

TEKNOFEST

HAVACILIK, UZAY VE TEKNOLOJİ FESTİVALİ

BİYOTEKNOLOJİ İNOVASYON YARIŞMASI

PROJE DETAY RAPORU

PROJE KATEGORİSİ

PROJE ADI: Kanser Genomik Dataların Makine Öğrenme Yöntemi ile İntegratif Analizi

TAKIM ADI: Biomachine

TAKIM ID: T3-22106-156

DANIŞMAN ADI: ZEYNEP BİRSU ÇİNÇİN

İçindekiler

1. Proje Özeti (Proje Tanımı)

Meme kanseri dünya çapında bayanlardan arasında en sık görülen kanser tipidir.[1] 2018 yılında GLOBOCAN verilerine göre yaklaşık olarak 2.088.849 kişiye meme kanseri tanısı konmuş ve 626.679 kişide meme kanseri nedeniyle ölmüştür. Bu sayının on yıl içinde 3.059.829 kişiye ulaşması beklenmektedir.[2] Meme kanserinin sağ kalım oranları dünya çapında değişiklik göstermektedir bunun nedeni gelişmiş ülkelerde yaşayan bireylerin geri kalmış ülkelerde yaşayan bireylere oranla sağlık hizmetine ve tedavi olanaklarına daha rahat ulaşmasıdır.[3]Gelişmiş ülkelerde erken safhada tanı için beş senelik sağ kalım oranları %80-90 arasında değişiklik gösterirken bu oranlar gelişmiş evrelerde %24'e düşmektedir.[4] Bu nedenle metastatik meme kanseri hastaları için yeni biyolojik belirteçlerin ve hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Araştırmacılar meme kanseri hastalarının yaklaşık %10-15'inin kalıtsal genetik faktörler nedeniyle hastalığa yakalandığını göstermekte olup meme kanseri gelişiminde genetik şüphe gösteren genlerin tespit edilmesinin önemini vurgulamaktadır. Yapılan çalışmalar BRCA ailesi ve TP53 proteinin meme kanseri şüphe genleri arasında olduğunu göstermiştir. BRCA1 ve BRCA2 özellikle yaşlı bayanlarda meme kanserine neden olan yüksek riskli mutasyon olarak gösterilmesine rağmen, bu mutasyonlar TP53,PTEN ve CDH1 gen mutasyonlarında olduğu gibi meme kanserinin genetik geçişinin sadece %17'lik kısmında etkili olduğu gösterilmiştir.[5-7] Bununla birlikte meme kanseri hastalarında yapılan çoklu panel gen testleri PALB2 gen mutasyonu taşıyan kişilerinde potansiyel meme kanseri hastası olduğunu ileri sürmektedir.[8] Tüm bu veriler ışığında, sistem biyolojisi çalışmalarının geliştirilmesi yeni biyolojik belirteçlerin ve hedefe yönelik terapilerin geliştirilmesini hızlandırarak meme kanseri sağ kalım oranlarının da artmasına neden olacağı düşünülmektedir. Bu projede, meme kanseri hastalarının klinik verilerinin hastalık gelişimi sürecinde rol oynayan genetik veri setleri ile entegrasyonu yoluyla makine öğrenme tabanlı inovatif tanı ve tarama sistemi geliştirilecektir. Bahsedilen sistem ile hastalığın erken evrede teşhis ve tedavisini öngörebilen biyobelirteç tabanlı kişiye özgü tedavi çalışmalarına öncülük edilmesi amaçlanmaktadır.

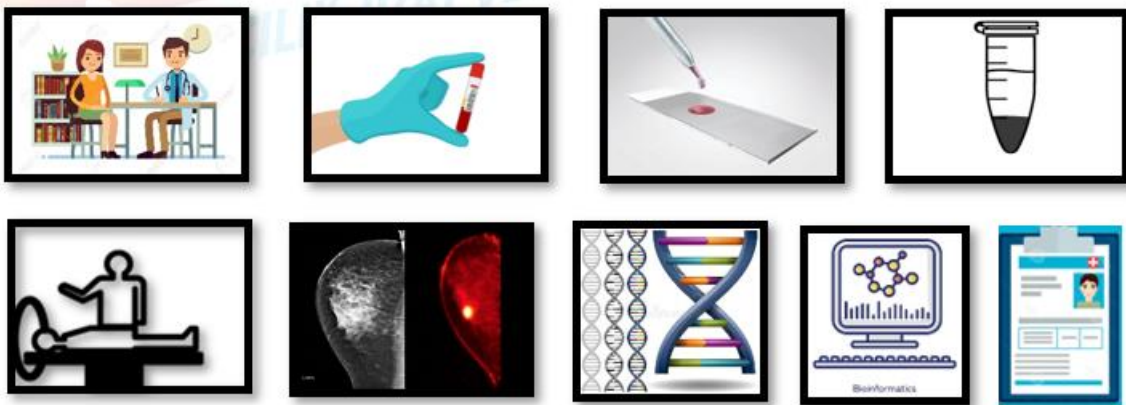
2. Problem/Sorun:

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda görülen kanser nedeni ölümler arasında ikinci sırada bulunmaktadır. Meme kanseri tedavisinde erken teşhis ve tanının sağ kalım ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın erken evrelerinde 5-yıllık sağ kalım oranı %90'lara kadar yükselebilirken, bu oran hastalığın ileri evrelerinde kanser hücrelerinin hızlı yayılım göstermesi nedeni ile %20'ye düşmektedir. Meme kanserinin tanımlanması için en sık kullanılan yöntem mamografi taramasıdır. Özellikle 40-50 yaş arası risk grubunda bulunan kadınların mamografi taraması yaptırması önerilmektedir. Bununla birlikte, mamografi görüntülerinin doğru analizi konusunda çelişkili yaklaşımlar bulunmaktadır. Görüntüleme sırasında yaşanan çeşitli sorunlar ile yanlış tanının hastalığın ilerlemesine neden olduğu ve tedaviyi zorlaştırdığı ileri sürülmektedir. Meme kanseri ileri evresinde tümörün geniş alana yaygınlık göstermesi nedeni ile ileri evre hastalığın teşhisi için özgün tarama testlerinin de yapılması gereklidir. Bu nedenle hastalık ilişkili yeni ve etkili biyobelirteçlerin geliştirilmesi hasta yaşamı için hayati önem taşımaktadır.

Sistem biyoloji alanında son yıllarda görülen gelişmeler, kanser gelişiminde etkili genlerin belirlenmesi ve ilişkilendirilmesi için yeni fırsatları da beraberinde getirmiştir. Biyoinformatik bilimi, gen aktivasyonu ve inhibisyonu ile kanser gelişiminde etkili olan biyolojik aktivite değişimleri arasındaki bağlantının kurulması için önemli bir platform oluşturmuştur. Biyolojik değişimlere neden olan mutasyonel ve ekspresyonel değişikliklerin biyoinformatiksel yöntemler kullanılarak incelenmesi ve değişimlerin hastalık gelişimi ile ilişkilendirilmesi erken evre tanı için önemli bir aşama kaydedilmesini sağlayacaktır. Meme kanserinin erken evrede tanı ve teşhisi için klinik veriler ile biyoinformatik sistemlerin bütüncül bir yaklaşım ile değerlendirilmesi, bireye özgü ve hedefe yönelik ilaç geliştirilme çalışmaları için yeni bir dönemin başlamasına neden olacaktır. Günümüzde, kanser hastalarının patolojik, radyolojik ve genetik analiz sonuçlarının klinik veriler ile bütüncül olarak değerlendirilmesini sağlayan kişisel bir tanı sistemi henüz geliştirilmemiştir. Bilgisayarlı patoloji, radyoloji ve genetik analizlerin ortak bir makine öğrenme algoritması geliştirilerek sistemsel analizi, meme kanserinin erken tedavisi için kullanılacak yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi çalışmalarını hızlandıracaktır.

3. Çözüm

Kanser ile ilişkili gen etkileşimlerinin tespitinde farklı algoritmalar kullanılmaktadır. Farklılaşmış gen ekspresyon analizi, iki farklı grup arasında gen bağlantılarının incelenmesi için veri setlerinin karşılaştırılmasında kullanılmaktadır. Ancak, genomik çalışmalar için kullanılan algoritmik analizler gen etkileşimleri ve hastalık nedeni arasındaki ilişkinin aydınlatılması için yetkin ve yeterli değildir. Bunun nedeni hastaya ait tüm verilerin algoritmik analizler ile entegre edilmemesi ve kanser derecelendirilmesi ile genetik değişimler arasında paralellik sağlanmamasıdır. Biz bu projede; hastalık ilişkili gen etkileşimlerini incelemek için kanser hastalarının genomik dataalarını kullanarak integratif farklılaşma networku adı verdiğimiz yeni bir sistem geliştirmeyi amaçlamaktayız. Belirtilen sistem ile daha önce kullanılan farklılaşmış network analizi ve metagenomik analiz veri setlerini kullanarak gen ve gen gruplarını makine öğrenme ile yeniden sıralayarak hastalık ilişkili gen etkileşimlerini ortaya çıkarmayı hedeflemekteyiz. Geliştirilecek sistem ile meme kanseri teşhisinde kullanılan medikal görüntüleme, histolojik testler ve moleküler genetik analizler bütüncül olarak ortak bir veri tabanında toplanacaktır.



Şekil 1. Makine Yöntemi Temelli Meme Kanseri Erken Tanı Algoritma Bileşenleri

4. Yöntem

4.1 Meme kanseri hasta bilgi veritabanı oluşturma

Meme kanseri hastalarının klinik verileri (yaş, cinsiyet, sigara/alkol kullanımı, aile geçmişi, kullanılan ilaçlar) ile veritabanı oluşturularak SPSS ile istatistiki analizi gerçekleştirilecektir.

4.2 Meme kanseri hasta kan sonuçları ve ELISA testleri ile veri tabanı oluşturma

Meme kanseri hastalarının hemogram, kan sayım ve ELISA değerlerine ait değerler, her hastanın kendi verisi ile ilişkilendirilerek veritabanı geliştirilecektir.

4.3 Meme kanseri Mamografi ve PET/CT görüntü sonuçları ile veri tabanı ile oluşturma

Meme kanseri hastalarının mamografi ve PET/CT görüntüleri kullanılarak yapay zeka ve derin öğrenme algoritması geliştirilecektir. Hastaların PET/CT sonuçları veri tabanına kaydedildikten sonra, derecelerine göre yapay zeka ile sınıflandırılacaktır. Bu sayede yeni gelen medikal görüntünün analizi, meta-analiz tabanlı makine yolu ile tespit edilebilecektir.

4.4 Meme kanseri hastalarının İmmünohistokimyasal görüntüleri ile veritabanı oluşturma

Meme kanseri hastalarının patoloji örneklerinden geliştirilen doku kesitleri üzerindeki immunohistokimyasal test görüntüleri ve morfoloji analizleri, kanser seviyesine göre derecelendirilerek veri tabanı oluşturulacaktır.

4.5 Meme kanseri DNA analiz sonuçlarının veri tabanının oluşturulması

4.5.1 Veritabanı oluşturma: Meme kanseri hastalarının kan veya doku örneklerinden elde edilen genetik materyallerin mutasyonel veya ekspresyonel sonuçları ile veritabanı oluşturulacaktır.

4.5.2 Biyoinformatik Analiz: DNA dizileme, mikroarray veya qRT-PCR verilerinin meta-analizi R ve Phyton programları kullanılarak gerçekleştirilecektir. Analiz kapsamında biyolojik kümelenme, gen anatosyonu, network ve heatmap analizleri yapılarak, veritabanında bulunan sonuçların karşılaştırmalı gen analizi gerçekleştirilecektir. Bu sayede hastalık ile ilişkili olabilecek biyobelirteçlerin belirlenmesi sağlanacaktır.

4.6 Tümleşik veri tabanı oluşturma Bütün veritabanları ilişkilendirilerek yapay zeka ve derin öğrenme algoritması geliştirilecek, bu sayede yeni hastanın herhangi bir verisi girildiğinde kanser derecesi ve ilgili gen mutasyonları tespit edilerek erken evre tedavi için ön tanı raporu hazırlanabilecektir.

5. Yenilikçi (İnovatif) Yönü

Günümüzde, kanser hastalarının patolojik, radyolojik ve genetik analiz sonuçlarının klinik veriler ile bütüncül olarak değerlendirilmesini sağlayan kişisel bir tanı sistemi henüz geliştirilmemiştir. Bilgisayarlı patoloji, radyoloji ve genetik analizlerin ortak bir makine öğrenme algoritması geliştirilerek sistemsel analizi, meme kanserinin erken tedavisi için kullanılacak yeni ilaçların keşfi ve geliştirilmesi çalışmalarını hızlandıracaktır.

Meme kanseri oluşumda rol alan hüresel ve moleküler yollar daha önce yapılan çalışmalarda meme kanseri gelişimde rol oynayan hüresel ve moleküler yollar ortaya konulmasına karşın, bu mekanizmalarda rol oynayan genlerin etkileşimi ve meme kanseri gelişimim arasındaki ilişki ortaya konulamamıştır. Bu çalışmada meme kanseri araştırmalarında ortaya konan veri setlerinin entegrasyonu için yeni bir metodoloji ortaya konarak meme kanseri tedavisi için inovatif ve efektif bir analiz geliştirilecektir. Bu nedenle ilk aşamada meme kanseri verileri farklılaştırılmış gen ağ analizi yöntemi kullanılarak geliştirilecek, ikinci aşamada ise bahsetmiş olduğumuz yeni yöntem kullanılarak hastalık özgün gen etkileşimleri tespit edilecektir bulunan biyolojik yollar makine öğrenme metodu ile fonksiyon olarak analiz edilecek bu sayede meme kanseri gelişimde rol alan genlerin tespiti sağlanacaktır. Çalışma sonucunda meme kanseri tedavisinde kullanılacak yeni ve hedefe özgün ilaçların geliştirilmesi hedeflenmektedir.

6. Uygulanabilirlik

Proje algoritması, ilgili tüm devlet, özel ve üniversite hastanelerinin data paylaşımı yolu ile tıbbi açıdan uygulanma derecesi yüksek bir projedir. T.C. Sağlık Bakanlığı kapsamında Tüm Türkiye’de erken tanı için uygulanabilecek olan uygulama, küresel anlamda yerli ve milli olan ve inovatif değeri yüksek bir ürünün kullanılması açısından da değerlidir.

7. Tahmini Maliyet ve Proje Zaman Planlaması

Ürün Geliştirme: Meme kanseri hasta verilerinin hızlı bir şekilde paylaşılması veritabanlarının daha hızlı geliştirilmesi ve test edilmesini sağlayacaktır.

Modül Geliştirme: Geliştirmesi planlanan algoritma ve yapay zeka ürününün histolojik, medikal görüntüleme, DNA analizi, Biyoinformatik ve kan testleri sonuçları için farklı modülleri olabileceği gibi hepsinin bütüncül bir analizini içeren klinik raporda verecektir.

Maliyet: Geliştirilecek olan algoritmanın maliyeti, kullanılacak bilgisayar türü, bilgisayar modeli, bilgisayar programı, ekibin geliştirilmesi ile paralel olarak değişecektir. Bununla birlikte pilot bölge olarak seçilecek bir hastane ile test çalışmalarının başlatılması, ilk aşamada maliyetin düşük olmasını sağlayacaktır.

8. Proje Fikrinin Hedef Kitle (Kullanıcılar):

Meme kanseri dünya çapında kadınlarda görülen kanser nedenli ölümler arasında ikinci sırada bulunmaktadır. Meme kanseri tedavisinde erken teşhis ve tanının sağ kalım ile yüksek oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir. Hastalığın erken evrelerinde 5-yıllık sağ kalım oranı %90'lara kadar yükselebilenken, bu oran hastalığın ileri evrelerinde kanser hücrelerinin hızlı yayılım göstermesi nedeni ile %20'ye düşmektedir. Bu nedenle projenin temel kitlesi meme kanseri hastaları ve tanı koyacak olan ilgili sağlık çalışanlarıdır.

9. Riskler

Proje geliştirilirken ortaya çıkabilecek en önemli risk hastanın verilerinin karıştırılmasıdır. Bu nedenle veri tabanları geliştirilirken istatistiki analizler, derin öğrenme ve farklı algoritmalar kullanılarak çapraz testler yolu ile kontrol sağlanacaktır.

Projede hasta verileri kullanılacağı için bir diğer risk etik kurul kararının onaylanmamasıdır. Bu nedenle ilgili başvuru yapılırken demo algoritma sunumu gerçekleştirilecektir.

10. Proje Ekibi

Takım Lideri:

Adı Soyadı	Projedeki Görevi	Okul	Projeye veya problemle ilgili tecrübesi
Özlem MUTLU	Takım Lideri	Nişantaşı Üniversitesi	

*Tüm üyeleri tabloya eklemeniz gerekmektedir. Tablo Örnektir. Farklı tasarımlar ile tablo oluşturabilirsiniz.

11. Kaynaklar

1.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Jan;70(1):7-30

2.Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424.

- 3.El Haidari R, Abbas LA, Nerich V, Anota A. Factors Associated with Health-Related Quality of Life in Women with Breast Cancer in the Middle East: A Systematic Review. *Cancers* (Basel). 2020 Mar 16;12(3)
4. Azamjah N, Soltan-Zadeh Y, Zayeri F. Global Trend of Breast Cancer Mortality Rate: A 25-Year Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : Apjcp*. 2019 Jul;20(7):2015-2020
5. Weigelt, B., Bi, R., Kumar, R., Blecua, P., Mandelker, D., Geyer, F., Pareja, F., James, P., Couch, F., Eccles, D., Blows, F., Pharoah, P., Li, A., Selenica, P., Lim, R., Jayakumaran, G., Waddell, N., Shen, R., Norton, L., Wen, H., Powell, S., Riaz, N., Robson, M., Reis-Filho, J. and Chenevix-Trench, G. (2018). The Landscape of Somatic Genetic Alterations in Breast Cancers From ATM Germline Mutation Carriers. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 110(9), pp.1030-1034
6. Cresti, N., Lee, J., Rourke, E., Televantou, D., Jamieson, D., Verrill, M. and Boddy, A. (2016). Genetic variants in the HER2 gene: Influence on HER2 overexpression and loss of heterozygosity in breast cancer. *European Journal of Cancer*, 55, pp.27-37
7. O'Sullivan, D., Johnson, K., Skinner, L., Koestler, D. and Christensen, B. (2016). Epigenetic and genetic burden measures are associated with tumor characteristics in invasive breast carcinoma. *Epigenetics*, 11(5), pp.344-353.
8. Wu YW, Huang CC, Changou CA, Lu LS, Goubran H, Burnouf T. Clinical-grade cryopreserved doxorubicin-loaded platelets: role of cancer cells and platelet extracellular vesicles activation loop. *J Biomed Sci*. 2020 Mar 23;27(1):45.
9. Grimes PE. Physician burnout or joy: Rediscovering the rewards of a life in medicine(). *Int J Womens Dermatol*. 2019 Dec 27;6(1):34-36
- 10.Olsen, C., Fleming, K., Prendergast, N., Rubio, R., Emmert-Streib, F., Bontempi, G., Haibe-Kains, B. and Quackenbush, J. (2014). Inference and validation of predictive gene networks from biomedical literature and gene expression data. *Genomics*, 103(5-6), pp.329-336.
- 11.Tyanova S., Cox J. (2018) Perseus: A Bioinformatics Platform for Integrative Analysis of Proteomics Data in Cancer Research. In: von Stechow L. (eds) *Cancer Systems Biology. Methods in Molecular Biology*, vol 1711. Humana Press, New York, NY

RAPOR TASLAKLARI İLE İLGİLİ NOT:

- Yukarıda yer alan 11 madde en fazla 15 (on beş) sayfada anlatılacaktır.
- En fazla 2 (iki) sayfa görsel EK olarak gönderilebilir.
- Kapak, açıklama ve görsel olmak üzere en fazla 17 sayfa olacaktır.
- Tüm raporlar akademik rapor standartlarına uygun olarak yazılmalıdır.
- Her rapor bir kapak sayfası içermelidir.
- Yazı tipi: Times New Roman, Punto: 12, Satır Aralıkları: 1,15 , İki tarafa yaslı, Sayfa kenar boşlukları üst-alt-sağ-sol 2,5 cm olmalıdır.
- Rapor içindeki cümleler birbirinin aynı ve tekrarı niteliğinde olmamalıdır.





03/06/2020

TEKNOFEST YARIŞMALAR KOMİTESİ'NE

AD SOYAD	Zeynep Birsu Çinçin
T.C KİMLİK NO	31924645824
CEP TELEFONU	05355659630
KURUM	Nişantaşı Üniversitesi
GÖREVİ	Genetik ve Biyomühendislik Bölüm Başkanı
YARIŞMA ADI / KATEGORİ	Biyoinovasyon
DANIŞMAN OLDUĞU TAKIM ADI	Biomachine

Yukarıda belirttiğim takıma ait yarışma sürecinde oluşabilecek tüm sorumluluk danışman olarak bana ait olduğunu bildiririm.



DANIŞMAN

AD SOYAD

İMZA

Doç.Dr.Zeynep Birsu ÇİNÇİN

Doç Dr. Zeynep Birsu ÇİNÇİN
Proje Ofisi Koordinatörü

Yetkilendirilen Kişi Bilgileri	Adı	Adem	Zeynep Birsu
	Soyadı	KARAHOCA	ÇİNÇİN
	TC Kimlik No	23585766406	31924645824
	İş Yeri Adresi	Nispetiye Üniversitesi - Maslak Mahallesi, Taşyoncası Sokak, No: 1V ve No:1Y Sarıyer-İSTANBUL Bina Kodu : 34481742	Nispetiye Üniversitesi - Maslak Mahallesi, Taşyoncası Sokak, No: 1V ve No:1Y Sarıyer-İSTANBUL Bina Kodu : 34481742
İmza	Unvanı	Profesör	Doçent
	Cep Telefonu	543-6256416	535-5659630
	E-posta	adem.karahoca@nispetiye.edu.tr	zeynepbirsu.cincin@nispetiye.edu.tr
			

Yetkilendirilen Kişi Bilgileri	Adı	Nispetiye Üniversitesi	
	Statüsü	Üniversite	
	Vergi No	8150457524	
	Adres	Nispetiye Üniversitesi - Maslak Mahallesi, Taşyoncası Sokak, No: 1V ve No:1Y Sarıyer-İSTANBUL Bina Kodu : 34481742	
İmza	Temsilci Kişi	Levent UYSAL	
	Unvanı	Mütevelli Heyet Başkanı	
	Cep Telefonu	0538-3545962	
	E-posta	levent.uyisal@nispetiye.edu.tr	
		