



Drug repositioning using description logics

Samuel Claude Jean Croset



Darwin College

A thesis submitted on January, 2014 for the Degree of Doctor of Philosophy

ABSTRACT

My abstract balbalbalabalbal

DECLARATION

This thesis:

- is my own work and contains nothing which is the outcome of work done in collaboration with others, except where specified in the text;
- is not substantially the same as any that I have submitted for a degree or diploma or other qualification at any other university; and
- does not exceed the prescribed limit of 60,000 words.

Samuel Claude Jean Croset

Month, Year

ACKNOWLEDGEMENTS

My acknowledgements balbalbala

CONTENTS

1	Computational drug repositioning	11
2	Description logics and biomedical knowledge	15
2.1	Biomedical knowledge	16
2.1.1	Formalisation in biomedical sciences	17
2.1.1.1	Formalism varies among natural sciences	17
2.1.1.2	Organisms as complex machines	17
2.1.2	Requirements for biomedical knowledge formalisation	18
2.2	Description logics for biomedical knowledge	19
2.2.1	Problem addressed	20
2.2.2	Expressivity and complexity	21
	Bibliography	23
A	Extra Information	25

COMPUTATIONAL DRUG REPOSITIONING

A citation Martina et al. (2008). Lorem ipsum dolor (Gaulton et al., 2012) sit amet, consectetur adipiscing elit. Fusce posuere, justo nec malesuada adipiscing, sem sem accumsan odio, vel convallis orci ligula elementum ipsum. Nunc sodales dignissim orci eu placerat. Vestibulum cursus, neque ut vulputate venenatis, metus tellus iaculis turpis, et sagittis odio arcu nec est. Donec egestas bibendum bibendum. Nam ullamcorper sodales nunc, in feugiat ipsum porttitor quis. Vestibulum sem magna, ornare sed venenatis sed, molestie vitae dui. Etiam a libero sem. Nullam gravida massa nec nulla ornare consequat. Sed sed nisl sapien. Phasellus sollicitudin sapien ut odio mattis pharetra. Quisque tempor nunc et diam vehicula id scelerisque velit auctor.

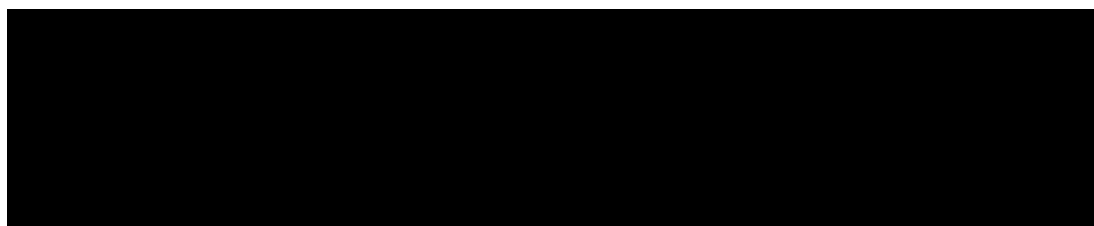


Figure 1.1: A black and white version of the Cambridge University logo.

Living organisms, just as machines, are subject to dysfunction. Sometimes an internal abnormality can impair the correct functioning or sometimes external forces, such as the interaction with the environment, can damage a body.

If not fixed, malfunctions accumulate and will eventually result in the death of the entity, namely the cessation of all functions. Since prehistoric times (//cite wikipedia ref), humans have been interested in preventing and handling dysfunctions, in order to extend the lifespan of objects or to improve the quality of the journey that is life. When the aim is to fix living bodies, this practice goes by the name of medicine, or the art of preventing, diagnosing and treating diseases.

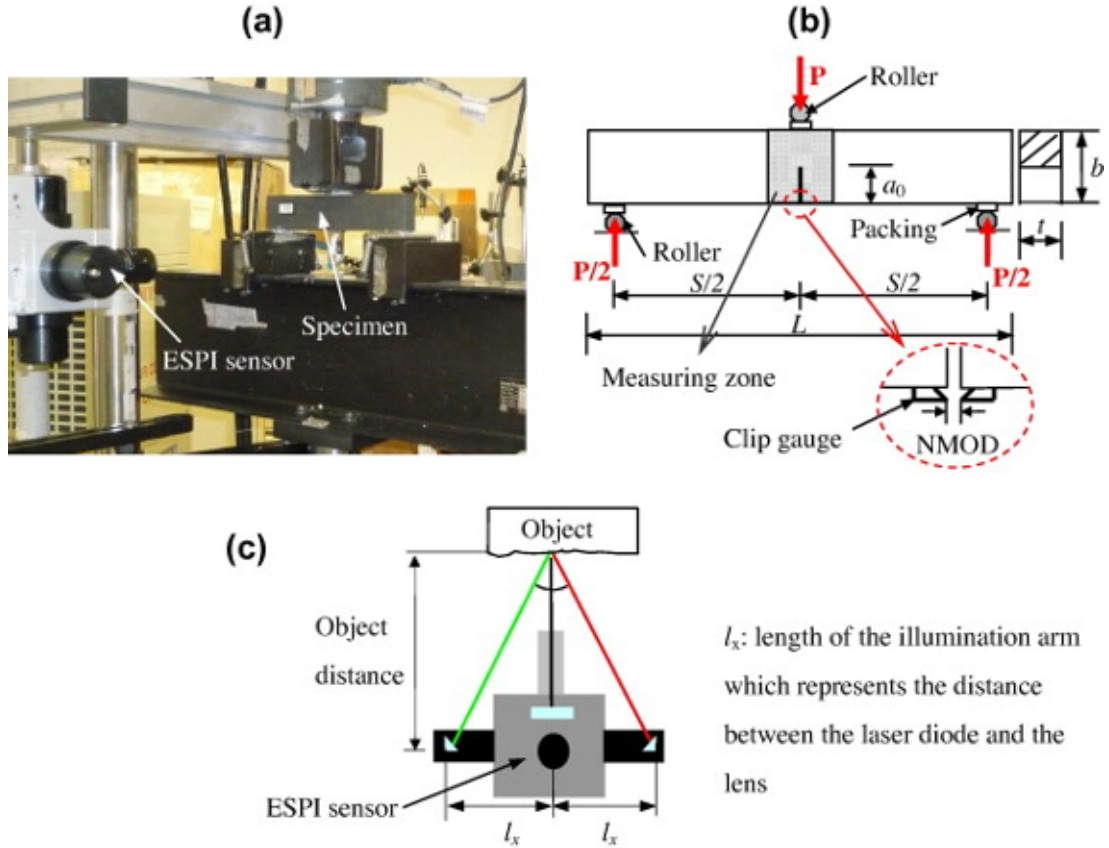


Figure 1.2: A black and white version of the Cambridge University logo.

Etiam libero arcu, mollis eu lacinia gravida, faucibus id mi. Donec sit amet turpis quam, vel semper quam. Curabitur erat leo, vulputate quis ultrices vel, aliquet facilisis tellus. Nullam sodales urna a dui interdum adipiscing. Maecenas id purus sapien. Vivamus congue varius enim quis bibendum. In molestie portitor magna a accumsan. Aliquam cursus erat eget metus mattis dapibus. Donec ullamcorper, neque quis malesuada malesuada, nunc ante posuere ipsum, vel mollis risus lacus sit amet neque. Fusce dignissim, nulla quis bibendum feugiat, dui erat venenatis leo, in sollicitudin augue mi a sapien. In neque diam, malesuada

et dapibus at, ultricies a lacus. Vestibulum et eros sed lectus imperdiet porta. Suspendisse potenti. Fusce urna ligula, tristique id congue vel, commodo in mi. Phasellus tincidunt, dolor vitae consequat aliquam, lacus erat viverra nulla, non pellentesque augue sem in diam. Praesent lectus tellus, sagittis sed vestibulum quis, tincidunt vel purus. Nunc libero purus, adipiscing in semper sed, pharetra iaculis.

DESCRIPTION LOGICS AND BIOMEDICAL KNOWLEDGE

Science (from Latin *scientia*, meaning "knowledge") is a systematic enterprise that builds and organises knowledge in the form of testable explanations and predictions about the universe ([//cite wikipedia](#)). More specifically, biomedical sciences handle the subset of knowledge related to living organisms. Understanding the biological world is relevant to society as it provides, among other things, some valuable insight to treat and cure diseases. In order for our knowledge to grow, discoveries and evidences have to be recorded, structured and shared with the community and society. Traditionally, biological knowledge is preserved in a narrative fashion, inside textual documents, such as a journal article for example. Natural language is ambiguous, informal, and prevent an efficient reuse of the information. More recently, with the advent of computer systems, some of the biological knowledge is stored in a structured way inside databases or ontologies. Biological entities and concepts have identifiers, enhancing the dissemination and reuse of the information, as well as enabling an efficient integration of multiple datasets. Despite the improvements made towards a more meaningful and consistent representation, I argue that the logic as in biologic is still under-represented. Indeed, it would be valuable to formally derive and prove new facts from existing ones, the same way it is done in mathematics, using the recorded information. This chapter presents an original approach towards this goal, using description logics as a mathematical framework. In this regard, I first illustrate how the

study of organisms is analog to the theoretical study of an unknown machine; from this simple fundamental model, I then explain how description logics can to some extent capture the internal logic of the cellular machinery. Finally I discuss how this approach can be combined with existing biomedical data, in order to implement automated and scalable solutions. This theoretical work serves as basis to formally define the concept of Mode of Action, central point to derive drug repurposing hypotheses as presented in the previous chapter.

2.1 Biomedical knowledge

Vestibulum lacinia commodo velit, ut posuere eros molestie ut. Phasellus purus nibh, mattis ac ultricies nec, vulputate non nibh. Curabitur et blandit tortor. Etiam in velit at est vulputate ultrices ut non nunc. Sed eu eros ut orci fringilla adipiscing id vel justo.

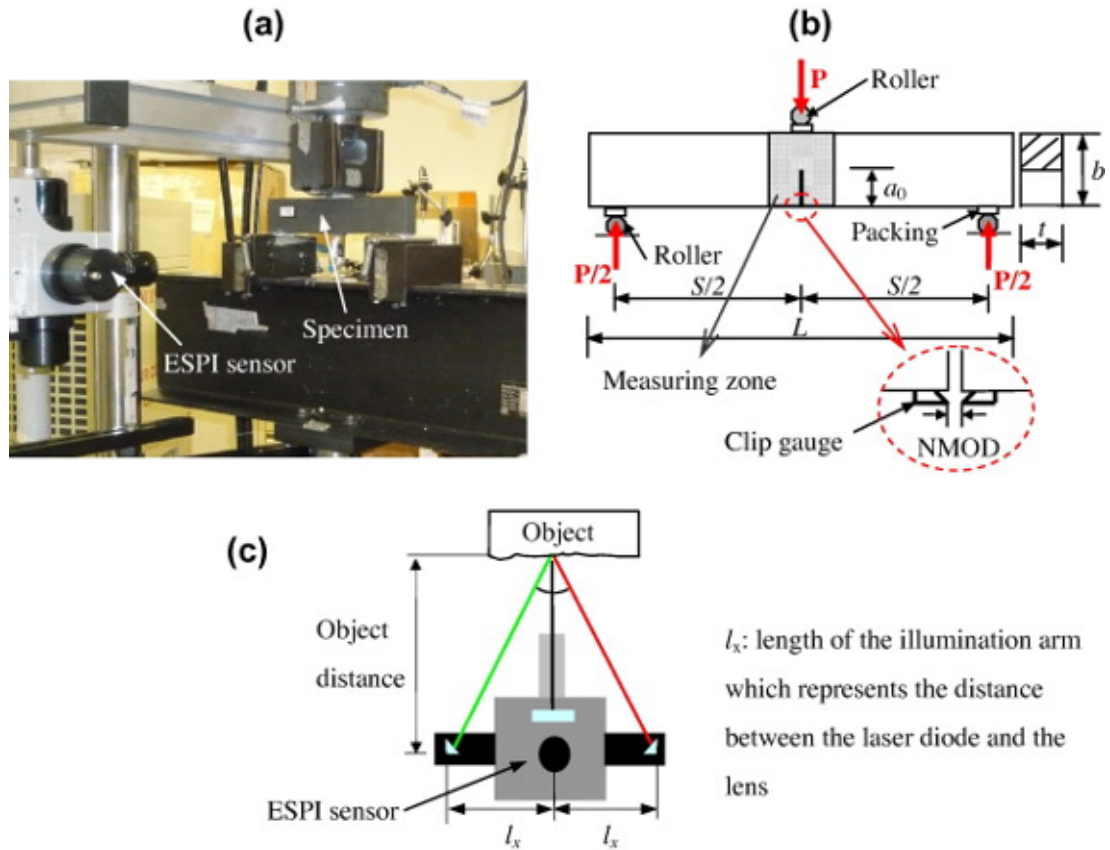


Figure 2.1: A black and white version of the Cambridge University logo.

Aliquam pulvinar commodo bibendum. Duis in neque ac augue molestie portitor. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Integer ut tortor nisi. Fusce tempor posuere condimentum. Quisque eget mi dolor. Curabitur vehicula porta purus eu accumsan. Donec non ipsum dolor, a condimentum leo. Nulla ligula arcu, cursus vel tempor sit amet, fermentum tincidunt odio.

2.1.1 Formalisation in biomedical sciences

Cras volutpat aliquet venenatis. Integer rhoncus pharetra elit vel auctor. Cras posuere nibh vel justo blandit venenatis. Praesent in nulla quis nunc rhoncus fringilla. Nulla enim arcu, congue at sodales ut, congue id orci. Sed leo quam, tempor id malesuada vitae, condimentum at quam. Quisque elit lectus, blandit at facilisis quis, varius id turpis.

2.1.1.1 Formalism varies among natural sciences

Donec convallis turpis eu felis vehicula commodo nec quis arcu. Ut in lacinia leo. Nullam in risus felis, eget feugiat ligula. In nulla urna, tempus quis pellentesque a, iaculis sed mauris. Donec tincidunt semper sem, blandit pellentesque justo blandit ac. Vestibulum et mattis mi. In hendrerit, neque in suscipit pharetra, purus turpis aliquet lacus, vel auctor felis dolor id mi. Nullam ut felis massa. Curabitur et rutrum ligula. Maecenas ac lorem eget turpis viverra vehicula at quis lorem. Sed non eros dui. Sed aliquam faucibus pellentesque. Maecenas sit amet ligula non dolor varius auctor non quis ligula. Fusce dapibus auctor varius. Praesent tortor ligula, auctor ut dictum eu, rhoncus vitae nunc.

2.1.1.2 Organisms as complex machines

Quisque metus sem, consectetur sit amet pulvinar varius, sodales eget enim. Suspendisse molestie congue leo ac auctor. Donec erat erat, elementum at convallis sit amet, molestie et ipsum. Nunc venenatis mattis magna, id ultricies purus auctor nec. Donec pharetra turpis sit amet magna convallis consequat. In hac habitasse platea dictumst. Fusce porta molestie massa, sed lacinia felis sollicitudin non. Pellentesque vulputate laoreet consequat. Vivamus ante dolor, bibendum vitae pulvinar id, elementum nec purus. Nullam vel augue velit, ac egestas odio.

2.1.2 Requirements for biomedical knowledge formalisation

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Fusce posuere, justo nec malesuada adipiscing, sem sem accumsan odio, vel convallis orci ligula elementum ipsum. Nunc sodales dignissim orci eu placerat. Vestibulum cursus, neque ut vulputate venenatis, metus tellus iaculis turpis, et sagittis odio arcu nec est. Donec egestas bibendum bibendum. Nam ullamcorper sodales nunc, in feugiat ipsum porttitor quis. Vestibulum sem magna, ornare sed venenatis sed, molestie vitae dui. Etiam a libero sem. Nullam gravida massa nec nulla ornare consequat. Sed sed nisl sapien. Phasellus sollicitudin sapien ut odio mattis pharetra. Quisque tempor nunc et diam vehicula id scelerisque velit auctor.

Quisque ultricies tellus eget neque imperdiet at congue nunc iaculis. Morbi semper commodo risus, ut mattis eros posuere vitae. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Donec quis magna at est mattis vestibulum. Nulla eleifend sodales vestibulum. Nulla ut justo et dui ullamcorper vestibulum nec vel purus. Mauris non nisl eget sapien eleifend cursus. Nunc aliquet porttitor dolor, eget congue nulla rutrum nec. Fusce aliquam mattis quam, in aliquam libero tempus at. Morbi vestibulum tincidunt est sit amet dignissim. Suspendisse dapibus sollicitudin dui, in rhoncus mauris congue nec. Duis pulvinar dignissim blandit. Suspendisse metus leo, gravida nec viverra vitae, dignissim quis magna. Cras quis nibh leo. Nam faucibus, elit quis aliquet fermentum, neque urna scelerisque nisi, sed mollis nulla mauris sit amet lectus.

Vestibulum lacinia commodo velit, ut posuere eros molestie ut. Phasellus purus nibh, mattis ac ultricies nec, vulputate non nibh. Curabitur et blandit tortor. Etiam in velit at est vulputate ultrices ut non nunc. Sed eu eros ut orci fringilla adipiscing id vel justo. Aliquam pulvinar commodo bibendum. Duis in neque ac augue molestie porttitor. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Integer ut tortor nisi. Fusce tempor posuere condimentum. Quisque eget mi dolor. Curabitur vehicula porta purus eu accumsan. Donec non ipsum dolor, a condimentum leo. Nulla ligula arcu, cursus vel tempor sit amet, fermentum tincidunt odio.

Cras volutpat aliquet venenatis. Integer rhoncus pharetra elit vel auctor. Cras posuere nibh vel justo blandit venenatis. Praesent in nulla quis nunc rhoncus fringilla. Nulla enim arcu, congue at sodales ut, congue id orci. Sed leo quam,

tempor id malesuada vitae, condimentum at quam. Quisque elit lectus, blandit at facilisis quis, varius id turpis.

Donec convallis turpis eu felis vehicula commodo nec quis arcu. Ut in lacinia leo. Nullam in risus felis, eget feugiat ligula. In nulla urna, tempus quis pellentesque a, iaculis sed mauris. Donec tincidunt semper sem, blandit pellentesque justo blandit ac. Vestibulum et mattis mi. In hendrerit, neque in suscipit pharetra, purus turpis aliquet lacus, vel auctor felis dolor id mi. Nullam ut felis massa. Curabitur et rutrum ligula. Maecenas ac lorem eget turpis viverra vehicula at quis lorem. Sed non eros dui. Sed aliquam faucibus pellentesque. Maecenas sit amet ligula non dolor varius auctor non quis ligula. Fusce dapibus auctor varius. Praesent tortor ligula, auctor ut dictum eu, rhoncus vitae nunc.

2.2 Description logics for biomedical knowledge

Morbi venenatis magna quis est rhoncus eget fermentum leo porttitor. Curabitur aliquet tortor a diam lacinia pellentesque. Praesent id malesuada elit. Suspendisse cursus erat augue, non tristique est. Aliquam erat volutpat. Curabitur eu nisi vitae ligula tincidunt tempor. Duis nec purus non justo congue laoreet. Aenean id sapien vitae mi dictum congue a sed tellus. Aliquam vehicula lectus nec elit dignissim convallis.

Donec lacus turpis, tincidunt non bibendum nec, ullamcorper lobortis quam. Nunc nec lectus sagittis lectus dignissim posuere. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Aliquam porta tempus volutpat. Nunc rhoncus justo nec ipsum molestie fermentum. Maecenas vel ligula tortor, tempus dictum nunc. Proin pretium porttitor mi, vel dignissim velit porttitor nec. Phasellus ligula dui, iaculis at luctus nec, condimentum vel sapien.

Nam ut sem at dui vehicula tincidunt a vel ligula. Curabitur elit lorem, ornare nec commodo in, tincidunt in ante. Sed sit amet nisi id orci varius pharetra. Sed sapien diam, dictum id interdum a, malesuada nec metus. Suspendisse convallis molestie aliquet. Nam vestibulum, enim id accumsan consectetur, augue nibh eleifend nunc, sit amet aliquet ligula sem vitae sem. Duis congue convallis vestibulum. Etiam risus enim, consectetur et dignissim vitae, laoreet nec quam. Fusce sed ipsum eros. Donec facilisis facilisis lacus, in accumsan magna tempor mollis. Sed vitae tortor dui. Suspendisse non nibh sed orci fermentum aliquet

ut et sem. Donec facilisis, dui eu euismod laoreet, justo orci auctor mauris, ut consequat quam leo eu ipsum. Donec auctor, nisi in rhoncus congue, massa urna vestibulum nisi, volutpat ullamcorper velit metus sed justo. Praesent eu libero ac mi laoreet posuere sit amet eu augue.

2.2.1 Problem addressed

Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Fusce posuere, justo nec malesuada adipiscing, sem sem accumsan odio, vel convallis orci ligula elementum ipsum. Nunc sodales dignissim orci eu placerat. Vestibulum cursus, neque ut vulputate venenatis, metus tellus iaculis turpis, et sagittis odio arcu nec est. Donec egestas bibendum bibendum. Nam ullamcorper sodales nunc, in feugiat ipsum porttitor quis. Vestibulum sem magna, ornare sed venenatis sed, molestie vitae dui. Etiam a libero sem. Nullam gravida massa nec nulla ornare consequat. Sed sed nisl sapien. Phasellus sollicitudin sapien ut odio mattis pharetra. Quisque tempor nunc et diam vehicula id scelerisque velit auctor.

Quisque ultricies tellus eget neque imperdiet at congue nunc iaculis. Morbi semper commodo risus, ut mattis eros posuere cubilia Curae; Donec quis magna at est mattis vestibulum. Nulla eleifend sodales vestibulum. Nulla ut justo et dui ullamcorper vestibulum nec vel purus. Mauris non nisl eget sapien eleifend cursus. Nunc aliquet porttitor dolor, eget congue nulla rutrum nec. Fusce aliquam mattis quam, in aliquam libero tempus at. Morbi vestibulum tincidunt est sit amet dignissim. Suspendisse dapibus sollicitudin dui, in rhoncus mauris congue nec. Duis pulvinar dignissim blandit. Suspendisse metus leo, gravida nec viverra vitae, dignissim quis magna. Cras quis nibh leo. Nam faucibus, elit quis aliquet fermentum, neque urna scelerisque nisi, sed mollis nulla mauris sit amet lectus.

Vestibulum lacinia commodo velit, ut posuere eros molestie ut. Phasellus purus nibh, mattis ac ultricies nec, vulputate non nibh. Curabitur et blandit tortor. Etiam in velit at est vulputate ultrices ut non nunc. Sed eu eros ut orci fringilla adipiscing id vel justo. Aliquam pulvinar commodo bibendum. Duis in neque ac augue molestie porttitor. Vestibulum ante ipsum primis in faucibus orci luctus et ultrices posuere cubilia Curae; Integer ut tortor nisi. Fusce tempor posuere condimentum. Quisque eget mi dolor. Curabitur vehicula porta purus eu accumsan. Donec non ipsum dolor, a condimentum leo. Nulla ligula arcu,

cursus vel tempor sit amet, fermentum tincidunt odio.

Cras volutpat aliquet venenatis. Integer rhoncus pharetra elit vel auctor. Cras posuere nibh vel justo blandit venenatis. Praesent in nulla quis nunc rhoncus fringilla. Nulla enim arcu, congue at sodales ut, congue id orci. Sed leo quam, tempor id malesuada vitae, condimentum at quam. Quisque elit lectus, blandit at facilisis quis, varius id turpis.

Donec convallis turpis eu felis vehicula commodo nec quis arcu. Ut in lacinia leo. Nullam in risus felis, eget feugiat ligula. In nulla urna, tempus quis pellentesque a, iaculis sed mauris. Donec tincidunt semper sem, blandit pellentesque justo blandit ac. Vestibulum et mattis mi. In hendrerit, neque in suscipit pharetra, purus turpis aliquet lacus, vel auctor felis dolor id mi. Nullam ut felis massa. Curabitur et rutrum ligula. Maecenas ac lorem eget turpis viverra vehicula at quis lorem. Sed non eros dui. Sed aliquam faucibus pellentesque. Maecenas sit amet ligula non dolor varius auctor non quis ligula. Fusce dapibus auctor varius. Praesent tortor ligula, auctor ut dictum eu, rhoncus vitae nunc.

2.2.2 Expressivity and complexity

Quisque metus sem, consectetur sit amet pulvinar varius, sodales eget enim. Suspendisse molestie congue leo ac auctor. Donec erat erat, elementum at convallis sit amet, molestie et ipsum. Nunc venenatis mattis magna, id ultricies purus auctor nec. Donec pharetra turpis sit amet magna convallis consequat. In hac habitasse platea dictumst. Fusce porta molestie massa, sed lacinia felis sollicitudin non. Pellentesque vulputate laoreet consequat. Vivamus ante dolor, bibendum vitae pulvinar id, elementum nec purus. Nullam vel augue velit, ac egestas odio.

Morbi venenatis magna quis est rhoncus eget fermentum leo porttitor. Curabitur aliquet tortor a diam lacinia pellentesque. Praesent id malesuada elit. Suspendisse cursus erat augue, non tristique est. Aliquam erat volutpat. Curabitur eu nisi vitae ligula tincidunt tempor. Duis nec purus non justo congue laoreet. Aenean id sapien vitae mi dictum congue a sed tellus. Aliquam vehicula lectus nec elit dignissim convallis.

Donec lacus turpis, tincidunt non bibendum nec, ullamcorper lobortis quam. Nunc nec lectus sagittis lectus dignissim posuere. Lorem ipsum dolor sit amet, consectetur adipiscing elit. Aliquam porta tempus volutpat. Nunc rhoncus justo nec ipsum molestie fermentum. Maecenas vel ligula tortor, tempus dictum nunc.

Proin pretium porttitor mi, vel dignissim velit porttitor nec. Phasellus ligula dui, iaculis at luctus nec, condimentum vel sapien.

Nam ut sem at dui vehicula tincidunt a vel ligula. Curabitur elit lorem, ornare nec commodo in, tincidunt in ante. Sed sit amet nisi id orci varius pharetra. Sed sapien diam, dictum id interdum a, malesuada nec metus. Suspendisse convallis molestie aliquet. Nam vestibulum, enim id accumsan consectetur, augue nibh eleifend nunc, sit amet aliquet ligula sem vitae sem. Duis congue convallis vestibulum. Etiam risus enim, consectetur et dignissim vitae, laoreet nec quam. Fusce sed ipsum eros. Donec facilisis facilisis lacus, in accumsan magna tempor mollis. Sed vitae tortor dui. Suspendisse non nibh sed orci fermentum aliquet ut et sem. Donec facilisis, dui eu euismod laoreet, justo orci auctor mauris, ut consequat quam leo eu ipsum. Donec auctor, nisi in rhoncus congue, massa urna vestibulum nisi, volutpat ullamcorper velit metus sed justo. Praesent eu libero ac mi laoreet posuere sit amet eu augue.

Etiam libero arcu, mollis eu lacinia gravida, faucibus id mi. Donec sit amet turpis quam, vel semper quam. Curabitur erat leo, vulputate quis ultrices vel, aliquet facilisis tellus. Nullam sodales urna a dui interdum adipiscing. Maecenas id purus sapien. Vivamus congue varius enim quis bibendum. In molestie porttitor magna a accumsan. Aliquam cursus erat eget metus mattis dapibus. Donec ullamcorper, neque quis malesuada malesuada, nunc ante posuere ipsum, vel mollis risus lacus sit amet neque. Fusce dignissim, nulla quis bibendum feugiat, dui erat venenatis leo, in sollicitudin augue mi a sapien. In neque diam, malesuada et dapibus at, ultricies a lacus. Vestibulum et eros sed lectus imperdiet porta. Suspendisse potenti. Fusce urna ligula, tristique id congue vel, commodo in mi. Phasellus tincidunt, dolor vitae consequat aliquam, lacus erat viverra nulla, non pellentesque augue sem in diam. Praesent lectus tellus, sagittis sed vestibulum quis, tincidunt vel purus. Nunc libero purus, adipiscing in semper sed, pharetra iaculis.

BIBLIOGRAPHY

Gaulton, A., Bellis, L. J., Bento, A. P., Chambers, J., Davies, M., Hersey, A., Light, Y., McGlinchey, S., Michalovich, D., Al-Lazikani, B., and Overington, J. P. (2012). ChEMBL: a large-scale bioactivity database for drug discovery. *Nucleic Acids Research*, 40(Database issue):D1100–7.

Martina, J., Strniša, R., and Urbas, M. (2008). Cambridge Ph.D. \LaTeX class file.

APPENDIX A

EXTRA INFORMATION

Some more text ...

