

## RF und ELF-EMF: Gen-Pathway-Disease Analysis

### Zusammenfassung

**Ausgangslage:** In den letzten 20 Jahren erfolgte eine Expansion in der Technology, sodass die uns ermöglicht Vorgänge in Säugetierzellen sowohl *in vitro* als auch *in vivo* mittels molekularbiologischer Methoden zu untersuchen. Mittels ‚Genomics‘, ‚Proteomics‘, ‚Metabolomics‘ und ähnlichen Technologien können sogenannte ‚Interactomes‘ (Interaktion) entwickelt werden, die das Zusammenspiel zwischen verschiedenen Komponenten der Zelle und ihre funktionelle Antwort aufzeigen. Diese Interaktionen beschreiben alle, oder Teile der definierten Stoffwechsel- und Signaltübertragungswege in Zellen. Veränderungen bzw. Störungen in der Funktion dieser Signalwege ermöglicht eine Vorhersage möglicher Veränderungen in der Zelle, die eventuell zu Krankheit oder Tod führen können.

**Zielsetzung:** Ziel dieses Projektes ist zelluläre Komponenten (Gene) zu identifizieren, die durch elektromagnetische Felder (Hochfrequenz und/oder Niederfrequenz) modifiziert werden und die dazugehörigen Signalwege aufzuzeigen. Im Folgenden können bekannte Verbindungen von Signalwegen mit Krankheiten ermittelt werden, die für eine hypothetische Abschätzung des Potentials für das Auftreten von Krankheiten beim Menschen bei chronischer Exposition dienen.

**Vorgehen:** (1) Zur Identifizierung von Studien, die bereits Hinweise zur Änderung der Gen- und Proteinexpression etc. in Säugetierzellen ergaben, wird eine Literaturrecherche durchgeführt. Involvierte Gene und Proteine werden kreuzreferenziert zu ihren äquivalenten Genen des Menschen. Die nachfolgende Verwendung von sogenannten ‚Pathway enrichment‘ Analysen (Subramanian et al. 2005; Thomas et al. 2009) dient zur Identifizierung der wahrscheinlich beteiligten Signalwegen. Der Einsatz von Gen-Ontologie Datenbanken (Barrell et al. 2009) und Signalweg-Krankheits-Modellen (Goh et al. 2007; Gohlke et al. 2009) wird zur Auffindung von wahrscheinlich beteiligten physiologischen Effekte durch RF-EMF verwendet. (2) Basierend auf den Resultaten von (1) wird einer humanen Zelllinie ausgewählt, die RF-EMF exponiert wird. Die entsprechenden Expositionszeiten und Expositionsstärken werden denjenigen aus der Literatur angepasst. Aus den Zellen wird RNA isoliert, auf Microarray Chips aufgebracht. Anschliessend werden komplette Genomscans mittels Microarrays durchgeführt. (3) Die Daten aus den Microarray Studien werden normalisiert und ebenfalls mit den obengenannten Methoden (Pathway enrichment) analysiert, um zu verifizieren, dass die Signalwege, die auf Literaturdaten basieren ebenfalls in humanen Zellen nach EMF-Exposition modifiziert werden.

**Erwartete Resultate:** Das vorliegende Proposal beabsichtigt wichtige Hinweise für weitere Laborstudien zu liefern. Die Verwendung diverser Datenbanken soll ein sorgfältiges Design einer Microarray Studie ermöglichen. Weiterhin erlaubt es die Identifizierung der auf Daten-basierenden physiologischen Veränderungen in Säugetierorganismen, die mit Krankheiten verbunden werden können. Wenn diese Studie signifikante Änderungen in zellulären Signalwegen aufzeigt, können Hypothesen aufgestellt werden, die in Mausmodellen weiter untersucht werden können. In solchen Studien können die erwarteten Signalwege/physiologischen Veränderungen im Gesamtorganismus (Tier) untersucht werden.

## Referenzen:

Barrell D, Dimmer E, Huntley RP, Binns D, O'Donovan C, Apweiler R. 2009. The GOA database in 2009--an integrated Gene Ontology Annotation resource. *Nucleic Acids Res* 37(Database issue): D396-403.

Goh KI, Cusick ME, Valle D, Childs B, Vidal M, Barabasi AL. 2007. The human disease network. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(21): 8685-8690.

Gohlke JM, Portier CJ. 2007. The forest for the trees: a systems approach to human health research. *Environ Health Perspect*. 115(9): 1261-3.

Gohlke J, Thomas R, Zhang Y, Rosenstein MC, Davis AP, Murphy C, et al. 2009. Genetic and Environmental Pathways to Complex Diseases. *BMC Systems Biology* (in press).

Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, Mukherjee S, Ebert BL, Gillette MA, et al. 2005. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(43): 15545-15550.

Thomas R, Gohlke J, Parham F, Portier CJ. 2009. Choosing the right path: Enhancement of biologically-relevant sets of genes or proteins using pathway structure. *Genome Biology* (in press).