

# Primjena dubokih neuronskih mreža za prenamjenu lijekova

---

Lasić, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:274984>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-29**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Domagoj Lasić**

**Primjena dubokih neuronskih mreža za  
prenamjenu lijekova**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri za Internu Medicinu pod vodstvom prof. dr. sc.  
Roberta Likića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020.

## KAZALO POJMOVA

H	skup hipoteza
<i>h</i>	pojedinačna hipoteza
<i>h*</i>	optimalna hipoteza
DNM	duboka neuronska mreža (engl. Deep Neural Network)
DDR1	Discoidin Domain Receptor 1
VAE	engl. Variational Autoencoder
GAN	engl. Generative Adversarial Network
ADMET	engl. Absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity
SMILES	engl. simplified molecular-input line-entry system
JIL	jedinica intenzivnog liječenja
RNN	engl. Recurrent Neural Network
SVM	engl. Support Vector Machine
RTG	radiografija
MRI	engl. Magnetic Resonance Imaging, metoda oslikavanja
CT	engl. Computed Tomography
ML	engl. Machine Learning, strojno učenje
PCA	engl. Principal Component Analysis
RNN	eng. Recurrent Neural Network, povratna neuronska mreža

# Sadržaj

1. Sažetak .....	
2. Summary .....	
3. Uvod .....	1
4. Strojno učenje .....	2
4.1. Općenito .....	2
4.2. Nadzirano učenje .....	3
4.3. Nenadzirano učenje .....	4
4.4 Potporno učenje .....	5
5. Umjetne neuronske mreže .....	5
5.1. Općenito .....	5
5.2. Moždana stanica .....	5
5.3. Umjetni neuron .....	6
5.4. Umjetna neuronska mreža .....	7
6. Duboke neuronske mreže .....	8
6.1. Općenito .....	8
6.2. Treniranje neuronske mreže .....	10
7. Prenamjena lijekova za druge indikacije .....	11
7.1. Razvoj i prenamjena lijekova .....	11
8. Upotreba dubokih neuronskih mreža za razvoj lijekova .....	14
8.1. Opći principi upotrebe DNM u razvoju lijekova .....	14
8.2. Upotreba dubokog učenja za predviđanje svojstava molekula .....	16
8.3. Generiranje novih molekula metodama dubokog učenja .....	18
9. Primjena DNN za prenamjenu lijekova za druge indikacije .....	20
10. Zaključak .....	22
11. Zahvale .....	23
12. Literatura .....	24
13. Životopis .....	27

# 1. Sažetak

Domagoj Lasić

## **Primjena dubokih neuronskih mreža za prenamjenu lijekova**

Duboke neuronske mreže su skup računalnih algoritama unutar strojnog učenja koje slojevitim povezivanjem velikog broja umjetnih neurona omogućavaju aproksimaciju složenih višedimenzionalnih funkcija. Preduvjet implementacije svakog algoritma strojnog učenja je definiranje modela, empirijske pogreške ta optimizacijskog postupka koji minimizira empirijsku pogrešku. Također, zbog vrlo visokog stupnja ekspresivnosti dubokih neuronskih mreža, potreban nam je dovoljno velik te kvalitetan ulazni skup podataka.

U radu je opisana funkcionalnost nekih od važnijih skupina dubokih neuronskih mreža kao što su konvolucijske te povratne neuronske mreže. Duboke neuronske mreže primijenjene su na širok skup problema pa su tako našle i na primjenu u području razvoja i prenamjene lijekova. Određene karakteristike molekule kao što su sposobnost reagiranja sa drugim molekulama te ADMET svojstva mogu se predvidjeti iz same reprezentacije molekule kao što je to SMILES reprezentacija. Također, razvijen je i skup generativnih neuronskih mreža koje mogu proizvesti nove, dosad neviđene, primjerke reprezentacija molekula koje imaju slična svojstva kao i molekule ulaznog skupa podataka.

Primjena dubokih neuronskih mreže u svrhu prenamjene lijekova za druge indikacije omogućava proširivanje postojećeg skupa indikacija lijeka koji je već bio u kliničkoj upotrebi i za koji se znaju svojstva i profil neželjenih nuspojava. te se tako smanjuje vrijeme potrebno postojećem lijeku da bude odobren za drugu indikaciju.. Sve navedeno vodi ka efikasnijem procesu razvoja lijekova od čega benefit imaju svi sudionici lanca proizvodnje i distribucije lijekova, od samih farmaceutskih kompanija pa sve do pacijenata.

Ključne riječi: strojno učenje, duboke neuronske mreže, prenamjena lijekova

## 2. Summary

Domagoj Lasić

### **Application of deep neural networks for drug repurposing**

Deep neural networks are a set of computer algorithms within machine learning that, by layering a large number of artificial neurons, allow the approximation of complex multidimensional functions. A prerequisite for the implementation of each machine learning algorithm is the definition of a model, an empirical error and an optimization procedure that minimizes the empirical error. Also, due to the very high degree of expressiveness of deep neural networks, we need a sufficiently large and high-quality input data set.

This paper describes the functionality of some of the more important groups of deep neural networks such as convolutional and recurrent neural networks. Deep neural networks have been applied to a wide range of problems and have thus found application in the field of drug development and repurposing. Characteristics of a molecule such as the ability to react with other molecules and ADMET properties can be predicted from the representation of the molecule itself such as the SMILES representation. Also, a set of generative neural networks has been developed that can produce new and unseen specimens of representations of molecules that have similar properties as the molecules of the input data set.

The use of deep neural networks for drug repurposing for other indications allows expansion of the existing set of indications of a drug that has already been in clinical use and for which the properties and side effects profile are known, thus reducing the time required to be approved for other indications. All of the above leads to a more efficient process of drug development, which benefits all participants in the chain of production and distribution of drugs, from the pharmaceutical companies to patients.

Keywords: machine learning, deep neural networks, drug repurposing

### 3. Uvod

Ubrzani razvoj računala i algoritama strojnog učenja (machine learning, ML) te njihova primjena u mnogim područjima čovjekove svakodnevice dovela su do ubrzanog napretka suvremene civilizacije . Poseban skup metoda strojnog učenja čine neuronske mreže koje se sastoje od međusobno povezanih slojeva umjetnih neurona. Neuronske mreže su izvrsne u aproksimiranju izrazito složenih višedimenzionalnih podataka. Među neuronskim mrežama izraziti su potencijal u rješavanju klasifikacijskih problema pokazale duboke neuronske mreže (deep neural networks , DNM).

Primjena neuronskih mreža obuhvaća brojne grane od poljoprivredne industrije pa sve do industrije visoke tehnologije, obrada velikih količina podataka (big data) postaje sve zastupljenija te optimizira procese proizvodnje te ishode. Jedno od najbitnijih područja primjene čini zdravstvo te će primjena najnovijih tehnologija voditi do boljih ishoda liječenja bolesnika. Vrlo važnu komponentu liječenja čini racionalna primjena lijekova što podrazumijeva davanje pravog lijeka za pravu indikaciju i u pravoj dozi. Međutim, broj postojećih lijekova koji su se pokazali kao djelotvorni ograničen je te se zato, uz otkrivanje novih spojeva koji imaju djelotvorni učinak, istražuje i prenamjena postojećih lijekova za druge indikacije te navedeni pristup ima brojne prednosti. Kako je postojeći lijek već odobren za neku drugu indikaciju, možemo već u početku istraživanja pretpostaviti kako nije toksičan za ljude. Također, zbog velikog broja različitih molekularnih veznih mjesta na bjelančevinama stanice, moguće je nespecifično vezanje nekog spoja na velik broj epitopa na različitim proteinima što vodi k mogućnosti prenamjene nekog lijeka za dodatnu indikaciju. Između ostalog, nespecifično vezanje djelatne tvari na brojne receptore u tijelu je i mehanizam nastanka nuspojave kod davanja lijekova. U sklopu ovog diplomskog rada ćemo istražiti kako se metode dubokog učenja koriste u raspoznavanju već odobrenih molekula koji mogu imati dodatne terapijske indikacije.



## 4. Strojno učenje

### 4.1. Općenito

Strojno učenje grana je umjetne inteligencije koja se bavi oblikovanjem algoritama koji svoju učinkovitost poboljšavaju na temelju empirijskih podataka. Cilj strojnog učenja je generalizacijom postojećeg skupa podataka izvesti novo znanje te su tako algoritmi strojnog učenja usmjereni su na konstrukciju korisnih modela koji omogućavaju bolje razumijevanje svijeta oko nas.

Valjanosti modela strojnog učenja ovisi o modelu strojnog učenja te reprezentativnosti ulaznog skupa podataka što podrazumijeva da je distribucija ulaznog skupa podataka jednaka distribuciji koja je zastupljena u prirodi i koja je generalno istinita. Navedeni postupak odabiranja ulaznog skupa podataka nazivamo uzorkovanje. Ovdje je bitno napomenuti značenje domenskog znanja pojedine znanstvene discipline kako bi već u početku sakupljanja podataka izbjegli pojavu pristranosti što vodi do pojave sustavnih grešaka. Svaki algoritam strojnog učenja sastoji se od tri komponente (1) :

- 1) Model  $H = \{ h(\mathbf{x}; \boldsymbol{\theta}) \}_{\boldsymbol{\theta}}$ , gdje je  $H$  skup hipoteza definiran parametrom  $\boldsymbol{\theta}$
- 2) Empirijska pogreška  $E(h|\mathcal{D})$  koja iskazuje netočnost hipoteze  $h$  na ulaznom skupu podataka  $\mathcal{D}$
- 3) Optimizacijski postupak koji minimizira empirijsku pogrešku i pronalazi optimalnu hipotezu  $h^*$  :

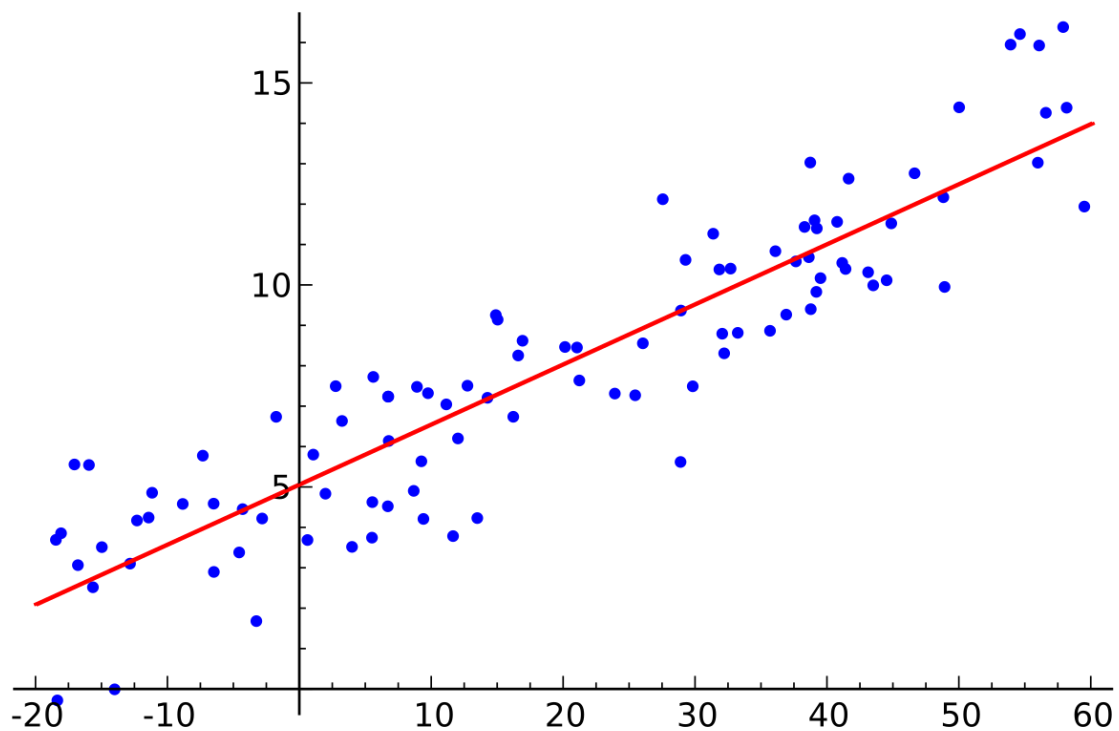
$$h^* = \underset{h \in H}{\operatorname{argmin}} E(h|\mathcal{D})$$

Induktivni pristup učenju koji je omogućen metodama strojnog učenja podrazumijeva precizno definiranje navedenih komponenata te pronalazak optimalne hipoteze  $h^*$  koja najbolje generalizira ulazni skup podataka. Područje strojnog učenja možemo formalno podijeliti na:

- 1) Nadzirano učenje
- 2) Nenadzirano učenje
- 3) Potporno učenje

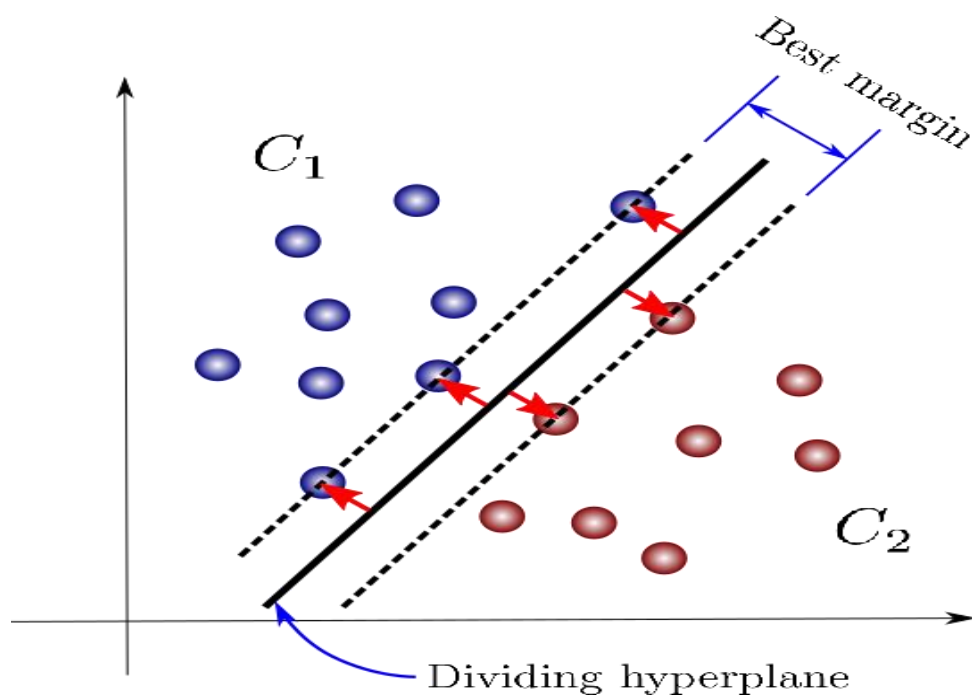
## 4.2. Nadzirano učenje

Algoritmi nadziranog učenja kao ulaz primaju označeni skup podataka  $\mathcal{D} = \{x^{(i)}, y^{(i)}\}$ . Ovisno o prirodi izlazne varijable  $y$  govorimo o problemima klasifikacije, odnosno regresije. Kod regresije, koja je zapravo primjer statističkog modeliranja, je cilj učenja modela naći optimalnu aproksimaciju preslikavanja koje opisuje ulazni skup podataka. Kod klasifikacije pak imamo kao izlaznu varijablu ograničen skup međusobno disjunktih slučajeva te je cilj što bolje nove ulazne primjerke svrstati u navedene kategorije treniranjem modela strojnog učenja na ulaznom skupu podataka. Primjeri algoritama nadziranog učenja su stroj potpornih vektora (Support Vector Machine, SVM) te perceptron.



Slika 1. Primjer problema linearne regresije gdje kao ulazni skup podataka imamo plave točke

i pokušavamo naći funkciju, koja je u ovom slučaju linearna, koja najbolje opisuje navedeni skup. Prema (2)



Slika 2. Kod problema klasifikacije pokušavamo naći granicu između pripadnika pojedinih klasa koja najbolje odjeljuje te dvije klase. Prema (3)

### 4.3. Nenadzirano učenje

Algoritmi nadziranog učenja kao ulaz primaju neoznačeni skup podataka  $\mathcal{D} = \{x^{(i)}\}$ . Primijetimo da ovdje ne postoji zavisna varijabla  $y^{(i)}$ , nego se ulazni skup sastoji samo od pojedinačnih  $x^{(i)}$  koji imaju određenu distribuciju u pripadajućem vektorskom prostoru. Ciljevi algoritama nenadziranog učenja su grupiranje (clustering), procjena gustoće (density estimation), otkrivanje novih/stršećih vrijednosti (novelty/outlier detection) te smanjenje dimenzionalnosti (dimensionality reduction). Smanjenje dimenzionalnosti je proces reduciranja broja slučajnih varijabli koje promatramo kako bi smanjili kompleksnost modela strojnog učenja. Primjer algoritama redukcije dimenzionalnosti su analiza glavnih komponenti (eng. Principal Component Analysis, PCA) te faktorska analiza (engl. Factor Analysis) koje se naizgled čine vrlo sličnim metodama, ali su fundamentalno različite. Analizu glavnih

komponenti primjenjujemo kada želimo skup koreliranih varijabli projicirati na nižedimenzionalni prostor u kojem su te varijable nezavisne, dok kod faktorske analize provjeravamo utjecaj latentnih varijabli, koje možemo gledati kao potencijalne uzročne faktore, na izmjerenu varijablu. Faktorsku analizu dodatno dijelimo na eksploratornu i konfirmatornu.

#### 4.4 Potporno učenje

Cilj je temeljem pokušaja s odgođenom nagradom naučiti optimalnu strategiju djelovanja u okolišu koja maksimizira ukupnu nagradu.

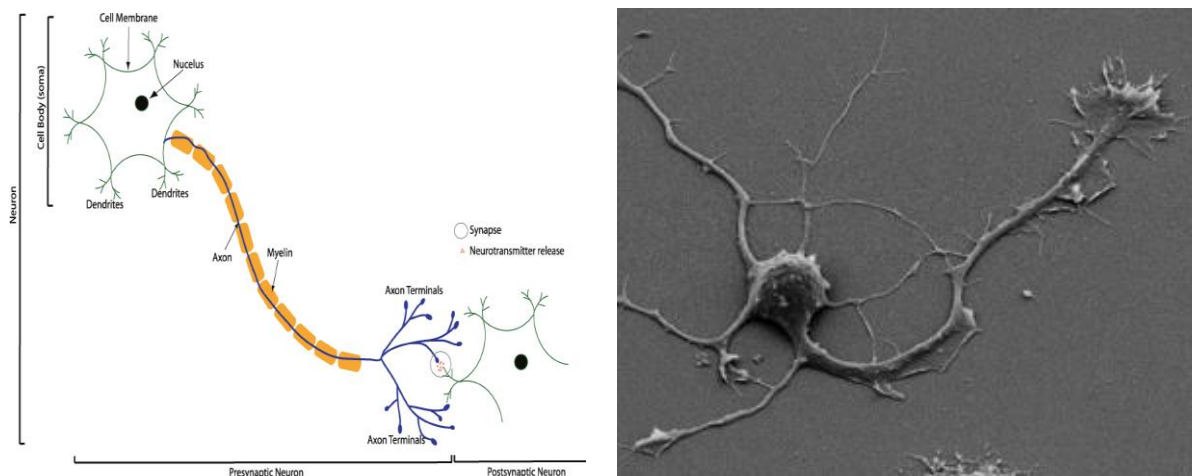
## 5. Umjetne neuronske mreže

### 5.1. Općenito

Umjetne neuronske mreže skupovi su međusobno povezanih umjetnih neurona. Umjetni neuron je struktura koja je inspirirana moždanim stanicama ljudskog mozga.

### 5.2. Moždana stanica

Tipična moždana stanica u mozgu čovjeka građena je od triju karakterističnih dijelova: dendrita, some i aksona s terminalnim završecima. Neuroni međusobno komuniciraju putem kemijskih spojeva koje zovemo neurotransmiteri te tako jedan neuron na svojim dendritima u prosjeku prima signale od nekoliko tisuća drugih neurona te se navedeni signali u obliku akcijskih potencijala šire diljem membrane neurona (4). Neuron navedene električne signale integrira u području some te ovisno o jačini ulaznog signala šalje izlazni akcijski potencijal putem aksona i preko terminalnih završetaka do drugih neurona. Koliko god navedeni slijed događaja bio jednostavan, zaslužan je za nevjerojatno složene kognitivne procese u ljudskom mozgu.

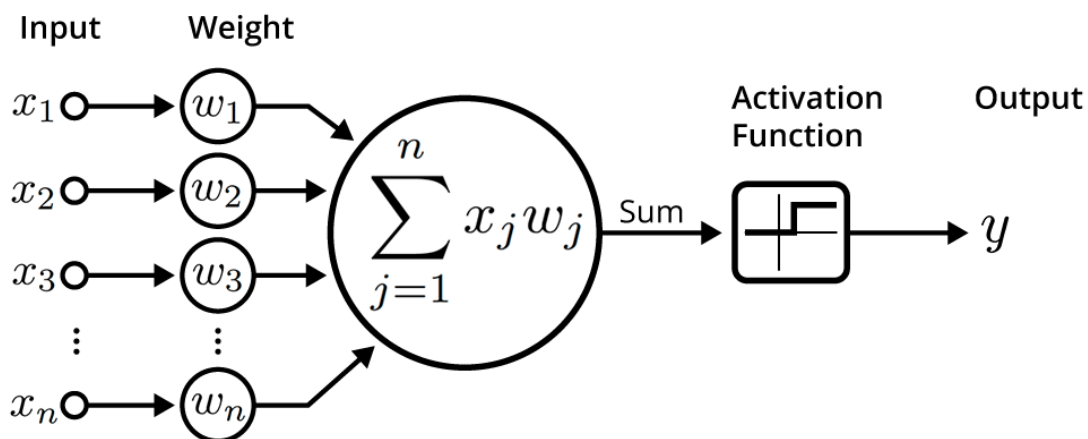


Slika 3 (Lijevo) : shema moždane stanice. Prema (5) Slika 4 (Desno) : Slika neurona snimljena skenirajućom elektronskom mikroskopijom. Prema (6)

### 5.3. Umjetni neuron

Umjetni neuron struktura je slična biološkom neuronu po tome što prima vrijednosti neurona koji mu prethode, što u slučaju umjetnih neuronskih mreža podrazumijeva neurone koji se nalaze u sloju koji prethodi sloju kojem pripada neuron. Međutim, način obrade ulaznih vrijednosti kod umjetnog neurona je drugačiji nego kod biološkog neurona.

Umjetni neuron ulazne vrijednosti množi s pripadajućim težinama, zatim navedene umnoške zbraja te na njihov zbroj primjenjuje jednu od nelinearnih funkcija koje zovemo aktivacijske funkcije. Kao aktivacijske se funkcije primjenjuju nelinearne funkcije zbog elementarnog svojstva linearnih funkcija da je kompozicija dvije linearne funkcije također linearna funkcija pa bi tako uzastopnom primjenom linearnih funkcija mogli dobiti samo linearna preslikavanja što nam u praksi nije zanimljivo jer su međudnosi nezavisnih i zavisnih varijabli većinom nelinearni. Smisao navedenog postupka je uvesti sposobnost aproksimacije nelinearnih preslikavanja neurona. Ovakav matematički postupak iteracijom kroz više slojeva neuronske mreže vodi do razvoja složenih reprezentacija i preslikavanja ulaznih primjeraka.



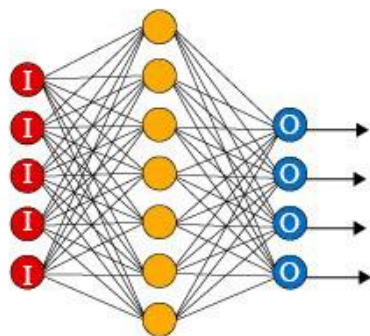
Slika 5. Prikaz umjetnog neurona. Prema (7)

#### 5.4. Umjetna neuronska mreža

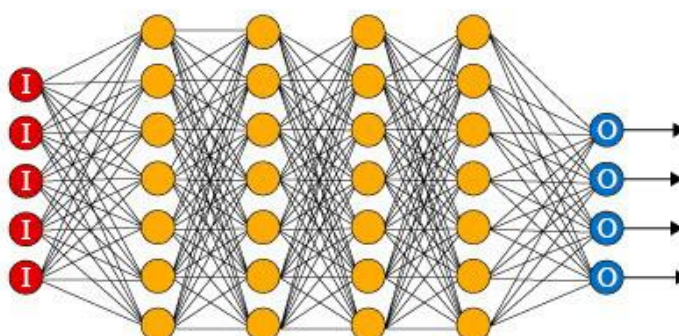
Umjetna je neuronska mreža građena od umjetnih neurona koji su raspoređeni po slojevima tako da su neuroni svakog sloja povezani s neuronima prethodnog i sloja koji mu slijedi. Minimalni broj slojeva u neuronskoj mreži je tri pa tako mreža mora imati jedan ulazni sloj, jedan izlazni sloj te jedan ili više skrivenih slojeva. Obzirom na broj skrivenih slojeva neuronske mreže dijelimo na jednostavne, koje sadrže jedan skriveni sloj, te duboke, koje sadrže dva ili više skrivenih slojeva. Ključno svojstvo pojedinog sloja je broj neurona koji mu pripadaju. Dakle, možemo reći kako postoji hijerarhijska struktura neuronske mreže koju možemo opisivati na tri različite razine:

- 1.) Razina mikrostrukture- čini ju pojedini neuron te njegova svojstva kao što je odabir aktivacijske funkcije
- 2.) Razina mezostrukture- način na koji se više neurona međusobno slažu u sloj neurona
- 3.) Razina makrostrukture- povezivanje slojeva sukladno prethodno definiranom modelu u neuronsku mrežu

## Simple Neural Network



## Deep Learning Neural Network



● I Input Layer    ● Hidden Layer    ● Output Layer

Slika 6. Usporedba jednostavnih i dubokih neuronskih mreža. Prema (8)

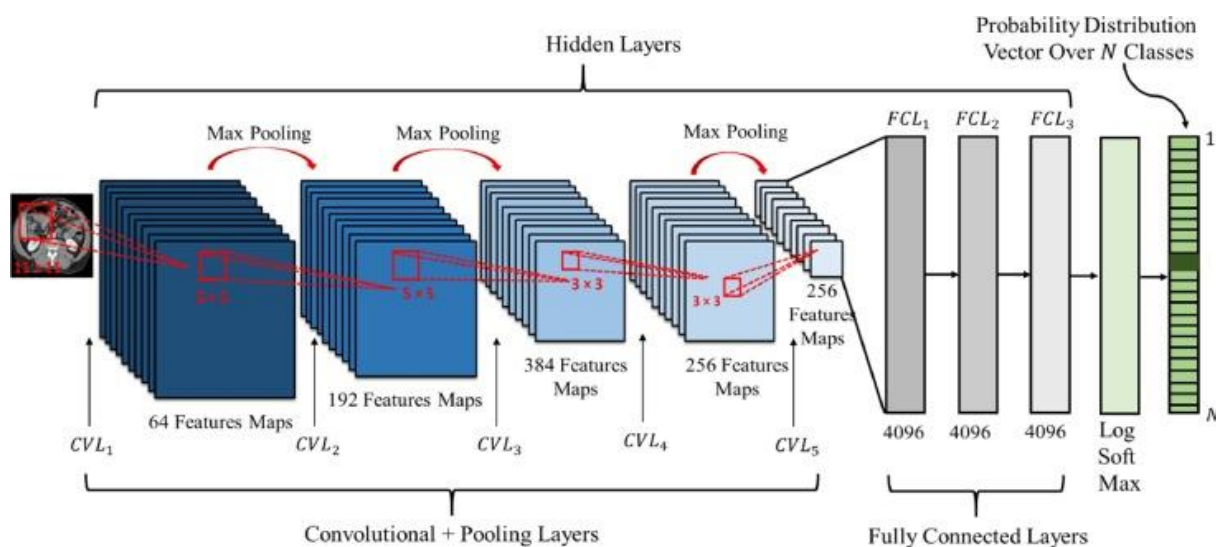
## 6. Duboke neuronske mreže

### 6.1. Općenito

Duboke neuronske mreže nastaju dodavanjem skrivenih slojeva između ulaznog i izlaznog sloja. Dodavanjem slojeva neuronskoj mreži s povećava ekspresivnost mreže. Ekspresivnost predstavlja sposobnost aproksimacije složenih nelinearnih preslikavanja. Važno je napomenuti kako je svaka neuronska mreža obilježena svojom arhitekturom (struktura povezanosti neurona u mreži) koja posljedično utječe na njezinu primjenu. Istraživači u području strojnog učenja požrtvovno pokušavaju pronaći bolje arhitekture mreže za pojedinu primjenu.

Jedna od vrlo važnih primjena dubokih neuronskih mreža je u području klasifikacije slika kao što su u medicini slike dobivene metodama oslikavanja kao RTG, MRI, CT i druge. Za to se najčešće koriste konvolucijske neuronske mreže. To je posebna vrsta neuronske mreže u kojem uvodimo posebne dvije vrste slojeva koji se nazivaju konvolucijski slojevi te slojevi sažimanja. U početnom dijelu konvolucijske neuronske mreže nailazimo na konvolucijske slojeve i slojeve sažimanja koji provode transformaciju slike tako da ju sažimaju uz istovremeno očuvanje intrinzične povezanosti elemenata slike. Na kraju se konvolucijske mreže nailazimo na potpuno povezane slojeve koji mogu klasificirati sliku u a priori poznate kategorije. Treniranoj neuronskoj mreži se na ulaz mogu predočiti vrijednost piksela neke

digitalne slike te kao izlaz dobivamo distribuciju vjerojatnosti po kategorijama slika. Kategorija s najvećom vjerojatnosti je ona kojoj slika najvjerojatnije pripada.

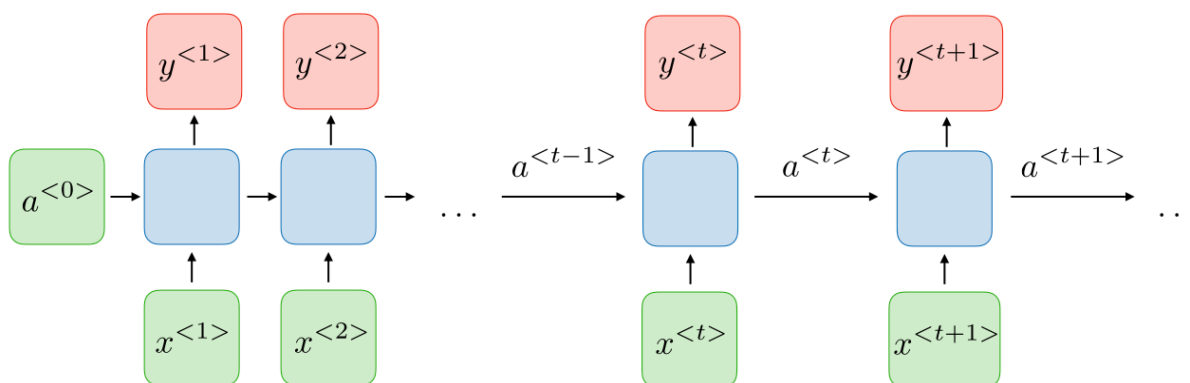


Slika 7. Prikaz konvolucijske neuronske mreže za klasifikaciju medicinskih slika. Prema (9)

Navesti ćemo još jednu primjenu dubokih neuronskih mreža, a to je analiza slijednih podataka kao što je u kontekstu medicine predikcija parametara bitnih za ishod liječenja. Povratne neuronske mreže (RNN) posebna su vrsta neuronskih mreža koje mijenjaju svoje unutarnje stanje koje predstavlja podatke koje je neuronska mreža već primila kao ulaz. Od ostalih se neuronskih mreža i razlikuju po samom načinju učenja mreže koji zovemo propagacija greške unazad u vremenu (backpropagation in time) gdje rekurzivno provodimo algoritam propagacije greške unazad (o kojem će još biti riječ) za svaki ulaz određene ulazne sekvence (počevši od kraja sekvence i krećući se prema početku). Korištene su u svrhu predikcije stope mortaliteta u jedinicama intenzivne liječenja u sklopu natjecanja „Predicting Mortality of ICU Patients - The PhysioNet Computing in Cardiology Challenge 2012“ (10). Svrha natjecanja je bila pronaći bolji način evaluacije učinkovitosti lijekova, smjernica, kirurškog liječenja i drugih metoda liječenja u jedinicama intenzivne liječenja te razviti personaliziran pristup bolesnicima JIL-a. Učinkovito rješenje navedenog natjecanja dali su Che et al. u (11) upotrebom povratnih neuronskih mreža. Funkcionalnost RNN prikazana je na slici xy te možemo vidjeti kako mreža, koja je prikazana plavim kvadratom, u svakom koraku  $t$  na svoj



ulaz prima prijašnje stanje  $a^{<t-1>}$  te ulaz  $x^{<t>}$  i kao izlaz daju novo stanje  $a^{<t>}$  te izlaz  $y^{<t>}$ .



Slika 8. Arhitektura povratne neuronske mreže. Prema (12)

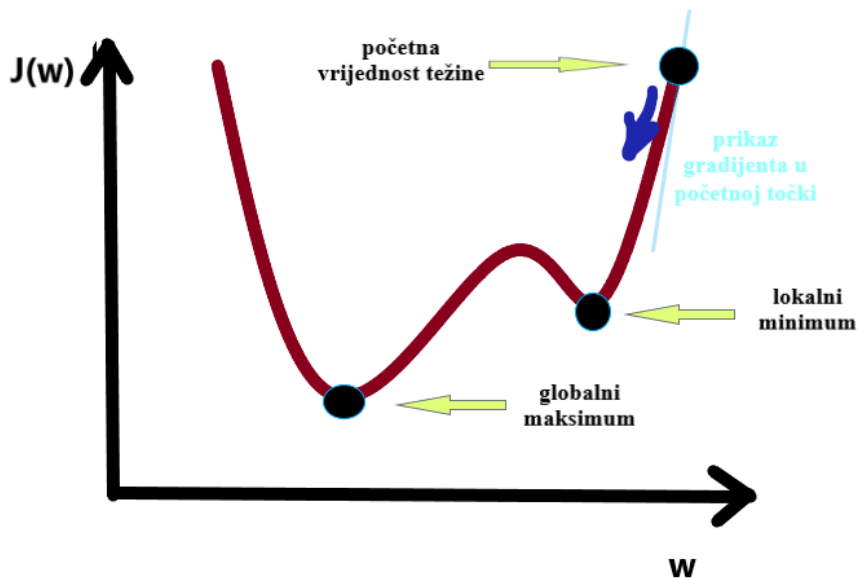
## 6.2. Treniranje neuronske mreže

Treniranje neuronske mreže proces je podešavanja težina neuronske mreže kako bi se minimizirala vrijednost funkcije koju zovemo funkcija gubitka (engl. cost function) koju označavamo s  $J(\mathbf{w}_1, \dots, \mathbf{w}_n)$ . To je funkcija koja predočava koliko se naši trenutna predviđanja razlikuju od stvarnih klasifikacija. Težinu neuronske mreže  $w_i$  možemo jednostavno ažurirati koristeći parcijalnu derivaciju funkcije gubitka po tom težinskom koeficijentu tako da se od trenutne vrijednosti težine oduzme parcijalna derivacija funkcije gubitka po tom težinskom koeficijentu. Ovaj se postupak ponavlja za sve težinske koeficijente mreže sve do zaustavljanja učenja.

Pri treniranju DNM-a, gdje često imamo ogroman broj težinskih faktora, želimo ubrzati ovaj proces te zato koristimo računalno efikasniju varijantu ovog algoritma koji zovemo algoritam propagacije greške unazad. Algoritam propagacije greške unazad (backpropagation algorithm) metoda je optimizacije neuronske mreže. Mijenjamo težinske koeficijente tako da smanjujemo ukupnu grešku našeg predviđanja te se izračunata greška propagira sloj po sloj unazad i računaju se gradijenti pogreške. Cilj učenja neuronske mreže je postići globalni minimum funkcije gubitka, tj. kombinaciju vrijednosti težinskih koeficijenata za koju

neuronska mreža daje najbolje predikcije na skupu podataka za treniranje. Problem je što funkcija gubitka može sadržavati lokalne minimume u kojima algoritam može „zaglaviti“, čime dobivamo suboptimalne vrijednosti težinskih koeficijenata. Kako to izgleda možemo vidjeti na slici 9.

Bitno je napomenuti da se treniranje neuronske mreže završava kada procijenimo da je najveća moć generalizacije, tj. raspored vrijednost težinskih koeficijenata za koje neuronska mreža daje dovoljno dobre predikcije za primjerke koji se nalaze u skupu primjeraka za testiranje. Ukoliko ne prekinemo učenje u pravom trenutku, dolazi do prenaučnosti ( engl. overfitting ), čime neuronska mreža postaje previše prilagođena skupu primjeraka za treniranje i smanjuje se sposobnost generalizacije.



Slika 9. Prikaz grafa ovisnosti funkcije gubitka o težinskom koeficijentu za slučaj kada imamo samo jedan težinski koeficijent

## 7. Prenamjena lijekova za druge indikacije

### 7.1. Razvoj i prenamjena lijekova

Proces razvoja lijekova dijelimo na pretkliničku i kliničku fazu (13). Pretklinička faza obuhvaća probir brojnih tvari koji bi mogli postati lijek . Elementi pretkliničke faze su:

1.) farmakokinetika - ispitivanja ADME (apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija) svojstava ispitivane tvari

2.) farmakodinamika - mehanizam djelovanja tvari

3.) toksikologija – ispitivanje kratkoročnih i dugoročnih učinaka lijekova uključujući akutnu, subakutnu i kroničnu toksičnost, teratogenost, karcinogeni potencijal te mutagenost

U sklopu pretkliničke se faze vrše pokusi na dvije ili više vrsta životinja i to barem na jednoj vrsti glodavca (miš , štakor) te bar jednoj vrsti koja ne pripada glodavcima. Ispitivana svojstva na laboratorijskim životinjama pomažu pri procjeni djelovanja lijeka na čovjeka.

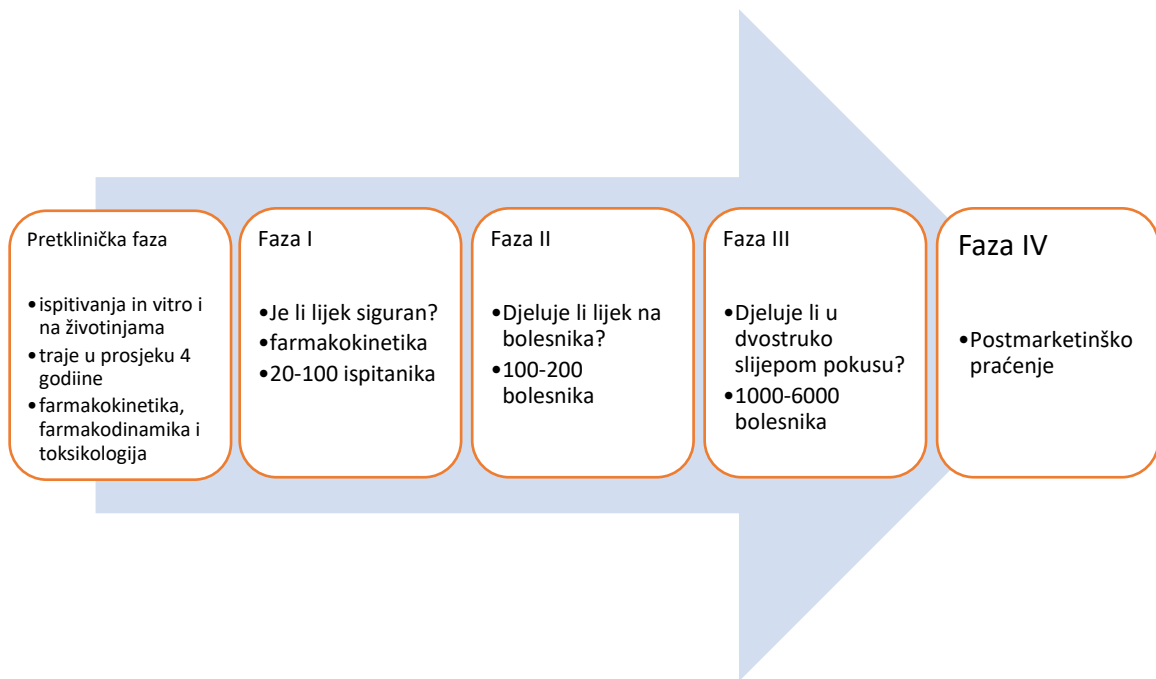
Nakon pretkliničke faze slijedi faza kliničkih ispitivanja na ljudima. Sastoji se od 4 faze:

1.) Faza I : cilj je utvrditi sigurnost upotrebe lijeka kod zdravih ljudi. Ispitivanje se provodi na 20-100 zdravih ispitanika (isključujući fertilne žene ) u specijaliziranim kliničko-farmakološkim odjelima gdje se provodi pažljivo praćenje sudionika ispitivanja tijekom i nakon administracije potencijalnog lijeka. Inicijalna se doza izračunava na temelju farmakokinetičkih i farmakodinamskih parametara dobivenim u nekliničkim istraživanjima lijeka od interesa te se nakon davanja lijeka provodi monitoring koncentracije lijeka u tijelu.

2.) Faza II : lijek se prvi put primjenjuje na bolesnicima te se utvrđuje terapijski učinak lijeka. Ispitanike čine oko 100-200 bolesnika koji imaju bolest na koju bi lijek trebao djelovati ( isključujući fertilne žene ). Određuju se minimalna efektivna doza te raspon doze lijeka na 2-3 neovisne grupe bolesnika te se prate neželjene nuspojave. Dijelimo ju dodatno na fazu IIA i IIB. Razlika ovih dviju faza je u tom što se u fazi IIB primjenjuje dvostruko slijepi pokus.

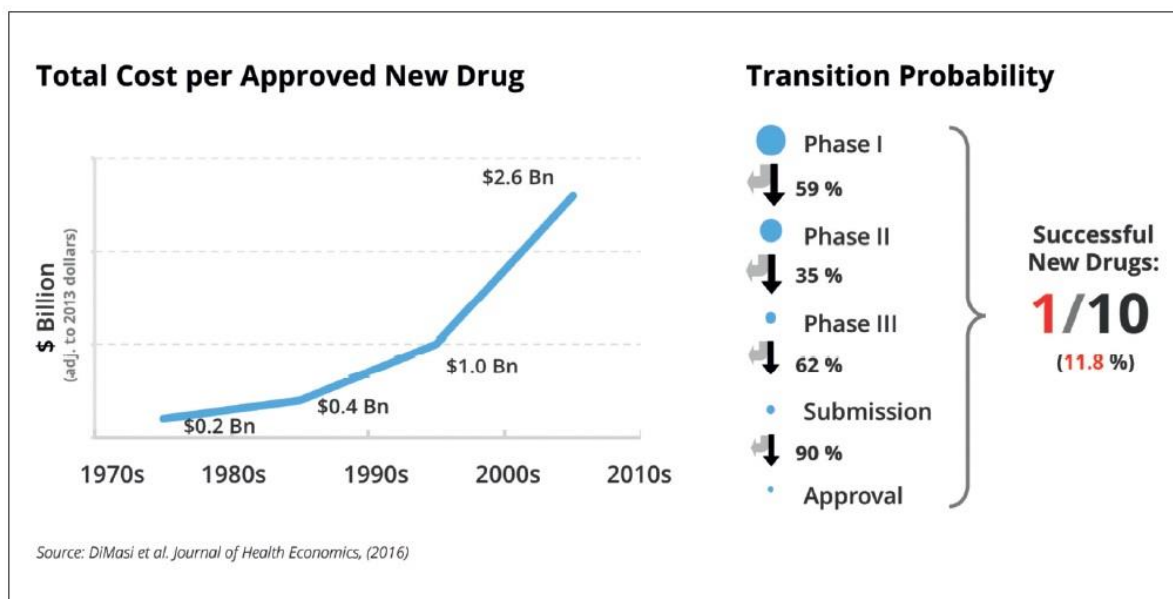
3.) Faza III : cilj je dobivanje dodatnih saznanja o učinkovitosti i sigurnosti primjene lijeka kako bi se utvrdio omjer korist-rizik. Ispitivanje se vrši na stotine do tisuće bolesnika s ciljanom bolesti te se koristi uglavnom kontrolna skupina, jednostruka ili dvostruka slijepa tehnika. Lijek mora pokazati neinferiornost u odnosu na zlatni standard u liječenju te bolesti. U ovoj fazi razvoja dolazi do podnošenja zahtjeva za registracijom lijeka.

4.) Faza IV : u ovu fazu ulaze sva klinička ispitivanja koja se provode za već registriran lijek u odobrenoj indikaciji. Fokus je na dugotrajnom praćenju nuspojava lijeka, interakcija s drugim tvarima te sakupljanju dodatnih podataka o djelotvornosti i podnošljivosti lijeka.



Slika 10. Proces razvoja lijekova

Prenamjena lijekova razvoj je novih upotreba lijeka izvan njegove inicijalno odobrene indikacije. Razvoj lijekova dugotrajan je i skup postupak te se količina novčanih sredstava potrebnih za razvoj novog lijeka eksponencijalno povećava, dok se vjerojatnost plasiranja na tržište smanjuje. Podaci govore kako 63% troškova istraživanja odlazi na klinička ispitivanja, a čak 32% na preklinička ispitivanja (14).



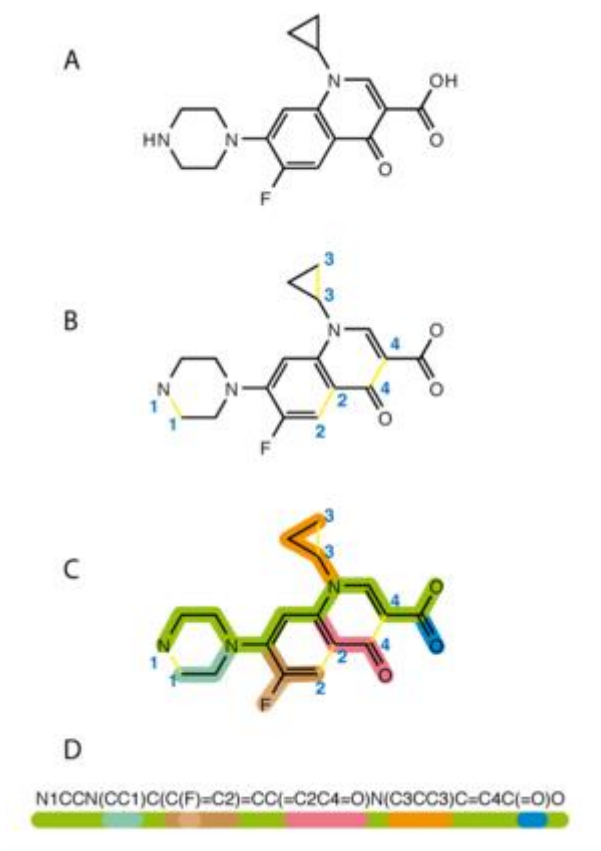
Slika 11. Prosječna cijena razvoja lijeka. Prema (15)

Sve navedeno predstavlja velik problem u razvoju novih molekularnih kandidata za lijekove tako da se u novije vrijeme teži povećavanju efikasnosti pojedinih dijelova procesa razvoja lijeka. Iz navedenog razloga je proces prenamjene postojećeg lijeka za nove indikacije od posebnog interesa pošto su farmakološka svojstva lijeka koji je već odobren poznata što izrazito skraćuje i smanjuje troškove pretkliničke faze ispitivanja te ranih faza kliničkih ispitivanja. Također, pitanje je zašto bi ispitivali postojeće lijekove za nove indikacije? Odgovor leži u tome što velike polimerne molekule u ljudskom tijelu ,kao što su proteini, ugljikohidrati i lipidi, sadrže velik broj potencijalnih veznih domena na koje se različitim afinitetima mogu vezati molekule potencijalne djelatne tvari te tako ostvariti djelotvorni učinak.

## 8. Upotreba dubokih neuronskih mreža za razvoj lijekova

### 8.1. Opći principi upotrebe DNM u razvoju lijekova

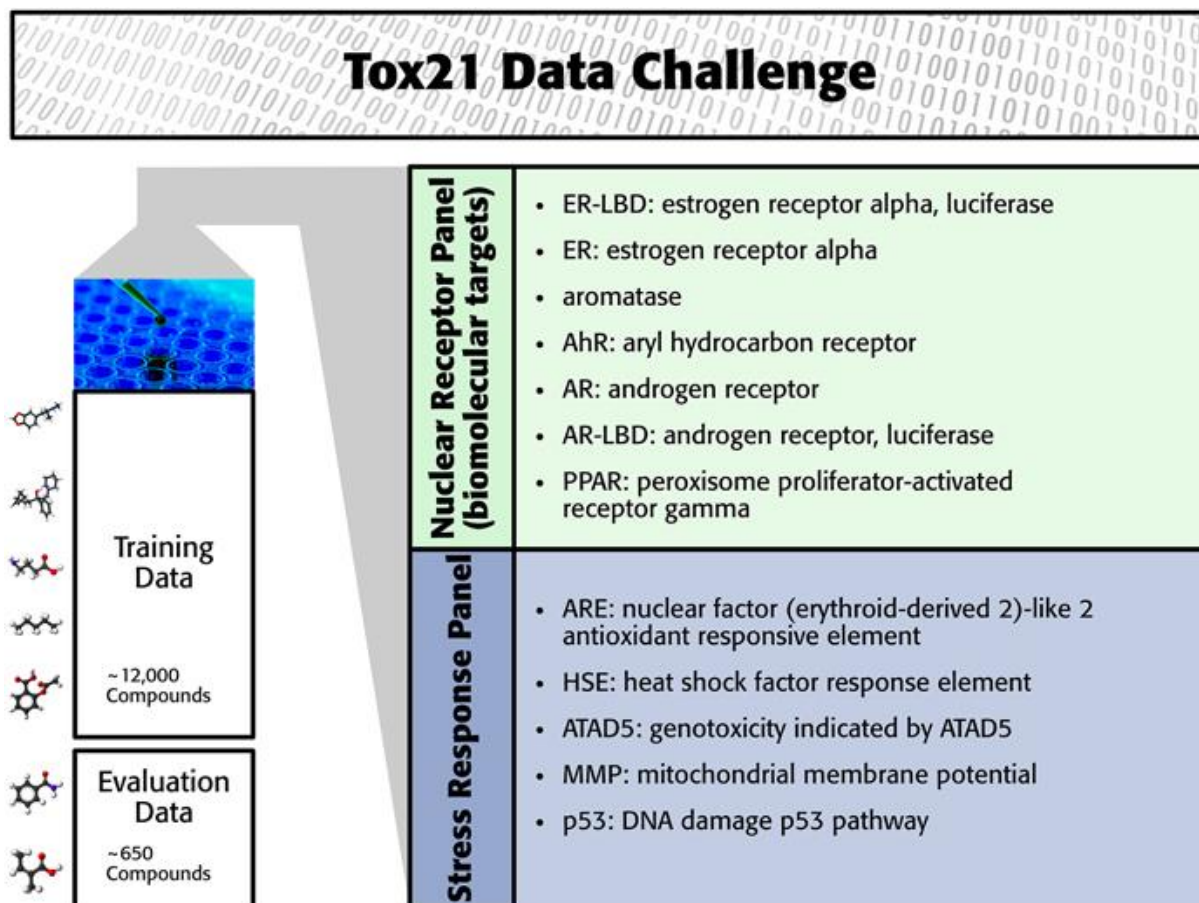
Jedan od temeljnih problema u razvoju lijekova je predviđanje svojstava pojedine molekule pošto su fizikalna i kemijska svojstva teško predvidiva zbog toga što ovise o velikom broju parametara koji se implicitno nalaze u strukturi nekog spoja. Pa tako nisu bitne samo vrste veza koje povezuju neka dva atoma u molekuli, već i udaljeni dijelovi molekule mogu raznim steričkim i drugim djelovanjima djelovati na drugi udaljeni dio molekule. Navedeno upućuje da je za procjenu svojstava molekule potrebno u obzir uzeti sve sastavnice molekule odjednom, a ne analizirati dijelove molekule nezavisno. Duboke neuronske mreže možemo koristiti kako bi predvidjeli fizikalno i kemijsko ponašanje molekule tako da treniramo neuronsku mrežu na velikom postojećem skupu molekula za koje poznajemo kemijsko i fizikalno ponašanje. Ovdje je izrazito bitan način na koji je određena molekula predstavljena te će i rezultati treniranja mreže ovisiti o tome da je u reprezentaciji molekule u obliku koji možemo predočiti neuronskoj mreži nemamo gubitak informacija o topologiji molekule. Jedna od najpoznatijih reprezentacija molekula koju koristimo u dubokom učenju je simplified molecular-input line-entry system (SMILES) koji omogućava reprezentaciju molekule u obliku ASCII niza znakona (16) .



Slika 12. Primjer SMILES notacije za ciprofloksacin. Prema (17)

## 8.2. Upotreba dubokog učenja za predviđanje svojstava molekula

Kao što smo rekli moguće je koristiti duboke neuronske mreže za predikciju raznih svojstava molekula kao što su ADMET svojstva. Mayr et al. (18) koristili su DNM kako bi procijenili toksikološke karakteristike molekula te su svojim modelom pobijedili na natjecanju Tox21 Data Challenge (19). Cilj navedenog natjecanja je potaknuti velik broj nezavisnih skupina istraživača da nađu što bolji način predviđanja utjecaja neke molekule na biokemijske procese koristeći samo opis kemijske strukture spoja. Skup podataka za treniranje sastoji se od oko 12000 opisa molekula za koje je dano postoji li toksično djelovanje na neke od 12 molekularnih ciljeva toksičnog djelovanja na stanice ( djeluje li spoj na razne vrste steroidnih receptora, ostali biokemijski ciljevi navedeni su na slici 12 ) te na temelju toga skupa podataka izraditi model (u ovom slučaju DNM-a) koji bi davao najbolje predikcije o toksičnosti dosad neviđenih molekula na temelju naučenog.

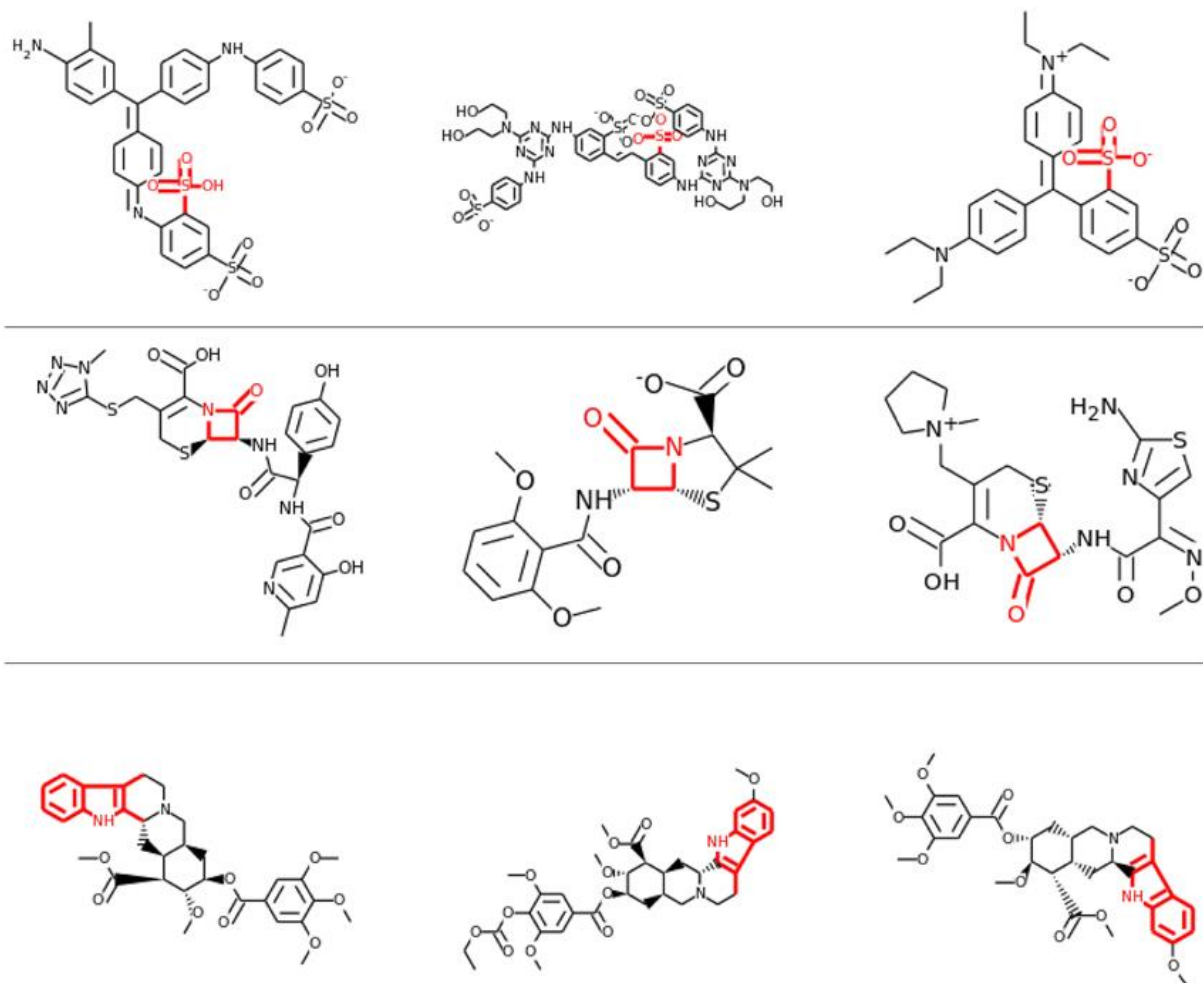


Slika 13. Tox21 skup podataka s pripadajućim molekularnim ciljevima toksičnog djelovanja.

Prema (18)

Najzanimljiviji dio rezultata je činjenica da su utvrdili da trenirana neuronska mreža „prepoznaje“ koji dijelovi molekule pridonose toksičnosti molekule. Navedeno znači da je isti uzorak unutar molekule potencijalno odgovoran za to što različite molekule s tim istim uzorkom klasificiramo kao toksične te neuroni koji su „naučili“ navedene uzorke daju najvišu vrijednost aktivacije kada im se kao ulaz predoči molekula s navedenom strukturnom podjedinicom. Navedeno isključivo znači da postoji asocijacija uzorka unutar molekule sa toksičnošću, ali samu kauzalnu povezanost je nužno potvrditi *in vitro* te *in vivo* istraživanjima. Slojevi koji su bliži ulazu mreže fokusiraju se na vrlo male podjedinice kao funkcionalne skupine te je tako mreža „naučila“ da prisutnost betalaktamskih prstenova povećava mogućnost toksičnosti. Slojevi koji se pak nalaze bliže izlazu mreže fokusiraju se na veće podjedinice koje doprinose toksičnosti. Navedeno su otkrili tako da su promatrali aktivacije pojedinih neurona te uspoređivali strukturne formule molekula koje daju najviše vrijednosti aktivacije tog neurona. Kada su uspoređivali navedene strukture upravo su uočili da sve sadrže iste specifične podjedinice. Kao što vidimo na slici 13, u treniranoj neuronskoj mreži su gledali pojedine neurone te su u pojedinom redu slike prikazane molekule koje su dale najvišu vrijednost aktivacije za 3 različita neurona. Usporedbom možemo vidjeti kako sve molekule u istom redu sadrže zajedničke strukture koje doprinose toksičnosti. Također, prvi red pripada neuronu koji se nalazio najbliže ulazu mreže ( toksičnost pojedine funkcionalne skupine ), dok treći red pripada neuronu koji se nalazio najdalje od ulaza mreže ( velika struktura koja ima toksični učinak ). Iako navedeni pristup omogućava identifikaciju molekularnih struktura koje doprinose toksičnosti, moramo istaknuti kako nam navedeni pristup ne objašnjava zašto do navedenoga dolazi. Navedeno nam iznova nameće problem interpretabilnosti neuronskih mreža. Zato na neuronske mreže često u mislima gledamo kao na crne kutije (black-box model), koje mogu biti izvrsno primjenjive za određeni problem, ali ipak ne razumijemo što se u njima zapravo događa i kako bi objasnili predikciju neuronske mreže.



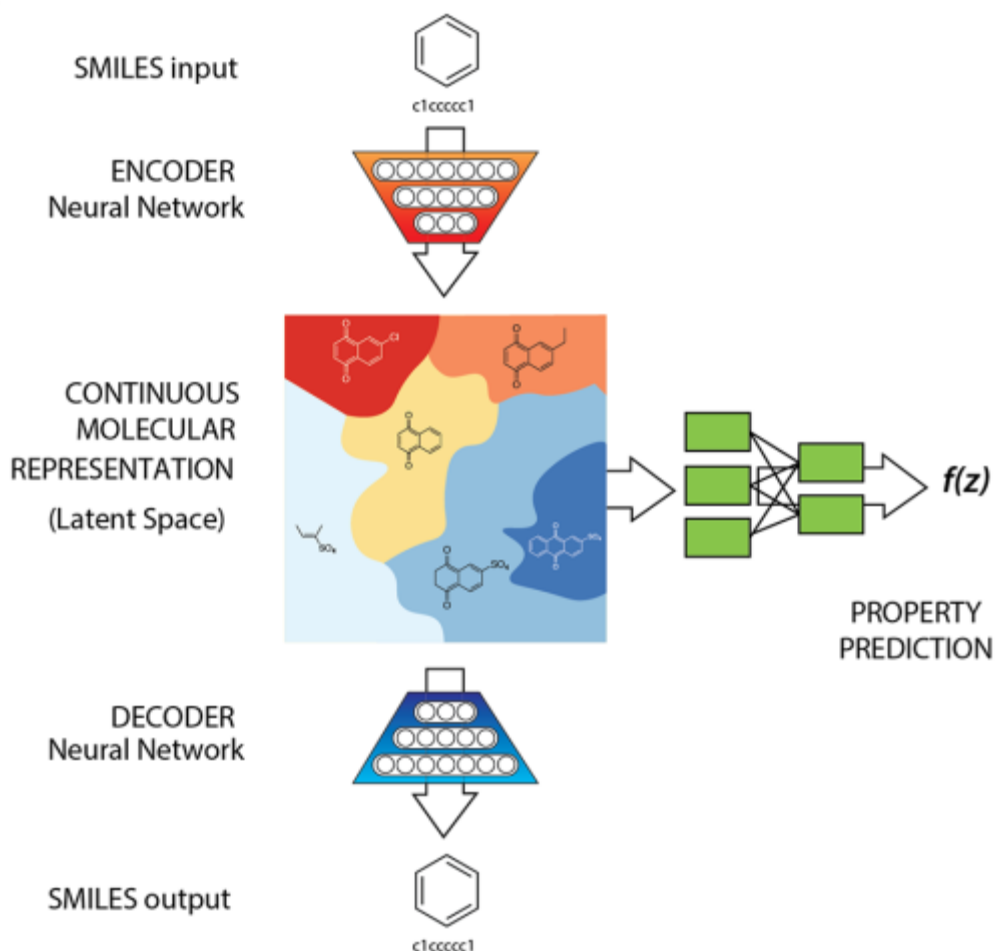


Slika 14. Prikaz identificiranih funkcionalnih skupina koje doprinose toksičnosti spoja. Prema (18)

### 8.3. Generiranje novih molekula metodama dubokog učenja

Jedna od zanimljivih primjena DNM je generiranje novih molekula sa sličnim svojstvima kao postojeće. Gómez-Bombarelli et al. (20) koristili su posebnu vrstu duboke neuronske mreže koja se zove Variational Autoencoder (VAE) kako bi postigli navedeni cilj. Mreže koje u svojem modelu sadrže par enkoder-dekoder zovemo autoenkoderi. Ono što im je ovaj pristup omogućio je da mogu neku molekulu predstaviti kao višedimenzionalni vektor u pripadajućem prostoru. Kako su elementi vektora tog vektorskog prostora realni brojevi, kontinuirana je i reprezentacija molekula kao vektora prostora. Također, navedeno preslikavanje je kod VAE bijektivno tako da je moguće bilo koji vektor tog vektorskog prostora preslikati nazad u strukturnu reprezentaciju molekule. Vektor kontinuirane

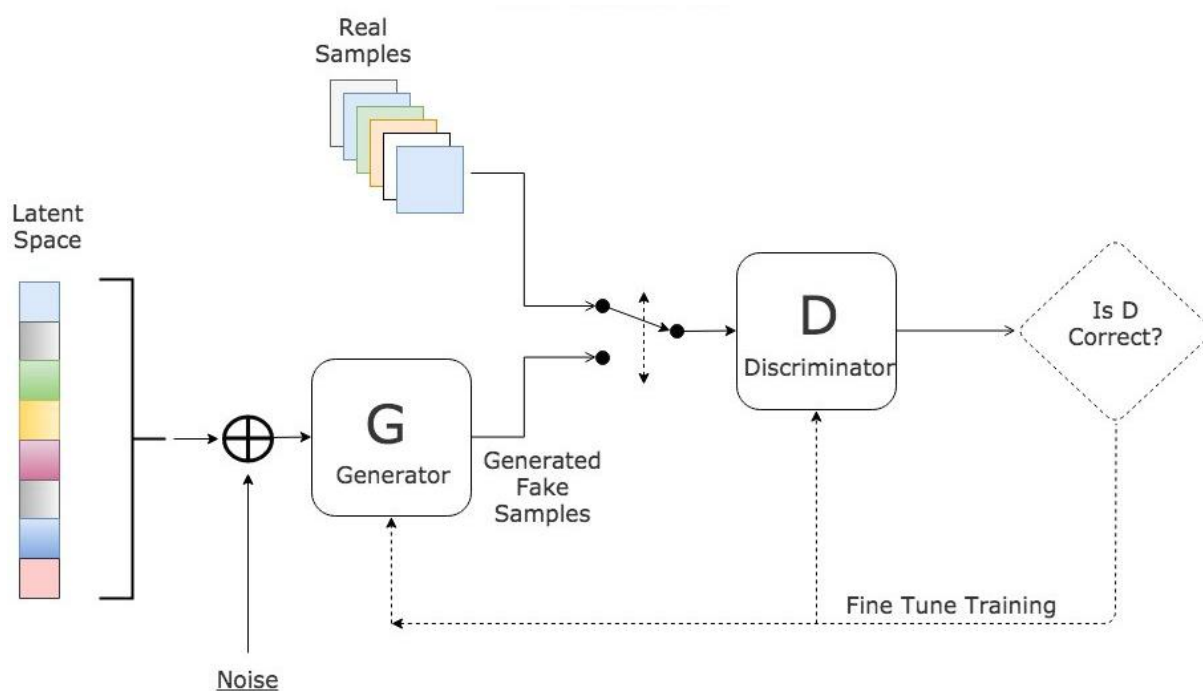
molekularne reprezentacije moguće je dodatno predati na ulaz neuronskoj mreži te predvidjeti svojstva molekule. U navedenom su radu kao ulaz uzimali SMILES reprezentaciju molekula i dobiveni su vrlo dobri rezultati.



Slika 15. Preslikavanje SMILES reprezentacije molekule u prostora kontinuiranih molekularnih reprezentacija. Prema (20)

Alternativna vrsta neuronskih mreža koja je pogodna za problem generiranja novih podataka na temelju postojećeg skupa podataka su Generative Adversarial Networks (GAN) (21). GAN mreža sastavljena je od dvije podmreže koje zovemo generativna i diskriminativna mreža. Generativna mreža je u natjecanju s diskriminativnom tako da pokušava proizvesti primjerke koje diskriminativna mreža neće moći razlikovati od početnog skupa primjeraka. Cilj treniranja ovakve vrste mreže je podešavanje parametara mreže tako da generirana

distribucija podataka što bolje aproksimira distribuciju ulaznog skupa podataka. Kada govorimo o molekulama cilj GAN mreže bi bio generirati molekularne reprezentacije koje po svojstvima nalikuju molekulama u skupu za treniranje. Navedeni pristup koristili su De Cao et al. te za generiranje novih molekula predložili MolGAN model (22) .



Slika 16. Shema GAN mreže. Prema (23)

## 9. Primjena DNN za prenamjenu lijekova za druge indikacije

Kao što smo rekli, proces prenamjene lijekova vodi do znatnog smanjenja troškova i vremena potrebnog za odobrenje lijeka za kliničku primjenu zato što je sigurnost lijeka već potvrđena. Glavni pristup koji se koristi je pronalazak potencijalnog cilja djelovanja postojećeg lijeka. Jedan od glavnih problema koji se ovdje nameće je procjena afiniteta vezanja molekule na molekularni cilj. Ozturk et al. (24) koristili su konvolucijsku neuronsku mrežu koja je kao ulaz primala SMILES reprezentaciju molekule te proteomske podatke molekule. Ulazni skup podataka činili su parovi (molekula, protein) iz dvije baze podataka: *Kinase data set Davis*

(25) (68 molekula \* 442 proteina -> 30036 interakcija) te *KIBA data set* (26) (2111 molekula \* 229 proteina ->118254 interakcija). Uspjeli su s izrazito velikom točnošću odrediti koeficijent veznog afiniteta. Upravo je procjena afiniteta vezanje neke molekule na ciljne proteine, koji su potencijalno ključni u patogenezi neke bolesti, od temeljne važnosti.

U posljednje vrijeme osnivaju se mnogi *startup*-ovi koji se bave primjenom umjetne inteligencije u svrhu razvoja i prenamjene lijekova. Tako je *startup* zvan Insilico Medicine u radu (27) uspio razviti DNM koja uspijeva klasificirati na koji organski sustav djeluje određena ulazna molekula samo na temelju transkriptomskih podataka. Inače, istraživači ove kompanije objavili su rad (28) u kojem su opisali kako su u samo 21 dan pronašli snažne inhibitore Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1), tirozin-kinaze aktivirane kolagenom i uključene u proces fibroze u brojnim organima. Koristili su novi sustav umjetne inteligencije nazvan Generative Tensorial Reinforcement Learning (GENTRL) i otkrili šest potencijalnih inhibitora.

Koliko je bitna primjena DNM u povećanju efikasnosti procesa razvoja lijekova pokazala je pandemija uzrokovana virusom SARS-CoV-2. Velik broj nezavisnih laboratorija u potrazi je za lijekom protiv infekcije virusom. Kao primjer valja navesti dvije neovisne istraživačke skupine su tražile potencijalne spojeve za liječenje infekcije virusom SARS-CoV-2. Jednu skupinu čine istraživači iz AI kompanije za otkrivanje lijekova pod nazivom BenevolentAI u suradnji s Imperial College London. Koristili su grafikon znanja BenevolentAI-a u kombinaciji s strojnim učenjem kako bi pretražili odobrene lijekove koji bi mogli smanjiti sposobnost virusa da inficira plućne stanice. Otkrili su lijek zvan baricitinib čiji mehanizam djelovanja je poremećaj AP2-povezane proteinske kinaze 1 (AAK1) u stanicama pluća koji inhibira endocitozu virusnih čestica (32). Istraživačka skupina znanstvenika sa Michigan State University koja je pokazala da su mjesta vezanja proteina akutnog respiratornog sindroma inhibitora proteaze i novi virus SARS-CoV-2 identična. Stoga su svi lijekovi protiv SARS-CoV potencijalni kandidati za liječenje SARS-CoV-2. Istraživači su koristili neuronsku mrežu koju su nazvali generativni mrežni kompleks (GNC) (33) za generiranje i procjenu novih kandidata za lijekove. Oba navedena primjera služe u prilog važnosti upotrebe dubokih neuronskih mreža u svrhu prenamjene lijekova jer omogućavaju učinkovito i brzo otkrivanje potencijalnih molekularnih kandidata koji pokazuju potrebne afinitete za ciljna vezna mjesta. Ipak, trebamo biti svjesni kako je otkrivanje potencijalnih spojeva tek dio lanca razvoja lijekova te kako je i dalje potrebno potvrditi djelotvornost u *in vitro* i *in vivo* pokusima. Zato

strukture molekula generiranih neuronskom mrežom predstavljaju samo korak prema optimalnom rješenju, tj. generiranju molekule koja ima traženo djelovanje, i to na temelju empirijskih podataka na kojima treniramo mrežu te za koje ne možemo biti sigurni da je moguća generalizacija međuovisnosti ulaznih i izlaznih svojstava.

## 10. Zaključak

U ovom radu prikazan je pregled područje strojnog učenja i neuronskih mreža te njihove upotrebe u svrhu razvoja i prenamjene lijekova. Navedeno područje dobiva na sve većoj važnosti zbog proizvodnje enormne količine kemijskih i bioloških podataka današnjeg društva. Objašnjen je koncept najvažnijih vrsta dubokih neuronskih mreža kao što su konvolucijske te povratne neuronske mreže. Upotreba DNM vodi ka povećanju učinkovitosti procesa razvoja lijekova čime se skraćuje vrijeme potrebno za razvoj kao i troškovi samog razvoja zato što omogućava efikasniji probir i generiranje kandidata za liječenje određene bolesti na temelju prijašnjih saznanja o patogenezi i patofiziologiji bolesti. Ovdje se posebno ističe mogućnost prenamjene lijekova čime se povećava njegov skup indikacija. Temelj prenamjene lijekova je činjenica da ista molekula može pokazivati potencijal vezanja za širok skup dugih biomolekula što rezultira različitim mehanizmima djelovanja. Zato je cilj prenamjene lijekova identifikacija potencijalnih mjesta djelovanja te različitih mogućnosti djelovanja pojedinog lijeka na ljudski organizam. Zaključno, upotreba DNM u procesu razvoja i prenamjene lijekova mogla bi dovesti do revolucije ovog područja, ali isto tako moramo biti svjesni i ograničenja koja imaju te se kao glavni nedostaci nameću manjak objašnjivosti te pouzdanosti.

## 11. Zahvale

Ovu zahvalu posvećujem svim dobrim ljudima koji su mi pružali svoju podršku tijekom studiranja tako da nikada nisam imao osjećaj da ovim putem koračam sam. Imao sam priliku upoznati predivne ljude koje sada mogu zvati prijateljima i upravo su oni jedan od najvećih darova koje sam dobio tijekom studiranja. Velika zahvala ide i mojim prijateljima iz „ere“ prije Medicinskog fakulteta, te smatram da je naše prijateljstvo samo raslo kroz ove godine. Dragi prijatelji, hvala Vam svima!

Od srca zahvaljujem svoj rodbini koja je bila uvijek blizu srcu i u mislima. Također, veliko hvala baki Zorki na ljubavi i brizi te se nadam da će biti ponosna na svog doktora.

Ne bih mogao napisati ovu zahvalu bez da istaknem svoju voljenu Mirellu, koja mi je bila podrška, pružila mi neizmjernu ljubav (koju, nadam se, mogu uzvratiti) i omogućila mi da postanem bolja osoba u svakom pogledu.

Naravno, najiskrenije hvala želim izraziti svome tati i bratu, koji su bili moja utvrda, davali mi nadu i u koje sam se mogao osloniti. Dečki, ponosan sam na vas i uvijek ćemo biti tri Lasića!

Posebno bih se zahvalio svom mentoru prof. dr. sc. Robertu Likiću za pomoć pri pisanju diplomskog rada i pruženim prilikama. Njegov entuzijizam za rad sa studentima je nenadmašiv te sam zahvalan što sam imao priliku raditi s njime.

## 12. Literatura

1. [Internet]. Fer.unizg.hr. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: [https://www.fer.unizg.hr/\\_download/repository/SU-2019-NastavniMaterijali.pdf](https://www.fer.unizg.hr/_download/repository/SU-2019-NastavniMaterijali.pdf)
2. Linear regression [Internet]. En.wikipedia.org. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Linear\\_regression#/media/File:Linear\\_regression.svg](https://en.wikipedia.org/wiki/Linear_regression#/media/File:Linear_regression.svg)
3. Contreras Carrasco O. Support Vector Machines for Classification [Internet]. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://towardsdatascience.com/support-vector-machines-for-classification-fc7c1565e3>
4. Hawkins J, Ahmad S. Why Neurons Have Thousands of Synapses, a Theory of Sequence Memory in Neocortex. *Frontiers in Neural Circuits*. 2016;10.
5. [Internet]. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/A-simplified-schematic-of-the-major-components-of-a-neuron-The-cell-body-gray-matter\\_fig5\\_271357640](https://www.researchgate.net/figure/A-simplified-schematic-of-the-major-components-of-a-neuron-The-cell-body-gray-matter_fig5_271357640)
6. Services | Microscopy Services Laboratory (MSL) [Internet]. Med.unc.edu. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://www.med.unc.edu/microscopy/services/>
7. Saxena S. Artificial Neuron Networks(Basics) | Introduction to Neural Networks [Internet]. Medium. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://becominghuman.ai/artificial-neuron-networks-basics-introduction-to-neural-networks-3082f1dcca8c>
8. Development of PPTNet a Neural Network for the Rapid Prototyping of Pulsed Plasma Thrusters - Scientific Figure on ResearchGate. [pristupljeno 07.06.2020] Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/Shows-a-comparison-of-a-simple-and-deep-neural-network-highlighting-the-different-number\\_fig1\\_335989001](https://www.researchgate.net/figure/Shows-a-comparison-of-a-simple-and-deep-neural-network-highlighting-the-different-number_fig1_335989001)
9. Qayyum A, Anwar S, Awais M, Majid M. Medical image retrieval using deep convolutional neural network. *Neurocomputing*. 2017;266:8-20.
10. Predicting Mortality of ICU Patients - The PhysioNet Computing in Cardiology Challenge 2012 v1.0.0 [Internet]. Physionet.org. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://physionet.org/content/challenge-2012/1.0.0/>

11. Che Z, Purushotham S, Cho K, Sontag D, Liu Y. Recurrent Neural Networks for Multivariate Time Series with Missing Values. *Scientific Reports*. 2018;8(1).
12. CS 230 - Recurrent Neural Networks Cheatsheet [Internet]. Stanford.edu. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://stanford.edu/~shervine/teaching/cs-230/cheatsheet-recurrent-neural-networks>
13. Drug development [Internet]. En.wikipedia.org. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Drug\\_development](https://en.wikipedia.org/wiki/Drug_development)
14. Jozić A. Odobravanje i dostupnost antitumorskih lijekova na području Europske Unije [disertacija.]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, 2019.
15. DiMasi J, Grabowski H, Hansen R. Innovation in the pharmaceutical industry: New estimates of R&D costs. *Journal of Health Economics*. 2016;47:20-33.
16. Simplified molecular-input line-entry system [Internet]. En.wikipedia.org. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: [https://en.wikipedia.org/wiki/Simplified\\_molecular-input\\_line-entry\\_system](https://en.wikipedia.org/wiki/Simplified_molecular-input_line-entry_system)
17. Simplified molecular-input line-entry system [Internet]. Wikiwand.com. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: [https://www.wikiwand.com/en/Simplified\\_molecular-input\\_line-entry\\_system](https://www.wikiwand.com/en/Simplified_molecular-input_line-entry_system)
18. Mayr A, Klambauer G, Unterthiner T, Hochreiter S. DeepTox: Toxicity Prediction using Deep Learning. *Frontiers in Environmental Science*. 2016;3.
19. [Internet]. Tripod.nih.gov. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://tripod.nih.gov/tox21/challenge/>
20. Gómez-Bombarelli R, Wei J, Duvenaud D, Hernández-Lobato J, Sánchez-Lengeling B, Sheberla D et al. Automatic Chemical Design Using a Data-Driven Continuous Representation of Molecules. *ACS Central Science*. 2018;4(2):268-276.
21. Goodfellow I, Pouget-Abadie J, Mirza M, Xu B, Warde-Farley D, Ozair S et al. Generative Adversarial Networks [Internet]. arXiv.org. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://arxiv.org/abs/1406.2661>



22. De Cao N, Kipf T. MolGAN: An implicit generative model for small molecular graphs [Internet]. Arxiv.org. 2018 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://arxiv.org/pdf/1805.11973.pdf>
23. Farragher M. Create Any Image With C# And A Generative Adversarial Network [Internet]. Medium. 2019 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://medium.com/machinelearningadvantage/create-any-image-with-c-and-a-generative-adversarial-network-6031a4b90dec>
24. Ozturk H, Ozkirimli E, Ozgur A. DeepDTA: Deep Drug-Target Binding Affinity Prediction [Internet]. Arxiv.org. 2018 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://arxiv.org/pdf/1801.10193.pdf>
25. Davis M, Hunt J, Herrgard S, Ciceri P, Wodicka L, Pallares G et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nature Biotechnology*. 2011;29(11):1046-1051.
26. Tang J, Szwajda A, Shakyawar S, Xu T, Hintsanen P, Wennerberg K et al. Making Sense of Large-Scale Kinase Inhibitor Bioactivity Data Sets: A Comparative and Integrative Analysis. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2014;54(3):735-743.
27. Aliper A, Plis S, Artemov A, Ulloa A, Mamoshina P, Zhavoronkov A. Deep Learning Applications for Predicting Pharmacological Properties of Drugs and Drug Repurposing Using Transcriptomic Data. *Molecular Pharmaceutics*. 2016;13(7):2524-2530.
28. Zhavoronkov A, Ivanenkov Y, Aliper A, Veselov M, Aladinskiy V, Aladinskaya A et al. Deep learning enables rapid identification of potent DDR1 kinase inhibitors. *Nature Biotechnology*. 2019;37(9):1038-1040.
29. Richardson P, Griffin I, Tucker C, Smith D, Oechsle O, Phelan A et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *The Lancet*. 2020;395(10223):e30-e31.
30. Gao K, Nguyen D, Wang R, Wei G. Machine intelligence design of 2019-nCoV drugs [Internet]. Biorxiv.org. 2020 [pristupljeno 07.06.2020]. Dostupno na: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.30.927889v1.full.pdf>

## 13. Životopis

Rođen sam 5. siječnja 1996. godine u Zagrebu gdje je i živim. Završio sam Drugu gimnaziju u Zagrebu te sam tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovao na brojnim državnim natjecanjima iz matematike, kemije, fizike, informatike te njemačkoga jezika. Kao jedan od najvećih uspjeha istaknuo bih titulu državnog prvaka iz matematike te doprvaka iz njemačkog jezika. Također, sudjelovao sam na 46. Međunarodnoj olimpijadi iz kemije, najznačajnem srednjoškolskom natjecanju u poznavanju kemije, održane između 20. i 29. srpnja 2014. godine u gradu Hanoi u Vijetnamu te je osvojio brončanu medalju. Tijekom srednjoškolskog obrazovanja bavio sam se treniranjem vaterpola. Također sam dobitnik dva Oskara znanja. Položio sam C1 stupanj njemačkog jezika. Položio sam maturu s odličnim uspjehom te se upisuje na Medicinski fakultet. Na prvoj godini fakulteta dobivam Dekanovu nagradu za najboljeg studenta prve godine. Redovno studiram na Medicinskom fakultetu sa prosjekom ocjena 4.8. Na trećoj godini studija medicine paralelno upisujem Fakultet elektrotehnike i računarstva te u redovnom roku stičem titulu sveučilišnog prvostupnika inženjera računarstva ( univ. bacc. ing. comp. ) s temom završnog rada „Modeliranje trodimenzionalnih slika srca“ i mentorom prof. dr. sc. Svenom Lončarićem. Tečno govorim engleski i njemački jezik. Suosnivač sam tvrtke IDDI d.o.o. koja se bavi proizvodnjom električnih motornih vozila. Volim se baviti sportom i provoditi vrijeme s prijateljima. Izrazito sam zainteresiran za znanost, tehnologiju te inovacije u medicini.