

فارسی: پیش‌بینی تأثیرات متقابل جفت داروها با رویکرد سیستم‌های تصمیم‌یار

انگلیسی: drug-drug interaction prediction by recommender system approach

واژگان کلیدی:

فارسی: تأثیر متقابل دارو و دارو، شباهت دارویی، ادغام شباهت‌های دارویی، انتخاب ویژگی، اعتبارسنجی متقابل،

سیستم تصمیم‌یار

انگلیسی:

**Drug-Drug Interaction, Drug similarity, Drug Similarity Integration, Feature Selection, Cross Validation, Recommender System**

چکیده:

تأثیر متقابل دارو - دارو یکی از مهم‌ترین موضوعات در زمینه توسعه دارو و سلامت است. تأثیر متقابل دارو - دارو به عنوان عوارض جانبی ناخواسته ناشی از مصرف هم‌زمان دو یا چند دارو شناخته می‌باشد که می‌تواند تأثیر مصرف دارو را کاهش دهد و یا مسمومیت غیرمنتظره ایجاد کند. در مواردی که پزشک چندین دارو را به طور هم‌زمان برای بیمار تجویز کند، ممکن است تأثیر متقابل دارو - دارو عوارض جانبی جبران ناپذیری ایجاد کند. تأثیر داروها بر روی یک‌دیگر ممکن است منجر به بیماری‌های دیگر یا حتی مرگ منجر شود. این عوارض جانبی به ویژه در افراد بزرگسال و بیماران سرطانی که روزانه مقدار زیادی دارو مصرف می‌کنند، بسیار قابل توجه است. تعداد بسیار زیادی از تحقیقات حال حاضر در مطالعات بالینی بر تأثیر متقابل دارو - دارو متمرکز هستند زیرا واکنش‌های دارویی نامطلوبی<sup>۱</sup> بین جفت داروها اتفاق می‌افتند. رویکردهای تجربی و سنتی از روش‌های آزمایشگاهی و بالینی برای آزمودن و پیدا کردن تأثیر متقابل دارو-دارو استفاده می‌کنند که این روند با چالش‌هایی روبروست: هزینه‌ی مالی و زمانی زیادی را می‌طلبد، رفاه حال حیوانات نادیده گرفته می‌شود [۳] و تعداد متقاضیان شرکت در طرح‌های آزمایشی کم هستند. پیش‌بینی تأثیر متقابل دارو - دارو با استفاده از سیستم‌های تصمیم‌یار خودکار می‌تواند از صرف این هزینه‌های گزاف که مطلوب صنعت و اقتصاد نیستند، بکاهد.

پیش‌بینی تأثیرات متقابل دارو-دارو، داروی بالقوه، تداخلات دارویی غیرمنتظره و هزینه‌های تولید دارو را کاهش می‌دهد و می‌تواند برای بهینه‌سازی فرآیند طراحی و تولید مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین مطالعه‌ی تأثیر متقابل دارو - دارو و واکنش‌های دارویی نامطلوب در دو زمینه توسعه دارو و کاربرد بالینی (به ویژه برای تجویز هم‌زمان داروها) تأثیر گذارند. تشخیص تأثیر متقابل دارو - دارو براساس آزمایش، یک فرآیند بسیار وقت‌گیر و پرهزینه برای پزشکان است، لذا برای کمک به کاهش هزینه‌ها و تجزیه و تحلیل تعداد بیشتری از تأثیرات متقابل دارو-دارو به روش جامع و خودکار برای پیش‌بینی نیاز است. رویکردهای محاسباتی جایگزین امیدوارکننده‌ای برای کشف و تشخیص تأثیر متقابل دارو-دارو در مقیاس وسیع هستند که به‌تازگی از طرف دانشگاه‌ها و صنعت مورد توجه قرار گرفته‌اند [۴].

بسیاری از رویکردهای موجود، از خواص موجود در داروها بهره می‌گیرند و از اندازه‌گیری تشابه برای پیش‌بینی تأثیر متقابل دارو - دارو استفاده می‌کنند. نمرات شباهت مستقل برای یک جفت دارو، به عنوان ورودی برای

<sup>۱</sup> Adverse Drug Reaction (ADR)

دسته‌بندی‌کننده‌ی یادگیری ماشین (مانند مدل لاجستیک رگرسیون<sup>۱</sup>) مورد استفاده قرار می‌گیرد و خروجی یک پیش‌بینی باینری است.

## روش پیشنهادی:

در این تحقیق از پایگاه داده‌ای استفاده کنیم. که علاوه بر تاثیر متقابل دارو- دارو، نوع تاثیر (کاهنده یا افزایشنده) را نیز مشخص کرده‌است. از آن‌جا که این داده فقط دارای ۲ نوع ماتریس شباهت ساختار شیمیایی و عوارض جانبی ناخواسته است و ممکن است این تعداد ماتریس شباهت، برای تشکیل مدل یادگیری ماشین با دقت بالاتر مناسب نباشند. لذا در ابتدا ماتریس ویژگی‌ها یا ماتریس شباهت بین دارویی را در پایگاه داده‌های دیگر یافته و جمع‌آوری می‌کنیم. در مرحله‌ی بعد ماتریس ویژگی‌ها با روش‌های کاهش بعد مانند PCA و Manifold\_transform کوچک‌تر کرده و ماتریس شباهت بین دارویی تشکیل می‌دهیم. سپس زیرمجموعه‌ای بهینه از ماتریس‌های شباهت را انتخاب کرده و با روشی مانند SNF با هم ادغام می‌کنیم. در نهایت ماتریس تاثیر متقابل دارو – دارو را به عنوان برچسب در نظر گرفته و ماتریس ادغام شده به عنوان ویژگی‌های این برچسب‌ها به کار می‌رود تا داده‌های ورودی برای روش تصمیم‌یار آماده گردد. روش تصمیم‌یار مبتنی بر یکی از دو روش تجزیه‌ی ماتریس<sup>۲</sup> یا شبکه‌ی عصبی عمیق است. در مرحله‌ی آخر نتایج به دست آمده را با روش‌های برتر در زمینه‌ی پیش‌بینی تاثیر متقابل دارو – دارو، مقایسه کرده و گزارش می‌کنیم.

## فهرست منابع :

- [۱] Law V, Knox C, Djoumbou Y, Jewison T, Guo AC, Liu Y, Maciejewski A, Arndt D, Wilson M, Neveu V et al (۲۰۱۴) DrugBank ۴.۰: shedding new light on drug metabolism. *Nucleic Acids Res* ۴۲(Database issue):D۱۰۹۱–D۱۰۹۷
- [۲] Michelle Whirl-Carrillo, Ellen M McDonagh, JM Hebert, Li Gong, K Sangkuhl, CF Thorn, Russ B Altman, and Teri E Klein. ۲۰۱۲. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* ۹۲, ۴ (۲۰۱۲), ۴۱۴–۴۱۷
- [۳] Zhang P, Wang F, Hu J, Sorrentino R. Label propagation prediction of drugdrug interactions based on clinical side effects. *Sci Rep*. ۲۰۱۵;۵:۱۲۳۳۹.
- [۴] MengWang. ۲۰۱۷. Predicting Rich Drug-Drug Interactions via Biomedical Knowledge Graphs and Text Jointly Embedding. *arXiv preprint arXiv:۱۷۱۲.۰۸۸۷۵* (۲۰۱۷).
- [۵] Wiśniowska B, Polak S (۲۰۱۶) The role of interaction model in simulation of drug interactions and QT prolongation. *Curr Pharmacol Rep* ۲(۶):۳۳۹–۳۴۴
- [۶] Vilar S, Uriarte E, Santana L, Lorberbaum T, Hripcsak G, Friedman C, Tatonetti NP (۲۰۱۴) Similarity-based modeling in large-scale prediction of drug–drug interactions. *Nat Protoc* ۹(۹):۲۱۴۷–۲۱۶۳
- [۷] Zhang P, Wang F, Hu J, Sorrentino R (۲۰۱۵) Label propagation prediction of drug–drug interactions based on clinical side effects. *Sci Rep* ۵:۱۲۳۳۹.
- [۸] Cheng F, Zhao Z (۲۰۱۴) Machine learning-based prediction of drug–drug interactions by integrating drug phenotypic, therapeutic, chemical, and genomic properties. *J Am Med Inform Assoc JAMIA* ۲۱(e۲):e۲۷۸–e۲۸۶.
- [۹] Ryu JY, Kim HU, Lee SY (۲۰۱۸) Deep learning improves prediction of drug–drug and drug–food interactions. *Proc Natl Acad Sci USA* ۱۱۵:E۴۳۰۴–E۴۳۱۱
- [۱۰] Yu H, Mao K-T, Shi J-Y, Huang H, Chen Z, Dong K, Yiu S-M (۲۰۱۸) Predicting and understanding comprehensive drug–drug interactions via seminonnegative matrix factorization. *BMC Syst Biol* ۱۲(s۱):۱۴

<sup>۱</sup> Logistic Regression

<sup>۲</sup> Matrix Factorization

- [10] Shi, J., Mao, K., Yu, H. et al. Detecting drug communities and predicting comprehensive drug–drug interactions via balance regularized semi-nonnegative matrix factorization. *J Cheminform* 11, 28 (2019).
- [11] Zhang, W. et al. Predicting potential drug-drug interactions by integrating chemical, biological, phenotypic and network data. *BMC bioinformatics* 18, 18 (2017).
- [12] Wan, F., Hong, L., Xiao, A., Jiang, T. & Zeng, J. Neodti: Neural integration of neighbor information from a heterogeneous network for discovering new drug-target interactions. *bioRxiv* 261396 (2018).
- [13] Tatonetti NP, Ye PP, Daneshjou R, Altman RB. Data-driven prediction of drug effects and interactions. *Sci Transl Med*. 2012;4(125):125ra131.
- [14] Koch-Weser J. Serum drug concentrations in clinical perspective. *Ther Drug Monit*. 1981;3(1):3–16.
- [15] Zhang, W., Chen, Y., Li, D., and Yue, X. (2018a). Manifold regularized matrix factorization for drug-drug interaction prediction. *J. Biomed. Inform.* 88, 90–97.
- [16] Wang, B. et al. Similarity network fusion for aggregating data types on a genomic scale. *Nat. methods* 11, 333 (2014).
- [17] Olayan, R. S., Ashoor, H. & Bajic, V. B. Ddr: efficient computational method to predict drug–target interactions using graph mining and machine learning approaches. *Bioinforma.* 34, 1164–1173 (2017).