ΕΘΝΙΚΟ
ΜΕΤΣΟΒΙΟ
ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

Α.Π. : ΚΟΣΜΗΤΟΡΑΣ
Αθήνα,

Προς τα Μέλη ΔΕΠ της
Σχολής Μηχ/γων
Μηχ/κών

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ

Σας προσκαλούμε στην παρουσίαση της Διδακτορικής Διατριβής του Υ.Δ. **κ. ΦΩΤΗ Χρήστου,** Διπλωματούχου Μηχανολόγου Μηχανικού, την οποία εκπόνησε στον Τομέα Μηχανολογικών Κατασκευών & Αυτομάτου. Η παρουσίαση θα πραγματοποιηθεί την *Πέμπτη 29 Ιουλίου 2021* , ώρα 15.00 διαδικτυακά*. Ο ελληνικός τίτλος της Διδακτορικής Διατριβής είναι ο εξής:

«*ΣΥΣΤΗΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΜΗΧΑΝΙΣΜΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΚΑΙ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ ΔΡΑΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ*»

Και ο Αγγλικός ως εξής:

«Systematic modelling of disease mechanisms and drug mode of action »

Ο Κοσμήτορας της Σχολής

NIKOLAOS MARMARAS Digitally signed by NIKOLAOS MARMARAS Date: 2021.07.27 17:52:24 +03'00'

Ν. Μαρμαράς
Καθηγητής Ε.Μ.Π

- Για οδηγίες για την πρόσβαση σας διαδικτυακά απευθυνθείτε στον Επιβλέποντα του Υ.Δ. Αναπλ. Καθ. Λ. Αλεξόπουλο (leo@mail.ntua.gr)

Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο
Σχολή Μηχανολόγων Μηχανικών
Τομέας Μηχανολογικών Κατασκευών & Αυτομάτου Ελέγχου

Systematic modeling of disease mechanisms and drug mode of action

Χρήστος Φώτης

ΔΙΠΛΩΜΑΤΟΥΧΟΥ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΕΜΠ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Λ. Αλεξόπουλος, Αν. Καθ. ΕΜΠ (Επιβλέπων)

Κ. Κυριακόπουλος, Καθ. ΕΜΠ

Α. Χατζηιωάννου, Ερευνητής Α, ΕΙΕ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Λ. Αλεξόπουλος, Αν. Καθ. ΕΜΠ (Επιβλέπων)

Κ. Κυριακόπουλος, Καθ. ΕΜΠ

Α. Χατζηιωάννου, Ερευνητής Α, ΕΙΕ

Ε. Μικρός, Καθ. ΕΚΠΑ

J. Saez-Rodriguez, Καθ. RWTH Aachen

Έ. Παπαεμμανουήλ, Καθ. MSKCC

Γ. Ματσόπουλος, Καθ. ΕΜΠ

Thesis abstract

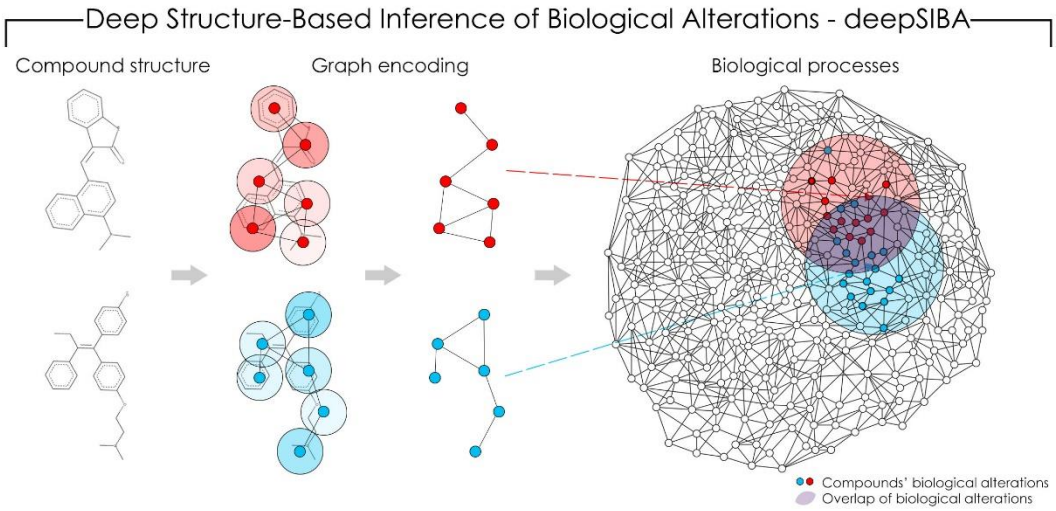
Systems pharmacology methods aim to prioritize compounds that not only exhibit maximal binding affinity to the specified target, but also cause the desirable biological effect. One specific approach that has gained considerable attraction is modeling the cellular system as a complex network of molecular interactions, in order to identify changes in the signaling mechanism that best explain the experimental response data. In this thesis, we first present a concise review of omics repositories and knowledge bases of molecular interactions, along with network-based methods for their analysis. Furthermore, we present two novel deep learning pipelines, called deepSNEM and deepSIBA, which can be used to investigate the connection of a compound's signaling network and chemical structure to its mechanism of action (MoA) and biological effect.

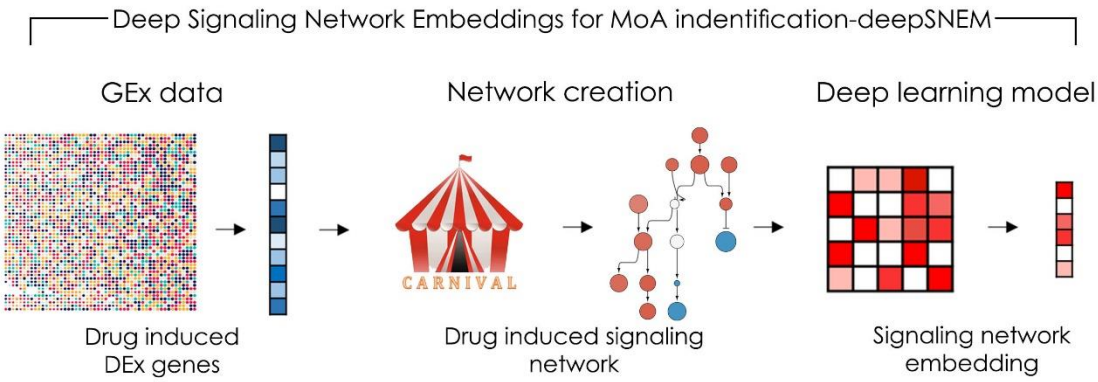
DeepSNEM is a novel unsupervised graph deep learning pipeline that is trained to encode the information in the compound-induced signaling networks into fixed length high-dimensional representations. DeepSNEM is a graph transformer network, trained to maximize the mutual information between whole-graph and sub-graph representations that belong to similar perturbations. By clustering the deepSNEM representations, we were able to identify distinct clusters that are significantly enriched for specific MoAs. In order to increase the interpretability of deepSNEM, we developed a subgraph importance method to elucidate the important subgraphs that cause the signaling networks to cluster together. As a case study, deepSNEM was applied to cluster the representations of signaling networks created from gene expression profiles of various experimental platforms (MicroArrays and RNA sequencing). In order to take into account the structural attributes of compound perturbations, alongside deepSNEM, we developed the deepSIBA pipeline to investigate the connection between a compound's chemical structure and its biological effect.

DeepSIBA is a supervised Siamese graph convolutional model that is trained to predict the biological effect distance between a pair of compounds, using their molecular graphs as input. The proposed model was able to encode molecular graph pairs and identify structurally dissimilar compounds that affect similar biological processes, with high precision. Additionally, by utilizing deep ensembles to estimate uncertainty, we were able to provide reliable and accurate predictions for chemical structures that are very different from the ones used during training. Finally, we present a novel inference approach, where the trained deepSIBA models are used to estimate the signaling pathway signature of a compound perturbation, using only its chemical structure as input, and subsequently identify which substructures influenced the predicted pathways. As a use case, deepSIBA was used to infer important substructures and affected signaling pathways of FDA-approved anticancer drugs.

The research has been co-financed by the European Union and Greek national funds through the Operational Program Competitiveness, Entrepreneurship and Innovation, under the call RESEARCH – CREATE – INNOVATE (project code:T1EDK-02829).

Graphical abstract





Περίληψη

Οι μέθοδοι που εφαρμόζονται στη φαρμακολογία συστημάτων βασίζονται στην επιλογή φαρμάκων που επιδεικνύουν τη μέγιστη δύναμη πρόσδεσης στην πρωτεΐνη-στόχο και συνάμα οδηγούν στο επιθυμητό βιολογικό αποτέλεσμα. Μια συγκεκριμένη τεχνική, η οποία έχει συγκεντρώσει υψηλό ενδιαφέρον, είναι η μοντελοποίηση του κυττάρου ως ένα δίκτυο μοριακών αλληλεπιδράσεων, με στόχο την ανακάλυψη του σηματοδοτικού μηχανισμού, που περιγράφει με βέλτιστο τρόπο τα πειραματικά δεδομένα. Στην παρούσα διατριβή, πρώτα παρουσιάζουμε μια εκτενή συλλογή τόσο βάσεων δεδομένων τύπου omics όσο και μοριακών αλληεπιδράσεων, συνοδευόμενες από τις αντίστοιχες μεθόδους δικτύων για την ανάλυση αυτών. Περαιτέρω, παρουσιάζουμε δύο νέες μεθόδους deep learning, που ονομάζονται deepSNEM και deepSIBA, οι οποίες έχουν ως στόχο να ερευνήσουν τον τρόπο με τον οποίο τόσο το σηματοδοτικό δίκτυο όσο και η χημική δομή ενός φαρμάκου συσχετίζονται με το μηχανισμό δράσης και το βιολογικό αποτέλεσμα του φαρμάκου σε κυτταρικά μοντέλα.

Το μοντέλο deepSNEM είναι ένα unsupervised deep learning δίκτυο το οποίο εκπαιδεύεται προκειμένου να κωδικοποιήσει και να οριοθετήσει το σηματοδοτικό δίκτυο ενός φαρμάκου σε σταθερού μεγέθους πολυδιάστατες αναπαραστάσεις. Το μοντέλο εκπαιδεύεται ώστε να μεγιστοποιήσει την αμοιβαία πληροφορία μεταξύ αναπαραστάσεων δικτύων και υποδικτύων, που προκύπτουν από παρόμοια πειράματα. Ομαδοποιώντας τις αναπαραστάσεις, καταφέραμε να ανακαλύψουμε συγκεκριμένες ομάδες, οι οποίες είναι εμπλουτισμένες σημαντικά με φάρμακα, που μοιράζονται ένα συγκεκριμένο μηχανισμό δράσης. Με στόχο την καλύτερη επεξήγηση των αποτελεσμάτων αναπτύχθηκε μια μέθοδος ανάδειξης των σημαντικών υποδικτύων, τα οποία οδηγούν στην εκάστοτε ομαδοποίηση των αναπαραστάσεων. Η μέθοδος deepSNEM εφαρμόστηκε για την ομαδοποίηση των αναπαραστάσεων που προκύπτουν από σηματοδοτικά δίκτυα φαρμάκων, τα οποία βασίζονται σε δεδομένα γονιδιακής έκφρασης από διάφορες πειραματικές πλατφόρμες (Microarrays and RNA-sequencing). Θέλοντας να λάβουμε υπόψην και τη χημική δομή των ουσιών, παράλληλα με το deepSNEM αναπτύχθηκε και το μοντέλο deepSIBA, με στόχο τη διερεύνηση της συσχέτισης τους με το βιολογικό αποτέλεσμα των φαρμάκων.

Το μοντέλο deepSIBA είναι ένα supervised deep learning μοντέλο το οποίο εκπαιδεύεται για την πρόβλεψη της απόστασης μεταξύ των βιολογικών διεργασιών ενός ζεύγους φαρμάκων, χρησιμοποιώντας τα μοριακά τους δίκτυα ως είσοδο. Το μοντέλο κωδικοποίησε και ανακάλυψε ζεύγη φαρμάκων με διαφορετική χημική δομή, τα οποία επηρεάζουν παρόμοιες βιολογικές διεργασίες, με υψηλή ευστοχία και ακρίβεια. Εν συνεχεία, χρησιμοποιώντας πλήθος μοντέλων, προκειμένου να εκτιμήσουμε την αβεβαιότητα των προβλέψεων, καταφέραμε να έχουμε εύστοχες προβλέψεις για φάρμακα, τα οποία έχουν εντελώς διαφορετική δομή από εκείνα που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσης. Εν κατακλείδι, παρουσιάζουμε μια νέα μέθοδο για την εξαγωγή χαρακτηριστικών σηματοδοτικών μονοπατιών, χρησιμοποιώντας ως είσοδο μόνο τη χημική δομή των φαρμάκων. Σαν εφαρμογή, το μοντέλο χρησιμοποιήθηκε για την ανακάλυψη σημαντικών σηματοδοτικών μονοπατιών και χαρακτηριστικών χημικών δομών σε ένα σύνολο εγκεκριμένων αντικαρκινικών φαρμάκων.