

# Umjetna inteligencija i transgeneracijska sinergija u translacijskoj gastroenterologiji

Marko Banić<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Odjel za upalne bolesti crijeva i kliničku prehranu, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Interna klinika, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

<sup>2</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

**SAŽETAK** Postojanje „nedostajućega naslijeđa“ ili „genetičkoga vakuuma“, budući identificirani set gena može objasniti samo 25 do 30% ukupne pojavnosti Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa, potaknulo je razvoj epigenetičkih istraživanja i istraživanja unutarnjega (mikrobioma) i vanjskog okoliša (ekspozoma) u etiopatogenezi upalnih bolesti crijeva. Razvoj genomike, epigenomike, proteomike i metabolomike generirao je golemu količinu podataka koje je na neki način trebalo povezati u mrežu koja treba razjasniti interakciju komponenti naslijeđa, imunskih mehanizama, mikrobioma i okoliša u nastanku i progresiji bolesti te remodeliranju tkiva. Multiomička istraživanja primjenom strojnog učenja za obradu velikih količina podataka fokusirana su na identifikaciju i karakterizaciju „omičkih“ potpisa povezanih s upalnom bolesti crijeva, tijekom čitavoga životnoga razdoblja. U translacijskim istraživanjima upalne bolesti crijeva nužna je transgeneracijska sinergija zdravstvenih profesionalaca. Važan element navedene sinergije jest fleksibilnost, odnosno sposobnost prilagođivanja i prihvatanja promjena, uključivši i tranziciju od klasičnoga pristupa podacima prema velikim količinama podataka i primjeni umjetne inteligencije u translacijskom istraživanju i kliničkoj praksi

**KLJUČNE RIJEČI** multiomika; strojno učenje; umjetna inteligencija; upalne bolesti crijeva; velika količina podataka

„Mi ljubimo lijepo bez rasipnosti i bavimo se znanostju bez mekoputnosti“

Iz govora „Palim Atenjanima“

Periklo, slavni atenski državnik (495. – 429. pr. Kr.)

Prema Tukididovu zapisu

„Ljudi Atenjani ...Ta nijedan od nas dvojice ne zna ništa dobro ni valjano, ali taj misli da zna, a ne zna; ja pak kao što ne njega i ne mislim da znam; a čini se bar da sam od njega nešto malo mudriji baš po tome što ono čega ne znam i ne mislim da znam.“

Sokrat, učitelj atenske mladeži (470. – 399. pr. Kr.)

Prema Platonovu zapisu

Iz navedene Periklove izrjeke razabire se kako su Atenjani u to doba gledali na ljepotu i znanost. Procvat Atene kao polisa povijesno se smješta u Periklovo doba, u razdoblje između Perzijskih i Peloponeskih ratova (V. stoljeće pr. Kr.). Sokratovo doba je mlađe i tada je atensko društvo, nakon što je Atena izgubila rat sa Spartom bilo bremenito slabljenjem moći, propadanjem i međusobnim optuživanjima. Tako je i Sokrat, učitelj atenske mladeži bio okrivljen da kvari istu mladež i osuđen je na smrt. Tada sedamdesotogodišnji Sokrat iznosi svoju obranu nakon čega ispija otrov i umire, a njegov

govor i obranu koju Sokrat iznosi u tome sudbonosnome času kasnije zapisuje njegov učenik Platon. Prema Platonovu navodu Sokrat progovara kako je mudriji onaj koji razumije i prihvaća da nešto ne zna.

## OSVRT NA PRETHODNO RAZDOBLJE

Biološki procesi u ljudskom organizmu karakterizirani su tisućama tipova stanica, stotinama različitih signalnih puteva, desetinama tisuća različitih molekula, megabitovima podataka i naizgled bezbrojnim biološkim mrežama. U tome razmatranju, osobito je važna spoznaja kako iz istoga DNK zapisa ne mora nužno nastati ista bjelančevina. Tome su uzrok epigenetičke promjene, nastale utjecajem okoliša i spomenute promjene podliježu transgeneracijskome prijenosu na nova pokoljenja te bitno doprinose povećanoj incidenciji imunosno posredovanih bolesti i novotvorina.

Prema istočnjačkoj, budističkoj filozofiji probavni sustav nalazi se u području pupčane čakre koja utječe na različite odnose. Tako možemo promatrati kako je probavni sustav stjecište odnosa, primjerice, crijeva i mezenterija, mukozne barijere, imunosnoga sustava i ekoloških niša probavne cijevi te mikrobioma, gena međusobno te gena i okoliša. Sažeto rečeno, sluznica crijeva

stjecište je složenih i višeslojnih odnosa genetičkih i ne-genetičkih čimbenika u imunobiologiji zdravlja i bolesti.

Povijesno gledano, razvoj medicine kao struke i znanosti, obilježen je mnogim stranputicama i nedovoljno utemeljenim zaključcima koji su u nekim slučajevima dulje vrijeme prihvaćani kao znanstvena spoznaja i bili poštivani kao pravila. Primjer za to je spoznaja o prisutnosti bakterija u želudcu koja je poznata još od 19. stoljeća i u pedesetim godinama prošloga stoljeća pogrešno se smatralo i tumačilo kako je riječ o *post mortem* bakterijskom prerastanju i nije im pridavana dovoljna pozornost u vezi s etiopatogenezi bolesti probavne cijevi. Do promjene paradigme dolazi tek na prjelasku iz 20. u 21. stoljeće.

Starije generacije još uvijek aktivnih gastroenterologa u današnjoj hrvatskoj gastroenterologiji pamte vrijeme kada gastrointestinalna endoskopija nije bila dostupna u svim bolnicama i endoskopski laboratoriji bili su opremljeni samo u većim centrima, poglavito u sveučilišnim gradovima. Tada su se dijagnostika bolesti probavnoga sustava i klinička praksa uvelike oslanjale na metode klasične radiologije i kompjutorizirana tomografija nije bila svugdje dostupna.

U sedamdesetim i osamdesetim godinama 20. stoljeća rašireno je bilo mišljenje da treba liječiti simptome bolesnika s upalnim bolestima crijeva, a ne nalaze njihovih slikovnih pretraga. Četvrt stoljeća poslije prevladala je svijest o zacijeljenju sluznice kao o terapijskom cilju u tih bolesnika (engl. *treat to target strategy*) budući da je zacijeljenje sluznice povezano s boljim ishodima bolesti. Danas govorimo o strategiji koja teži prema transmuralnome i histološkomu zacijeljenju sluznice u bolesnika s crijevnom upalom (engl. *treat to clear strategy*). Suvremeni konsenzusi danas pružaju sredstva ne samo za strateške ciljeve u terapiji već i za protokole praćenja bolesnika s upalnim bolestima crijeva (STRIDE I i STRIDE II konsenzus).

Tijekom 20. stoljeća, u središtu istraživanja upalne bolesti crijeva bile su morfološke promjene, napredak u tehnologiji slikovnih metoda i poboljšanje kirurških tehnika, mogućnosti kombinirane i sekvencijske terapije crijevne upale i razvoj terapijskih modaliteta koji su se bazirali na imunomodulacijskim i anticitotoksinim strategijama. Truelove i Witts su 14. kolovoza 1954. objavili članak u novinama British Medical Journal, u vezi s preliminarnim izvješćem o učinku kortizona u liječenju ulceroznoga kolitisa. Slijedila su izvješća Nacionalnoga kooperativnoga istraživanja za Crohnovu bolest u SAD-u i Europska kooperativna istraživanja za Crohnovu bolest iz centara u Tübingenu, Mainzu, Essenu, Düsseldorfu, Marburgu i Würzburgu koji pozicioniraju kortikosteroidnu terapiju kao standard u liječenju bolesnika s Crohnovom bolešću. Osamdesete godine prošloga stoljeća obilježene su razvojem i primjenom pripravaka 5-aminosalicilne kiseline i devedesete godine donose koncept imunosupresivne terapije primjenom azatioprina i poslije metotreksata u kombiniranome liječenju crijevne upale. Istraživanja koja slijede bilježe mnoge nuspojave kortikosteroida, uz spoznaju njihove limitirane učinkovitosti,

ponajprije u liječenju održavanja i zacijeljenja sluzice. Prvo izvješće o djelovanju biološke terapije, konkretno infliksimaba kao anti-TNF lijeka u bolesnika s Crohnovom bolešću datira u 1993. godinu i daje snažni poticaj daljnjemu razvoju anti-TNF strategije i drugih anti-citotoksinih strategija u liječenju crijevne upale. U istome razdoblju dolazi do jačanja svijesti o važnosti nutritivne podrške u liječenju bolesnika s upalnim bolestima crijeva.

Početkom 21. stoljeća, translacijska istraživanja upalne bolesti crijeva obilježena su velikim napretkom u genskom sekvenciranju, što je omogućilo identifikaciju seta oko dvjestotinjak gena različite penetracije koji označuju dokazani rizik za nastanak upalne bolesti crijeva. Spoznaja da postoji „nedostajuće naslijeđe“ ili „genetički vakuum“ budući da identificirani set gena može objasniti samo 25% do 30% ukupne pojavnosti Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa potaknulo je razvoj epigenetičkih istraživanja i istraživanja unutar njega (mikrobioma) i vanjskog okoliša (eksposoma) u etiopatogenezi upalnih bolesti crijeva.

Snažan razvoj genomike, epigenomike, proteomike i metabolomike generirao je golemu količinu podataka koje je na neki način trebalo povezati u mrežu koja treba razjasniti interakciju komponenti naslijeđa, imunskih mehanizama, mikrobioma i okoliša u nastanku i progresiji bolesti te remodeliranju tkiva. Interakcija navedenih komponenti u biološkome tijeku upalne bolesti crijeva dovodi do kumulativnog oštećenja i gubitka funkcije crijeva koju u Crohnovoj bolesti možemo iskazati Lemannovim skorom. Translacijski istraživač upalnih bolesti crijeva svjetskoga glasa, profesor Claudio Fiocchi (Cleveland Clinic, Ohio, US) prije desetak godina (2014.) predložio je koncept interaktoma i integroma u razjašnjavanju interakcije imunskog sustava (imunosoma), mikrobioma, naslijeđa (genoma), okoliša (eksposoma), prehrane i životnih navika u etiopatogenezi upalnih bolesti crijeva. U tom konceptu interaktom označuje mrežu čimbenika koji sudjeluju u nastanku i progresiji upalnih bolesti crijeva i kontroliraju individualni tijek bolesti. Integrom upalnih bolesti crijeva označuje integrirane krugove unutar kojih se nalaze čvorišta (engl. *hubs*) koji su svojevrsni „skretničari“ koji određuju pravac, smjer i jakost povezanosti između bioloških krugova i utjecani su vrstom i jakošću dolazećega signala.

#### UMJETNA INTELIGENCIJA I MULTIOMIKA U TRANSLACIJSKOM ISTRAŽIVANJU CRIJEVNE UPALE

Spektar upalnih bolesti crijeva čini skupinu imunsko posredovanih bolesti koje se očituju u poremećaju bioloških homeostatičkih mehanizama, uključivši i vrlo stare, nerijetko redundantne obrasce koji služe očuvanju homeostaze crijevne barijere. Ovdje je potrebno ponovno istaknuti da razvoj probavnoga i imunskog sustava, poglavito mehanizama urođene imunosti filogenetski teče gotovo paralelno.

U suvremenoj civilizaciji i društvu, karakteriziranome zapadnjačkim načinom života bilježi se već dulje

vrijeme porast incidencije upalnih bolesti crijeva i trend porasta također je naznačen u populacijama koje pripadaju skupini zemalja u tehnološkomu razvoju. U zemljama zapadnoga civilizacijskoga kruga prevalencija upalnih bolesti crijeva, Crohnove bolesti i ulceroznoga kolitisa je oko 0,2% do 0,3% u općoj populaciji. Te bolesti zbog kroničnoga biološkoga tijeka koji bitno utječe na zdravlje, kvalitetu života i ulogu pojedinca u obiteljskoj i široj zajednici, značajan su javnozdravstveni problem.

S obzirom na relativno stabilan ljudski genom tijekom prethodnih stotinjak godina i uzevši u obzir porast incidencije povezan s čimbenicima okoliša i promjenom načina života translacijski interes usmjeren je k istraživanju mikrobioma i „esposoma“ odnosno čimbenika okoliša, uključivši polutante u zraku i vodi, način prehrane i aditive u hrani te uživanje duhana i alkohola. Klasična epidemiološka istraživanja u kojima su podatci obrađeni standardnim statističkim metodama omogućila su fokalni uvid u pojedine čimbenike rizika i nisu mogla pružiti širu sliku o povezanosti patofizioloških mehanizama. Standardne statističke metode na postojećim uzorcima nisu uspijevale identificirati jedinstveni biobiljeg za nastanak i procjenu težine biološkoga tijeka bolesti niti su potencijalni kompozitni biljezi ispunili očekivanja u ciljevima precizne i personalizirane terapije. U kliničkoj praksi i danas se u odabiru terapije i planiranju nadzora bolesti uvelike oslanjamo na iskustvo kliničkog i laboratorijskog odgovora, neškodljivosti i podnošljivosti određene terapije, u konkretnoga bolesnika.

Načela i ciljevi translacijskih istraživanja u području crijevne upale stvorili su potrebu za mrežnom analizom i integracijom podataka o međusobnoj interakciji gena kao i interakciji genetičkih i negenetičkih čimbenika rizika za nastanak i biološki tijek upalne bolesti crijeva. Pri tomu je potrebno naglasiti da etiopatoge-

netička mreža nastanka bolesti i mreža karakteristika biološkoga tijeka bolesti za pojedinu kohortu bolesnika i za pojedinoga bolesnika vjerojatno imaju različite obrasce interakcije. Prema znanstvenim pretpostavkama, na taj način strukturirana istraživanja imaju potencijal pronalaženja biobiljega koji bi mogli identificirati bolesnika u pretkliničkoj fazi bolesti, odnosno u fazi prije razvoja pune kliničke slike sa svrhom vrlo ranoga početka terapije. Rezultati navedenih istraživanja također bi dali znatan doprinos u stratifikaciji bolesnika prema predikciji odgovora na primijenjeni lijek kao i u stratifikaciji bolesnika prema predikciji težine biološkoga tijeka bolesti sa svrhom boljega planiranja ciljane terapije.

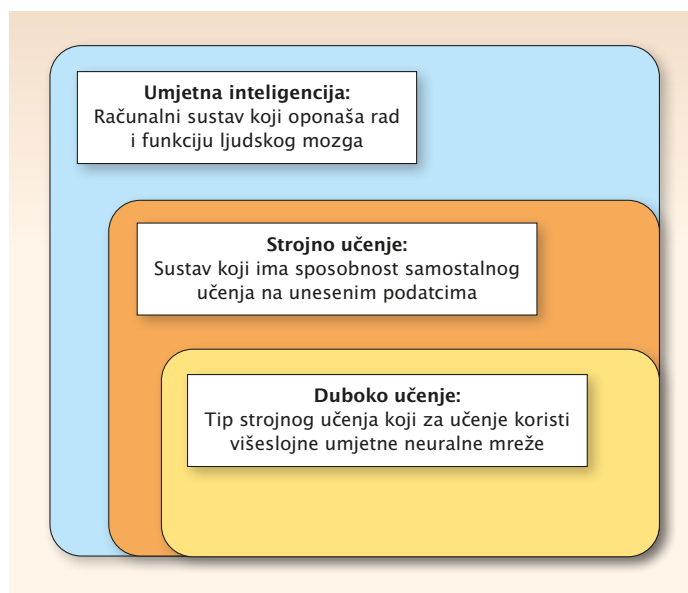
Preduvjet za promjenu paradigme u translacijskom istraživačkome pristupu čini dostupnost baza podataka i složeni načini obrade podataka. Diljem akademskoga svijeta, dakako i u Europi postoje podatci za kohorte bolesnika, odnosno biobanke podataka bolesnika s upalnim bolestima crijeva, primjerice SWIBREG u Švedskoj, IBD BioResource u Ujedinjenome kraljevstvu, EPIMAD u Francuskoj, ENEIDA u Španjolskoj, Competence Network IBD u Njemačkoj, koje čine podatkovne baze za oko 150.000 bolesnika. Razvoj translacijskih istraživanja doveo je do razvoja novih metoda i koncepcija i s njima povezane nove terminologije u znanstvenoj komunikaciji i publikacijama.

Elektroničke povijesti bolesti, digitalno pohranjeni nalazi slikovnih metoda i molekularna analiza uzoraka krvi, tjelesnih tekućina, tkiva i fecesa bolesnika mogu generirati velike količine podataka (engl. *Big data*) čije ljestvice i složenost nalažu primjenu novih analitičkih metoda, poglavito u području umjetne inteligencije (engl. *Artificial intelligence* – AI). Pod pojmom umjetne inteligencije razumijevamo teoriju i razvoj softverskih rješenja koja oponašaju funkciju ljudskoga mozga, uključivši i donošenje odluka. Strojno učenje (engl. *Machine learning* – ML) područje umjetne inteligencije koje raspolaže sustavom koji uči na unesenim podatcima i softver strojnog učenja ima sposobnost donošenja odluka i prepoznavanja obrazaca u podatcima, a da nije nužno bio predprogramiran. Strojno učenje na taj način „učí“ od unesenih podataka, stvara obrasce i predikciju za nove podatke. Strojno učenje primjenjuje umjetne neuralne mreže (engl. *Artificial neural networks* – ANN) i duboko strojno učenje (engl. *Deep learning* – DL) rabi duboke neuralne mreže (engl. *Deep neural networks* – DNN) čija je osobina „glad za podatcima“ i što se više podataka učitava tim je veća snaga predikcije (slika 1).

Multiomika ili metaomika krovni je naziv koji obuhvaća genomiku, transkriptomiku, proteomiku, metabolomiku i u novije vrijeme sve se više spominje i lipidomiku. Općenito, sufiks „omika“ odnosi se na niz bioloških disciplina koje zajedno služe (molekularno) biološkim analizama u istraživanjima bioloških sustava (slika 2).

Multiomika istraživanja primjenom strojnog učenja za obradu velikih količina podataka fokusirana su na identifikaciju i karakterizaciju „omičkih“ potpisa povezanih s upalnom bolešću crijeva. U tome se pristupu

SLIKA 1. Umjetna inteligencija, strojno učenje i duboko strojno učenje



Prilagođeno prema: Sathyanarayanan S, Chitnis S. A survey of Machine learning in healthcare. In: Ahirwal MK, Londhe ND, Kumar A. eds. Artificial Intelligence Applications for Health Care. Boca Raton: Taylor and Francis; 2021;1-22.

izdvajaju istraživanja koja su usredotočena na razdoblje *in utero*, novorođenačku i dječju dob i koje nastoje identificirati rane čimbenike koji djeluju na imunosti sustav i doprinose patogenezi upalne bolesti crijeva kao što su varijante genoma, eksposoma, uključivši i transgeneracijski prijenos epigenetičkih potpisa. Druga skupina istraživanja koja se odnosi na pretkliničku fazu bolesti nastoji identificirati multiomičke potpise koji se odnose na predikciju nastanka i karakterizaciju upalne bolesti crijeva u dječjoj dobi, adolescenciji, odrasloj i starijoj dobi. O multiomici u translacijskom istraživanju crijevne upale bit će riječi i u drugim tekstovima koji zajedno čine ovu specijalnu temu, posvećenu imunobiologiji crijevne sluznice u zdravlju i bolesti.

U razmatranju translacijske gastroenterologije nužno je spomenuti i primjenu umjetne inteligencije i strojnog učenja u slikovnim metodama, poglavito endoskopiji probavnoga sustava. U tim sustavima računalni softver koji ima sposobnost strojnog učenja veže se uz endoskopski sustav s bijelim svjetlom visoke razlučivosti (engl. *High-definition white light endoscopy* – HD WLE), kod nekih sustava u kombinaciji s kromoendoskopijom. Na taj je način endoskopija napravila pomak od vizualizacije k interpretaciji uočenoga. Razlikujemo dvije vrste sustava: CAde (engl. *Computer aided detection* – CAde) čiji razvoj je bio usmjeren na otkrivanje patologije; i CADx (engl. *Computer aided diagnosis* – CADx) koji je usmjeren na klasifikaciju uočene patologije. Jednostavnim primjerom pokazano, CAde ima sposobnost detekcije takozvane „red flag“ promjene, konkretno polipa i CADx može isti polip klasificirati/označiti kao hiperplastični ili adenomatozni. Postoji i primjena strojnog učenja u vođenim intervencijama (engl. *image-guided interventions*) no detaljniji prikaz tehnika i metoda nadilazi temu ovoga članka.

#### STRUČNOST, ODGOVORNOST, SUBORDINACIJA I MOTIVACIJA: PUT KA TRANSGENERACIJSKOJ SINERGIJI U KLINIČKOJ PRAKSI I ISTRAŽIVANJU

Neki kažu da naš Svijet na mladima ostaje i neki dodaju kako Svijet na starijima i iskusnijima opstaje. Pripadnici svih generacija zasigurno bi imali štošta primijetiti u vezi s ovom duhovitom izrjekom no s time vezane rasprave vuku se još iz antičkoga doba i protežu kroz sve civilizacije i društva do naše zajedničke suvremenosti. Viktor Vresnik, kolumnist *Jutarnjega lista* to je interesantno zabilježio u komentaru Boba Dylana na Petera Townsenda, frontmena britanske skupine „Who“, u Dylanovoj knjizi „*Philosophy of Modern Song*“ navodeći kako „... Svaka generacija može odabrati što želi od starije, s istom arogancijom i egom koji je vodio prethodne generacije kad su prebirali kosti prijašnjih.“ (Viktor Vresnik, Magazin Svijet kulture, *Jutarnji list*, studeni 2022.)

Naše su zajedničko znanstveno naslijeđe povijesni slojevi prethodnih istraživanja koje su namrle generacije prethodnika tijekom stoljeća. Suvremena znanost nekim prethodnim naučavanjima daje malo više ili malo ma-

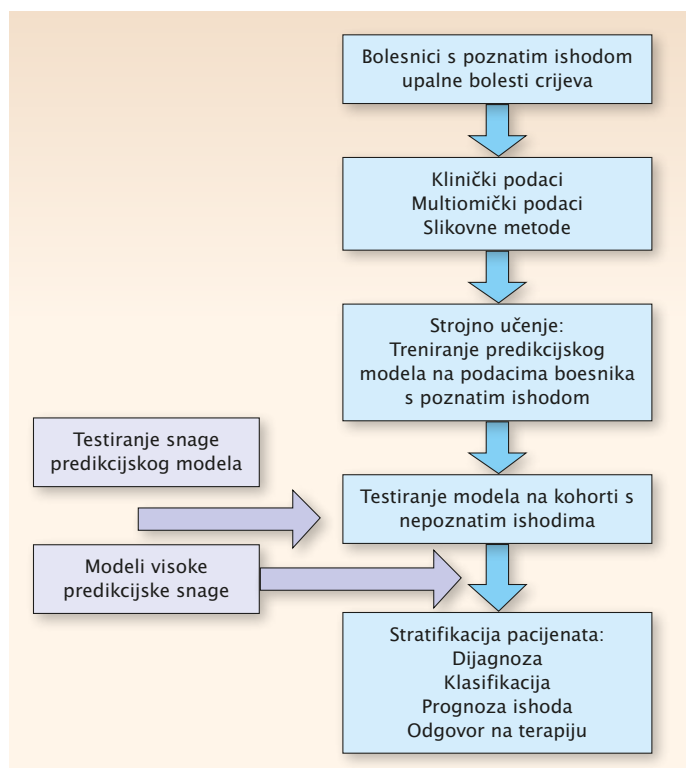
nje za pravo i neke smatra potpuno krivim. U svakomu slučaju, na tim i takvim temeljima mi danas stojimo.

U današnjemu vremenu i stvarnoj svakidašnjici, prakticiranje translacijske gastroenterologije koja se u kliničkoj praksi ostvaruje u dobrobiti za bolesnika, izvedenome iz praktične primjene spoznaja dobivenih primjenom umjetne inteligencije i strojnog učenja na velikim količinama podataka, nužno uključuje i transgeneracijsku sinergiju zdravstvenih profesionalaca. U vlastitom tumačenju autora, transgeneracijska sinergija označuje amalgam najboljega iz svake generacije što istodobno i zajednički rade u određenomu razdoblju, posvećeni izvršavanju aktualne misije i nastojeći dosegnuti razvojnu viziju u struci i znanosti.

Mlade generacije ne bi trebale prezati niti oklijevati pred izlaskom iz svoje zone komfora i preuzimanjem rizika za svoj daljnji stručni napredak. Štoviše, na mladima je da ugrabe priliku i ulože u svoju edukaciju i karijeru u struci i znanosti. Navedeno podrazumijeva ulaganje dodatnoga napora u smislu učenja uz veći volumen rada, pod nadzorom mentora o kojemu puno toga ovisi. Mladi se također trebaju uključiti u rad stručnih društava i uložiti u međuljudske odnose, uz visok stupanj odanosti struci, znanosti i svojim učiteljima.

Već stasala srednja generacija glavni je zamašnjak koji nudi stabilnost stručne strukture i organizacije. Pripadnici srednje generacije trebali bi imati razvijen multilateralni tip mišljenja i povezivanja uz jasan profil „svojega dijela struke i znanosti“ u koji su investirali

**SLIKA 2.** Strojno učenje i multiomički podaci u istraživanju upalne bolesti crijeva



Prilagođeno prema: Stankovic B, Kotur N, Nikcevic G, et al. Machine Learning Modeling from Omics Data as Prospective Tool for Improvement of Inflammatory Bowel Disease Diagnosis and Clinical Classifications. *Genes*. 2021 Sep;12(9):1438.

tijekom prethodnoga razdoblja i koji je odraz njihove karijere. U toj generaciji profiliraju se upravljači (engl. *Manager*) i vodeći profesionalci (engl. *Leader*) u organizaciji, struci i znanosti. Pri tome je nužno razlikovati profil upravljača od profila vodećega profesionalca. Kolokvijalno rečeno, upravljači bi trebali „raditi stvari na pravi način“ a vodeći profesionalci trebali bi „raditi prave stvari“. Upravljači i vodeći profesionalci ne moraju nužno na isti način gledati na smjer, ciljeve i put istraživanja i razvoja no moraju pronaći ravnotežu ponašanja uz međusobno uvažavanje i izbjegavanje sukoba, pronalazeći usuglašeno rješenje na korist bolesnika, struke i znanosti.

Starija generacija prošla je spomenute korake, zauzela i opravdala svoje mjesto u sadašnjosti kliničke gastroenterologije, uz različit pojedinačni odjek u struci, istraživačkoj i sveučilišnoj zajednici. Razmjer navedenog odjeka rezultat je pojedinačnih napora u ostvarenju domaće i međunarodne suradnje kao i u spremnosti na dijeljenje informacije i znanja u različitim oblicima edukacije na temeljima partnerskog odnosa. Dakako, pripadnici starije generacije možda više ne posjeduju fizičku sposobnost i agilnost mladih i srednjih generacija u svakodnevnoj kliničkoj rutini no stariju generaciju karakterizira iskustvo i sposobnost prepoznavanja grješaka i stranputica od kojih su neke možda već počinje tijekom prethodnih razdoblja kojima su pripadnici starije generacije bili svjedoci. Ta generacija treba biti glavni poticatelj, učitelj i savjetnik mladih, pružajući im priliku za napredak u karijeri i usmjereno jačajući

njihove individualne sposobnosti i upućujući na područja kamo treba usmjeriti pojačane aktivnosti za poboljšanje. Osim svladavanja stručnih znanja i vještina navedeno uključuje i poticanje na kontinuirano stručno i znanstveno objavljivanje, prezentacije na stručnim i znanstvenim skupovima, sudjelovanje u istraživačkim projektima i jačanje multidisciplinarnе komunikacije.

#### ZAKLJUČAK

Kako bi hrvatska translacijska gastroenterologija imala sigurni put istraživanja i razvoja nužna je interakcija mlade, srednje i starije generacije gastroenterologa, temeljena na posvećenosti struci, edukaciji i istraživanju, uz kontinuiranu težnju k ravnoteži i međusobnome uvažavanju. Pri tomu organizacija transgeneracijske suradnje treba biti vođena načelima stručnosti, odgovornosti, subordinacije i motivacije. Treba istaknuti još jednu važan element interakcije a to je fleksibilnost, odnosno sposobnost prilagođivanja i prihvaćanja promjena, uključivši i tranziciju od klasičnoga pristupa podacima prema velikim količinama podataka i primjeni umjetne inteligencije u translacijskome istraživanju i kliničkoj praksi. Pri tome ne smijemo zaboraviti da, uvažavajući nekadašnja ograničenja, današnja suvremena znanstvena metodologija i informatička tehnologija omogućuje da ideje i poruke nekih prijašnjih istraživanja koja su potaknule prethodne ili aktualna starija generacija postanu putokaz i nadahnuće za translacijsku budućnost. Prigrlimo budućnost koja je već tu!

## Artificial intelligence and transgenerational synergy in translational gastroenterology

Marko Banić<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastroenterology, Hepatology and Clinical Nutrition, University Hospital Dubrava, Zagreb

<sup>2</sup>University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

<sup>3</sup>University of Rijeka School of Medicine, Rijeka, Croatia

**SUMMARY** The existence of „missing heritage“ or „genetic vacuum“ and the notion that set of identified genes that are linked to etiopathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis could explain only 25% to 30% of disease incidence have initiated the epigenetic studies, including the research of inner (microbioma) and outer (exposoma) environment in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease. The development of genomic, epigenomics, metabolomics and proteomics has generated a huge amount of data that needed an evaluation of its biologic network, in order to elucidate the interaction between the components of heritage, immunologic mechanisms, microbioma and environment in development and progression of the disease and tissue remodelling as well. Multiomics based translational research, including application of machine learning in the analysis of big data are focused on identification and characterization of „omics signatures“, linked to etiopathogenesis of inflammatory bowel disease, throughout the lifecycle of the human being. In translational research of intestinal inflammation, the transgenerational synergy of health professionals is mandatory. A very important element of this synergy is flexibility that denotes the capability of adapting and accepting the changes. These changes include the transition from classical data approach to big data and to application of artificial intelligence in translational research and clinical practice.

**KEY WORDS** artificial intelligence; big data; inflammatory bowel disease; machine learning; multiomics

**LITERATURA**

Agrawal M, Allin KH, Petralia F, Colombel JF, Jess T. Multiomics to elucidate inflammatory bowel disease risk factors and pathways. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jun;19(6):399–409.

Banić M. Patogeneza upalnih bolesti crijeva. In: Vucelić B. ed. *Upalne bolesti crijeva*. 1<sup>st</sup> ed. Zagreb: Medicinska Naklada;2021;117–144.

Fiocchi C. Integrating omics: the future of IBD? *Dig Dis*. 2014;32 Suppl 1:96–102.

Nowak JK, Szymańska CJ, Glapa-Nowak A, et al. Unexpected Actors in Inflammatory Bowel Disease Revealed by Machine Learning from Whole-Blood Transcriptomic Data. *Genes (Basel)*. 2022 Sep;13(9):1570.

Ostrowski J, Paziewska A, Lazowska I, et al. Genetic architecture differences between pediatric and adult-onset inflammatory bowel diseases in the Polish population. *Sci Rep*. 2016 Dec;6:39831.

Sathyanarayanan S, Chitnis S. A survey of Machine learning in healthcare. In: Ahirwal MK, Londhe ND, Kumar A. eds. *Artificial Intelligence Applications for Health Care*. Boca Raton: Taylor and Francis; 2021;1–22.

van der Sommen F, de Groof J, Struyvenberg M, et al. Machine learning in GI endoscopy: practical guidance in how to interpret a novel field. *Gut*. 2020 Nov;69(11):2035–45.

Stafford IS, Gosink MM, Mossotto E, et al. A Systematic Review of Artificial Intelligence and Machine Learning Applications to Inflammatory Bowel Disease, with Practical Guidelines for Interpretation. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Oct;28(10):1573–83.

Tourkochristou E, Triantos C, Mouzaki A. The Influence of Nutritional Factors on Immunological Outcomes. *Front Immunol*. 2021 May 31;12:665968.

Tullie L, Jones BC, De Coppi P. Building gut from scratch – progress and update of intestinal tissue engineering. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;19(7):417–31.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE**

Prof. dr. sc. Marko Banić, dr. med.

Odjel za upalne bolesti crijeva i kliničku prehranu, Zavod za gastroenterologiju, hepatologiju i kliničku prehranu, Klinička bolnica Dubrava

Av. Gajka Šuška 6, 10000 Zagreb

E-mail: mbanic@kbd.hr

Telefon: +385 1 2902 554