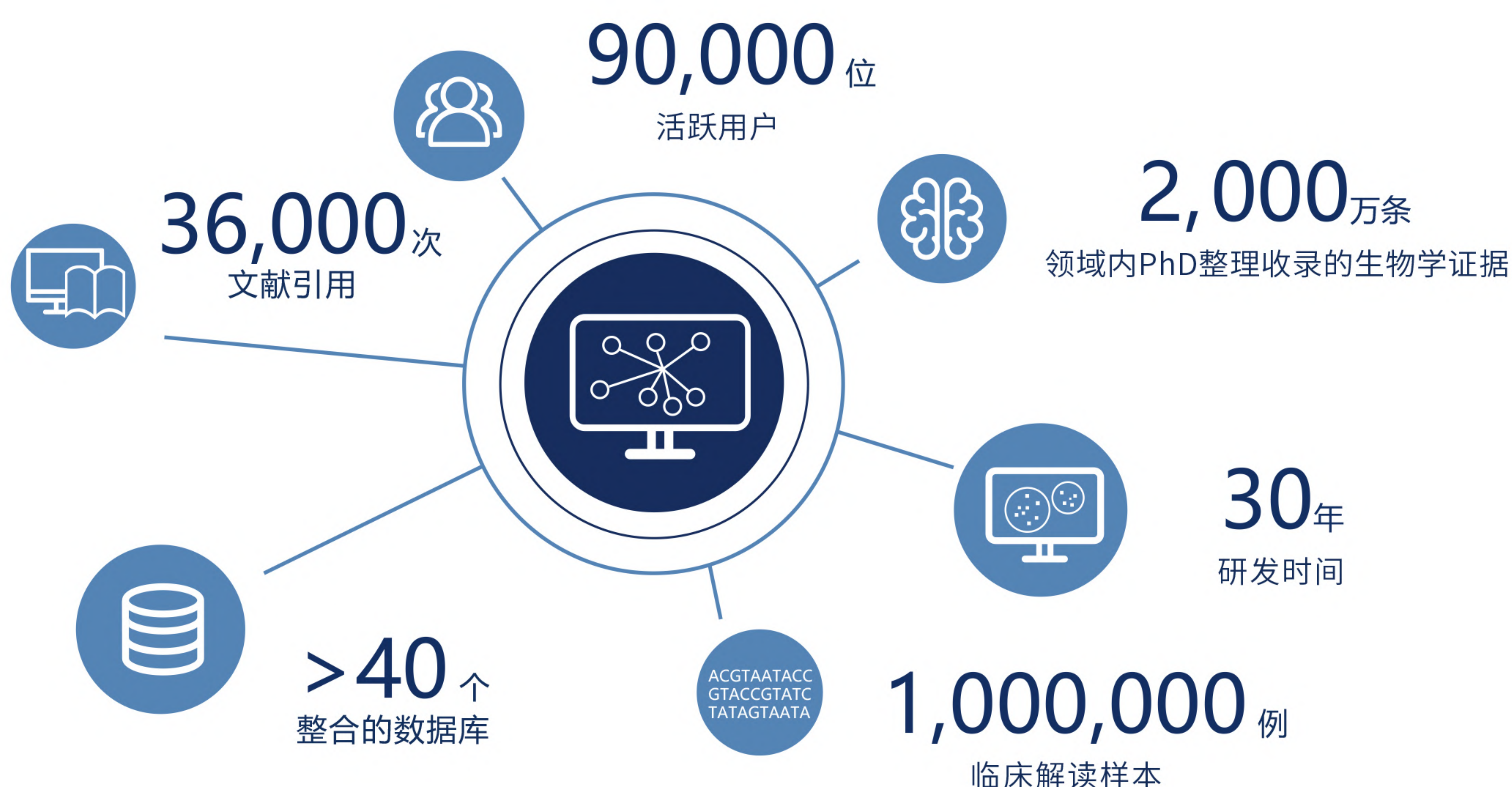


IPA如何助力生物创新药研发？

在精准医学时代，临床组学信息，包括基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学等，为疾病提供了全面的分子特征。利用生物信息学方法挖掘组学数据，对于当前生物创新药的开发至关重要。

IPA (Ingenuity Pathway Analysis) 拥有由领域内PhD管理的全面知识库和不断完善的生物信息学分析算法，它可以加速前期耗时的药物靶点发现、生物标志物挖掘、适应症和队列选择、老药新用、药物毒性研究、多组学数据管理等。IPA为药物开发提供了丰富的数据信息，其高可信的数据可以帮助管理层更好的对项目进展进行决策。

我们的生物信息学解决方案拥有：





药物靶点发现

OmicSoft Land整合了来自GEO、TCGA、ENCODE、CCLE、ATCC、TARGET、GTEx等30多个数据库650,000多个样本的Bulk/single-cell转录组、基因组、蛋白组、CRISPR等组学数据，以及1,000多种样本元数据信息。平台内的全图形化界面使得编程背景有限的用户可以跨越障碍直接进行数据挖掘。基于庞大的多组学数据库，用户可以快速筛选感兴趣样本的组学图谱信息，基于精准的元数据信息比较不同分组之间显著差异表达的基因，助力靶点发现。（注：OmicSoft Land中包含的组学数据可通过Land Explorer功能从IPA中查看。）

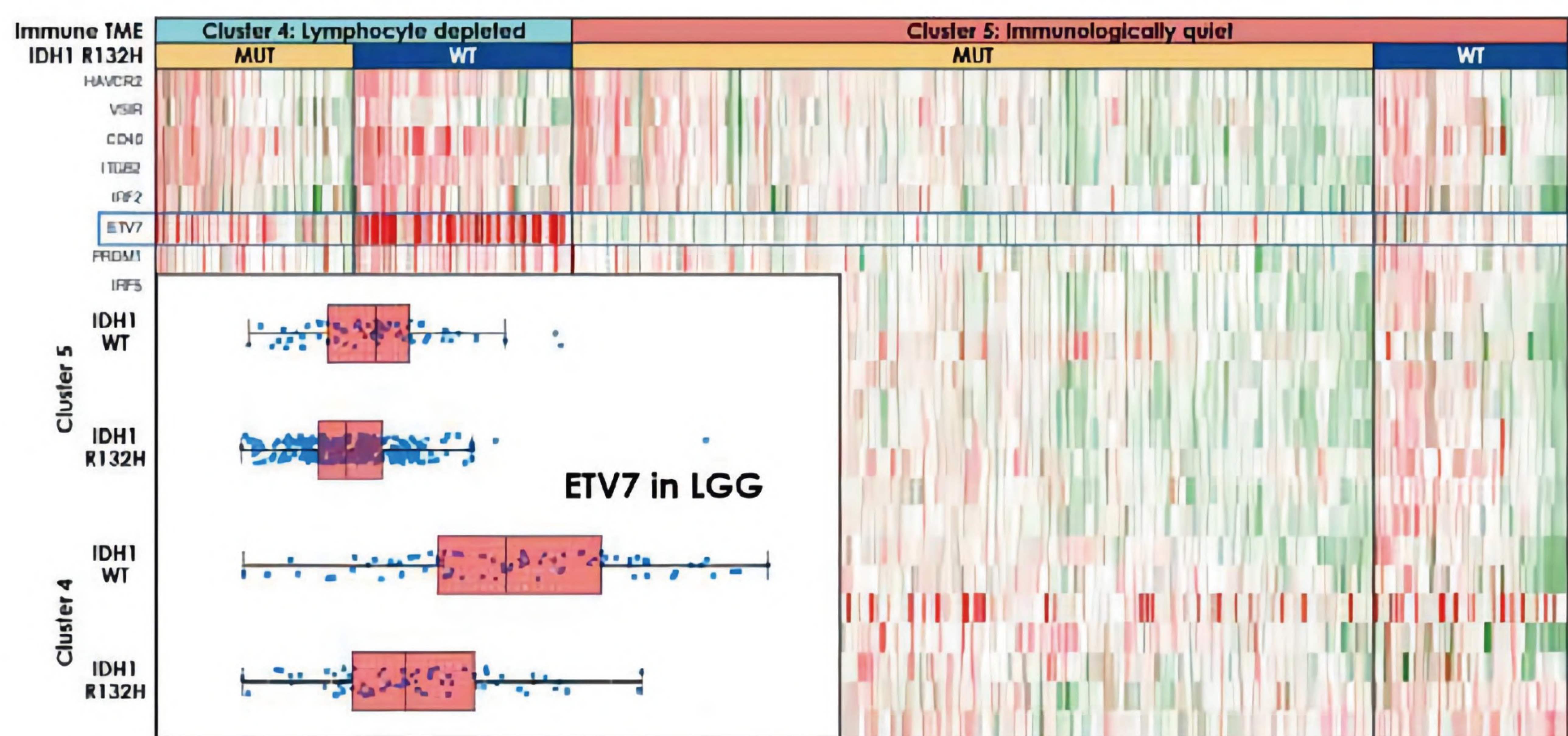


图 1. 基于 TCGA Pan-Cancer 研究结果^[1] 绘制低级别胶质瘤（LGG）预后较差 Cluster4 和预后较好 Cluster5 的基因表达热图，并基于 IDH1 R132H 突变进行了分组。预后较差 Cluster4 中 ETV7 在 IDH1 突变组中显著低表达。

IPA通过专门的PhD团队阅读文献、整合数据库，收录了13,000,000+条生物学证据，并且每周进行数据更新。基于该知识库用户可以快速构建分子与分子之间、分子与疾病之间、生物学通路和功能之间的调控网络，确定靶点的分子调控机理。

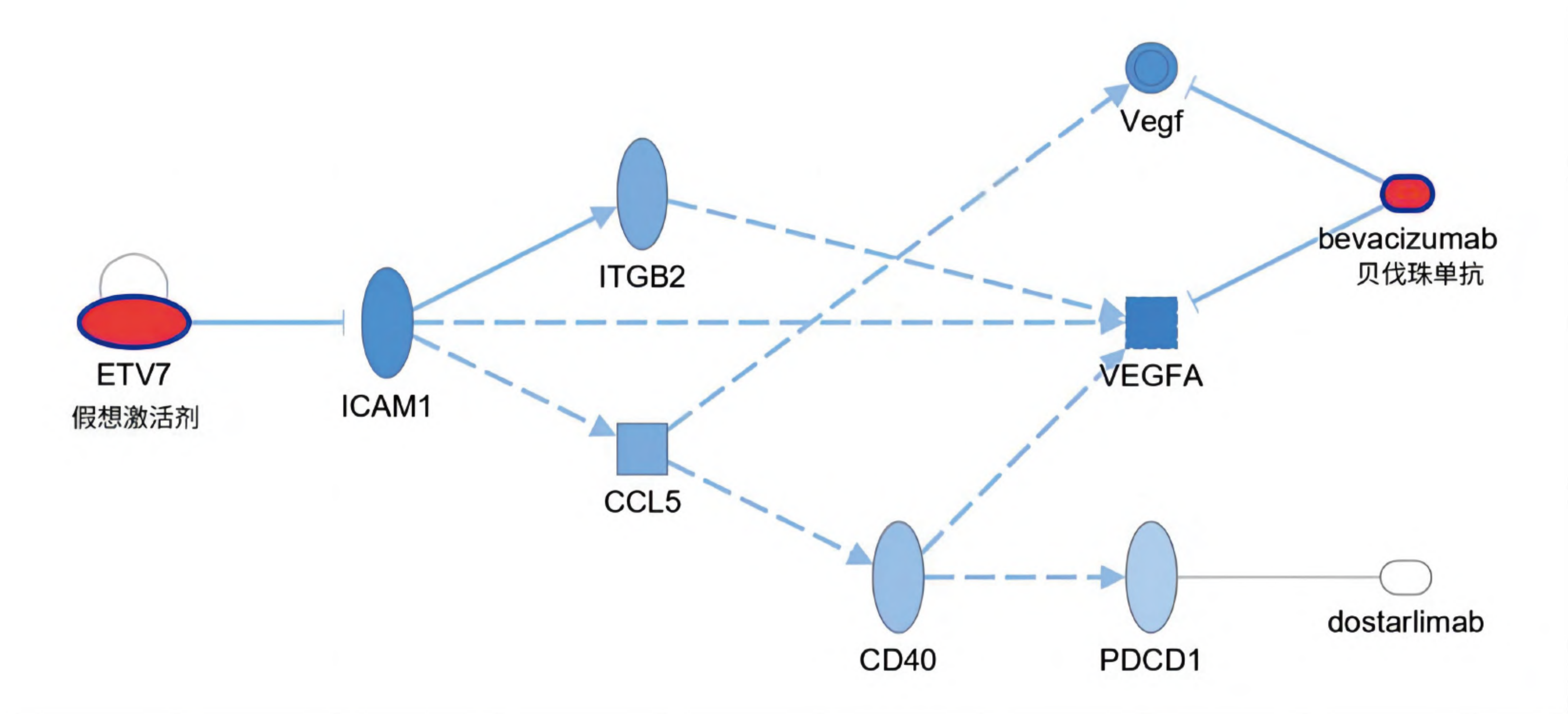


图 2. 使用 IPA 构建 ETV7 与贝伐珠单抗药物靶点 Vegf 和 VEGFA 之间的调控网络。如果激活剂能增强 ETV7 活性，则可以抑制 Vegf 和 VEGFA 活性，从而抑制肿瘤的转移。

IPA基于背后强大的知识库，采用机器学习算法^[2]构建了1,500+种疾病相关的核心调控网络。基于这些网络用户可以快速筛选潜在的药物靶点。

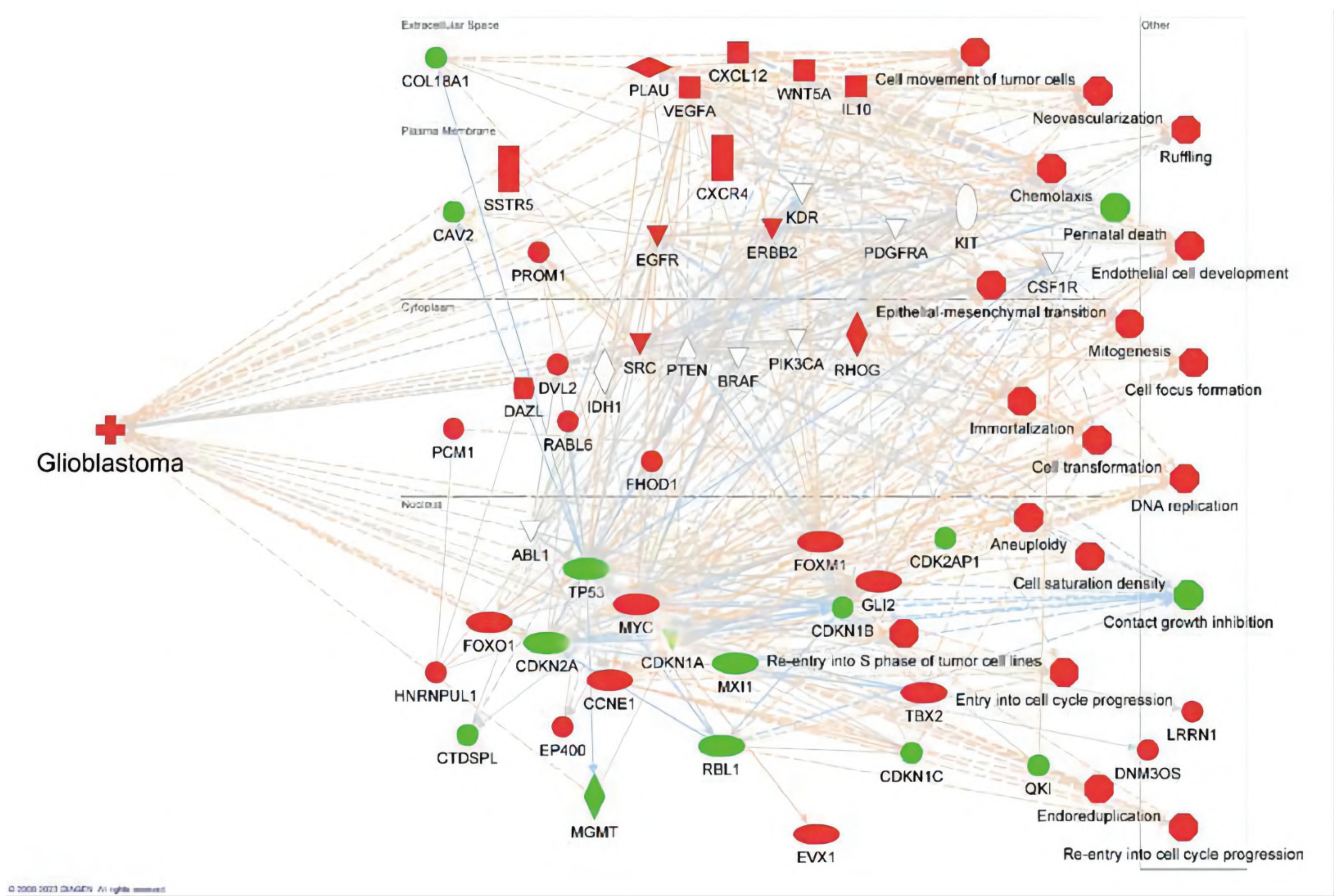


图 3. IPA 基于机器学习方法预构建的胶质母细胞瘤调控网络

生物标志物挖掘

基于OmicSoft Land收录的公共组学数据信息，用户可以快速查看感兴趣生物标志物在不同分组样本中的表达量分布、与已知标志物的相关性等。这样可以帮助用户节约大量的数据整理时间，使得研究团队可以更加专注于数据挖掘和假设验证。同时，采用IPA可以快速探索生物标志物的分子特性。

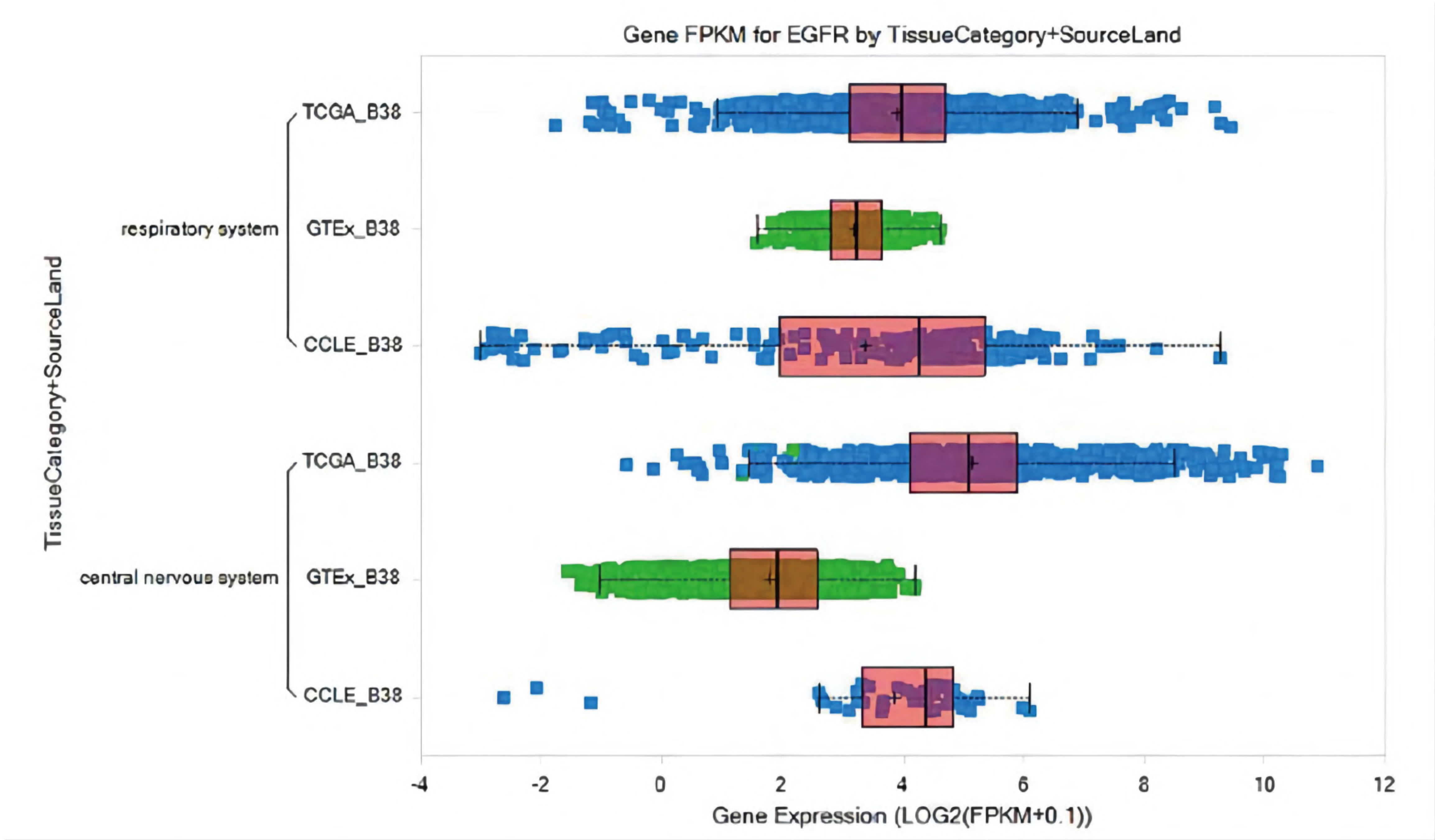


图 4. EGFR 在 TCGA 肿瘤样本、CCLE 细胞系和 GTEx 正常组织的中枢神经系统和呼吸系统 中的表达量分布。

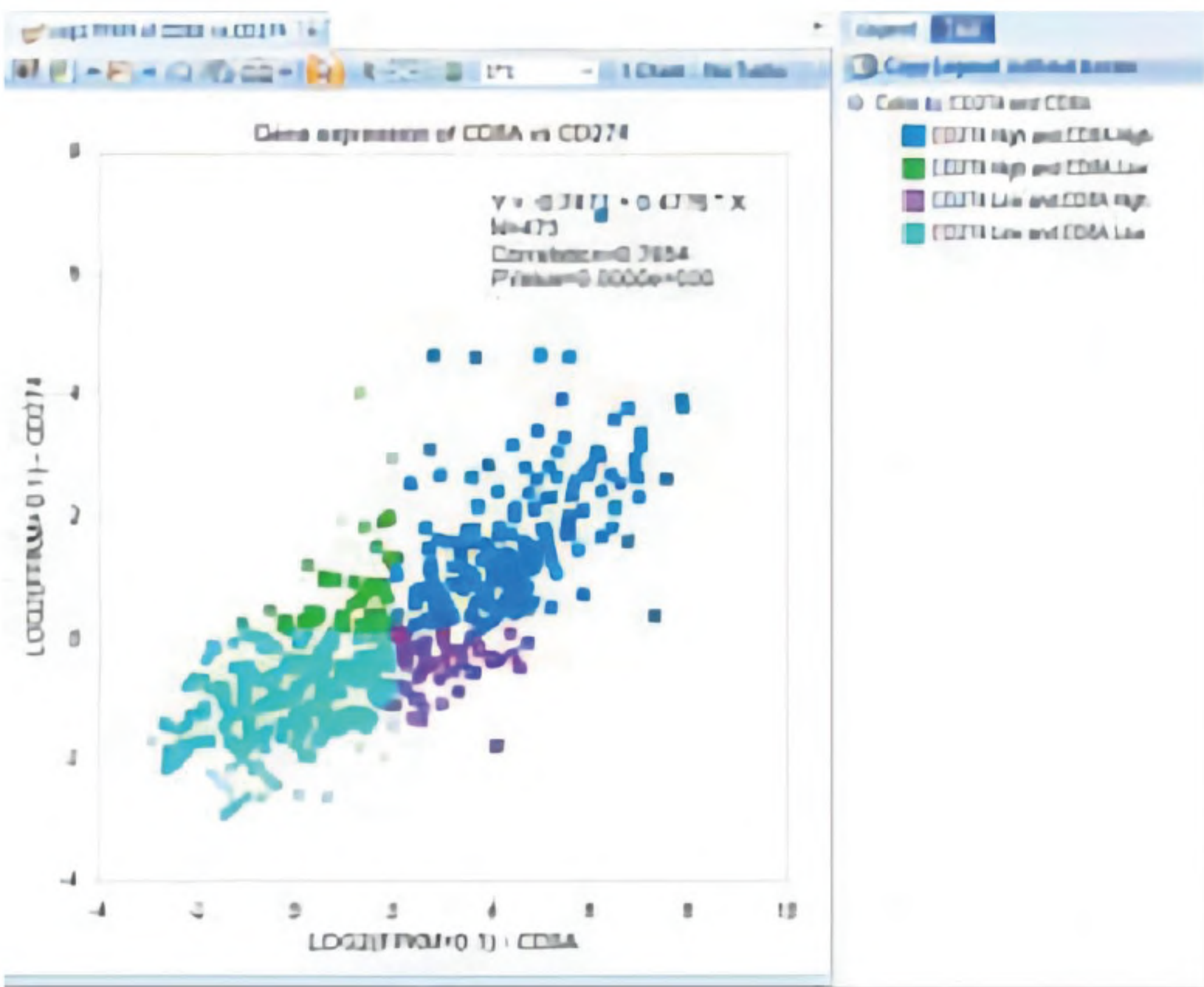


图 5. CD8A 和 PD-L1（CD274）表达量之间的相关性。

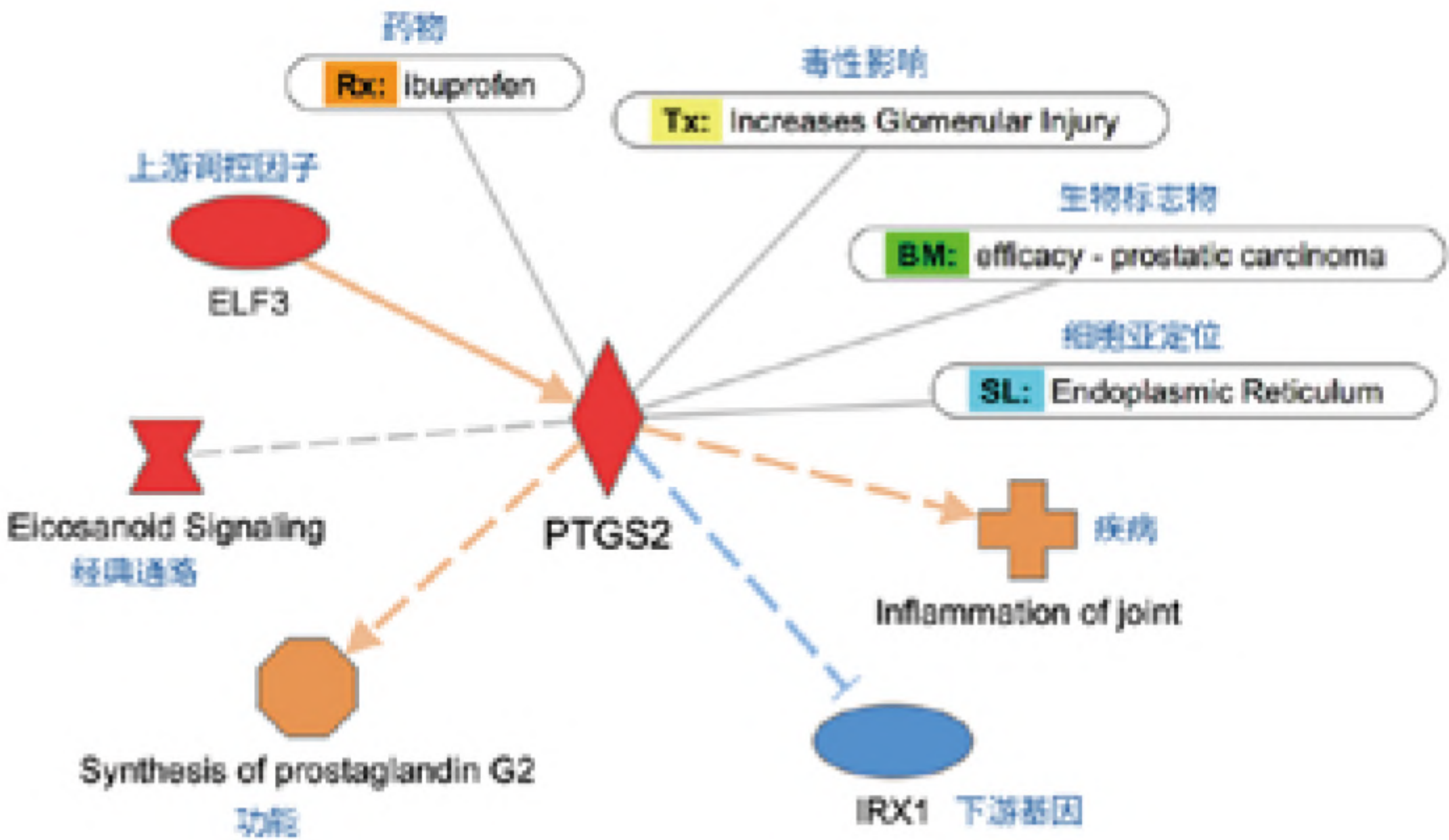


图 6. 通过 IPA 可以获得生物标志物对应的上下游分子、参与的通路、受累 的生物学功能、毒性影响等。

适应症筛选

基于生物标志物表达量高低对样本进行分组，结合OmicSoft收录的样本生存期数据，查看不同分组之间生存期的差异，筛选特定适应症。

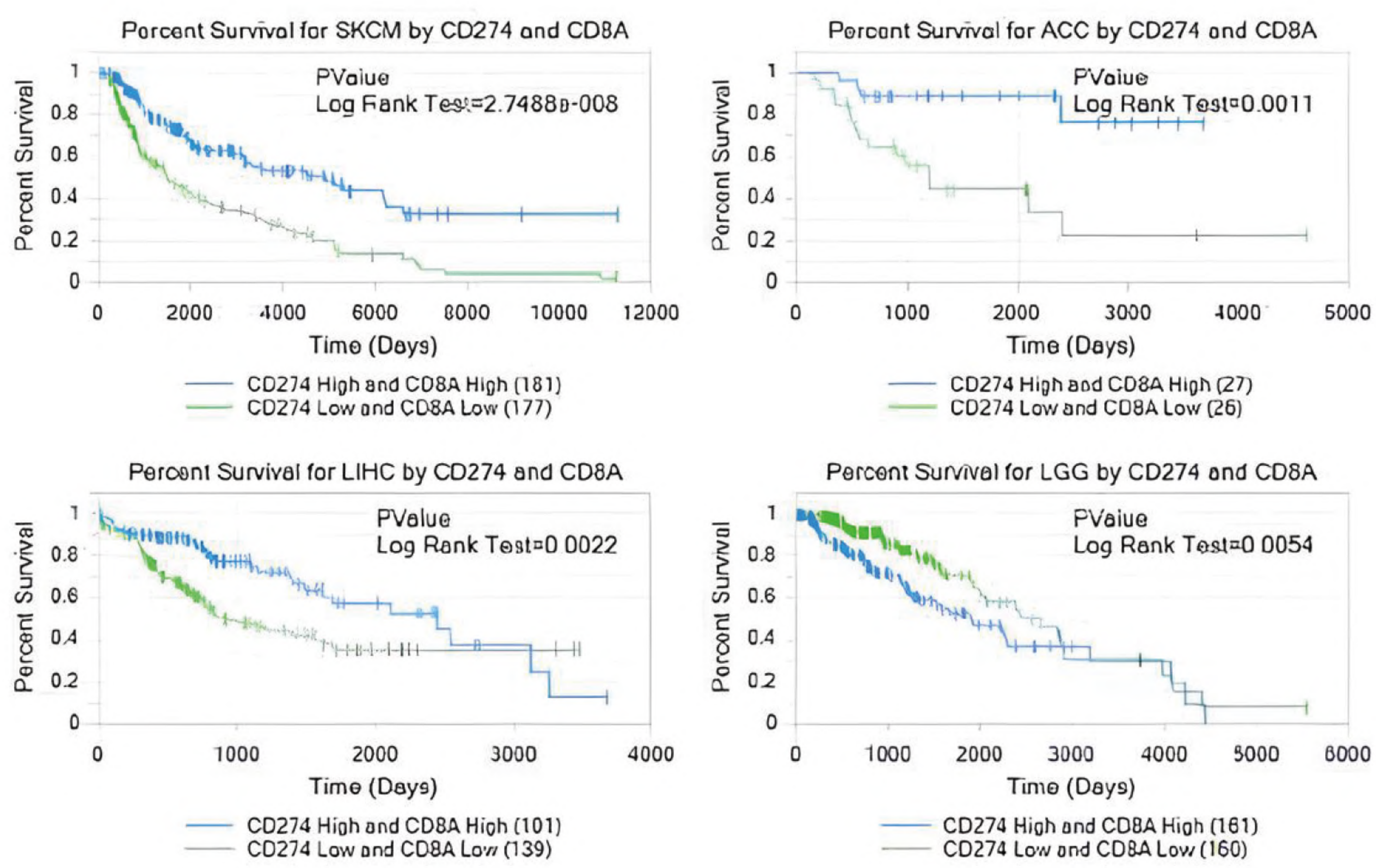


图7.CI8A 和 PD-L1(CD274)同时高表达和同时低表达两组样本，在皮肤黑色素瘤(SKCM) 和肾上腺皮质癌(ACC) 中生存期有显著差异，但是在肝细胞癌(LIHC)和脑低级胶质瘤(LGG) 中差异不显著。

比较特定生物标志物在疾病组与正常组之间的差异表达倍数，筛选显著高表达或低表达组对应的疾病。



图 8. ADAMTS1 基因在不同疾病中的差异表达倍数分布，纵坐标对应疾病类型，横坐标对应 Log² Fold Change。

揭示药物分子机理

IPA comparison功能可用于比较在药物处理前和处理后（或者不同剂量、药物组合等条件下）疾病相关生物标志物和生物学通路活性的变化， 揭示药物分子作用机理和药效。

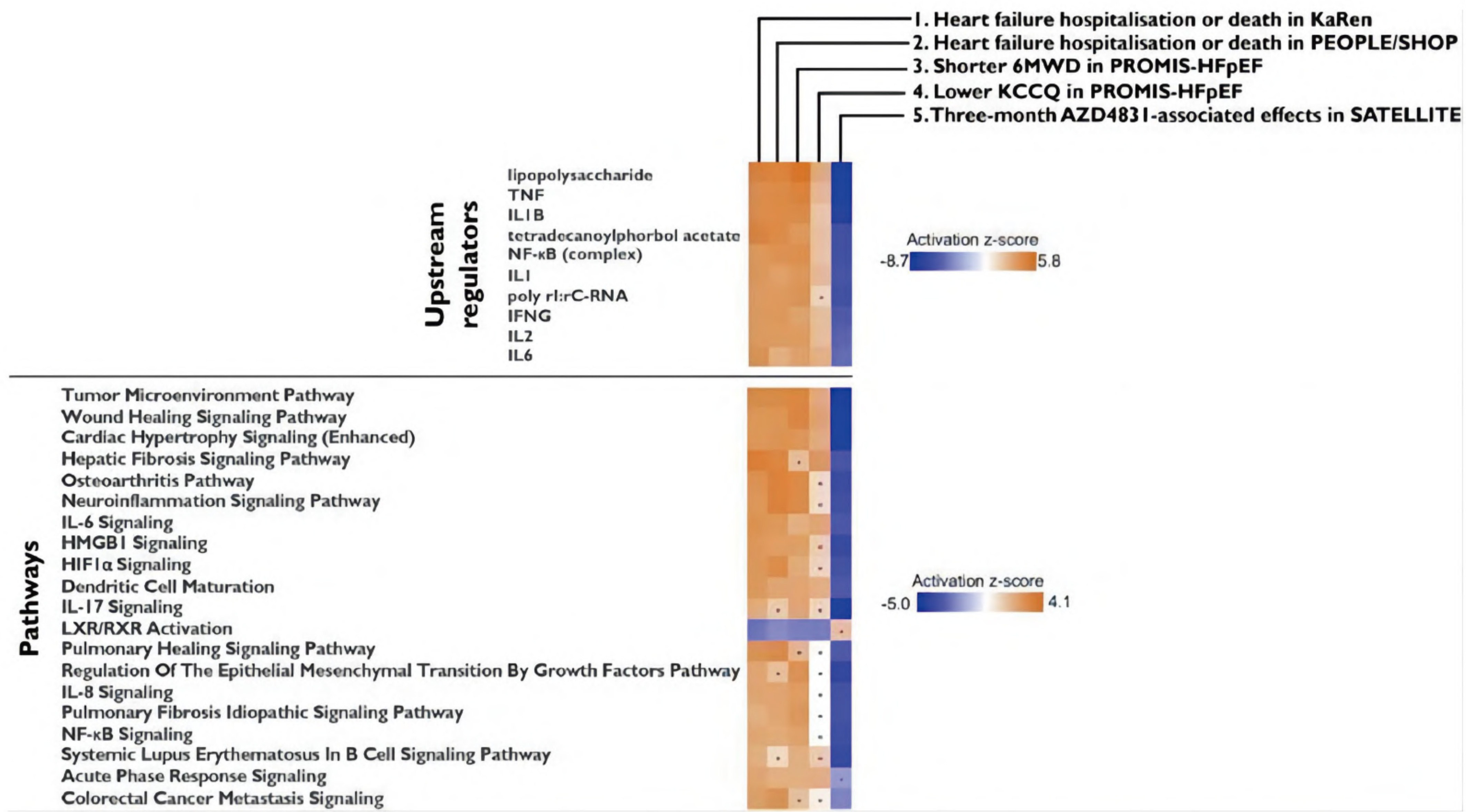


图9. AstraZeneca开发的心力衰竭药物髓过氧化物酶抑制剂（AZD 4831）^[3]，可以显著抑制心力衰竭相关生物标志物和通路的活性（1-4是安慰剂治疗组，5是AZD 4831治疗组，橘色表示激活，蓝色表示抑制）。

老药新用

IPA Analysis Match功能可以将用户的研究结果与已经发表的14多万个公共数据集的分析结果进行比较，从影响的生物学通路、下游疾病、上游调控因子和因果关系网络等方面计算分子机理的相似性。例如， 将帕博利珠单抗在黑色素瘤响应组和非响应组的转录组差异分析结果与公共数据集分析结果比较，可以发现在慢性粒细胞白血病（chronic myeloid leukemia）和脑胶质瘤（brain glioma）中，疾病组与正常组的转录组结果与黑色素瘤的结果相反。推测如果给予患者帕博利珠单抗治疗，在这些疾病中，药物可能会逆转疾病导致的生物学通路和功能的变化。可见，无论是干实验还是湿实验，IPA都有它的用武之地。

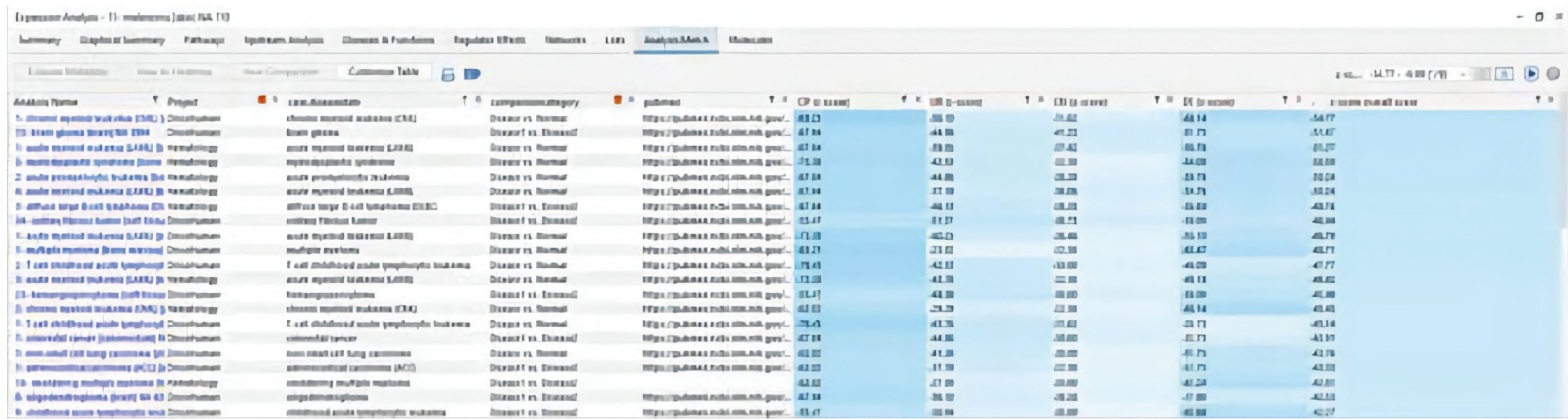


图 10. 黑色素瘤帕博利珠单抗响应组与非响应组分析结果与公共数据集的比较结果。Z-score 表示相似性打分值。

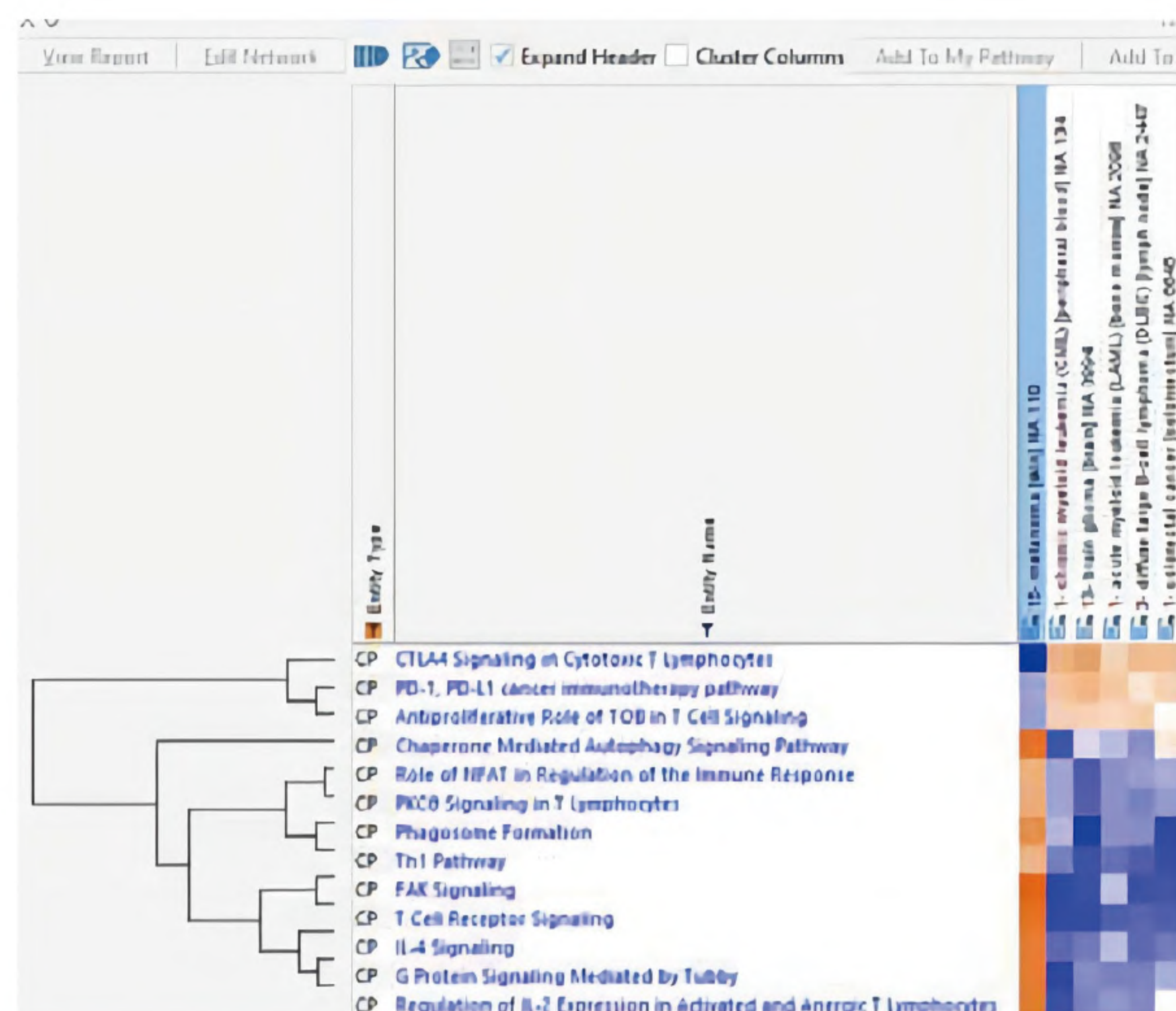


图 11. 热图显示生物学通路在不同研究结果中的活性变化。第 1 列是黑色素瘤响应组和非响应组结果；2-5 是其它研究的结果。

药物毒性机理

IPA可帮助用户快速便捷地创建、分享、管理和分析有害结局路径（Adverse outcome pathways, AOPs）。

- 根据数据库中的分子调控机制，轻松探索分子间的相互作用
- 可视化展示分子间的相互作用，并实现安全的共享
- 连接重要的分子事件和概念
- 用正确的AOP命名法对机制进行注释
- 根据AOP自动注释基因表达和活性

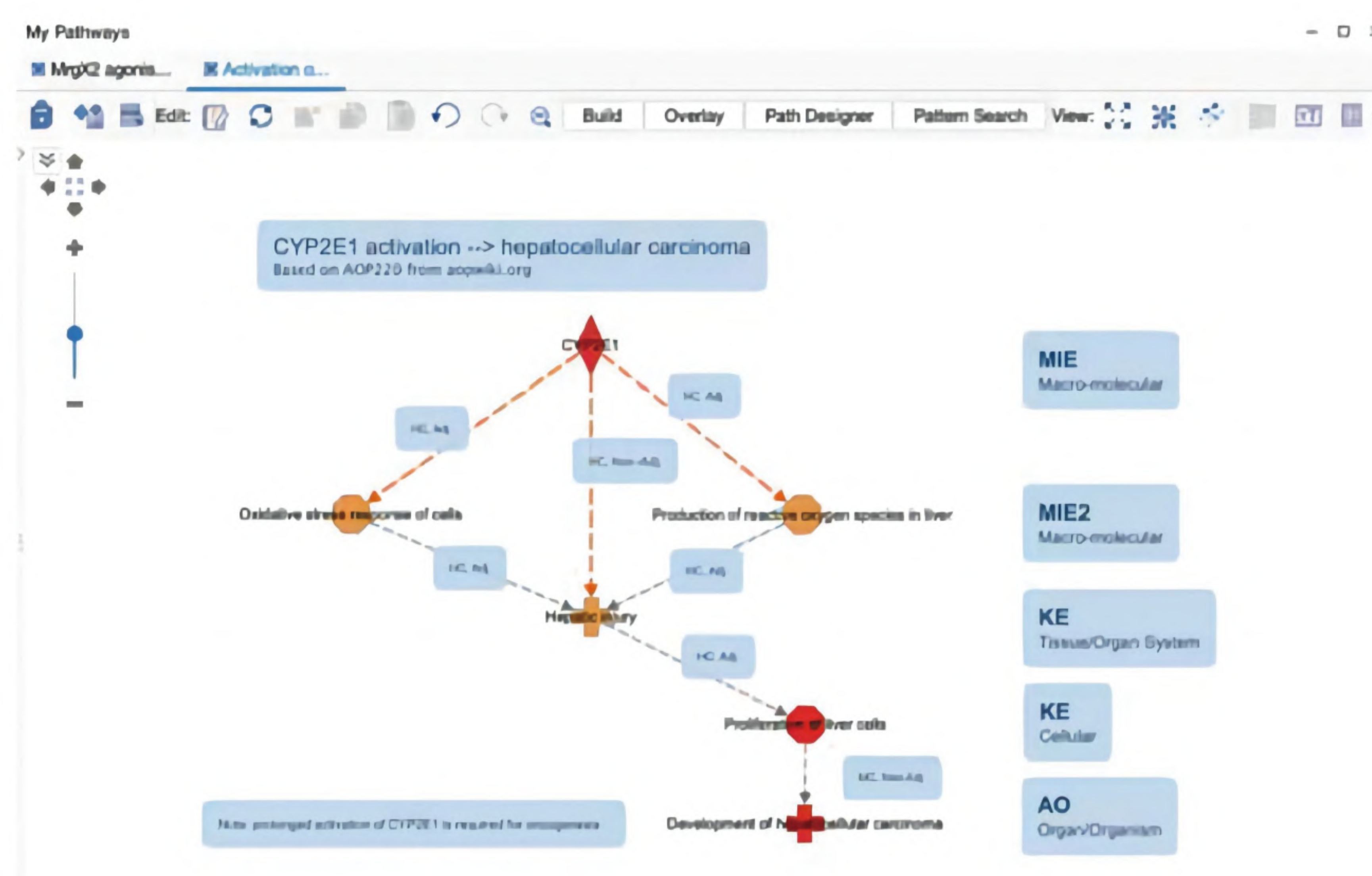


图 12. IPA 的 AOP 功能输出示例: 从分子起始事件(MIE) 开始，使用IPA在图表中精确定位事件，然后使用IPA的受控词汇表添加其他事件和结果。

除了IPA外，我们还提供组学数据管理平台OmicSoft、生物信息学分析综合工具包CLC、真实世界体细胞突变数据库HSMD等。
欢迎联系我们定制您的专属解决方案。

参考文献

1. Thorsson et al. Immunity. 2018 Apr 17;48(4):812-830.e14. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.023.
2. Bioinform Adv. 2022 Apr 7;2(1):vbac022. doi: 10.1093/bioadv/vbac022.
3. JACC Heart Fail. 2023 Apr 27;S2213-1779(23)00125-7. doi: 10.1016/j.jchf.2023.03.002.



源资信息科技(上海)有限公司

电话:+86-21-32504385

网址:www.tri-ibiotech.com

邮箱:support@tri-ibiotech.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

重庆分公司

地址:重庆市渝中区石油路大坪时代

天街B馆3号2803