



MASTERARBEIT | MASTER'S THESIS

Titel | Title

Evaluierung bioinformatischer Tools zur Analyse
inzisionsregulierter Hautproteine beim Menschen

verfasst von | submitted by

Katharina Silberschneider BSc

angestrebter akademischer Grad | in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Magistra pharmaciae (Mag. pharm.)

Wien | Vienna, 2025

Studienkennzahl lt. Studienblatt | Degree
programme code as it appears on the
student record sheet:

UA 066 605

Studienrichtung lt. Studienblatt | Degree
programme as it appears on the student
record sheet:

Masterstudium Pharmazie

Betreut von | Supervisor:

Univ.-Prof. Manuela Schmidt Ph.D.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	3
I. Einleitung	4
Ausgangslage	4
II. Postoperativer chronischer Schmerz.....	5
1. Klinische Relevanz	5
2. Definition	5
3. Pathophysiologie	6
4. Circulus vitiosus	7
5. Risikofaktoren.....	7
6. Genetische Disposition.....	8
7. Relevanz von Tools bei PCS	8
III. Methodischer Teil: DGIdb.....	9
1. Benutzerfreundlichkeit/Usability	9
2. Funktionale Merkmale	9
3. Datenquellen	10
4. Input/Output-Formate	12
5. Analysearten.....	12
6. Methodik	12
7. Ergebnisdarstellung.....	12
8. Transparenz	13
9. Anwendungsbereiche.....	13
10. Integrationsmöglichkeiten	13
11. Support.....	14
IV. Praxis DGIdb.....	14
1. Human skin regulated	14
2. High responder.....	20
3. Low responder.....	26
V. Methodischer Teil: ProHarMed	33
1. Benutzerfreundlichkeit/Usability	33
2. Funktionale Merkmale	33
3. Datenquellen	34
4. Input/Output-Formate	34
5. Analysearten.....	34
6. Methodik	35
7. Ergebnisdarstellung.....	35

8.	Transparenz.....	35
9.	Anwendungsbereich.....	36
10.	Integrationsmöglichkeiten.....	36
11.	Support.....	36
VI.	Praxis ProHarMed.....	37
1.	Human skin regulated.....	37
2.	High responders.....	40
3.	Low responder.....	43
4.	Human skin regulated.....	47
5.	Low responder.....	52
6.	High responder.....	57
VII.	Methodischer Teil: Mergeomics.....	63
1.	Benutzerfreundlichkeit/Usability.....	63
2.	Funktionale Merkmale.....	64
3.	Datenquellen.....	65
4.	Input/Output-Formate.....	66
5.	Analysearten.....	67
6.	Methodik.....	67
7.	Ergebnisdarstellung.....	68
8.	Transparenz.....	68
9.	Anwendungsbereiche.....	69
10.	Integrationsmöglichkeiten.....	69
11.	Support.....	69
VIII.	Praxis Mergeomics.....	70
1.	Human skin regulated.....	70
a.	MSEA.....	70
b.	MSEA to Pharmomics:.....	70
2.	High responder.....	86
a.	MSEA.....	86
b.	MSEA to PharmOmics.....	86
3.	Low responder.....	98
a.	MSEA.....	98
b.	MSEA to PharmOmics.....	99
	Diskussion.....	112
	Abbildungsverzeichnis.....	115
	Quellenverzeichnis.....	117

Abstract

Ziel dieser Arbeit war es, das best geeignete bioinformatische Tool zur Analyse inzisionsbedingt regulierter Hautproteine beim Menschen zu identifizieren.

Im Fokus stand hierbei die Frage, welches Verfahren am zuverlässigsten funktionelle Netzwerke, Schmerzmechanismen sowie potenzielle therapeutische Zielstrukturen erfasst. Zur Beantwortung dieser Problemstellung wurden drei verschiedene Gendatensätze in die Tools *Mergeomics*, *ProHarMeD* und *DGIdb* eingespeist. Anschließend erfolgte ein Vergleich der jeweiligen Arbeitsweisen und Ergebnisse, um Stärken beziehungsweise Schwächen sowie den spezifischen Erkenntnisgewinn der einzelnen Ansätze systematisch zu bewerten.

Die Ergebnisse haben gezeigt, dass *ProHarMed* durch Datenharmonisierung und Netzwerkdarstellungen die detaillierteste Analyse mit einer sehr hohen Qualität ermöglicht, während *Mergeomics* fundierte Einblicke in gruppenspezifische *Drug-Repurposing*-Möglichkeiten liefert und *DGIDB* schnelle pharmakologische Orientierungspunkte bietet. Insgesamt erlaubt die Arbeit die Schlussfolgerung, dass eine kombinierte Anwendung der Programme *ProHarMed* und *Mergeomics* am effizientesten ist, da sie gemeinsam die entzündungshemmenden Signaturen der Low-Responder-Gruppe bestätigen, zentrale Hub-Proteine identifizieren und potenziell therapeutisch relevante Pathways sichtbar machen.

I. Einleitung

Ausgangslage

Meine Arbeit basiert auf den Forschungsergebnissen der Studie *Phenotype- and species-specific skin proteomic signatures for incision-induced pain in humans and mice* von Segelcke et al., 2023.

In diesem Zusammenhang wurden standardisierte chirurgische Inzisionen bei männlichen menschlichen Probanden und Mäusen durchgeführt. Die sensorische Phänotypisierung wurde mit massenspektrometriebasierter Proteomik und Netzwerkanalysen kombiniert. Als primäre Endpunkte dienten Veränderungen der Proteinsignaturen in der menschlichen Haut sowie die Analyse von Protein-Protein-Interaktionen 24 Stunden nach der Inzision. Sekundäre Endpunkte umfassten den Vergleich der Proteinregulation zwischen den Spezies sowie die Validierung ausgewählter Proteine in menschlicher Haut mittels Immunfluoreszenz.

In den Hautbiopsien von 21 Probanden waren 119 von 1569 Proteinen reguliert. Die Interaktionsanalyse zeigte Unterschiede zwischen Personen mit kleinen und großen hyperalgetischen Arealen. Niedrige Responder wiesen überwiegend entzündungshemmende Signaturen auf, während hohe Responder durch ein proteolytisches und entzündungsgeprägtes Muster charakterisiert waren, welches als Risikofaktor für chronische postoperative Schmerzen gilt.

Bei Mäusen waren 435 von 1871 Proteinen reguliert, mit nur geringer Überlappung zu den menschlichen Daten. Insgesamt ergab die Analyse beim Menschen Protein-Protein-Interaktionen, die mit Schmerz und Hyperalgesie assoziiert waren, während Mäuse deutliche Unterschiede in der Modulation aufwiesen.

Grundlage meiner Arbeit bildeten drei Datensätze: *human skin regulated*, *high responder* und *low responder*. Die Gruppe *human skin regulated* umfasste sämtliche Proteine der menschlichen Haut, die 24 Stunden nach einer Inzision signifikant hoch- oder herunterreguliert waren und somit die Gesamtheit der Inzisionsantwort abbildeten. Innerhalb dieser Kohorte wurden nach einer psychophysischen Charakterisierung die Probanden in *high responder* und *low responder* eingeteilt. Zusätzlich zu den UniProt-Ids, Genen und Proteinbeschreibungen lagen auch Daten zu AVG Log2, p-Wert, Prozentänderung und Ratio vor, die in den nachfolgenden Analysen berücksichtigt wurden.

II. Postoperativer chronischer Schmerz

1. Klinische Relevanz

Laut der Spitalsentlassungsstatistik werden in österreichischen Krankenhäusern jährlich über 1,2 Millionen chirurgische Eingriffe durchgeführt. Trotz bedeutender Fortschritte in der medizinischen Versorgung berichten jedoch 20 bis 40 Prozent der Patienten nach Operationen über starke postoperative Schmerzen – ein Aspekt, dem bislang unzureichend Beachtung geschenkt wurde. Unbehandelte oder inadäquat kontrollierte akute Schmerzen erhöhen nicht nur das Risiko einer Schmerzchronifizierung, sondern stehen auch in Zusammenhang mit verschiedenen postoperativen Komplikationen: Bei Patienten mit bestehender koronarer Herzkrankheit steigt das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, ebenso nimmt die Wahrscheinlichkeit für Pneumonien, Infektionen und tiefe Beinvenenthrombosen zu. Endokrine Stressreaktionen können die Wundheilung negativ beeinflussen, und der postoperative Schmerz wirkt sich ungünstig auf Blutdruck, Schlaf und kognitive Funktionen aus, einschließlich eines erhöhten Delirrisikos. Auch die Mobilisierung nach dem Eingriff kann verzögert werden, was zu einer verlängerten Rehabilitationsdauer führt (Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, 2018).

Seit mehreren Jahren ist bekannt, dass chronische postoperative Schmerzen sowohl aus klinischer als auch aus gesundheitsökonomischer Sicht ein ernstzunehmendes Problem darstellen. Je nach Art des Eingriffs und individueller Risikokonstellation kann ihre Inzidenz bis zu 50 % betragen (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010). Chronische Schmerzen zählen nicht nur aufgrund ihrer Auswirkungen auf Lebensqualität und subjektives Wohlbefinden zu den größten gesundheitspolitischen Herausforderungen Europas, sondern auch aufgrund der damit verbundenen hohen volkswirtschaftlichen Folgekosten. Eine zentrale Rolle spielt daher die frühzeitige Identifikation von Risikopatienten, um rechtzeitig eine interdisziplinäre, präventive Schmerzbehandlung einleiten zu können (Krahulec et al., 2012).

Bereits 2006 konnten Breivik et al. Im Rahmen einer europaweiten Befragung eine hohe Prävalenz chronischer Schmerzen nachweisen. Zugleich dokumentierten sie zahlreiche Einschränkungen im Alltag der Betroffenen: So berichteten 19 % der Befragten, ihre berufliche Tätigkeit aufgrund chronischer Schmerzen verloren zu haben. Nur etwa ein Drittel war zum Zeitpunkt der Erhebung in Vollzeit beschäftigt; der Großteil befand sich in Teilzeit, im Ruhestand oder war arbeitslos (Koesling et al., 2019).

2. Definition

Schmerz ist eine universelle menschliche Erfahrung, jedoch schwer eindeutig zu klassifizieren. Moderne Definitionen verstehen ihn sowohl als unangenehme Sinneswahrnehmung, als auch als emotionales Erleben. Schmerz kann durch reale Verletzungen, antizipierte Bedrohungen, gespeicherte Erinnerungen oder psychische Belastungen ausgelöst werden.

Ob sich Schmerzen chronifizieren, hängt von zahlreichen somatischen, psychischen und sozialen Faktoren ab. Chronischer Schmerz kann sich zu einer eigenständigen Erkrankung entwickeln, die von der ursprünglichen Ursache losgelöst ist. Bereits 1996 wurde dies durch die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Spitzenverbände der Ersatzkassen in Deutschland anerkannt, indem der Schmerz bei Verlust seiner Warnfunktion als eigenständige Krankheit definiert wurde.

Akuter Schmerz ist zeitlich begrenzt, gut lokalisierbar und biologisch sinnvoll. Er löst Schutzreaktionen aus und signalisiert dem Körper, sich zu schonen. Im Gegensatz dazu ist chronischer Schmerz meist

diffus, anhaltend und verliert seine Schutzfunktion. Er wird durch komplexe Wechselwirkungen zwischen körperlichen, emotionalen und sozialen Komponenten aufrechterhalten und kann durch Schonverhalten sogar verstärkt werden (Von Wachter, 2011).

Nach Merskey gilt Schmerz als chronisch, wenn er über sechs Monate hinaus andauert, ohne dass ein Gewebeschaden weiter besteht. Für chronischen postoperativen Schmerz liefert die IASP-Definition nach Macrae und Davies eine spezifischere Abgrenzung, indem sie präoperative Schmerzen explizit berücksichtigt. Diese Differenzierung ist klinisch relevant, da sich sowohl die Pathophysiologie als auch präventive Behandlungsansätze je nach Vorgeschichte der Patienten unterscheiden können (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010).

3. Pathophysiologie

Die Verarbeitung von Schmerzreizen im menschlichen Organismus ist ein komplexes Zusammenspiel peripherer und zentraler Mechanismen, das durch neurophysiologische, psychologische und soziale Faktoren beeinflusst wird. Schmerzreize – ob äußerlicher oder innerlicher Natur – werden zunächst von Nozizeptoren in Haut, Muskeln, Gelenken oder inneren Organen registriert. Über afferente Nervenbahnen gelangen sie zum Rückenmark, wo sie auf das zentrale Nervensystem treffen. Bereits hier können Reflexe ausgelöst werden, die z. B. zu muskulärer Anspannung führen, bei akutem Schmerz ein Schutzmechanismus, bei chronischem Schmerz jedoch ursächlich an einer Schmerzverstärkung beteiligt (Von Wachter, 2011).

Im Rückenmark konkurrieren die Schmerzimpulse mit anderen Reizen. So können Berührungsreize wie Reiben, Kälte- oder Wärmeanwendungen überlagernd schmerzlindernd wirken. Eine entscheidende Erkenntnis lieferten Melzack und Wall mit der 1965 entwickelten Gate-Control-Theorie: Demnach beeinflussen absteigende Bahnen aus dem Gehirn die Weiterleitung der Schmerzreize im Rückenmark. Ob Schmerzimpulse ins Bewusstsein vordringen, hängt also davon ab, wie offen das neuronale Tor im Rückenmark ist – ein Prozess, der individuell und kontextabhängig moduliert wird (Von Wachter, 2011).

Im Gehirn spielt der Thalamus eine zentrale Rolle als Umschaltstelle. Von dort werden Schmerzsignale an verschiedene Areale weitergeleitet. Die Lokalisation erfolgt im somatosensorischen Kortex, während das limbische System für emotionale Bewertung und subjektive Intensität zuständig ist. Der präfrontale Kortex bewertet den Schmerz kognitiv und steuert die Aufmerksamkeitslenkung. Eine bedrohliche Interpretation verstärkt die Schmerzempfindung, wohingegen Kontrollüberzeugung und positive Erwartungen sie abschwächen können (Von Wachter, 2011). Zudem zeigen bildgebende Verfahren wie die *funktionelle Magnetresonanztomographie* (fMRT), dass chronischer Schmerz mit strukturellen Veränderungen im Gehirn einhergeht. So kommt es zu einer regional spezifischen Abnahme grauer Substanz, insbesondere im Cingulum, der Inselrinde, im orbitofrontalen Kortex und im Hirnstamm. Diese Befunde lassen sich nicht als Schädigung oder Atrophie interpretieren, sondern vielmehr als Ausdruck funktioneller Neuroplastizität. Das sogenannte Schmerzgedächtnis könnte so sichtbar gemacht werden (May, 2009).

Neuroplastische Veränderungen betreffen auch das Rückenmark und periphere Nerven. Wiederholte Schmerzreize erhöhen die synaptische Übertragungseffizienz, was zu einer gesteigerten Reizempfindlichkeit führt. Die Folge sind Hyperalgesie und Allodynie – Schmerzen bei eigentlich harmlosen Reizen oder sogar ohne Reiz. Chronischer Schmerz verselbständigt sich und kann auch ohne auslösenden Reiz bestehen bleiben. Frühere Schmerz- oder Stresserfahrungen können als Gedächtnisspuren reaktiviert werden, etwa unter psychischer Belastung (Von Wachter, 2011).

Für die Schmerztherapie ergeben sich daraus zentrale Ansätze: Ziel ist es, einer lernbedingten Reorganisation der Schmerzverarbeitung im Gehirn – dem sogenannten Schmerzgedächtnis – vorzubeugen. Dazu müssen sowohl periphere Reize als auch zentrale Mechanismen gezielt moduliert werden (Becker & Diers, 2016).

4. Circulus vitiosus

Chronische Schmerzen entstehen häufig durch einen Teufelskreis aus Schonverhalten, Inaktivität und psychischer Belastung. Aus Angst vor Schmerz oder Schädigung vermeiden Betroffene Bewegung, was zu Fehlhaltungen, Leistungsabfall und gesteigerter Schmerzempfindlichkeit führt. Auch die Erwartung von Schmerz verstärkt dessen Wahrnehmung. So kann sich akuter Schmerz zu einer chronischen, eigenständigen Erkrankung entwickeln (Von Wachter, 2011).

Andere Patienten wiederum ignorieren Warnsignale und überlasten sich dauerhaft, was ebenfalls zur Schmerzchronifizierung führt. Besonders bei Rückenschmerzen sind diese Muster gut belegt. Therapeutisch zentral ist daher das Erkennen der Wechselwirkungen zwischen Gedanken, Emotionen, Verhalten und Schmerzerleben, wie insbesondere M. Pfingsten betont (Von Wachter, 2011).

5. Risikofaktoren

Das Auftreten und die Ausprägung akuter postoperativer Schmerzen werden durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Entgegen der häufigen Annahme besteht keine direkte Korrelation zwischen der Schmerzintensität und dem Umfang des chirurgischen Eingriffs oder dem Ausmaß der Gewebeschädigung. So zeigen auch kleinere Routineoperationen nicht selten eine hohe Schmerzintensität. Stattdessen lassen sich stärkere postoperative Schmerzen häufiger bei weiblichen Patienten sowie bei Personen mit bereits bestehenden chronischen Schmerzen vor dem Eingriff beobachten. Auch ein jüngeres Lebensalter ist mit einem erhöhten Risiko für stärkere akute Schmerzen nach der Operation assoziiert (Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, 2018).

Besonders relevant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, dass das Ausmaß akuter Schmerzen – insbesondere am ersten postoperativen Tag – als prädiktiver Faktor für die Entwicklung persistierender Schmerzen gilt. Auch die Art und Lokalisation des chirurgischen Eingriffs scheinen eine entscheidende Rolle bei der Schmerzchronifizierung zu spielen: Operationen wie Thorakotomien, Brust- und Leistenhernienoperationen gelten als besonders risikobehaftet, ebenso wie Amputationen, bei denen häufig Phantomschmerzen auftreten (Univ.-Prof. Dr. Rudolf Likar, 2018).

Sowohl prospektive als auch retrospektive Studien konnten darüber hinaus eine Vielzahl weiterer prä-, intra- und postoperativer Risikofaktoren identifizieren, die mit der Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen assoziiert sind. Dazu zählen unter anderem genetische Prädispositionen, psychosoziale Merkmale, das Geschlecht, bereits vorhandene präoperative Schmerzen sowie die Intensität der akuten postoperativen Schmerzen. Diese Faktoren sind häufig bereits vor dem operativen Eingriff erkennbar, was die Bedeutung einer frühzeitigen, systematischen Risikoerhebung unterstreicht. Ziel künftiger Forschung muss es daher sein, Risikopatienten präoperativ zuverlässig zu identifizieren, um gezielte präventive Maßnahmen gegen die Entwicklung chronischer Schmerzen einleiten zu können (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010).

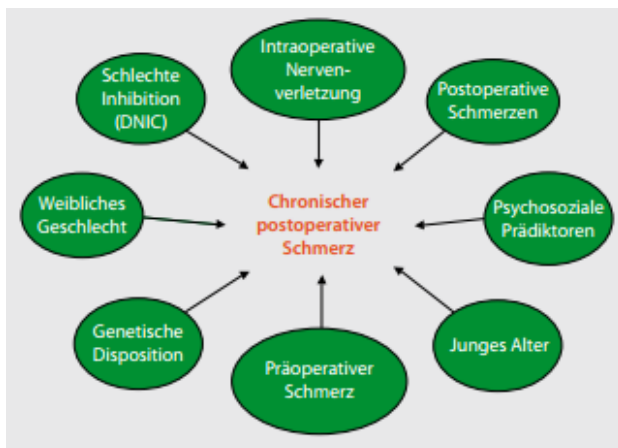


Abbildung 1 (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010)

6. Genetische Disposition

Postoperative Schmerzen entstehen durch nozizeptive Reize infolge operativer Gewebsschädigung und einer begleitenden, spezifischen Entzündungsreaktion im Rahmen der Wundheilung. Diese führt zur Freisetzung zahlreicher Entzündungsmediatoren und einer Sensibilisierung peripherer nozizeptiver Neurone, was eine primäre Hyperalgesie zur Folge hat. Darüber hinaus kommt es zur zentralen Sensibilisierung mit verstärkter Aktivierung spinaler und supraspinaler Nervenzellen, was sich klinisch in einer sekundären Hyperalgesie äußern kann. Diese Prozesse sind meist reversibel, können jedoch – insbesondere bei andauernder zentraler Sensibilisierung – zur Entwicklung chronischer Schmerzen beitragen. Die genauen Mechanismen der Chronifizierung nach Operationen sind bislang nur unzureichend erforscht.

Aktuelle Erkenntnisse der experimentellen Schmerzforschung deuten darauf hin, dass präoperative sensorische Testverfahren zur Identifikation von Risikopatienten beitragen können. Die interindividuelle Schmerzempfindlichkeit wird zunehmend als genetisch mitbestimmt verstanden. Genetische Polymorphismen, etwa im Bereich von CYP2D6 oder COMT, beeinflussen sowohl die Schmerzwahrnehmung als auch die Wirkung und Nebenwirkungen von Analgetika.

Ein besonders relevanter genetischer Marker könnte der GCH1-Haplotyp sein, der mit einer reduzierten BH4-Produktion und damit geringerer Schmerzempfindlichkeit assoziiert ist. Erste Studien zeigen, dass Träger dieses Haplotyps nach Bandscheibenoperationen eine geringere Schmerzpersistenz aufweisen. Ob diese genetische Variante die Entstehung chronischer postoperativer Schmerzen grundsätzlich verhindert oder lediglich bestehende chronische Schmerzen abschwächt, ist noch nicht abschließend geklärt (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010).

7. Relevanz von Tools bei PCS

Die bisher beschriebenen Erkenntnisse zur genetischen Veranlagung und individuellen Schmerzverarbeitung machen deutlich, wie wichtig es ist, das persönliche Risiko für die Entwicklung chronischer postoperativer Schmerzen bereits vor dem Eingriff einschätzen zu können. Moderne bioinformatische Werkzeuge wie *DGIdb*, *Mergeomics* und *ProHarMed* helfen dabei, verschiedene biologische Datenquellen – etwa genetische Informationen, Entzündungsmarker und klinische Faktoren – zu kombinieren, um individuelle Risikomuster zu erkennen.

Solche Tools können künftig dazu beitragen, Patienten zu identifizieren, die besonders gefährdet sind, chronische Schmerzen nach einer Operation zu entwickeln. Auf diese Weise könnte frühzeitig

entschieden werden, ob eine präventive Schmerztherapie notwendig ist und wie erfolgreich sie voraussichtlich sein wird.

III. Methodischer Teil: DGIdb

Die *Drug-Gene Interaction Database* (DGIdb) ist eine frei zugängliche Ressource, die Informationen zu Genen, Arzneimitteln und deren Interaktionen vereint, um die Generierung von Hypothesen sowie die Entdeckung neuer therapeutischer Ansätze in der Forschung und Klinik zu unterstützen.

In der vorliegenden Arbeit wird die aktuelle Version 5.0 verwendet, die seit ihrer ersten Veröffentlichung im Jahr 2013 kontinuierlich weiterentwickelt wurde (Cannon et al., 2023). Das Hauptanliegen der *DGIdb* liegt in der strukturierten Erschließung des sogenannten *druggable genome*. Darunter versteht man jene Gene und Genprodukte, die als potenzielle Zielmoleküle für pharmakologische Wirkstoffe gelten und mit diesen interagieren können – im optimalen Fall verbunden mit einem belegbaren therapeutischen Nutzen für die Patientenversorgung (Griffith et al., 2013). Dies ermöglicht die Identifikation von Medikamenten, die mit bestimmten Genen oder deren Produkten interagieren, und liefert somit wertvolle Hinweise auf potenzielle therapeutische Anwendungen sowie mögliche Wechselwirkungen. Zur Erreichung dieses Ziels bindet die Datenbank Informationen aus zahlreichen externen Quellen ein. Ein strukturierter Klassifikationsansatz ordnet die importierten Daten spezifischen genomischen oder therapeutischen Konzepten zu. Darauf aufbauend werden Interaktionen zwischen standardisierten Arzneimitteln und Genen mithilfe zusätzlicher Datenbanken verknüpft, um die *Druggability* der analysierten Gene zu bewerten. Mit jeder Version wurden weitere Datenquellen eingebunden und die Funktionalität der Plattform sukzessive erweitert (Cannon et al., 2023).

1. Benutzerfreundlichkeit/Usability

Für den Zugriff auf die zugrunde liegenden Daten stehen zwei Hauptmethoden zur Verfügung. Zum einen ermöglicht die webbasierte Benutzeroberfläche die Durchführung von Ad-hoc-Abfragen, um Informationen zu Gen-Medikament-Interaktionen sowie zugehörige Zusatzdaten abzurufen, die potenziell in klinischen Kontexten oder der Arzneimittelforschung weiterverwendet werden können. Zum anderen bietet die sogenannte *API-Playground-Seite* eine interaktive Umgebung, die es Nutzern erlaubt, eigene Datenerhebungen durchzuführen, zu testen und sich mit dem Tool vertraut zu machen (Cannon et al., 2023).

2. Funktionale Merkmale

Im Zuge des zunehmenden Fokus auf personalisierte Medizin gewinnt die gezielte Anpassung therapeutischer Ansätze an individuelle genetische Profile an Bedeutung. Forschende und klinisch tätige Personen sehen sich dabei häufig mit umfangreichen Listen mutierter oder anderweitig veränderter Gene konfrontiert. Obgleich zahlreiche Datenquellen zur Verfügung stehen, die dabei unterstützen, Hypothesen zur therapeutischen Relevanz solcher genomischer Veränderungen zu entwickeln, jedoch erfordert deren Nutzung in der Regel eine zeitaufwendige manuelle Auswertung. Die *DGIdb* unterstützt eine effizientere Arbeitsweise, indem sie relevante Informationen aus verschiedenen Quellen sammelt, aufbereitet und einheitlich darstellt. So wird eine benutzerfreundliche Oberfläche geschaffen, die es erleichtert, von Genlisten zu möglichen Gen-Wirkstoff-Interaktionen zu gelangen. Die Inhalte der *DGIdb* basieren auf der systematischen Extraktion von Wirkstoff-Gen-Interaktionen aus bestehenden Datenbanken und publizierter Fachliteratur. Darüber hinaus erfolgte die Einordnung von Genen als potenziell therapeutisch adressierbar anhand

ihrer Zugehörigkeit zu bestimmten Signalwegen, molekularen Funktionen oder Genfamilien (Griffith et al., 2013).

Die Gruppierung von Genen in der *DGIdb* erfolgt in einem dreistufigen Prozess:

1. **Vorverarbeitung**
Es werden Mapping-Tabellen erstellt, die verschiedene *Gen-Aliasnamen* miteinander verknüpfen.
2. **Gruppenerstellung**
Für jedes Gen bzw. Medikament wird ein eindeutiger Hauptbezeichner definiert. Ziel ist die Bildung eines systemweit konsistenten Clusters für jeden *Entrez-Gen-Namen*.
3. **Gruppenbefüllung**
Alle bekannten Synonyme, Namen und verschiedenen ID-Formate werden den entsprechenden Gruppen zugeordnet.

Die Gruppierung der Arzneimittel erfolgt ebenfalls in drei Schritten:

1. **Vorverarbeitung**
Es werden zwei Zuordnungstabellen erstellt – eine für die *PubChem*-Hauptnamen der Medikamente und eine zur Standardisierung unbekannter *Medikamenten-Aliasnamen*.
2. **Gruppenerstellung**
Für jeden *PubChem*-Namen wird ein Arzneimittelobjekt erzeugt, das das jeweilige Medikamentenkonzept abbildet, wie es in unterschiedlichen Datenquellen erscheint.
3. **Gruppenbefüllung**
In einem letzten Schritt werden alle Arzneimittelbezeichnungen aus den verschiedenen Datenquellen eindeutig einem der neu erstellten Arzneimittelobjekte zugeordnet.

Da die *DGIdb* ursprünglich für die Onkologie konzipiert wurde und aufgrund des großen Interesses an krebsspezifischen zielgerichteten Therapien, wurde zusätzlich ein Filtermechanismus integriert, der es ermöglicht, ausschließlich krebsbezogene Gen-Wirkstoff-Interaktionen anzuzeigen (Griffith et al., 2013).

3. Datenquellen

Mit dem Update auf die aktuelle Version 5.0 wurden sechs zusätzliche Datenquellen in das System integriert, um den Umfang der verfügbaren Datensätze zu erweitern und die Annotationen zum regulatorischen Zulassungsstatus therapeutischer Wirkstoffe zu verfeinern (Cannon et al., 2023). Insgesamt stehen nun über 40 Quellen zur Verfügung, um Nutzern möglichst präzise und fundierte Ergebnisse bereitzustellen (Freshur et al., 2020). Die neuesten sind hier angeführt:

- *ChemIDplus*
- *Drugs@FDA*
- *HemOnc*
- *NCIt*
- *RxNorm*
- *HGNC-Gen-Set*

ChemIDplus, *HemOnc* und *NCI-Thesaurus (NCIt)* sind kontrollierte Vokabulare für Arzneimittel und therapeutische Wirkstoffe, die unter anderem Synonyme enthalten, welche die standardisierte

Zuordnung und Gruppierung von Medikamentenkonzepten erleichtern. Besonders *HemOnc* stellt eine spezialisierte Wissensquelle in den Bereichen Hämatologie und Onkologie dar und liefert damit eine wichtige Grundlage für die Funktionalität des Onkologie spezifischen Filters im Tool. *RxNorm* und *Drugs@FDA* stellen validierte Datenquellen dar, die Informationen zu chemischen Substanzen und therapeutischen Wirkstoffen enthalten, die entweder in der pharmazeutischen Praxis eingesetzt werden oder bereits eine nachgewiesene Anwendung am Menschen erfahren haben. Darüber hinaus liefert *Drugs@FDA* zentrale Angaben zum regulatorischen Zulassungsstatus von Arzneimitteln, was insbesondere für die Bewertung ihrer klinischen Relevanz von Bedeutung ist. Um eine bessere Harmonisierung in *DGIdb* zu gewährleisten, wurde *HGNC-Gen-Set* inkludiert. Es hilft Gene mit eindeutigen Symbolen und Nomenklatur zu verknüpfen (Cannon et al., 2023).



Abbildung 2 (Cannon et al., 2023)

Von den insgesamt 6.761 Genen, die potenziell medikamentös adressierbaren Kategorien zugeordnet werden können, weisen lediglich 25,2 % dokumentierte Arzneimittel-Gen-Interaktionen auf. Besonders stark vertreten sind Gene aus den Familien der Cytochrom-P450-Enzyme, nukleären Hormonrezeptoren, Ionenkanäle sowie Zelloberflächenproteine. Demgegenüber sind Wachstumsfaktoren und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren in der Datenbank vergleichsweise unterrepräsentiert (Griffith et al., 2013).

4. Input/Output-Formate

Die Plattform ermöglicht es Nutzern, ein einzelnes Gen oder eine gesamte Liste von Genen einzugeben, um alle bekannten sowie potenziell therapierbaren Gene innerhalb dieser Auswahl zu identifizieren (Griffith et al., 2013). Da die eingebundenen Daten teils verschiedene Bezeichnungen für Gene und Wirkstoffe verwenden, harmonisiert das Tool diese Informationen, indem es alle bekannten Synonyme vereinheitlicht. Die Resultate werden in einer zentralen Ergebnistabelle zusammengeführt, die optionale Filterfunktionen sowie ergänzende visuelle Zusammenfassungen bereitstellt, um eine dynamische und zielgerichtete Analyse der Daten zu unterstützen (Cannon et al., 2023). Die Eingabe der Gene erfolgt entweder als *HGNC-Symbol* oder als *Entrez-Gene-Ids* (Wagner et al., 2015). Die Eingabe erfolgt manuell über die Weboberfläche oder mittels *API*.

Die Ergebnisse lassen sich nach Quelle, Art der Interaktion und therapeutischem Ansatz filtern sowie basierend auf dem Vertrauensniveau der Datenquelle sortieren. Die Ergebnisse werden als HTML-Webansicht angezeigt, anschließend ist ein Download als TSV-Format aller Daten möglich (Griffith et al., 2013).

5. Analysearten

Das Tool ermöglicht dem Anwender verschiedene Analysearten, die auf die Identifikation und Einschätzung therapeutisch relevanter Gene abzielen.

Hierzu zählen (Cannon et al., 2023):

- Identifizierung des *druggable genome*
- Abgleich bestehender Therapien
- Priorisierung von Genen nach pharmakologischer Relevanz

Das *druggable genome* wird bei *DGIdb* in 2 Klassen unterteilt: Gene mit bekannten Arzneimittel-Interaktionen (Literatur, Analyse von Datenbanken) und in Gene, die zurzeit nicht im therapeutischen Mittelpunkt stehen, aber potenziell therapiert werden können auf Grund ihrer Gengruppen-zugehörigkeit (Griffith et al., 2013). Erstere sind insbesondere dann von Nutzen, wenn Forschende eine Liste potenzieller Krankheitsgene identifiziert haben, die vermutlich in einem pathologischen Prozess aktiviert sind, und daraufhin gezielt nach Wirkstoffen suchen, die diese Gene inhibieren oder auf andere Weise funktionell modulieren könnten. Letztere sind wesentlich bei der Erstellung von Genlisten anhand ihres Potenzials für die Wirkstoffentwicklung.

6. Methodik

DGIdb verfolgt einen Datenbankbasierter Ansatz, sowie einen pharmakologiebasierten Ansatz. Aus 41 externen Quellen werden bekannte *Drug-gene-interactions* zusammengeführt und so auf die von Nutzer eingegebenen Gene angewendet. Die Gene werden hinsichtlich ihrer Beteiligung an Krankheiten, sowie in Bezug auf ihre potenzielle therapeutische Angreifbarkeit bewertet (Cannon et al., 2023).

7. Ergebnisdarstellung

Die *DGIdb* nutzt *GraphQL* als Abfragesprache, wodurch Medikamente und Gene als Knotenpunkte innerhalb eines Graphenmodells definiert werden können. Über die Verbindungen zwischen diesen Knoten – den sogenannten Kanten – lassen sich Interaktionen sowie sämtliche zugehörigen Informationen, ausgehend von einem bestimmten Startknoten, abfragen. Dazu zählen unter anderem

Wirkstoffklassen mit funktionellen Annotationen, regulatorische Zulassungsinformationen, Herkunftsdatenbanken sowie spezifische Merkmale der jeweiligen Interaktionen (Cannon et al., 2023).

Die Resultate werden in einer zentralen Ergebnistabelle zusammengeführt, die optionale Filterfunktionen sowie ergänzende visuelle Zusammenfassungen zur Verfügung stellt, um eine zielgerichtete Analyse der Daten zu gewährleisten. Eindeutige Treffer werden als *Unique Matches* kategorisiert, während mehrdeutige/nicht zuordenbare Ergebnisse als *ambiguous* oder *unmatched* gekennzeichnet sind. Die Ergebnisseite der *DGIdb* gliedert sich in zwei zentrale Komponenten: ein Übersichtsfeld und eine Interaktionsergebnistabelle. Das Übersichtsfeld präsentiert die erkannten Suchbegriffe sowie drei kompakte Visualisierungen, die einen schnellen Überblick über die identifizierten Interaktionen ermöglichen. In der Interaktionstabelle werden detaillierte Informationen dargestellt, darunter der eingegebene Suchbegriff, der Genname, der zugehörige Wirkstoffname, der regulatorische Zulassungsstatus, dokumentierte Interaktionen sowie ein Interaktions-Score zur Einschätzung der Relevanz (Cannon et al., 2023).

8. Transparenz

Die Aktualisierung der Datenquellen, sowie die Weiterentwicklung der Gruppierungsmethoden in Version 5.0, haben zu einer optimierten Umsetzung der FAIR-Prinzipien (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) innerhalb der *DGIdb* beigetragen (Cannon et al., 2023). Im Rahmen einer Studie zu Brustkrebs, deren Ergebnisse mithilfe der *DGIdb* ausgewertet wurden, erfolgte eine Einteilung der Datenquellen in zwei Vertrauensklassen: zum einen als expertenkuratiert (beispielsweise *MyCancerGenome* oder *dGene*) und zum anderen als nicht kuratiert (wie etwa *PharmGKB* oder *DrugBank*). Dabei wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Kategorisierung kontextabhängig ist und keine Aussage über die generelle Qualität der jeweiligen Datenbank zulässt. Die Einordnung sollte daher stets in Abhängigkeit vom spezifischen Untersuchungsgegenstand erfolgen (Griffith et al., 2013). Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass jede potenzielle Datenquelle zunächst auf die Zugänglichkeit der enthaltenen Informationen, sowie auf die Konsistenz der gespeicherten Daten überprüft wird. Schließlich ist der Code des Tools öffentlich auf *GitHub* verfügbar, und somit jederzeit einsehbar und veränderbar (Freshour et al., 2020).

9. Anwendungsbereiche

Durch die Integration zusätzlicher Datenbanken haben Nutzerinnen und Nutzer die Möglichkeit, die zugrunde liegenden Informationen in einem anwendungsspezifischen Format abzurufen. Dies erleichtert den Einsatz der *DGIdb* sowohl in der klinischen Forschung als auch in der Arzneimittelentwicklung (Cannon et al., 2023).

Gleichzeitig zeigt sich, dass weiterhin ein deutlicher Unterschied zwischen klinischer Praxis und genomischer Dateninterpretation besteht. Während klinische Fachkräfte über tiefgreifendes Wissen zu krankheitsspezifischen Signalwegen und zielgerichteten Therapien verfügen, liegt die technische Expertise zur Identifikation bekannter und potenzieller Treibermutationen in molekularen Patientendaten primär im Bereich der Genomforschung. Die *DGIdb* kann als vermittelndes Werkzeug dienen, um diese disziplinäre Lücke zu überbrücken und den Dialog zwischen beiden Bereichen zu fördern (Griffith et al., 2013).

10. Integrationsmöglichkeiten

Mittels *API (Application Programming Interface)* wird die Möglichkeit geschaffen, dass *DGIdb* mit anderen Programmen direkt kommunizieren, beziehungsweise Daten und Befehle austauschen kann. Das erlaubt direkte Abfragen für Gene, Medikamente und Interaktionen im eigenen Skript oder

Pipeline-Workflow (Cannon et al., 2023). Durch die Downloadmöglichkeit als TSV ist die Integration direkt in Programme wie *Excel* oder *Python*, und somit eine weitere Verarbeitung der Daten, möglich (Griffith et al., 2013).

11. Support

Für die Nutzung der API steht eine aktualisierte Anleitung zur Verfügung, die Anwenderinnen und Anwendern mithilfe von Beispielabfragen und ausführlichen Anleitungen die verfügbaren Funktionen praxisnah erklärt (Cannon et al., 2023).

IV. Praxis DGldb

Die Analyse erfolgt über den Webbrowser Firefox unter Verwendung der Version 5.0 der *Drug–Gene Interaction Database (DGldb)*. Die Genlisten *human skin regulated*, *high responder* und *low responder* werden jeweils separat und nacheinander in das Tool eingespeist. Auf der Benutzeroberfläche ist unter dem Menüpunkt *Search Interactions* die mehrfache Eingabe von Genen möglich. Die Suchoption ist dabei auf *Interactions by Gene* eingestellt. Nach Eingabe der jeweiligen Liste wird eine Ergebnisseite generiert, die sämtliche dokumentierten Arzneimittel-Gen-Interaktionen darstellt, welche für die eingegebenen Gene in den zugrunde liegenden Datenbanken hinterlegt sind.

1. Human skin regulated

Von den ursprünglich eingegebenen 130 Genen werden 89 mit mindestens einer bekannten Wirkstoffinteraktion identifiziert und insgesamt können 617 Gen-Wirkstoff-Interaktionen ermittelt werden.

Zwei Gene, GBA und HIST1H2BC, werden von *DGldb* als mehrdeutig (*ambiguous*) eingestuft. Für GBA wird nach Prüfung der Genvarianten das funktionelle Gen GBA1 ausgewählt, das für das Enzym β -Glucocerebrosidase codiert (GBA1 Glucosylceramidase Beta 1 [Homo Sapiens (Human)] – Gene – NCBI, o. D.). Die alternative Variante GBA1LP ist laut *NCBI-Gene* ein Pseudogen und wird aufgrund fehlender funktioneller Relevanz ausgeschlossen (GBA1LP Glucosylceramidase Beta 1 Like, Pseudogene [Homo Sapiens (Human)] – Gene – NCBI, o. D.). Bei HIST1H2BC fällt die Entscheidung nach Recherche in *STRING* auf H2BC5 (H2BC5 Protein (Human) – STRING Interaction Network, o. D.-b), da dieses Gen mehr *KEGG-Pathway-Treffer* aufwies als die Alternative H2BC4 (H2BC4 Protein (Human) – STRING Interaction Network, o. D.). Beide Gene werden in der folgenden Analyse ersetzt.

Insgesamt werden 28 Gene als *unmatched* identifiziert und daher von der Analyse ausgeschlossen. Die meisten dokumentierten Interaktionen entfallen auf G6PD mit insgesamt 100, gefolgt von ANXA1 und HLA-DRB1 mit jeweils 44.

Der Interaktionstyp wird auf der Ergebnisseite von *DGldb* in Form eines Kreisdiagramms angezeigt, das die Einteilung der Wirkstoff-Gene-Interaktionen nach ihrem Wirkmechanismus darstellt. Dabei lassen sich die Interaktionen in verschiedene Typen untergliedern: Inhibitoren hemmen die Aktivität des Zielgens, während Antagonisten Rezeptoren blockieren, ohne diese zu aktivieren. Agonisten hingegen aktivieren gezielt Rezeptoren, um eine physiologische Wirkung auszulösen. Antikörper binden spezifisch an Zielproteine und können dadurch immunvermittelte Prozesse in Gang setzen (Inhibitor, Activator, Agonist, Antagonist, Reverse Agonist, Blocker: Definition And Difference, o. D.).

Insgesamt werden 113 inhibitorische, 46 agonistische und 4 Interaktionen über Antikörper identifiziert. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass ein Großteil der Zielgene durch Hemmung

therapeutisch beeinflusst werden könnte, während Rezeptorblockaden und immunbasierte Therapien nur eine untergeordnete Rolle spielen.

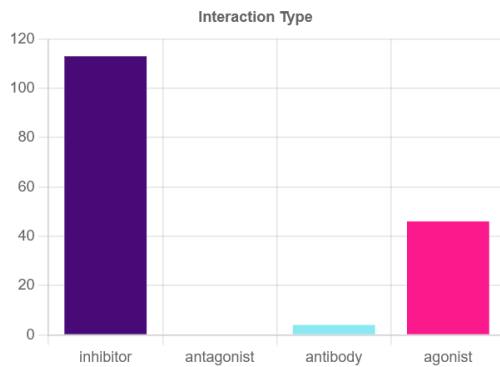


Abbildung 3 Darstellung basierend auf Daten aus DGIdb, Zugriff am 16.08.2025

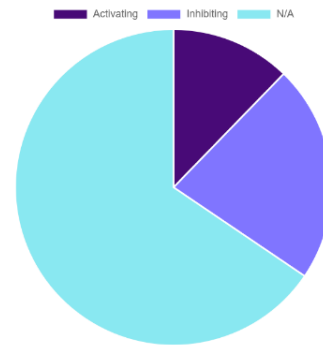


Abbildung 4 Darstellung basierend auf Daten aus DGIdb, Zugriff am 16.08.2025

Die Auswertung der Interaktionsrichtung (*Directionality*) zeigt, dass ein Großteil der Interaktionen als *N/A (not available)* gekennzeichnet ist – es liegt also keine Information zur Richtung der Wirkung vor. Nur ein kleiner Teil ist als *inhibiting*, ein noch kleinerer als *activating* klassifiziert. Dies bedeutet, dass für viele Gene unklar bleibt, ob ein Wirkstoff aktivierend oder hemmend wirkt, was die gezielte Wirkstoffentwicklung erschwert. Weiterführende Studien wären hier notwendig, um die Auswirkung eines medikamentösen Einflusses zu aufzuzeigen.

310 der Gen-Arzneimittel-Interaktionen wurden als *approved* identifiziert. Daraus lässt sich schließen, dass es für einen erheblichen Anteil der untersuchten Gene bereits eine bewährte Pharmakotherapie gibt.

Eine Vielzahl von Medikamenten weist mehr als eine Verbindung zu einem Protein auf, wobei es überwiegend zu zwei bis drei Interaktionen kam. Die höchste Anzahl zeigte sich bei Ocriplasmin und Staurosporin mit jeweils vier Interaktionen.

Die meisten Medikamente gehören zur Gruppe der Zytostatika, gefolgt von den Antiinfektiva und Glucocorticoiden. Erstere weisen zudem mit Abstand die höchste Anzahl an Wirkstoffen auf, die mit mehr als einem Protein interagieren, was in der Übersichtstabelle durch gelbe Markierung hervorgehoben ist.

Glucocorticoide	Antiphlogistika	Antiiinfektiva	Zytostatika*	Psychotropika
Aclometason	Aspirin	Abacavir	Bleomycin	Carbamazepin
Amcinonid	Diclofenac	Amoxicillin	Busulfan	Clozapin
Beclomethason	Indomethacin	Atazanavir	Camptothecin	Diazepam
Betamethason	Lumiracoxib	Bacitracin	Carboplatin	Ezogabin
Clobetasol	Meloxicam	Ceftriaxon	Carmustin	Lamotrigin
Clocortolon	Mesalazin	Chlorhexidin	Chlorambucil	Lithium
Desonid	Parecoxib	Chloroquin	Cisplatin	Oxcarbazepin
Desoximetason	Tolmetin	Ciclopirox	Cyclophosphamid	Phenorbital
Dexamethason		Ciprofloxacin	Dabrafenib	Reserpin
Diflorason		Clavulansäure	Dacarbazin	Tiagabin
Flumethason		Cycloserin	Dacarbazin	Valproinsäure
Halobetasol		Dapson	Daunorubicin	
Hydrocortamat		Doxycyclin	Decitabin	
Hydrocortison		Efavirenz	Docetaxel	
Hydrocortison		Erythromycin	Docetaxel	
Loteprednol		Floxacillin	Doxorubicin	
Methylprednisolon		Furazolidon	Eexemestan	
Mometason		Hydroxychloroquin	Etoposid	
Prednicarbat		Mafenid	Fludarabin	
Prednisolon		Moxifloxacin	Fluoruracil	
Prednison		Nalidixinsäure	Flutamid	
Rimexolon		Nitrofurantoin	Gemcitabin	
Triamcinolon		Nitrofurazon	Irinotecan	
		Norfloxacin	Letrozol	
		Ofloxacin	Lopatinib	
		Primaquin	Mercaptopurin	
		Pyrazinamid	Methotraxat	
		Quinin	Methotrexat	
		Sulfacetamid	Midostaurin	
		Sulfadiazin	Niraparib	
		Sulfamethazin	Nitedanib	
		Sulfamethoxazol	Olaparib	
		Sulfanilamid	Oxaliplatin	
		Sulfasalazin	Paclitaxel	
		Sulfisoxazol	Rucaparib	

		Tafenoquin	Sorafenib	
		Zinkchlorid	Streptozocin	
		Zink-Pyrithion	Sunitinib	
			Talazoparib	
			Trametinib	
			Vinblastin	

Herz-Kreislauftherapeutika	Immunmodulatoren	Antidiabetika	➔
Acetazolamid	Azathioprin	Chlorpropamid	
Bepidil	Adalimumab	Gliclazid	
Hydralazin	Aldesleukin	Glimepirid	
Hydrochlorotiazid	Amlexanox	Glipizid	
Isosorbiddinitrat	Anakinra	Glyburid	
Isosorbidmononitrat	Bevacizumab	Pioglitazon	
Levosimendan	Canakinumab	Tolazamid	
Mannitol	Cyclosporin	Tolbutamid	
Nitroglycerin	Etanercept	Troglitazon	
Perindopril	Glatiramer		
Propranolol	Infliximab		
Ramipril	Rilonacept		
Stickstoffmonoxid	Tocilizumab		
	Tofacitinib		
	Trastuzumab		

Osteoporose	Antiasthmatica	Hormone	Anästetika	Vitamine
Alendronat	Fluticason	Estradiol	Articain	Folsäure
Etidronat	Loratadin	Epinephrin	Bupivacain	Vitamin A
Pamidronat	Monteleukast	Estradiolvalerat	Chloroprocain	Vitamin B6
Zoledronsäure	Theophyllin	Norethindronacetat	Lidocain	Vitamin C
	Zileuton	Prasteron	Mepivacain	Vitamin K
		Progesteron	Prilocain	
		Progestin	Ropivacain	
		Somatropin	Tetracain	
		Testosteron		

Antithrombotika	Antidot	Lipidsenker	➔
Abciximab	Deferoxamin	Atorvastatin	
Alteplase	Dimercaprol	Fluvastatin	
Anistreplase	Methylenblau Anhydrid	Lovastatin	
Dicumarol	Penicillamin	Pitavastatin	
Eptifibatide	Succimer	Pravastatin	
Fibrinogen		Rosuvastatin	
Plasmin		Simvastatin	
Plasminogen			
Reteplase			
Tenecteplase			
Ticlopidin			
Tirofiban			

Laxanzien	Uricolytika	Antioxidanzien	Enzyme
Methylcellulose	Pegloticase	Curcumin	Asparaginase
Natriumsulfat	Rasburicase	Epigallocatechingallat	Collagenase Clostridium
		Resveratol	Ocriplasmin
		Natriumascorbat	Pegaspargase

Zytokine	Thyreostatika	Sonstiges
IL-11	Carbimazol	Alprostadil
Interferon-alpha	Methimazol	Cantharidin
Interferon-beta	Propylthiouracil	Danicopan
Lenograstim		Dehydrierter Alkohol
		Dimethylsulfoxid
		Dinoproston
		Epoetin-alpha
		Fentanyl Citrat
		Hydrogenperoxid
		Kaliumchlorid
		Loratadin
		Metoclopramid
		Migalastat
		Natriumchlorid
		Natriumnitrat
		Natriumnitrit
		Octreoid acetat
		Omeprazol
		Oxymetazolin
		Phenazopyridin
		Probenecid
		Tretionin
		Ursodiol

Abbildung 5 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HSR (DGIdb)

Es wurden ausschließlich zugelassene Medikamente in die Tabelle aufgenommen (Für die Zuordnung wurde die gelbe Liste und die DrugBank verwendet, Zugriff am 18.08.2025). Zur Vollständigkeit werden nachfolgend auch die unter Sonstiges eingeordneten Medikamente sowie deren Indikation dargestellt. Gelb markierte Arzneistoffe weisen zu mehr als einem Protein eine Verbindung auf. Alprostadil- Erektile Dysfunktion, Cantharidin- Vesikans, Danicopan- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Dehydrierter Alkohol- Lösungsmittel, Dimethylsulfoxid-Lösungsmittel, Dinoprost- PGE2-Analogon/Geburtseinleitung, Epoetin-alpha- Anämie, Fentanyl- Opioid, Hydrogenperoxid- Desinfizians, Kaliumchlorid-Elektrolyttherapie, Loratadin-Antihistaminikum, Metoclopramid- Antiemetikum, Migalastat- Chaperon, Natriumchlorid-Elektrolyttherapie, Natriumnitrat/-nitrit- Konservierungsmittel, Octreoid acetat- Somatostatininhibitor/Akromegalie, Omeprazol-Protonenpumpen-Inhibitor, Oxymetazolin- Sympathomimetikum, Phenazopyridin-Urologikum, Probenecid-Urikosurika, Tretionin- Retinoid, Ursodiol- Gallensteinauflösung

2. High responder

Bei dieser Gruppe werden keine Gene als mehrdeutig klassifiziert– eine manuelle Anpassung war somit nicht erforderlich. 16 Gene werden als *unmatched* identifiziert und aus der Analyse ausgeschlossen. Von den 129 eingegebenen Genen weisen 82 mindestens eine bekannte Arzneimittelinteraktion auf. Insgesamt werden 747 Gen-Wirkstoff-Interaktionen dokumentiert. Auch in diesem Fall ist G6PD mit insgesamt 100 Interaktionen am häufigsten vertreten, gefolgt von DPT mit 55 und APOB mit 52 Interaktionen. Die Verteilung der Interaktionstypen zeigt ein ähnliches Muster wie bei der vorherigen Genliste: Insgesamt werden 216 Interaktionen als inhibitorisch, 48 als agonistisch und 5 als antikörpervermittelt klassifiziert.

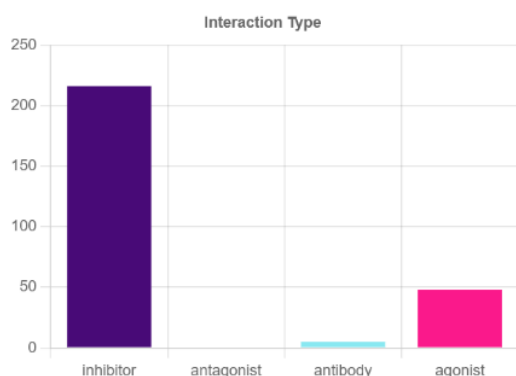


Abbildung 6 Darstellung basierend auf Daten aus DGIdb, Zugriff am 16.08.2025

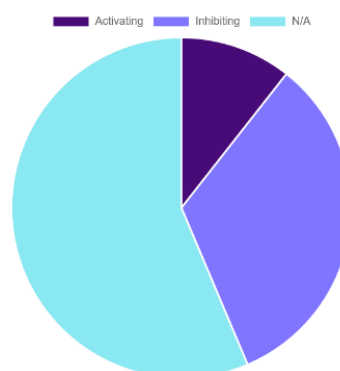


Abbildung 7 Darstellung basierend auf Daten aus DGIdb, Zugriff am 16.08.2025.

Mehrere Medikamente weisen Verbindungen zu mehr als einem Protein auf. Die höchste Anzahl zeigt Hydrocortisonbutyrat, welches vier unterschiedliche Proteininteraktionen hat. Bei der Interaktionsrichtung dominieren Einträge mit *N/A*, gefolgt von *inhibiting*- und *activating*-Effekten.

Im Bereich der Zulassung (*Regulatory Approval*) ergibt sich ein umgekehrtes Bild zu der ersten Gruppe, mit 427 nicht zugelassenen Substanzen überwiegt hier der Anteil noch nicht pharmazeutisch validierter Ansätze gegenüber den zugelassenen Wirkstoffen.

Die Mehrheit der Medikamente lässt sich den Zytostatika und den Antiinfektiva zuordnen, danach kommt die Gruppe der Antidiabetika. Dabei zeigen die Zytostatika die mit Abstand größte Zahl an Wirkstoffen, die an mehr als ein Protein binden.

Glucocorticoide	Antiphlogistika	Antiinfektiva	Zytostatika*	Psychotropika
Dexamethason	Aspirin	Amoxicillin	5-Fluorouracil	Diazepam
Hydrocortison	Celecoxib	Atazanavir	Avapritinib	Ezogabin
Prednisolon	Diclofenac	Bacitracin	Busulfan	Lithium
Prednison	Indomethazin	Ceftriaxon	Camptothecin	Olanzapin
Triamcinolon	Meloxicam	Ceftriaxon	Carboplatin	Phenorbital
	Mesalamin	Chloroquin	Carmustin	Phenytoin
	Parecoxib	Ciclopirox	Cisplatin	Tiagabin
	Tolmetin	Ciprofloxacin	Cyclophosphamid	Trifluoperazin
		Clarithromycin	Cytarabin	
		Clavulansäure	Dabrafenib	
		Dapson	Dacarbazin	
		Doxycyclin	Daunorubicin	
		Erythromycin	Decitabin	
		Floxacillin	Docetaxel	
		Furazolidon	Doxorubicin	
		Gentamicin	Epirubicin	
		Hydroxychloroquin	Fludarabin	
		Mafenid	Gemcitabin	
		Moxifloxacin	Idarubicin	
		Nalidixinsäure	Masitinib	
		Nevirapin	Mercaptopurin	
		Nitrofurantoin	Methotrexat	
		Nitrofurazon	Niraparib	
		Norfloxacin	Olaparib	
		Ofloxacin	Paclitaxel	
		Primaquin	Pazopanib	
		Pyrazinamid	Pexidartinib	
		Pyrithion-Zink	Quizartinib	
		Quinin	Ripretinib	
		Sulfacetamid	Rucaparib	
		Sulfadiazin	Sorafenib	
		Sulfamethoxazol	Streptozocin	
		Sulfanilamid	Sunitinib	
		Sulfasalazin	Talazoparib	
		Sulfisoxazol	Thioguanin	
		Tafenoquin	Topotecan	
		Thymidin	Trametinib	
		Valacyclovir	Flutamid	
			Nintedanib	
			Vincristin	

Herz-Kreislauftherapeutika	Sympathomimetika	Immunmodulatoren	➔
Bepriidil	Epinephrin	Adalimumab	
Captopril	Oxymethazolin	Azathioprin	
Enalapril	Phenylephedrin	Bevacizumab	
Hydralazin		Crizanlizumab	
Iloprost		Infliximab	
Irbesartan		Mycophenolat Mofetil	
Levosimendan		Sirolimus	
Mannitol		Tofacitinib	
Methyldopa		Trastuzumab	
Nifedipin			
Nnitroglycerin			
Perindopril			
Propranolol			
Reserpin			
Stickstoffmonoxid			
Treprostamil			

Antidiabetika	Antiasthmatika	Hormone	Anästetika	Vitamine
Alogliptin	Amlexanox	Estradiolvalarat	Articain	Vitamin A
Anagliptin	Fluticason	Norethindronacetat	Bupivacain	Vitamin B6
Chlorpropamid	Loratadin	Prasteron	Chloroprocain	Vitamin C
Evogliptin	Monteleukast	Progesteron	Lidocain	Vitamin D
Gliclazid	Theophyllin	Progestin	Mepivacain	Vitamin K
Glimepirid		Testosteron	Prilocain	Vitamin K3
Glipizid			Ropivacain	
Glyburid			Tetracain	
Gosogliptin				
Linagliptin				
Omarigliptin				
Pioglitazon				
Rosiglitazon				
Saxagliptin				
Sitagliptin				
Teneligliptin				
Tolazamid				
Tolbutamid				
Trelagliptin				
Vildagliptin				

Antithrombotika	Antidot	➔
Abciximab	Dimercaprol	
Alteplase	Fomepizol	
Anistreplase	Methylenblau Anhydrid	
Apixaban	Penicillamin	
Dabigatran	Succimer	
Edoxaban		
Eptifibatid		
Fibrinogen		
Heparin		
Plasmin		
Plasminogen		
Reteplase		
Rivaroxaban		

Tenecteplase		
Tirofiban		

Lipidsenker	Laxanzien	Uricolytika	Antioxidanzen	Enzyme	Opioide	Sonstiges
Atorvastatin	Methylcellulose	Pegloticase	Apigenin	Asparaginase	Fentanyl	Acetaldehyd
Cholestyramin	Natriumsulfat	Rasburicase	Chrysin	Collagenase Clostridium	Paregoric	Alendronat
Fenofibrat			Curcumin			Alpha1-Antitrypsin
Inclisiran			Epigallocatechin Gallat			Alpha1-Proteinaseinhibitor
Lomitapid			Liponsäure			Alprostadil
Lovastatin			Natriumascorbat			Betibeglogen Autotemcel
Mipomersen			Quercitin			Cantharidin
Pravastatin			Selen			Danicopan
Simvastatin						Dehydrierter Alkohol
						Dimethylsulfoxid
						Dinoproston
						Epoetin alpha
						Erdosertin
						Genistein
						Hydrogenperoxid
						IL-11
						Kaliumchlorid
						Luspatercept
						Metoclopramid
						Migalastat
						Natriumchlorid
						Natriumnitrat
						Natriumnitrit
						Nicotinpolacrilex
						Nitrefazol
						Octreoid
						Omeprazol
						Phenazopyridin
						Probenecid
						Propylthiouracil
						Tretionin
						Voxelotor
						Zinkchlorid

Abbildung 8 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HR (DGIdb)

Es wurden ausschließlich zugelassene Medikamente in die Tabelle aufgenommen (Für die Zuordnung wurde die gelbe Liste und die DrugBank verwendet, Zugriff am 20.08.2025). Zur Vollständigkeit werden nachfolgend auch die unter *Sonstiges* eingeordneten Medikamente sowie deren Indikation dargestellt. Gelb markierte Arzneistoffe weisen zu mehr als einem Protein eine Verbindung auf. Acetaldehyd- Abbauprodukt von Ethanol, Alendronat- Osteoporose, Alpha1-Antitrypsin-Substitutionstherapie, Alpha1-Proteinase-Inhibitor- Alpha1Antitrypsin-Mangel, Alprostadil- Erektile Dysfunktion, Betibeglogen Autotemcel- Korrektur Hämoglobinsynthese bei beta-Thalassämie, Cantharidin- Vesikans, Danicopan- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Dehydrierter Alkohol- Lösungsmittel, Dimethylsulfoxid- Lösungsmittel, Dinoprost- PGE2-Analogon/Geburtseinleitung, Epoetin-alpha- Anämie, Erdosterin- Mukolytikum, Genistein- Phytoöstrogen, Hydrogenperoxid- Desinfizians, Interleukin-11- Pro-inflammatorisches Zytokin, Kaliumchlorid- Elektrolyttherapie, Luspatercept- Erythrozytenreife-Aktivator bei Anämie, Metoclopramid- Antiemetikum, Migalastat- Chaperon, Natriumchlorid- Elektrolyttherapie, Natriumnitrat/-nitrit- Konservierungsmittel, Nikotinpolacrilex- Raucherentwöhnung, Nintedanib- Tyrosinkinasehemmer, Nitrefazol- Behandlung bei Opioidabhängigkeit, Octreoid acetat- Somatostatininhibitor/Akromegalie, Omeprazol-Protonenpumpeninhibitor, Phenazopyridin-Urologikum, Probenecid- Urikosurika, Propylthiouracil-Thyreostatikum, Tretionin-Retinoid, Voxelotor- HbS-Polymerisations-Hemmer/Sichelzellenanämie, Zinkchlorid- Adstringens

*Inklusive: Tyrosinkinase-Inhibitoren, Proteinkinase-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, IDH2-Inhibitoren, Antiandrogene.

3. Low responder

Abschließend werden die Daten für die *Low-Responder-Gruppe* in *DGIdb* analysiert. Dabei werden keine Gene mit Mehrdeutigkeit erkannt, jedoch müssen 14 Gene aufgrund fehlender Übereinstimmung mit der Datenbank (*unmatched*) von der Analyse ausgeschlossen werden. Somit können insgesamt 83 Gene in die Auswertung einbezogen werden, von denen 48 mindestens eine dokumentierte Gen-Wirkstoff-Interaktion aufweisen. Insgesamt wurden 584 Interaktionen identifiziert, wobei G6PD mit 100, erneut die meisten Interaktionen aufweist, gefolgt von ALOX15B mit 69 und HLA-DRB1 mit 44 Interaktionen.

Mehrere Arzneistoffe zeigen Interaktionen mit mehr als einem Protein, wobei keine einzelne Verbindung mehr als drei Proteine umfasst.

Die Einteilung nach Interaktionstyp zeigt eine klare Verteilung: Antikörper treten lediglich einmal auf, während die übrigen Interaktionen sich mit 92 auf Inhibitoren und mit 65 auf Agonisten verteilen. Auch hinsichtlich der Interaktionsrichtung (*Directionality*) ergibt sich ein mit den vorherigen Analysen vergleichbares Bild, der größte Anteil entfällt auf Interaktionen mit unbekannter oder nicht spezifizierter Richtung (*N/A*), gefolgt von inhibierenden und aktivierenden Wirkmechanismen. Die Bewertung der regulatorischen Zulassung ergibt ein nahezu ausgeglichenes Verhältnis: 279 der ermittelten Interaktionen betreffen zugelassene Arzneimittel, während 305 auf nicht zugelassene Wirkstoffe entfallen.

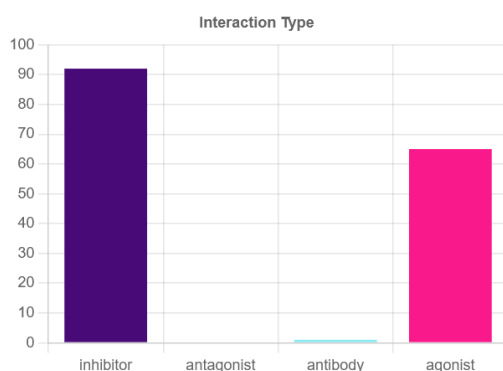


Abbildung 10 Darstellung basierend auf Daten aus *DGIdb*, Zugriff am 17.08.2025

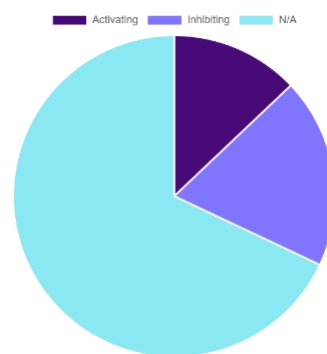


Abbildung 11 Darstellung basierend auf Daten aus *DGIdb*, Zugriff am 17.08.2025

Die meisten Arzneistoffe befinden sich bei den Antiinfektiva, anschließend Zytostatika und Hormone. Die Gruppe der Antithrombotika weist die meisten Arzneistoffe mit mehr als einer Verbindung zu einem Protein auf.

Glucocorticoide	Antiphlogistika	Antinfektiva	Zytostatika*	Psychotropika
Dexamethason	Aspirin	Abacavir	Azacitidin	Agomelatin
Fluticason	Diclofenac	Amoxicillin	Busulfan	Carbamazepin
Hydrocortison	Lumiracoxib	Atazanavir	Camptothecin	Diazepam
Prednisolon	Meloxicam	Bacitracin	Carboplatin	Ethopropazin
Prednison	Mesalamin	Bithionol	Carmustin	Lamotrigin
Triamcinolon	Metamizol	Bithionolat-Natrium	Cisplatin	Levetriacetam
	Parecoxib	Ceftriaxon	Dabrafenib	Lithium
	Phenazopyridin	Chloroquin	Dactinomycin	Melatonin
	Theophyllin	Ciclopirox	Daunorubicin	Methocarbamol
	Tolmetin	Ciprofloxacin	Decitabin	Methylenblau
		Clavulansäure	Doxorubicin	Oxcarbazepin
		Dapson	Enasidenib	Phenorbital
		Doxycyclin	Enasidenib	Ramelteon
		Efavirenz	Fludarabin	Sulthiam
		Erythromycin	Fluorouracil	Tasimelteon
		Floxacillin	Flutamid	Tiagabin
		Furazolidon	Gemcitabin	Valproinsäure
		Hydroxychloroquin	Lapatinib	Zonisamid
		Mafenid	Mercaptopurin	
		Moxifloxacin	Methotrexat	
		Nalidixinsäure	Niraparib	
		Nitrofurantoin	Olaparib	
		Nitrofurazon	Paclitaxel	
		Norfloxacin	Pegasparagase	
		Ofloxacin	Rucaparib	
		Primaquin	Talazoparib	
		Pyrazinamid	Thioguanin	
		Quinin	Topotecan	
		Sulfacetamid	Trametinib	
		Sulfadiazin	Vorasidenib	
		Sulfamethazin	Vorasidenib	
		Sulfamethoxazol		
		Sulfanilamid		
		Sulfasalazin		

		Sulfioxazol		
		Tafenoquin		

Herz-Kreislauftherapeutika	Immunmodulatoren	Antidiabetika	➔
Epinephrin	Adalimumab	Chlorpropamid	
Eptifibatid	Anakinra	Gliclazid	
Hydralazin	Atezolizumab	Glimepirid	
Kaliumchlorid	Azathioprin	Glipizid	
Natriumchlorid	Canakinumab	Glyburid	
Natriumnitrat	Crizanlizumab	Pioglitazon	
Natriumnitrit	Etanercept	Tolazamid	
Nitric acid	Glatiramer	Tolbutamid	
Nitroglycerin	Infliximab	Troglitazon	
Perindopril	Mycophenolat-Mofetil		
Propranolol	Nivolumab		
Pseudoephedrin	Pembrolizumab		
Reserpine	Rilonacept		
	Tocilizumab		

Osteoporose	Hormone	Anästetika	Vitamine	Antithrombotika
Alendronsäure	Dienetrol	Articain	Vitamin A	Abciximab
Etidronsäure	Dinoproston	Bupivacain	Vitamin C	Alteplase
Medroninsäure	Epoetin alpha	Chloroprocaïn	Vitamin K	Anistreplase
Pamidronat	Estradiol valarat	Lidocain	Vitamin K3	Dipyridamol
Zoledronsäure	Prasteron	Mepivacain		Fibrinogen
	Progesteron	Prilocain		Fibrinogen
	Progestin	Ropivacain		Plasmin
	Sermorelin	Tetracain		Plasminogen
	Somatropin			Reteplase
	Tesamorelin			Tenecteplase
				Ticlopidin
				Tirofiban

Antidot	Lipidsenker	➔
Dimercaprol	Atorvastatin	
Penicillamin	Fluvastatin	
Succimer	Lovastatin	
	Pitavastatin	
	Pravastatin	
	Rosuvastatin	
	Simvastatin	

Laxanzien	Uricolytika	Antioxidanzien	Enzyme	Zytokine
Mannitol	Pegloticase	Curcumin	Asparaginase	IL-11
Methylcellulose	Probenecid	Dimethylsulfoxid	Collagenase Clostridium	Interferon beta-1a
Natriumsulfat	Probenecid	Ferulasäure	Ocriplasmin	
	Rasburicase	Linolsäure		
		Masoprocol		
		Natriumascorbat		
		Pyrrhion-Zink		
		Quercitin		
		Tritecin		
		Zinkchlorid		

Diuretika	Thyreostatika	Sonstiges
Acetazolamid	Carbimazol	Alprostadil
Acetazolamid Natrium	Methimazol	Amlexanox
Chlorothiazid	Propylthiouracil	Betibeglogene Autotemcel
Dichlorphenamid		Ethoxzolamid
Methazolamid		Fentanyl
Sultiam		Hexachlorophen
Trichlormethiazid		Hydrogenperoxid
Zonisamid		Loratadin
		Luspatercept
		Metoclopramid
		Monteleukast Natrium
		Norethindron
		Octreotid
		Omeprazol
		Oxymethazolin
		Phenol
		Rabeprazol
		Resorcinol
		Thimerosal
		Tretionin
		Voxelotor
		Zinkchlorid

Abbildung 12 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe LR (DGLdb)

Es wurden ausschließlich zugelassene Medikamente in die Tabelle aufgenommen (Für die Zuordnung wurde die gelbe Liste und die DrugBank verwendet, Zugriff am 22.08.2025). Zur Vollständigkeit werden nachfolgend auch die unter *Sonstiges* eingeordneten Medikamente sowie deren Indikation dargestellt. Gelb markierte Arzneistoffe weisen zu mehr als einem Protein eine Verbindung auf Alprostadil- Erektile Dysfunktion, Amlexanox- Aphtenbehandlung, Betibeglogene Autotemcel-Korrektur Hämoglobinsynthese bei beta-Thalassämie, Cholensäure- Atypische Gallensäure, Ethoxzolamid-Carboanhydrasehemmer, Hexachlorophen- Desinfizians, Hydrogenperoxid- Desinfizians, Loratadin- Antihistaminikum, Luspatercept- Erythrozytenreife-Aktivator bei Anämie, Metoclopramid- Antiemetikum, Monteleukast Natrium-Antiasthmikum, Norethindron- Kontrazeptivum, Octreotid acetat-Somatostatininhibitor/Akromegalie, Omeprazol-Protonenpumpen-Inhibitor, Oxymethazolin- Sympathomimetikum, Phenol- Desinfizians, Rabeprazol-Protonenpumpen-Inhibitor, Resorcinol- Keratolytikum, Thimerosal- Desinfizians, Tretionin-Retionid, Voxelotor- HbS-Polymerisations-Hemmer/Sichelzellenanämie, Zinkchlorid- Adstringens

*Inklusive: Tyrosinkinase-Inhibitoren, Proteinkinase-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, IDH2-Inhibitoren, Antiandrogene

Die Analyse aller drei Genlisten in *DGIdb* zeigt, dass trotz unterschiedlicher Genanzahl und Genzusammensetzung in allen Fällen eine hohe Zahl potenzieller Gen-Wirkstoff-Interaktionen identifiziert werden konnten. G6PD erweist sich dabei in allen Datensätzen als besonders interaktionsreiches Gen, was auf seine pharmakologische Relevanz hindeutet. Hinsichtlich der Interaktionstypen dominieren Inhibitoren in allen Gruppen deutlich vor Agonisten und Antikörpern. Die Auswertung der Interaktionsrichtung ergibt bei jeder Liste, dass der Großteil der dokumentierten Interaktionen keine klare Wirkungsrichtung aufweist (*N/A*), was die Interpretation und therapeutische Ableitung erschweren.

Auffällig ist außerdem, dass für einen beachtlichen Anteil der Gene bereits zugelassene Medikamente existieren, insbesondere in der *Human-Skin-Regulated*- und *Low-Responder-Liste*, während bei den *High-Respondern* der Anteil nicht zugelassener Wirkstoffe leicht überwiegt.

V. Methodischer Teil: ProHarMed

Proteomik-Technologien, insbesondere massenspektrometrie- und arraybasierte Verfahren, gelten als zentrale Instrumente zur Identifizierung von Biomarkern und Krankheitsmechanismen – ein Prozess, der unter dem Begriff Mechanotypisierung zusammengefasst wird. Trotz der hohen Anzahl publizierter Studien (allein im Jahr 2022 über 15.000) ist der systematische Zugriff auf öffentlich verfügbare Proteomikdaten zur Biomarker-Identifikation, Mechanotypisierung und Wirkstoffzielanalyse weiterhin limitiert (Adamowicz et al., 2023).

Ein zentrales Problem liegt in der Heterogenität der Datensätze: Studien, die ähnliche biomedizinische Fragestellungen behandeln, werden von unterschiedlichen Forschungsgruppen durchgeführt, oft unter Verwendung verschiedener Modellorganismen, sowie Zell- oder Versuchssystemen. Zwar werden viele dieser Datensätze in öffentlich zugänglichen Repositorien wie *ProteomeXchange* gespeichert, jedoch mit uneinheitlichem Detaillierungsgrad und inkonsistenter Nutzung von Protein- oder Genidentifikatoren, wodurch besonders die Durchführung von Meta-Analysen und den Vergleich publizierter Ergebnisse erschwert wird (Adamowicz et al., 2023).

Genau bei dieser Komplikation greift *ProHarMed* analytisch ein. Es schafft harmonisierte und dadurch vergleichbare Proteomikdaten. Dadurch ist die Identifikation potenzieller Krankheitsmechanismen und Wirkstoff-Repurposing-Kandidaten sowie Vorschläge für potenzielle Zielmechanismen und Therapeutika möglich (Adamowicz et al., 2023).

1. Benutzerfreundlichkeit/Usability

Die Hauptstudie zu *ProHarMed* legt die praktische Anwendbarkeit des Tools anhand eines konkreten Beispiels aus der Knochenregenerationsforschung dar. Dabei wurde *ProHarMed* auf vier thematisch ähnliche Proteomikstudien angewandt. Die ID-Harmonisierung steigerte die Anzahl der übereinstimmenden Gene zwischen den Datensätzen um 50 %. Weiters konnte ein potenzieller Krankheitsmechanismus identifiziert werden, sowie zwanzig der vielversprechendsten Kandidaten für ein mögliches Wirkstoff-Repurposing (Adamowicz et al., 2023).

2. Funktionale Merkmale

ProHarMed, als interaktive Plattform, ermöglicht den Nutzern eine systematische Durchführung von Meta-Analysen proteomischer Datensätze. Die zentrale methodische Lücke zwischen Proteomik, der Identifikation krankheitsrelevanter Mechanismen und dem Wirkstoff-Repurposing kann dadurch geschlossen werden. Die Arbeitsweise von *ProHarMed* gliedern sich in drei zentrale Bereiche: Harmonisierung, Meta-Studienanalyse und Mechanotypisierung mit anschließender Medikamentensuche (Adamowicz et al., 2023).

Der Harmonisierungsschritt dient der Vereinheitlichung von Protein- und Gen-Identifikatoren. Die Funktion *filter_protein_ids* entfernt veraltete oder nicht zum Zielorganismus passende Ids aus den Datensätzen. Die darauffolgende *remap_gene_names-Funktion* verknüpft mittels der *UniProt-API* Protein-Ids mit standardisierten Gennamen. Um Unterschiede zwischen verschiedenen Datenbanken zu beheben, vereinheitlicht der Schritt *reduce_gene_names* die Ergebnisse. Der Anwender hat weiters die Möglichkeit Forschungsdaten von unterschiedlichen Gattungen anzupassen und somit einen speziesübergreifender Vergleich zu generieren (Adamowicz et al., 2023).

Das zweite Modul analysiert die erhaltenen Resultate, um gemeinsame Proteine (Saatproteine) zu identifizieren. Diese bilden nun die Grundlage für die anschließende Netzwerk-basierte Mechanotypisierung. *ProHarMed* bezieht sich dafür auf das *Drugst.One-Paket*, welches Daten aus

umfangreichen biomedizinischen Ressourcen wie *OMIM*, *DisGeNET*, *UniProt*, *NCBI Gene Info*, *IID*, *MONDO*, *DrugBank*, *Reactome* und *DrugCentral* integriert. Durch diese Daten kann schließlich ein kombiniertes Protein-Wirkstoff-Krankheitsnetzwerk erstellt werden, welches wiederum pathophysiologische Pathways erkenntlich macht (Adamowicz et al., 2023).

Die finale Analyse erfolgt im sogenannten *Drug Target Search*-Modul. Der *Multi-Steiner-Tree-Algorithmus (MuST)* identifiziert relevante Verbindungsproteine, die die zuvor isolierten Saatproteine mit bekannten Krankheitsmechanismen vernetzen. Anschließend wird mit der *Drug Search*-Funktion ein gezieltes Screening nach bekannten Wirkstoffen durchgeführt (Adamowicz et al., 2023).

3. Datenquellen

ProHarMeD stützt sich auf eine Vielzahl biomedizinischer Datenbanken, um Proteomdaten mit den jeweiligen krankheitsbezogenen Daten in Interaktion zu setzen. Die zugrunde liegenden Informationen umfassen gen- und proteinbezogene Eigenschaften, krankheitsspezifische Zusammenhänge und pharmakologische Daten. Für die Erstellung der Netzwerke aus Proteinen, Krankheiten und Arzneimitteln greift *ProHarMeD* auf das *Drugst.One*-Paket zurück. Dies ist eine Plattform, die darauf ausgelegt ist, spezialisierte Tools aus der computergestützten Medizin in benutzerfreundliche, webbasierte Anwendungen zu überführen – insbesondere für den Einsatz in der Arzneimittel-Neupositionierung. Mit minimalem Programmieraufwand (drei Codezeilen) kann bestehende Systembiologie-Software in ein interaktives Webtool transformiert werden, das komplexe Netzwerke zwischen Proteinen, Wirkstoffen und Erkrankungen modelliert und analysiert (Maier et al., 2024). Somit hat der Anwender Zugriff auf folgende zentrale Datenquellen:

Dazu gehören etwa *OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man)*, das menschliche Gene und ihre zugehörigen Phänotypen beschreibt, sowie die Beziehung dieser untereinander (Amberger et al., 2014), sowie *DisGeNET*, welches eine wissenschaftliche Sammlung von Gen-Krankheits-Assoziationen bietet (Piñero et al., 2019). Zusätzlich nutzt *ProHarMeD* Informationen aus *UniProt* für Proteinsequenzen und ihren Funktionen (Bateman et al., 2022), für Informationen zu Genen wird *NCBI-Gene* verwendet. Für gewebespezifische Protein-Protein-Interaktionen wird *IID* angewendet (Kotlyar et al., 2015). Arzneimittelbezogene Informationen bezieht *ProHarMeD* aus *DrugBank*, *DrugCentral*, sowie *Reactome*, das Signalwege und molekulare Interaktionen dokumentiert (Jassal et al., 2019).

4. Input/Output-Formate

Die Eingabeformate von *ProHarMeD* umfassen sowohl einzelne als auch multiple Studien, wobei neben proteomischen auch andere omics-basierte Datensätze wie Transkriptomik berücksichtigt werden können (Adamowicz et al., 2023). Die Dateneinspeisung erfolgt in tabellarischer Form, typischerweise im CSV-Format (*ProHarMeD-Web*, o. D.).

Als Ausgabe erzeugt *ProHarMeD* harmonisierte Datensätze mit vereinheitlichten Gen-Ids, die sich für weiterführende Analysen eignen. Darüber hinaus werden Protein-Arzneimittel-Interaktionen in Form interaktiver biologischer Netzwerke dargestellt (Adamowicz et al., 2023). Die Ergebnisse lassen sich anschließend in standardisierten Formaten wie .csv oder .txt exportieren (*ProHarMeD-Web*, o. D.).

5. Analysearten

Die Eingabe der Daten erfolgt in mehreren aufeinander abgestimmten Schritten: Zunächst werden Protein-Ids gefiltert und ihre Qualität geprüft. Anschließend erfolgt die Zuordnung der Proteine zu den entsprechenden Genen und die Ermittlung orthologer Gene zwischen verschiedenen Spezies. Die

daraus resultierenden Ergebnislisten bilden den Ausgang für die netzwerkbasierte Analyse. (Adamowicz et al., 2023).

ProHarMeD bietet Anwendern verschiedene Analyseoptionen. Im Fokus steht die Harmonisierung von Protein- und Gen-Ids aus unterschiedlichen Studien mithilfe anerkannter biologischer Datenbanken. Zusätzlich ist die Durchführung von Meta-Analysen, bei denen Daten aus verschiedenen Studien zusammengeführt und ausgewertet werden, möglich. Dies gilt als besonders relevante Funktion, da Meta-Analysen eine besonders aussagekräftige Form der Evidenz in der Naturwissenschaft darstellen (Adamowicz et al., 2023).

Außerdem bietet das Tool die Möglichkeit, Biomarker zu erkennen und sie anschließend in krankheitsbezogene molekulare Netzwerke einzugliedern (Adamowicz et al., 2023).

6. Methodik

ProHarMeD stützt sich auf einen integrativen Analyseansatz, der verschiedene bioinformatische Verfahren miteinander verknüpft. Die Ausgangsdaten werden harmonisiert, wobei Protein- und Gen-Ids aus unterschiedlichen Studien durch Abgleich mit biologischen Datenbanken wie *UniProt*, *MyGene.info* und *g:Profiler* vereinheitlicht werden. Dabei werden veraltete Ids angezeigt, gültige Bezeichnungen gemappt und die Ergebnisse schließlich auf einheitliche Gen-Namen reduziert (Adamowicz et al., 2023).

Die überarbeiteten Datensätze können nun für eine Meta-Analyse genutzt werden, die über eine Schnittmengenanalyse wiederkehrende Biomarker identifiziert. Diese zusammenhängenden und mehrfach beobachteten Befunde erhöhen die Aussagekraft der Ergebnisse um ein Vielfaches (Adamowicz et al., 2023).

Ergänzend kann *ProHarMeD* potenzielle Krankheitsmechanismen identifizieren. Die in das biologische System integrierten Biomarker können funktionelle Zusammenhänge sichtbar machen, was eine effiziente Suche nach Wirkstoffzielen ermöglicht. Auf diese Weise verknüpft *ProHarMeD* methodisch die Schritte der Datenharmonisierung, der evidenzbasierten Zusammenführung von Studien und der Interpretation dieser in einem zusammenhängenden Analyseprozess (Adamowicz et al., 2023).

7. Ergebnisdarstellung

Nach Abschluss der Datenharmonisierung und Meta-Analyse stellt *ProHarMeD* die identifizierten Saatproteine in einem interaktiven Netzwerk dar. Diese zeigen dem Anwender die Beziehungen zwischen Proteinen, Genen, Krankheiten und bekannten Wirkstoffen auf bildliche Weise. Verbindungsproteine werden als Knoten und Top-Medikamentenkandidaten als pinkfarbene Rauten angezeigt. Diese Wirkstoffe sind von besonderem Interesse, da sie potenzielle therapeutische Targets für Erkrankungen oder biologische Prozesse darstellen (Adamowicz et al., 2023).

8. Transparenz

ProHarMeD ist in drei Formaten verfügbar – als Web-Anwendung, *Python-Bibliothek* und *R-Paket* – und ermöglicht eine transparente und nachvollziehbare Analyse proteomischer Daten. Die Software unterstützt nicht nur die Umwandlung von Protein- und Gen-Ids, sondern auch die Zuordnung orthologer Gene zwischen verschiedenen Spezies. Wesentlich ist, dass bei der Harmonisierung alle Verluste und Zugewinne von Ids dokumentiert und grafisch angezeigt werden. Jeder Schritt der Datenverarbeitung bleibt durch diese übersichtliche Protokollierung überprüfbar. *ProHarMeD* ist öffentlich zugänglich und setzt damit einen wichtigen Schritt für die Nachvollziehbarkeit in der Datenverarbeitung (Adamowicz et al., 2023).

9. Anwendungsbereich

ProHarMeD kann in verschiedenen Bereichen der biomedizinischen Forschung eingesetzt werden, insbesondere bei der systematischen Auswertung und Integration von Omics-Daten. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Harmonisierung und vergleichenden Analyse von Proteomik-Studien, das Programm eignet sich jedoch ebenso für die Auswertung anderer Omics-Datensätze, etwa aus der Transkriptomik. Das Tool ist vor allem für Forschungen relevant, die sich mit der Identifikation gemeinsamer Biomarker, pathophysiologischer Mechanismen und potenzieller Zielstrukturen für das Drug Repurposing beschäftigen (Adamowicz et al., 2023).

10. Integrationsmöglichkeiten

ProHarMeD lässt sich gut in bestehende bioinformatische Analysepipelines integrieren. Eine breite Anwendbarkeit ist dadurch gewährleistet, dass die Plattform nicht nur Proteomik-, sondern auch andere Omics-Daten unterstützt. Die Kompatibilität mit gängigen Auswertungstools wird sichergestellt, indem Nutzer ihre Datensätze in standardisierten Tabellenformaten, wie CSV, hochladen können (Adamowicz et al., 2023).

Die bearbeiteten Ergebnisse können anschließend ebenfalls als CSV-Dateien exportiert werden. Diese Funktion ermöglicht eine einfache Weiterverarbeitung der Daten in weiteren Programmen, wie etwa R, Python oder spezialisierten klinischen Entscheidungssystemen (Adamowicz et al., 2023).

11. Support

Der Anwender wird bei der Nutzung von *ProHarMeD* durch verschiedenste Hilfestellungen unterstützt, die sowohl in der Hauptstudie als auch auf der zugehörigen Webplattform bereitgestellt werden. In der Originalpublikation wird die Anwendung des Tools an einem realen Datensatz aus der Knochenregenerationsforschung nachvollziehbar demonstriert, was dem Nutzer einen übersichtlichen Einstieg ermöglicht (Adamowicz et al., 2023). Ergänzend dazu bietet die Webseite Beispiel-Datensätze, die direkt im Tool getestet und analysiert werden können. Diese helfen neuen Anwendern sich mit der Formatierung und dem Datenimport vertraut zu machen. Für weiterführende Fragen oder technische Unterstützung steht zudem eine Kontaktadresse per E-Mail zur Verfügung, die direkt über die Website zugänglich ist (ProHarMeD-Web, o. D.).

VI. Praxis ProHarMed

Der Zugriff erfolgte über den Safari-Browser, wobei alternativ auch andere Browser genutzt werden können.

1. Human skin regulated

Die Daten werden so formatiert, dass die Protein Ids jeweils in einer Zeile untereinander vorliegen. Die 1. Zeile wird mit *Protein Ids* beschriftet und anschließend als CSV-Format abgespeichert. Diese Liste wird im ersten Schritt dem *Harmonization-Filter* Protein Ids hochgeladen. Als *Column name* wird *Protein Ids* eingegeben. Die Funktion *filter protein Ids* in *ProHarMed* dient der Qualitätskontrolle der verwendeten Protein-Identifikatoren.

Dabei werden Einträge ausgeschlossen, die entweder nicht dem spezifizierten Zielorganismus zugeordnet sind oder in aktuellen UniProt-Annotationen als obsolet markiert bzw. entfernt wurden (Adamowicz et al., 2023). Über den Button *Download Output* kann die bereinigte Liste heruntergeladen werden. Die nachfolgende Grafik zeigt, dass von den 200 eingegebenen Protein Ids, zwei gelöscht wurden, da sie nicht gefunden wurden (Q5Y7A7 und P01912), dies ist ersichtlich aus der txt-Datei *Filter Details*, die man bei dem Balkendiagramm aus Abb. 9 herunterladen kann.

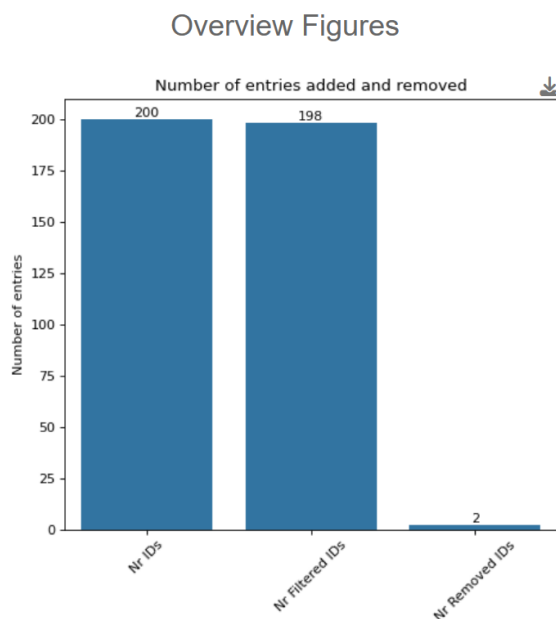


Abbildung 14 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 01.07.2025

Filter Details

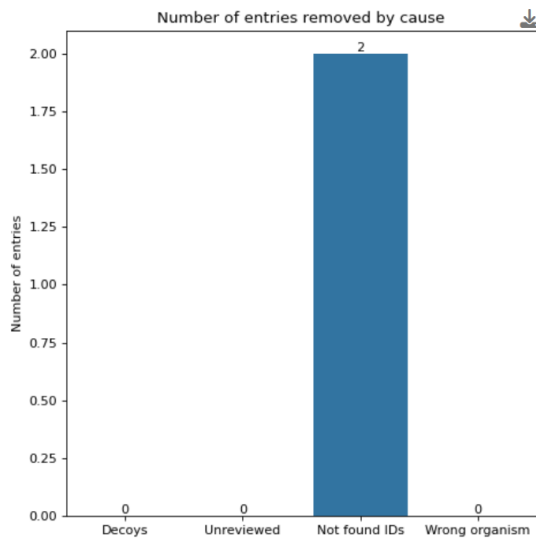


Abbildung 15 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 01.07.2025

Nach Recherche in *UniProt* zeigt sich, dass Q5Y7A7 als veraltet gilt und nur mehr unter der Bezeichnung P01911 verfügbar ist. In der Roh-tabelle wird somit der neue Name verwendet. P01912 wurde ebenfalls zu P01911 umbenannt bzw. gelöscht, da es P01911 in der Liste schon gibt. Die Analyse wird mit der erneuerten Tabelle erneut durchgeführt.

Wie in den unteren Abbildungen ersichtlich, wurden nun 199 Protein Ids gefiltert und keine mehr entfernt.

Overview Figures

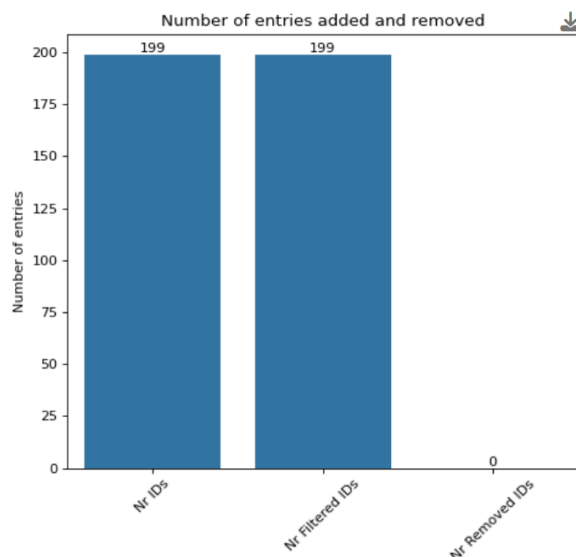


Abbildung 16 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 01.07.2025

Die als Output erhaltene gefilterte Genliste wird nun in den 2. Schritt *Remap* eingefügt, als Column name wird *Filtered Protein Ids* eingegeben. Nach der Analyse kann die überarbeitete Liste wieder heruntergeladen werden. Diese enthält nun die Protein Ids mitsamt den nun beigefügten *remapped gene names*. Im Balkendiagramm sieht man, dass 226 Gene erkannt wurden, obwohl nur

199 Protein Ids eingegeben wurden. Dadurch dass ein Protein aus mehreren Genen stammen kann, ist diese Zahl gut erklärbar. In der Liste ist ersichtlich sieht man beispielsweise, dass für P68431 mehrere Gene erkannt wurden. Dies lässt sich auch bei *UniProt* durch die Suche dieser Protein ID bestätigen.

Overview Figures

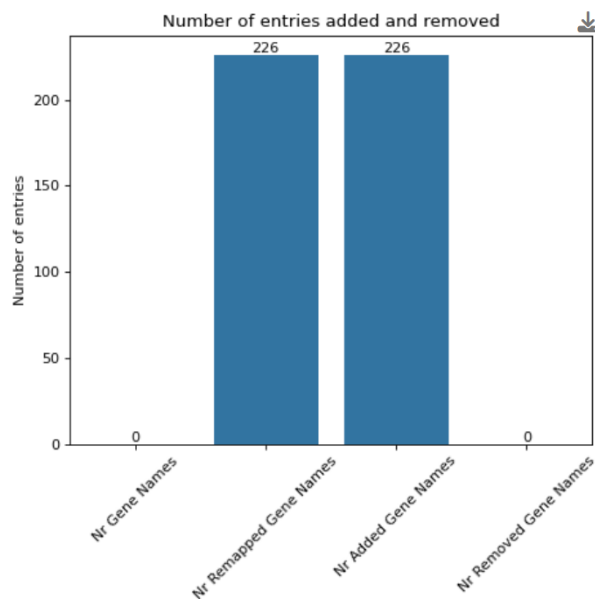


Abbildung 17 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 01.07.2025

Der 3. Schritt dient dazu, mehrere Synonyme pro Genname zu reduzieren. Hierfür wird wieder die Liste des vorigen Schrittes, also die *filtered-remapped Genliste*, hochgeladen mit den Column name *Remapped Gene Names*. Das Ergebnis zeigt, dass es zu keiner Kürzung der Einträge gekommen ist, da weiterhin 226 Einträge zur Verfügung stehen.

Obwohl die Rohdaten ausschließlich menschliche Proteine enthalten, wird der Schritt *Map Orthologs* trotzdem durchgeführt. Üblicherweise wird diese Funktion eingesetzt, um Daten unterschiedlicher Spezies (z. B. Maus und Mensch) auf gemeinsame orthologe Gene zu übertragen. Der Schritt dient der Vervollständigung und Harmonisierung, indem menschliche Gene auch den orthologen Mausgenen zugeordnet werden. Dies eröffnet zusätzliche Perspektiven für zukünftige Forschungsarbeiten, etwa für arzneimittelbezogene Forschung in Mausmodellen.

Im finalen Schritt *Map Orthologs* wird nun die Liste *filtered-remapped-reduced* eingefügt mit dem Column name *Reduced Gene Names*. Da die grundlegende Studie dieser Arbeit sowohl bei Menschen als auch bei Mäusen durchgeführt wurde, die der Arbeit zugrunde liegenden Rohdaten jedoch nur vom Menschen stammen, wird hier als organism *human* ausgewählt und als target organism *mouse*. Man erhält nun eine erweiterte Liste bei dem die menschlichen Daten der Rohliste orthologen Genen aus der Maus zugeordnet sind. 35 Gene konnten keinem Maus-Orthologen zugeordnet werden. Diese sind unter anderem: MNDA, FGA, EIF1, H2BC12 und CTSV. Als Abgleich wurde am Beispiel von FGA eine Orthologe-Analyse in *Ensembl* durchgeführt. Nach Eingabe wird mit dem GO-Button nach dem Gen gesucht. Anschließend klickt man im linken Menü auf Orthologen und findet so unter dem Punkt *Species without orthologues* mouse. Die 266 Einträge sind damit erklärbar, dass es für ein menschliches Gen mehr als ein Maus-Ortholog geben kann. Der Gegencheck auf *Uniprot* mit dem Beispiel LYZ zeigt dasselbe Ergebnis wie die Orthologe-Liste von *ProHarMed*: für die Maus gibt es hier LYZ1 und LYZ2.

Da in dieser Analyse bereits humane Daten verwendet werden, ist der Schritt *Map Orthologs* grundsätzlich optional, da die entsprechenden humanen Orthologen bereits vorliegen.

Die Durchführung dieses Schrittes kann jedoch für zukünftige vergleichende Analysen — insbesondere im Hinblick auf Mausmodelle oder translationale Forschung — von Interesse sein.

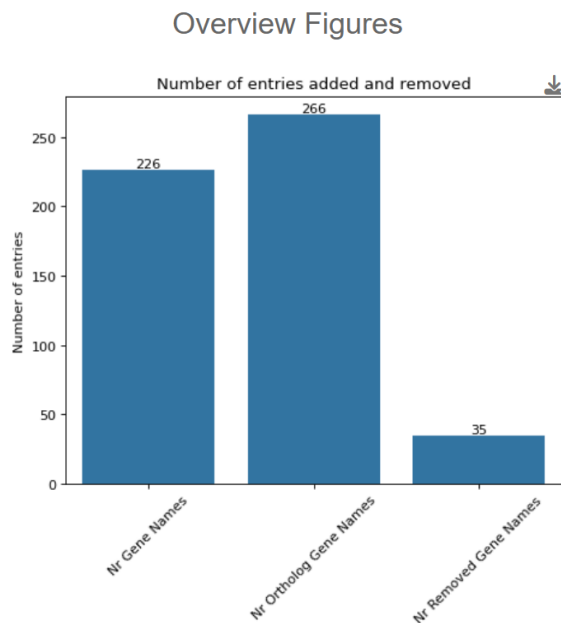


Abbildung 18 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 03.07.2025

2. High responders

Der Formatierungsschritt lässt sich aus der 1. Analyse *human skin regulated* entnehmen. Im Schritt *Harmonization-Filter Protein Ids* wird die vorgefertigte Liste hochgeladen, als Column name wird *Protein Ids* eingegeben. Über den Button *Download Output* kann nun die bereinigte Liste heruntergeladen werden. Die nachfolgende Grafik zeigt, dass von den 218 eingegebenen Protein Ids, zwei gelöscht wurden, da sie nicht lokalisiert werden konnten. Es handelt sich um G8JLG2 und A0A087X0Z7, dies ist ersichtlich aus der txt-Datei *Filter Details*.

Overview Figures

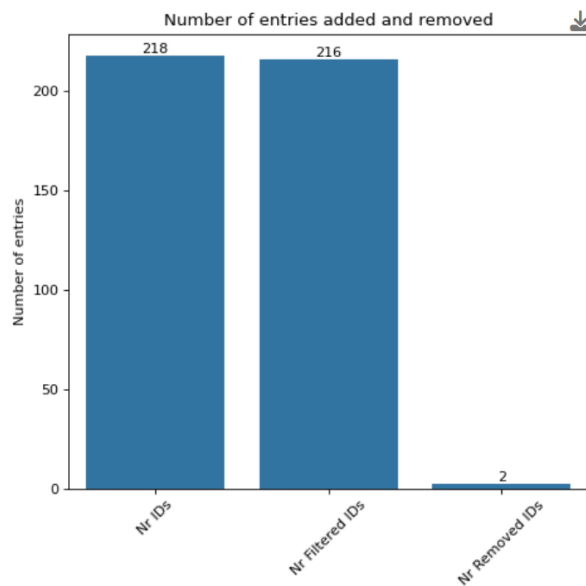


Abbildung 19 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 03.07.2025

Durch Recherche in *UniProt* zeigt sich, dass G8JLG2 nicht mehr die aktuelle Bezeichnung ist und nun als Q15517 verfügbar ist. In der Rohtabelle wird somit der aktualisierte Name verwendet. A0A087X0Z7 wird in *UniProt* nicht mehr geführt. Im *UniProt Archive* jedoch unter der ID UPI0004E4C9D7 noch auffindbar. Es wird aber durch die nicht vorhandene Aktualität daher aus der Analyse ausgeschlossen. Die Analyse wird mit der neuen Tabelle erneut durchgeführt.

Es wurden nun 217 Protein Ids gefiltert und keine mehr entfernt.

Die gefilterte Genliste wird nun in den 2. Schritt *Remap* eingefügt, als Column name wird *Filtered Protein Ids* eingegeben. Die überarbeitete Liste mit den Protein Ids und den dazugehörigen *remapped gene names* wird heruntergeladen. Das Balkendiagramm zeigt, dass 219 Gene erkannt wurden, obwohl nur 217 Protein Ids eingegeben wurden. In der Liste erkennt man das für P69905 HBA1 und HBA2 geremapped wurde, sowie für P59665 mit DEFA1 und DEFA1B, somit hat man zwei Einträge mehr. Durch Recherche bei *UniProt* direkt, kommt man hier wieder auf dasselbe Ergebnis.

Overview Figures

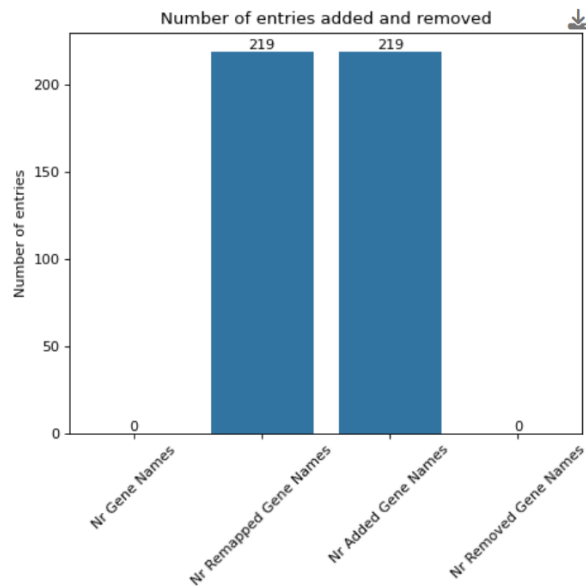


Abbildung 20 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 03.07.2025

Die *filtered-remapped Genliste* wird hochgeladen unter dem Column name *Remapped Gene Names*, um die Anzahl der Synonyme pro Genname zu verringern. Das Ergebnis zeigt, dass keine Reduktion der Einträge erfolgte, da weiterhin alle 219 Einträge erhalten blieben.

Im letzten Schritt *Map Orthologs* wird die Liste *filtered-remapped-reduced* mit dem Spaltennamen *Reduced Gene Names* eingefügt. Dabei wird erneut *human* als Ausgangsorganismus und *mouse* als Zielorganismus gewählt. Das Ergebnis ist eine erweiterte Liste, in der die menschlichen Gene der Ausgangsdaten ihren jeweiligen Maus-Orthologen zugeordnet sind.

10 Gene konnten keinem Maus-Orthologen zugeordnet werden. Diese sind unter anderem: CEACAM6, HBD, HBB und IVL. Als Abgleich wurde am Beispiel von HBB eine Orthologe-Analyse in *Ensembl* durchgeführt. Nach Eingabe wird mit dem GO-Button nach dem Gen gesucht, anschließend geht man im linken Menü auf Orthologen und findet so unter dem Punkt *Species without orthologues mouse*. Insgesamt wurden 280 Mouse-Orthologen gefunden.

Overview Figures

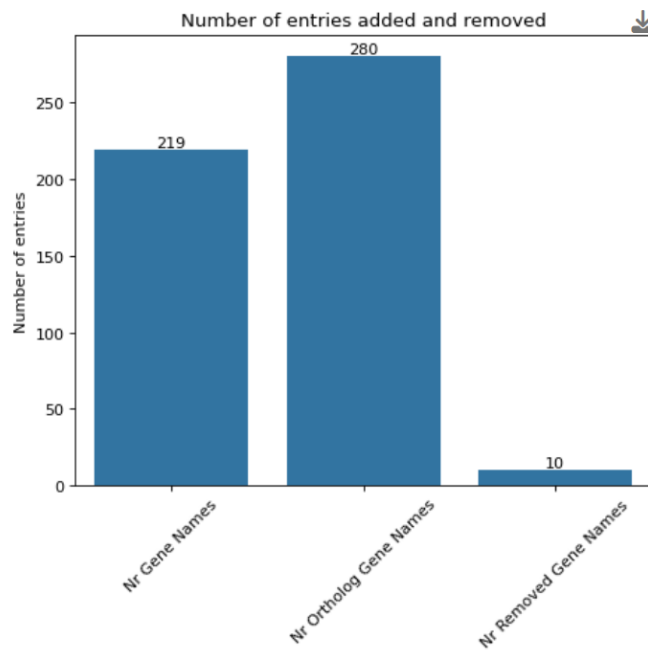


Abbildung 21 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 03.07.2025

3. Low responder

Die Datenaufbereitung erfolgt wie zuvor beschrieben. Die Liste wird hochgeladen und die Spalte mit *Protein Ids* benannt. Anschließend kann über den Button *Download Output* die bereinigte Version heruntergeladen werden. Die nachfolgende Abbildung zeigt, dass von den ursprünglich 148 eingegebenen Protein-Ids zwei entfernt wurden, da sie nicht gefunden werden konnten (A0A087WTA8 und J3KNQ4), wie in der Datei *Filter Details* ersichtlich ist.

Overview Figures

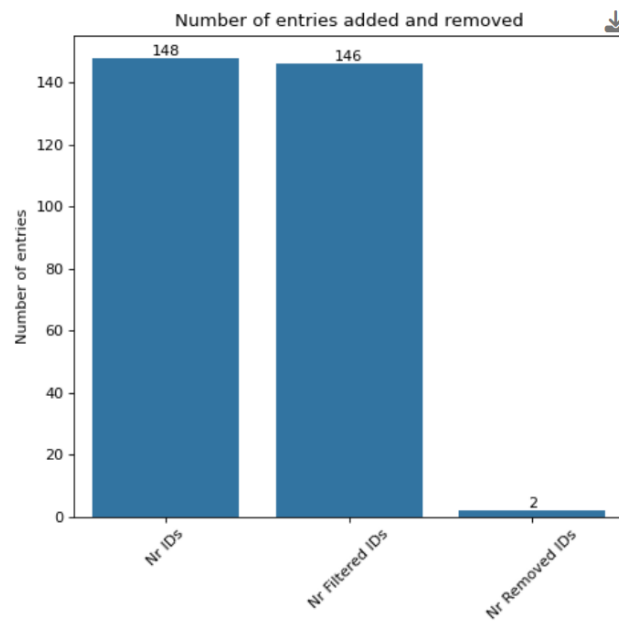


Abbildung 22 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 06.07.2025

Die Überprüfung in *UniProt* ergab, dass A0A087WTA8 veraltet ist und daher nicht mehr in der aktuellen Datenbank, sondern nur noch im Archiv verfügbar ist. Dasselbe gilt für das Protein J3KNQ4. Beide Einträge wurden daher aus der Ursprungstabelle entfernt, und die Analyse anschließend mit der aktualisierten Liste erneut durchgeführt. Das Ergebnis zeigt, dass nun 146 Protein-Ids enthalten sind und keine weiteren entfernt werden mussten.

Overview Figures

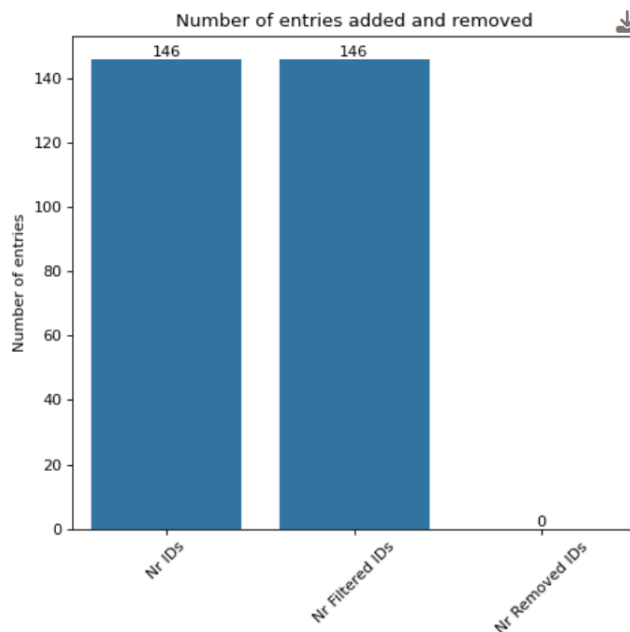


Abbildung 23 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 06.07.2025

Die als Ergebnis erhaltene gefilterte Genliste wird anschließend in den Schritt *Remap* übernommen, wobei die Spalte als *Filtered Protein Ids* bezeichnet wird. Nach Abschluss der Analyse kann die überarbeitete Liste heruntergeladen werden. Diese enthält die Protein-Ids zusammen mit den zugeordneten, *remapped gene names*. Das zugehörige Balkendiagramm zeigt, dass 147 Gene erkannt und in gleicher Anzahl remappt wurden, was auf eine eindeutige 1:1-Zuordnung der Gennamen zu den jeweiligen Protein-Ids hinweist. Es liegt somit keine Mehrfachzuordnung vor.

Overview Figures

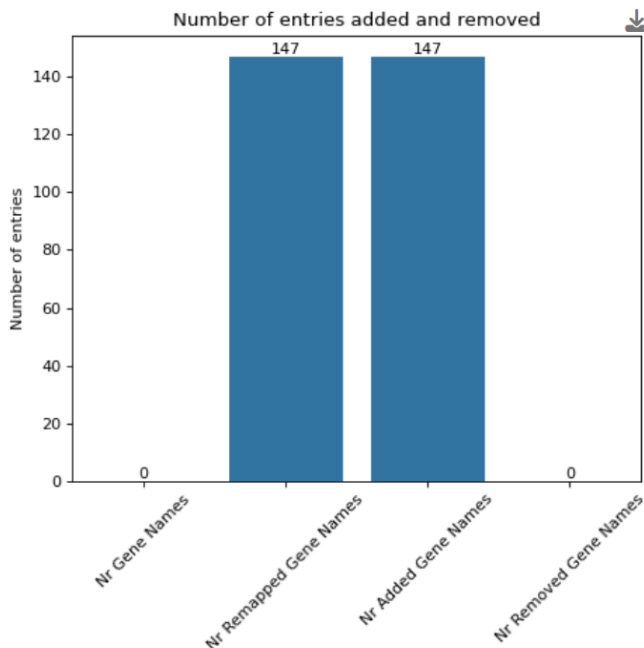


Abbildung 24 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 06.07.2025

Anschließend wird überprüft, ob sich mehrere Synonyme pro Genname zusammenfassen lassen. Dazu wird die *filtered-remapped* Genliste mit der Spaltenbezeichnung *Remapped Gene Names* erneut hochgeladen. Das Ergebnis zeigt, dass keine Zusammenführungen vorgenommen wurden und alle 147 Einträge unverändert erhalten geblieben sind.

Abschließend kann in der Analyse *Map Orthologs* die Liste *filtered-remapped-reduced* mit dem Column name *Reduced Gene Names* eingefügt werden. Dadurch entsteht eine erweiterte Tabelle, in der die menschlichen Gene der Ausgangsdaten ihren jeweiligen Maus-Orthologen zugeordnet werden. Acht Gene, darunter MNDA, HBD, HBB und HBG1, konnten dabei keinem Maus-Orthologen zugeordnet werden. Insgesamt wurden 204 Maus-Orthologen identifiziert.

Overview Figures

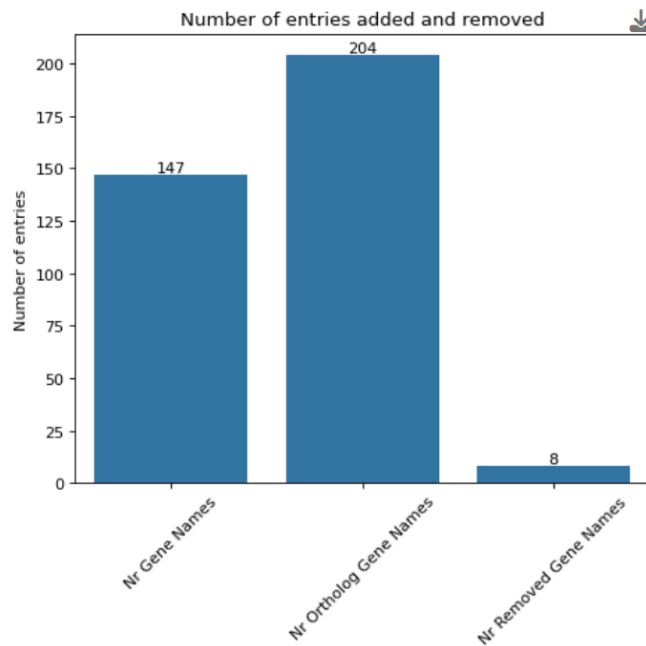


Abbildung 25 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 06.07.2025

Die drei Listen aus dem 3. Schritt *Reduce* werden in *Intersection Analysis* eingegeben. Der Column Name ist *Reduced Gene Names*, da die Häufigkeit der humanen Gene über alle drei Listen herausgefunden werden sollen. Die Ergebnisseite liefert ein *UpSet-Plot*, um die Mengenüberschneidungen der Genlisten und eine *Intersection summary* darzustellen, in der jedem Gen die Anzahl der Interaktion zugeordnet ist. 48 Gene zeigen drei Interaktionen, 48 Gene zeigen zwei Interaktionen und eine Interaktion kommt bei 146 Genen vor.

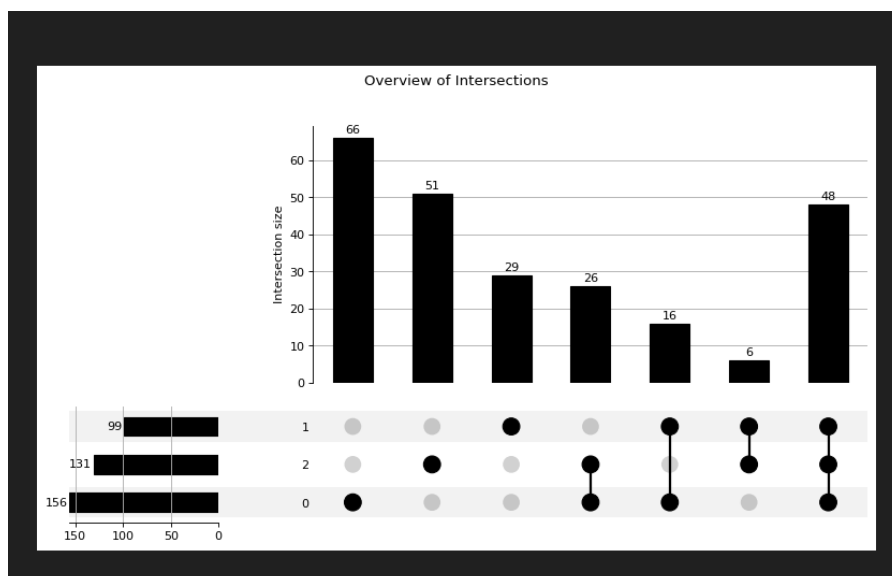
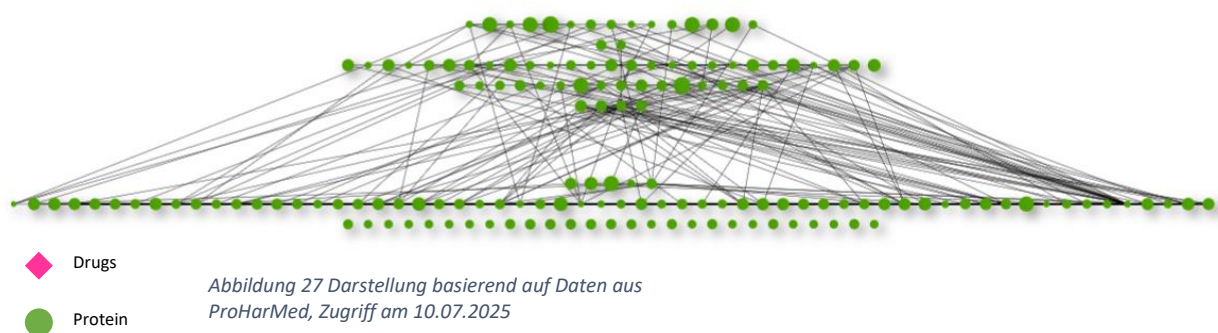


Abbildung 26 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 10.07.202

Die Zahlen sind auch in der Grafik erkennbar. Der 1. Senkrechte Balken bedeutet, dass 66 Gene nur in genau einem Datensatz vorkommen, und zwar im Datensatz „0“. Wenn man nun die Gene aller, nur einmal vorkommender Gene zusammenrechnet, kommt man somit auf 146, wie oben ersichtlich. Der 4., 5. Und 6. Balken zeigt Gene, die doppelte Interaktionen haben, man kommt auf 48. Der letzte Balken zeigt Gene, die in allen drei Datensätzen vorkommen. Die horizontalen Balken zeigen an, wie viele Daten pro Datensatz verglichen wurden, bereinigt, sodass die Gene pro Liste nur einmal vorkommen (die Duplikate wurden entfernt). Die Liste HR enthält somit 131 Gene, HSR 156 und LR 99.

Um die genauen Unterschiede zwischen den drei Gruppen in den Proteinnetzwerken zu erkennen, werden die Listen des *Reduce*-Schritts einzelnen in Drug.one integriert mit dem column name *Reduced Gene Names*. Der *idSpace* wird auf *symbol* eingestellt. Folgende Ergebnisse wurden ermittelt:

4. Human skin regulated



Bei 156 Proteinen kommt das System auf 246 edges. 51 Proteine wurden nicht verbunden, dabei handelt es sich größtenteils um Proteine der Histon-Familie. Diese Proteine konnten also nicht automatisch gemappt werden und werden damit nochmal manuell überprüft, durch Eingabe in HGNC, wo der *approved gene name* aufgeführt wird. Die Gene sind zwar alle offizielle *HGNC-approved* Symbole, können aber nicht in das verwendete Interaktionsnetzwerk von *ProHarMed* gemappt werden. Das Ergebnis legt nahe, dass dies nicht daran liegt, dass die Proteine ungültig sind, sondern, dass diese Ids in der verwendeten Referenzdatenbank von *Drugst.one* möglicherweise keine bekannten Interaktionen haben. Durch Anklicken der einzelnen Proteine kann man nun auf *first neighbors* gehen und sieht damit alle Knoten, die direkt mit dem ausgewählten Knoten in Verbindung stehen, also alle direkten Nachbarn in dem Netzwerk. Die meisten Verknüpfungen (30) hat FN1, ein Glykoprotein der EZM. Seine Hauptaufgabe als Adhäsionsmolekül ist es, Zellen an Kollagen und Proteoglykane zu binden. Es spielt eine wesentliche Rolle bei der Migration, beim Wachstum und der Differenzierung von Zellen (Schwarzbauer & DeSimone, 2011).

Das Gen H4C16, kodierend für ein Histon H4, weist mit 23 auch äußerst viele Verknüpfungen im Netzwerk auf. Dies ist biologisch plausibel, da Histon H4 eine zentrale Rolle in der Chromatinstruktur und in regulatorischen Prozessen spielt (Rabdano et al., 2021).

Diese Netzwerkanalyse macht H4C16 zu einem potenten Hub und möglichen Schlüsselkandidaten in der Pathogenese von Schmerzmechanismen.

Weitere Proteine mit mehr als 10 Verknüpfungen sind: THBS1 (11), PDCD4 (10), H2BC5 (12), H2BC18 (11), H2BC9 (16), H2BC15 (10), H3C12 (18), H2BC13 (10), H2BC14 (12), H2BC10 (13), H2BC12C (14), H2BC12 (12).

Danach wird quick drug search für alle Proteine durchgeführt.

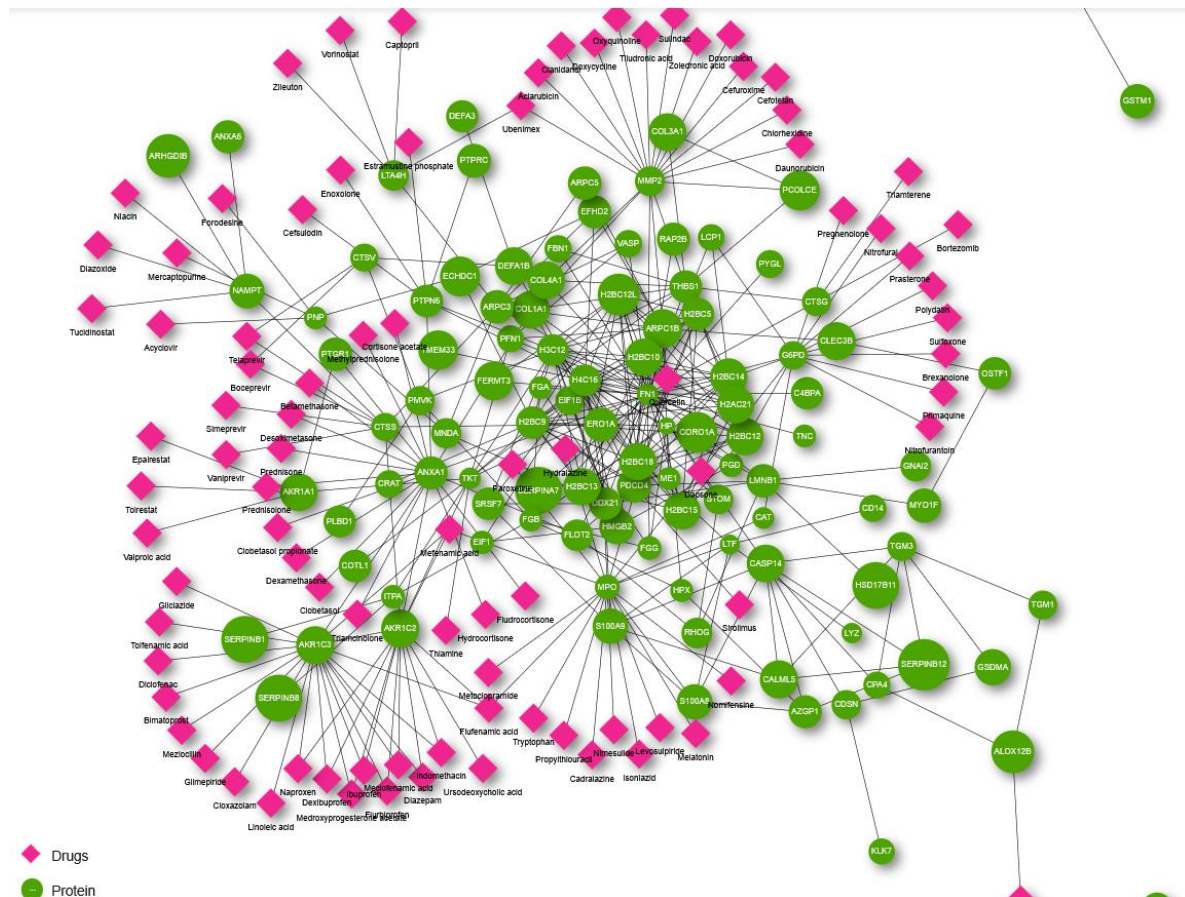


Abbildung 28 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 12.07.2025

Glucocorticoide	Antiphlogistika	Antiinfektiva	Zytostatika*
Betamethason	Dexibuprofen	Aciclovir	Doxorubicin
Clobetasolpropionat	Diclofenac	Boceprevir	Estramustinphosphat
Cortisonacetat	Flurbiprofen	Cefotetan	Furodesin
Desoximetason	Ibuprofen	Cefuroxim	Mercaptopurin
Dexamethason	Indometacin	Chlorhexidin	Vrinostat
Hydrocortison	Meclofenaminsäure	Dapson	Tamoxifen
Methyprednisolon	Mefenaminsäure	Daunorubicin	
Prednisolon	Naproxen	Doxycyclin	
Prednison	Nimensulid	Isoniazid	
Triamcinolon	Sulindac	Mezlcillin	
		Nitrofurantoin	
		Nitrofurantoin	
		Primaquin	
		Simeprevir	
		Sulfoxon	
		Telaprevir	

Psychotropika	Herz-Kreislauf-Therapeutika	Antidiabetikum	➔
Brexanolon	Captopril	Glimepirid	
Diazepam	Hydralazin	Miglitol	
Melatonin		Tolrestat	
Nomifensin			
Paroxetin			
Tryptophan			
Valproinsäure			

Osteoporose	Diuretika	Hormone	Vitamin	Antioxidantien	Sonstiges
Tiludronsäure	Tirameren	Medroxyproesteron	Niacin	Cianidanol	Bimatoprost
Zolendronsäure		Prasteron	Thiamin	Gluconolacton	Diazoxid
					Epalrestat
					Metoclopramid
					Propylthiouracil
					Sirolimus
					Ursodeoxycholsäure
					Zileuton

Abbildung 29 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HSR (DGLdb)

Es wurden ausschließlich zugelassene Medikamente in die Tabelle aufgenommen (Für die Zuordnung wurde die gelbe Liste und die DrugBank verwendet, Zugriff am 15.07.2025). Zur Vollständigkeit werden nachfolgend auch die unter *Sonstiges* eingeordnete Medikamente, sowie deren Indikation dargestellt. Gelb markierte Arzneistoffe weisen zu mehr als einem Protein eine Verbindung auf. Bimatoprost- synthetisches PG-Analogon, Diazoxid- Hypoglykämie, Epalrestat-Aldosereduktase-Hemmer, Metoclopramid- Antiemetikum, Propylthiouracil- Thyrostatika, Sirolimus- Immunmodulator, Ursodesoxycholsäure- Auflösung Cholesterin-Gallensteine, Zileuton- Antiasthmikum.

*Inklusive Tyrosinkinase-Inhibitoren, Proteinkinase-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, IDH2-Inhibitoren. Antiandrogene.

Es wurden nur Approved Arzneistoffe verwendet, der Status ist durch Anklicken auf den jeweiligen Arzneistoff einsehbar.

Die meisten Medikamente kommen aus der Gruppe der Antibiotika/Antiinfektiva, wie aus der Zusammenfassung ersichtlich. Ebenso sind die entzündungshemmenden Gruppen der Glucocorticoide und der NSAR stark vertreten. Mefenaminsäure, Flufenaminsäure und Quercetin haben mit jeweils 3 Verbindungen die meisten Interaktionen mit verschiedenen Proteinen. Bei den letzten genannten Vertretern haben beinahe alle einen Bezug zu mehr als einem Protein. Ein genauerer Blick wird auf FN1 gelenkt. Es ist nicht direkt mit einem Arzneimittel verbunden, sondern erst über die weiteren Knotenpunkte. In der unteren Abbildung sind die gelb eingekreisten Proteine, die 30 die direkt mit FN1 verbunden sind. Arzneistoffe, die hier andocken sind in rosa Dreiecken gut erkennbar.

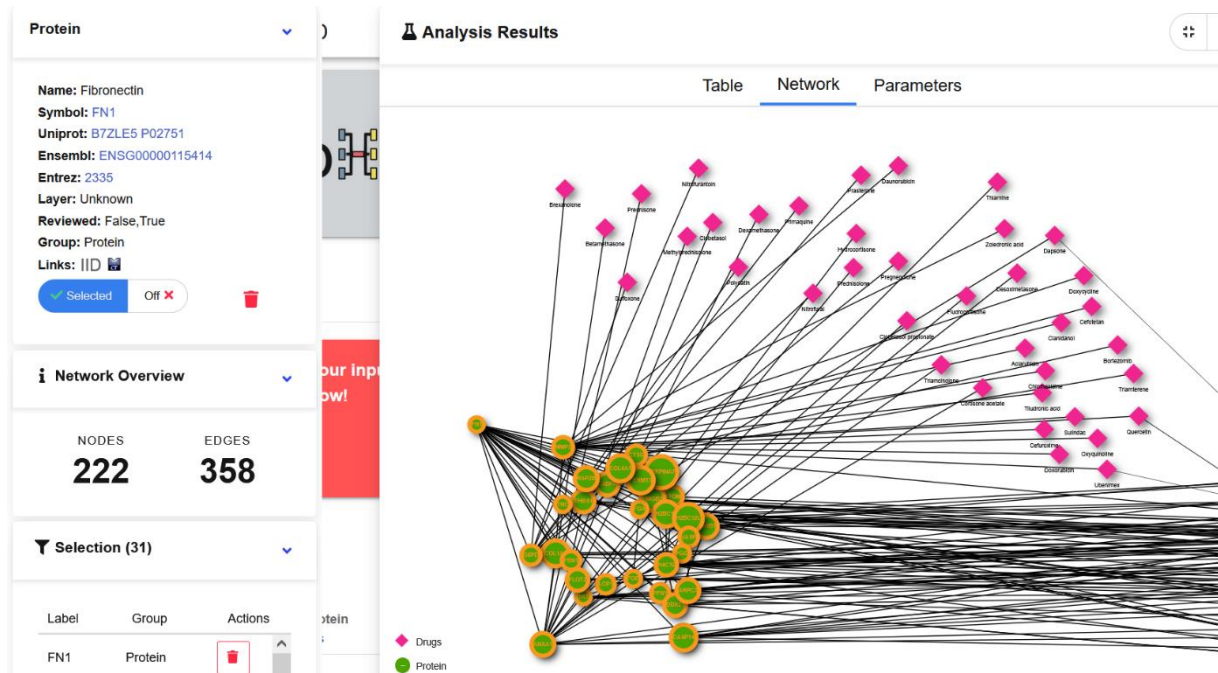


Abbildung 30 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 13.07.2025

AKR1C3 hat mit 17 Interaktionen die meisten Verbindungen mit Arzneimittel, darunter sind vor allem NSAR.

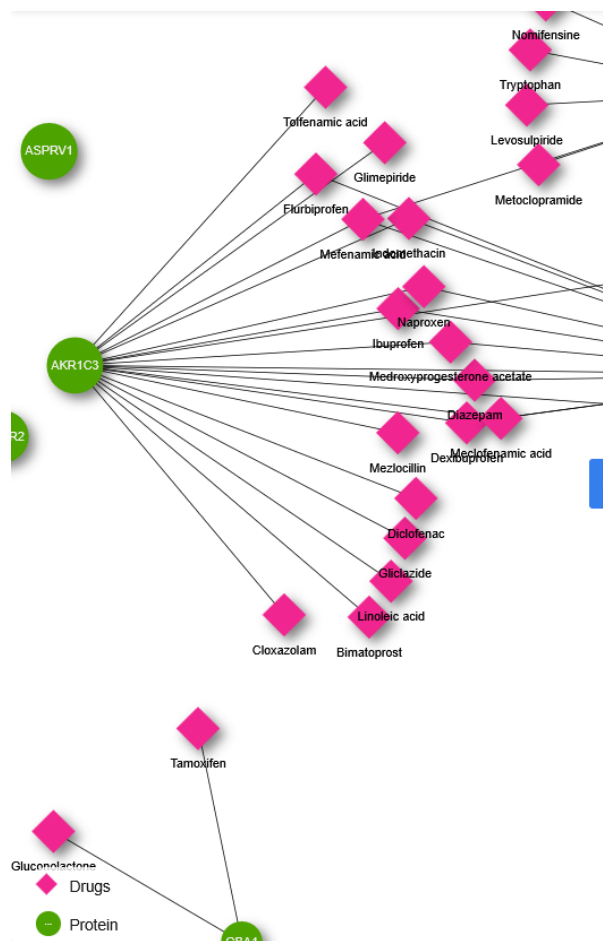


Abbildung 31 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 13.07.2025

5. Low responder

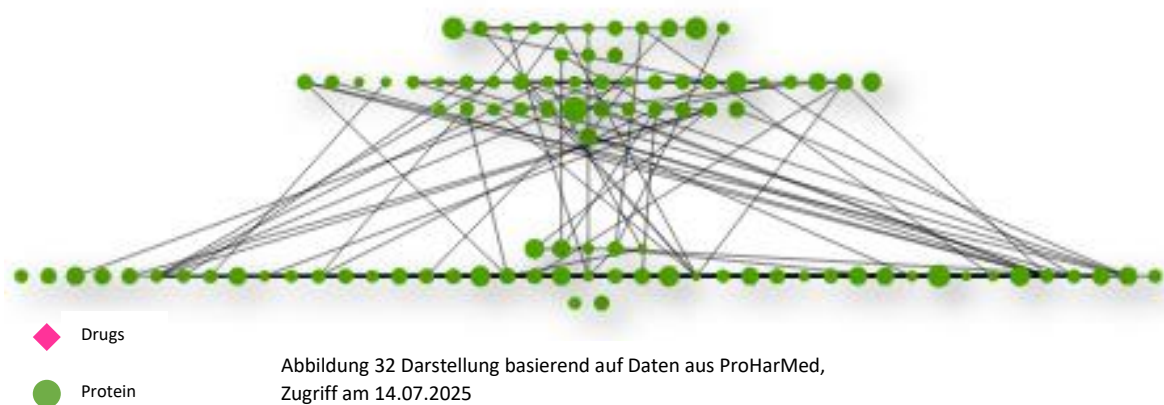


Abbildung 32 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 14.07.2025

Die Analyse kommt auf 99 nodes mit 86 edges. 27 Proteine wurden nicht verbunden, die Protein-Familien dieser sind sehr variabel. Unter anderem kommen Lipoxxygenasen (ALOX12B, ALOX15B),

Proteine der Globin-Familie (HBA1, HBG1) und auch Phospholipasen (PLBD1) vor. Die meisten Knoten weist GRB2 mit 12 Interaktionen auf. Es ist ein Adapterprotein und ist ubiquitär in Gewebe vorhanden. Es ist Knotenpunkt zahlreicher Signalwege wie dem Ras/MAPK-Signalweg (Uniprot). Folgende Proteine haben ebenso mehr als fünf Interaktionen: THBS1, RHOG, ANK2, FLOT1, S100A9, ARPC1B.

Das quick drug search zeigt folgende Ergebnisse:

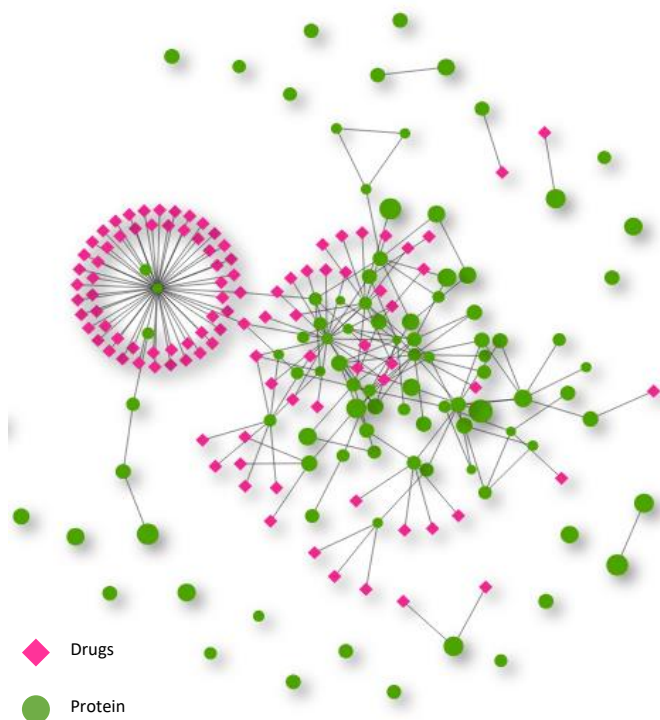


Abbildung 33 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed,
Zugriff am 14.07.2025

Antiphlogistika	Antiinfektiva	Zytostatika*	Psychotropika
Celecoxib	Aciclovir	Bortezomib	Brexanolon
Cholinsalicylat	Chloroxin	Dactinomycin	Lacosamid
Difunisal	Dapson	Imatinib	Levetiracetam
Flufenaminsäure	Hydroxychloroquin	Masoprocil	Melatonin
Mefenaminsäure	Isoniazid	Mercaptopurin	Methocarbamol
Mesalazin	Mafenid	Nilotinib	Nomifensin
Nimesulid	Mefloquin	Tamoxifen	Paroxetin
Salicylsäure	Nitrofurantoin	Vorinostat	Sulpirid
Valdecoxib	Nitrofurantoin		Sulthiane
	Primaquin		Topiramate
	Quinin		Zonisamid
	Sulfanilamide		
	Sulfasalazin		
	Sulfoxon		

Herz-Kreislauf-Therapeutika	Carboanhydrasehemmer	➔
Amiodaron	Diclofenamid	
Amlodipin	Dorzolamid	
Benzthiazid		
Captopril		
Dobutamin		
Hydralazin		
Triethylenetetramin		
Verapamil		

Diuretika	Vitamine	Sonstiges
Acetazolamid	Niacin	Acetaminophen
Bendroflumethiazid	Thiamine	Aminobenzoesäure
Brinzolamid		Anthralin
Chlorthalidon		Cianidanol
Ethoxolamid		Coumarin
Furosemid		Diazoxid
Hydrochlorothiazid		Famotidin
Indapamid		Hydrochinon
Methazolamid		Metoclopramid
Triameteren		Natriumacetat
Trichlormethazid		Phenol
		Prasteron
		Propofol
		Propylthiouracil
		Sirolimus
		Tavaborole
		Tryptophan
		Voxelotor
		Zileuton

Abbildung 34 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HR (DGIdb)

Es wurden ausschließlich zugelassene Medikamente in die Tabelle aufgenommen (Für die Zuordnung wurde die gelbe Liste und die DrugBank verwendet, Zugriff am 17.08.2025). Zur Vollständigkeit werden nachfolgend auch die unter *Sonstiges* eingeordnete Medikamente, sowie deren Indikation dargestellt. Gelb markierte Arzneistoffe weisen zu mehr als einem Protein eine Verbindung auf. Acetaminophen- Nicht-Opioid-Analgetikum, Aminobenzoesäure- Baustein der Folsäure, Anthralin- Antipsoriatikum, Cianidanol- Antioxidans , Diazoxid- Hypoglykämie, Coumarin- Aromastoff, Famotidin- H2-Rezeptor-Antagonist, Hydroquinon-Melanin-Inhibitor, Metoclopramid- Antiemetikum, Natriumacetat-Elektrolyt, Phenol- Desinfizanz, Prasteron-Hormon, Propofol-Anästhetikum, Propylthiouracil- Thyreostatikum, Sirolimus- Immunmodulator, Tavaborole-Antimykotikum, Tryptophan- essentielle Aminosäure, Voxelotor- HbS-Polymerisations-Hemmer/Sichelzellenanämie, Zileuton- Antiasthmikum.

*Inklusive Tyrosinkinase-Inhibitoren, Proteinkinase-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, IDH2-Inhibitoren. Antiandrogene.

Die meisten Medikamente kommen wieder aus der Gruppe der Antibiotika/Antiinfektiva. Psychotrope Substanzen, sowie Diuretika sind hier an 2. Stelle. NSAR sind hier erst an 5. Stelle. Es gibt weniger Arzneistoffe mit mehr als einer Verbindung zu einem Protein, die meisten aus der Gruppe der Antibiotika/Antiinfektiva. Die meisten Interaktionen zu Proteinen haben die Arzneistoffe Nomifensin und Quercetin. Bei GRB2, dem Protein mit den meisten Verknüpfungen, ist es wieder so, dass es nicht direkt mit einem Arzneimittel verbunden ist, sondern erst über seine Knotenpunkte.

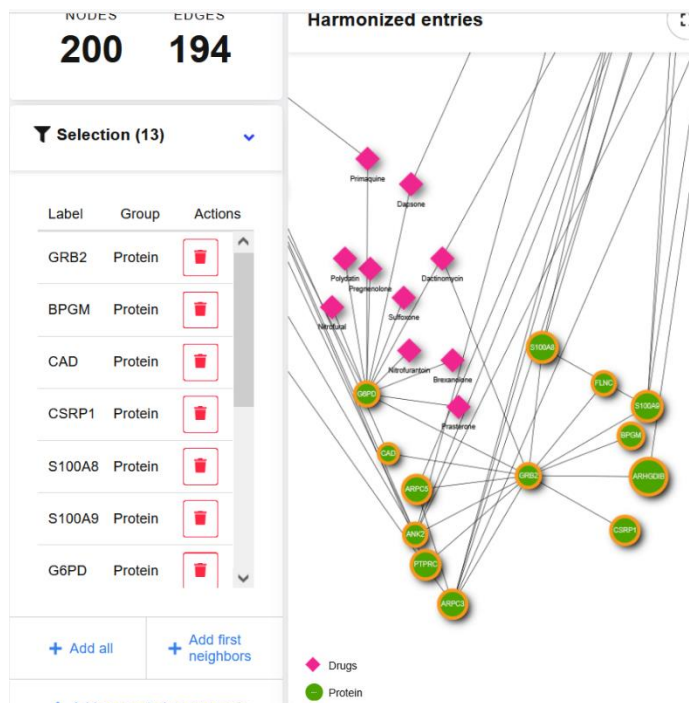


Abbildung 35 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 16.07.2025

CA1 hat bei Weitem die meisten Arzneimittel verbunden, es sind alle Hauptgruppen vertreten, außer Hormone und Vitamine.

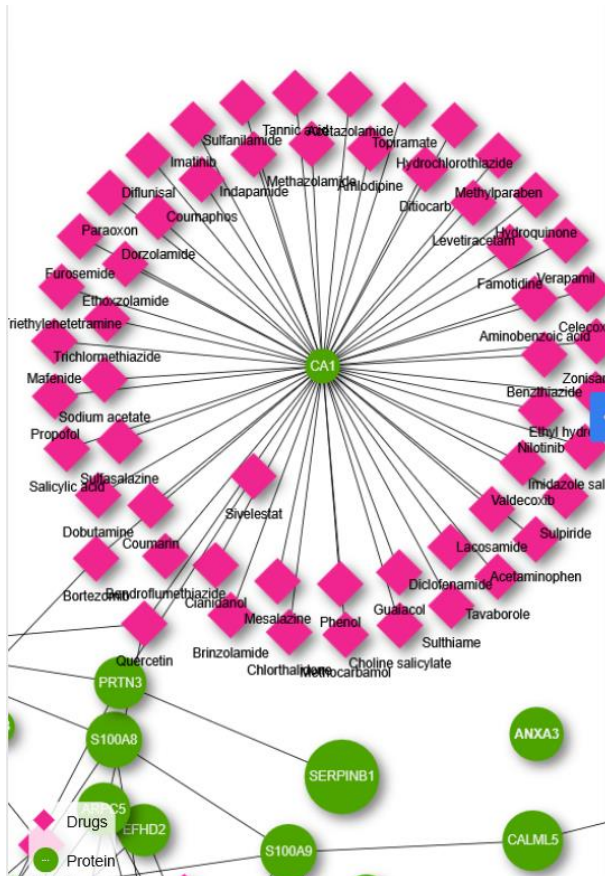


Abbildung 36 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 16.07.2025

6. High responder



Abbildung 37 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 21.07.2025

Bei 131 Proteinen kommt *ProHarMed* auf 175 edges. 39 Proteine wurden nicht verbunden, hierbei handelt es sich um sehr variable Proteine, unter anderem ist die SERPIN-Familie (SERPINF1, SERPINA12, SERPINB7) und die Histon-Familie (H2AC21) vertreten. Die bei weitem meisten Verknüpfungen hat FN1 mit 27., ein Glycoprotein der EZM (Uniprot). 3 weitere Proteine haben gleich oder mehr als 10 Verknüpfungen: CASP14 (10), DPP4 (10) und THBS1 (11).

Folgendes Ergebnis zeigt quickdrug search:

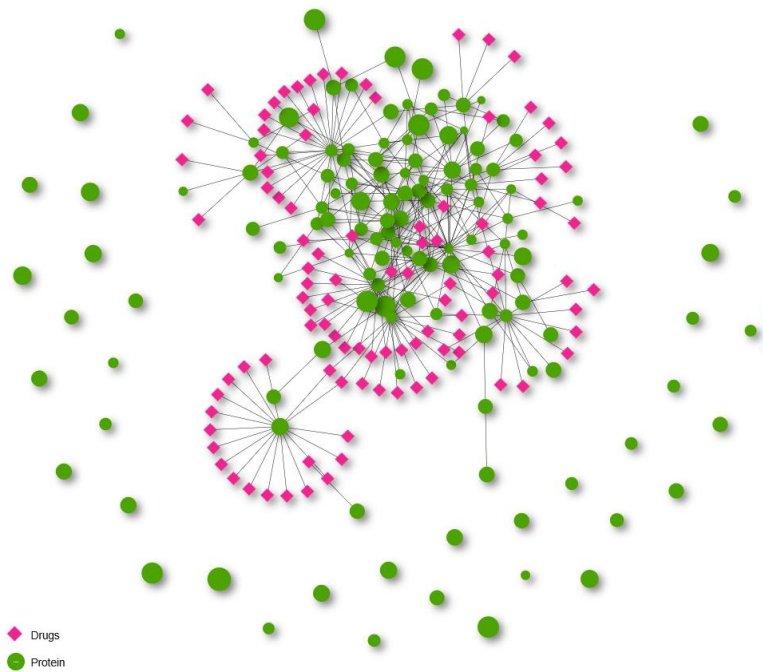


Abbildung 38 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed,
Zugriff am 21.07.2025

Glucocorticoide	Antiphlogistika	Antiinfektiva	Zytostatika*	Psychotropika
Beclomethasondipropionat	Dexibuprofen	Aciclovir	Busulfan	Brexanolon
Budesonid	Diclofenac	Boceprevir	Dacarbazin	Diazepam
	Flurbiprofen	Cefalotin	Estramustinphosphat	Melatonin
	Ibuprofen	Cefonicid	Furodesin	Nomifensin
	Indometacin	Cefotetan	Mercaptopurin	Paroxetin
	Meclofenaminsäure	Cefotiam	Vorinostat	Secobarbital
	Mefenaminsäure	Cefradin		Tryptophan
	Naproxen	Cefuroxim		
	Nimensulid	Chinin		
		Chlorhexidin		
		Dapson		
		Econazol		
		Hydroxychloroquin		
		Isoniazid		
		Mefloquin		
		Nitrofurat		
		Nitrofurantoin		
		Primaquin		
		Sulfoxon		
		Telaprevir		
		Vidarabin		

Herz-Kreislauf-Therapeutika	Antidiabetikum	➔
Captopril	Alogliptin	
Hydralazin	Anagliptin	
Prazosin	Evogliptin	
	Glimepirid	
	Linagliptin	
	Metformin	
	Omagliptin	
	Saxagliptin	
	Sitagliptin	
	Tenagliptin	
	Trelagliptin	
	Vildagliptin	

Hormon	Vitamin	Sonstiges
Medroxyproesteron	Niacin	Bimatoprost
Prasteron	Thiamin	Cianidanol
		Diazoxid
		Fomepizol
		Metoclopramid
		Propylthiouracil
		Sirolimus
		Triamteren
		Voxelotox
		Zileuton
		Zolendronsäure

Abbildung 39 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe LR (DGIdb)

Es wurden ausschließlich zugelassene Medikamente in die Tabelle aufgenommen (Für die Zuordnung wurde die gelbe Liste und die DrugBank verwendet, Zugriff am 23.07.2025). Zur Vollständigkeit werden nachfolgend auch die unter *Sonstiges* eingeordnete Medikamente, sowie deren Indikation dargestellt. Gelb markierte Arzneistoffe weisen zu mehr als einem Protein eine Verbindung auf. Bimatoprost- synthetisches PG-Analogon, Cianidanol- Antioxidans, Diazoxid- Hypoglykämie, Fomepizol-Antidot, Metoclopramid- Antiemetikum, Propylthiouracil- Thyreostatikum, Sirolimus- Immunmodulator, Triamteren- Diuretikum, Voxelotor- HbS-Polymerisations-Hemmer/Sichelzellenanämie, Zileuton- Antiasthmikum.

*Inklusive Tyrosinkinase-Inhibitoren, Proteinkinase-Inhibitoren, MEK-Inhibitoren, PARP-Inhibitoren, IDH2-Inhibitoren. Antiandrogene.

Die am stärksten vertretene Gruppe, ist wie bei den anderen, die der Antiinfektiva, gefolgt von Antidiabetika und NSAR. Antiinfektiva und NSAR haben auch jeweils zwei Arzneistoffe, die mehr als mit einem Protein verbunden sind. Quercetin ist mit fünf Verknüpfungen, der am meisten verbundene Arzneistoff. FN1 ist über seine 26 edges mit den jeweiligen Arzneistoffen verbunden.

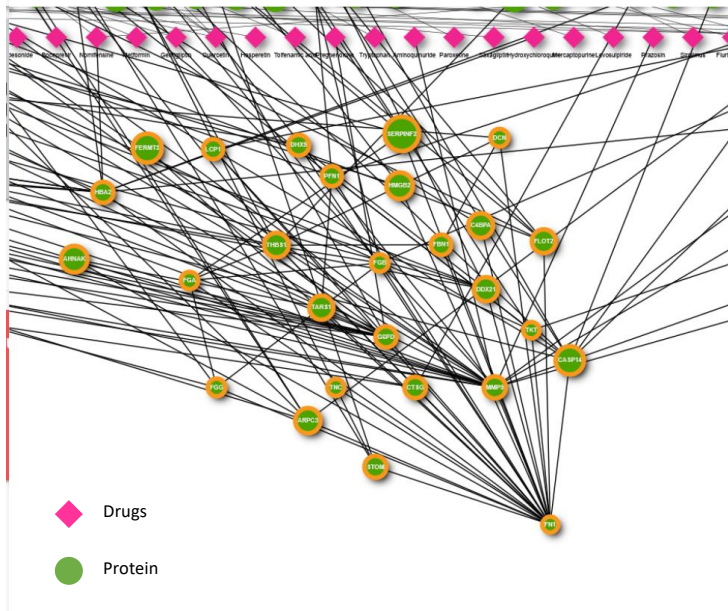


Abbildung 40 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 22.07.2025

MMP9 hat mit 19 die meisten Verbindungen zu Arzneistoffen.

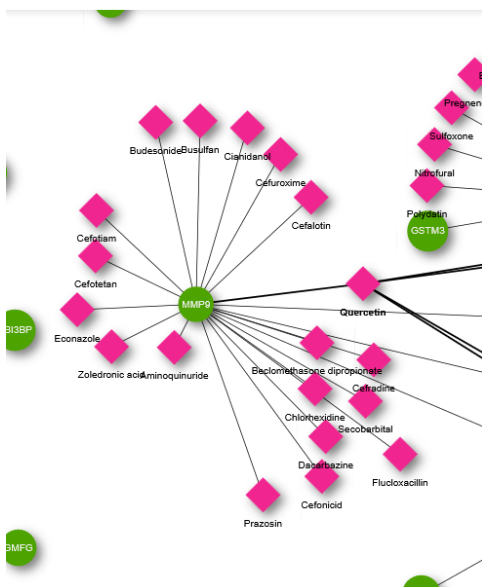


Abbildung 41 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 22.07.2025

Die Analyse der drei Datensätze *Human Skin Regulated*, *High Responder* und *Low Responder* zeigte sowohl gemeinsame als auch unterschiedliche Muster in der Genregulation. Alle Datensätze konnten erfolgreich bearbeitet und miteinander verglichen werden, wobei sich Unterschiede in der Anzahl der

erkannten Gene und der zugeordneten Maus-Orthologen zeigten. In der Vergleichsanalyse kamen 48 Gene in allen drei Datensätzen vor, was auf einen gemeinsamen Kern an regulierten Genen hinweist. Gleichzeitig traten viele Gene nur in einer oder zwei Gruppen auf, was auf unterschiedliche proteomische Veränderungen zwischen *High-* und *Low-Respondern* schließen lässt.

Die Netzwerkanalyse der drei Gruppen zeigte, dass sich sowohl in der Anzahl der Verknüpfungen als auch in den zentralen Proteinen deutliche Unterschiede ergeben. In allen Gruppen trat FN1 als stark vernetztes Protein auf, was seine zentrale Rolle in Prozessen wie Zelladhäsion, Wundheilung und Gewebsreparatur unterstreicht. In der *Human-Skin-Regulated*-Gruppe fiel zudem H4C16 durch eine hohe Zahl an Interaktionen auf, was auf seine Bedeutung in der Chromatinstruktur hinweist. Bei den *High-Respondern* zeigten neben FN1, THBS1, CASP14 und DPP4 besonders viele Verbindungen, während bei den *Low-Respondern* GRB2 als wichtigster Knotenpunkt in mehreren Signalwegen auffiel. Die anschließende Arzneimittelanalyse ergab in allen Gruppen eine deutliche Häufung von Wirkstoffen aus der Gruppe der Antiinfektiva, gefolgt von entzündungshemmenden Substanzen wie NSAR. Insgesamt deuten die Ergebnisse darauf hin, dass ähnliche zentrale Proteine und Wirkstoffgruppen beteiligt sind, sich deren Vernetzung und Bedeutung jedoch zwischen den Gruppen unterscheidet.

VII. Methodischer Teil: Mergeomics

Mergeomics ist ein leistungsfähiger, frei zugänglicher Webserver, der speziell für die systematische Integration von Einzel- und Multi-Omics-Daten konzipiert wurde. Ziel ist es, krankheitsassoziierte biologische Signalwege, regulatorische Netzwerke sowie zentrale molekulare Zielstrukturen zu identifizieren. In der vorliegenden Arbeit kommt die aktuelle Version 2.0 zum Einsatz. Im Vergleich zu den früheren Versionen wurde es um die neu entwickelte Arzneimittel-Neupositionierungsplattform *PharmOmics* erweitert. Dadurch können die von *Mergeomics* identifizierten pathogenen Prozesse gezielt mit potenziellen Wirkstoffen in Verbindung gebracht werden. Der Webserver ist ohne vorherige Registrierung nutzbar und somit frei zugänglich für die wissenschaftliche Gemeinschaft.

Ein komplexes Problem stellt sich bei der Auswertung umfangreicher Multi-Omics-Datensätze dar. Diese teilweise stark heterogenen Daten müssen so ausgewertet werden, dass sich ein klarer Zusammenhang zwischen molekularen Mechanismen und Krankheitsursachen bilden lässt.

Mergeomics bietet hierfür einen innovativen Lösungsansatz, indem es zusammenfassende Assoziationsstatistiken aus verschiedenen Omics-Ebenen – darunter genomweite (GWAS), epigenomweite (EWAS), transkriptomweite (TWAS), proteomweite (PWAS) und metabolomweite Studien (MWAS) – integriert. Diese werden anschließend mit funktionellen Genomdaten aus verschiedenen Quellen, Studien und Spezies kombiniert.

Durch die Analyse ist es möglich, regulatorische Netzwerke, sowie krankheitsrelevante Schlüsselmoleküle zu identifizieren, die als potenzielle therapeutische Zielstrukturen weiter erforscht werden können (Ding et al., 2021).

Die meisten nicht übertragbaren Erkrankungen entstehen durch ein komplexes Zusammenspiel genetischer, transkriptioneller, proteomischer und metabolischer Faktoren. In den vergangenen Jahren haben Fortschritte in den Omics-Technologien die Möglichkeiten der biomedizinischen Forschung erheblich erweitert. Die Integration und Interpretation von Assoziationsstudien – insbesondere aus dem Genom, Transkriptom oder Epigenom – ist mittlerweile ein etablierter Bestandteil moderner biomedizinischer Analyseverfahren. Besonders vielversprechend ist ein kombinierter Einsatz mehrerer Omics-Datensätze. Hierbei werden besonders tiefgreifende Erkenntnisse gewonnen, molekulare Muster identifiziert und schließlich die Suche nach relevanten Krankheitsmechanismen gezielter und effizienter gestaltet (Shu et al., 2016).

1. Benutzerfreundlichkeit/Usability

Auf dem Webserver steht eine Vielzahl kompatibler Beispiel-Datensätze zur Verfügung, die eine benutzerfreundliche Einführung in die Analysepipeline ermöglicht. Diese werden regelmäßig aktualisiert und decken eine Vielzahl von Krankheitsbildern ab. So etwa sind 20 GWAS-Datensätze verfügbar, die von metabolischen Erkrankungen bis hin zu psychiatrischen Störungen reichen.

Darüber hinaus ist eine Beispiel-Datei für *Methylation Disequilibrium* integriert, die für die Korrektur von epigenomweiten Assoziationsstudien (EWAS) verwendet werden kann.

Zur gewebespezifischen SNP-zu-Gen-Zuordnung wurden spezielle Mapping-Dateien inkludiert, die auf Varianten hinweisen, welche mit Veränderungen der Genexpression (expression quantitative trait loci, eQTL) oder differentieller Spleißung (splicing QTL, sQTL) assoziiert sind. Alle Beispielressourcen sind über den Webserver frei verfügbar und stehen inklusive detaillierter Anleitungen zur Formatierung der Eingabedaten zum Download bereit.

Mit der neuen Version des Tools wurde die Benutzerfreundlichkeit weiter verbessert: So besteht nun die Möglichkeit, mittels einer eindeutigen Tracking-ID innerhalb eines Zeitraums von bis zu 48 Stunden nach Beginn einer Sitzung auf Analyseergebnisse zurückzugreifen oder Folgeanalysen fortzusetzen. Weiters steht es dem Nutzer offen, sich die Ergebnisse nach Abschluss der Analyse per E-Mail zusenden zu lassen.

Die Plattform ist in Modulen aufgebaut und erlaubt somit einzelne Analyseabschnitte, wie die *PharmOmics-Pipeline*, auch isoliert durchzuführen. Dementsprechend können Daten aus vorangegangenen Schritten, wie der *Marker Set Enrichment Analysis* (MSEA) oder *Key Driver Analysis* (KDA) separat heruntergeladen und direkt in nachfolgende Module importiert werden. Eine integrierte Validierung prüft dabei die hochgeladenen Benutzerdaten und stellt dadurch sicher, dass die Voraussetzungen für weiterführende Analyseprozesse erfüllt sind (Ding et al., 2021).

2. Funktionale Merkmale

Mergeomics gliedert sich in vier zentrale Hauptfunktionen, die jeweils unterschiedliche Punkte der Omics-Datenanalyse bearbeiten. Die *Marker Dependency Filtering* (MDF)-Funktion dient dazu, bekannte Abhängigkeiten zwischen Omics-Markern – beispielsweise das *Linkage Disequilibrium* (LD) zwischen einzelnen Nukleotid-Polymorphismen (SNPs) – zu berücksichtigen und wissenschaftlich nicht relevante Informationen zu eliminieren. Darauf aufbauend ermöglicht die *Marker Set Enrichment Analysis* (MSEA) die Identifikation krankheitsassoziiierter biologischer Prozesse, indem sie Omics-Marker, wie SNPs, mit funktionellen Genomdaten integriert. Die Funktion *Meta-MSEA* dient der Bewertung der Konsistenz biologischer Signaturen über verschiedene Omics-Datensätze hinweg, was insbesondere bei der Analyse komplexer Erkrankungen mit heterogenen molekularen Ursachen von Relevanz ist. Schließlich erlaubt die *Key Driver Analysis* (KDA) die Identifikation zentraler Regulatoren innerhalb krankheitsrelevanter Netzwerke, basierend auf deren Netzwerk-Topologie.

Seit Version 2.0 wurde die Analysepipeline um das Modul *PharmOmics* erweitert. Dieses ermöglicht eine datengetriebene Arzneimittel-Neupositionierung, indem der zuvor identifizierte Multi-Omics-informierte Krankheitsweg oder das regulatorische Netzwerk mit bestehenden Arzneimittel-Signaturen abgeglichen wird, um potenziell therapeutisch wirksame Substanzen vorherzusagen.

Alle beschriebenen Hauptfunktionen können entweder unabhängig voneinander als Einzelmodule genutzt oder innerhalb eines integrierten mehrstufigen Analyseworkflows kombiniert werden. Die konkrete Auswahl des Analysepfads richtet sich dabei nach den jeweils verfügbaren Datentypen und -quellen, wie in der entsprechenden Darstellung verdeutlicht wird (Ding et al., 2021).

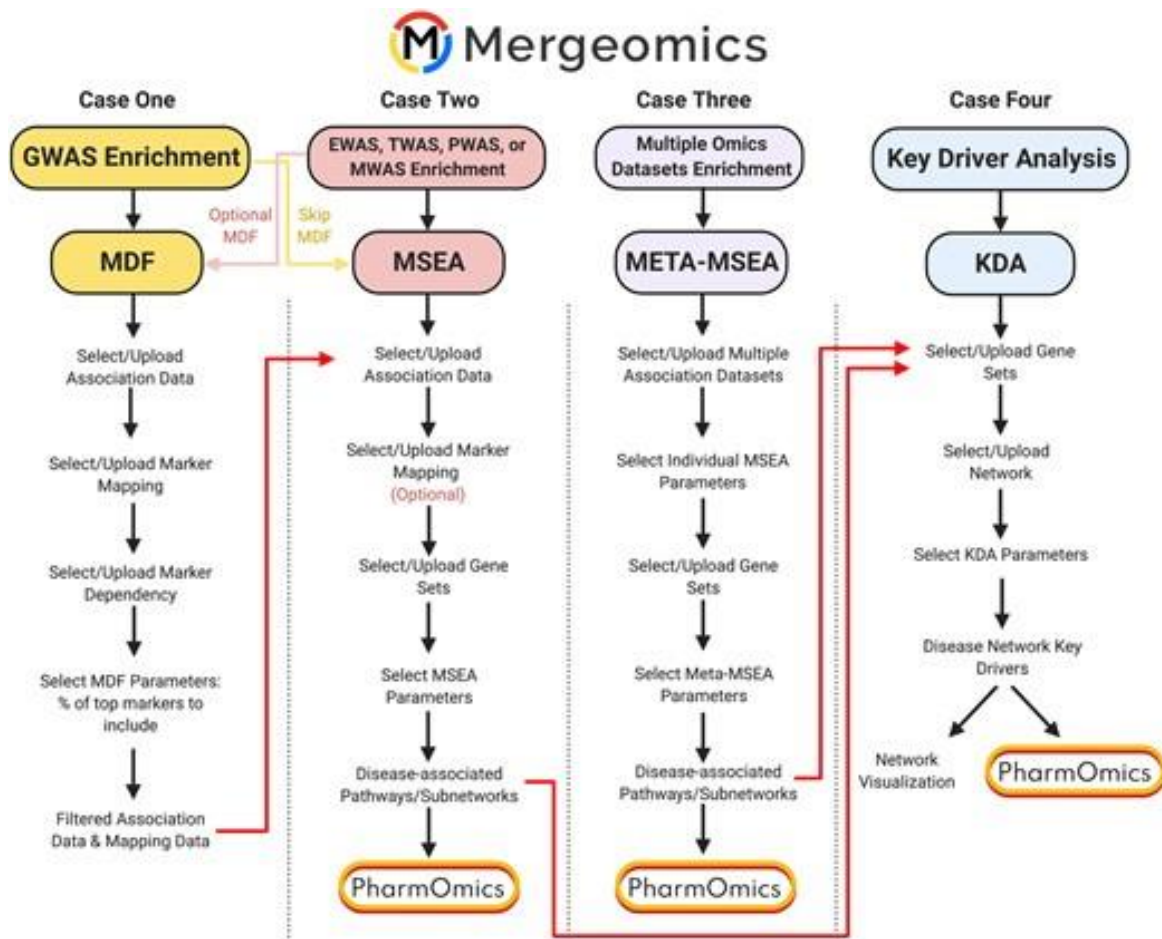


Abbildung 42 (Ding et al., 2021)

3. Datenquellen

Die wesentlichen Eingabedaten für *Mergeomics* stammen aus Assoziationsstudien verschiedener Omics-Domänen, darunter genomweite (GWAS), transkriptomweite (TWAS), epigenomweite (EWAS), proteomweite (PWAS) und metabolomweite Studien (MWAS). Ergänzend dazu werden funktionelle Genomdaten wie Expressionsquantitative *Trait Loci* (eQTLs), Regulatorannotationen sowie vordefinierte Signalwege oder Co-Expressionsmodule eingebunden, um genetische Marker funktionell zu kontextualisieren und mit biologischen Prozessen zu verknüpfen (Shu et al., 2016).

Für die Durchführung der *Key Driver Analysis* (KDA) greift *Mergeomics* auf vorab definierte biologische Netzwerke zurück, etwa Protein-Protein-Interaktionsnetzwerke oder gewebespezifische regulatorische Netzwerke. Diese dienen dazu, zentrale Regulorgene zu identifizieren, die innerhalb eines krankheitsassoziierten Netzwerkes eine steuernde Rolle einnehmen.

Seit der Version 2.0 steht zudem die *PharmOmics-Pipeline* zur Verfügung. Diese Komponente ermöglicht eine datengetriebene Arzneimittel-Neupositionierung, indem öffentlich verfügbare Transkriptomdaten von Wirkstoffbehandlungen – beispielsweise aus *DrugMatrix*, *GEO* oder *ArrayExpress* – mit den durch *Mergeomics* identifizierten krankheitsrelevanten Netzwerken abgeglichen werden (Mergeomics | A Web Server For Identifying Pathological Pathways, Networks, And Key Regulators Via Multidimensional Data Integration, o. D.).

DrugMatrix zählt zu den weltweit größten Referenzdatenbanken im Bereich der molekularen Toxikologie. Sie beinhaltet umfassende Datensätze aus standardisierten toxikologischen Studien an

Ratten und Rattenhepatozyten, die mit verschiedenen chemischen Substanzen in toxischen und nicht-toxischen Dosierungen behandelt wurden (DrugMatrix, o. D.).

GEO (Gene Expression Omnibus) ist eine öffentliche Datenbank des US-amerikanischen *National Centers for Biotechnology Information* (NCBI), die genomweite Expressionsdaten aus Hochdurchsatzexperimenten speichert. Sie dient als zentrale Ressource für Studien zur Genexpression, Genom-Methylierung, Chromatinstruktur sowie Genom-Protein-Interaktionen (Clough & Barrett, 2016).

ArrayExpress ist eine von *EMBL-EBI* betriebene Datenbank, die experimentelle Daten zu Genexpressionsprofilen aus Mikroarray- und Sequenzierungsstudien bereitstellt. Ziel ist die standardisierte Speicherung, Archivierung und Weitergabe von Transkriptomdaten für die wissenschaftliche Gemeinschaft (Athar et al., 2018).

4. Input/Output-Formate

Der *Mergeomics*-Webserver akzeptiert für den Schritt der *Marker Dependency Filtering* (MDF) standardisierte Zusammenfassungenstatistiken aus Multi-Omics-Erkrankungsassoziationsstudien, darunter *GWAS*, *EWAS*, *TWAS*, *PWAS* und *MWAS*. Dabei werden keine Rohdaten oder bloße Markerlisten verwendet, sondern vollständige Zusammenfassungenstatistiken, wodurch eine aufwendige Datenharmonisierung und die Festlegung fester Signifikanzschwellen vermieden werden können (Ding et al., 2021).

Für den *MDF-Schritt* sind zusätzlich eine Marker-Gene-Zuordnungsdatei sowie eine Datei zur Beschreibung der Markerabhängigkeit erforderlich, etwa zur Berücksichtigung von *Linkage Disequilibrium* (LD) (Arneson et al., 2016). *Mergeomics* bezieht neben den Daten verschiedener Omics-Schichten auch funktionelle genomische Informationen ein – etwa molekulare Signalwege und gewebespezifische regulatorische Netzwerke –, um krankheitsassoziierte Netzwerke zu rekonstruieren und therapeutisch relevante Zielstrukturen zu identifizieren.

Die Anwendung *PharmOmics* basiert auf Genexpressionsdaten und akzeptiert daher ausschließlich Gene oder Proteine als Eingabe. Verwendet werden hierbei jene krankheitsassoziierten Signalwege, die in den vorgelagerten *Mergeomics*-Analysesritten identifiziert wurden, sowie Referenz-Drug-Signaturen, die aus öffentlich zugänglichen Datenbanken stammen (Ding et al., 2021).

Das bevorzugte Eingabeformat für sämtliche Anwendungen von *Mergeomics* sind strukturierte tabellarische Dateien, etwa im CSV- oder TXT-Format. Diese enthalten Listen von *SNPs* oder Genen mit zugehörigen statistischen Kennwerten (z. B. p-Werten). Für eine bessere Individualisierbarkeit können vom Benutzer weitere Informationen, wie funktionale Gen-Sets oder Korrelationen zwischen Markerpaaren, individuell ergänzt werden. (*Mergeomics | A Web Server For Identifying Pathological Pathways, Networks, And Key Regulators Via Multidimensional Data Integration*, o. D.).

Die *Marker Set Enrichment Analysis* (MSEA) benötigt als Input zusammenfassende Assoziationsstatistiken, Abhängigkeitsinformationen zwischen genomischen Markern (z. B. LD-Matrizen), Marker-Gene-Zuordnungen sowie definierte funktionale Gen-Sets (Shu et al., 2016).

Für die Anwendung *weighted Key Driver Analysis* (wkDA) müssen krankheitsassoziierte Gene-Sets und molekulare Netzwerke, z. B. aus Protein-Protein-Interaktionen oder regulatorischen Netzwerken vorhanden sein (Arneson et al., 2016).

Als Output erzeugt *Mergeomics* verschiedene Ergebnisformate, unter anderem signifikant angereicherte Signalwege im GMT-Format oder als tabellarische Übersicht, Visualisierungen

regulatorischer Netzwerke im PDF- oder PNG-Format und auch priorisierte Krankheitsgene oder Masterregulatoren als TXT- oder CSV-Dateien (Shu et al., 2016).

5. Analysearten

Die Funktion *Marker Dependency Filtering* (MDF) bereitet die zu untersuchenden Daten für den MSEA-Schritt vor, indem sie bekannte statistische Abhängigkeiten zwischen genomischen Markern berücksichtigt und korrigiert. Diese Bearbeitungsweise ist optional, wird aber für eine bessere Aussagekraft der nachfolgenden Analyse empfohlen (Ding et al., 2021).

Die *Marker Set Enrichment Analysis* (MSEA) dient der Identifizierung von signifikanten biologischen Signalwegen, die mit krankheitsassoziierten Markern angereichert sind. Dadurch lassen sich die für die Krankheit relevanten biologischen Prozesse aufdecken (Shu et al., 2016).

Die *weighted Key Driver Analysis* (wkDA) identifiziert Schlüsselmoleküle innerhalb des analysierten krankheitsassoziierten Netzwerks. Das hierbei verwendete Verfahren stützt sich auf gewichtete Netzwerktopologien und prüft, welche Gene signifikant häufiger vorkommen als andere (Shu et al., 2016).

Durch *PharmOmics* können bereits erforschte Arzneimittel mit den entdeckten Signalwegen in Verbindung gebracht werden und somit neue Therapieoptionen evaluiert werden (Ding et al., 2021).

6. Methodik

Grundlegend für das analytische Vorgehen von *Mergeomics* bildet ein systembiologischer Ansatz, der sich an einem omnigenischen Krankheitsmodell orientiert. Dieses geht davon aus, dass ein Großteil des Genoms einer Spezies über molekulare Interaktionen grundlegend für die Entstehung komplexer Erkrankungen ist (Ding et al., 2021).

Der Fokus wird auf die Suche nach biologischen Prozessen gelegt, wobei regulatorische Elemente, molekulare Interaktionen und pathophysiologisch relevante Signalwege analysiert werden, welche in Verbindung mit der untersuchten Krankheit stehen könnten. Der zur Verfügung stehende netzwerkbasierte Analyseansatz verfolgt das Ziel, molekulare Zielstrukturen zu identifizieren, um insgesamt die biologischen Prozesse der Krankheit besser verstehen zu können. Hierbei wird auf bestehendes Vorwissen über molekulare Interaktionen zurückgegriffen, um dadurch krankheitsrelevante Gene, die für therapeutische Interventionen relevant sein könnten, aufzuzeigen. (Ding et al., 2021).

Mit der in Version 2.0 eingeführten *PharmOmics*-Komponente wird dem Anwender ein neues Werkzeug zur Verfügung gestellt, welches zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt: Die netzwerkbasierte Arzneimittel-Repositionierung bewertet die entdeckten Wirkstoffe anhand des Konnektivitätsgrads zwischen dem Medikament bezogenen Genen und Krankheitsgen-Signaturen innerhalb des biologischen Netzwerks. Die gegenüberlappende Methode hingegen basiert auf der quantitativen Überlappung zwischen Medikamenten-assoziierten Genen und krankheitsassoziierten Genen (Ding et al., 2021).

7. Ergebnisdarstellung

Die Darstellung der Ergebnisse in *Mergeomics* variiert je nach verwendetem Modul und Analyseart:

wKDA (Weighted Key Driver Analysis):

Für die Visualisierung der entdeckten Key-Driver-Netzwerke wird Cytoscape Web v0.8 verwendet, ein interaktives Tool zur Darstellung biologischer Netzwerke. Die bildhafte Darstellung repräsentieren durch die Farben der Knoten die Mitgliedschaft der Gene zu krankheitsassoziierten Pfaden. Rhombenförmige Knoten stehen für identifizierte *Key Driver* (KDs), wobei die Randfarbe den dominanten Pfad angibt, den das jeweilige *KD* reguliert. Knoten mit mehreren Farben zeigen, dass diese an verschiedenen krankheitsassoziierten Pfaden beteiligt sind, während graue Knoten pfadunabhängig sind, jedoch im Eingangsdaten-Netzwerk enthalten sind (Ding et al., 2021).

MDF (Marker Dependency Filtering):

Dieses Modul liefert krankheitsassoziierten Marker, deren Abhängigkeiten zuvor bereinigt wurden. Anschließend dienen sie als Input für nachfolgende *MSEA-Analysen* (Arneson et al., 2016). Auf der Ergebnisseite können die bereinigten Markerassoziationen, die Marker-Gene-Zuordnungen sowie die ursprünglichen Input-Dateien für *MDF* heruntergeladen werden (Mergeomics | A Web Server For Identifying Pathological Pathways, Networks, And Key Regulators Via Multidimensional Data Integration, o. D.).

MSEA (Marker Set Enrichment Analysis):

Als Ergebnis dieser Analyse erhält man eine priorisierte Liste von Gen-Sets, die beispielsweise metabolische Signalwege, Ko-Expressionsmodule oder funktionelle Gen-Signaturen umfassen. Diese stellen schließlich die krankheitsassoziierten Gen-Sets dar (Shu et al., 2016). Es steht eine tabellarische Zusammenfassung der am stärksten angereicherten Gen-Sets zur Verfügung, basierend auf einem vom Benutzer voreingestelltem Signifikanz-Cutoff. Die Tabelle beinhaltet Informationen zu Gen-Set-ID, nominalem p-Wert, FDR, Gen-Set-Beschreibung sowie den jeweils drei wichtigsten Genen und Markern pro Gen-Set, einschließlich ihrer Assoziations-p-Werte im $-\log_{10}$ -Format (Arneson et al., 2016).

PharmOmics:

Mittels *PharmOmics* wird eine Liste potenzieller Medikamente erstellt, gegliedert nach Enrichment Score, p-Wert und FDR. Durch den Visualisierungslink kann ein interaktives Drug-Pathway-Netzwerk erzeugt werden, das die Verbindung zwischen Medikamenten und den zuvor identifizierten krankheitsassoziierten Pathways anzeigt. Die Ergebnisse können als CSV-Dateien heruntergeladen werden, welche für jedes Kandidatenmedikament Angaben zu Namen, Zielstruktur, Herkunft der Signaturdaten, Richtung der Expressionsveränderung sowie statistische Signifikanzkennzahlen enthalten (Ding et al., 2021).

8. Transparenz

Mergeomics wurde als Open-Source-Tool konzipiert, wobei dem Benutzer sowohl der zugehörige Webserver als auch das begleitende *R-Paket* öffentlich zugänglich gemacht wird. Dies schafft eine hohe Nachvollziehbarkeit der Analyseschritte sowie die individuelle Anpassung der untersuchten Analysepipeline.

Die methodischen Details und Abläufe der einzelnen Analyseschritte – von *Marker Dependency Filtering* (MDF) über *Marker Set Enrichment Analysis* (MSEA) und *Key Driver Analysis* (KDA) bis hin zur

PharmOmics-Komponente – sind ausführlich in der Hauptpublikation zur Version 2.0 beschrieben. Zusätzlich werden dort praktische Anwendungsbeispiele beschrieben, was sowohl die Transparenz als auch die Reproduzierbarkeit der Analysen erhöht (Ding et al., 2021).

9. Anwendungsbereiche

Der *Mergeomics*-Webserver stellt Forschenden eine individuelle und benutzerfreundliche Plattform zur Verfügung, die es ermöglicht verschiedenste Omics-Daten zu integrieren und daraus ein Verständnis über krankheitsrelevante Prozesse zu erhalten (Arneson et al., 2016). Die Methode eignet sich vor allem für die Analyse komplexer Pathologien, bei denen genetische, epigenetische, transkriptomische und proteomische Mechanismen wirken. Derartige Untersuchungsansätze sind mittlerweile ein zentraler Bestandteil der modernen biomedizinischen Forschung (Ding et al., 2021).

Mit der Integration des *PharmOmics*-Moduls wird es zusätzlich ermöglicht potenzielle Therapeutika zu identifizieren, die sich auf die zuvor analysierten krankheitsassoziierten Netzwerke und Signalwege beziehen. Damit erweitert sich der Einsatz des Programms erheblich und macht das Tool zu einer wertvollen Ressource für die Entwicklung zielgerichteter Therapieansätze (Ding et al., 2021).

10. Integrationsmöglichkeiten

Die einzelnen Analysekomponenten sind modular aufgebaut und können daher unabhängig voneinander verwendet, angepasst oder miteinander kombiniert werden. Dies ermöglicht es dem Anwender sowohl die Analyse einzelner Omics-Ebenen als auch die Integration multipler Omics-Datentypen durchzuführen. Damit ist eine flexible Einbindung in bestehende bioinformatische Workflows möglich, und erleichtert die Verwendung von den erhaltenen Ergebnissen in andere Tools (Shu et al., 2016).

Als Eingabeformate akzeptiert das Tool standardisierte tabellarische Formate wie TXT und CSV, die mit externen Datenquellen wie *GEO* oder *ArrayExpress* kompatibel sind (Mergeomics | A Web Server For Identifying Pathological Pathways, Networks, And Key Regulators Via Multidimensional Data Integration, o. D.).

11. Support

Der *Mergeomics*-Webserver wird durch ein umfassendes, detailliertes Schritt-für-Schritt-Tutorial begleitet, das den gesamten Analyseprozess verständlich erklärt. Die Plattform stellt vorverarbeitete und häufig genutzte Referenzdatensätze zur Verfügung, um die Datenintegration für Anwender zu erleichtern (Arneson et al., 2016).

Bei technischen Fragen oder Problemen besteht außerdem die Möglichkeit, sich direkt per E-Mail an das Support-Team von *Mergeomics* zu wenden (Mergeomics | A Web Server For Identifying Pathological Pathways, Networks, And Key Regulators Via Multidimensional Data Integration, o. D.).

VIII. Praxis Mergeomics

Der Zugriff erfolgte über den vom Support-Team empfohlenen Chrome-Browser, da bei anderen Browsern mögliche Probleme auftreten können. Da pro Analyse nur ein *Proteomics*-Datensatz verwendet wurde, entfiel der Schritt *MDF*. Stattdessen wählte man den Pathway *Individual EWAS, TWAS, PWAS, or MWAS-Enrichment*, womit die Pipeline startet.

1. Human skin regulated

a. MSEA

Step1: Als Omics-Datatype wird Proteomics ausgewählt.

Step2: Die Assoziationsdatei wird hochgeladen. Für die nachfolgende Analyse muss zunächst extern in Excel eine zwei-spaltige Datei mit den zu analysierenden Daten erstellt werden. In der *MARKER*-Spalte finden sich Marker und die Gene der Rohliste, in der *VALUE*-Spalte die Assoziationsstärke (die $-\log_{10}$ transformierten p-Werte). Die so entstandene Liste wird nun in ein txt-Format (Tabtopp getrennt) übertragen und hochgeladen. Die Liste besteht aus Genen, daher muss zusätzlich keine Mapping-Datei hochgeladen werden.

Step3: Da es zu wenige Gene und Pathways gibt, um eine eigene Module-Gene-Datei zu erstellen, wird eine von *Mergeomics* zur Verfügung gestellte Marker-Set-Datei verwendet. Nach Durchlauf aller vorhandenen Marker-Sets, wird die weitere Analyse mit *KEGG*, *Reactome*, & *BioCarta Pathway* durchgeführt, da hier die meisten Einträge (427) aufscheinen. Es umfasst drei verschiedene Datenbanken.

KEGG enthält Informationen zur Modellierung von Zellprozessen, Stoffwechselwegen, Erkrankungen und Medikamenten. Die *KEGG-Pathways* bieten strukturierte Informationen zu metabolischen und signalübertragenden Prozessen (Kanehisa et al., 2016).

Reactome ist ebenfalls eine Datenbank biologischer Signalwege, die sich auf menschliche Prozesse konzentriert, unter anderem Genexpression, Immunreaktionen und Stoffwechsel (Gillespie et al., 2021).

BioCarta stellt auf seiner Plattform verschiedenste Signalwege via Diagramm dar (Subramanian et al., 2005). Durch die Kombination dieser Datenbanken erhält man eine sehr breite Variation von funktionellen Pathways, wobei *Mergeomics* prüft, ob die Gene der Liste signifikant in bestimmten biologischen Prozessen angereichert sind.

Die *MSEA-Einstellungen* werden wie vorgeschlagen angewandt (wenn 10.000 Permutationen, wie für eine formelle Analyse vorgesehen, angewendet werden, sinkt die Zahl der Einträge auf 88). Es wird somit mit 2.000 Permutationen und den angezeigten 427 Einträgen weitergearbeitet. Die Analyse wird nun durchgeführt und die *MSEA-Ergebnisse* abgerufen. In der Download-Tabelle findet man unter anderem welche Gene, welchem Modul zugeordnet sind, die SNPs, die diesen Genen zugeordnet sind, den P-Wert sowie den FDR-Wert.

b. MSEA to Pharmomics:

Der Durchlauf wird zuerst mit *overlap based drug repositioning* durchgeführt. Man schaut direkt, welche Gene sich aus einem *MSEA*-Ergebnis, also die Krankheitsgene mit Genen, die durch Medikamente beeinflusst werden, überschneiden (*Mergeomics | A Web Server For Identifying Pathological Pathways, Networks, And Key Regulators Via Multidimensional Data Integration*, o. D.).

Der empfohlene FDR von <0.05 führt zu keinem Ergebnis. Die Module bestehen also die empfohlene Signifikanz nicht, daher werden, nach Empfehlung des Support-Teams die Top 10 Pathways genommen. Es werden nun im Schritt *MSEA* die Ergebnis-Dateien nach aufsteigender FDR sortiert und die niedrigsten 10 genommen, auch wenn diese über 0.05 sind.

Module ID	P-Value	MSEA: FDR	Description	Module Top Gene
REACTOME_NEUTROPHIL_DEGRANULATION	3.06e-04	0.0778	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_NEUTROP	[LTF SERPINB1 S100A9 CTSG F
REACTOME_INNATE_IMMUNE_SYSTEM	3.65e-04	0.0878	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_INNATE_IN	[FGB FGG LTF SERPINB1 FGA]
REACTOME_PLATELET_ACTIVATION_SIGNALING_AND_AGGRE	1.63e-03	0.2378	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_PLATELET	[FGB FGG FGA FERMT3 GNAI2
KEGG_COMPLEMENT_AND_COAGULATION_CASCADES	4.71e-03	0.4743	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/KEGG_COMPLEMENT_	[FGB FGG FGA CFD C4BPA]
REACTOME_ANTIMICROBIAL_PEPTIDES	5.68e-03	0.5106	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_ANTIMICRO	[LTF S100A9 CTSG S100A8 LYZ
REACTOME_SIGNALING_BY_RHO_GTPASES_MIRO_GTPASES_A	8.54e-03	0.5723	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_SIGNALIN	[S100A9 S100A8 STOM ARPC1
REACTOME_HEMOSTASIS	9.27e-03	0.5798	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_HEMOSTA	[FGB FGG FGA FERMT3 GNAI2
REACTOME_AMYLOID_FIBER_FORMATION	1.55e-02	0.5940	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_AMYLOID	[LTF FGA LYZ]
REACTOME_COMMON_PATHWAY_OF_FIBRIN_CLOT_FORMAT	1.73e-02	0.5973	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_COMMON	[FGB FGG FGA]
REACTOME_NFE2L2_REGULATES_PENTOSE_PHOSPHATE_PAT	1.89e-02	0.5999	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/geneset/REACTOME_NFE2L2_R	[TKT PGD G6PD]

Abbildung 43 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 07.10.2025

In der obigen Abbildung ist zu sehen, dass der niedrigste FDR 0.0778 beträgt. Somit ist evident, dass es zu keinem Ergebnis mit der empfohlenen Signifikanz von <0.05 bei *PharmOmics* kommen kann.

Database	Method	Drug	Species	Tissue or Cell Line	Study	Dose	Treatment Duration	Jaccard Score	Odds Ratio	P value	Within Species Rank	SIDER link
DrugMatrix_Affy	limma	Lipopolysaccharide e. coli o55:b5	Rattus norvegicus	liver	In Vivo	limma combined	limma combined	0.122	1.912	6.6869E-39	1.00000	none
TG-GATES	limma	Nitrosodiethylaniline	Rattus norvegicus	liver	In Vivo Repeat	30 mg/kg	8d	0.117	1.816	3.3906E-32	0.99993	none
TG-GATES	limma	Methylene dianiline	Rattus norvegicus	liver	In Vivo Repeat	100 mg/kg	4d	0.117	1.870	4.4995E-33	0.99986	none
DrugMatrix_Affy	limma	N,N-dimethylformamide	Rattus norvegicus	liver	In Vivo	1400 mg/kg	3d	0.117	2.084	2.4209E-38	0.99979	none
TG-GATES	limma	Thioacetamide	Rattus norvegicus	liver	In Vivo Single	45 mg/kg	24hr	0.115	1.859	1.0970E-31	0.99972	none
DrugMatrix_Affy	limma	N-nitrosodimethylamine	Rattus norvegicus	liver	In Vivo	10 mg/kg	5d	0.115	1.975	1.4700E-34	0.99962	none
DrugMatrix_Affy	limma	N-nitrosodimethylamine	Rattus norvegicus	liver	In Vivo	limma combined	limma combined	0.115	1.975	1.4700E-34	0.99962	none
DrugMatrix_Affy	limma	4,4'-methylenedianiline	Rattus norvegicus	liver	In Vivo	limma combined	limma combined	0.115	1.780	2.2050E-29	0.99951	none
TG-GATES	limma	Nitrosodiethylaniline	Rattus norvegicus	liver	In Vivo Repeat	30 mg/kg	15d	0.114	1.655	2.5231E-25	0.99944	none
TG-GATES	limma	Monocrotaline	Rattus norvegicus	liver	In Vivo Repeat	30 mg/kg	8d	0.114	1.811	1.1654E-29	0.99937	none
								0.000	0.000	0	0.00000	SIDER

Abbildung 44 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 07.10.2025

Das Programm generiert eine Tabelle mit mehreren Spalten, die in Excel aufbereitet und gefiltert werden, sodass bei Spezies nur mehr *homo sapiens* aufscheinen. Die Liste reduziert sich somit von 45.992 Einträgen auf 31.033. Da Excel so kleine P-Werte in E-Notation nur fehlerhaft darstellen kann, werden diese Werte als Null angenommen. Von den 31033 Einträgen, sind 28069 somit null und haben demnach eine sehr hohe Signifikanz. Es gibt auch einige Arzneimittel, welche einen P-Wert von 1 aufweisen, wie zum Beispiel Tolbutamid. *Odds Ratio* und der *Jaccard Score* sind hierbei null.

Der *Jaccard Score* misst die Überlappung zwischen dem Krankheitsgen und dem damit assoziierten, von Medikamenten regulierten, Gen. Wobei ein Wert näher an 1 eine höhere Ähnlichkeit, ein Wert näher an 0 eine geringere Ähnlichkeit bedeutet (Fletcher & Islam, 2018).

Tolbutamid zeigt in der *PharmOmics* -Analyse von *Mergeomics* keine Hinweise auf eine therapeutische Relevanz für die untersuchte Erkrankung. Der Jaccard-Score von 0 bedeutet, dass keine Überlappung zwischen den krankheitsassoziierten Genen bzw. Modulen und den von Tolbutamid beeinflussten Genen besteht. Entsprechend ergibt sich eine Odds Ratio von 0, was darauf hinweist, dass keinerlei statistische Anreicherung vorliegt, beziehungsweise es keinen Zusammenhang zwischen den beiden Variablen gibt (Szumilas, 2010). Der p-Wert von 1 zeigt, dass dieses Ergebnis vollständig dem Zufall entspricht und somit keinerlei Signifikanz aufweist. Insgesamt deutet Tolbutamid in dieser Analyse auf keinen biologischen Zusammenhang mit dem Krankheits-modul hin und stellt daher keinen vielversprechenden Kandidaten für ein *Drug Repositioning* in diesem Kontext dar.

Für die tabellarische Zusammenfassung der Medikamente werden nur Arzneimittel verwendet, die einen P-Wert von kleiner 0.05 aufweisen, dies sind schließlich 28877 Zeilen. Doppelte Arzneistoffe werden gelöscht (Arzneistoff können in verschiedenen Gensets vorkommen und deshalb mehrfach aufscheinen. Dies ist in der Spalte *Overlap* ersichtlich). Die Zuordnung eines Arzneistoffes zu einem Genset bedeutet aber nicht, dass dieser direkt eine Verbindung zu jedem der Gene in dem Set hat, sondern lediglich, dass der Arzneistoff in diesem bestimmten Set von Genen statistisch überrepräsentiert ist.

Somit kann, nicht wie bei der Analyse von *DGIdb*, der Schluss gezogen werden, welche Arzneistoffe die meisten Verbindungen zu Genen haben. Jedoch kann geklärt werden, welche Arzneimittel die meisten Verknüpfungen zu den verschiedenen Gensets haben. Das kann über eine Überprüfung mit Excel herausgefunden werden.

Vier unterschiedliche Spalten Werten Gene aus:

Die Spalte *overlap* listet alle Gene auf, die mit dem Arzneistoff in gerichteter und ungerichteter Wirkung interagieren und mit dem Krankheitsmodul überlappen.

Die Spalte *all signatures up* zeigt Gene, die hochreguliert werden.

Die Spalte *all signatures down* weist jene Gene aus, die in den Medikamentensignaturen herunter reguliert werden.

Die Spalte *all signatures combined* summiert alle hoch- und runterregulierten Gene (Chen et al., 2022).

Für die weitere Analyse wird die *overlap*-Spalte verwendet, da auch Gene mit einer ungerichteten Wirkung eingebunden werden sollen. Diese sind nicht wirkungslos, sondern weisen nur eine zu wenig starke Richtung auf. In der Spalte *nOverlap* wird die Anzahl der Gene pro Genset angezeigt, diese reichen von 41 Gene/Set bei Ivermectin bis hin zu 903 Gene/Set bei N-methyl-n-nitrosourea.

Mit Hilfe von Funktionen in Excel kann eine Spalte erstellt werden, die anzeigt, welche Gensets öfter als 1-mal vorkommen. Nach Prüfung konnte festgestellt werden, dass es bei einigen Arzneistoffen zu gleichen Gensets kommt. Dies liegt jedoch an anderen Bezeichnungen für denselben Wirkstoff,

beziehungsweise den Wirkstoffnamen und den Wirkmechanismus, wie z.B. Ivermectin und Antiparasitic, oder Etanercept und TNF receptor antagonist.

Somit ist die Frage, welche Gensets am häufigsten vorkommen nicht mehr relevant, da sich dies nur auf die verschiedenen Bezeichnungen desselben Medikamentes begründet.

Welches Medikament am häufigsten vorkommen lässt sich mit Excel analysieren. Vorinostat, ein Histon-Deacetylase-Inhibitor – eingesetzt bei der Behandlung von Lymphomen – mit 779 an öftesten vorkommt, gefolgt von Trichostatin-a (735), - einem Antimykotikum – und Geldanamycin, einem Antibiotikum, mit 647 Treffern.

Für den Vergleich mit *DGIdb* und *ProHarmed* eignen sich insbesondere die *overlap*-basierten Medikamentenvorschläge, da sie – im Gegensatz zu den netzwerk-basierten – auf direkten *Drug-Target-Interaktionen* beruhen und somit methodisch vergleichbar sind.

Beim Durchlauf mit *Network based drug repositioning* wird bei *Network multi-tissue sample* ausgewählt und als Spezies *human*. Es handelt sich weitergehend um denselben Vorgang wie bei *overlap based*. Die Durchführung des *Network-based Drug Repositioning* scheitert im Programm dann häufig, wenn zuvor der *overlap based* Durchgang gewählt wurde. Es empfiehlt sich daher, sämtliche Schritte – einschließlich des *MSEA-Durchgangs* – erneut auszuführen, bevor man den Netzwerk-basierten Repositionierungsprozess startet.

Der Fokus liegt darauf, wie die Medikamentengene und Eingabegenen über Netzwerkverbindungen verknüpft sind – somit werden nicht nur direkte Überlappungen, sondern auch erste Nachbarn im Netzwerk auffindig gemacht (Mergeomics | A Web Server For Identifying Pathological Pathways, Networks, And Key Regulators Via Multidimensional Data Integration, o. D.). Die Analyse dauert entsprechend länger.

Überprüft wird hier der Z-score. Ein negativer Wert bedeutet das Medikament wirkt entgegengesetzt zu der krankheitsassoziierten Genexpression, was gut für therapeutische Maßnahmen ist. Ein positiver Wert verstärkt das Krankheitssignal beziehungsweise wirkt in dieselbe Richtung (Cheng et al., 2019).

Im *Visualisation Link* wird angezeigt, wie die Medikamentenzielgene im Netzwerk mit den Krankheitsgenen verbunden sind siehe Abbildung 44. Rot sind die Krankheitsgene, blau die Gene, die dieses Medikament regulieren dargestellt. Die Linien zeigen funktionelle Beziehungen. CD14 ist blau und rot gleichzeitig, das bedeutet es ist ein *Overlap*-Gen, es ist also ein krankheitsrelevantes Gen und wird direkt vom Medikament Proteasom Inhibitor beeinflusst. Diese Gene sind therapeutisch am bedeutsamsten, da solche Medikamente dadurch direkt in ein zentrales Element des untersuchten Krankheitsnetzwerkes eingreifen.

In der heruntergeladenen und in Excel aufbereiteten Tabelle finden sich solche Gene auch in der Spalte *Input_genes_directly_connected_to_drug_gene*. Der Proteasome Inhibitor hat den niedrigsten z-score. An diesem Beispiel ist es empfehlenswert sich die *Overlap*-Gene etwas genauer anzusehen. Unter *Metascape* kann die Liste der Gene hochgeladen werden. Als Spezies wird *homo sapiens* ausgewählt. Die ausgearbeitete Liste kann nun heruntergeladen werden. Es zeigt sich, dass Gene vorrangig in inflammatorischen Prozessen vorkommen. Das bedeutet, dass überwiegend entzündungsrelevante Gene existieren und direkt vom Proteasom-Inhibitor beeinflusst werden. Das Medikament greift gezielt in zentrale, krankheitsrelevante Entzündungsmechanismen ein und besitzt daher besonders therapeutisches Potenzial.

Drug	Species	Tissue	Z score	Z score rank	P value	Visualization Link	Network Cytoscape files	SIDER link
Protease Inhibitor	Homo sapiens	hematopoietic system	-5.959	1.000	1.2681E-09	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Bortezomib	Homo sapiens	hematopoietic system	-5.745	0.999	4.6066E-09	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	SIDER
Antidepressant	Homo sapiens	hematopoietic system	-5.637	0.998	8.6545E-09	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Tranylcypromine	Homo sapiens	hematopoietic system	-5.535	0.998	1.5578E-08	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	SIDER
Monoamine oxidase Inhibitor	Homo sapiens	hematopoietic system	-5.409	0.997	3.1662E-08	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Ivermectin	Homo sapiens	hematopoietic system	-3.858	0.996	5.7145E-05	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	SIDER
Glucose	Homo sapiens	hematopoietic system	-3.766	0.995	8.3055E-05	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	SIDER
Anti-inflammatory	Homo sapiens	primary cell	-3.751	0.994	8.8186E-05	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Estrogen receptor agonist	Homo sapiens	hematopoietic system	-3.744	0.994	9.0720E-05	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Antiparasitic	Homo sapiens	hematopoietic system	-3.740	0.993	9.2021E-05	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none

SHOW 10 ENTRIES

Showing 1 to 10 of 1,247 entries

Abbildung 45 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 10.10.2025

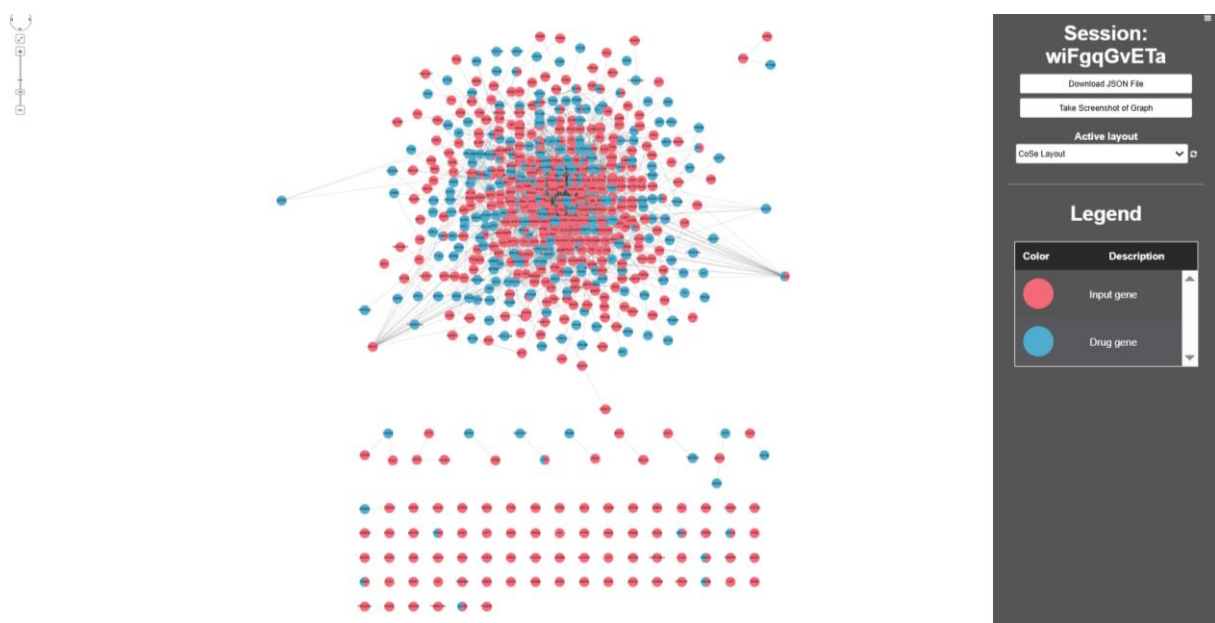


Abbildung 46 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 10.10.2025

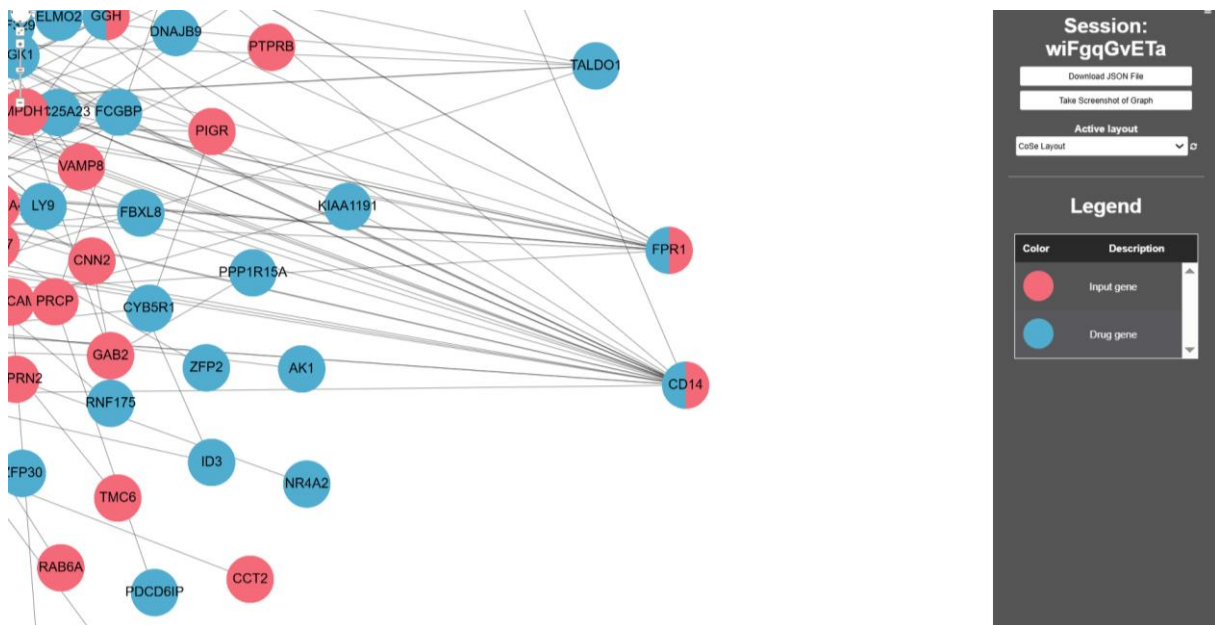


Abbildung 47 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 10.10.2025

Bar Graph Summary

Figure 1. Bar graph of enriched terms across input gene lists, colored by p-values.

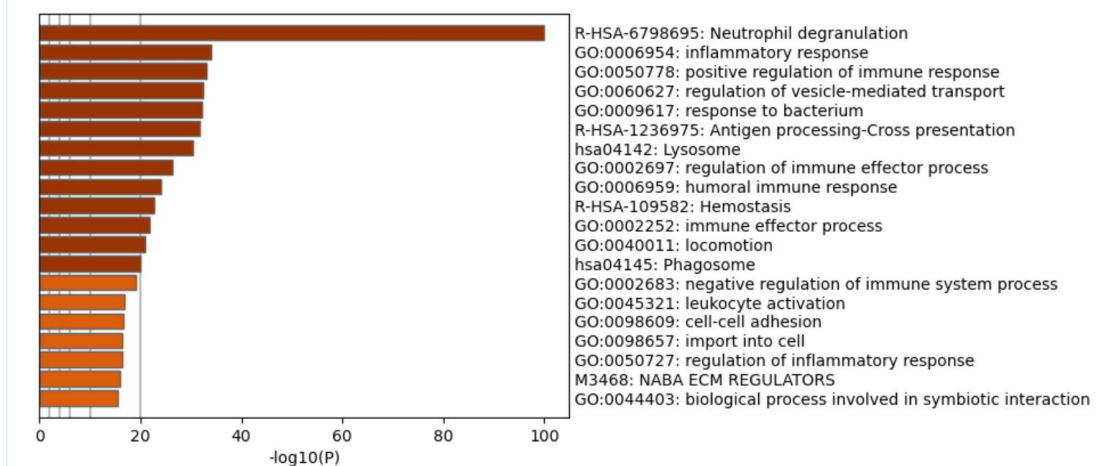


Abbildung 48 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 11.10.2025

Glucocorticoide	Antiphlogistika	Immunmodulatoren	Antiinfektiva	Zytostatika*
Alclometasone	Acetaminophen	Actarit	Acyclovir	Afatinib
Amcinonide	Basalazid	Anakinra	Albendazole	Aminoglutethimide
Beclometasone	Benzydamine	Auranofin	Amodiaquine	Amsacrine
Betamethasone	Celecoxib	Bevacizumab	Amoxicillin	Anastrozole
Budesonid	Dexketoprofen	Cyclosporin-A	Amphotericin B	Axitinib
Clobetasol	Dexketoprofen	Etanercept	Ampicillin	Azacitidine
Clocortolon	Diclofenac	Everolimus	Artemether	Azathioprine
Cortison	Diflunisal	Fingolimod	Artesunate	Belinostat
Depomedrol	Etodolac	Fostamatinib	Azithromycin	Bexarotene
Desoximetason	Flubiprofen	Leflunomid	Benzylpenicillin	Bicalutamide
Dexamethason	Flufenaminsäure	Lenalidomid	Bifonazole	Bortezomib
Diflorason	Ibuprofen	Mycoplenolat-Mofetil	Butoconazol	Bosutinib
Fludrocortison	Indometacin	Ruxolitinib	Canciclovir	Busulfan
Flumethason	Isoxicam	Sirolimus	Cefaclor	Capecitabin
Flunisolid	Ketoprofen	Sulfasalazin	Cefalexin	Chlorambucil
Fluocinoid	Ketoroloac	Tacrolimus	Cefdinir	Cisplatin
Fluocinolon	Meclofenaminsäure	Thalidomid	Cefixim	Cladribin
Fluorometholon	Meloxicam	Tocilizumab	Cefotaxim	Clofarabin
Fluticason	Nabumeton	Tofacitinib	Cefoxitin	Crizotinib
Halcinonid	Naproxen		Cefpodoxim	Cyclophosphamid
Halometason	Oxaprozin		Chloramphenicol	Cyproteron
Hydrocortison	Parecoxib		Chloroquin	Cytarabin
Loteprednol	Pemetrexed		Chlorphensin	Dabrafenib
Methylprednisolon	Piroxicam		Clarithromycin	Dactinomycin
Mometason	Sulindac		Clioquinol	Dasatinib
Prednicarbat	Talniflummat		Clofazimin	Daunorubicin
Prednicarbat	Tenoxicam		Clotrimazol	Decitabin
Prednisolon	Tiaprofensäure		Cycloserin	Docetaxel
Prednisolon	Tolmetin		Dapson	Doxorubicin
Prednison			Demeclocyclin	Enzalutamid
Prednison			Dicloxacillin	Erlotinib
Rimexolon			Didanosin	Etoposid
Triamcinolon			Diethylcarbamazin	Exemestan
			Diloxanid	Floxuridin

			Doxycyclin	Fludarabin
			Econazol	Flutamid
			Efavirenz	Fluvestrant
			Elvitegravir	Gefitinib
			Entecavir	Gemcitabin
			Erythromycin	Ibratunib
			Ethambutol	Idarubicin
			Ethionamid	Idelalisib
			Famciclovir	Imatinib
			Flucloxacillin	Imiquimod
			Fluconazol	Irinotecan
			Flucytosin	Ixazomib
			Gatifloxacin	Lapatinib
			Griseofulvin	Letrozol
			Indinavir	Lomustin
			Isoniazid	Mercaptopurin
			Itraconazol	Methotrexat
			Ivermectin	Midostaurin
			Lamivudin	Mitomycin-C
			Levofloxacin	Mitoxantron
			Linezolid	Neratinib
			Lopinavir	Nilotinib
			Mafenid	Nitedanib
			Maraviroc	Olaparib
			Mebendazol	Paclitaxel
			Mefloquin	Palbociclib
			Metronidazol	Panobinostat
			Moxifloxacin	Ponatinib
			Mupirocin	Procarbazin
			Nafcillin	Quizartinib
			Naftifin	Raloxifen
			Nelfinavir	Raltitrexed
			Nevirapin	Rituximab
			Niclosamid	Rucaparib
			Nitrofurantoin	Selumetinib
			Ofloxacin	Sorafenib
			Oxiconazol	Sunitinib
			Penicillin	Tamoxifen
			Piperacillin	Tegafur
			Praziquantel	Teniposid
			Primaquin	Thiotepa
			Proguanil	Tivozanib
			Pyrazinamid	Topotecan
			Pyrazinamid	Toremifen

			Pyrimethamin	Trametinib
			Pyruvium-pamat	Vemurafenib
			Quinin	Vinblastin
			Raltegravir	Vincristin
			Ribavirin	Vindesin
			Rifabutin	Vinorelbin
			Rifampicin	Vorinostat
			Rifapentin	
			Rimantadin	
			Ritonavir	
			Saquinavir	
			Secnidazol	
			Sertaconazol	
			Spectinomycin	
			Sulconazol	
			Sulfacetamid	
			Sulfafurazol	
			Teicoplanin	
			Temozolamid	
			Temsirolimus	
			Tenofovir	
			Terbinafin	
			Terconazol	
			Tiabendazol	
			Tinidazol	
			Tosufloxacin	
			Vidarabin	
			Voriconazol	
			Zalcitabine	
			Zidovudine	

Psychotropika	Herz-Kreislauftherapeutika	Antidiabetika	➔
Adapin	Acebutolol	Acarbose	
Alaproclate	Ajmaline	Glibenclamid	
Alprazolam	Aliskiren	Glimepirid	
Amisulpride	Amiodarone	Glipizid	
Amitriptyline	Amlodipine	Gliquidon	
Amoxapine	Benazepril	Metformin	
Aripiprazole	Benidipine	Miglitol	
Atomoxetine	Bepidil	Nateglinid	
Benperidol	Betaxolol	Pioglitazon	
Bupropion	Bisoprolol	Repaglinid	
Buspiron	Bosentan	Rosiglitazon	
Carbamazepin	Diazoxid	Sitagliptin	

Chlordiazepoxid	Fenoldopam	Tolazamid	
Chlorpromazin	Hydralazin	Tolbutamid	
Chlorprothixen	Hydroquinidin		
Citalopram	Iloprost		
Clomethiazol	Irbesartan		
Clomipramin	Isradipin		
Clozapin	Labetalol		
Desipramin	Lacidipin		
Diazepam	Losartan		
Doxepin	Metoprolol		
Droperidol	Mexiletin		
Duloxetin	Midodrin		
Escitalopram	Minoxidil		
Ethotoin	Nadolol		
Felbamat	Nicardipin		
Fluoxetin	Nicorandil		
Flupentixol	Nifedipin		
Fluphenazin	Nimodipin		
Fluspirilen	Nisoldipin		
Fluvoxamin	Nitrendipin		
Haloperidol	Norepinephrin		
Iloperidon	Olmesartan		
Imipramin	Oxprenolol		
Lamotrigin	Perindopril		
Levetiracetam	Perphenazin		
Levomepromazin	Ramipril		
Lofepramin	Verapamil		
Lorazepam			
Loxapin			
Maprotilin			
Midazolam			
Milnacipran			
Mirtazapin			
Moclobemid			
Nitrazepam			
Nortriptylin			
Oxcarbazepin			
Paroxetin			
Pentobarbital			
Phenelzin			
Phenobarbital			
Phensuximid			
Phenytoin			

Pimozid			
Primidon			
Prochlorperazin			
Prochlorperazin			
Procyclidin			
Procyclidin			
Promazin			
Protriptylin			
Quetiapin			
Risperidon			
Selegilin			
Sertralin			
Stiripentol			
Sulpirid			
Thiopropazin			
Thioridazin			
Thiothixen			
Topiramat			
Tranlycypromin			
Trazodon			
Triazolam			
Trifluoperzin			
Triflupromazin			
Trimipramin			
Valproic			
Venlafaxin			
Ziprasidone			
Zolpidem			
Zonisamide			
Zuclopenthixol			

Antihistaminika	Antiasthmatica	Anästheika	ED-Therapeutika	OAB-Therapeutika
Carbinoxamin	Ambroxol	Articaine	Tadalafil	Bethanechol
Cetirizin	Azelastine	Etomidat	Vardenafil	Flavoxat
Chlorphenamin	Brompheniramin	Hexylcain		Oxybutynin
Cimetidin	Cromoglycinsäure	Lidocain		Solifenacin
Cinnarizin	Formoterol	Mepivacain		
Clemestin	Glycopyrrolat	Meprylcain		
Desloratadin	Ipratropium	Oxybuprocain		
Dexbrompheniramin	Montelukast	Prilocain		
Dexbrompheniramin	Procaterol	Propofol		
Diphenhydramin	Salbutamol	ProxymetacainPropoxycain		
Doxylamin	Salmeterol	Quinisocain		
Fexofenadin	Terbutalin	Ropivacain		
Hydroxyzin	Theophyllin	Vecuronium		
Ketotifen	Tranilast			
Levocabastin	Zafirlukast			
Levocetirizin	Zileuton			
Loratadin				
Meclozin				
Mepyramin				
Olopatadin				
Pheniramin				
Promethazin				
Tripolidin				

Antipsoriatika	pAVK-Therapeutika	Muskelrelaxanzien	➔
Acitretin	Cilostazol	Atracurium	
Metoxsalen	Pentoxifyllin	Dantrolen	
Trioxsalen		Orphenadrin	
		Tizanidin	

Prostatatherapeutika	Hormone	IBS-Therapeutika	Antidot	Hyperthyreostatika
Alfuzosin	17-beta-estradiol	Alosetron	Flumazenil	Methinazol
Finasterid	Chlormadinon	Dicycloverin	Methylenblau	Propylthiouracil
	Danazol	Mebeverin		
	Dienestrol	Tegaserod		
	Dinoproston			
	Dydrogesteron			
	Estradiol			
	Estriol			
	Estron			
	Estropipat			
	Ethinylestradiol			
	Levonogestrel			
	Medroxyprogesteron			
	Mestranol			
	Mifepriston			
	Nomegestrol			
	Norethindron			
	Norethisteron			
	Norgestimat			
	Norgestrel			
	Progesteron			
	Testosteron			
	Tibolon			

Protonenpumpenhemmer	Vitamine	Antithrombotika	➔
Lansoprazol	Calcipotriol	Anagrelide	
Omeprazol	Calcitriol	Clopidogrel	
Pantoprazol	Calcifediol	Dipyridamol	
Rabeprazol	Retinol	Rivaroxaban	
	Retinyl	Sildenafil	
	Riboflavin	Terazosin	
	Vitamin B3	Ticlopidin	
	Vitamin K	Warfarin	
	Vitamin K1		

Analgetikum	Lipidsenker	Diuretika	Akne
Nalbuphin	Atorvastatin	Amiloride	Isotretionin
Naloxon	Bezafibrate	Bendroflumethiazide	Resorcinol
Naltrexon	Ezetimib	Benzthiazide	Tretionin
Tramadol	Fenofibrat	Bumetanid	
	Fluvastatin	Chlortalidon	
	Gemfibrozil	Cyclopenthiazid	
	Icosapent	Etacrynicssäure	
	Lovastatin	Furosemid	
	Pitavastatin	Hydroflumethiazid	
	Pravastatin	Indapamid	
	Rosuvastatin	Metolazon	
	Simvastatin	Quinethazon	
		Spironolacton	
		Torasemid	
		Triamteren	

Uterotonika	Antidiarrhoeika	➔
Carbetocin	Diphenoxylat	
Ergometrin	Loperamid	
	Racecadotril	
	Thiorphan	

Uricolytika	Antidemetiva	Antiemetika	Antiparkinsona
Allopurinol	Acetylcholine	Azasetron	Benzatropine
Benzbromarone	Donepezil	Diphenidol	Cabergolin
Colchizin	Gulantamin	Dolasetron	Carbidopa
Probenecid	Memantin	Metoclopramid	Pramipexol
Sulfinpyrazon	Piripetil	Ondasetron	
	Vincamin	Palonsetron	
		Scopolamin	
		Thiethylperazin	
		Topietron	
		Trimethobenzamid	

Ophthalmika	Migränetherapeutika	Sonstiges
Brimonidin	Pizotifen	2,4 Dinitrophenol
Brinzolamid	Rizatriptan	Acetohydroxamic-acid
Cyclopentolat	Sumatriptan	Adipiodon
Diclofenamid	Zolmitriptan	Alfuzosin
Dipivefrin		Alitretinoin
Latanoprost		Ambroxol
Methazolamid		Betahistine
Pilocarpin		Bromocriptin
Tetryzolin		Chenodeoxycholsäure
Tropicamid		Cilastatin
Verteprofin		Cinacalcet
		Coffein
		Crotamiton
		Deoxycholsäure
		Dextromethorphan
		Disulfiram
		Doxapram
		Doxercalciferol
		Edrophonium
		Famotidin
		Guaifenesin
		Hypmecromon
		Iobenguan

		Liothyronin
		Megestrol
		Mesna
		Mestinon
		Methyergometrin
		Modafinil
		Nizatidin
		Nonoxynol-9
		Orlistat
		Oxybutynin
		Oxybutynin
		Oxymetazolin
		Pirfenidon
		Razoxan
		Riluzol
		Taurocholsäure
		Vareniclin

Abbildung 49 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HSR (DGLdb)

Da es hier keinen Filter gibt, der anzeigt, welche Medikamente zugelassen sind, wird dies extra mittels Eingabe in PubChem und DrugBank untersucht. Es werden somit nur zugelassene Arzneimittel in der Tabelle angezeigt.

2,4-dinitrophenol, Acetohydroxamic-acid- Ureaseinhibitor, Adipiodon- Kontrastmittel, Alitretinoin- Ekzeme, Ambroxol- Mukolytikum, Dextromethorphan- Antitussivum, Betahistine- Vestibuläres Therapeutikum, Oxymetazolin- Rhinitis, Orlistat- Adipositas, Methyergometrin- Blutungsprophylaxe, Modafinil- Narkolepsie, Nizatidin- Sodbrennen, Liothyronin- Hypothyreose, Razoxan- Zytoprotektivum, Bromocriptin- Hyperprolaktinämie, Coffein- Stimulanz, Chenodeoxycholsäure- Gallensäuremangel, Cilastatin- Abbauschutz von Imipenemen, Cinacalcet- Hyperkalzämie, Crothamiton- Skabies, Deoxycholsäure- subkutane Fettauflösung, Guaifenesin- Expektorans, Famotidin- Reflux, Disulfiram- Alkoholabusus, Doxapram- Atemstimulanz, Edrophonium- Diagnostik, Doxercalciferol- Sekundärer Hyperparathyreodismus, Vareniclin- Nikotinabusus, Nonoxynol-9- Spermizid, Pirfenidon- idiopathische pulmonale Fibrose, Megestrol- Appetitsteigerung, Mesna- Uroprotektivum, Hypmecomon- Spasmolytikum, Iobenguan- Radiodiagnostik, Riluzol- ALS, Taurocholsäure- Chologoga, Mestinon- Myasthenia gravis, Oxybutynin- Anticholinergikum

*TyrosinkinaseInhibitor, Hemmer-Steroidsynthese, Antiöstrogen, Antiandrogen, CDK4/6-Inhibitor, Aromatasehemmer, BRAF-Kinase-Hemmer, SERM, AntiCD20-Antikörper

Die meisten Arzneimittel befinden sich in der Gruppe der Antiinfektiva, gefolgt von der Gruppe der Zytostatika und Psychotropika.

2. High responder

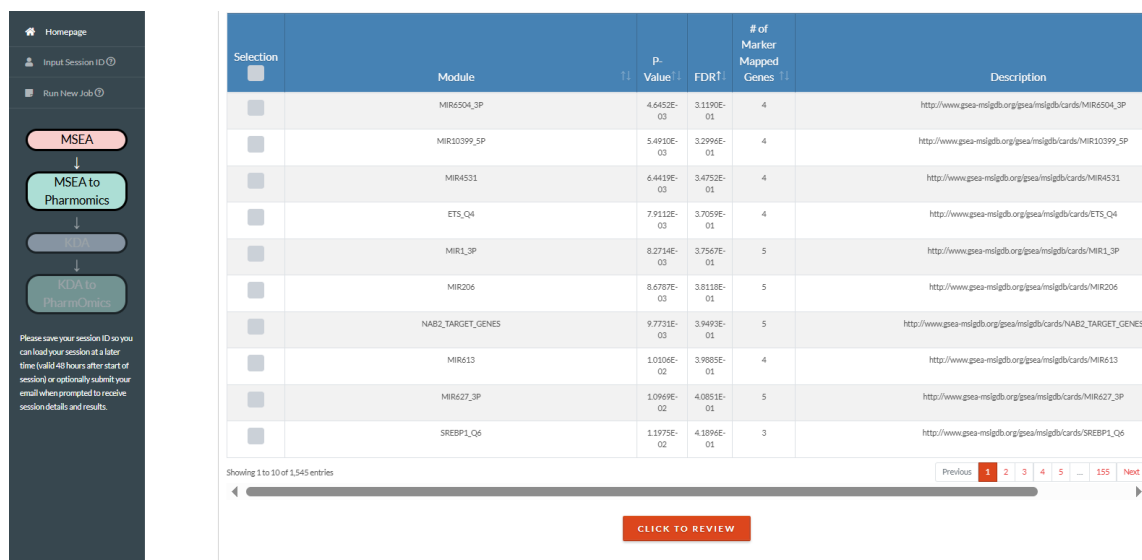
a. MSEA

Mit der Genliste *High reponder* werden die Steps 1 und 2 wie bereits oben beschrieben durchgeführt.

Step 3: Die meisten Treffer (1529) erhält man mit der Marker-Set-Datei *MSigDB Regulatory Target (TFs and miRNA)*. Diese Gendatei ist ein Teil der *Molecular Signatures Database* und umfasst Gen-Sets, die von bestimmten Transkriptionsfaktoren oder microRNAs reguliert werden. Diese Sets basieren auf experimentellen Daten wie ChIP-seq sowie auf computergestützten Vorhersagen von regulatorischen Motiven (*GSEA-MSIGDB Documentation*, o.D.). Die sonstigen Einstellungen bleiben wieder unverändert.

b. MSEA to PharmOmics

Gestartet wird mit dem Durchlauf *overlap based drug repositioning*. Man erkennt, dass der niedrigste p-Wert bei 0.3119 liegt und es so bei einem FDR von >0.05 zu keinem Ergebnis kommen kann. Es werden somit erneut die Top10 Pathways für die Analyse herangezogen.



The screenshot shows the 'MSEA to PharmOmics' workflow on the left sidebar, with steps: MSEA, MSEA to PharmOmics, and KDA to PharmOmics. The main area displays a table of results for the 'MSEA to PharmOmics' step. The table has columns: Selection, Module, p-Value, FDR, # of Marker Mapped Genes, and Description. It lists 10 modules, with the first one selected. Below the table is a pagination bar showing 'Showing 1 to 10 of 1,545 entries' and a 'CLICK TO REVIEW' button.

Selection	Module	p-Value	FDR	# of Marker Mapped Genes	Description
☒	MIR6504_3P	4.6452E-03	3.1190E-01	4	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MIR6504_3P
☐	MIR10399_5P	5.4910E-03	3.2994E-01	4	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MIR10399_5P
☐	MIR4531	6.4419E-03	3.4752E-01	4	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MIR4531
☐	ETS_Q4	7.9112E-03	3.7059E-01	4	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/ETS_Q4
☐	MIR1_3P	8.2714E-03	3.7567E-01	5	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MIR1_3P
☐	MIR206	8.6787E-03	3.8118E-01	5	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MIR206
☐	NAB2_TARGET_GENES	9.7731E-03	3.9492E-01	5	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/NAB2_TARGET_GENES
☐	MIR613	1.0106E-02	3.9885E-01	4	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MIR613
☐	MIR627_3P	1.0969E-02	4.0851E-01	5	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MIR627_3P
☐	SREBP1_Q6	1.1975E-02	4.1894E-01	3	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/SREBP1_Q6

Abbildung 50 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 15.10.2025

Die Tabelle wird heruntergeladen und mit Hilfe von Excel so formatiert, dass nur jene Arzneistoffe übrigbleiben, die der Spezies *homo sapiens* zugeordnet werden können. Von den ursprünglichen 45.993 Einträgen verbleiben nur 31.033.

Homepage

Input Session ID

Run New Job

MSEA

MSEA to Pharmomics

RESULTS

KDA to Pharmomics

Please save your session ID so you can load your session at a later time (valid 48 hours after start of session) or optionally submit your email when prompted to receive session details and results.

Database	Method	Drug	Species	Tissue or Cell Line	Study	Dose	Treatment Duration	Jaccard Score	Odds Ratio	P value	Within Species Rank	SIDER link
TG-GATES	limma	Calcichine	Rattus norvegicus	liver	In Vitro	5000 uM	24hr	0.156	1.668	4.2059E-36	1.00000	SIDER
TG-GATES	limma	Sulindac	Rattus norvegicus	liver	In Vitro	2000 uM	24hr	0.152	1.601	1.0181E-30	0.99993	SIDER
TG-GATES	limma	N-methyl-n-nitrosourea	Homo sapiens	liver	In Vitro	10000 uM	24hr	0.152	4.290	5.5934E-282	1.00000	none
DrugMatrix_Affy	limma	Allopurinol	Rattus norvegicus	kidney	In Vivo	limma combined	limma combined	0.151	1.530	1.3043E-25	0.99986	SIDER
TG-GATES	limma	Cycloheximide	Rattus norvegicus	liver	In Vivo Single	10 mg/kg	6hr	0.150	1.580	8.2732E-29	0.99979	none
DrugMatrix_Affy	limma	Amlinoptine	Rattus norvegicus	liver	In Vitro	limma combined	limma combined	0.150	1.600	5.3438E-30	0.99972	none
TG-GATES	limma	Cycloheximide	Rattus norvegicus	liver	In Vitro	100 uM	24hr	0.150	1.519	8.2898E-25	0.99965	none
TG-GATES	limma	Cycloheximide	Rattus norvegicus	liver	In Vitro	20 uM	8hr	0.150	1.602	4.7899E-30	0.99958	none
TG-GATES	limma	Cycloheximide	Homo sapiens	liver	In Vitro	100 uM	24hr	0.150	4.170	1.8037E-270	0.99997	none
TG-GATES	limma	Calcichine	Rattus norvegicus	liver	In Vitro	5000 uM	8hr	0.149	1.606	3.7699E-30	0.99951	SIDER
								0.000	0.000	0	0.00000	SIDER

Showing 1 to 10 of 45,993 entries

Previous

1

2

3

4

5

...

4600

Next

Abbildung 51 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 15.10.2025

30.145 Arzneistoffe haben mit 0 eine sehr hohe Signifikanz, für die tabellarische Übersicht werden 30.214 Arzneistoffe, die einen p-Wert <0.05 haben verwendet.

Es wird wieder eine Excel-Tabelle wie bereits beschrieben formatiert, um die weiteren Analysen durchführen zu können. Das Medikament mit den meisten Genen in einem Set ist N-methyl-n-nitrosourea mit 1.389 Genen und 2,4-dinitrophenol mit 0 Genen in der Overlap-Spalte, was bedeutet, dass dieses Medikament keine passenden Gen-Überlappungen in der *High-responder*-Genliste gefunden hat. Alle diese Arzneistoffe sind jedoch weiteren Genlisten zugeordnet, mit der sie eine Überlappung aufzeigen.

Hinsichtlich des häufigsten Medikaments (Abbildung 52) zeigt sich ein ähnliches Bild, wie bei der 1. Genliste HSR: Vorinostat bildet mit 783 Treffern die Spitze, danach kommen Trichostatin a (736) und Geldanamycin (650).

Die Einstellungen vom Schritt *network based repositioning* werden von der 1. Genliste entnommen. Topotecan zeigt den niedrigsten z-Wert auf, dies ist ein Hemmstoff der DNA-Topoisomerase Typ I. Die Genliste von Topotecan wird in Metascape eingespielt und man erkennt, dass die vom Medikament betroffenen Gene stark in Zellzyklus- und Proliferationsprozessen angereichert sind. Das bestätigt, dass Topotecan vor allem mit Prozessen interagiert, die für die Zellteilung und das Überleben schnell proliferierender Zellen, wie Tumorzellen, essenziell sind.



Abbildung 52 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 15.10.2025

Bar Graph Summary

Figure 1. Bar graph of enriched terms across input gene lists, colored by p-values.

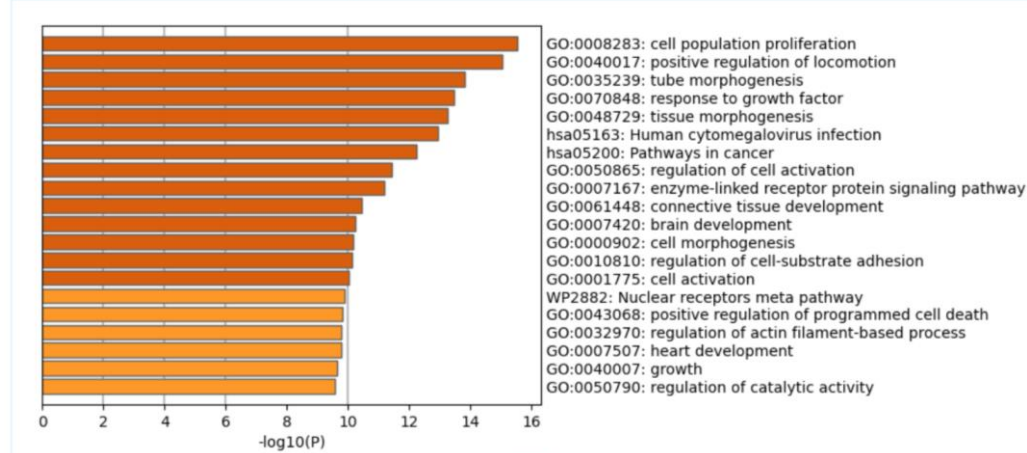


Abbildung 53 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 17.10.2025

Glucocorticoide	Antiphlogistika	Immunmodulatoren	Antiinfektiva	Zytostatika*
Alclometasone	Acetaminophen	Actarit	Abacavir	Afatinib
Amcinonide	Aspirin	Anakinra	Acyclovir	Aminoglutethimide
Beclometasone	Basalazid	Auranofin	Albendazole	Amsacrine
Betamethasone	Benzydamine	Bevacizumab	Amodiaquine	Anastrozole
Budesonid	Celecoxib	Cyclosporin-A	Amoxicillin	Asparaginase
Clobetasol	Dexketoprofen	Etanercept	Amphotericin B	Axitinib
Clocortolon	Dexketoprofen	Everolimus	Ampicillin	Azacitidine
Cortison	Diclofenac	Fingolimod	Artemether	Azathioprine
Depomedrol	Diflunisal	Fostamatinib	Artesunate	Belinostat
Desoximetason	Etodolac	Glatiramer	Azithromycin	Bexarotene
DExamethason	Flubiprofen	Infliximab	Benzylpenicillin	Bicalutamide
Diflorason	Flufenaminsäure	Ixekizumab	Bifonazole	Bleomycin
Fludrocortison	Ibuprofen	Leflunomid	Butoconazol	Bortezomib
Flumethason	Indometacin	Lenalidomid	Canciclovir	Bosutinib
Flunisolid	Isoxicam	Mycophenolat-Mofetil	Cefaclor	Busulfan
Fluocinoid	Ketoprofen	Ruxolitinib	Cefalexin	Capecitabin
Fluocinolon	Ketorolac	Siltuximab	Cefdinir	Carboplatin
Fluorometholon	Lornoxicam	Sirolimus	Cefixim	Cetuximab
Fluticason	Meclofenaminsäure	Sulfasalazin	Cefotaxim	Chlorambucil
Halcinonid	Meloxicam	Tacrolimus	Cefoxitin	Cisplatin
Halometason	Nabumeton	Thalidomid	Cefpodoxim	Cladribin
Hydrocortison	Naproxen	Tocilizumab	Chloramphenicol	Clofarabin
Loteprednol	Oxaprozin	Tofacitinib	Chlorhexidin	Crizotinib
Methylprednisolon	Parecoxib		Chloroquin	Cyclophosphamid
Mometason	Pemetrexed		Chlorphensin	Cyproteron
Prednicarbat	Piroxicam		Ciclopirox	Cytarabin
Prednicarbat	Sulindac		Cidofovir	Dabrafenib
Prednisolon	Talniflumat		Ciprofloxacin	Dactinomycin
Prednisolon	Tenoxicam		Clarithromycin	Dasatinib
Prednison	Tiaprofensäure		Clioquinol	Daunorubicin
Prednison	Tolmetin		Clofazimin	Decitabin
Rimexolon			Clotrimazol	Docetaxel
Triamcinolon			Cycloserin	Doxorubicin
			Dapson	Enzalutamid
			Demeclocyclin	Erlotinib
			Dicloxacillin	Etoposid
			Didanosin	Exemestan
			Diethylcarbamazin	Floxuridin
			Diloxanid	Fludarabin
			Doxycyclin	Flutamid

			Econazol	Fluvestrant
			Efavirenz	Fotemustin
			Elvitegravir	Gefitinib
			Entecavir	Gemcitabin
			Erythromycin	Goserelin
			Ethambutol	Ibratunib
			Ethionamid	Idarubicin
			Famciclovir	Idelalisib
			Flucloxacillin	Imatinib
			Nafcillin	Panobinostat
			Naftifin	Pomalidomid
			Nelfinavir	Ponatinib
			Nevirapin	Procarbazin
			Niclosamid	Quizartinib
			Nitrofurantoin	Raloxifen
			Ofloxacin	Raltitrexed
			Oxiconazol	Rituximab
			Penicillin	Romidepsin
			Piperacillin	Rucaparib
			Praziquantel	Selumetinib
			Primaquin	Sonidegib
			Proguanil	Sorafenib
			Pyrazinamid	Sunitinib
			Pyrimethamin	Tamoxifen
			Pyrvinium	Tegafur
			Pyrvinium-pamat	Teniposid
			Quinin	Thiotepa
			Raltegravir	Tivozanib
			Ribavirin	Topotecan
			Rifabutin	Toremifen
			Rifampicin	Trabectedin
			Rifapentin	Trametinib
			Rimantadin	Triptorelin
			Ritonavir	Vemurafenib
			Saquinavir	Vinblastin
			Secnidazol	Vincristin
			Sertaconazol	Vindesin
			Spectinomycin	Vinorelbin
			Sulconazol	Vorinostat
			Sulfacetamid	
			Sulfafurazol	
			Teicoplanin	
			Temozolamid	
			Temsirolimus	
			Tenofovir	
			Terbinafin	

			Terconazol	
			Tiabendazol	
			Tinidazol	
			Tosufloxacin	
			Trimethoprim	
			Vidarabin	
			Voriconazol	
			Zalcitabine	
			Zidovudine	

Psychotropika	Herz-Kreislauftherapeutika	Antidiabetika	➔
Adapin	Acebutolol	Acarbose	
Alaproclate	Adenosin	Chlorpropamid	
Alprazolam	Ajmaline	Glibenclamid	
Amisulpride	Aliskiren	Glimepirid	
Amitriptyline	Amiodarone	Glipizid	
Amoxapine	Amlodipine	Gliquidon	
Aripiprazole	Benazepril	Metformin	
Atomoxetine	Benidipine	Miglitol	
Benperidol	Bepidil	Nateglinid	
Bupropion	Betaxolol	Pioglitazon	
Buspiron	Bisoprolol	Repaglinid	
Carbamazepin	Bosentan	Rosiglitazon	
Chlordiazepoxid	Diazoxid	Sitagliptin	
Chlorpromazin	Fenoldopam	Tolazamid	
Chlorprothixen	Hydralazin	Tolbutamid	
Citalopram	Hydroquinidin		
Clomethiazol	Iloprost		
Clomipramin	Irbesartan		
Clozapin	Isradipin		
Desipramin	Labetalol		
Diazepam	Lacidipin		
Doxepin	Losartan		
Droperidol	Methyldopa		
Duloxetine	Metoprolol		
Escitalopram	Mexiletin		
Ethotoin	Midodrin		
Felbamat	Minoxidil		
Fluoxetin	Nadolol		
Flupentixol	Nicardipin		
Fluphenazin	Nicorandil		
Fluspirilen	Nifedipin		

Fluvoxamin	Nimodipin		
Haloperidol	Nisoldipin		
Iloperidon	Nitrendipin		
Imipramin	Norepinephrin		
Lamotrigin	Olmesartan		
Levetiracetam	Oxprenolol		
Levomepromazin	Perindopril		
Lofepramin	Perphenazin		
Lorazepam	Ramipril		
Loxapin	Vasopressin		
Maprotilin	Verapamil		
Midazolam			
Milnacipran			
Mirtazapin			
Moclobemid			
Nitrazepam			
Nortriptylin			
Oxcarbazepin			
Sulpirid			
Thiopropazolin			
Thioridazin			
Thiothixen			
Topiramat			
Tranylcypromin			
Trazodon			
Triazolam			
Trifluoperzin			
Triflupromazin			
Trimipramin			
Valproic			
Venlafaxin			
Ziprasidone			
Zolpidem			
Zonisamide			
Zuclopenthixol			

Antihistaminika	Antiasthmatica	Anästheika	ED-Therapeutika	OAB-Therapeutika
Carbinoxamin	Ambroxol	Articaine	Tadalafil	Bethanechol
Cetirizin	Azelastine	Etomidat	Vardenafil	Flavoxat
Chlorphenamin	Brompheniramin	Hexylcain		Oxybutynin
Cimetidin	Cromoglycinsäure	Lidocain		Solifenacin
Cinnarizin	Formoterol	Mepivacain		
Clemestin	Glycopyrrolat	Meprylcain		
Desloratadin	Ipratropium	Oxybuprocain		
Dexbrompheniramin	Montelukast	Prilocain		
Dexbrompheniramin	Procaterol	Propofol		
Diphenhydramin	Salbutamol	ProxymetacainPropoxycain		
Doxylamin	Salmeterol	Quinisocain		
Fexofenadin	Terbutalin	Ropivacain		
Hydroxyzin	Theophyllin	Vecuronium		
Ketotifen	Tranilast			
Levocabastin	Zafirlukast			
Levocetirizin	Zileuton			
Loratadin				
Meclozin				
Mepyramin				
Olopatadin				
Pheniramin				
Promethazin				
Tripolidin				

Antipsoriatika	pAVK-Therapeutika	Muskelrelaxanzien	➔
Acitretin	Cilostazol	Atracurium	
Metoxsalen	Pentoxifyllin	Dantrolen	
Trioxsalen		Orphenadrin	
		Tizanidin	

Prostatatherapeutika	Hormone	IBS-Therapeutika	Antidot	Hyperthyreostatika
Alfuzosin	17-beta-estradiol	Alosetron	Flumazenil	Methinazol
Finasterid	Chlormadinon	Dicycloverin	Methylenblau	Propylthiouracil
	Danazol	Mebeverin		
	Dienestrol	Tegaserod		
	Dinoproston			
	Dydrogesteron			
	Estradiol			
	Estriol			
	Estron			
	Estropipat			
	Ethinylestradiol			
	Etonogestrel			
	Levonogestrel			
	Medroxyprogesteron			
	Mestranol			
	Mifepriston			
	Nomegestrol			
	Norethindron			
	Norethisteron			
	Norgestimat			
	Norgestrel			
	Progesteron			
	Testosteron			
	Tibolon			

Protonenpumpenhemmer	Vitamine	Antithrombotika	➔
Lansoprazol	Calcipotriol	Anagrelide	
Omeprazol	Calcitriol	Clopidogrel	
Pantoprazol	Calcifediol	Dipyridamol	
Rabeprazol	Retinol	Rivaroxaban	
	Retinyl	Sildenafil	
	Riboflavin	Terazosin	
	Vitamin B3	Ticlopidin	
	Vitamin K	Warfarin	
	Vitamin K1		

Analgetikum	Lipidsenker	Diuretika	Akne	Uterotonika
Nalbuphin	Atorvastatin	Acetazolamid	Isotretionin	Carbetocin
Naloxon	Bezafibrate	Amiloride	Resorcinol	Ergometrin
Naltrexon	Ezetimib	Bendroflumethiazide	Tretionin	
Tramadol	Fenofibrat	Benzthiazide		
	Fluvastatin	Bumetanid		
	Gemfibrozil	Chlortalidon		
	Icosapent	Cyclopentiazid		
	Lovastatin	Etacrynicssäure		
	Pitavastatin	Furosemid		
	Pravastatin	Hydroflumethiazid		
	Rosuvastatin	Indapamid		
	Simvastatin	Metolazon		
		Quinethazon		
		Spironolacton		
		Torasemid		
		Triamteren		

Antidiarrhoeika	Antidemetiva	➔
Diphenoxylat	Acetylcholine	
Loperamid	Donepezil	
Racecadotril	Gulantamin	
Thiorphan	Memantin	
	Piripetil	
	Vincamin	

Antiemetika	Antiparkinsona	Ophthalmika	Migränetherapeutika	Sonstiges
Azasetron	Benzatropine	Brimonidin	Pizotifen	2,4 Dinitrophenol
Diphenidol	Cabergolin	Brinzolamid	Rizatriptan	Acetohydroxamic-acid
Dolasetron	Carbidopa	Cyclopentolat	Sumatriptan	Adipiodon
Metoclopramid	Pramipexol	Diclofenamid	Zolmitriptan	Alfuzosin
Ondasetron		Dipivefrin		Alitretinoin
Palonsetron		Latanoprost		Ambroxol
Scopolamin		Methazolamid		Betahistine
Thiethylperazin		Pilocarpin		Bromocriptin
Topietron		Tetryzolin		Chenodeoxycholsäure
Trimethobenzamid		Tropicamid		Cilastatin
		Verteprofin		Cinacalcet
				Coffein
				Crotamiton
				Deferoxamin
				Deoxycholsäure
				Dextromethorphan
				Disulfiram
				Doxapram
				Doxercalciferol
				Edrophonium
				Famotidin
				Guaifenesin
				Hypmecomron
				Iobenguan
				Liothyronin
				Megestrol
				Mesna
				Mestinon
				Methionin
				Methyergometrin
				Methylphenidat
				Modafinil
				Nizatidin
				Nonoxynol-9

				Octreotid
				Orlistat
				Oxybutynin
				Oxybutynin
				Oxymetazolin
				Pirfenidon
				Razoxan
				Riluzol
				Taurocholsäure
				Teriflunomid
				Thrombin
				Tiopronin
				Tolvaptan
				Vareniclin

Abbildung 54 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HR (DGLdb)

Da es hier keinen Filter gibt, der anzeigt, welche Medikamente zugelassen sind, wird dies extra mittels Eingabe in PubChem und DrugBank untersucht. Es werden somit nur zugelassene Arzneimittel in der Tabelle angezeigt.

2,4-dinitrophenol- Acetohydroxamic-acid- Ureaseinhibitor, Adipiodon- Kontrastmittel, Alitretinoin- Ekzeme, Ambroxol- Mukolytikum, Dextromethorphan- Antitussivum, Betahistine- Vestibuläres Therapeutikum, Oxymetazolin- Rhinitis, Orlistat- Adipositas, Methyergometrin- Blutungsprophylaxe, Modafinil- Narkolepsie, Nizatidin- Sodbrennen, Liothyronin- Hypothyreose, Razoxan- Zytoprotektivum, Bromocriptin- Hyperprolaktinämie, Coffein- Stimulanz, Chenodeoxycholsäure- Gallensäuremangel, Cilastatin- Abbauschutz von Imipenemen, Cinacalcet- Hyperkalzämie, Crotamiton- Skabies, Deoxycholsäure- subkutane Fettauflösung, Guaifenesin- Expektorans, Famotidin- Reflux, Disulfiram- Alkoholabusus, Doxapram- Atemstimulanz, Edrophonium- Diagnostik, Doxercalciferol- Sekundärer Hyperparathyreodismus, Vareniclin- Nikotinabusus, Nonoxynol-9- Spermizid, Pirfenidon- idiopathische pulmonale Fibrose, Megestrol- Appetitsteigerung, Mesna- Uroprotektivum, Hypmecomon- Spasmolytikum, Iobenguan- Radiodiagnostik, Riluzol- ALS, Taurocholsäure- Cholagoga, Mestinon- Myasthenia gravis, Oxybutynin- Anticholinergikum, Deferoxamin- akute Eisenvergiftung, Methionin- Harnansäuerung, Methylphenidat- ADHS, Octreotid- Akromegalie, Teriflunomid- Multiple Sklerose, Thrombin- Blutstillung, Tiopronin- Cystinurie, Tolvaptan- polyzystische Nierenerkrankung

*Tyrosinkinaseinhibitor, Hemmer-Steroidsynthese, Antiöstrogen, Antiandrogen, CDK4/6-Inhibitor, Aromatasehemmer, BRAF-Kinase-Hemmer, SERM, AntiCD20-Antikörper, Enzyme, zytotoxische Antibiotika, EGFR-Antikörper, GnRH-Analoga, monoklonale Antikörper

Die meisten Arzneimittel befinden sich ähnlich wie in der *Human skin regulated*-Gruppe, bei den Antiinfektiva, gefolgt von der Gruppe der Zytostatika und Psychotropika.

3. Low responder

a. MSEA

Die Bearbeitung der *Low responder* -Genliste erfolgt in ersten beiden Steps nach dem bereits erwähnten Schema.

Step 3: 4 Marker-Set Dateien haben die meisten (1.513) Treffer: *MSig Computational Gene Sets (cancer)*, *GO Biological Process*, *GO Cellular Component* und *GO Molecular Function*. *MSig (Cancer)* ist stark auf krebsrelevante Gene und Signalwege ausgerichtet und ist somit für Schmerz-assoziierte Gene weniger geeignet (*GSEA | MSIGDB | Human MSIGDB Collections*, o. D.). Zu den 3 GOs werden Recherchen auf *MGI* durchgeführt. Die meisten Gene (29.871) sind in dem *GO Biological Process* zu finden, jedoch kommt es bei der *PharmOmics* Analyse zu keinen Einträgen. Ebenso kommt man bei *GO Cellular Component* zu keinem Ergebnis, daher werden die weiteren Analysen mit *GO Molecular Function* durchgeführt. Der *GO-Term Molecular Function* beschreibt die spezifische biochemische Aktivität eines einzelnen Genprodukts oder Makromolekülkomplexes, vermittelt durch direkte Interaktionen mit anderen Molekülen.

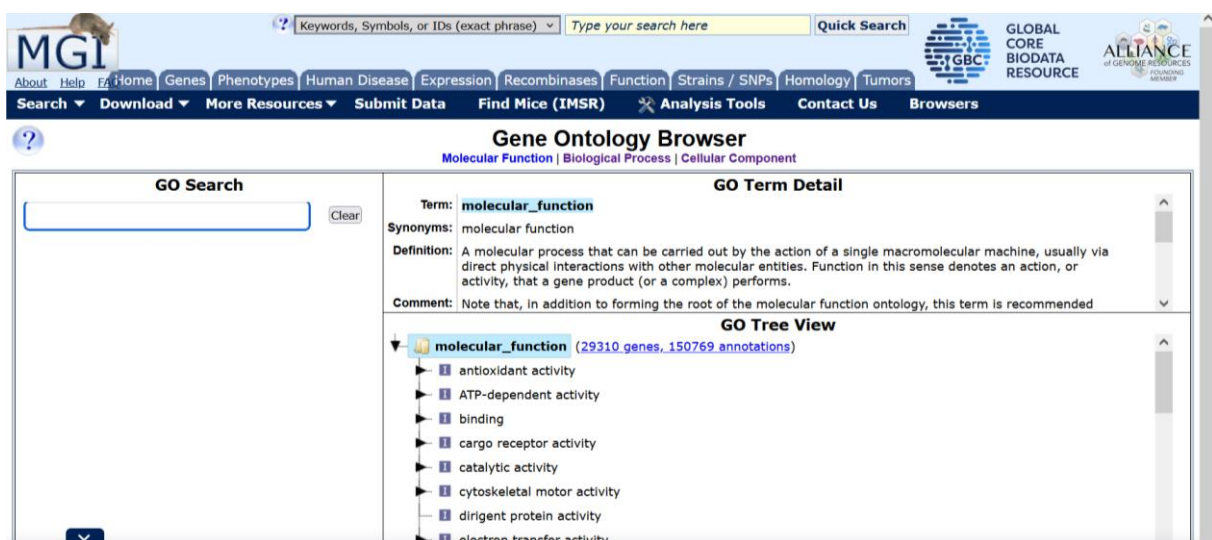
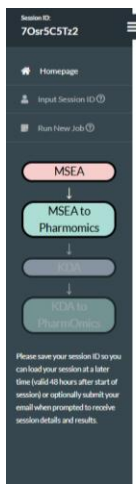


Abbildung 55 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 01.11.2025



Module ID	MSEA: P-Value	MSEA: FDR	Description	Module Top Gene	Module Top Marker	Module Top Association Score
TCGTAR_UNKNOWN	4.56e-03	0.3277	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/TCGTAR_UNKNOWN	[NAP4COLA2RHOGHLA-DRB1]	[NAP4COLA2RHOGHLA-DRB1]	[20.96190615.587.54]
TFEB_TARGET_GENES	5.65e-03	0.3518	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/TFEB_TARGET_GENES	[NAP4TFEBP2EPH2Q]	[NAP4TFEBP2EPH2Q]	[34.8020.9617.0510.67]
MOGAATQ_GABP_B	6.44e-03	0.3670	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MOGAATQ_GABP_B	[LCP1PRTN3ARPC1BOSTF3]	[LCP1PRTN3ARPC1BOSTF3]	[106.2617.5014.747.75]
MRS4B1_3P	6.45e-03	0.3672	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MRS4B1_3P	[COL1A1SERPBN1NAPMT4]	[COL1A1SERPBN1NAPMT4]	[44.0442.98134.6020.964.93]
PEA3_Q6	7.27e-03	0.3812	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/PEA3_Q6	[FERMT3ARHGOBIRHOGPTP]	[FERMT3ARHGOBIRHOGPTP]	[25.4418.7715.589.89]
SKIL_TARGET_GENES	7.61e-03	0.3867	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/SKIL_TARGET_GENES	[SERPBN1PGC1TAHHCOR0]	[SERPBN1PGC1TAHHCOR0]	[43.9641.11127.3126.025.72]
ZNF407_TARGET_GENES	8.81e-03	0.4042	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/ZNF407_TARGET_GENES	[NAPMT1TAHARPC18ARPC]	[NAPMT1TAHARPC18ARPC]	[34.6027.3314.746.00]
MRS4B4_3P_MRS4B4_3P	8.94e-03	0.4061	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/MRS4B4_3P_MRS4B4_3P	[COL1A1SERPBN1NAPMT4]	[COL1A1SERPBN1NAPMT4]	[44.0442.98134.6020.964.93]
NFKB1_C	9.21e-03	0.4096	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/NFKB1_C	[IPYN1RHOG1CNGARPC3]	[IPYN1RHOG1CNGARPC3]	[17.0515.5810.686.00]
STAT1_Q2	1.07e-02	0.4283	http://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/cards/STAT1_Q2	[IPRTN3ARPC18C48PA]	[IPRTN3ARPC18C48PA]	[17.5014.747.12.72]

Abbildung 56 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 01.11.2025

b. MSEA to PharmOmics

Zuerst wird der Durchlauf *overlap based drug repositioning* gestartet. Der kleinste FDR liegt bei 0.4545, somit werden wieder die Top 10 Pathways für die Analyse herangezogen. Das Ergebnis ist aus der Abbildung X ersichtlich, es werden 45.993 Treffer angezeigt. Nach dem Einspielen in Excel verbleiben 31.033 Arzneimittel mit der Spezies homo sapiens.



Database	Method	Drug	Species	Tissue or Cell Line	Study	Dose	Treatment Duration	Jaccard Score	Odds Ratio	P value	Within Species Rank	SIDER link
DrugMatrix_Affy	Imma	Allopurinol	Rattus norvegicus	kidney	In vivo	Imma combined	Imma combined	0.205	1.545	2.971E-35	1.00000	SIDER
TG-GATES	Imma	Coldindole	Rattus norvegicus	liver	In vitro	5000uM	24hr	0.203	1.540	1.0030E-34	0.99993	SIDER
TG-GATES	Imma	Cycloheximide	Rattus norvegicus	liver	In vitro	20uM	24hr	0.200	1.499	1.3034E-30	0.99986	none
TG-GATES	Imma	Cycloheximide	Rattus norvegicus	liver	In vitro	100uM	24hr	0.199	1.461	3.4956E-27	0.99979	none
DrugMatrix_Affy	Imma	Miconazole	Rattus norvegicus	liver	In vivo	920 mg/kg	5d	0.196	1.350	8.6107E-18	0.99972	SIDER
TG-GATES	Imma	Allopurinol	Rattus norvegicus	kidney	In vivo Repeat	150 mg/kg	29d	0.195	1.478	2.4933E-28	0.99965	SIDER
TG-GATES	Imma	Tannic acid	Rattus norvegicus	liver	In vitro	10uM	24hr	0.194	1.431	2.7144E-24	0.99958	none
TG-GATES	Imma	Ethinone	Rattus norvegicus	liver	In vitro	10000 uM	24hr	0.193	1.434	1.5979E-24	0.99951	none
TG-GATES	Imma	Methapyrene	Rattus norvegicus	liver	In vivo Repeat	100 mg/kg	29d	0.193	1.552	2.8696E-34	0.99944	none
DrugMatrix_Affy	Imma	Valeric acid	Rattus norvegicus	liver	In vitro	Imma combined	Imma combined	0.193	1.388	8.7004E-21	0.99937	none
								0.000	0.000	0	0.00000	SIDER

Abbildung 57 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 02.11.2025

Eine sehr hohe Signifikanz mit einem p-Wert 0 zeigt sich bei 30.328 Medikamenten. 30.362 Treffer erlangen Werte unter 0.05 und werden daher in die tabellarische Übersicht miteinbezogen.

Die erstellte Excel-Liste zeigt, dass Cycloheximide den Bezug zum größten Genset besitzt (1.898). Es gibt wieder eine Reihe von Arzneistoffen die einem *Overlap*-Genset mit 0 Genen zugeordnet sind, alle haben aber auch eine Verbindung zu übereinstimmenden Genverbindungen.

Erneut sind Vorinostat (784), Trichostatin (736) und Gelanamycin (650) die Medikamente mit der höchsten Trefferquote.

Die *network based repositioning* – Analyse zeigt den geringsten z-Wert beim Arzneistoff Artesunate, der bei Erkrankung mit Malaria zum Einsatz kommt. *Metascope* zeigt auf, dass insgesamt die zelluläre Antwort auf Stress und des Immunsystems stark vertreten ist. Das ist deshalb verständlich, da der aktive Metabolit von Artesunat freie Radikale bildet, die gegen Parasiten vorgehen.

XwUMayORRY

Homepage

Input Session ID

Run New Job

MSEA

MSEA to Pharmomics

Return to Pharmomics

Please save your session ID so you can load your session at a later time (valid 48 hours after start of session) or optionally submit your email when prompted to receive session details and results.

Drug	Species	Tissue	Z score	Z score rank	P value	Visualization Link	Network Cytoscape files	SIDER link
Artimetherol	Homo sapiens	Immune system	-3.036	1.000	1.2005E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Artesunate	Homo sapiens	Immune system	-3.024	0.999	1.2471E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Selective serotonin-reuptake inhibitor	Homo sapiens	gastrointestinal system	-2.995	0.998	1.3735E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Antidepressant	Homo sapiens	gastrointestinal system	-2.948	0.998	1.6002E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Fluoxetine	Homo sapiens	gastrointestinal system	-2.885	0.997	1.9549E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	SIDER
Potemustine	Homo sapiens	Integument	-2.845	0.996	2.2173E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	SIDER
Dihydroorotate dehydrogenase inhibitor	Homo sapiens	Integument	-2.689	0.995	3.5861E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Sildenafil	Homo sapiens	gastrointestinal system	-2.669	0.994	3.8001E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Hepatoprotectant	Homo sapiens	gastrointestinal system	-2.630	0.994	4.2695E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	none
Leflunomide	Homo sapiens	Integument	-2.618	0.993	4.4223E-03	DISPLAY NETWORK	Download edges Download nodes	SIDER

SHOW 10 ENTRIES

Showing 1 to 10 of 1,247 entries

Previous 1 2 3 4 5 ... 125 Next

Abbildung 58 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 02.11.2025

Metascope Gene List Analysis Report

metascope.org¹

Bar Graph Summary

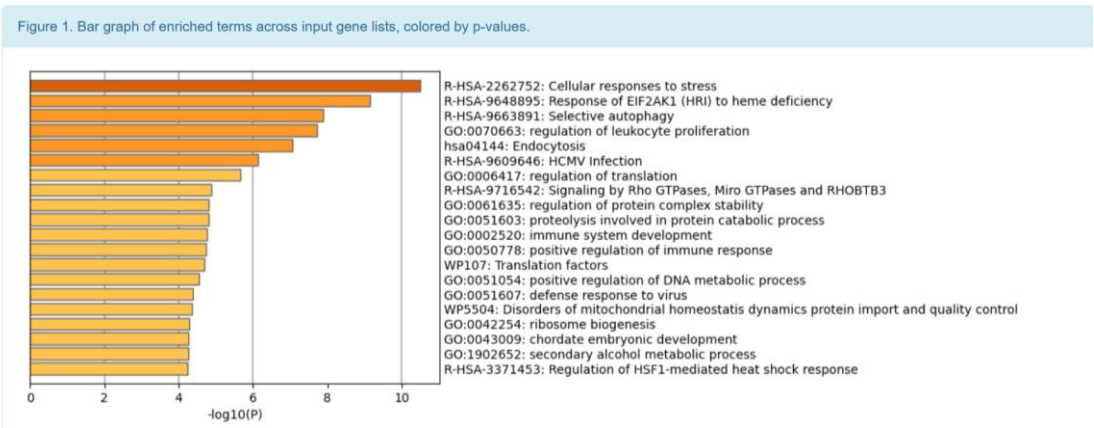


Abbildung 59 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 02.11.2025

Glucocorticoide	Antiphlogistika	Immunmodulator	Antiinfektiva	Zytostatika*
Alclometasone	Acetaminophen	Actarit	Abacavir	Abirateron
Amcinonide	Aspirin	Anakinra	Acyclovir	Afatinib
Beclometasone	Basalazid	Auranofin	Albendazole	Alemtuzumab
Betamethasone	Benzydamine	Bevacizumab	Amodiaquine	Aminoglutethimide
Budesonid	Celecoxib	Canakinumab	Amoxicillin	Amsacrine
Clobetasol	Dexketoprofen	Cyclosporin-A	Amphotericin B	Anastrozole
Clocortolon	Dexketoprofen	Etanercept	Ampicillin	Arsentrioxid
Cortison	Diclofenac	Everolimus	Artemether	Asparaginase
Depomedrol	Diflunisal	Fingolimod	Artesunate	Axitinib
Desoximetason	Etodolac	Fostamatinib	Azithromycin	Azacididine
DExamethason	Flubiprofen	Glatiramer	Benzylpenicillin	Azathioprine
Diflorason	Flufenaminsäure	Infliximab	Bifonazole	Belinostat
Fludrocortison	Ibuprofen	Ixekizumab	Butoconazol	Bexarotene
Flumethason	Indometacin	Leflunomid	Canciclovir	Bicalutamide
Flunisolid	Isoxicam	Lenalidomid	Cefaclor	Bleomycin
Fluocinoid	Ketoprofen	Mycoplenolat-Mofetil	Cefalexin	Bortezomib
Fluocinolon	Ketoroloac	Ruxolitinib	Cefdinir	Bosutinib
Fluorometholon	Lornoxicam	Siltuximab	Cefixim	Busulfan
Fluticason	Meclofenaminsäure	Sirolimus	Cefotaxim	Capecitabin
Halcinonid	Mefenaminsäure	Sulfasalazin	Cefoxitin	Carboplatin
Halometason	Meloxicam	Tacrolimus	Cefpodoxim	Cetuximab
Hydrocortison	Nabumeton	Teriflunomid	Chloramphenicol	Chlorambucil
Loteprednol	Naproxen	Thalidomid	Chlorhexidin	Cisplatin
Methylprednisolon	Oxaprozin	Tocilizumab	Chloroquin	Cladribin
Mometason	Parecoxib	Tofacitinib	Chlorphensin	Clofarabin
Prednicarbat	Pemetrexed	Vedolizumab	Ciclopirox	Crizotinib
Prednicarbat	Piroxicam		Cidofovir	Cyclophosphamid
Prednisolon	Sulindac		Ciprofloxacin	Cyproteron
Prednison	Talniflumat		Clarithromycin	Cytarabin
Rimexolon	Tenoxicam		Clioquinol	Dabrafenib
Triamcinolon	Tiaprofensäure		Clofazimin	Dactinomycin
	Tolmetin		Clotrimazol	Dasatinib
			Cycloserin	Daunorubicin
			Dapson	Decitabin
			Demeclocyclin	Docetaxel
			Dicloxacillin	Doxorubicin
			Didanosin	Enzalutamid
			Diethylcarbamazin	Epirubicin
			Diloxanid	Erlotinib

			Doxycyclin	Etoposid
			Econazol	Exemestan
			Efavirenz	Floxuridin
			Elvitegravir	Fludarabin
			Entecavir	Flutamid
			Erythromycin	Fluvestrant
			Ethambutol	Fotemustin
			Ethionamid	Gefitinib
			Famociclavir	Gemcitabin
			Flucloxacillin	Goserelin
			Fluconazol	Ibratunib
			Flucytosin	Idarubicin
			Gatifloxacin	Idelalisib
			Griseofulvin	Imatinib
			Indinavir	Imiquimod
			Isoniazid	Irinotecan
			Itraconazol	Ixabepilon
			Ivermectin	Ixazomib
			Lamivudin	Lapatinib
			Levofloxacin	Letrozol
			Linezolid	Lomustin
			Lopinavir	Melphalan
			Mafenid	Mercaptopurin
			Maraviroc	Methotrexat
			Mebendazol	Midostaurin
			Mefloquin	Mitomycin-C
			Metronidazol	Mitoxantron
			Moxifloxacin	Neratinib
			Mupirocin	Nilotinib
			Nafcillin	Nitedanib
			Naftifin	Obinutuzumab
			Nelfinavir	Olaparib
			Nevirapin	Oxaliplatin
			Niclosamid	Paclitaxel
			Nitrofurantoin	Palbociclib
			Ofloxacin	Panobinostat
			Oxiconazol	Pomalidomid
			Penicillin	Ponatinib
			Piperacillin	Procarbazine
			Praziquantel	Quizartinib
			Primaquin	Raloxifen
			Proguanil	Raltitrexed
			Pyrazinamid	Rituximab
			Pyrazinamid	Romidepsin
			Pyrimethamin	Rucaparib
			Pyruvium-pamat	Selumetinib

			Quinin	Sonidegib
			Raltegravir	Sorafenib
			Ribavirin	Sunitinib
			Rifabutin	Tamoxifen
			Rifampicin	Tegafur
			Rifampicin	Teniposid
			Rifapentin	Thiotepa
			Rimantadin	Tivozanib
			Ritonavir	Topotecan
			Saquinavir	Toremifen
			Secnidazol	Trabectedin
			Sertaconazol	Trametinib
			Spectinomycin	Triptorelin
			Sulconazol	Vemurafenib
			Sulfacetamid	Vinblastin
			Sulfafurazol	Vincristin
			Teicoplanin	Vindesin
			Temozolamid	Vinorelbin
			Temsirolimus	Vorinostat
			Tenofovir	
			Terbinafin	
			Terconazol	
			Tiabendazol	
			Tinidazol	
			Tosufloxacin	
			Trimethoprim	
			Vancomycin	
			Vidarabin	
			Voriconazol	
			Zalcitabine	
			Zidovudine	

Psychotropika	Herz-Kreislauftherapeutika	Antidiabetika	➔
Adapin	Acebutolol	Acarbose	
Alaproclate	Ajmaline	Glibenclamid	
Alprazolam	Aliskiren	Glimepirid	
Amisulpride	Amiodarone	Glipizid	
Amitriptyline	Amlodipine	Gliquidon	
Amoxapine	Benazepril	Metformin	
Aripiprazole	Benidipine	Miglitol	
Atomoxetine	Bepidil	Nateglinid	
Benperidol	Betaxolol	Pioglitazon	
Bupropion	Bisoprolol	Repaglinid	
Buspiron	Bosentan	Rosiglitazon	

Carbamazepin	Diazoxid	Sitagliptin	
Chlordiazepoxid	Fenoldopam	Tolazamid	
Chlorpromazin	Hydralazin	Tolbutamid	
Chlorprothixen	Hydroquinidin		
Citalopram	Iloprost		
Clomethiazol	Irbesartan		
Clomipramin	Isradipin		
Clozapin	Labetalol		
Desipramin	Lacidipin		
Diazepam	Losartan		
Doxepin	Methylidopa		
Droperidol	Metoprolol		
Duloxetine	Mexiletin		
Escitalopram	Midodrin		
Ethotoin	Minoxidil		
Felbamat	Nadolol		
Fluoxetine	Nicardipin		
Flupentixol	Nicorandil		
Fluphenazin	Nifedipin		
Fluspirilen	Nimodipin		
Fluvoxamin	Nisoldipin		
Haloperidol	Nitrendipin		
Iloperidon	Norepinephrin		
Imipramin	Olmesartan		
Lamotrigin	Oxprenolol		
Levetiracetam	Perindopril		
Levomepromazin	Perphenazin		
Lithium	Ramipril		
Lofepamin	Verapamil		
Lorazepam			
Loxapin			
Maprotilin			
Midazolam			
Milnacipran			
Mirtazapin			
Moclobemid			
Nitrazepam			
Nortriptylin			
Oxcarbazepin			
Paroxetin			
Pentobarbital			
Phenelzin			

Phenobarbital			
Phensuximid			
Phenytoin			
Pimozid			
Primidon			
Prochlorperazin			
Prochlorperazin			
Procyclidin			
Procyclidin			
Promazin			
Protriptylin			
Quetiapin			
Risperidon			
Selegilin			
Sertralin			
Stiripentol			
Sulpirid			
Thiopropazin			
Thioridazin			
Thiothixen			
Topiramat			
Tranlycypromin			
Trazodon			
Triazolam			
Trifluoperzin			
Triflupromazin			
Trimipramin			
Valproic			
Venlafaxin			
Ziprasidone			
Zolpidem			
Zonisamide			
Zuclopenthixol			

Antihistaminika	Antiasthmatica	Anästheika	ED-Therapeutika	OAB-Therapeutika
Carbinoxamin	Ambroxol	Vecuronium	Tadalafil	Bethanechol
Cetirizin	Azelastine	Articaine	Vardenafil	Flavoxat
Chlorphenamin	Brompheniramin	Etomidat		Oxybutynin
Cimetidin	Cromoglycinsäure	Hexylcain		Solifenacin
Cinnarizin	Formoterol	Lidocain		
Clemestin	Glycopyrrolat	Mepivacain		
Desloratadin	Ipratropium	Meprylcain		
Dexbrompheniramin	Montelukast	Oxybuprocain		
Dexbrompheniramin	Procaterol	Prilocain		
Diphenhydramin	Salbutamol	Propofol		
Doxylamin	Salmeterol	ProxymetacainPropoxycain		
Fexofenadin	Terbutalin	Quinisocain		
Hydroxyzin	Theophyllin	Ropivacain		
Ketotifen	Tranilast			
Levocabastin	Zafirlukast			
Levocetirizin	Zileuton			
Loratadin				
Meclozin				
Mepyramin				
Olopatadin				
Pheniramin				
Promethazin				
Triprolidin				

Antipsoriatika	pAVK-Therapeutika	Muskelrelaxanzien	➔
Acitretin	Cilostazol	Atracurium	
Brodalumab	Pentoxifyllin	Dantrolen	
Dimethylfumarat		Orphenadrin	
Metoxsalen		Tizanidin	
Trioxsalen			
Ustekinumab			

Prostatatherapeutika	Hormone	IBS-Therapeutika	Antidot	Hyperthyreostatika
Alfuzosin	17-beta-estradiol	Alosetron	Flumazenil	Methinazol
Finasterid	Chlormadinon	Dicycloverin	Methylenblau	Propylthiouracil
	Danazol	Mebeverin		
	Dienestrol	Tegaserod		
	Dinoproston			
	Dydrogesteron			
	Estradiol			
	Estriol			
	Estron			
	Estropipat			
	Ethinylestradiol			
	Etonogestrel			
	Levonogestrel			
	Medroxyprogesteron			
	Mestranol			
	Mifepriston			
	Nomegestrol			
	Norethindron			
	Norethisteron			
	Norgestimat			
	Norgestrel			
	Progesteron			
	Testosteron			
	Tibolon			

Protonenpumpenhemmer	Vitamine	Antithrombotika	➔
Lansoprazol	Calcipotriol	Anagrelide	
Omeprazol	Calcitriol	Clopidogrel	
Pantoprazol	Calcifediol	Dipyridamol	
Rabeprazol	Retinol	Rivaroxaban	
	Retinyl	Sildenafil	
	Riboflavin	Terazosin	
	Vitamin B3	Ticlopidin	
	Vitamin C	Warfarin	
	Vitamin K		
	Vitamin K1		

Analgetikum	Lipidsenker	Diuretika	Akne	Uterotonika
Nalbuphin	Atorvastatin	Amiloride	Isotretionin	Carbetocin
Naloxon	Bezafibrate	Bendroflumethiazide	Resorcinol	Ergometrin
Naltrexon	Ezetimib	Benzthiazide	Tretionin	
Tramadol	Fenofibrat	Bumetanid		
	Fluvastatin	Chlortalidon		
	Gemfibrozil	Cyclopenthiazid		
	Icosapent	Etacrynicssäure		
	Lovastatin	Furosemid		
	Pitavastatin	Hydroflumethiazid		
	Pravastatin	Indapamid		
	Rosuvastatin	Metolazon		
	Simvastatin	Quinethazon		
		Spironolacton		
		Torasemid		
		Triamteren		

Antidiarrhoeika	Uricolytika	➔
Diphenoxylat	Allopurinol	
Loperamid	Benzbromarone	
Pectin	Colchizin	
Racecadotril	Probenecid	
Thiorphan	Sulfinpyrazon	

Antidemetiva	Antiemetika	Antiparkinsona	Ophthalmika	Migränetherapeutika	Sonstiges
Acetylcholine	Azasetron	Benzatropine	Acetazolamid	Pizotifen	2,4 Dinitrophenol
Donepezil	Diphenidol	Cabergolin	Brimonidin	Rizatriptan	Acetohydroxamic-acid
Gulantamin	Dolasetron	Carbidopa	Brinzolamid	Sumatriptan	Adipiodon
Memantin	Metoclopramid	Pramipexol	Cyclopentolat	Zolmitriptan	Alfuzosin
Piripetil	Ondasetron		Diclofenamid		Alitretinoin
Vincamin	Palonsetron		Dipivefrin		Ambroxol
	Scopolamin		Latanoprost		Betahistine
	Thiethylperazin		Methazolamid		Bromocriptin
	Topietron		Pilocarpin		Chenodeoxycholsäure
	Trimethobenzamid		Tetryzolin		Cilastatin
			Tropicamid		Cinacalcet
			Verteprofin		Coffein
					Crotamiton
					Deferasirox
					Desoxycholsäure
					Dextromethorphan
					Disulfiram
					Doxapram
					Doxercalciferol
					Edrophonium
					Famotidin
					Glucosamin
					Guaifenesin
					Hydroxycarbamid
					Hypmecomron
					Indacaterol
					Iobenguan
					Liothyronin
					Megestrol
					Mesna
					Mestinon
					Methionin
					Methyergometrin
					Methylphenidat

					Modafinil
					Nizatidin
					Nonoxynol-9
					Obeticholsäure
					Octreotid
					Orlistat
					Oxandrolon
					Oxybutynin
					Oxybutynin
					Oxymetazolin
					Paricalcitol
					Pirfenidon
					Razoxan
					Riluzol
					Taurocholsäure
					Thrombin
					Tiopronin
					Tolvaptan
					Vareniclin

Abbildung 60 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe LR (DGLdb)

Da es hier keinen Filter gibt, der anzeigt, welche Medikamente zugelassen sind, wird dies extra mittels Eingabe in PubChem und DrugBank untersucht. Es werden somit nur zugelassene Arzneimittel in der Tabelle angezeigt.

2,4-dinitrophenol- Acetohydroxamic-acid- Ureaseinhibitor, Adipidon- Kontrastmittel, Alitretinoin- Ekzeme, Ambroxol- Mukolytikum, Dextromethorphan- Antitussivum, Betahistine- Vestibuläres Therapeutikum, Oxymetazolin- Rhinitis, Orlistat- Adipositas, Methyergometrin- Blutungsprophylaxe, Modafinil- Narkolepsie, Nizatidin- Sodbrennen, Liothyronin- Hypothyreose, Razoxan- Zytoprotektivum, Bromocriptin- Hyperprolaktinämie, Coffein- Stimulanz, Chenodeoxycholsäure- Gallensäuremangel, Cilastatin- Abbauschutz von Imipenemen, Cinacalcet- Hyperkalzämie, Crothamiton- Skabies, Deoxycholsäure- subkutane Fettauflösung, Guaifenesin- Expektorans, Famotidin- Reflux, Disulfiram- Alkoholabusus, Doxapram- Atemstimulanz, Edrophonium- Diagnostik, Doxercalciferol- Sekundärer Hyperparathyreoidismus, Vareniclin- Nikotinabusus, Nonoxynol-9- Spermizid, Pirfenidon- idiopathische pulmonale Fibrose, Megestrol- Appetitsteigerung, Mesna- Uroprotektivum, Hypmecomon- Spasmolytikum, Iobenguan- Radiodiagnostik, Riluzol- ALS, Taurocholsäure- Chologoga, Mestinon- Myasthenia gravis, Oxybutynin- Anticholinergikum, Glucosamin-Arthrose, Hydroxycarbamid- Sichelzellenanämie, Indacaterol- COPD, Obeticholsäure- primäre biliäre Cholangitis, Oxandrolon- Kachexie, Paricalcitol- sekundäre Hyperparathyreoidismus

Deferasirox- akute Eisenvergiftung, Methionin- Harnansäuerung, Methylphenidat- ADHS, Octreotid- Akromegalie, Thrombin- Blutstillung, Tiopronin- Cystinurie, Tolvaptan- polyzystische Nierenerkrankung

*Tyrosinkinaseinhibitor, Hemmer-Steroidsynthese, Antiöstrogen, Antiandrogen, CDK4/6-Inhibitor, Aromatasehemmer, BRAF-Kinase-Hemmer, SERM, AntiCD20-Antikörper, monoklonale Antikörper, Enzyme, zytotoxische Antibiotika

Wie bei den beiden anderen Genlisten sind die meist vertretenden Gruppen: Antiinfektiva, Zytostatika und Psychotropika.

Im Vergleich der Ergebnisse der Gruppen zeigen sich Gemeinsamkeiten: die drei häufigsten Wirkstoffe stimmen überein und keine der Listen hat die erforderliche Signifikanz von p-Wert <0.05 . Jedoch hatte jede Genliste eine oder mehrere verschiedene Marker-Sets als Grundlage der Analyse und auch die Ergebnisse des geringsten z-Score waren verschieden. Insgesamt hatte das jedoch keine Auswirkung auf die Arzneimittelauswertung der häufigsten Medikamentengruppen.

Diskussion

Welches Bioinformatiktool am besten für die Analyse der Daten über postoperativen Schmerzproteinsignaturen geeignet ist, hängt stark vom Analyseziel des Anwenders ab.

Die ersten Unterschiede zwischen den Programmen zeigen sich schon zu Beginn der Analyse. Bei *Dgldb* werden in allen 3 Datensets mehrere Gene als *unmatched* von der Analyse ausgeschlossen, was das Endergebnis und den Vergleich mit den anderen beiden Tools beeinflusst. Jedoch kann es schnell und effizient einen ersten groben Überblick via Ad-hoc-Abfragen über wichtige Punkte wie: Drug-Gen-Interaktion, Zulassung und Interaktionstyp liefern. Dabei sind keine Formationsschritte der Daten über externe Programme erforderlich. Es war weiters möglich Gene, mit einer hohen pharmakologischen Relevanz, zu identifizieren. Bei allen 3 Datensets (HSR, HR und LR) zeigte G6PD konstant 100 Interaktionen auf. Die Interaktionsrichtung war bei einem Großteil der Daten nicht angegeben, was die weitere Interpretation über die Auswirkung eines medikamentösen Angriffspunktes erschwert.

ProHarMed kann durch seine aufwendigen Harmonisierungs- und Remapping-Schritte der Datennamen hier wesentlich sensibler arbeiten. Es kommt insgesamt bei allen drei Listen nur zum Ausschluss von drei, nicht mehr aktuellen, Proteinen. ProHarMed zeigt somit deutlich Vorteile bezogen auf die Datenvorbereitung und leistet ebenfalls eine Qualitätskontrolle durch den Einbezug von ausschließlich aktuellen Protein-IDs.

Weiters liefert es mit der Möglichkeit von *Map Othologs* eine weitere analytisch relevante Funktion, welche es ermöglicht, erforschte Daten von anderen Spezies auf das menschliche Genom umzulegen und vice versa.

Dadurch eröffnet sich ein sehr breites wissenschaftliches Vorgehen, da auch das Wissen über frühere wissenschaftliche Erkenntnisse speziesüberlappend in die Analyse miteinbezogen werden können. Eine translationale Forschung wird dadurch ermöglicht. Die der Arbeit zugrundeliegende Studie *Phenotype- and species-specific skin proteomic signatures for incision-induced pain in humans and mice* von Segelcke et al., 2023 arbeitet sowohl mit mice als auch human Daten, die durch dieses Vorgehen miteinander vergleichbar gemacht werden können.

Das Protein-Netzwerk kann durch *Drugst.one* im Tool *ProHarMed* sehr interaktiv dargestellt werden. Es war so möglich, die zentralen stark vernetzten Hub-Proteine herauszufinden. Das war dahingehend sehr aufschlussreich, da sich zentrale Knotenpunkte identifizieren lassen und wichtige funktionelle Unterschiede zwischen den Genlisten sichtbar gemacht werden konnten. Durch einen medikamentösen Angriff solcher Proteine würde es zu sehr weitläufigen Auswirkungen im untersuchten biologischen System kommen und ist somit von besonderem Interesse für weitergehende Untersuchungen. FN1 zeigte sich in dem HSR und HR- Datensätzen als stark vernetztes Protein. In der LR-Gruppe zeigt sich GRB2 als zentrales Hub-Protein, was auf unterschiedliche molekulare Mechanismen und im weiteren Schritt auf verschiedene medikamentöse Angriffspunkte zwischen den Gruppen hindeutet.

Die durchgeführte *Intersection Analyse* verdeutlicht den gemeinsamen Kern aller Datensätzen. 48 Proteine sind den drei Datensätzen gemein. Im Vergleich dazu haben LR und HR nur 6 übereinstimmende Proteine, was die deutlichen Unterschiede im Proteinmuster deutlich macht und zeigt, dass eine patientenspezifische postoperative Behandlung ein wichtiger Schritt für eine effizientere medizinische Behandlung darstellt.

Mergeomics unterscheidet sich grundsätzlich von den anderen beiden Systemen, dahingehend, als dass es die Datensätze übergeordneten Modulen zuordnet und somit eine Vorhersage von *Drug-Repurposing-Kandidaten* auf Pathway-Ebene ermöglicht.

Es kommt somit zu weitaus mehr Arzneistoffkandidaten, die potenziell für weitere Forschungen herangezogen werden können. Zu bedenken hierbei ist jedoch, dass es hier nicht möglich ist einen direkten Bezug von Gen zu Arzneistoff herzustellen. Die Ergebnisse dieser Analyse waren bei *DGiDB* und *ProHarMed* jedoch sehr aufschlussreich, da es unterschiedliche therapeutische Ansätze zwischen den Gensets aufzeigt. Ein wichtiger Punkt, der durch das *Drug Repurposing* jedoch ermöglicht wird, ist, dass durch den errechneten z-Score bewertet werden kann, ob ein Medikament der krankheitsassoziierten Genexpression entgegenwirkt oder nicht. Hier zeigen sich auch wieder gruppenspezifische Unterschiede: bei der HR-Gruppe hat Topotecan, bei den LR hat Artesunat den prägnantesten Wert. Die overlap-basierte Analyse zeigt in den Ergebnissen der Gruppen ein einheitliches Ergebnis, was auf die generelle Relevanz, der den Arzneistoffen zugrundeliegenden Wirkmechanismen in der Schmerztherapie hinweist.

Mergeomics zeigt am deutlichsten die Einschränkungen der analysierten Daten. Keine der untersuchten Genlisten schafften den erwünschten Signifikanzbereich von <0.05 , ebenso sind zu wenige Pathways verfügbar, sodass keine auf die Daten direkt bezogene Modul-Gen-Datei erstellt werden konnte.

Die dominanten Arzneistoffgruppen sind sich in den Programmen durchaus ähnlich. Vorrangig ist hier vor allem die Gruppe der Antiinfektiva, welche in allen Analysen und allen Datensätzen unter den prägnantesten ist. Antiinfektiva greifen unter anderem tief in die Zell- und Proteinbiosynthese ein, indem sie die Zellwandpermeabilität, DNA-Synthese und den Zellzyklus beeinträchtigen. Die hohe Relevanz dieser Gruppen deutet also darauf hin, dass die analysierten Proteine funktionelle Gemeinsamkeiten mit den pharmakologischen Angriffspunkten dieser Arzneistoffen haben.

Weiters zeigt sich, dass in allen Ergebnissen eine Vielzahl der Medikamente, die mit den untersuchten Proteomdaten interagieren, zugelassen und somit bereits am Markt verfügbar sind. Das zeigt auf, dass die beteiligten Proteine pharmakologisch relevant sind und es schon wissenschaftlich validierte Therapieansätze gibt, bei denen man ansetzen kann.

Insgesamt konnte bei den Analysen von *ProHarMed* und *Mergeomics* das Ergebnis der Studie bestätigt werden, dass die Gruppe der Low Responder vor allem entzündungshemmende Signaturen aufweisen und es somit ein geringeres Risiko für postoperativ entstehende Schmerzen vorhanden ist. Das zeigt sich einerseits im Ergebnis der Arzneistoffe mit den niedrigsten z-score von *Mergeomics*, als auch bei den am stärksten vertretenden Arzneimitteln bei *ProHarMed*. Für die Bearbeitung der Daten aus der Studie ist eine Kombination dieser Programme am effizientesten, da hierbei durch die Datenhomogenisierung die Qualität der Auswertung sehr hoch ist und spezifische Hubs als Schlüsselproteine identifiziert werden, sowie die komplexen Krankheitspathways mit gezielten Medikamenten in Verbindung gebracht werden können.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 (Schnabel & Pogatzki-Zahn, 2010)	8
Abbildung 2 (Cannon et al., 2023)	11
Abbildung 3 Darstellung basierend auf Daten aus DGldb, Zugriff am 16.08.2025	15
Abbildung 4 Darstellung basierend auf Daten aus DGldb, Zugriff am 16.08.2025	15
Abbildung 5 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HSR (DGldb)	19
Abbildung 6 Darstellung basierend auf Daten aus DGldb, Zugriff am 16.08.2025	20
Abbildung 7 Darstellung basierend auf Daten aus DGldb, Zugriff am 16.08.2025.	20
Abbildung 8 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HR (DGldb)	26
Abbildung 9 Darstellung basierend auf Daten aus DGldb, Zugriff am 17.08.2025	26
Abbildung 10 Darstellung basierend auf Daten aus DGldb, Zugriff am 17.08.2025	26
Abbildung 11 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe LR (DGldb)	31
Abbildung 12 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 01.07.2025	37
Abbildung 13 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 01.07.2025	38
Abbildung 14 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 01.07.2025	38
Abbildung 15 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 01.07.2025	39
Abbildung 16 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 03.07.2025	40
Abbildung 17 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 03.07.2025	41
Abbildung 18 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 03.07.2025	42
Abbildung 19 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 03.07.2025	43
Abbildung 20 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 06.07.2025	44
Abbildung 21 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 06.07.2025	44
Abbildung 22 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 06.07.2025	45
Abbildung 23 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 06.07.2025	46
Abbildung 24 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 10.07.202	46
Abbildung 25 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 10.07.2025	47
Abbildung 26 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 12.07.2025	48
Abbildung 27 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HSR (DGldb)	50
Abbildung 28 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 13.07.2025	51
Abbildung 29 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 13.07.2025	52
Abbildung 30 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 14.07.2025	52
Abbildung 31 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 14.07.2025	53
Abbildung 32 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HR (DGldb)	55
Abbildung 33 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 16.07.2025	56
Abbildung 34 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 16.07.2025	57
Abbildung 35 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 21.07.2025	57
Abbildung 36 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 21.07.2025	58
Abbildung 37 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe LR (DGldb)	60
Abbildung 38 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 22.07.2025	61
Abbildung 39 Darstellung basierend auf Daten aus ProHarMed, Zugriff am 22.07.2025	62
Abbildung 40 (Ding et al., 2021)	65
Abbildung 41 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 07.10.2025	71
Abbildung 42 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 07.10.2025	71
Abbildung 43 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 10.10.2025	74
Abbildung 44 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 10.10.2025	74
Abbildung 45 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 10.10.2025	75
Abbildung 46 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 11.10.2025	75
Abbildung 47 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HSR (DGldb)	85

Abbildung 48 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 15.10.2025	866
Abbildung 49 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 15.10.2025	87
Abbildung 50 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 15.10.2025	88
Abbildung 51 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 17.10.2025	88
Abbildung 52 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe HR (DGldb).....	97
Abbildung 53 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 01.11.2025	988
Abbildung 54 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 01.11.2025	999
Abbildung 55 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 02.11.2025	999
Abbildung 56 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 02.11.2025	100
Abbildung 57 Darstellung basierend auf Daten aus Mergeomics, Zugriff am 02.11.2025	100
Abbildung 58 Übersicht der Arzneistoff-Gruppe LR (DGldb)	110

Quellenverzeichnis

Adamowicz, K., Arend, L., Maier, A., Schmidt, J. R., Kuster, B., Tsoy, O., Zolotareva, O., Baumbach, J. & Laske, T. (2023). Proteomic meta-study harmonization, mechanotyping and drug repurposing candidate prediction with PROHARMED. *Npj Systems Biology And Applications*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41540-023-00311-7>

Amberger, J. S., Bocchini, C. A., Schiettecatte, F., Scott, A. F. & Hamosh, A. (2014). OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM®), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Research*, 43(D1), D789–D798. <https://doi.org/10.1093/nar/gku1205>

Arneson, D., Bhattacharya, A., Shu, L., Mäkinen, V. & Yang, X. (2016). Mergeomics: a web server for identifying pathological pathways, networks, and key regulators via multidimensional data integration. *BMC Genomics*, 17(1), 722. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3057-8>

Athar, A., Füllgrabe, A., George, N., Iqbal, H., Huerta, L., Ali, A., Snow, C., Fonseca, N. A., Petryszak, R., Papatheodorou, I., Sarkans, U. & Brazma, A. (2018). ArrayExpress update – from bulk to single-cell expression data. *Nucleic Acids Research*, 47(D1), D711–D715. <https://doi.org/10.1093/nar/gky964>

Bateman, A., Martin, M., Orchard, S., Magrane, M., Ahmad, S., Alpi, E., Bowler-Barnett, E. H., Britto, R., Bye-A-Jee, H., Cukura, A., Denny, P., Dogan, T., Ebenezer, T., Fan, J., Garmiri, P., Da Costa Gonzales, L. J., Hatton-Ellis, E., Hussein, A., Ignatchenko, A., . . . Sundaram, S. (2022). UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. *Nucleic Acids Research*, 51(D1), D523–D531. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1052>

Becker, S. & Diers, M. (2016). Chronischer Schmerz. *Der Schmerz*, 30(5), 395–406. <https://doi.org/10.1007/s00482-016-0149-y>

Cannon, M., Stevenson, J., Stahl, K., Basu, R., Coffman, A., Kiwala, S., McMichael, J. F., Kuzma, K., Morrissey, D., Cotto, K., Mardis, E. R., Griffith, O. L., Griffith, M. & Wagner, A. H. (2023). DGIdb 5.0: rebuilding the drug–gene interaction database for precision medicine and drug discovery platforms. *Nucleic Acids Research*, 52(D1), D1227–D1235. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad1040>

Chen, Y., Diamante, G., Ding, J., Nghiem, T. X., Yang, J., Ha, S., Cohn, P., Arneson, D., Blencowe, M., Garcia, J., Zaghari, N., Patel, P. & Yang, X. (2022). PharmOmics: A species- and tissue-specific drug signature database and gene-network-based drug repositioning tool. *iScience*, 25(4), 104052. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104052>

Cheng, F., Kovács, I. A. & Barabási, A. (2019). Network-based prediction of drug combinations. *Nature Communications*, 10(1), 1197. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09186-x>

Clough, E. & Barrett, T. (2016). The Gene Expression Omnibus Database. *Methods in Molecular Biology*, 1418, 93–110. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3578-9_5

Ding, J., Blencowe, M., Nghiem, T., Ha, S., Chen, Y., Li, G. & Yang, X. (2021). Mergeomics 2.0: a web server for multi-omics data integration to elucidate disease networks and predict therapeutics. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W375–W387. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab405>

DrugMatrix. (o. D.). <https://norecopa.no/3r-guide/drugmatrix>

Fletcher, S. & Islam, M. Z. (2018). Comparing sets of patterns with the Jaccard index. *AJIS. Australasian Journal Of Information Systems/AJIS. Australian Journal Of Information Systems/Australian Journal Of Information Systems*, 22. <https://doi.org/10.3127/ajis.v22i0.1538>

Freshour, S. L., Kiwala, S., Cotto, K. C., Coffman, A. C., McMichael, J. F., Song, J. J., Griffith, M., Griffith, O. L. & Wagner, A. H. (2020). Integration of the Drug–Gene Interaction Database (DGIdb 4.0) with open crowdsourcing efforts. *Nucleic Acids Research*, 49(D1), D1144–D1151. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa1084>

Gillespie, M., Jassal, B., Stephan, R., Milacic, M., Rothfels, K., Senff-Ribeiro, A., Griss, J., Sevilla, C., Matthews, L., Gong, C., Deng, C., Varusai, T., Ragueneau, E., Haider, Y., May, B., Shamovsky, V., Weiser, J., Brunson, T., Sanati, N., . . . D’Eustachio, P. (2021). The reactome pathway knowledgebase 2022. *Nucleic Acids Research*, 50(D1), D687–D692. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab1028>

Griffith, M., Griffith, O. L., Coffman, A. C., Weible, J. V., McMichael, J. F., Spies, N. C., Koval, J., Das, I., Callaway, M. B., Eldred, J. M., Miller, C. A., Subramanian, J., Govindan, R., Kumar, R. D., Bose, R., Ding, L., Walker, J. R., Larson, D. E., Dooling, D. J., . . . Wilson, R. K. (2013). DGIdb: mining the druggable genome. *Nature Methods*, 10(12), 1209–1210. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2689>

GSEA | MSIGDB | Human MSIGDB Collections. (o. D.). <https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb/human/collections.jsp#C4>

GSEA-MSIGDB documentation. (o. D.). https://docs.gsea-msigdb.org/#MSigDB/Release_Notes/MSigDB_7.1/

Inhibitor, Activator, Agonist, Antagonist, Reverse Agonist, Blocker: Definition and Difference. (o. D.). https://www.bocsci.com/blog/inhibitor-activator-agonist-antagonist-reverse-agonist-blocker-definition-and-difference/?srsId=AfmBOorWcOUB_dheKxRCTumJS0dRPdG3bjGOsuwp0sSYDsXx1TBsNle

Jassal, B., Matthews, L., Viteri, G., Gong, C., Lorente, P., Fabregat, A., Sidiropoulos, K., Cook, J., Gillespie, M., Haw, R., Loney, F., May, B., Milacic, M., Rothfels, K., Sevilla, C., Shamovsky, V., Shorser, S., Varusai, T., Weiser, J., . . . D’Eustachio, P. (2019). The reactome pathway knowledgebase. *Nucleic Acids Research*. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1031>

Kanehisa, M., Furumichi, M., Tanabe, M., Sato, Y. & Morishima, K. (2016). KEGG: new perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D353–D361. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1092>

Koesling, D., Kieselbach, K. & Bozzaro, C. (2019). Chronischer Schmerz und Gesellschaft. *Der Schmerz*, 33(3), 220–225. <https://doi.org/10.1007/s00482-019-0361-7>

Kotlyar, M., Pastrello, C., Sheahan, N. & Jurisica, I. (2015). Integrated interactions database: tissue-specific view of the human and model organism interactomes. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D536–D541. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1115>

Krahulec, E., Schmidt, L. J., Habacher, W. & Kratzer, H. (2012). Chronischer Schmerz. *Der Schmerz*, 26(6), 715–720. <https://doi.org/10.1007/s00482-012-1234-5>

Maier, A., Hartung, M., Abovsky, M., Adamowicz, K., Bader, G. D., Baier, S., Blumenthal, D. B., Chen, J., Elkjaer, M. L., Garcia-Hernandez, C., Helmy, M., Hoffmann, M., Jurisica, I., Kotlyar, M., Lazareva, O., Levi, H., List, M., Lobentanzer, S., Loscalzo, J., . . . Baumbach, J. (2024). Drugst.One — a plug-and-play solution for online systems medicine and network-based drug repurposing. *Nucleic Acids Research*, 52(W1), W481–W488. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae388>

May, A. (2009). Chronischer Schmerz verändert die Struktur des Gehirns. *Der Schmerz*, 23(6), 569–575. <https://doi.org/10.1007/s00482-009-0842-1>

Mergeomics | A Web server for Identifying Pathological Pathways, Networks, and Key Regulators via Multidimensional Data Integration. (o. D.-c). <https://mergeomics.research.idre.ucla.edu/tutorial.php>

Piñero, J., Ramírez-Angueta, J. M., Saüch-Pitarch, J., Ronzano, F., Centeno, E., Sanz, F. & Furlong, L. I. (2019). The DisGeNET knowledge platform for disease genomics: 2019 update. *Nucleic Acids Research*, 48(D1), D845–D855. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1021>

Rabdano, S. O., Shannon, M. D., Izmailov, S. A., Salguero, N. G., Zandian, M., Purusottam, R. N., Poirier, M. G., Skrynnikov, N. R. & Jaroniec, C. P. (2021). Histone H4 Tails in Nucleosomes: a Fuzzy Interaction with DNA. *Angewandte Chemie International Edition*, 60(12), 6480–6487. <https://doi.org/10.1002/anie.202012046>

Schnabel, A. & Pogatzki-Zahn, E. (2010). Prädiktoren für chronische Schmerzen nach Operationen. *Der Schmerz*, 24(5), 517–533. <https://doi.org/10.1007/s00482-010-0932-0>

Schwarzbauer, J. E. & DeSimone, D. W. (2011). Fibronectins, Their Fibrillogenesis, and In Vivo Functions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3(7), a005041. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a005041>

Segelcke, D., Van der Burgt, M., Kappert, C., Garcia, D. S., Sondermann, J. R., Bigalke, S., Pradier, B., Gomez-Varela, D., Zahn, P. K., Schmidt, M. & Pogatzki-Zahn, E. M. (2023). Phenotype- and species-specific skin proteomic signatures for incision-induced pain in humans and mice. *British Journal Of Anaesthesia*, 130(3), 331–342. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2022.10.040>

Shu, L., Zhao, Y., Kurt, Z., Byars, S. G., Tukiainen, T., Kettunen, J., Orozco, L. D., Pellegrini, M., Lusi, A. J., Ripatti, S., Zhang, B., Inouye, M., Mäkinen, V. & Yang, X. (2016). Mergeomics: multidimensional data integration to identify pathogenic perturbations to biological systems. *BMC Genomics*, 17(1), 874. <https://doi.org/10.1186/s12864-016-3198-9>

Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V. K., Mukherjee, S., Ebert, B. L., Gillette, M. A., Paulovich, A., Pomeroy, S. L., Golub, T. R., Lander, E. S. & Mesirov, J. P. (2005). Gene set enrichment analysis: A knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 102(43), 15545–15550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>

Szumilas, M. (2010, 1. August). Explaining odds ratios. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2938757/>

UNIV.-PROF. DR. RUDOLF LIKAR. (2018). SCHMERZ NACHRICHTEN Nr. 1 | März 2018. In UNIV.-PROF. DR. WILFRIED ILIAS & UNIV.-PROF. I.R. MAG. PHARM. DR. ECKHARD BEUBLER, SCHMERZ NACHRICHTEN [Journal-article]. <https://www.pains.at/wp-content/uploads/DFP-118-Perioperatives-Schmerzmanagement-Interdisziplin%C3%A4re-Aufgabe2.pdf>

Von Wachter, M. (2011). Entstehung chronischer Schmerzen. In Springer eBooks (S. 3–16). https://doi.org/10.1007/978-3-642-19613-3_2

Wagner, A. H., Coffman, A. C., Ainscough, B. J., Spies, N. C., Skidmore, Z. L., Campbell, K. M., Krysiak, K., Pan, D., McMichael, J. F., Eldred, J. M., Walker, J. R., Wilson, R. K., Mardis, E. R., Griffith, M. & Griffith, O. L. (2015). DGIdb 2.0: mining clinically relevant drug–gene interactions. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D1036–D1044. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1165>

Onlinezugriffe

DGIDB. (o.D.). <https://dgidb.org/>

DrugBank Online | Database for Drug and Drug Target Info. (). <https://go.drugbank.com/>

Ensembl. (o.D.). <https://www.ensembl.org/index.html>

Gelbe Liste Pharmindex Online | Gelbe Liste. (o. D.). <https://www.gelbe-liste.de/>

HGNC. (o.D.). <https://www.genenames.org/>

Home - Gene - NCBI. (o. D.). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>

Mergeomics | A Web server for Identifying Pathological Pathways, Networks, and Key Regulators via Multidimensional Data Integration. (o. D.-b). <https://mergeomics.research.idre.ucla.edu/home.php>

Metascape. (o. D.). <https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>

MGI-Mouse Genome Informatics-The international database resource for the laboratory mouse. (o. D.). <https://www.informatics.jax.org/>

ProHarMeD-Web. (o. D.). <https://apps.cosy.bio/proharmed>

STRING. (2023, 26. Juli). STRING: functional protein association networks. <https://string-db.org/>

UniProt. (o. D.). UniProt. <https://www.uniprot.org/>