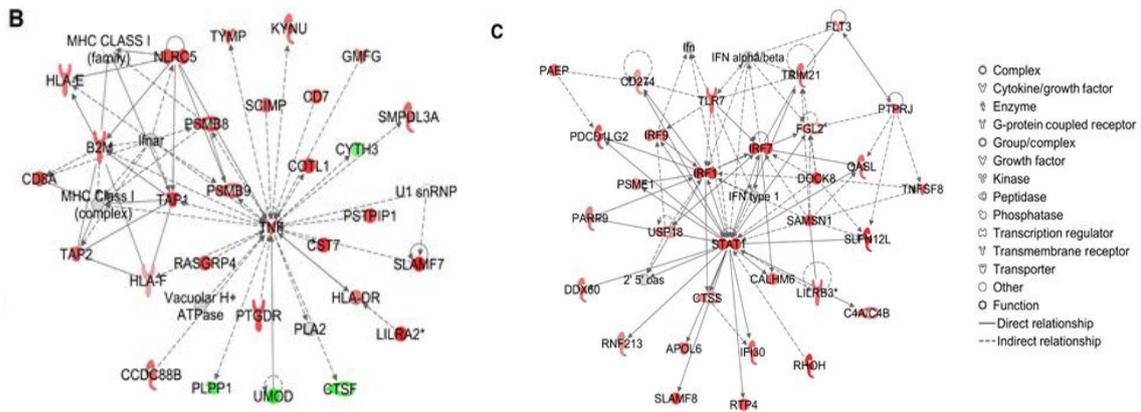


图5: IPA确定的top调节网络对应于抗原呈递、炎症反应、细胞形态学 (B) 和传染病、细胞间信号和相互作用以及血液系统发育和功能 (C) (Clinical Cancer Research 25.15 (2019): 4735-4748)

IPA的调控子效应工具根据差异基因表达的大小和显著性以及IPA知识库预测上游调控子的激活或失活。所有的调节作用都与免疫细胞功能 (例如，募集/迁移、趋化、稳态、相互作用) 相关，Top调控子效应与淋巴细胞迁移 (图6D) 和细胞吞噬 (图6E) 有关。

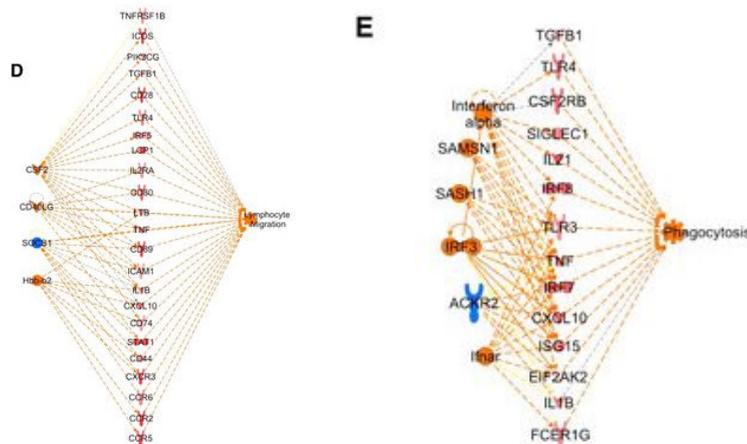


图6: 调控子效应分析预测了淋巴细胞迁移 (D) 和细胞吞噬 (E) 的激活 (Clinical Cancer Research 25.15 (2019): 4735-4748)

用专家管理的数据库加速验证

基于组学数据，我们可以分析疾病状态和健康状态下基因表达的差异，从而确定疾病的基因变化特征谱，再比较药物治疗前后细胞或组织的基因表达情况，将治疗前后的基因差异与疾病变化特征谱相关联。然而，这些信息若是通过湿实验获取，往往需要很大的人工成本和时间成本。因此，借助OmicSoft Land，用户能够研究药物靶点或生物标志物在不同正常组织、疾病状态、治疗情况下的表达差异，分析多个基因的相关表达，确定治疗、疾病、正常组织等状态下以及不同细胞类型的特异基因或生物标记物列表。

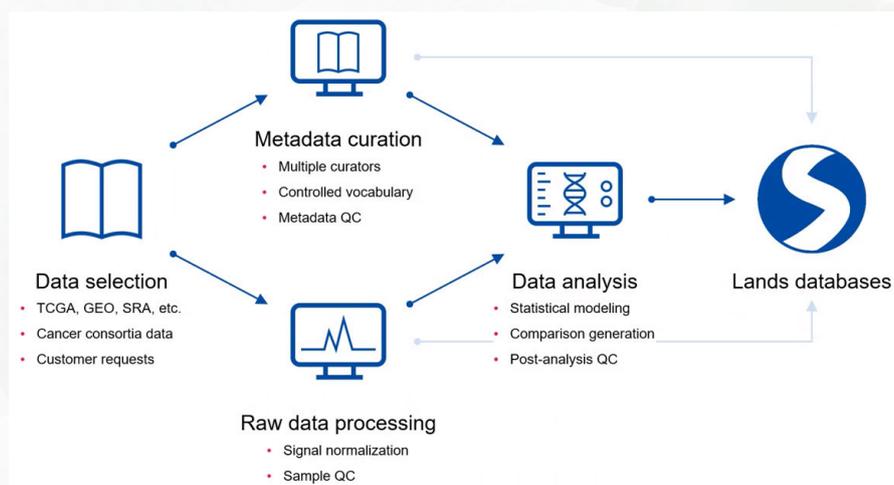


图7: OmicSoft Lands数据库的数据收集和处理流程

案例五：通过OncoLand探索TCGA数据，分析靶点在不同疾病类型中的差异

由于泛组蛋白去乙酰化酶（HDAC）抑制剂的毒性，其临床抗癌应用受到限制，不过开发更加特异的抑制剂可以提升耐受性。为了评估利考宁（主要的HDAC6抑制剂）在乳腺癌患者中的活性，研究人员使用肿瘤类型特异性HDAC6评分考察了TCGA中的所有癌症队列，并通过体外剂量反应研究证实了其预测值。这些结果表明，HDAC6评分可提供一种有效的、经CLIA认证的预测性生物标志物，可用于多种人类癌症中利考宁敏感性的评估。

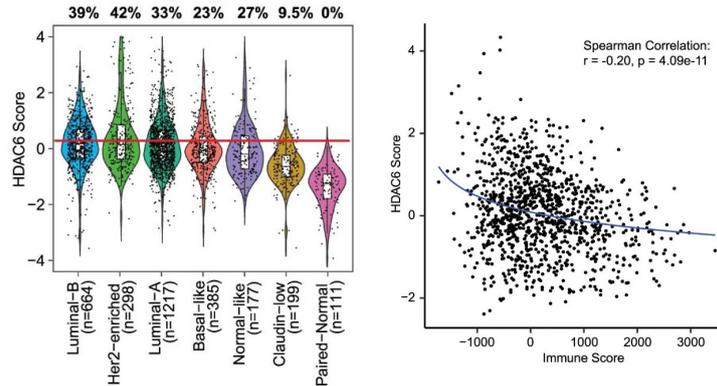


图8：按照分子亚型的TCGA和METABRIC的所有乳腺癌HDAC6评分（左图）。
（右图）散点图显示了TCGA-BRCA患者样本中HDAC6评分与免疫评分之间的相关性（n = 1109）。（Nature Cancer (2022): 1-19）

注：这个研究汇集了美国多家单位的研究人员，包括三家医院和五家药企（Acetylon Pharmaceuticals、Genentech、Bristol-Myers Squibb、DarwinHealth Inc.、Regenacy Pharmaceuticals Inc.）。

案例六：OmicSoft提供关键组学数据支持SLE治疗靶点的猜想

为了研究系统性和皮肤性红斑狼疮自身免疫抑制间的异同，研究人员使用来自SLE患者和健康对照的循环免疫细胞的RNA测序数据集（OmicSoft DiseaseLand）分析了PD-1H mRNA（C10orf54）表达。结果发现，SLE患者的PD-1H基因表达高于健康对照组（图9）。这些数据表明PD-1H在人类皮肤狼疮的浸润免疫细胞和SLE的循环免疫细胞上都表达，并预示它可以成为潜在的治疗靶点。

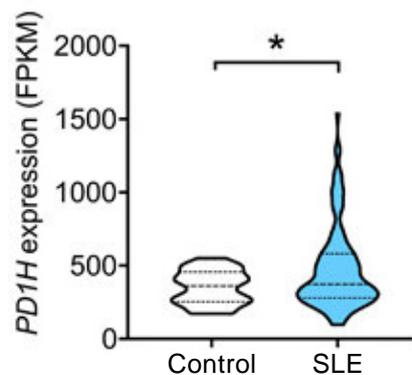


图9：SLE患者（n=111）和健康对照（n=25）PD-1H mRNA表达Violin图。
（Science translational medicine 11.522 (2019): eaax1159）



源资信息科技(上海)有限公司

电话:+86-21-32504385

网址:www.tri-ibitech.com

邮箱:support@tri-ibitech.com

上海总公司

地址:上海市长宁区天山路18号701

北京分公司

地址:北京市顺义区安泰大街融慧园15-3

重庆办事处

地址:重庆市渝中区石油路大坪时代

天街B馆3栋2803