

In Silico Medicine @ FIIT.br**AI**nworks

Prezentácia výskumnej skupiny

Laboratories **brAI**nworks
Faculty of Informatics and Information
Technologies STU



Leadership



Michal Kovac

University of Oxford, University of Basel,
Roche
Genomics, big data, applied informatics,
precision medicine.

Gabriela Czanner

Harvard MIT, University of Oxford, Warwick,
Liverpool John Moors University.
Applied informatics, computer graphics and
statistics.



Výskumné zameranie skupiny

- Veľké objemy údajov, vysvetľujúca umelá inteligencia a extrakcia znalostí
- Objavovanie génov *in silico*, genomické a klinické štúdie
- *In silico* drug - objavovanie liečiv a cielenie liečiv
- Modelovanie štruktúry rakoviny s podporou AI a vytváranie digitálnych dvojčiek
- Časovanie kľúčových udalostí v živote nádoru, predklinická diagnostika
- Precision medicine: odporúčanie najlepšieho klinického postupu liečby na základe AI. Prediktívna medicína

Skorá detekcia problému

Odpoveď na liečbu

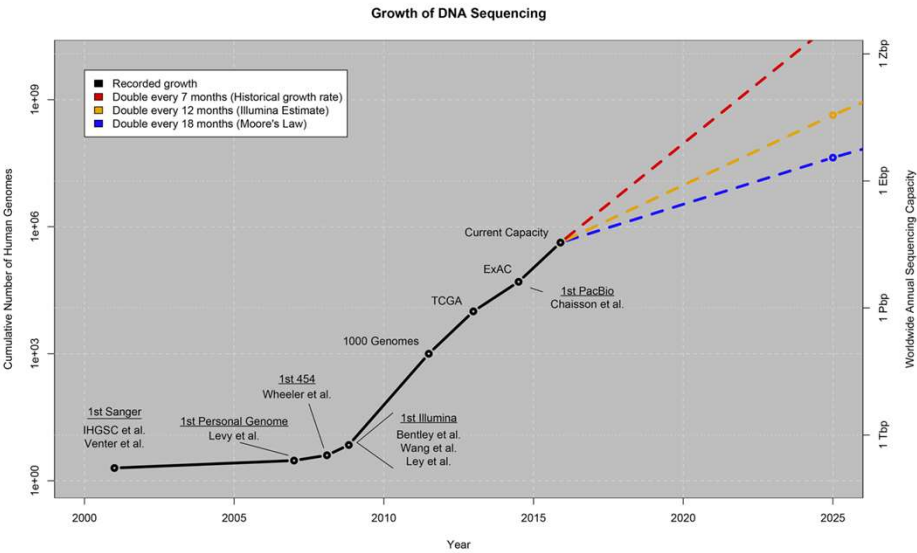
Skorá detekcia

Prognóza

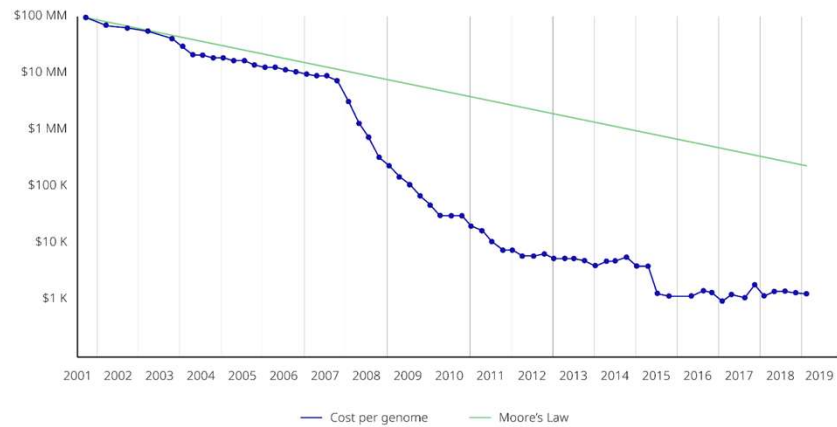
Cielená liečba

Stanovenie diagnózy





Cost per Genome



PERSPECTIVE

Big Data: Astronomical or Genomical?

Zachary D. Stephens¹, Skylar Y. Lee¹, Faraz Faghri², Roy H. Campbell², Chengxiang Zhai³, Miles J. Efron⁴, Ravishankar Iyer¹, Michael C. Schatz^{5*}, Saurabh Sinha^{3*}, Gene E. Robinson^{6*}

Table 1. Four domains of Big Data in 2025. In each of the four domains, the projected annual storage and computing needs are presented across the data lifecycle.

Data Phase	Astronomy	Twitter	YouTube	Genomics
Acquisition	25 zetta-bytes/year	0.5–15 billion tweets/year	500–900 million hours/year	1 zetta-bases/year
Storage	1 EB/year	1–17 PB/year	1–2 EB/year	2–40 EB/year
Analysis	In situ data reduction	Topic and sentiment mining	Limited requirements	Heterogeneous data and analysis
	Real-time processing	Metadata analysis		Variant calling, ~2 trillion central processing unit (CPU) hours
	Massive volumes			All-pairs genome alignments, ~10,000 trillion CPU hours
Distribution	Dedicated lines from antennae to server (600 TB/s)	Small units of distribution	Major component of modern user's bandwidth (10 MB/s)	Many small (10 MB/s) and fewer massive (10 TB/s) data movement

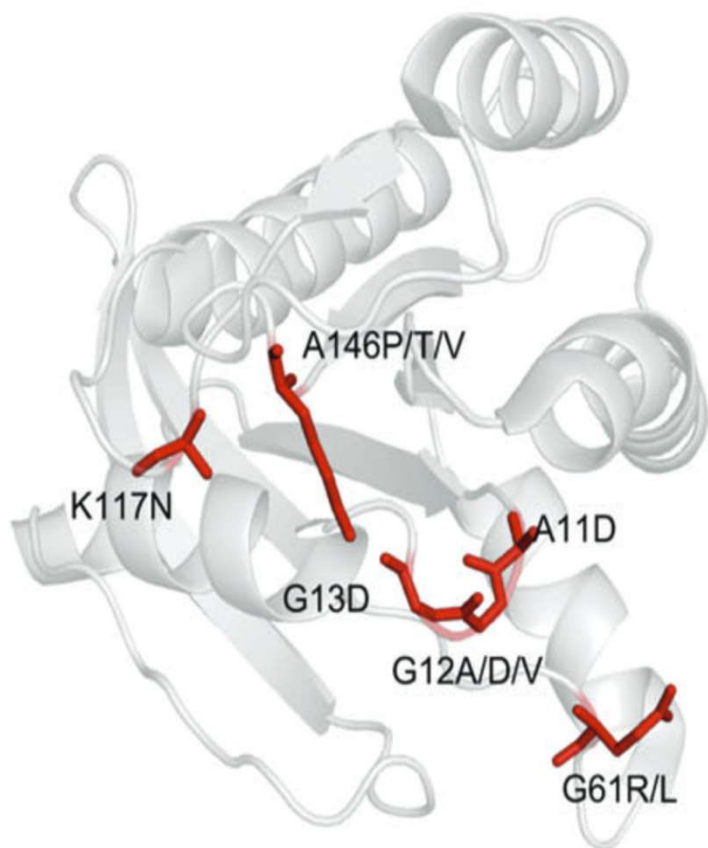
doi:10.1371/journal.pbio.1002195.t001

Zmeny nádorovej DNA

- Dvaja ľudia sa líšia približne v tisícoch miest DNA pozdĺž **3,2Gb** lineárnej sekvencie DNA
- **Menej ako 1 % z tohto počtu patrí zmenám DNA so známym účinkom overeným experimentmi in vitro a ešte menej in vivo**
- 99,9 % úsilia sa venuje tomu, aby sa zistilo, **ktoré zmeny DNA spôsobujú ochorenia.**
- **Ich poznanie je kľúčom k včasnému odhaleniu ochorenia, prediktívnej analytike a prognostike.**



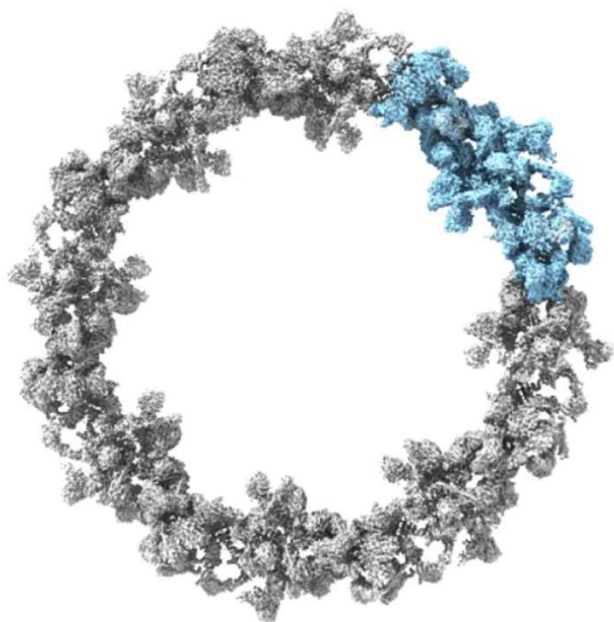
Vyhľadávanie zmien DNA v ľudskom genóme pomocou umelej inteligencie



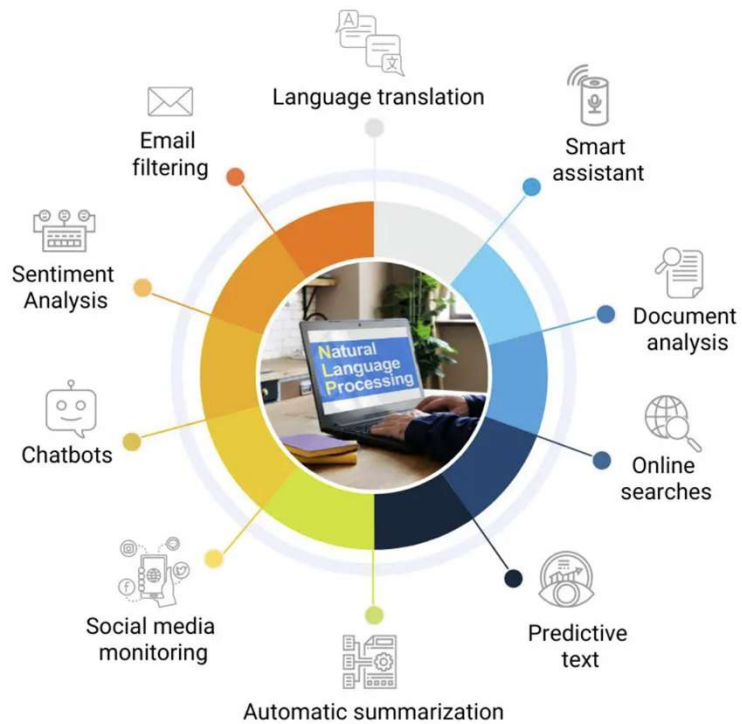
- Identifikácia chybných variantov DNA s biomedicínskym prínosom pomocou dôveryhodnej umelej inteligencie
- Integrácia viacerých vrstiev omických údajov a obrazových údajov
- Testovanie súvislosti medzi chybnými variantmi a fenotypom ochorenia
- Návrh testov DNA na identifikáciu rizikových osôb
- „Sentiment“ mutácií DNA

Riešenie problému pomocou AI

Patogenita mutácií



- Patogenita mutácií Existuje viac ako 50 modelov: binárne až päťčlenné klasifikácie
- Posúdenie zmeny stavu: od evolučného zachovania, typu evolučného výberu, skladania proteínov, narušenia domén, transaktivačných domén, organizácie genómu vyššieho rádu
- [Google DeepMind](#) Integrácia AlphaFold
- Integrácia medzi databázami



Mutačná analýza “sentimentu”

- Aplikácie NLP na dolovanie textu a následnú klasifikáciu
- Rôzne zdroje, v súčasnosti sa zameriavajú na 47Gb ClinVar databázu
- Pubmed - integrácia sentimentu
- ACMGG-klasifikácia, päťčlenná klasifikácia
- Ako využiť textové informácie v databázach na vytvorenie odporúčacieho a hodnotiaceho systému



Vyhľadávanie liečby rakoviny pomocou odtlačkov prstov

- Nezameriavame sa na jednotlivé varianty DNA, riešime asociačné štúdie zamerané na mutačný podpis WGS (Whole genom sequencing – celogenómové dáta)
- **Ciele:** choroba, liek, prediktívne/prognostické markery
- Umelá inteligencia používaná na dekonvolúciu DNA mutačných signatúr

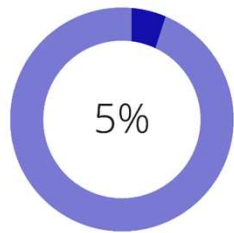
Vytvorenie digitálneho dvojčata tumoru

- Prijatá rozmanitosť pacientov a ich chorôb.
- Jednosmerný tok informácií.
- Umelá inteligencia odvodzuje typy rakovinových buniek v heterogénnej nádorovej mase, ich slabé stránky a prevalenciu v populácii.
- Identifikácia nových terapií a výsledkov terapie spustením simulácií na digitálnom tieni nádoru.



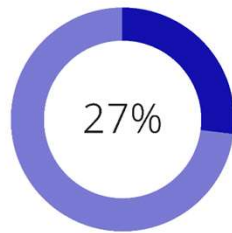
Budúcnosť v liečbe rakoviny predstavujú systémy odporúčaní s umelou inteligenciou

Personalized medicines accounted for just 5% of new molecular entities approved by the FDA in 2005. In 2018, they accounted for more than 40%



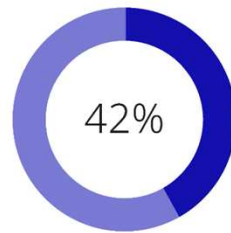
2005

5% of the new molecular entities approved by FDA were personalized.



2016

27% of the new molecular entities approved by FDA were personalized.



2018

42% of the new molecular entities approved by FDA were personalized.

- Prechod od deskriptívnych štúdií k sledovaniu vývoja ochorenia v reálnom živote
- Odporúčania pre liečbu onkologických pacientov s podporou umelej inteligencie
- Viacvrstvová integrácia omických údajov (+ obrázky = patnomika)
- Mikrobióm a omické dáta
- Zameranie na čas „do poskytnutia“

Kam smeruje naša výskumná skupina

Naše hlavné ciele:

- Riešenie prehlbujúcej sa priepasti medzi pokrokom vedy a aplikáciami a reálnou praxou personalizovanej medicíny.
- Využitie sily umelej inteligencie a viacvrstvových údajov na vytvorenie odporúčacieho systému pre dôveryhodné klinické rozhodovanie.
- Využitie výhod na základe skutočnosti, že podobné systémy vo svete, kde sú genomické údaje bežným tovarom **neexistujú**.

Publikácie

1. Barenboim M, Kovac M, Ameline B, Jones DTW, Witt O, Bielack S, Burdach S, Baumhoer D, Nathrath M. DNA methylation-based classifier and gene expression signatures detect BRCAness in osteosarcoma. *PLoS Comput Biol*. 2021 Nov 11;17(11):e1009562. doi: 10.1371/journal.pcbi.1009562. PMID: 34762643; PMCID: PMC8584788.
2. Krishna Adithya, V., Williams, B.M., Czanner, S., Kavitha, S., Friedman, D.S., Willoughby, C.E., Venkatesh, R., Czanner, G. Effunet-spagen: An efficient and spatial generative approach to glaucoma detection (2021) *Journal of Imaging*, 7 (6), art. no. 92. DOI: 10.3390/jimaging7060092
3. Kovac M, Ameline B, Ribi S, Kovacova M, Cross W, Barenboim M, Witt O, Bielack S, Krieg A, Hartmann W, Nathrath M, Baumhoer D. The early evolutionary landscape of osteosarcoma provides clues for targeted treatment strategies. *J Pathol*. 2021 Aug;254(5):556-566. doi: 10.1002/path.5699. Epub 2021 May 25. PMID: 33963544; PMCID: PMC8361660.
4. Green, J., Czanner, G., Reeves, G., Watson, J., Wise, L., Beral, V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: Case-control analysis within a UK primary care cohort (2010) *BMJ*, 341 (7772), art. no. c4444, p. 545. Cited 206 times. DOI: 10.1136/bmj.c4444
5. I. MacCormick, B. Williams, K. Li, B. Al-Bander, S. Czanner, Y. Zheng, R. Cheeseman, C. Willoughby, G. Czanner, Accurate glaucoma diagnosis with automated spatial analysis of the cup to disc profile, *PLoS one* 14 (1), 2019
6. Cross W, Kovac M, Mustonen V, Temko D, Davis H, Baker AM, Biswas S, Arnold R, Chegwiddden L, Gatenbee C, Anderson AR, Koelzer VH, Martinez P, Jiang X, Domingo E, Woodcock DJ, Feng Y, Kovacova M, Maughan T; S:CORT Consortium, Jansen M, Rodriguez-Justo M, Ashraf S, Guy R, Cunningham C, East JE, Wedge DC, Wang LM, Palles C, Heinimann K, Sottoriva A, Leedham SJ, Graham TA, Tomlinson IPM. The evolutionary landscape of colorectal tumorigenesis. *Nat Ecol Evol*. 2018 Oct;2(10):1661-1672. doi: 10.1038/s41559-018-0642-z. Epub 2018 Aug 31. PMID: 30177804; PMCID: PMC6152905.
7. Hughes, D.M., Bonnett, L.J., Czanner, G., Komárek, A., Marson, A.G., García-Fiñana, M. Identification of patients who will not achieve seizure remission within 5 years on AEDs (2018) *Neurology*, 91 (22), pp. E2035-E2044. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006564
8. I. MacCormick, Y. Zheng, S. Czanner, Y. Zhao, P. Diggle, S. Harding, G. Czanner, Spatial statistical modelling of capillary non-perfusion in the retina, *Scientific Reports*, Volume 7, Number 1, p:16792, 2017 A. Mölder, J. Persson, Z. El-Schich, S. Czanner, A. Gjörlöf-Wingren, Supervised classification of etoposide-treated in vitro adherent cells based on noninvasive imaging morphology, *J. Med. Imag.* 4(2), 021106 (2017), doi: 10.1117/1.JMI.4.2.021106., 2017
9. Findlay JM, Castro-Giner F, Makino S, Rayner E, Kartsonaki C, Cross W, Kovac M, Ulahannan D, Palles C, Gillies RS, MacGregor TP, Church D, Maynard ND, Buffa F, Cazier JB, Graham TA, Wang LM, Sharma RA, Middleton M, Tomlinson I. Differential clonal evolution in oesophageal cancers in response to neo-adjuvant chemotherapy. *Nat Commun*. 2016 Apr 5;7:11111. doi: 10.1038/ncomms11111. PMID: 27045317; PMCID: PMC4822033.
10. Cox, T.F., Czanner, G. A practical divergence measure for survival distributions that can be estimated from Kaplan-Meier curves (2016) *Statistics in Medicine*, 35 (14), pp. 2406-2421. DOI: 10.1002/sim.6868
11. Kovac M, Blattmann C, Ribi S, Smida J, Mueller NS, Engert F, Castro-Giner F, Weischenfeldt J, Kovacova M, Krieg A, Andreou D, Tunn PU, Dürr HR, Rechl H, Schaser KD, Melcher I, Burdach S, Kulozik A, Specht K, Heinimann K, Fulda S, Bielack S, Jundt G, Tomlinson I, Korbelt JO, Nathrath M, Baumhoer D. Exome sequencing of osteosarcoma reveals mutation signatures reminiscent of BRCA deficiency. *Nat Commun*. 2015 Dec 3;6:8940. doi: 10.1038/ncomms9940. PMID: 26632267; PMCID: PMC4686819.
12. Czanner, G., Sarma, S.V., Ba, D., Eden, U.T., Wu, W., Eskandar, E., Lim, H.H., Temereanca, S., Suzuki, W.A., Bro wn, E.N. Measuring the signal-to-noise ratio of a neuron. (2015) *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 112 (23), pp. 7141-7146. Cited 21 times. DOI: 10.1073/pnas.1505545112
13. A. Mölder, S. Drury, N. Costen, G.M. Hartshorne, S. Czanner, Usage of normalized image variance for feature detection in embryonic imaging. *Cytometry Part A* 87 (2), pp 119-128, 2015

Kontaktné údaje

doc. Mgr. Michal Kováč, PhD. MSC.

doc. Mgr. Monika Kováčová, PhD.

michal.kovac@stuba.sk

miestnosť 3.05

monika.kovacova@stuba.sk

miestnosť 3.04

Témy:

- 1) personalizovaná onkológia a predpovedanie terapeutických cieľov in silico pomocou analýzy veľkých dát a umelej inteligencie,
- 2) časové a priestorové modelovanie evolúcie rakoviny, fylogenetické stromy a použitie XAI (Dirichletove, Markovove procesy, hierarchické modelovanie, Bayesovské rozhodovacie techniky, siete a algoritmy),
- 3) fenomény chromotripsie, chromanasyntéza a chromoplexia ako zásadné abnormality a ich etiológia (osteosarkómy, lynchov syndróm).
- 4) mutačné signatúry a algoritmy na vyhľadávanie genómov,
- 5) vizualizácia vysokorozmerných dát a práca s veľkými databázovými modelmi,
- 6) využitie techník AI na detekciu štruktúrnych zmien v nádorovom genome
- 7) XAI a digitálne dvojča heterónneho tumoru.

Kontaktné údaje

doc. Mgr. Gabriela Czanner, PhD.

gabriela.czanner@stuba.sk

miestnosť 3.19

doc. RNDr. Silvester Czanner, PhD.

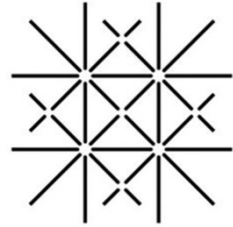
silvester.czanner@stuba.sk

miestnosť 3.19

- Témy:**
- 1) návrh klinických štúdií a experimentov pre asociačné štúdie, ako aj pre vývoj a testovanie umelej inteligencie,
 - 2) hierarchické štatistické modelovanie pre priestorové a longitudinálne údaje vrátane lekárskych snímok,
 - 3) kvantifikácia rizika a neistoty a ich využitie pri rozhodovaní,
 - 4) navrhovanie efektívnych metód na učenie sa z multimodálnych dátových tokov, kde informácie prichádzajú v rôznych modalitách, ako sú obrázky, text, senzorické údaje atď.;
 - 5) vývoj metód efektívne využívajúcich zdroje na zníženie značných nákladov na učenie sa z obrovských súborov údajov a
 - 6) navrhovanie spoľahlivých a bezpečných algoritmov učenia s prísnymi zárukami pre systémy kritické z hľadiska bezpečnosti.



University of Oxford



University of Basel



Technical University
Munich



University of Edinburgh



University of Heidelberg

Academy collaboration

- University of Edinburgh and University of Oxford (Prof. Ian Tomlinson)
- University of Birmingham (Prof. Andrew Beggs)
- Technical University Munich (Prof. Michaela Nathrath, Dr. Maxim Barenboim)
- University of Basel (Prof. Daniel Baumhoer, Prof. Karl Heinimann)
- University of Liverpool (Prof. Stephen Kaye)
- Ulster University (Prof. Colin Willoughby)
- MIT, Harvard Medical School (Prof. Emery Brown)