

# GÉPI TANULÁSOS MODELLEK A FELFEDEZŐ GYÓGYSZERKUTATÁSBAN

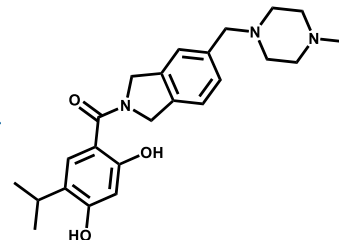
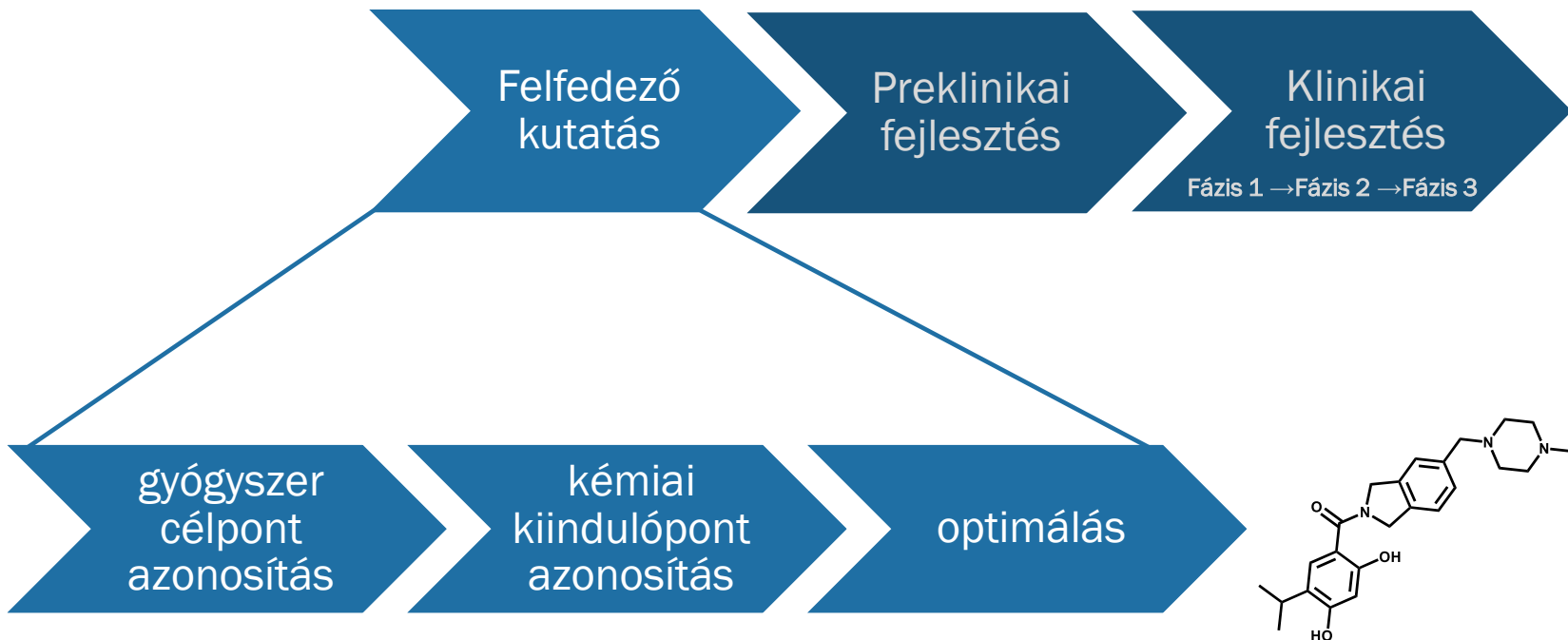
FERENCZY GYÖRGY

HUN-REN GYÓGYSZERKÉMIAI KUTATÓCSOPORT

# Bevezető

- Gépi tanulás – mesterséges intelligencia (MI)
- Milyen területeken alkalmazható?
- Mik a tapasztalatok?
- Mik a kritikus kérdések?
- Milyen hatása van a gyógyszerkutatás eredményességére?
- Mi várható?

# Kismolekulás felfedező gyógyszerkutatás

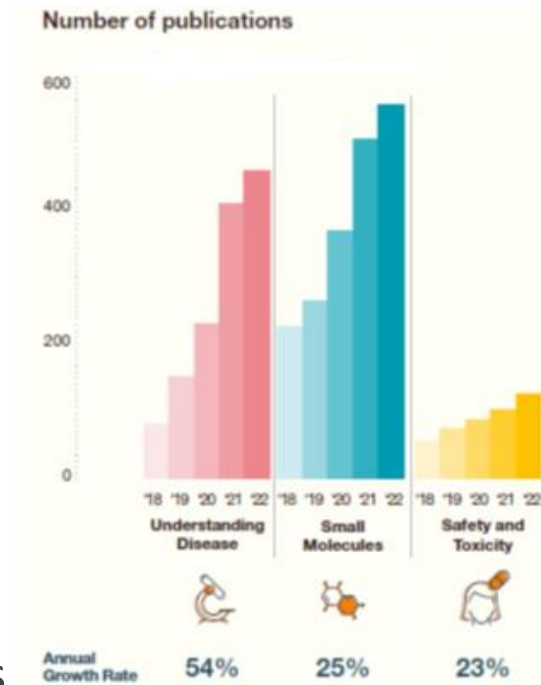


# MI előzmények a gyógyszerkutatásban

- Adatbázisok
  - Fehérjék és kismolekulák kísérleti szerkezete
- Adatbányászat
  - Hasonló molekulák keresése
- QSAR
  - Biológiai hatás előrejelzés
- „Szakértői rendszerek”
  - Metabolizmus előrejelzés
  - Toxikus vegyületek azonosítása

# MI alkalmazása a kismolekulás felfedező kutatásban

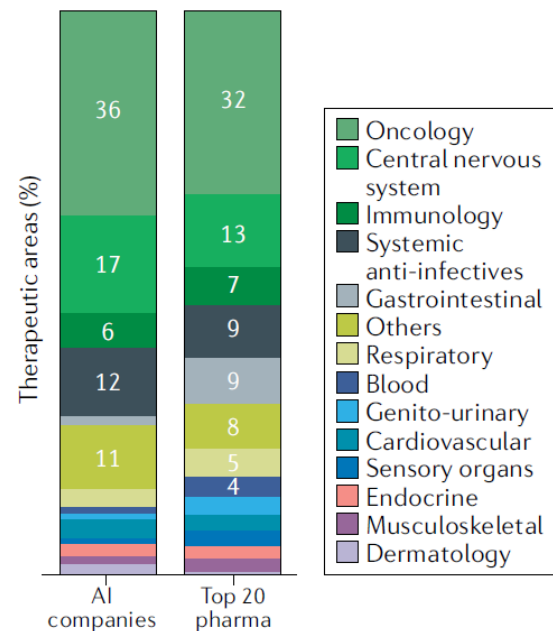
- Célpont azonosítás és validálás
  - Fenotipikus szűrés értékelés (képanalízis)
  - Adatbányászat (genomika, proteomika)
- Vegyület/kiindulópont azonosítás
  - De novo tervezés
  - Dokkolás, virtuális szűrés
  - Szintézis tervezés
  - Fehérje szerkezet előrejelzés
- Optimálás - Toxikológia, metabolizmus, biztonság becslés
  - Farmakokinetika (ADME) előrejelzése



Unlocking the potential of AI in Drug Discovery  
Wellcome Trust, June 2023

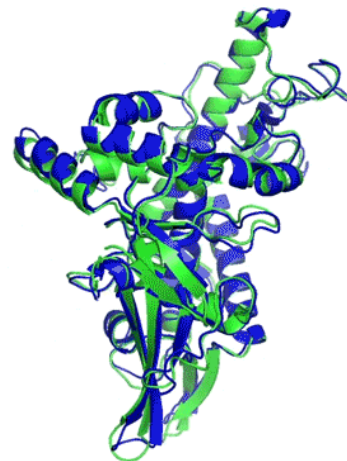
# Gyógyszercélpont azonosítás és validálás

- Nagyszámú kapcsolt biológiai adat
  - Genomikai, transzkripció, proteomikai adatok
  - Teljesgenom-asszociációs vizsgálatok (GWAS)
- Korlátok
  - Splice változatok, aktivációs állapot, sejt típus,...
  - Betegség – fehérje asszociáció?



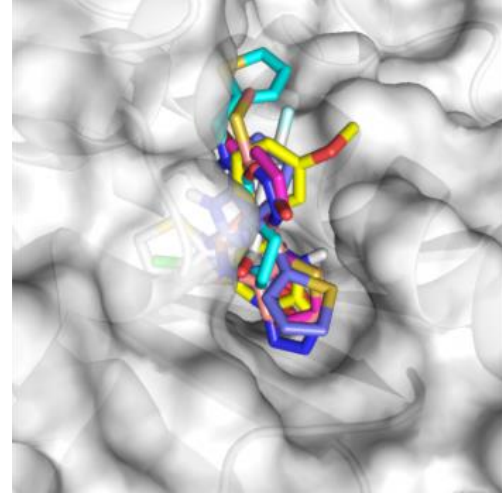
# Fehérje szerkezet MI támogatással

- Fehérjék atomi felbontású szerkezete
  - Kísérleti módszerek
    - Röntgen kristallográfia
    - Mágneses magrezonancia
    - Krio-elektronmikroszkópia
  - MI-alapú - AlphaFold
    - Aminosav sorrend alapján
    - Kísérleti szerkezetekből tanulva
    - Kísérletihez hasonló minőség
      - Vízdoldható, membrán, mutáció, ligandum
  - *Miért működik?*



# MI támogatott kémiai kiindulópont keresés

- Virtuális szűrés fehérje szerkezettel
  - Kísérleti vizsgálatra válogatás
  - Néhány millió → 100-1000 vegyület
  - MI-vel támogatva
    - Néhány milliárd vegyület – kémia tér ( $\sim 10^{63}$ ) lefedettsége nő
- De novo tervezés
  - Kívánt tulajdonságú vegyület keresése a kémiai térben
    - Kötődés, gyógyszeryszerűség, szintetizálhatóság
- „repurposing”
  - Létező gyógyszer más terápiás célra





# Optimálás

## Optimálandó tulajdonságok

Hatás

Mellékhatás

Felszívódás

Eloszlás

Metabolizmus

Kiürülés

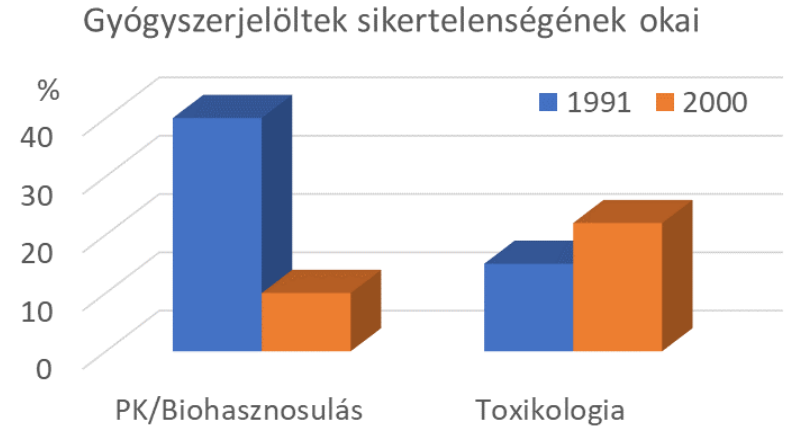
Stabilitás

...

- Multiparaméteres optimálás
- Célfehérjétől részben független
- Sok adat elérhető
  
- MI alkalmazása ?

# Optimálás – farmakokinetika (ADME)

- Adatbázisok, szakértői rendszerek a 80-as évektől
- Nagyszámú adat farmakokinetikai és toxikológiai *modellekre*
- Konzisztens?
- Hozzáférhető?
- *Megfelelő in vivo hatás előrejelzésére?*



# ADME(T) előrejelzés kihívásai

- Összetett folyamat
  - Enzimek, transzporterek, utak, szervek
  - Kor, nem genetika, egészségi állapot
- Adatok:
  - in vivo - kevés
  - In vitro – releváns modell?
  - Feltételes (dózis függő, ...)
  - Nem homogén
  - Részben publikus
  -
- Kémiai tér óriási
  - Lokális modellek állíthatók fel
  - Eloszlás ismeretlen, extrapolálás bizonytalan

# MI módszerek CYP altípus előrejelzésére (2019-2022) 1.

CYP Subtypes	Methods	Data Sources	Dataset Size	Best Performance
			(Compounds)	
1A2, 2C19, 2D6, 2C9 and 3A4 inhibitors	RF	PubChem, SuperCYP	18,313	ACC = 0.97, AUC = 0.98
1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 inhibitors	RF	ChEMBL, PubChem, ADME	134,844	AUC = 0.92, ACC = 0.83
1A2, 2D6, 2C9, 2C8, 2C19, and 3A4 inhibitors	RF	[52,57]	17,652	ACC = 0.868, AUC = 0.741
CYPs 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 inhibitors	RF, SVM, k-NN	PubChem	65,467	AUC = 0.93
1A2, 2D6, 2C9, 2C19, and 3A4 inhibitors	RF, SVM, k-NN	[57]	77,490	ACC = 0.855, AUC = 0.84
2D6, 2C9, and 3A4 substrate			2018	
1A2, 2D6, 2C9, 2C19, and 3A4 inhibitors	DT	[58,59]	64,129	ACC = 0.93, Recall = 0.924
1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4 substrates	Improved Bayesian method	SuperCYP [60].	7114	AUC = 0.92, ACC = 0.90
		PubChem, DrugBank, CYP450 Engineering Database [61,62], Meta-CYP		
1A2, 2C19, 2C9, 2D6, and 3A4 inhibitors	MGAF	ChEMBL, PubChem, OCHEM, literature	62,771 (inhibitors)	ACC = 0.886, AUC = 0.948
1A2, 2C19, 2C9, 2D6, and 3A4 substrates			3291 (substrates)	

# MI módszerek CYP altípus előrejelzésére (2019-2022) 2.

CYP Subtypes	Methods	Data Sources	Dataset Size	Best Performance
			(Compounds)	
1A2, 2C19, 2C9, 2D6, and 3A4 inhibitors 2C9, 2D6, and 3A4 substrates	GCNN, GAT	ChEMBL, PubChem, DrugBank, literature	63,921 (inhibitors) 2053 (substrates)	ACC = 0.85, AUC = 0.93
1A2, 2C19, 2C9, 2D6, and 3A4 inhibitors	GNN	PubChem, CypReact [13], SuperCYP [44]	64,801 (inhibitors)	AUC = 0.967
1A2, 2C19, 2C9, 2D6, and 3A4 substrates			9233 (substrates)	
1A2, 2D6, 2C9, and 2C19 inhibitors	RF, GBDT, XGB, DNN, CNN	[41]	53,179	ACC = 0.974, AUC = 0.991
1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 inhibitor	MT-DNN	PubChem	153,484	AUC = 0.937, ACC = 0.895
2C8 inhibitors	RF, SVM, k-NN, LR, ANN	PubChem and literature [64,65]	514	AUC = 0.90, ACC = 0.89
2C9 inhibitors	RF, SVM	ChEMBL	8141	ACC = 0.843, MCC = 0.695
2C9 inhibitors	BT, multilayer feedforward of resilient backpropagation network	PubChem	>35,000	AUC = 0.85
3A4 inhibitors	GCNN combined with the MT-DNN	ChEMBL and [66]	3774	R <sup>2</sup> = 0.692
			89,619	R <sup>2</sup> = 0.414
3A4 inhibitors	SVM, XGB, and RF	In-house, public	30,768	ACC = 0.927, sensitivity = 0.788
		In-house	26,138	ACC = 0.90, AUC = 0.908
1B1 inhibitors	RF, SVM, ANN	ChEMBL, Pubchem, and [68,69,70]	714	MCC = 0.95
1A1 inhibitors			658	MCC = 0.96
1A2 inhibitors	CNN	PubChem	21,721	ACC = 0.722, AUC = 0.819

NÉHÁNY metabolizáló enzim, jelentős erőfeszítés, biztató teljesítmény, (még) nincs általánosan elfogadott modell, „elméleti” leírás nehéz -> MI ígéretes

# Optimálás néhány modellje és korlátaik

In vitro modell	In vivo
Aktivitás a célfehérjén	Hatékonyságot farmakokinetika modulálja
Fizikai-kémiai tulajdonságok	Befolyásol abszorpciót, metabolizmust, ...
Farmakokinetikai modellek: mikroszomális stabilitás, CYP gátlás,...	Részben tükrözik szövetek és szervek komplex válaszát
Toxicitás: hERG, DILI, Ames,...	Terápiás index

- Az in vitro modellek végpontjainak előrejelzése MI-vel javítható
- Az előrejelzés hasznossága a modellek relevanciájától függ

# MI és gyógyszerkutatás sajátosságai

- Adatok mennyisége
  - Korlátozott  $\leftrightarrow$  kép és beszéd felismerés
- Adatok címkézése
  - In vivo – hatásmechanizmus ismerete, megértése?
  - In vitro – releváns modell?
- Végpont választása
  - Modell vs. in vivo hatás
  - Kutatási folyamat mérföldkövei
- Leírók kiválasztása
  - Több ezer lehetőség – információ tartalom?

# “AI-first” cégek klinikai portfóliója 1.

Company	Generic Drug Name	Global Status	Therapeutic area
A2A Pharmaceuticals	AO-001	Phase II Clinical Trial	Oncology
Accutar Biotechnology	AC-682	Phase I Clinical Trial	Oncology
Accutar Biotechnology	AC-0176	Phase I Clinical Trial	Oncology
Accutar Biotechnology	AC-699	Phase I Clinical Trial	Oncology
AI Therapeutics	sirolimus, LAM Therapeutics	Phase I Clinical Trial	Immunology
AI Therapeutics	apilimod dimesylate	Phase II Clinical Trial	Covid-19
AI Therapeutics	AIT-101	Phase II Clinical Trial	Neurology
BenevolentAI	BEN-2293	Phase II Clinical Trial	Other
Berg	ubidecarenone, BERG Pharma	Phase II Clinical Trial	Oncology
BioAge Labs	asapiprant	Phase II Clinical Trial	Covid-19
BioAge Labs	BGE-105	Phase I Clinical Trial	Musculoskeletal

Unlocking the potential of AI in Drug Discovery  
Wellcome Trust, June 2023



## “AI-first” cégek klinikai portfóliója 2.

Company	Generic Drug Name	Global Status	Therapeutic area
BioXcel Therapeutics	dexmedetomidine, BioXcel	Launched	Mental health
Black Diamond Therapeutics	BDTX-1535	Phase I Clinical Trial	Oncology
C4X Discovery	INDV-2000	Phase I Clinical Trial	Mental health
Exscientia	EVOEXS-21546	Phase I Clinical Trial	Oncology
Exscientia	DSP-0038	Phase I Clinical Trial	Mental health
Healx	sulindac, Healx	Phase II Clinical Trial	Neurology
HemoShear Therapeutics	HST-5040	Phase II Clinical Trial	Metabolic
InSilico Medicine	INS018-055	Phase I Clinical Trial	Respiratory
Landos Biopharma	omilancor	Phase II Clinical Trial	Metabolic
Landos Biopharma	NX-13	Phase I Clinical Trial	Anti-inflammatory
Landos Biopharma	LABP-104	Phase I Clinical Trial	Immunology

# “AI-first” cégek klinikai portfóliója 3.

Company	Generic Drug Name	Global Status	Therapeutic area
METiS Pharmaceuticals	central nervous system disease therapy, METiS Pharmaceuticals	Phase I Clinical Trial	Neurology
Neumora Therapeutics	NMRA-140	Phase II Clinical Trial	Mental health
Neumora Therapeutics	NMRA-511	Phase I Clinical Trial	Neurology
Nimbus Therapeutics	firsocostat	Phase II Clinical Trial	Oncology
Nimbus Therapeutics	NDI-034858	Phase II Clinical Trial	Oncology
Nimbus Therapeutics	NDI-101150	Phase II Clinical Trial	Oncology
Nobias Therapeutics	fasoracetam, Nobias Therapeutics	Phase II Clinical Trial	Neurology
Pharos iBio	PHI-101	Phase I Clinical Trial	Oncology
Recursion Pharmaceuticals	ruboxistaurin mesylate	Phase I Clinical Trial	Neurology
Recursion Pharmaceuticals	REC-2282	Phase III Clinical Trial	Oncology
Recursion Pharmaceuticals	REC-4881	Phase II Clinical Trial	Oncology
Recursion Pharmaceuticals	REC-994	Phase II Clinical Trial	Neurology

# “AI-first” cégek klinikai portfóliója 4.

Company	Generic Drug Name	Global Status	Therapeutic area
Recursion Pharmaceuticals	REC-3964	Phase I Clinical Trial	Infectious disease
Relay Therapeutics	RLY-2608	Phase I Clinical Trial	Oncology
Relay Therapeutics	RLY-4008	Phase I Clinical Trial	Oncology
Schrödinger	SGR-1505	Phase I Clinical Trial	Oncology
SOM Biotech	tolcapone, SOM Biotech	Phase II Clinical Trial	Neurology
SOM Biotech	bevantolol, SOM Biotech	Phase II Clinical Trial	Neurology
SOM Biotech	SOM-1311	Phase I Clinical Trial	Metabolic
SOM Biotech	prexasertib, SOM Biotech	Phase I Clinical Trial	Covid-19
Valo Health	SAR-407899	Phase II Clinical Trial	Analgesic
Valo Health	OPL-0301	Phase II Clinical Trial	Cardiovascular
Verge Genomics	VRG-50635	Phase I Clinical Trial	Covid-19

# “AI-first” cégek klinikai portfóliója - összegzés

gyógyszerjelölt	45	
cég	25	
Fázis I	23	
Fázis II	20	
Fázis III	1	Recursion honlap: fázis II vége
Piacon	1	“repurposing”
Terápiás terület: Onkológia	16	
Terápiás terület: Neurológia	9	

# Jobb gyógyszerjelölt MI-vel?

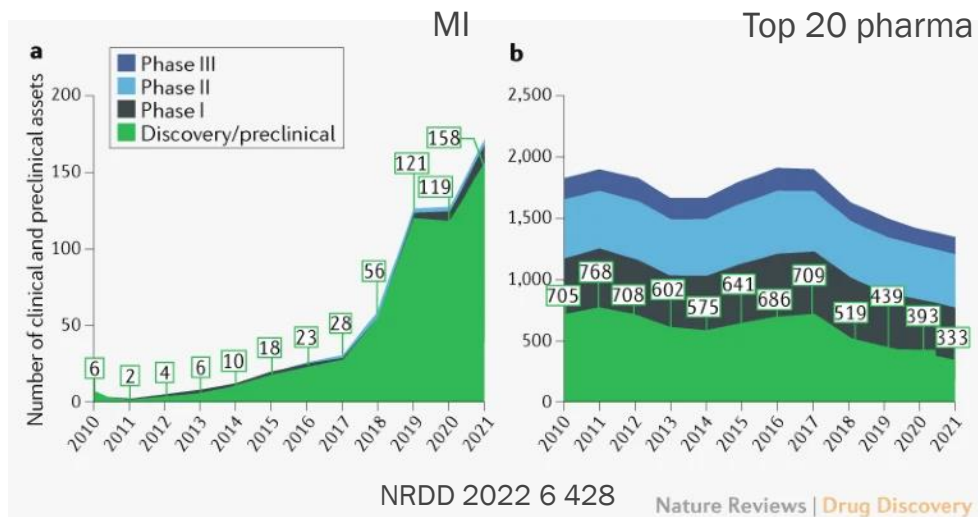
Felfedező kutatás

Preklinikai fejlesztés

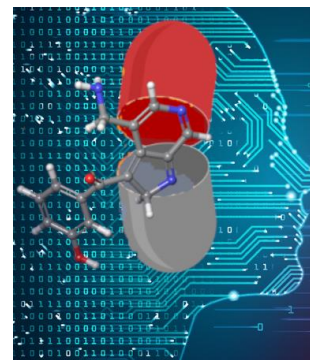
Klinikai fejlesztés

Több mint 90% elbukik  
Fázis II siker ráta: ~50%

Kiválasztott  
gyógyszerjelölt



# Összefoglalás



- MI eszközök alkalmazása évtizedek óta jelen van a felfedező gyógyszerkutatásban
- Az MI eszközök javítják a modellek végpontjainak előrejelzését
  - Fehérjeszerkezet, ligandum-fehérje kölcsönhatás, fizikai-kémiai tulajdonságok,..
- Számos MI támogatással fejlesztett gyógyszerjelölt klinikai vizsgálaton
- MI támogatással fejlesztett gyógyszer nincsen a piacon
- Az MI hatása a gyógyszerkutatásban növelhető
  - Releváns végpontok / kísérleti modellek alkalmazásával
  - Megfelelő minőségű és mennyiségű adat elérhetőségével, címkézésével