

İlaç keşfinde yapay zekâ

Dr. Murat Can Çobanoğlu



1987 yılında Nevşehir'de doğdu. 2004'te TED Ankara Koleji International Baccalaureate programından mezun oldu. 2004-2008 yılları arasında Sabancı Üniversitesinde bilgisayar bilimi ve mühendisliği alanında anadal, matematik alanında yandal eğitimi aldı. 2010-2015 tarihleri arasında Carnegie Mellon Üniversitesi - Pittsburgh Üniversitesi ortak işlemsel biyoloji doktora programını tamamladı. 2016'da UT Southwestern, Lyda Hill Biyoinformatik Bölümü bünyesinde kurduğu laboratuvarında halen görev yapmaktadır.

Günümüzde uygulandığı şekliyle yapay zekânın ana işlevi verilerden insan süpervizyonu olmadan bilgi çıkarmaktır. Yapay zekânın herhangi bir alanda etki yapabilmesi için o alanda veri toplama, depolama ve işleme kapasitesinin yüksek olması gerekmektedir. İlaç keşfi, yaklaşık son 30 yıldır robotik, son 20 yıldır genetik sekanslama, ve gene bu sürelerde görüntüleme alanlarında olan gelişmeler sayesinde veri anlamında bir devrim yaşamıştır. Bunların gene aynı sürede veri işleme kapasitesindeki ciddi artışla birleşimi sonucunda, ilaç keşfinde yapay zekânın yapabileceği önemli değişikliklerin olduğu ancak bunların henüz tam olarak uygulamaya yansımadağı bir dönem içerisindeyiz. Önümüzdeki yıllarda, kısa ve orta vadede, bu potansiyelin ciddi değişiklikler dizisi üreteceği ve bunun verimlilikte büyük bir artış yaratacağını öngörüyorum.

Yapay Zekânın Hammaddesi Olarak Veri

"Yapay zekâ" tanımı en üst seviyede iki farklı şekilde yapılmalıdır: 'geniş' ve 'dar' yapay zekâ. 'Geniş' yapay zekâ, farklı alanlarda uygulanabilecek ve genel anlamda problem çözebilme yeteneği icra eden bir yapay zekâ ifadesi etmektedir. Günümüzde böyle bir yapay zekâ hala bilim kurgu niteliğindedir. 'Dar' yapay zekâ, sadece belirli bir amaç için tasarlanmış ve o amacın gereksinimlerinin dışında herhangi bir alanda kullanılması mümkün olmayan bir yapay zekâdır. Bu, günümüz dünyasında önemli değişimlerin kaynağı olan ve son yıllarda ciddi ilerlemenin kaydedildiği bir bilim alanıdır.

'Dar' ve 'geniş' yapay zekâ arasındaki farkı izah için bir doktorun rutinini düşünelim: evinden çıkıp arabasına yürümesi, o arabayı işyerine sürmesi, yolda radyoda yabancı dilde radyo dinlemesi, ve ameliyathaneye girip ameliyat yapması esnasında doktorun gösterdiği her fonksiyonu sadece tek bir zekâ sağlamaktadır. Günümüzdeki yapay zekâ teknolojileri ise bir robotun yürümesi için gerekli hareket planlaması, dil çevirisi, görüntü işleme, araba sürme gibi her alt fonksiyon için apayrı bir yapay zekâ programı yazılması ve eğitilmesini gerektirmektedir. Bu işlevlerden birini yapan, örneğin dil çeviren, bir yapay zekâ programının aynı zamanda araba sürme gibi bir işlevi yerine getirmesi mümkün değildir. Her 'dar' yapay zekâ programı, en özünde, belirli ve sabit bir şekilde girilen verilerin gene belirli ve sabit bir sonuca ulaşılacak şekilde işlenmesinden ibarettir. Dolayısıyla günümüzde var olduğu şekliyle yapay zekâ, veri işleme yoluyla bilgisayarların otomatik şekilde bazı kurallar öğrenmesi ile kısıtlıdır. Bu dar yapı günümüzdeki yapay zeka teknolojilerinin fonksiyon gösterebilmesi için veri şarttır. Bu farkındalık, The Economist dergisinin "Dünyanın en değerli kaynağı artık petrol değil, veridir" diye Türkçemize çevrilebilecek bir başlık atmasına yol açmıştır (1). Bu sebeple herhangi bir alanda yapay zekânın etkisini konuşabilmek için önce o alanda verilerin toplanabilmesi, depolanabilmesi ve işlenebilmesi için gerekli altyapıyı analiz etmek gerekir.

İlaç Keşfinde Veri

Geçtiğimiz otuz yıl içerisinde robotik, sekanslama ve görüntüleme alanlarında ilerlemeler ilaç keşfi için faydalı

veri toplanmasında devrim niteliğinde ilerlemeler sağlamıştır. İlaç keşfinde yapay zekânın yaptığı ve yapabileceği etkiyi anlamak için, öncelikle bu alanlardaki ilerlemeleri anlamak gerekir. Robotik teknolojilerdeki ilerlemeler çok yüksek sayıda deneylerin kontrollü ve tekrarlanabilir icrasını sağlamıştır. Sıvı işleme, iletim, kontrol ve benzeri alanlarda geliştirilen robotlar, yüksek sayıda kuyucuk içeren deney tabaklarında hızlı ve paralel biçimde yüzlerce deneyin (örneğin 384 kuyucuklu bir tabak içerisinde) icrasını mümkün kılmıştır. Bu teknolojinin uygulandığı en temel alan ilaç taramasıdır. Milyonlarca ilaç aday kimyasal molekülün herhangi bir deney düzeneği üzerinde taranması en az on yıldır rutin bir işlem haline dönüşmüştür (2). Bu teknolojinin yüksek miktarda sermaye gerektirmesi büyük hacimli özel şirketler ve uzmanlaşmış akademik laboratuvarlar dışında yayılmasını engellemiş olsa da, PubChem veya ChEMBL gibi halka açık veri tabanlarında ciddi miktarda veri bulunmaktadır (3,4).

Sekanslama teknolojilerinde son otuz yıl içerisinde çok yüksek hızda bir gelişme yaşanmıştır. 1990'ların başında çok yavaş ve pahalı olan bu süreç, 2021'de astronomik derecede ucuzlanmış ve kolaylaşmıştır. Mevzubahis alanlardaki ilerlemelerin birbirlerini desteklediğinin bir örneği olarak, robotik alanındaki gelişmeler sekanslanacak örnek hazırlanmasında ciddi ilerlemeler sağlamıştır. Bu sayede son beş yıl içerisinde tek hücreli sekanslama çalışmalarını rutin hale getiren robotik cihazlar yaygın kullanıma girmiştir. Bütün bunların sonucu olarak hem sağlıklı dokularda (5) hem de hastalıklı dokularda (6) büyük miktarlarda örnek sekanslanmıştır. Bu



organize çalışmaların yanı sıra, birçok tıbbi araştırma kurumunda sekanslama makinesi alınması veya kullanılması sonucunda Gene Expression Omnibus (7) gibi büyük veritabanlarında çok sayıda farklı araştırmacıdan gelen veriler toplanmıştır. Dolayısıyla gelinen noktada gerek genomik, gerek transkriptomik, gerekse epigenetik alanda çok geniş miktarda veriyi halka açık şekilde bulmak mümkün olmuştur.

Görüntüleme alanındaki teknolojilerin biyomedikal amaçla kullanımını artıran ve kolaylaştıran ciddi gelişmeler son 30-40 yıl içerisinde meydana gelmiştir. Bu alandaki önemli gelişmelerden biri, yeşil floresan protein (green fluorescent protein; GFP) ve benzeri floresan ışığı yapan biyomoleküllerin keşfi sayesinde hedef seçilen herhangi bir proteinin hücre içerisindeki doğal ortamında görüntülenebilmesi olmuştur. Belirli bir hedefi yüksek seçicilikle tanıyan antikorların floresan moleküllerle işaretlenmesi, bilime benzer şekilde önemli bir kapasite kazandırmıştır. Biyolojik örneklerin görüntülenebilmesi amacıyla özel şekilde tasarlanmış GE InCell 6000 gibi canlı hücre çemberi olan robotik mikroskopların geliştirilmesi ile uzun zamanlı dinamik süreçlerin gözlemlenmesi kapasitesi elde edilmiştir. Bütün bunların birleşimi sayesinde günümüzde Allen Institute for Cell Science'ın sunduğu 31,987 üç boyutlu hücre görüntüsü (8) gibi yüksek miktarda veri sağlayan kaynaklar oluşmuştur (9).

Bunların hepsi bir arada ele alındığında, biyomedikal alanda ciddi miktarlarda veri toplanması için gerekli teknolojik altyapının son otuz yıl içerisinde

vücut bulduğu görülmektedir. Ancak dikkatli okuyucunun fark edeceği bir zayıflık, bunların hepsinin birbirinden bağımsız olmasıdır. Hücre veya doku görüntüleyen ekipler çoğunlukla sadece görüntü toplama ve işleme ile ilgilenmekte, ve örneğin sekanslama verisi toplayan projeler ile çok kesişim göstermemektedir. Günümüzde bu farklı teknolojilerin her birisi ayrı bir alan olarak görülmekte, bu şekilde veri toplanmakta ve birkaç ön çalışma haricinde, çoğunlukla izole şekilde analiz edilmektedir.

İlaç Keşfinde Yapay Zekâ Uygulamaları

Günümüzde ilaç keşfinde yapay zekâ uygulamaları çok farklı alanda ayrı ve dağınık şekilde gerçekleştirilmektedir. Çoğunlukla yapay zekâ birleştirici ve farklı alandaki verileri ortak biçimde işleyen bir fonksiyon göstermemektedir. Bunun yerine, farklı alanlarda farklı amaçla toplanan verilerin incelenmesi için o alan ve veriye özgü ayrı uygulamalar çoğunlukta. Örneğin transkriptomik verinin analizi için spesifik amaçla yazılmış çok sayıda makale, görüntü işleme için ise ayrıca yazılmış çok miktarda makale bulunmaktadır. Ancak transkriptomik veri ile uzamsal veriyi birleşik şekilde analiz eden çok az çalışma bulunmaktadır. Bu sebeple, yapay zekânın ilaç keşfi üzerindeki mevcut uygulamalarını konuşmak için her alanı ayrı ayrı ele almak gerekecektir.

Sekanslama verilerinin yapay zekâ ile işlenmesinin ilaç keşfine yapacağı katkıların en önde gelenlerinden biri hastalıkların tedavisi için ilaç taramalarına

Sekanslama teknolojilerinde son otuz yıl içerisinde çok yüksek hızda bir gelişme yaşanmıştır. 1990'ların başında çok yavaş ve pahalı olan bu süreç, 2021'de astronomik derecede ucuzlamış ve kolaylaşmıştır. Mevzu bahis alanlardaki ilerlemelerin birbirlerini desteklediğinin bir örneği olarak, robotik alanındaki gelişmeler sekanslanacak örnek hazırlanmasında ciddi ilerlemeler sağlamıştır. Bu sayede son beş yıl içerisinde tek hücreli sekanslama çalışmalarını rutin hale getiren robotik cihazlar yaygın kullanıma girmiştir.

Yapay zekânın ilaç keşfinde etki göstermesi için gerekli veri altyapısı ve hacmi vardır ancak hala mevcut uygulamalar çoğunlukla belli tek bir tipte veri üzerinde odaklanmaktadır. Farklı veri cinslerinin entegre biçimde analiz edildiği projeler henüz tam anlamıyla vücut bulmamıştır. Bu, mevzubahis veri havuzlarının nispeten yeni olduğu bir dünyada anlaşılabilir bir başlangıç döneminin işaretidir. Ancak zaman geçtikçe yapay zekânın potansiyelinin tam olarak gerçekleşmesi için entegratif analizler geliştirilmesi şarttır.

hedef seçilecek proteinlerin belirlenmesidir. Yüksek sayıda sağlıklı ve hasta insanın farklı -omik verilerinin toplanması ve depolanmasıyla çok farklı hastalık alanlarında uygulama olanakları açılmıştır. Örneğin kanserde yapılan genetik sekanslamalar ve hücre durumunu belirleyen RNA dizilemeleri verileri, yapay zekâ kullanılarak analiz edilip kanserde normale göre değişen özellikler belirlenebilir ve bunlar ilaç keşfi için hedef alınabilir. Enfeksiyon hastalıklarında yapay zekâ kullanılarak yeni patojenlerin hangi proteinlerinin terapötik amaçlı hedef alınmasının en yüksek başarı ihtimali vereceği belirlenebilir. Dejeneratif hastalıklarda gene hangi yolların ve/veya hangi regülatörlerin hatalı çalıştığı belirlenip bunların giderilmesi için gerekli hedefler seçilebilir. Bu örnekler çoğaltılabileceği gibi, zamanla daha da yeni kullanım alanları gelişecektir.

Robotik tarama teknolojilerinin ürettiği en büyük fırsatlardan biri yapay zekâ kullanarak etken ilaç tahmini yapılmasının zeminini hazırlamaktır. Kanser üzerinden örneklendirmek gerekirse, geçtiğimiz on yılda gittikçe artan sayıda kanser hücre hattı üzerinde yapılan



ilaç taramaları yapılmıştır. 2010'da 311 (10) hücre hattı ve 19 ilaçla yapılan taramalar, 2013'te 242 hücre hattı ve 354 kimyasal (11) ve 2016'da yaklaşık bin hücre hattı ve 265 kimyasala çıkmıştır (12). Bu çalışmalar, üzerinde tarama yapılan hücre hatlarının genetik ve transkriptomik karakterizasyonu ile birleştirildiğinde, hangi hücre hattına hangi ilacın verilmesi gerektiği tahminini yapacak yapay zekâ modellerinin zeminini hazırlamıştır (13). Giderek kapsamı ve sayısı artan taramaların diğer biyomedikal alanlarda da yapılması sonucunda kanserle örneklendirdiğimiz bu uygulamanın farklı alanlara da yayılması beklenir.

Yapay zekânın görüntü işleme alt alanındaki ilerlemelerin ilaç keşfinde uyardığı büyük etkilerden biri hücrelerin ilaç tedavisi altında durumlarında oluşan değişiklik görüntülerinin analizi noktasında gerçekleşmiştir. İlaç keşfinde sıkça kullanılan bir metot farklı ilaçlarla tedavi edilen hücrelerin görüntülenmesi suretiyle ilaçların etkisinin belirlenmesidir (14). 'Yüksek içerikli' diye adlandırılan bu deney tipinde sadece bir ilacın etkisini karakterize etmek için bile çok sayıda doz ve tekrarda deney

yapılması, her deney kuyucğundan da farklı noktalarda görüntü alınması gerekmektedir. Tek bir deneyde bile kolaylıkla on binlerce görüntü alınabilmektedir. Bu miktarda verinin otomatik şekilde incelenmesi için yapay zekâ kullanmak bir zorunluluktur.

Son yıllarda gittikçe artan kalitede görüntüleme verilerinin ilaç keşfinde yapay zekâyı açtığı yeni bir yol da daha önce bilinmeyen yolların keşfedilmesidir. Örneğin melanoma hücrelerinin kanser ilaçlarına direnç göstermesinin mekanizmalarından birisinin hücrelerin ilaç tedavisi altında fiziksel özelliklerinde meydana gelen değişikliklerin sinyalleme yollarını etkilemesi olduğu yakın zamanda keşfedilmiştir (15). Son zamanlarda geliştirilen yapay zekâ modelleri, raportör kullanmadan hücre görüntüsündeki biyomolekülleri konumlayabilmektedir (16). Bu tarz yöntemlerin gelişmesi ve yaygınlaşmasıyla, melanoma üzerinden örneklendirdiğimiz gibi daha nice farklı ve bilinmeyen yolların keşfinin önü açılacaktır. Bu yolların bilinmesi ilaç keşfinde yeni hedefler ve stratejiler geliştirilmesi için çok değerli olacaktır.

Gerçekleştirilmeyi Bekleyen Potansiyel

Yapay zekânın ilaç keşfinde etki göstermesi için gerekli veri altyapısı ve hacmi vardır ancak hala mevcut uygulamalar çoğunlukla belli tek bir tipte veri üzerinde odaklanmaktadır. Farklı veri cinslerinin entegre biçimde analiz edildiği projeler henüz tam anlamıyla vücut bulmamıştır. Bu, mevzubahis veri havuzlarının nispeten yeni olduğu bir dünyada anlaşılabilir bir başlangıç döneminin işaretidir. Ancak zaman geçtikçe yapay zekânın potansiyelinin tam olarak gerçekleşmesi için entegratif analizler geliştirilmesi şarttır.

İlaç keşfine yapay zekânın yapabileceği en büyük katkı ise henüz literatürde mevcudiyeti olmayan, ancak yapay zekâ sayesinde kurulabilecek olan ilaç keşif süreçleri icat edilmesidir. Burada insanlık tarihindeki daha önce yaşanmış büyük teknolojik atılımları örnek vermek gerekir (17). 1870'ler ve sonrasında, yani endüstri devrimi nispeten yeni iken, fabrikalar genelde buhar gücü kullanılarak tek bir büyük kolun çevrilmesi ve bütün makinelerin bu koldan güç alması üzerine tasarlanmıştır. Elektrik ilk yayılmaya başladığında bu kolu çevirmek için buhar yerine elektrik kullanılmış, ancak bunun ciddi bir verimlilik kazandırmadığı görülmüştü. Ancak 1920'lerde elektriğin kolaylıkla farklı yerlere gücü dağıtılabilmesi sayesinde tek bir kolun çevrilmesi etrafında değil, üretim süreci etrafında tasarlanmış seri üretim bantları fabrika tasarımlarının merkezine oturtulunca elektrik gerçek verimini kanıtlayabildi. Bu öyle bir verim artışı sağladı ki, 1920'lerde Amerika, tarihinin en büyük ekonomik büyüme süreçlerinden birini yaşadı. Nitekim kişisel bilgisayarlar da 1980 veya 1990'larda mevcut olmasına rağmen, gündelik hayata bilişimin ciddi bir şekilde katkı yapabilmesi 2000'lerin sonu ve 2010'larda akıllı telefon formatında dijital cihazların yayılmasıyla gerçekleşti. 2000'lerin ortasında en değerli şirketler petrol şirketleri iken, bugün en değerli şirketler teknoloji şirketleri oldu. Dolayısıyla, tarihsel süreçlerden görüyoruz ki devrimsel nitelikte bir teknolojinin icadı ile etkisini göstermesi arasında bir süreç vardır. Bu süreç, yeni teknolojinin merkezde olduğu ve bu teknolojinin yokluğunda mümkün olmayan yeni modellerin geliştirilmesi sürecidir. Şahsi kanaatime göre



yapay zekânın ilaç keşfine etkisi için de aynı durum söz konusudur: ancak yapay zekâ kullanarak yapay zekânın yokluğunda mümkün olmayacak ilaç keşif süreçleri tasarlanması ile bu yeni teknoloji tam etkisini gösterecektir. İlaç keşfinde yapay zekâ çalışmak için çok heyecan verici bir dönemde yaşıyoruz.

Kaynaklar

- 1) *The Economist. The World's Most Valuable Resource is No Longer Oil*, 2017. <https://www.economist.com/leaders/2017/05/06/the-worlds-most-valuable-resource-is-no-longer-oil-but-data> (Erişim Tarihi: 04.03.2021)
- 2) *Macarron R, Banks MN, Bojanic D, Burns DJ, Cirovic DA, Garyantes T, et al. Impact of High-Throughput Screening in Biomedical Research. Nat Rev Drug Discov. 2011 Mar;10(3):188–95.*
- 3) *Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem in 2021: New Data Content and Improved Web Interfaces. Nucleic Acids Res. 2021 Jan 8;49(D1):D1388–95.*
- 4) *Mendez D, Gaulton A, Bento AP, Chambers J, De Veij M, Félix E, et al. ChEMBL: Towards Direct Deposition of Bioassay Data. Nucleic Acids Res. 2019 Jan 8;47(D1):D930–40.*
- 5) *GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project. Nat Genet. 2013 Jun;45(6):580–5.*
- 6) *National Cancer Institute. The Cancer Genome Atlas Program, 2018. https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga* (Erişim Tarihi: 04.03.2021)
- 7) *Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, Evangelista C, Kim IF, Tomashevsky M, et al. NCBI GEO: Archive for Functional Genomics Data Sets--Update. Nucleic Acids Res. 2013 Jan;41:D991–5.*
- 8) *Allen Institute for Cell Science, Data Downloading. https://www.allencell.org/data-downloading.html* (Erişim Tarihi: 04.03.2021)

9) *Roberts B, Haupt A, Tucker A, Grancharova T, Arakaki J, Fuqua MA, et al. Systematic Gene Tagging Using CRISPR/Cas9 in Human Stem Cells to Illuminate Cell Organization. MBoC. 2017 Oct 15;28(21):2854–74.*

10) *Greshock J, Bachman KE, Degenhardt YY, Jing J, Wen YH, Eastman S, et al. Molecular Target Class is Predictive of in Vitro Response Profile. Cancer Res. 2010 May 1;70(9):3677–86.*

11) *Basu A, Bodycombe NE, Cheah JH, Price EV, Liu K, Schaefer GI, et al. An Interactive Resource to Identify Cancer Genetic and Lineage Dependencies Targeted by Small Molecules. Cell. 2013 Aug 29;154(5):1151–61.*

12) *Iorio F, Knijnenburg TA, Vis DJ, Bignell GR, Menden MP, Schubert M, et al. A Landscape of Pharmacogenomic Interactions in Cancer. Cell. 2016 Jul 28;166(3):740–54.*

13) *Ali M, Aittokallio T. Machine Learning and Feature Selection for Drug Response Prediction in Precision Oncology Applications. Biophys Rev. 2019 Feb;11(1):31–9.*

14) *Murali VS, Chang B-J, Fiolka R, Danuser G, Cobanoglu MC, Wolf ES. An Image-Based Assay to Quantify Changes in Proliferation and Viability upon Drug Treatment in 3D microenvironments. BMC Cancer. 2019 May 28;19(1):502.*

15) *Mohan AS, Dean KM, Isogai T, Kasitinin SY, Murali VS, Roudot P, et al. Enhanced Dendritic Actin Network Formation in Extended Lamellipodia Drives Proliferation in Growth-Challenged Rac1P29S Melanoma Cells. Dev Cell. 2019 May 6;49(3):444–60.e9.*

16) *Ounkomol C, Seshamani S, Maleckar MM, Collman F, Johnson GR. Label-Free Prediction of Three-Dimensional Fluorescence Images from Transmitted-Light Microscopy. 2018 Sep 17; <https://doi.org/10.1038/s41592-018-0111-2> (Erişim Tarihi: 04.03.2021)*

17) *David PA. The Dynamo and the Computer: An Historical Perspective on the Modern Productivity Paradox. Am Econ Rev. 1990;80(2):355–61.*

Yapay zekânın ilaç geliştirme çalışmalarındaki rolü

Doç. Dr. Mustafa Güzel



Hacettepe Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü'nden mezun oldu (1987). Doktora çalışmalarını ABD'de Clemson Üniversitesinde medisin kimya alanında tamamladı (2001). 2001-2014 yılları arasında High Point kentinde bir ilaç firmasında medisin kimya departmanında çeşitli görevlerde bulundu. 2014 yılında Türkiye'ye dönüş yaptı, İstanbul Medipol Üniversitesi Uluslararası Tıp Fakültesinde Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı'nda çalışmaya başladı. 2019 yılında Moleküler Tıp ve Biyoteknoloji Bölüm Başkanlığına atandı. Sağlık Bilimleri ve Teknolojileri Araştırma Enstitüsünde İlaç Keşif ve Geliştirme Araştırma Merkezi Müdürü olarak atandı. Yerli bir ilaç şirketi ile birlikte COVID-19'a karşı iki kritik ilaç geliştirme projesini yürüttü. Özgün ilaç keşfi ve geliştirilmesi ile ilgili 80 civarında uluslararası patenti olan Dr. Güzel'in geliştirilmesine katkı verdiği faz-3 aşamasında alzheimer ve diyabet hastalıklarına karşı ilaç adayları mevcuttur.

Dr. Öğr. Üyesi Özge Şensoy



1982 yılında İstanbul'da doğdu. Kabataş Erkek Lisesi ve İstanbul Teknik Üniversitesinden mezun oldu (2004). Doktora sonrası çalışmalarını Weill Cornell Medical College'de yaptı (2015). 2015 yılından beri İstanbul Medipol Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümünde öğretim üyesidir.

Yapay zekâ son yıllarda sağlık teknolojilerinin de içinde olduğu farklı alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Yaklaşık 80 trilyon dolarlık dünya ekonomisinde 1,1 trilyon dolarlık ekonomi ile en büyük payı ilaç sektörü almaktadır. Böylesine büyük bir sektörde ilaç geliştirme süreci içinde yapılabilecek bir iyileştirmenin büyük kazanımlar sağlayacağı aşikârdır. Konvansiyonel ilaç keşif ve geliştirme çalışmaları ortalama 12-15 yıl sürebilmekte ve 2 milyar dolar masrafı bulunmaktadır (Şekil 1). Önceki senelerde, global ilaç firmaları riskli bulunduğu alanlarda (örneğin nadir hastalıklara karşı ilaç geliştirme gibi) daha küçük ilaç firması ile işbirlikleri yaparak bu riski minimize etmeye çalışmaktaydı. Günümüzde ise bilgisayar ve bilişim teknolojilerinin hızlı bir şekilde gelişmesiyle ilaç şirketleri farklı bilişim firmalarıyla ortak proje işbirlikleri yaparak bu süreci hızlandırma ve maliyeti düşürme gayretine girmişlerdir.

İlaç keşif çalışmalarının oldukça uzun ve maliyetli bir süreç olması, bu sürecin daha

kısa ve daha az maliyetle tamamlanmasına olanak sağlayabilme potansiyeli bulunan alternatif yaklaşımların kullanılmasını gerekli kılmıştır. Bu bağlamda, özellikle, siber güvenlik ve savunma sanayinde sıklıkla tercih edilen yapay zekâ algoritmaları, ilaç keşif çalışmalarında, dizayn, kimyasal sentez, ilaç taranması, polifarmasi ve ilacın yeniden konumlandırılması gibi farklı alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Günümüz ilaç geliştirme çalışmaları, farmasötik ve medisin kimya ile akıllı ilaç molekülü tasarımı için en yeni teknolojileri kullanmayı ve modern dünya ile özdeşleşmeyi hedefleyen sistemleri kullanmaktadır. Farmasötik ve medisin kimya açısından biliyoruz ki tüm canlılar çoğunlukla organik moleküllerden oluşmuşlardır. Örneğin saç tellerimiz bir proteindir. Bu küçük bilginin kapsadığı alan o kadar geniş ki dışardan alınan ilaç molekülleri, biyolojik etkilerini gösterebilmeleri için vücudumuzda mutlaka proteinlerin de dahil olduğu biyolojik sistemlerle etkileşim içine girerler. Yapay zekâ, bize protein-molekül davranışlarını çok daha akılcı bir yolla açıklayabilmemize fırsat tanımaktadır. Son yıllarda tüm dünyada giderek artan en büyük eğilimlerden biri

de kişiselleştirilmiş ilaç tedavisidir (*Precision medicine-Personalized medicine*). Bu konuya yönelik önemli yatırımlar ve dikkat çekici araştırmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapay zekâ kullanımı da bu çalışmaların gelecek vadeden en önemli öğelerinden biridir. Toplumlardaki farklı gen profilleri, genlerin kodladığı proteinlerin moleküllerle etkileşmesini kısıtlamaktadır. Çünkü aynı hastalık için dahi olsa genlerdeki farklılaşma (mutasyon), ilgili proteinin de mutasyona uğramasına neden olmaktadır. Bunun için o proteinin yapısı üzerinden kişiye özgü yeni bir ilaç molekülü tasarlanmak ve geliştirmek gerekmektedir. Dünya ilaç endüstrisi özellikle yapay zekâ kullanarak kişiselleştirilmiş ilaç tasarımına büyük finans ayırmaktadır.

Yapay zekâ, ilaç geliştirme çalışmalarında, gerek pre-klinik gerek klinik fazlarda, keşif ve araştırmadan tedavi onay süreçlerine kadar her aşamaya katkı sağlayabilmektedir (Şekil 2). Klinik deneklerin bulunması ve ilaç adaylarının denekler üzerinde sınanması, ilaç geliştirme sürecini oldukça zorlu ve karmaşık bir süreç haline getirmektedir.



Bu bağlamda, uygun deneklerin bulunabilmesi için yapay zekâ kullanılarak veri tabanlarında karar mekanizmaları sınıflandırılarak ve görüntülü tanı verileri ile ilişkilendirilerek değerlendirmeler yapmak mümkündür. Bu çalışmalarda kullanılan veri sayısı arttıkça yapay zekâ tabanlı algoritmaların doğru tahmin edebilme olasılığı da artmaktadır. Böylelikle, Ar-Ge masraflarına karşın kliniğe transfer edilebilen molekül sayısına ciddi bir katkı sağlanabilir. Ar-Ge masrafları, geliştirilen molekül sayısına göre doğru orantılı olarak artmamaktadır. Özellikle son yıllarda bir ilacın markete gelmesi için harcanan masraflar gün geçtikçe daha da artmaktadır. Yapay zekânın sağlık alanındaki ilk uygulamalarının, tanı kitlerinin gelişimine (dahiliye, akciğer, bulaşıcı kan hastalıkları vb. hastalıkların teşhis ve tanısında) katkılar sağladığı söylenebilir. Bununla beraber, bilgisayar teknolojilerinin hızla gelişmesiyle, benzer çalışmalar ilaç sanayinde de görülmeye başlanmıştır.

Günümüz global ilaç firmaları, birçok kimyasal molekülün biyolojik aktivite sonuçlarını içeren büyük veri bankalarına sahiptir. Yapay zekânın desteğiyle bu bilgiler hızlı bir şekilde değerlendirildiği takdirde ilaç geliştirme süreci kısaldır ve maliyetler indirgenebilir. Yapay zekânın kullanımı ile bir ilaç adayının klinik testlerine başlanmadan önce toksisitesinin tespiti, şirketleri büyük bir maddi kayıptan kurtaracak ve ciddi bir zaman tasarrufu sağlayacaktır. Bu nedenle ilaç ve biyoteknoloji piyasasında dünya genelinde üst sıralarda yer alan şirket-

ler (Şekil 3) yapay zekâyı kullanmaya başlamıştır. Roche ilaç şirketi, 2014 yılından bu yana bazı Amerika ve İsviçre firmalarını ile yapay zekâ teknolojilerini kullanan ortak çalışmalar başlatmıştır. Pfizer da 2016 yılında ilaç geliştirmek için bulut tabanlı bir platform kullandığını duyurmuştur.

Günümüzde ilaç keşfi için klinik araştırmalardan bilimsel yayınlara kadar yapay zekâ-makine öğrenimi ve derin öğrenme teknikleri, ilaç geliştirme çalışmalarının çoğu bölümünde kapsamlı olarak kullanılmaktadır (Şekil 4). Örneğin son yıllarda global ilaç firmaları, sosyal medyadaki ilaçlarla ilgili anahtar kelimeleri toplayıp bir havuza aktarmakta ve buradaki havuzdan ilaçların yan etkileri veya beklenmeyen olumlu etkilerini yakalayıp ilacın yeniden konumlandırılması alanında yapay zekâyı ve makine öğrenme tekniklerini etkin şekilde kullanarak ilaç geliştirme çalışmalarını hızlandırmaktadırlar. Benzer platformlardan biri 4 yıl gibi kısa bir sürede 24 civarında ilaç adayını keşfetmiş ve bazı önerdiği ilaçların geliştirilip satılması sürecinde maddi bir destek teminatı almıştır.

İlaç keşif çalışmalarında kullanılacak olan yapay zekâ tabanlı algoritmalar bu sektöre özel geliştirilmektedir. Söz konusu algoritmalar kullanılarak ilaç adaylarının uygulanabileceği hastalıklar hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Son olarak, ilaç adayının bileşenleri analiz edilerek kliniğe aktarıma potansiyeli de belirlenebilir. Johnson & Johnson, Pfizer,

Günümüz global ilaç firmaları, birçok kimyasal molekülün biyolojik aktivite sonuçlarını içeren büyük veri bankalarına sahiptir. Yapay zekânın desteğiyle bu bilgiler hızlı bir şekilde değerlendirildiği takdirde ilaç geliştirme süreci kısaldır ve maliyetler indirgenebilir. Yapay zekânın kullanımı ile bir ilaç adayının klinik testlerine başlanmadan önce toksisitesinin tespiti, şirketleri büyük bir maddi kayıptan kurtaracak ve ciddi bir zaman tasarrufu sağlayacaktır.

Novartis ve Bayer gibi global ilaç şirketlerinin yapay zekâ algoritmalarından ve bulut servisinden yararlanarak yürüttüğü bazı çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin Johnson&Johnson, "IBM Watson Health" isimli bulut servisini kullanarak hasta, doktor ve ilaç üreticisini mobil uygulama ile aynı platformda toplayarak hastaya özgü çözümler sunmaktadır. Pfizer, IBM ile beraber 25 milyon ilaç araştırma makalesinin bulunduğu "Watson Drug Discovery" platformunu kullanarak hastaların laboratuvar sonuçları ile bulut verilerini karşılaştırmaktadır.

Bunun yanında, ilk kez, yapay zekâ algoritmaları kullanılarak obsesif kompulsif bozukluğu tedavi etmek amacıyla Oxford merkezli start-up firması Exscientia tarafından geliştirilen ilaç adayının klinik faz çalışmalarının başlamış olması da makine öğrenmesinin potansiyelini ortaya koymaktadır. Normal ilaç geliştirme çalışmalarında 4-5 yılı bulan ilaç keşif sürecinin bu çalışma ile 12 aya indi-

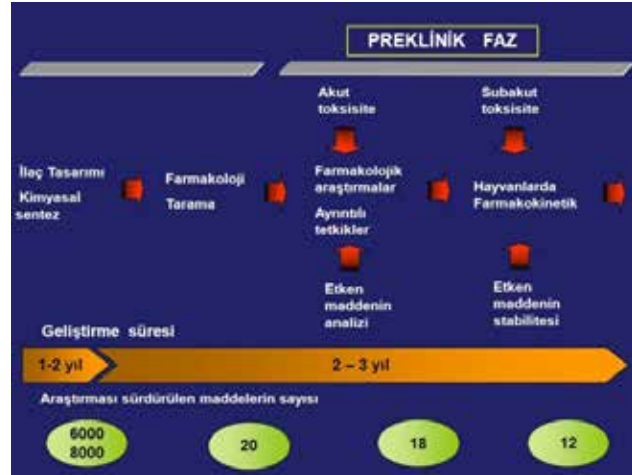
rilebildiği gösterilmiştir. Bir başka örnek olarak İngiliz menşeli BenevolentAI şirketi verilebilir. Şirketin yaptığı çalışmaya göre, griple mücadele hakkında yazılmış araştırma makaleleri, kitap bölümleri ve konferans bildirilerindeki anahtar sözcükler taranarak aralarındaki ilişkiler belirlenmiştir. Sonuç olarak, bir virüsün üst solunum bölgesinden akciğere kadar inmesini kontrol eden AAK1 kimyasalı ile etkileşebilen mevcut ilaçlar saptanabilmiş ve bu ilaçların 378'sinden 47'sinin virüsü engelleyebileceği gösterilmiştir. Yan etki gibi özellikler de dikkate alındığında Baricitinib isimli ilaç Avrupa'da Şubat 2017'den beri eklem romatizması tedavisinde Olumiant markasıyla kullanılmaktadır.

Bunlara ek olarak, Güney Kore'de "yapay zekâ ile ilaç arayan" Deargen şirketi, HIV/AIDS tedavisinde kullanılan Atazanavir jenerik isimli ilacı klinik araştırmalarda denemektedir. Bir diğer çalışmaya ise Boston'da MIT'de yapay zekâ

ile "yaratılan" ilk süper antibiyotik verilebilir. Halicin isimli bu ilaç, Dünya Sağlık Örgütü'nün "belalı virüsler" listesindeki çoğu virüsü yok etmeyi başarmıştır. Bu araştırmada 1.500'ü ABD'de satış izni olan ilaç, ve 800 adet doğal bileşim/terkip yapay zekânın elemesinden geçmiştir. Özetle, yapay zekâ temelli kullanılan yazılıma, "Moleküllerde antibiyotik yapısal özellik ara, ama bu özellikler halen kullanılan antibiyotiklerde olmasın" komutu eklenmiş, sonuç olarak, mevcut antibiyotiklere benzemeyen yeni yapıda antibiyotiklere erişim sağlanabilmiş oldu. Son bir örnek olarak, Atomwise şirketi tarafından yürütülen çalışmalar verilebilir. Bu çalışmaya göre, şirket tarafından, klinikte kullanılan ve güvenli ilaç kategorisinde olan ilaçların bulunduğu bir kütüphane taranarak sanal bir araştırma gerçekleştirildi. Bu araştırma sonucunda yapay zekâ tabanlı algoritmalar yardımıyla, Ebola enfektivitesini önemli ölçüde azaltabilme potansiyeline sahip iki ilaç bulundu.



Şekil 1: Konvansiyonel İlaç Geliştirme Süreci
(<http://iyiklinikuygulamalar.omegacro.com>, Klinik Araştırmalarda Uyulması Gereken Kurallardan alınmıştır)



Şekil 2: Yapay zekânın kullanılabilirliği ilaç geliştirme çalışmalarının evreleri
(<https://slideplayer.biz.tr/slide/2012963/>, Sentezden Kullanıma İlaç Serüveni'nden alınmıştır)



Şekil 3. İlaç geliştirme çalışmalarında yapay zekâyı etkin şekilde kullanan firmalar
(<https://www.forbes.com/sites/yiannismouratidis/2018/12/16/the-rising-star-companies-in-ai-drug-development/?sh=3553b5d751cf> alınmıştır)



Şekil 4: Yapay zekâ ve makine öğrenimi arasındaki farklar
(<https://aridoshika.com/yapay-zeka-makine-ogrenimi-ve-derin-ogrenime-arasindaki-farklar/> alınmıştır.)

Ülkemizde yapay zekânın ilaç endüstrisinde kullanımı üzerine bir istihdam alanı maalesef henüz bulunmamaktadır. Ancak 10. Kalkınma Planı'nda "Yapay zekânın ilaç tasarımında kullanımı" üzerine konuyu destekleyecek; yerli ilaç sanayi ile iş birliği modellerinin geliştirilmesinde yeni sağlık programlarının oluşturulması, vatandaşlarımızın yaşam kalitesi ve süresinin yükseltilerek ekonomik, sosyal ve kültürel hayata bilinçli, aktif ve sağlıklı bir şekilde katılımlarının sağlanması amacıyla veri ve kanıta dayalı politikalarla desteklenen, erişilebilir, nitelikli, maliyet etkin ve sürdürülebilir çalışmaların yapılması gibi bazı amaç, hedef ve politikalara değinilmektedir. Ancak günümüz ve öncesinde gerçekleşen sonuçlar bize yapay zekânın sahip olduğu büyük potansiyel hakkında bir fikir vermeye başlamış durumdadır. Tarama sürelerini azaltmak, yeni ilaç adaylarına yardımcı olmak ve spesifik hastalıklar için etkili ilaçları insanın ulaşamadığı bir hızla bulmak bu bilimi oldukça cazip kılmaktadır. Söz konusu durumlar bir bütün olarak ele alındığında ilerleyen yıllarda yapay zekânın ilaç endüstrisinin önemli bir parçası ve potansiyel istihdam alanı olacağı kuvvetle muhtemel gözükmektedir

Sonuç olarak, yeni bir ilaç keşfetmek, uzun, pahalı ve kompleks bir süreçtir. Çok adımdan oluşan bu süreçte basamaklardan birini hızlandırabilecek herhangi bir gelişme tüm süreç üzerinde etkisini gösterecektir. Bu sebeple ilaç firmaları, son zamanlarda verimliliklerini artırmak ve süreçten pozitif yönde etkilenmek için yapay zekâyâ yönelmişlerdir. Bu doğrultuda, modern süper bilgisayarlar ve yapay zekâ kullanılarak, moleküllerin etkilerinin tahmin edilmesi planlanmaktadır. Yapay zekânın ilaç geliştirme konusunda büyük bir potansiyelle sahip olmasının temel nedenlerinden biri halk sağlığı sisteminde çok miktarda sağlık verisinin mevcut olmasıdır. İlaç geliştirilmesi için klinik araştırmalar, sağlık kayıtları, genetik profiller, klinik öncesi çalışmalar ve diğer birçok bilgi kolay bir şekilde elde edilebilir. İlaç sektöründe yapay zekânın kullanımı, kişiselleştirilmiş ilaçların üretimini de mümkün hale getirebilir. Böylelikle her kişinin fizyolojik ve metabolik özelliklerine uygun dozlarda ilaçlar verilerek, en iyi tedavi uygulanabilir. Ümit ediyoruz ki ülkemizde de yapay zekânın sağlık teknolojilerinde ve özellikle ilaç geliştirmede kullanımı önümüzdeki yıllarda daha da artar. Bu teknolojiyi etkili bir şekilde kullanan şirket-



lerin ve bu alanda eğitim veren kurumlar ile üniversitelerin sayısının artmasını temenni ediyoruz. Evlerimize kapandığımız ve teknolojiye daha fazla aşına olduğumuz şu korona günlerinde yapay zekânın önemini fazlasıyla anlamış olduğumuzu düşünüyoruz.

Kaynaklar

<https://www.biomedya.com/ilac-kesfinde-bir-katalizor-yapay-zekâ> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://turk-internet.com/ilac-yapiminda-yapay-zekâ-kullanimi/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-ilac-tedavisinde-yapay-zek-kullanim-alanlari-ve-olas-etik-konular-88985.html> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://ayyucekizrak.medium.com/yapay-zekâ-kullan%C4%B1m-alanlar%C4%B1-ve-uygulamalar%C4%B1na-derinlemesine-bir-bak%C4%B1nC5%9F-d0fecaf7f61b> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.medikaynak.com/n/ilac-gelistirmede-yapay-zekâ-kullanimi> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.dunya.com/kose-yazisi/yapay-zekâ-ilac-yapiyor/465364> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<http://www.pitstop.com.tr/saglikta-yapay-zekâ-kullanimi/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.hurriyet.com.tr/teknoloji/yapay-zekâ-ilac-kesfedebilir-mi-41326326> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<http://www.cleanroomnews.org/ilac-dunyasini-donusturecek-3-yeni-teknoloji> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.ibm.com/tr-tr/watson-health/learn/artificial-intelligence-medicine> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.haberturk.com/ingiltere-de-yapay-zekânin-ilac-gelistirme-profesine-hibe-destegi-geldi-2190877> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.ibm.com/tr-tr/watson-health/learn/artificial-intelligence-healthcare> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://teknoloji.isparta.edu.tr/assets/uploads/sites/134/files/is-yeri-egitimi-6-hafta-odev-notu-08052020.pdf> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://teknosafari.net/il-kez-yapay-zekâ-terafindan-gelistirilen-bir-ilac-insanlar-uzerinde-denenecek/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://webrazzi.com/2020/06/24/yapay-zekâ-ile-ilac-kesfni-hizlandiran-cyclica-23-milyon-dolar-yatirim-aldi/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.intel.com.tr/content/www/tr/tr/healthcare-it/artificial-intelligence.html> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://gun.av.tr/tr/goruslerimiz/makaleler/gelisen-teknoloji-ile-yapay-zekân%C4%B1n-fikri-mulkiyet-haklar%C4%B1na-etkisi> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://eczacilik.afsu.edu.tr/farmasotik-kimya-ana-bilim-dali/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://ioturkiye.com/2020/06/yapay-zekânin-tipta-kullanim-alanlari/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<http://tbbdergisi.barobirlik.org.tr/m2020-147-1909> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.drozdogan.com/koronavirus-ile-mucadelede-yapay-zekâ-veri-bilimi-ve-teknoloji-cozumleri/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://blog.ariteknoent.com.tr/tag/yapay-zekâ/page/2/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.bioexpo.com.tr/yapay-zekâ-asi-gelistirmede-nasil-daha-fazla-hiz-ve-dogruluk-saglayabilir> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://www.medikalnews.com/saglik-sektorunun-geleceginde-yapay-zekâ-ve-robotlar/> (Erişim Tarihi: 01.03.2021).

<https://iyiklinikuygulamalar.omegacro.com>

<https://slideplayer.biz.tr/slide/2012963/>

<https://www.forbes.com/sites/yiannismouratis/2018/12/16/the-rising-star-companies-in-ai-drug-development/?sh=3553b5d751cf>

<https://www.drozdogan.com/makine-ogrenimi-kanser-immunoterapi-yaniti/>