

Dieter-Janz-Preis 2024: Maschinelles Lernen für Ionenkanal-Erkrankungen

Genetische Varianten in Ionenkanälen sind mit schweren Epilepsiesyndromen assoziiert. Diese Syndrome sind häufig und praxisrelevant: Allein das Dravet-Syndrom (*SCN1A*) macht bis zu 15% der Befunde bei Epilepsie-Patienten aus. Es ergeben sich präzisionsmedizinische Ansätze, für die es jedoch erforderlich ist, die funktionellen Folgen der genetischen Varianten zu kennen, d.h., ob diese die Kanalfunktion steigern (*gain-of-function*, GOF) oder reduzieren (*loss-of-function*, LOF). Experimentelle Evidenz durch in-vitro Elektrophysiologie ist teuer und zeitlich aufwendig, und daher in der klinischen Anwendung nicht verfügbar. Dies stellt eine translationale Barriere dar, die verhindert, dass diese oft schwer betroffenen Patienten einer präzisen und besser wirksamen Behandlung zugeführt werden. In zwei Arbeiten haben wir neuartige Methoden des maschinellen Lernens entwickelt, die auf Grundlage bereits vorhandener experimenteller Daten die wahrscheinliche funktionelle Folge neuer Varianten in spannungsgesteuerten Kanälen vorhersagen. Wir haben 782 Varianten in Kaliumkanälen (K_v) und 375 Varianten in Natriumkanälen (Na_v) dazu verwendet, Modelle zu trainieren, die Expertenwissen über die evolutionäre und strukturelle Ähnlichkeit von Kanälen integrieren sowie von paralogen Varianten in anderen Kanälen lernen (sog. *multi-task learning*). Anschließend haben wir gezeigt, dass multimodale klinische Informationen in Form von *human phenotype ontology* (HPO) *terms* dazu genutzt werden können, die Leistung dieser Modelle deutlich zu verbessern (sog. *multi-kernel learning*). Unsere Modelle erreichen gute Genauigkeiten, K_v : $71,8 \pm 4,1\%$, Na_v : $85,3\% \pm 1,6\%$, und werden täglich genutzt (Link: <http://cbossmann.shinyapps.io/SCION/>). Zukünftige Studien werden diese Modelle weiter verbessern, klinisch validieren, und auf zusätzliche Ionenkanäle ausweiten.