

arnes 

Interdisciplinarnost za nove preboje v znanosti in tehnologiji

Marinka Žitnik

Univerza Harvard

Broad Institute of MIT and Harvard

Harvard Data Science



marinka@hms.harvard.edu

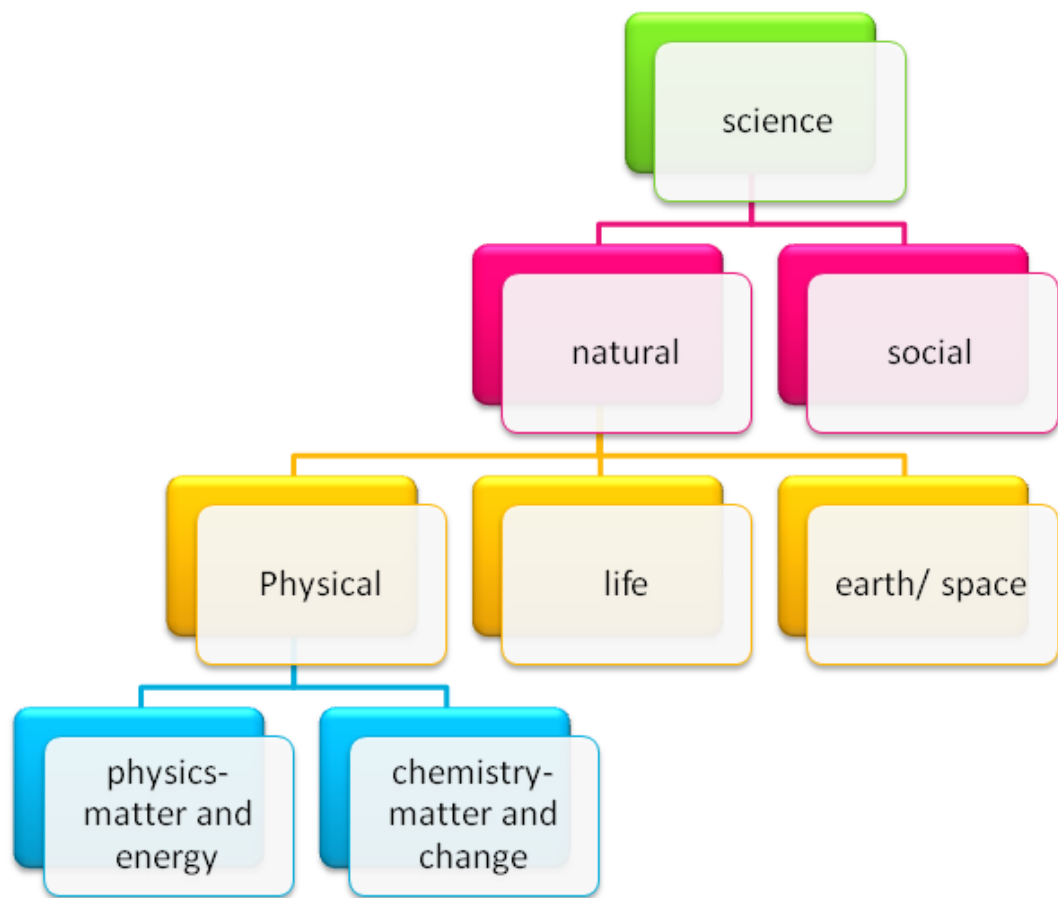
zitniklab.hms.harvard.edu



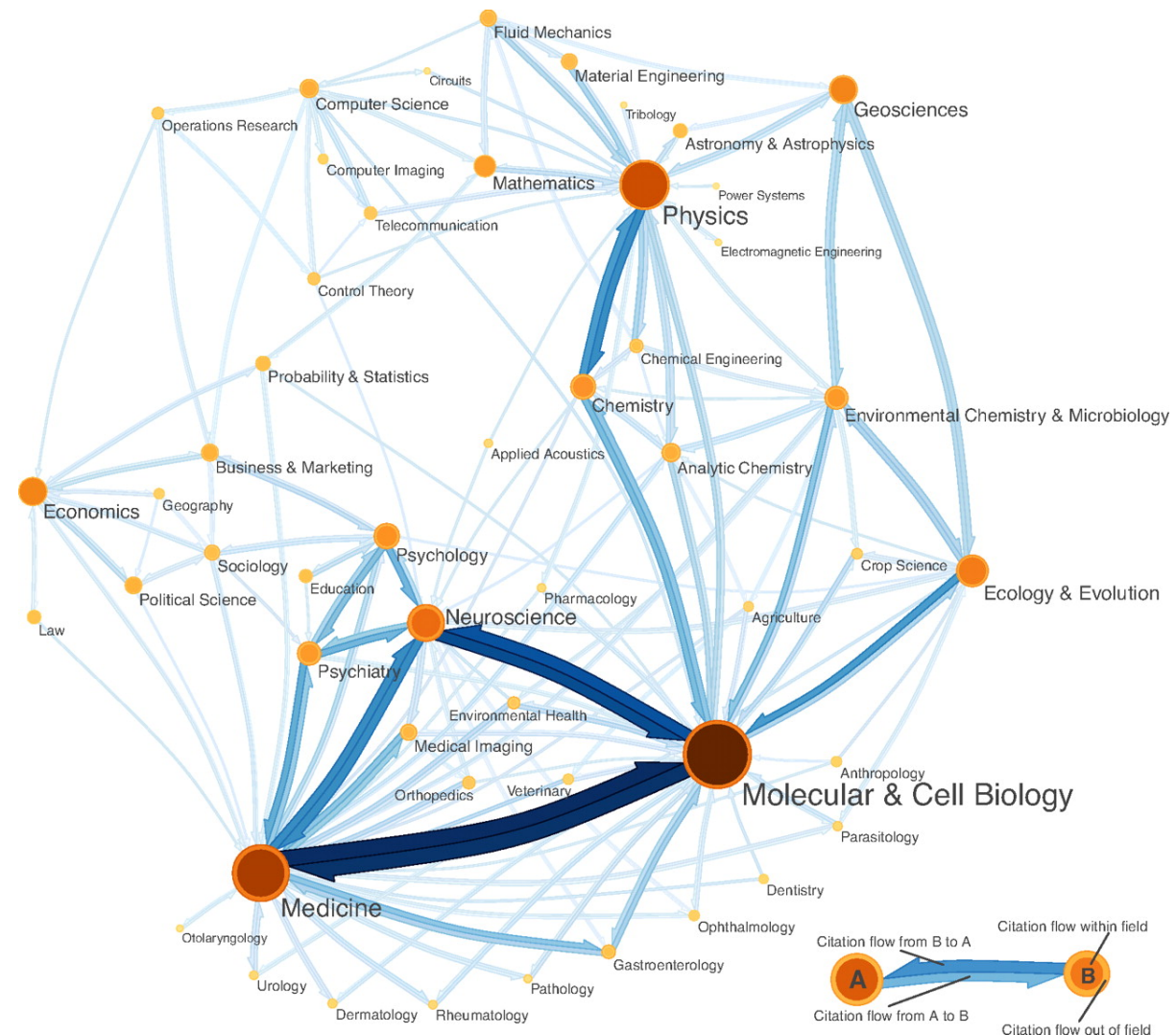
EVROPSKA UNIJA
EVROPSKI SKLAD ZA
REGIONALNI RAZVOJ
NALOŽBA V VAŠO PRIHODNOST



REPUBLIKA SLOVENIJA
MINISTRSTVO ZA IZOBRAŽEVANJE,
ZNANOST IN ŠPORT

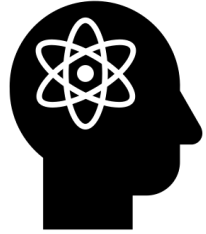


Znanost včasih



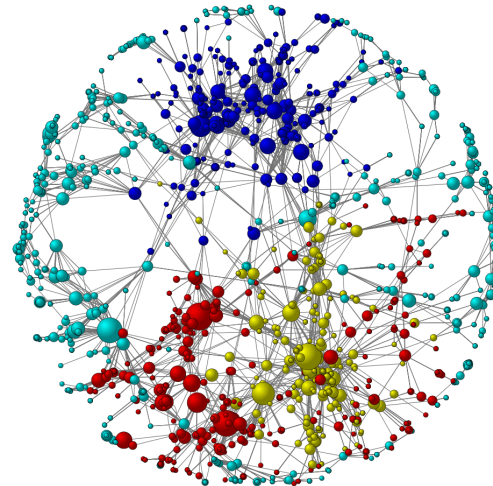
Znanost danes

Interdisciplinarne raziskave v umetni inteligenci

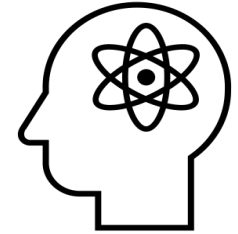


**Znanstveniki iz
drugih disciplin**

Odprta vprašanja in
raziskovalni problemi



Sodobni algoritmi za
odkrivanje znanj
iz podatkov



Računalnikarji



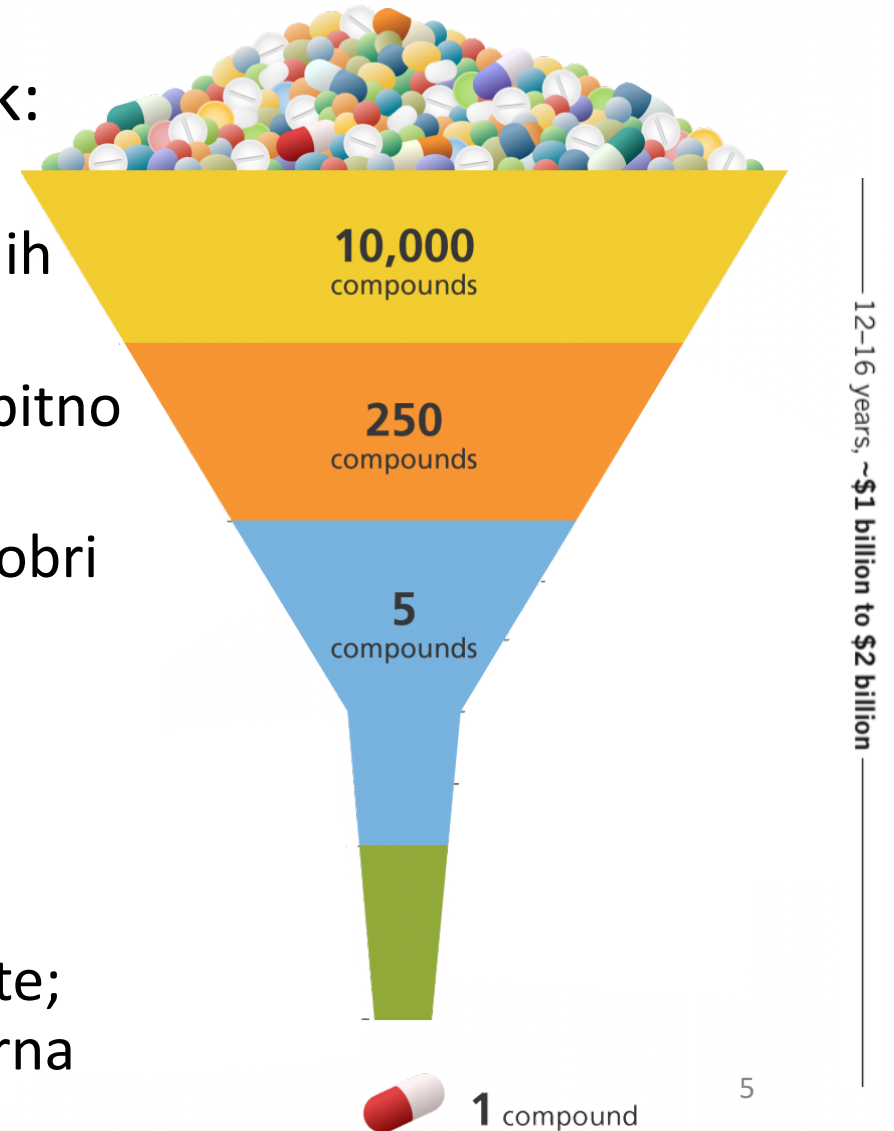
Preboji v znanosti in tehnologiji



Primer interdisciplinarne raziskave na
področju **računalništva** in **biologije**
in kaj se iz te raziskave naučimo

Razvoj zdravil

- Tradicionalni razvoj zdravil je iterativni postopek:
 - **Zahtevni testi v laboratorijih**, da se najde najbolj obetavno molekulo izmed desetine milijonov možnih molekul
 - **Mnogi klinični preizkusi**, da se ugotovi, ali je morebitno zdravilo varno in učinkovito
 - **Dolgotrajni regulatorni postopki**, da se zdravilo odobri za uporabo v pacientih
- V povprečju razvoj novega zdravila:
 - Stane med **1 in 2 milijardama dolarjev**
 - **Traja 14 let**
 - **<7% prva obetavnih molekul** doseže trg in paciente; velika večina molekul za uporabo v ljudeh ni primerna



Kako hitro razviti varna in učinkovita zdravila v boju proti pandemiji?

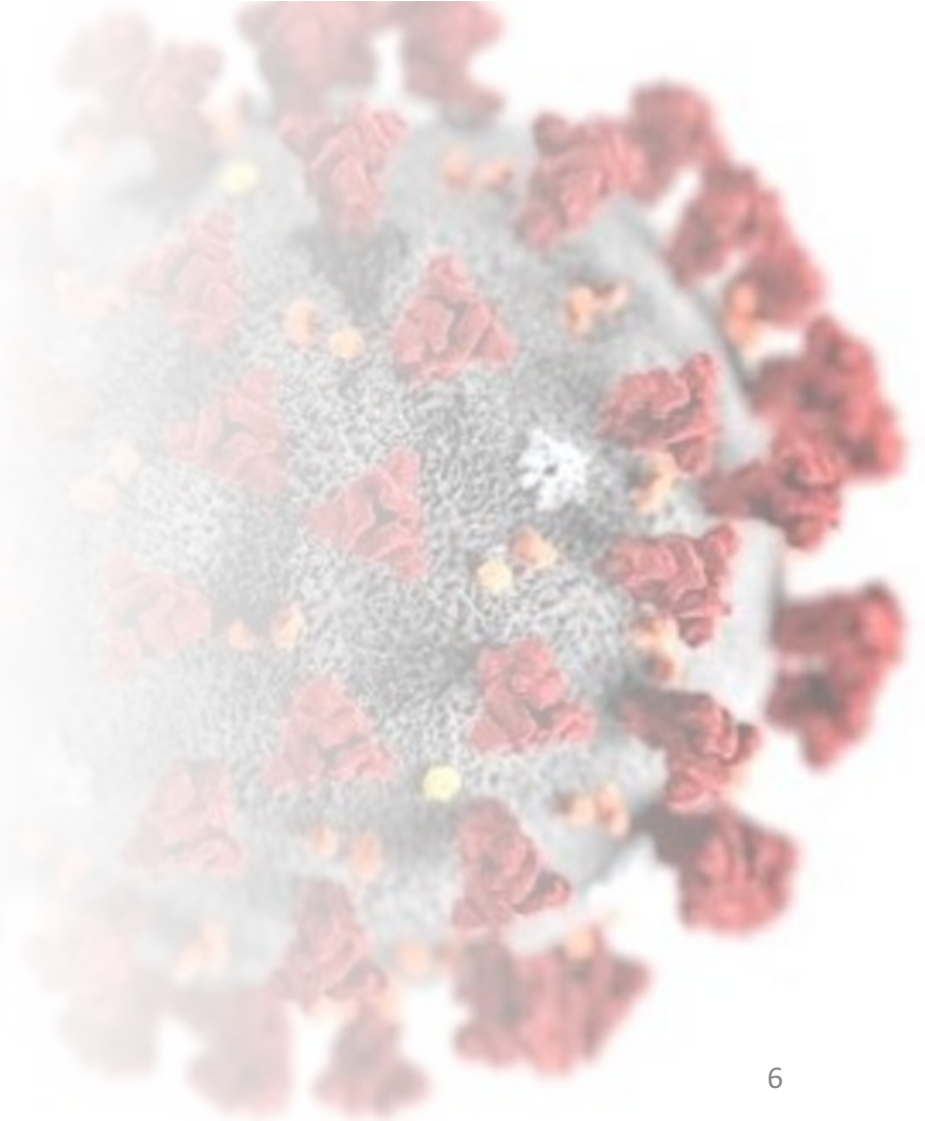
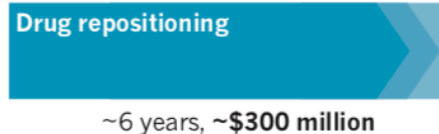
New tricks for old drugs

Faced with skyrocketing costs for developing new drugs, researchers are looking at ways to repurpose older ones — and even some that failed in initial trials.

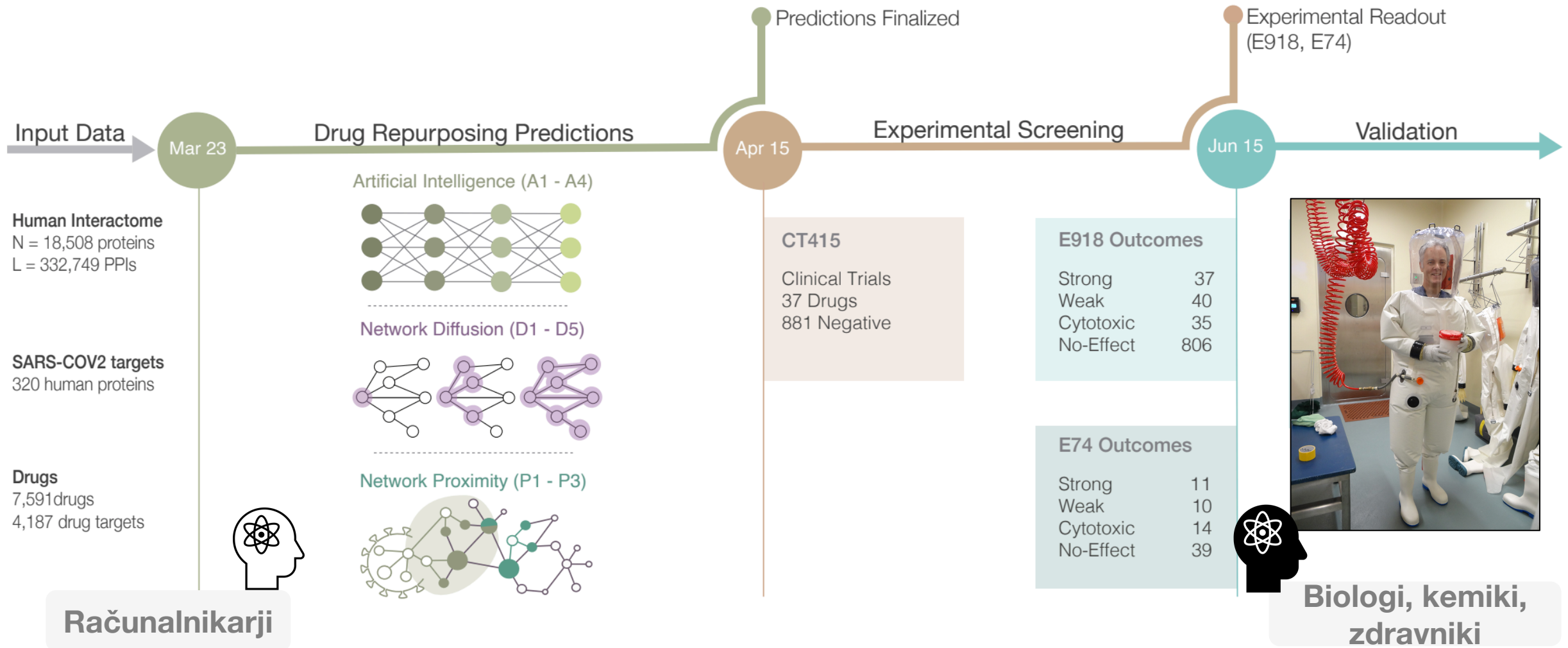


A SHORTER TIMESCALE

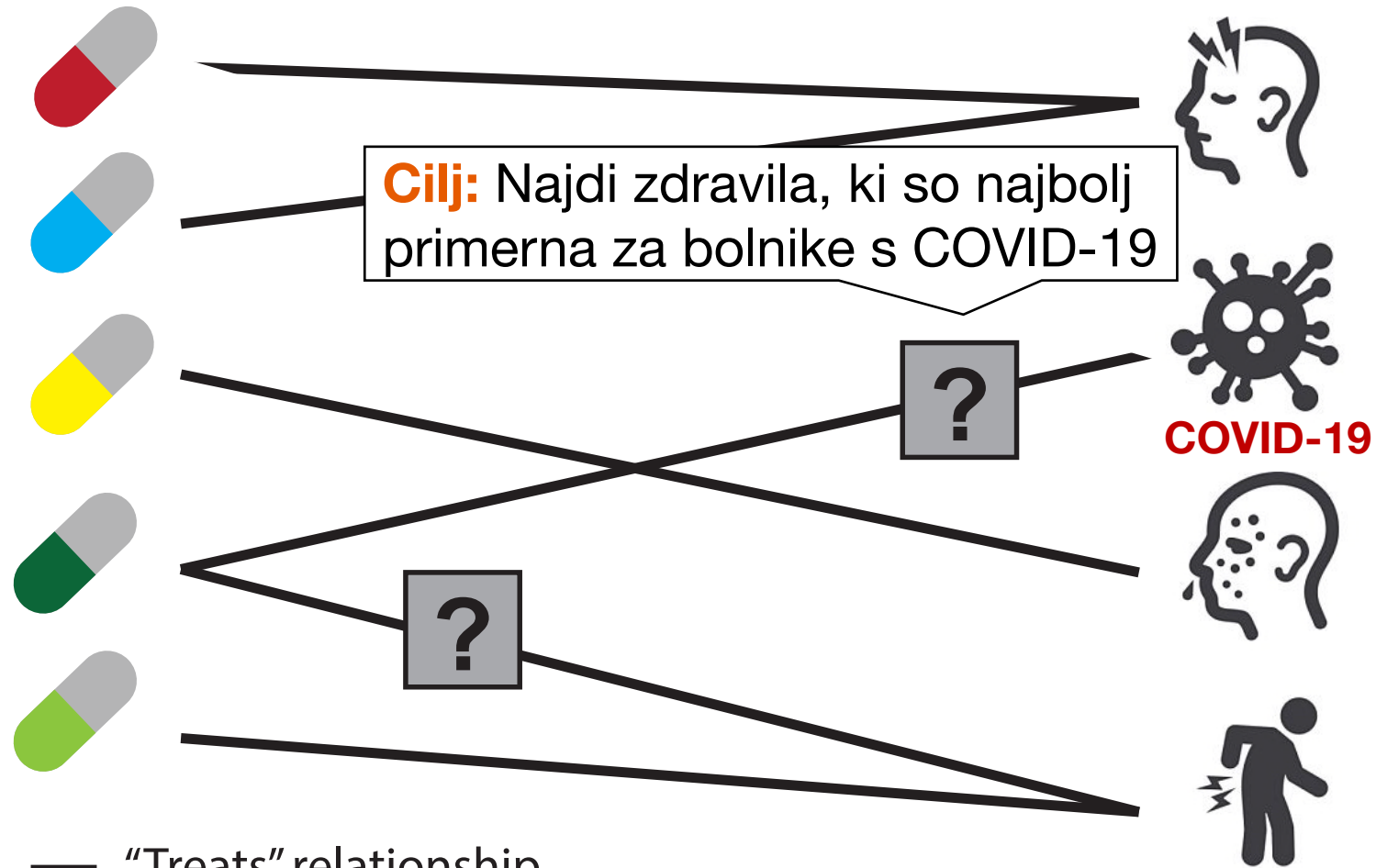
Because most repositioned drugs have already passed the early phases of development and clinical testing, they can potentially win approval in less than half the time and at one-quarter of the cost.



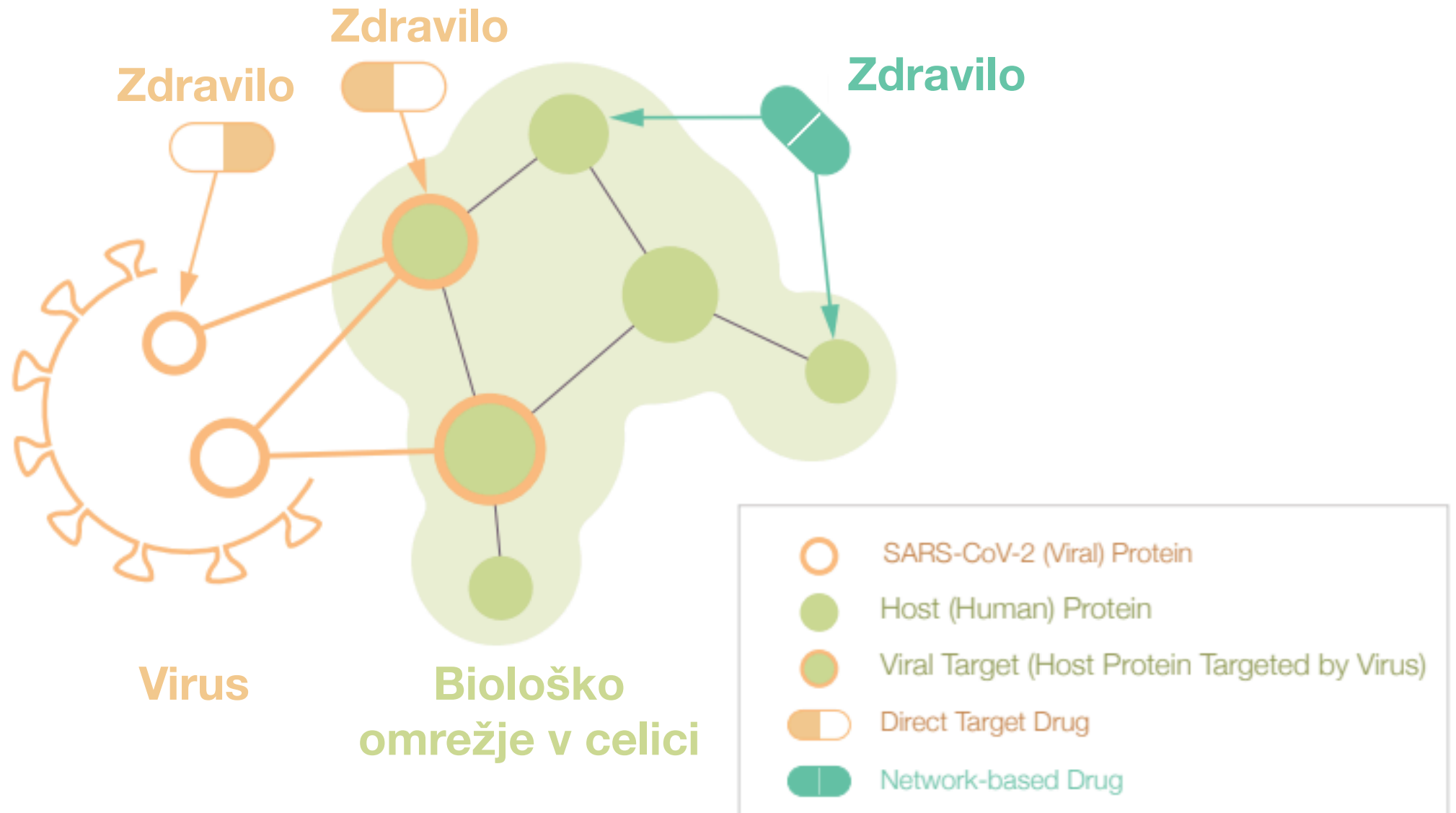
Kako hitro razviti varna in učinkovita zdravila za nove bolezni?



Katero zdravilo je učinkovito in varno za COVID-19?



Kako zdravilo zatre virus v telesu?



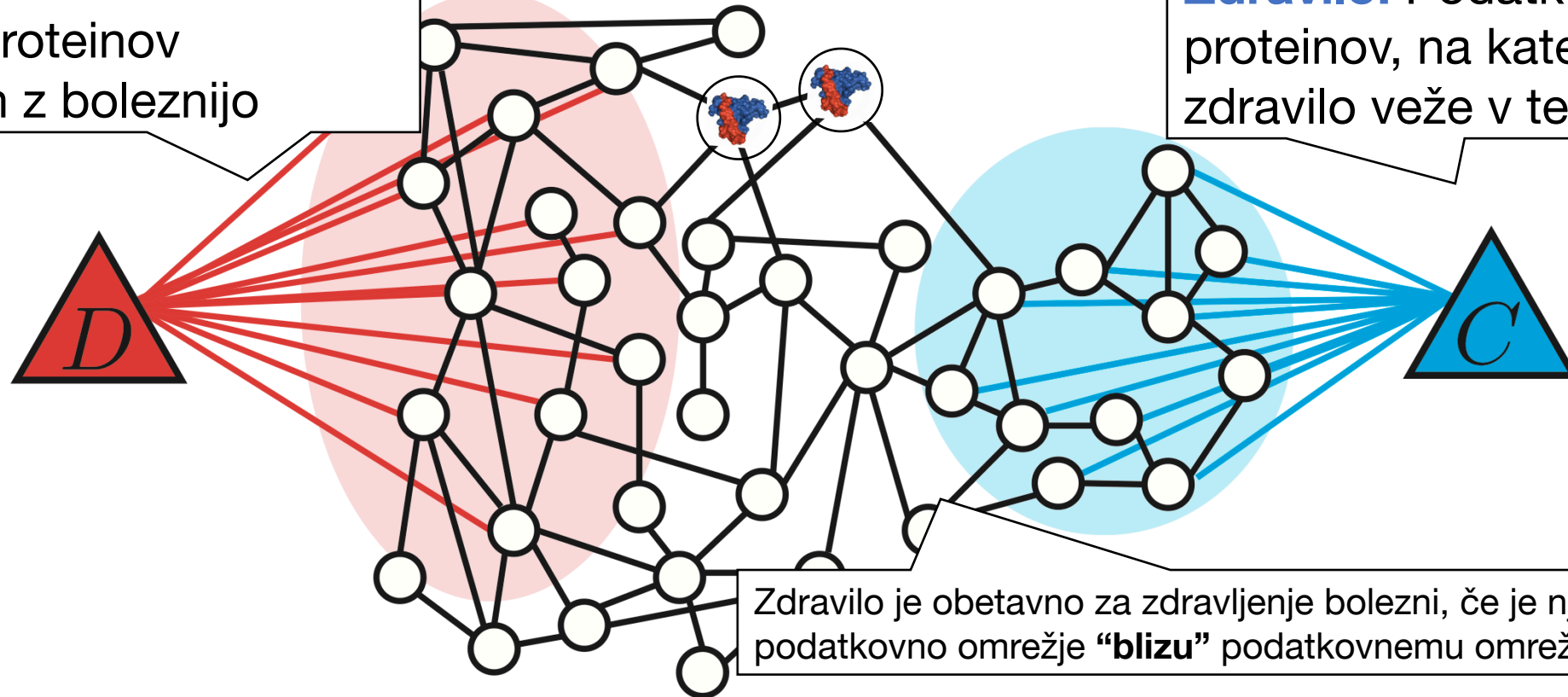
Kako predstaviti COVID-19 v računalniku?



23. marec 2020: Velika podatkovna omrežja

Bolezen: Podatkovno omrežje proteinov povezanih z boleznijo

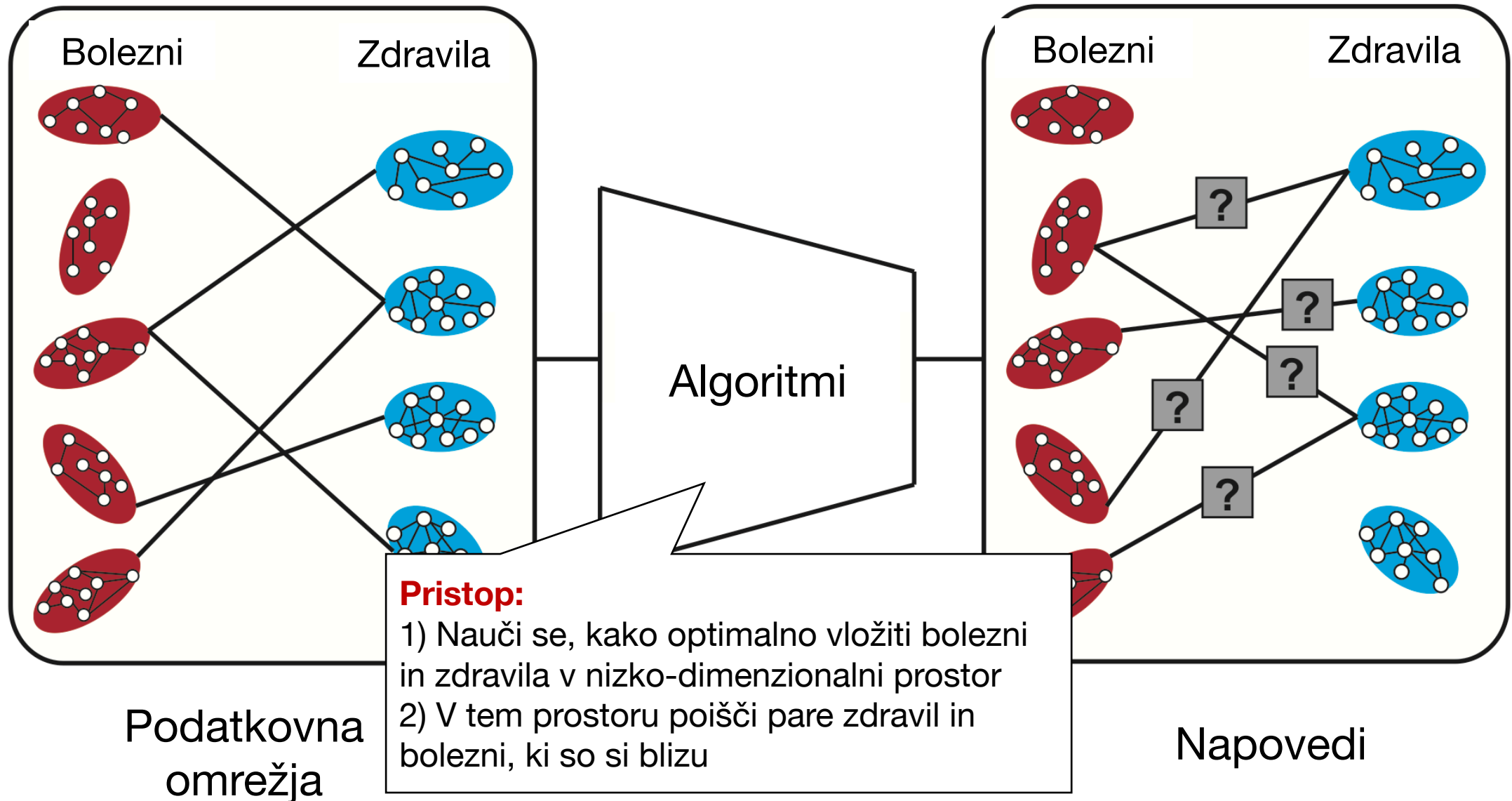
Zdravilo: Podatkovno omrežje proteinov, na katere se zdravilo veže v telesu



Zdravilo je obetavno za zdravljenje bolezni, če je njegovo podatkovno omrežje "blizu" podatkovnemu omrežju bolezni

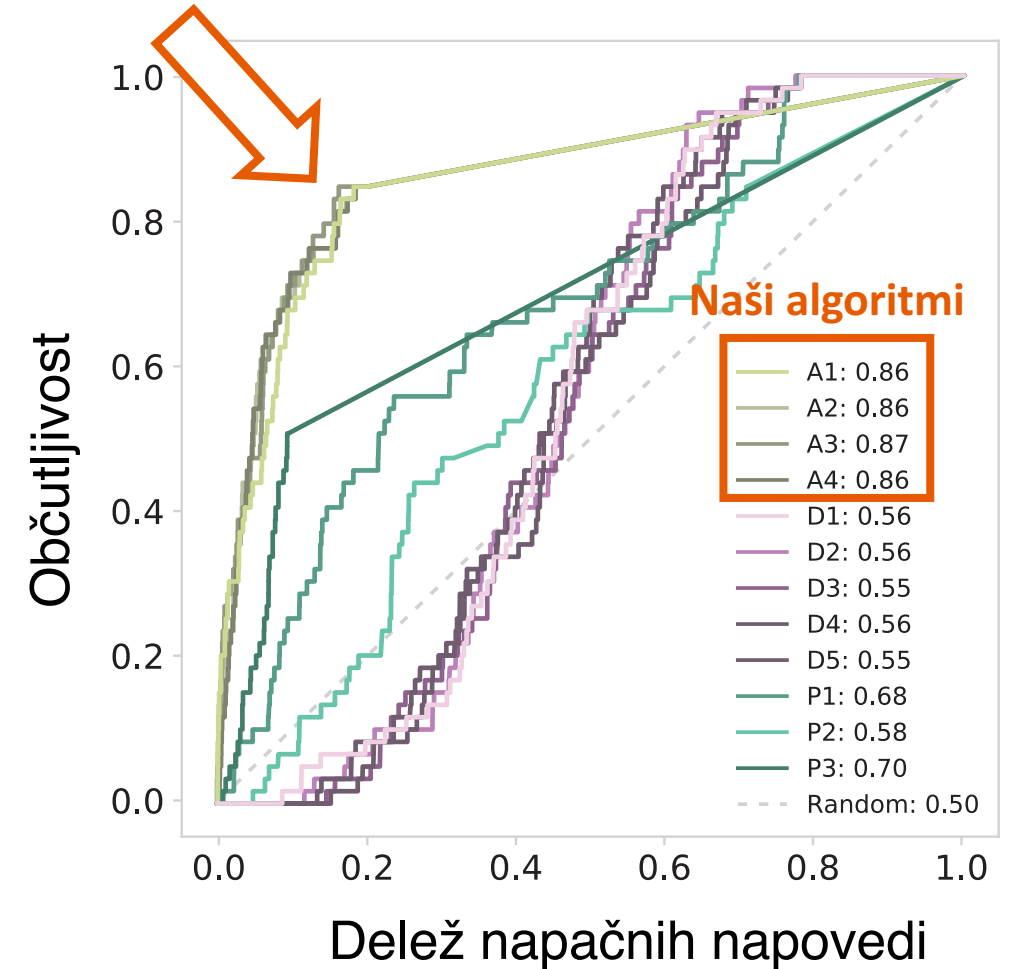
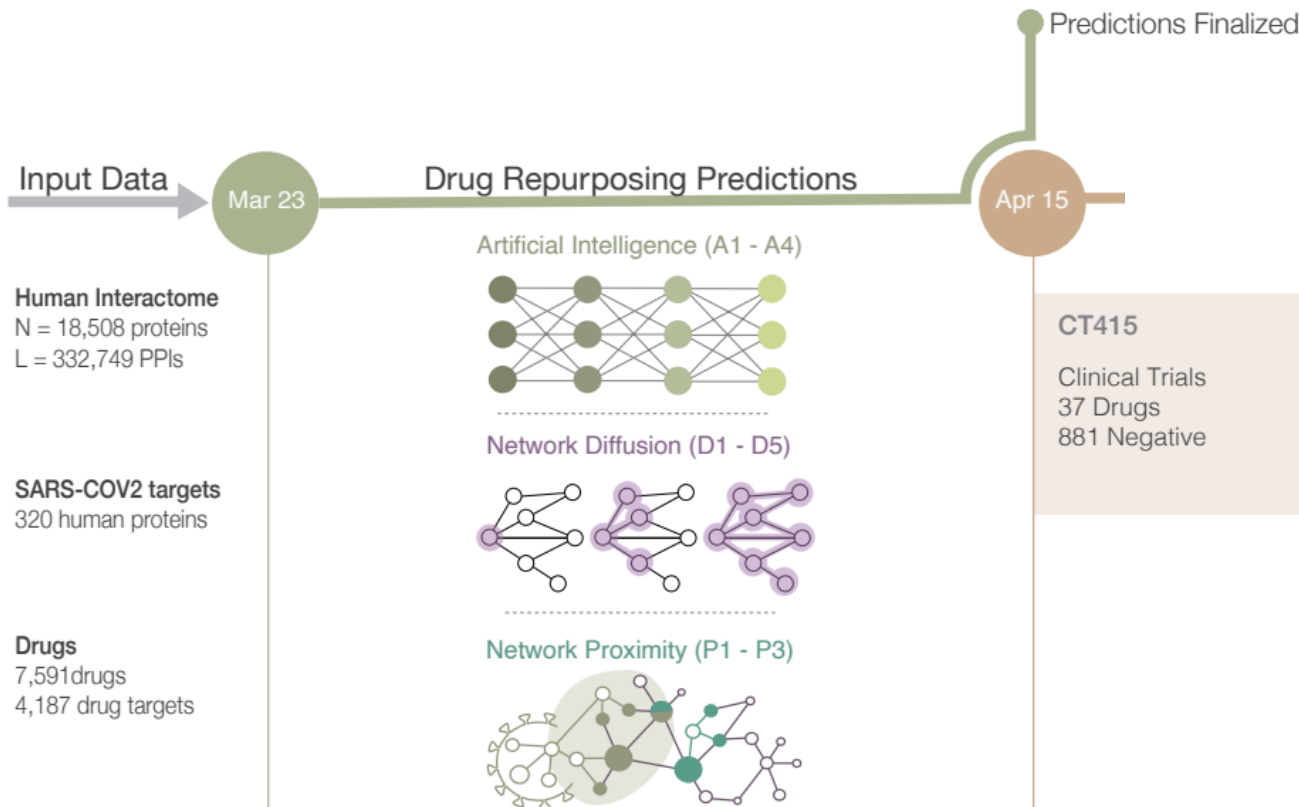
Pristop: Naši algoritmi globokega učenja vložitev se avtomatično naučijo, kaj pomeni biti "blizu." Algoritmi to znanje uporabijo, da ocenijo, kako "blizu" je dano zdravilo neki bolezni

Algoritmi globokega učenja

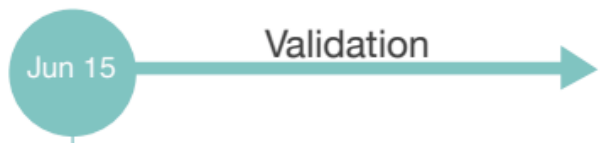


15. april 2020: Ali so algoritmične napovedi točne in koristne?

Najbolj zmogljivi algoritmi



15. april-15. junij 2020: Napovedni sezname najbolj obetavnih zdravil



Drug	C-rank	Drug	C-rank	Drug	C-rank
②⑦⑥ Ritonavir	1	Mesalazine	69	Sulfanilamide	265
Isoniazid	2	Pentamidine	92	Hydralazine	269
Troleandomycin	3	Verapamil	98	Gemfibrozil	281
Cilostazol	4	④③ Melatonin	109	④ Ruxolitinib	284
⑦⑥ ①⑧,⑦⑦ Chloroquine	5	Griseofulvin	112	Propranolol	297
Rifabutin	6	Auranofin	118	Carbamazepine	301
Flutamide	7	① Atovaquone	124	Doxorubicin	309
② Dexamethasone	8	Montelukast	131	Levothyroxine	329
Rifaximin	9	Romidepsin	138	④③ Dactinomycin	335
Azelastine	10	① Cobicistat	141	Tenofivir	338
Folic Acid	16	①⑦ Lopinavir	146	Tadalafil	339
Rabeprazole	27	Pomalidomide	155	Doxazosin	367
Methotrexate	32	Sulfinpyrazone	157	Rosiglitazone	397
Digoxin	33	① Levamisole	161	Aminolevulinic acid	398
Theophylline	34	Calcitriol	164	Nitroglycerin	418
Fluconazole	41	① Interferon-β-1a	173	Metformin	457
Aminoglutethimide	42	Praziquantel	176	① Nintedanib	466
⑥⑦ ①③ Hydroxychloroquine	44	① Ascorbic acid	195	Allopurinol	471
Methimazole	47	Fluvastatin	199	①③ Ponatinib	491
① ①③ Ribavirin	49	① Interferon-β-1b	203	① Sildenafil	493
① Omeprazole	50	Selegiline	206	Dapagliflozin	504
Bortezomib	53	① Deferoxamine	227	Nitroprusside	515
Leflunomide	54	⑦⑧ Ivermectin	235	Cinacalcet	553
Dimethylfumarate	55	① Atorvastatin	243	Mexiletine	559
④ Colchicine	57	⑦⑨ Mitoxantrone	250	Sitagliptin	706
Quercetin	63	Glyburide	259	⑧① Carfilzomib	765
Mebendazole	67	② Thalidomide	262	① ⑧① Azithromycin	786

Rezultati testiranj v opičjih in človeških celicah



National Emerging Infectious Diseases Laboratories (NEIDL)

CRank	Drug Name
1	Ritonavir
2	Isoniazid
3	Troleandomycin
4	Cilostazol
5	Chloroquine
6	Rifabutin
7	Flutamide
8	Dexamethasone
9	Rifaximin
10	Azelastine
11	Crizotinib
12	Urea
13	Methylprednisolone
14	Dimethyl sulfoxide
15	Cortisone acetate
16	Folic acid

17	Celecoxib
18	Betamethasone
19	Prednisolone
20	Mifepristone
21	Budesonide
22	Prednisone
23	Oxiconazole
24	Megestrol acetate
25	Idelalisib
26	Econazole
27	Rabeprazole
28	Quinine
29	Ticlopidine
30	Hydrocortisone
31	Lansoprazole
32	Methotrexate
33	Digoxin

Napovedni seznam
najbolj obetavnih zdravil

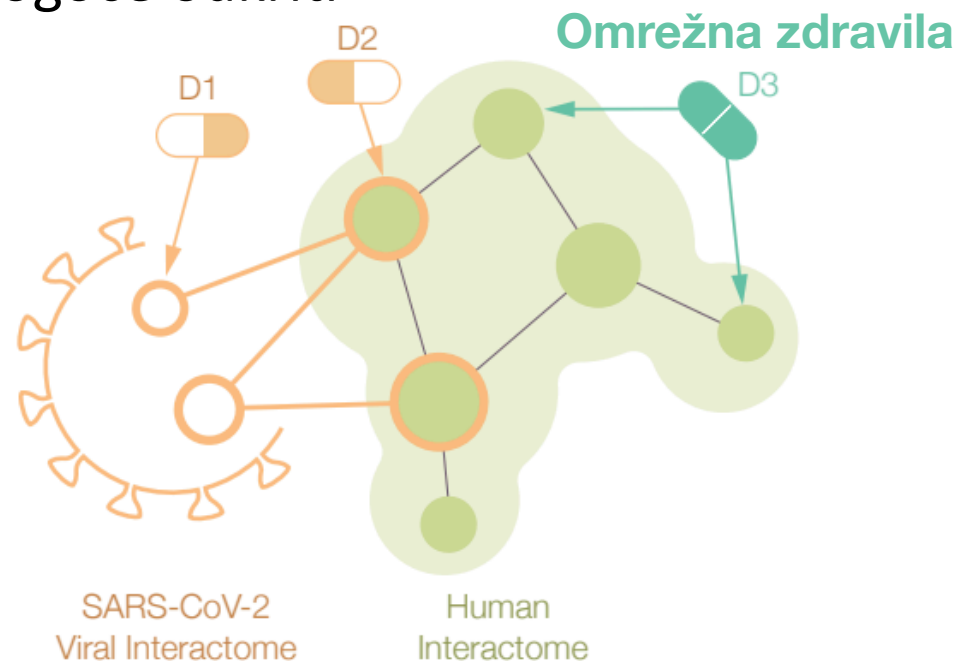
Rezultati: 918 zdravil je bilo testiranih na opičjih in nato človeških celicah:

- **37 zdravil je imelo močan učinek** na virus; ta zdravila so virus uspešno zatrla v različnih koncentracijah in dozah
- **40 zdravil je imelo šibek učinek** na virus
- **Ta pristop izboljša predhodne pristope za 10-krat!**

Rezultati: Omrežna zdravila

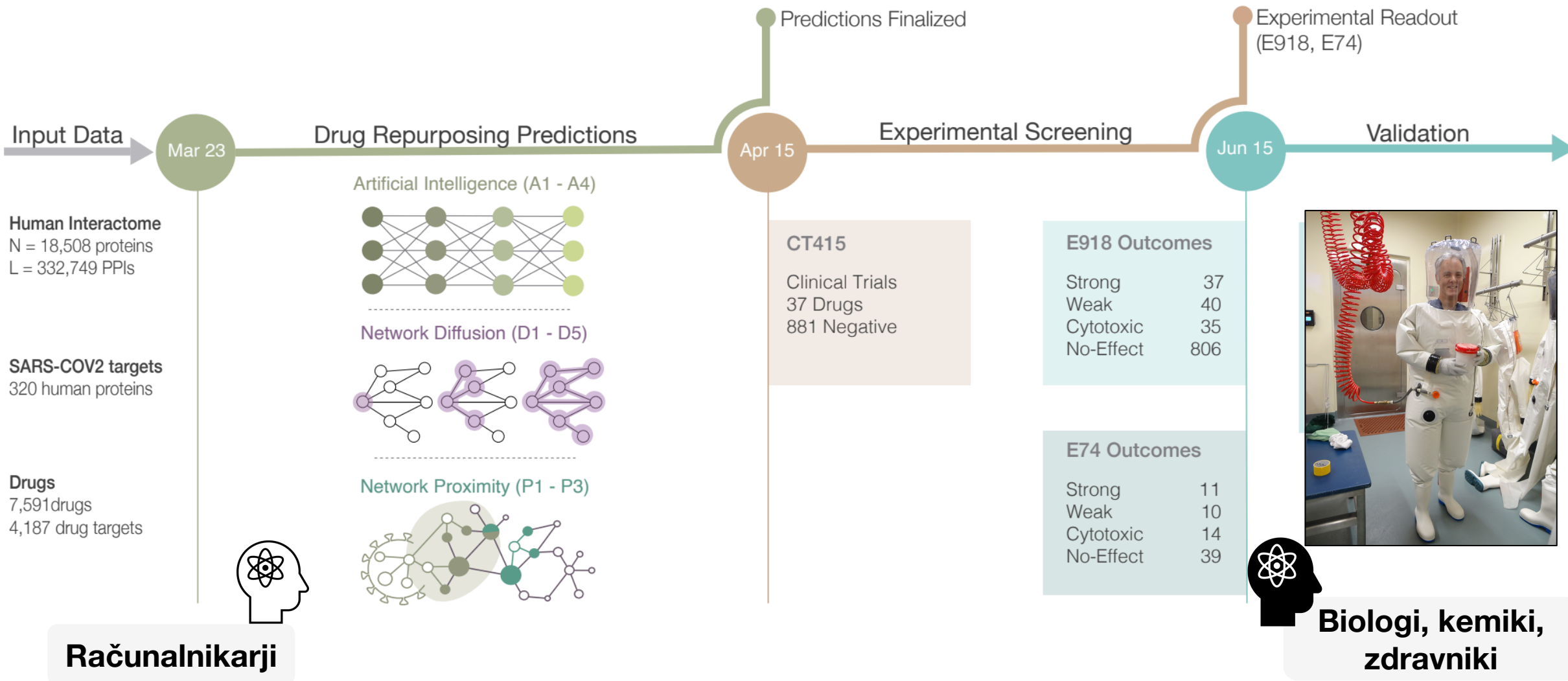
- 76 izmed 77 zdravil, ki uspešno zaterejo virusno infekcijo, delujejo tako, da ne ciljajo neposredno proteinov, ki jih napade SARS-CoV-2:
 - Nasprotno, ta zdravila ciljajo druge proteine v bioloških omrežjih. Učinki zdravili se širijo po biološkem omrežju celice → **Omrežna zdravila**
 - Omrežnih zdravil s tradicionalnimi pristopi ni mogoče odkriti

CRank	Drug Name	CRank	Drug Name	CRank	Drug Name
5	Chloroquine	423	Pitavastatin	742	Mianserin
6	Rifabutin	431	Tenoxicam	755	Clofazimine
9	Rifaximin	438	Quinidine	767	Chlorpromazine
10	Azelastine	456	Sertraline	772	Imipramine
16	Folic acid	460	Ingenol mebutate	830	Promazine
32	Methotrexate	463	Norelgestromin	900	L-Alanine
33	Digoxin	493	Sildenafil	917	Moxifloxacin
44	Hydroxychloroquine	499	Eliglustat	933	Tasimelteon
50	Omeprazole	518	Ulipristal	995	Vandetanib
113	Clobetasol propionate	553	Cinacalcet	1000	Azilsartan medoxomil
118	Auranofin	556	Perphenazine	1020	Frovatriptan
120	Vinblastine	558	Idarubicin	1034	Zolmitriptan
199	Fluvastatin	564	Perhexiline	1035	Procarbazine
210	Clomifene	569	Amiodarone	1093	Asenapine
233	Ibuprofen	577	Duloxetine	1107	Dyclonine
235	Ivermectin	585	Toremifene	1140.5	Clemastine
243	Atorvastatin	586	Afatinib	1194	Prochlorperazine
253	Pralatrexate	601	Amitriptyline	1222	Miglustat
263	Cobimetinib	626	Medizine	1224	Prenylamine
269	Hydralazine	635	Valsartan	1276	Dalfampridine
297	Propranolol	651	Eltriptan	1314	Cinchocaine
317	Osimertinib	673	Sotalol	1355	Methotrimeprazine
348	Vincristine	678	Thioridazine	1396	Methylthioninium
367	Doxazosin	695	Chlorcyclizine	1403	Metixene
397	Rosiglitazone	707	Omacetaxine mepesuccinate	1443	Trifluoperazine
398	Aminolevulinic acid	721	Candesartan		

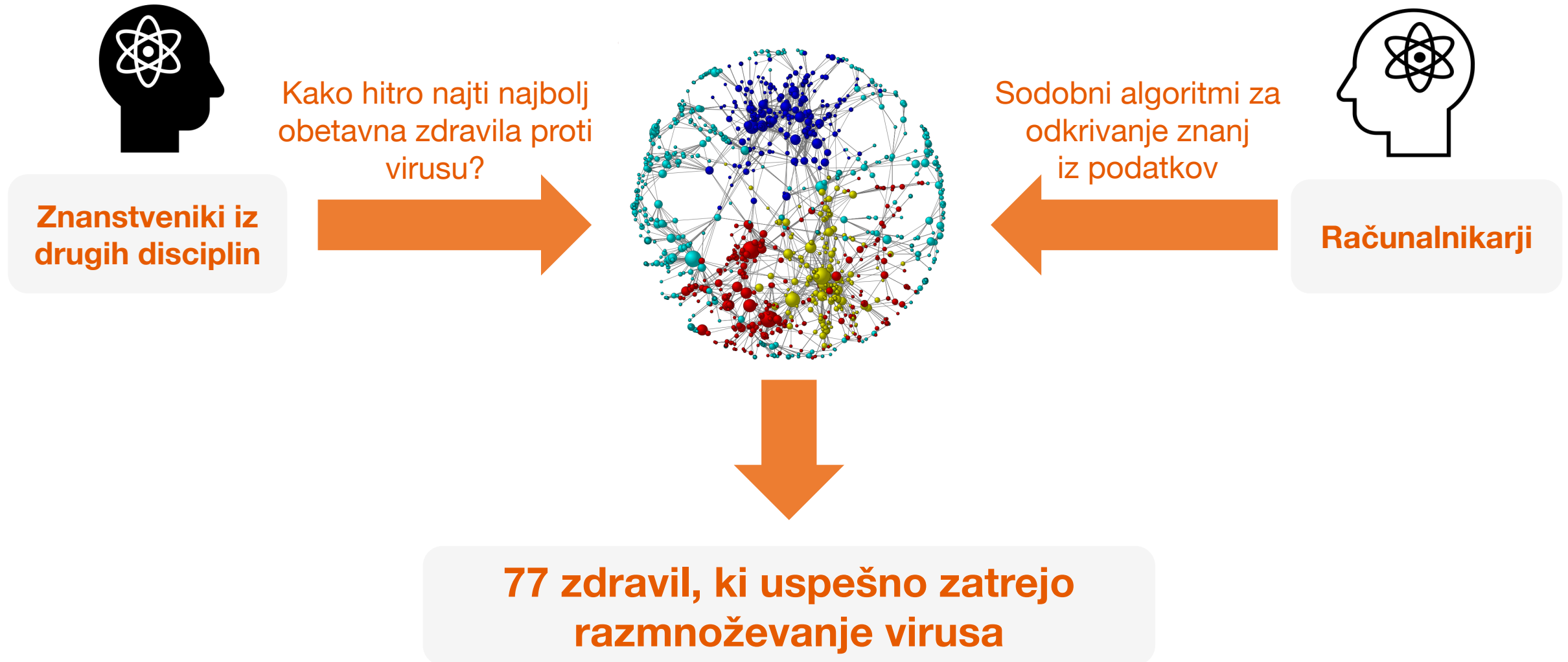


58 izmed 77 zdravil, ki uspešno zaterejo virus v opičjih in človeških celicah smo našli znotraj 750 najbolj obetavnih zdravil

Od bitov do testiranja zdravil v manj kot 3 mesecih

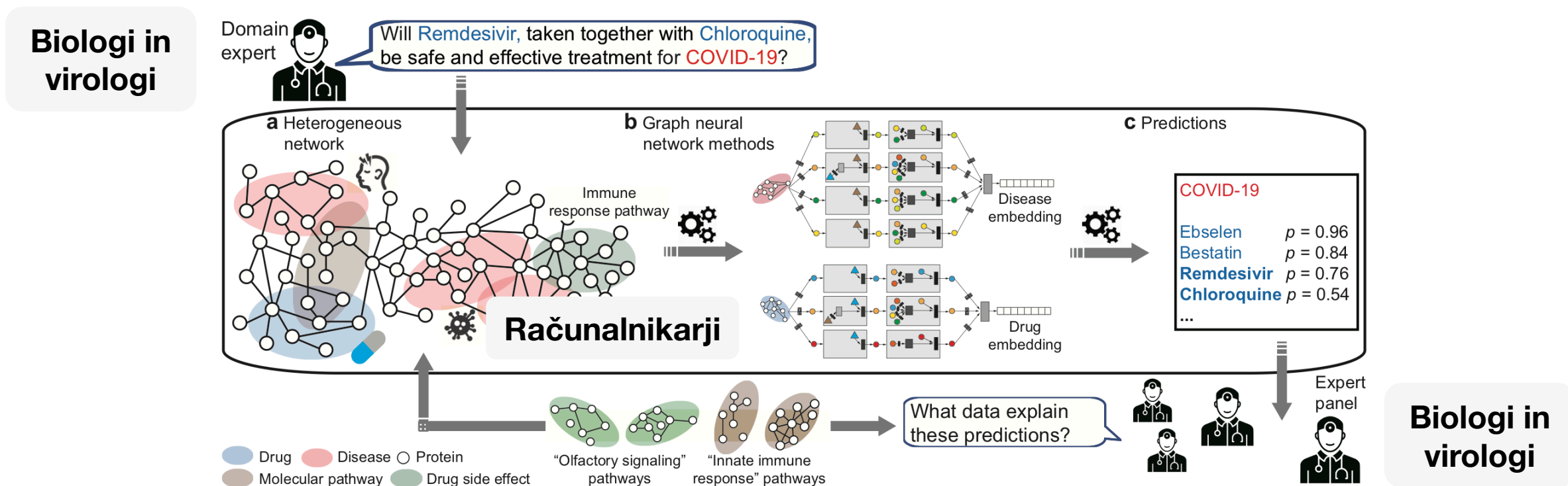


Sklepi: Raziskava, ki je povezala 4 znanosti: računalništvo, biologijo, medicino in kemijo



Sklepi: Interdisciplinarne raziskave

- Za preboje v znanosti in tehnologiji morajo znanstveniki iz večih disciplin tesno sodelovati in med seboj komunicirati na dnevni ravni
- **Vtičniki/vmesniki** v umetni inteligenci: Biolog prejme napovedi algoritma, te napovedi pregleda, jih oceni in algoritmu poda povratne informacije. Algoritem in biolog skozi čas postaneta uspešna ekipa



Sklepi: Hitre interdisciplinarne raziskave v praksi



- **Podatki:**

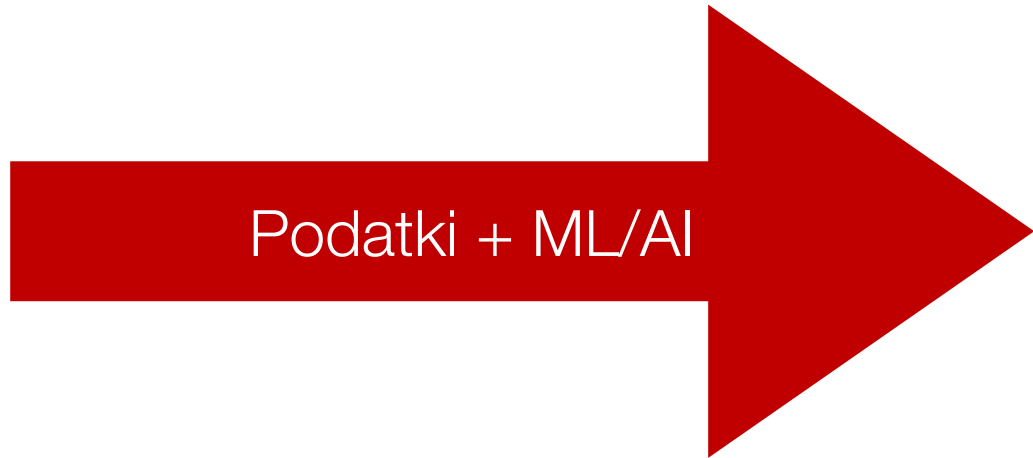
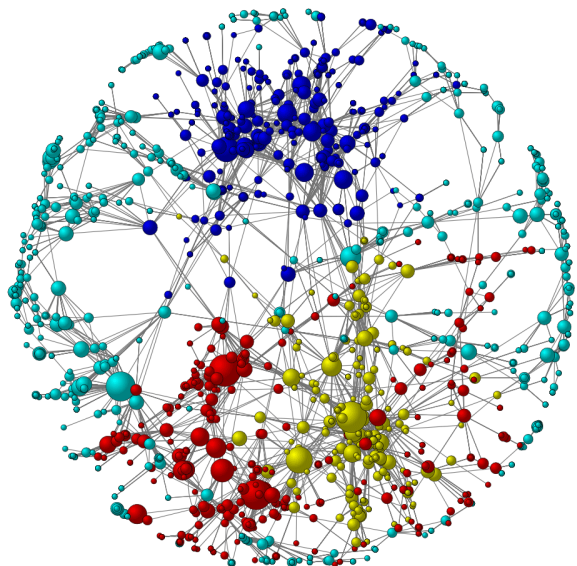
- Podatkovni nabori za učenje algoritmov strojnega učenja izhajajo iz mnogih virov
- Vsi podatkovni nabori so verzionirani in jih je možno enostavno posodobljati
- Podatki so odprti, vključno z laboratorijskimi meritvami, rezultati in analizami

- **Izvorna koda:**

- Izvorna koda javno dostopna in na voljo vsem, s primeri uporabe
- Podatke in izvorno kodo smo delili **z raziskovalno skupnostjo na dnevni ravni**

- **Komunikacija z raziskovalci v ZDA in po svetu:**

- Organizirali smo mesečne webinarje za raziskovalce in splošno javnost
- Na webinarjih smo predstavili izsledke analiz in delili napovedi algoritmov

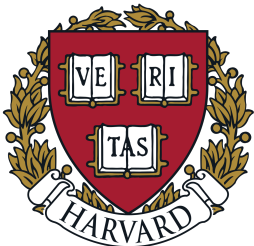


Članki, izvorna koda, odprti raziskovalni podatki:

<https://zitniklab.hms.harvard.edu>

marinka@hms.harvard.edu

Hvala za vašo pozornost!



HARVARD
MEDICAL SCHOOL



HDSI | Harvard Data
Science Initiative



BROAD
INSTITUTE