

Network-Based Drug Repurposing for Alzheimer's Disease

1. Introducere

Drug repurposing reprezintă o strategie modernă de descoperire a medicamentelor, bazată pe reutilizarea unor compuși existenți pentru noi indicații terapeutice. Această abordare este deosebit de relevantă pentru boli complexe precum boala Alzheimer, unde mecanismele moleculare implică rețele dense de gene și proteine, iar dezvoltarea de medicamente noi este costisitoare și lentă.

În acest laborator, am aplicat metode de **network medicine** pentru a prioritiza medicamente candidate pentru boala Alzheimer, folosind:

- rețele bipartite **drug–gene**,
- rețele de **similaritate între medicamente**,
- măsuri de **proximitate în rețea** față de genele bolii.

Analiza este una demonstrativă, folosind un dataset educațional, dar metodologia reflectă abordări utilizate în cercetare și industrie (Open Targets, BenevolentAI, network proximity).

2. Date și Metodologie

2.1 Dataset

Analiza s-a bazat pe un subset de interacțiuni **drug–gene** asociate cu boala Alzheimer.

Statistică ale datasetului:

- **Medicamente:** 74
- **Gene totale:** 68
- **Gene asociate bolii:** 30
- **Gene ale bolii prezente în rețea:** 8
- **Muchii drug–gene:** 789

Rețeaua construită este una **bipartită**, cu:

- noduri de tip *drug*,
- noduri de tip *gene*,
- muchii reprezentând interacțiuni cunoscute sau raportate în literatură.

2.2 Rețeaua Drug–Gene

Am construit o rețea bipartită în care:

- medicamentele sunt reprezentate cu noduri albastre,
- genele cu noduri roșii,
- dimensiunea nodurilor de tip drug este proporțională cu numărul de gene țintă.

Această rețea oferă o imagine globală a **polypharmacology**, evidențiind faptul că majoritatea medicamentelor interacționează cu mai multe gene relevante pentru Alzheimer.

3. Drug Similarity Network

Pentru a analiza similaritatea funcțională dintre medicamente, am proiectat rețeaua bipartită pe layer-ul de medicamente, folosind **Jaccard similarity** între seturile de gene ţintă.

- Similaritatea Jaccard cuantifică gradul de suprapunere între genele ţintă ale două medicamente.
- Au fost păstrate doar **cele mai puternice 40 de muchii**, pentru lizibilitate.

Rețeaua rezultată evidențiază:

- grupuri de medicamente cu mecanisme similare,
- clustere farmacologice (ex. inhibitori de tau, antidepresive, antiinflamatoare),
- potențiale oportunități de repurposing pentru medicamente care nu sunt clasice în Alzheimer.

4. Network Proximity față de Boala Alzheimer

4.1 Metodă

Pentru fiecare medicament, am calculat **distanța medie** față de genele asociate bolii Alzheimer în rețeaua drug–gene.

- Distanța mai mică indică o **proximitate topologică mai mare**,
- ceea ce sugerează un potențial mecanism de acțiune mai direct asupra patologiei bolii.

4.2 Rezultate

Statistică generale:

- **Distanță medie:** 2.54
- **Minim:** 2.00
- **Maxim:** 3.00

Top 10 medicamente prioritizate:

1. **Aniracetam** (2.00)
2. **Melatonin** (2.00)
3. **Anavex2-73** (2.25)
4. **Aducanumab** (2.25)
5. **Banopocianide** (2.25)
6. **BMS-932481** (2.25)
7. **Etanercept** (2.25)
8. **Alpha-lipoic acid** (2.25)
9. **Fluoxetine** (2.25)
10. **PHF-Tau related compounds** (2.25)

Toate aceste medicamente au:

- proximitate mică în rețea,
- un număr ridicat de gene ale bolii în vecinătate.

5. Interpretare Biologică

Rezultatele obținute sunt biologic plauzibile:

- **Aniracetam** și **Melatonin** sunt cunoscute pentru efectele neuroprotectoare și cognitive.
- **Anavex2-73** și **Aducanumab** sunt deja investigate în contextul Alzheimer, validând metoda.
- Antidepresive precum **Fluoxetine** sau **Venlafaxine** apar datorită implicării axelor inflamatorii și neurotrofice.
- Compuși metabolici și antiinflamatori (**Alpha-lipoic acid**, **Naproxen**) sugerează rolul stresului oxidativ și inflamației.

Network proximity nu afirma eficacitatea clinică, dar oferă un **criteriu de prioritizare rațional**, util pentru:

- selecția de candidați pentru experimente in vitro / in vivo,
- ghidarea studiilor de repurposing.

6. Limitări

Această analiză are mai multe limitări:

1. **Dataset incomplet și educațional**
Rețeaua nu include toate interacțiunile reale drug–gene.
2. **Bias de adnotare**
Genele intens studiate apar mai des în baze de date.
3. **Topologie simplificată**
Nu sunt incluse ponderi biologice, expresie genică sau specificitate tisulară.
4. **Interpretare indirectă**
Proximitatea în rețea nu garantează efect terapeutic.

7. Concluzii

Analiza demonstrează că:

- metodele de rețea pot identifica **medicamente candidate pentru repurposing**,
- network proximity este un instrument eficient de prioritizare,
- rezultatele sunt coerente cu cunoștințe biologice existente.

Această abordare reprezintă un prim pas spre integrarea datelor multi-omics și a metodelor avansate (Random Walk, embeddings) în descoperirea modernă de medicamente.