QUALITATIVE PHENOTYPIC RESISTANCE PREDICTION FROM GENOTYPES FOR HUMAN IMMUNODEFICIENCY TYPE 1 (HIV-1) PROTEASE INHIBITORS USING NEURAL NETWORKS

EKAWAT PASOMSUB

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
(CLINICAL PATHOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2004**

ISBN 974-04-4821-6
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

การทำนายผลฟีโนไทป์ของการดื้อยาเชิงคุณภาพจากผลจีโนไทป์ สำหรับเชื้อเอชไอวี ชนิดที่ 1 ในยากลุ่มที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ย่อยโปรตีน โดยเทคนิคนิวรอลเน็ตเวิร์ก (QUALITATIVE PHENOTYPIC RESISTANCE PREDICTION FROM GENOTYPES FOR HIV-1 PROTEASE INHIBITORS USING NEURAL NETWORKS)

เอกวัฒน์ ผสมทรัพย์ 4436405 RACP/M

วท.ม. (พยาธิวิทยาคลินิก)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : วสันต์ จันทราทิตย์, ปร.ด. (จุลชีววิทยา), บุญเสริม กิจศิริกุล, วศ.ด. (วิศวกรรมคอมพิวเตอร์)

บทคัดย่อ

เชื้อไวรัสเอชไอวีมีความสามารถในการดื้อยาได้ง่าย การทดสอบการดื้อยาต่อเชื้อไวรัสเอชไอวีด้วยวิธีการตรวจจีโนไทป์เป็นวิธีที่มีประสิทธิภาพใช้ในการติดตามผลตลอดและช่วยในการออกแบบสูตรการให้ยาในการรักษาผู้ป่วยในครั้งต่อไป วิธีจีโนไทป์เป็นวิธีที่ทำได้ง่าย แต่ก็มีข้อจำกัดในเรื่องการแปลผล โดยเฉพาะผลที่มีความซับซ้อน ทำให้ขาดความแม่นยำได้ในบางครั้ง

งานวิจัยนี้ได้นำเทคนิคนิวรอลเน็ตเวิร์กซึ่งมีความสามารถในการแก้ปัญหาที่ซับซ้อน โดยใช้ข้อมูลจีโนไทป์เป็นข้อมูลขาเข้าและใช้ข้อมูลฟีโนไทป์เป็นข้อมูลขาออก ข้อมูลการตรวจจีโนไทป์และฟีโนไทป์ของเชื้อไวรัสเอชไอวีจำนวน 598 ตัว ถูกแบ่งเป็นชุดข้อมูลเรียนรู้ และชุดข้อมูลทดสอบ แบบจำลองนิวรอลเน็ตเวิร์กจะเรียนรู้ความสัมพันธ์ของข้อมูลจากชุดข้อมูลเรียนรู้และทดสอบความถูกต้องแม่นยำจากชุดข้อมูลทดสอบ ผลการทำนายที่ได้จะอยู่ในรูปแบบจำนวนเท่าของการดื้อยา เมื่อเทียบกับเชื้อไวรัสเอชไอวีมาตรฐาน ซึ่งก็จะถูกนำไปเปรียบเทียบกับผลการทำนายการดื้อยาด้วยวิธี Rule-based และ Support vector machine

ผลจากการใช้แบบจำลองนิวรอลเน็ตเวิร์ก เทียบกับการทดสอบฟีโนไทป์ทางห้องปฏิบัติการ พบว่าแบบจำลองนิวรอลเน็ตเวิร์กจะให้ค่าความสัมพันธ์สูงถึง 0.96 และยังให้ค่าความถูกต้องถึง 95% เมื่อเปรียบเทียบการทำนายผลทั้ง 3 วิธี พบว่าให้ผลสอดคล้องกับผลการทดสอบด้วยฟีโนไทป์มากถึง 97% และจากการนำผลการทำนายด้วยแบบจำลองนี้ไปเปรียบเทียบกับผลข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วย พบว่าให้ค่าสอดคล้องกัน 78% ด้วยประสิทธิภาพของแบบจำลองนิวรอลเน็ตเวิร์กจึงมีความเป็นไปได้ที่จะใช้ผลการทำนายค่าฟีโนไทป์นี้ในการใช้ออกแบบสูตรยาเพื่อรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวีต่อไป

109 หน้า ISBN 974-04-4821-6

QUALITATIVE PHENOTYPIC RESISTANCE PREDICTION FROM GENOTYPES FOR HUMAN IMMUNODEFICIENCY TYPE 1 (HIV-1) PROTEASE INHIBITORS USING NEURAL NETWORKS

EKAWAT PASOMSUB 4436405 RACP/M

M.Sc.(CLINICAL PATHOLOGY)

THESIS ADVISORS: WASUN CHANTRATITA, Ph.D.,
BOONSERM KIJSIRIKUL, D.Eng.

ABSTRACT

Drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) strains have developed under the selective pressure of antiretroviral treatment. Genotypic resistance testing is a powerful tool in identifying such resistant viruses in individual patients during or prior to therapy and it has been used to improve drug efficiency and to design subsequent drug therapies. Although genotypic testing is easier to perform, previous clinical trials have shown that patients receiving genotypic testing do not respond to treatment due to multiple drugs resistant patterns that are increasingly complex and often difficult for clinicians to interpret. In an attempt to overcome the drawbacks of genotypic resistance testing, this study presents a neural network system that can predict the HIV-1 phenotypic fold change value from genotypic results.

The neural network is an artificial intelligence tool for implicitly identifying any complex nonlinear relationships from experimental data and it has the ability to detect all possible interactions between all input variables. In this study, 598 HIV-1 protease sequences and their corresponding phenotypic fold change values (in 50% inhibitory concentration) for six drugs were retrieved from the Stanford HIV RT and Protease Database. The genotype-phenotype data were divided into a training and test set. Neural network models were developed from training set data and the performance of the models was determined from the test data set. The prediction results were expressed as a logarithm of fold change that could be defined interms of susceptibility classes using cutoff values. The results from the neural network prediction system were compared with those from the rule-based method provided with the Stanford HIV RT and Protease Database and the support vector machine method of the Geno2Pheno interpretation system.

The neural network system predicted values showing a high correlation coefficient of 0.96 and high accuracy of 95%, both of which were higher than the other two systems, when compared with experimental phenotypic testing values. Regarding consensus based prediction, neural network system predicted values also showed better results (97%) than the other two systems. The correlation of neural network predicted values with clinical outcome was 78%. So the neural network system proved to be acceptable and more efficient for designing drug therapies.

KEY WORDS: VIRTUAL PHENOTYPE / NEURAL NETWORKS /
HIV-1 PROTEASE INHIBITOR / RESISTANT MUTATIONS /
FOLD CHANGE / INHIBITION CONCENTRATION

109 pp. ISBN 974-04-4821-6