

Delta4Tech

Delta4 develops sophisticated drug combination functionality

Programm / Ausschreibung	Life Sciences, Life Sciences, Life Science Ausschreibung 2023	Status	laufend
Projektstart	01.02.2024	Projektende	31.07.2025
Zeitraum	2024 - 2025	Projektlaufzeit	18 Monate
Keywords	computational methods development; computational drug discovery; in-silico drug combination screening; disease and drug modeling; Omics data analysis		

Projektbeschreibung

Die Hauptmotivation für die Durchführung des Projekts besteht darin, bei der computergestützten Repositionierung von Arzneimitteln „State-of-the-art“ zu bleiben und auch in Zukunft ein attraktiver Partner für die Pharma- und Biotechindustrie zu sein. Zu diesem Zweck müssen wir in die Methodenentwicklung und die Einbeziehung neuer Datenquellen investieren. Dies wird zu besseren Ergebnissen für unsere internen Entwicklungsprojekte insbesondere zu besseren Vorhersagen und höheren Erfolgsquoten führen, während gleichzeitig unsere Kunden profitieren, womit durch dieses Projekt effektiv mehr Auftragsforschungsprojekte akquiriert werden können.

Die Hauptziele des aktuellen Projekts sind

1. Aufbau einer computergestützten Pipeline zur In-silico-Discovery von Arzneimittelkombinationen
2. Aufbau einer Berechnungspipeline zur Analyse von Hochdurchsatz-Omics-Daten
3. Entwicklung eines verbesserten Arbeitsablaufs zur Erstellung molekularer Krankheits- und Wirkmechanismus-Modelle (MoA) für Arzneimittel
4. Entwicklung verbesserter Algorithmen zur Erstellung netzwerkbasierter molekularer Krankheitsmodelle für eine verbesserte Repositionierung von Arzneimitteln
5. Erstellung eines Benchmarking-Datensatzes von zugelassenen Arzneimittel-Krankheit-Paaren sowie von Arzneimittelkombinationen-Krankheit-Paaren, der als positiver Referenzdatensatz zur Bewertung der Leistung aller im Rahmen dieses Projekts durchgeführten Verbesserungen verwendet werden kann

Zentrale Entwicklungsinhalte, die sich an den oben genannten Zielen orientieren, sind daher die Optimierung der Art und Weise, wie wir derzeit Krankheitspathophysiologie-Modelle und Arzneimittel-MoA-Modelle generieren, durch die Einbeziehung zusätzlicher neuartiger Datensätze sowie die Entwicklung neuer Methoden zur Gewichtung molekularer Parameter in den Krankheits- und Arzneimittel-MoA-Modellen.

Genexpressionsdaten aus öffentlich zugänglichen Datenquellen wie Gene Expression Omnibus (GEO) oder Array Express sind entscheidend für den Modellbildungsprozess. Für die Gewichtung einzelner molekularer Modellkomponenten (d.h. Gene und Proteine) werden wir eine Reihe von Parametern wie die auf Genexpressionsdaten basierende Regulation, Literatur-Ko-

annotations-Scores sowie eine Reihe zentraler topologischer Graphenkennzahlen bewerten.

Die optimierten gewichteten molekularen Krankheits- und Wirkstoff-MoA-Modelle werden anschließend in der Interferenzanalyse verwendet, um nach mechanistisch fundierten Übereinstimmungen zwischen Krankheitspathophysiologie und Wirkstoff-MoA zu suchen und so die vielversprechendsten Kandidaten für die Repositionierung von Wirkstoffen für die weitere Entwicklung zu identifizieren. Wir müssen daher auch die derzeitigen Algorithmen für den Netzwerkabgleich anpassen und optimieren, um die neu entwickelten Scoring-Schemata für molekulare Modelle zu berücksichtigen und so bessere Krankheit-Wirkstoff-Paare zu finden.

Von zentraler Bedeutung für alle Entwicklungsaktivitäten ist die Erstellung von Benchmarking-Datensätzen, um die Leistung der Optimierungen zu bewerten, die im Rahmen des laufenden Projekts durchgeführt werden. Wir werden daher Datensätze von zugelassenen Krankheits-Wirkstoff-Paaren sowie von Wirkstoffkombinationen-Krankheitspaaren generieren, d. h. von Medikamenten, die für Krankheiten zugelassen sind und im klinischen Umfeld eingesetzt werden, da für diese Krankheits-Wirkstoff-Paare die Wirksamkeit auf mechanistischer Ebene bereits in erfolgreichen klinischen Studien für die betreffenden Krankheiten nachgewiesen wurde. Die optimierten molekularen Modelle für Krankheiten und Arzneimittel werden die Grundlage für den zentralen Entwicklungsaspekt dieses Projekts bilden, nämlich die automatisierte computergestützte Bewertung von Arzneimittelkombinationen.

Die erwarteten Ergebnisse am Ende des Projekts werden daher sein: (i) eine voll funktionsfähige computergestützte Pipeline zur Evaluierung und Identifizierung von Arzneimittelkombinationen für unsere internen Entwicklungs- und Auftragsforschungsprojekte sowie zur Bewertung des Wirkmechanismus von Arzneimitteln in Bezug auf die Standardbehandlung für identifizierte Krankheiten, (ii) molekulare Krankheits- und Arzneimittel-MoA-Modelle einschließlich des neu entwickelten Bewertungsschemas, (iii) sowie ein Arbeitsablauf für den molekularen Modellvergleich zur Bewertung des Wirkmechanismus von Arzneimitteln im Kontext der Krankheitspathophysiologie auf der Grundlage des optimierten Bewertungsschemas.

Projektpartner

- Delta 4 GmbH