

Raport științific și tehnic

Pentru proiectul PN-III-P2-2.1-PED-2019-2842

nr. 554PED/02.11.2020

Complexity science for precision pharmacy: predicting relevant drug interactions using complex network analysis

HYPERION

Rezumatul proiectului

Noua știință a rețelilor a dezvoltat metode extrem de eficiente pentru analiza sistemelor complexe. Aplicațiile științei rețelilor includ – printre altele – rețelele sociale, rețelele medicale și rețelele complexe ale interacțiunilor medicamentoase (interactome). Un interactom medicament-medicament (DDI) este o rețea complexă, în care nodurile reprezintă medicamente, iar legăturile dintre noduri reprezintă relațiile de interacțiune între medicamente. Există multe metode statistice și algoritmi care se utilizează pentru analiza DDI; acestea au ca rezultat predicția unor interacțiuni necunoscute anterior, precum și evidențierea unor noi mecanisme farmacologice. Pentru un pacient cu o anumită schemă terapeutică, cele mai multe informații privind interacțiunile medicamentoase sunt irelevante sau redundante. În acest sens, obiectivul nostru major este de a construi un model computațional bazat pe rețele complexe care selectează numai interacțiunile relevante. Pentru a implementa proiectul Hyperion, am propus o metodologie de cercetare redată în Figura 1.

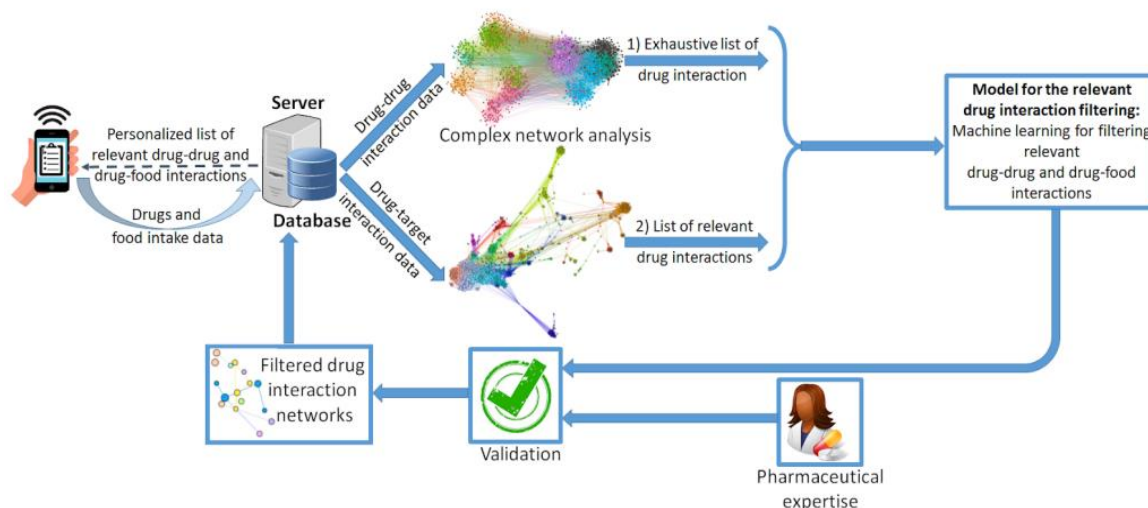


Figura 1. Planul proiectului Hyperion. Colectăm și procesăm date despre interacțiuni medicamentoase, apoi modelăm și reprezentăm relațiile de interacțiune medicament-medicament sub formă de rețea complexă a interacțiunilor medicamentoase și sub formă de rețea complexă a medicamentelor pe bază de similaritate. Apoi folosim analiza rețelilor complexe și algoritmi de învățare automată pentru a filtra numai interacțiunile relevante clinic (cele mai puternice). Abordarea cu învățare automată presupune învățare semisupervizată, apelând la analiza expertă a farmaciștilor pentru a antrena și valida modelul de filtrare. De asemenea, vom construi o aplicație Android pentru telefon (mai exact smartphone), care va comunica cu modelul de filtrare dezvoltat la nivel de server, pentru a genera alerte personalizate de interacțiuni medicamentose.

Noutatea în abordarea noastră constă în aplicarea algoritmilor de învățare automată ce folosesc date structurate sub forma rețelilor complexe, precum Convolutional Graph Networks. Astfel, modelul nostru de predicție personalizată a interacțiunilor medicamentoase va reduce semnificativ numărul alertelor inutile. În acest sens, am alcătuit o echipă pluridisciplinară ce conține farmaciști și ingineri de calculatoare. Farmaciștii asigură expertiza farmacologică necesară ca adevăr de bază pentru algoritmii de învățare automată și validarea modelului propus. Inginerii de calculatoare construiesc modelele de rețele complexe și implementează algoritmii de învățare automată. Produsul final va fi un prototip de sistem de alertă personalizată pe telefon (demonstrat experimental) pentru interacțiuni medicamentoase relevante clinic.

Obiectivele specifice ale proiectului HYPERION sunt:

- O1 – Construirea, la nivel de server, a rețelelor de interacțiuni medicamentoase (DDI) cu informații din bazele de date publice de medicamente
- O2 – Construirea, la nivel de server, a modelului de selecție a DDI relevante (filtrare), utilizând învățarea automată, care prezice tăria interacțiunii
- O3 – Dezvoltarea, la nivel de utilizator individual, a aplicației pentru smartphone care va emite alerte personalizate de interacțiuni medicamentoase (interacțiuni medicament-medicament și medicamente-alimente); aceste alerte vor fi filtrate în funcție de tăria și relevanța lor

Rezultatele estimate pentru fiecare obiectiv din proiectul HYPERION sunt:

- Pentru obiectivul O1 – rețelele de interacțiuni medicamentoase și de similaritate, în Gephi și Python/NetworkX
- Pentru obiectivul O2 – modelul de învățare automată, validat, pentru predicția relevanței (tăriei) interacțiunilor medicamentoase, la nivel de server
- Pentru obiectivul O3 – un prototip de software pentru telefonul mobil, validat și funcțional, pentru emiterea de alerte personalizate de interacțiuni medicamentoase

Etapa 1

Etapa 1 a proiectului se numește *Rețele complexe ale interacțiunilor medicamentoase - construire, analiză, modele de predicție*.

Implementarea etapei 1 în 2020 s-a realizat **de la 02.11.2020 până la 31.12.2020**.

Conform proiectului, obiectivul O1 și activitățile prevăzute pentru obiectivul O1 (cu indicarea implicării fiecărui partener, UPT – Universitatea Politehnica Timișoara, UMFT – Universitatea de Medicină și Farmacie Timișoara) sunt:

- A1.1 Construirea și analiza rețelelor complexe de interacțiune medicamentoasă (UPT)
- A1.2 Construirea și analiza rețelelor complexe de similaritate (UPT)
- A1.3 Analiza și procesarea rețelelor complexe la nivelul serverelor UMFT și UPT (UPT)
- A1.4 Validarea farmacologică a rețelelor complexe (UMFT)
- A1.5 Ajustările rețelelor în funcție de rezultatele obținute la A1.4 (UPT)

Activitățile desfășurate în intervalul alocat Etapei 1 au fost:

A1.1 Construirea și analiza rețelelor complexe de interacțiuni medicamentoase (UPT)

A1.2 Construirea și analiza rețelelor complexe de similaritate (UPT)

A1.4 Validarea farmacologică a rețelelor complexe (UMFT)

Descrierea științifică și tehnică

A1.1 Construirea și analiza rețelelor complexe de interacțiuni medicamentoase

Echipa partener UPT a descărcat din baza de date DrugBank [1] fișierele xml ale interacțiunilor medicamentoase, de la prima versiune DrugBank 3.0 (lansată în 2011) până la cea mai recentă versiune, DrugBank 5.1.7 (lansată în 2 iulie 2020), în total fiind 25 de versiuni, respectiv fișiere; apoi a construit rețelele complexe ale interacțiunilor medicamentoase (drug-drug interaction, DDI) pentru fiecare din cele 25 de versiuni DrugBank, cu scopul de a analiza evoluția rețelelor DDI. Opțiunea de a folosi baza de date Drugbank este justificată calitatea acesteia de bază de date publică, versionată, cu posibilitatea descărcării versiunilor care conțin informații variate despre medicamente: cod ATC, date farmacologice, interacțiuni (medicament-medicament, medicament-aliment, medicament-target biologic, medicament-genă), informații despre proprietățile fizico-chimice, teste clinice, farmaco-economice, referințe bibliografice.

Rețelele complexe de interacțiuni medicamentoase se construiesc strict din datele de interacțiune din DrugBank. În acest tip de rețea, nodurile reprezintă medicamente, iar legătura dintre două noduri reprezintă relația de interacțiune medicamentoasă raportată în DrugBank; de menționat că nu sunt considerate niciun alt fel de informații în construirea rețelelor DDI [2]. Reprezentarea schematică a modului de construire a rețelelor DDI este redată în Figura 2.

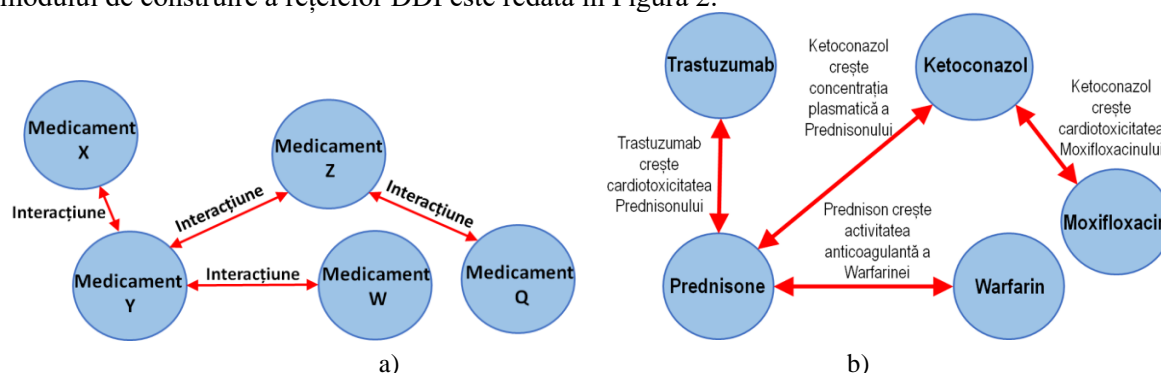


Figura 2. a) Reprezentarea schematică a construirii rețelei complexe a interacțiunilor medicamentoase: medicamentele reprezintă nodurile rețelei, iar relația de interacțiune medicamentoasă este reprezentată printr-o legătură între două noduri. Un nod-medicament poate realiza una sau mai multe interacțiuni medicamentoase, implicit legături, în cadrul rețelei complexe; b) Abordarea comportamentală a interacțiunilor medicamentoase – un mic exemplu al explicației farmacologice a interacțiunii medicamentoase între medicamente, conform DrugBank.

Deoarece perioada de desfășurare a **etapei 1** a fost **de doar două luni**, activitățile A1.1, A1.2 și A1.4 au continuat în 2021. Activitatea A1.3 din cadrul acestui obiectiv nu a fost prevăzută a se desfășura decât din cea de-a 4-a lună a proiectului (adică din 2021), ulterior construirii rețelelor complexe și obținerii unor rezultate preliminare de validare farmacologică a acestora.

Livrabilul D1 intermediar al activității A1.1 este setul de rețele complexe ale interacțiunilor medicament-medicament construite în Gephi, folosind datele din versiunile DrugBank (drug-drug interaction network, DDI, interactome), unde nodurile sunt medicamente, legăturile dintre noduri sunt relațiile de interacțiune și clusterelor/comunitățile de noduri-medicamente sunt generate de algoritmi de tip force-directed și de modularitate.

A1.2 Construirea și analiza rețelelor complexe de similaritate (UPT)

Rezultatele înregistrate pentru rețeaua de similaritate a medicamentelor în funcție de acțiunea asupra unui target biologic [3] ne-au stimulat să extindem cercetarea în ceea ce privește similaritatea de acțiune a medicamentelor asupra targeturilor biologice și genelor, cu scopul de a urmări evoluția în timp (i.e., de-a lungul versiunilor DrugBank) a acestui tip de interacțiuni și relevanța lor în predicția de noi interacțiuni. Astfel, folosind informațiile din cele 25 de versiuni disponibile de DrugBank, echipa UPT a construit pentru fiecare versiune DrugBank rețelele complexe de similaritate a medicamentelor în funcție de acțiunea asupra unui target biologic, așa cum sunt listate în DrugBank interacțiunile drug-target. Principiul care stă la baza construcției acestui tip de rețele complexe este redat schematic în Figura 3. În Figura 3a, medicamentele sunt reprezentate prin noduri pătrate, iar targeturile prin noduri rotunde. Între un nod-medicament și un nod-target se trasează o legătură dacă Drugbank raportează o interacțiune între acestea; exemplul nostru prezintă cu linii roșii punctate interacțiunea drug-target de tip agonist și cu linii albastre interacțiunea drug-target de tip antagonist. Figura 3b reprezintă schematic rețeaua de similaritate a medicamentelor în funcție de acțiunea asupra unui target, obținută prin proiecția grafului bipartit din Figura 3a într-un graf monopartit: nodurile sunt de un singur tip, mai exact nodurile reprezintă medicamente, iar legătura între două noduri-medicament se trasează dacă acestea acționează în mod identic (fie agonist, fie antagonist, conform exemplului nostru) asupra aceluiași target. Rețeaua de similaritate DDSN din Figura 3b este weighted (legăturile sunt ponderate), adică ia în considerare numărul de targeturi asupra cărora două medicamente acționează în mod identic; în exemplul nostru, medicamentele 1 și 2 acționează în mod identic asupra a trei targeturi (acționează antagonist asupra targeturilor 1 și 3 și ambele acționează agonist asupra targetului 2) [3].

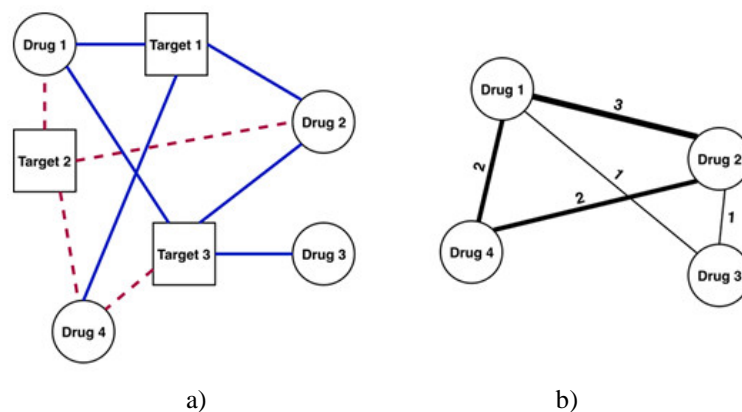


Figura 3. Reprezentarea schematică a folosirii datelor despre interacțiunea medicament-target în construirea rețelei complexe ponderate de similaritate medicament-medicament. a) Considerăm interacțiunile medicament-target pentru patru medicamente (redate prin noduri rotunde, notate de la 1 la 4) și trei targeturi (redate prin noduri pătrate, notate de la 1 la 3). Legăturile roșii punctate reprezintă interacțiuni medicament-target de tip agonist, iar legăturile albastre reprezintă interacțiuni medicament-target antagonist. b) Rețeaua de similaritate corespunzătoare interacțiunilor din a); de exemplu, o legătură cu ponderea 3 conectează nodurile 1 și 2, deoarece medicamentul 1 și medicamentul 2 interacționează în același mod pentru cele trei targeturi (adică agonist pe targetul 2 și antagonist pe targeturile 1 și 3); o legătură cu pondere 2 conectează medicamentele 2 și 4 deoarece ambele interacționează agonist pe targetul 2 și antagonist pe targetul 1, dar nu interacționează în același mod cu targetul 3 [3].

În Figura 4 este reprezentată, ca exemplu, rețeaua DDSN construită conform procedurii descrise mai sus din datele de interacțiune drug-target din DrugBank 5.1.7. De asemenea, sunt identificate și marcate 14 comunități topologice și de modularitate. Medicamentele dintr-o comunitate au în comun cel puțin o proprietate farmacologică. Acest comportament poate fi valorificat în identificarea de medicamente cu proprietăți farmacologice noi, diferite de cele pentru care medicamentul este folosit în practica terapeutică (drug repositioning). Rețeaua complexă fost construită cu pachetul software Mathematica; de asemenea, comunitățile de modularitate au fost identificate automat folosind metoda Louvain implementată în Mathematica.

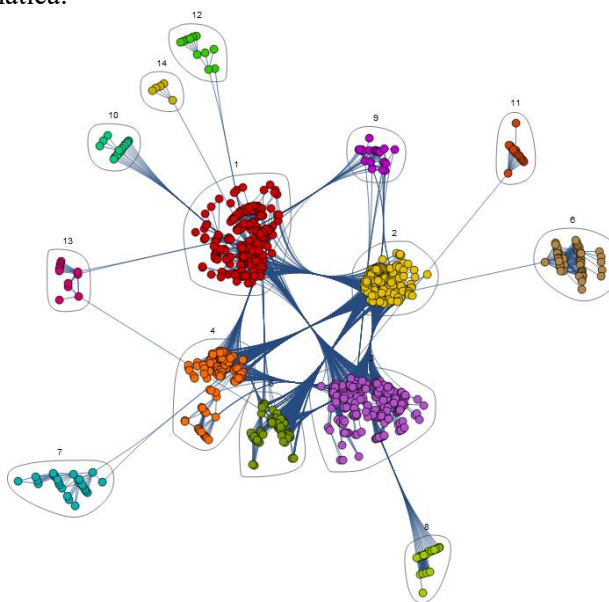


Figura 4. Rețeaua complexă de similaritate a medicamentelor în funcție de acțiunea asupra unui target construită cu datele de interacțiune drug-target din DrugBank 5.1.7 (nodurile reprezintă medicamente, legătura între două medicamente se trasează dacă acestea acționează în mod identic asupra unui target).

Livrabilul intermediar D1 al activității A1.2 este reprezentat de setul de rețele complexe de similaritate medicament-medicament, construite în Gephi pe baza similarității de acțiune a medicamentelor asupra targeturilor biologice, conform datelor din DrugBank.

A1.4 Validarea farmacologică a rețelelor complexe (UMFT)

Echipa UMFT a început analiza expertă a celor trei categorii de rețele complexe construite de echipa UPT în cadrul activităților A1.1 și A1.2, cu scopul validării acestora din punct de vedere farmacologic. Farmaciștii echipei UMFT au început analiza rețelelor complexe interacțiunilor a interacțiunilor medicamentoase DDI în vederea identificării metricilor de rețea cu importante în filtrarea interacțiunilor medicamentoase relevante clinic. În acest sens, echipa UMFT a început validarea interacțiunilor medicamentoase listate în DrugBank 5.1.7 folosind informațiile despre interacțiunile medicamentoase din drugs.com. Perechile de interacțiuni medicamentoase din DrugBank au fost introduse în aplicația de testare a interacțiunilor din drugs.com, care returnează rezultate clasificate pe 4 niveluri: interacțiuni **majore**, **moderate**, **minore** și respectiv **necunoscute** (acolo unde drugs.com nu are disponibile informații despre interacțiunea căutată). Echipa UMFT a început construirea unei baze de date de interacțiuni medicamentoase din DrugBank 5.1.7 testate în drugs.com (vezi Figura 5); a înregistrat rezultatele menționând pentru fiecare pereche numele substanțelor medicamentoase (Drug 1 și Drug 2), numărul de identificare din DrugBank (DB1 și DB2), valorile centralităților de rețea betweenness (btw) și betweenness/degree (bpd), tăria interacțiunii returnată de drugs.com (major, moderate, minor, no interaction found) și codul intensității interacțiunii raportate de drugs.com (3 – pentru interacțiuni majore, 2 – pentru interacțiuni moderate, 1 – pentru interacțiuni minore, 0 – pentru interacțiuni din Drugbank pentru care nu există informații în drugs.com). Deoarece acestei activități îi sunt alocate 7 luni, dintre care doar o lună este inclusă în Etapa 1 a acestui proiect, *livrabilul corespunzător* (și anume o listă de parametri care trebuie ajustați/corectați) va fi menționat la finalizarea acestei activități, în Etapa 2.

My Drive - Google Drive

docs.google.com/spreadsheets/d/1Gy3Zf9KdGPXCNrAV9CqbhuQtaTeg2zhb6RgF/edit#gid=0

Classified Drugs - drugs.com

File Edit View Insert Format Data Tools Extensions Help

100% 123° Calibri 11

| | A | B | C | D | E | F | G | H | I | J |
|----|-------------------------|---------|-------------------------|---------|-----------|-----|----------------------|----------------------|---|---|
| 1 | Drug 1 | | | | | | | | | |
| 2 | Trometamine | DB 1 | Drug 2 | DB2 | b7v | b7d | Interaction strength | Interaction code | | |
| 3 | | DB03754 | | DB01195 | 0.971287 | | 0.002915 | minor | 1 | |
| 4 | Sodium chloride | DB09153 | Tolpavtan | DB06212 | 0.955579 | | 0.002697 | moderate | 2 | |
| 5 | Macimorelin | DB13074 | Somatreon | DB09098 | 0.895014 | | 0.004453 | moderate | 2 | |
| 6 | Ritonavir | DB02503 | Enfuvirtide | DB00109 | 0.669879 | | 0.001355 | minor | 1 | |
| 7 | Idopamide | DB04711 | Metformin | DB00331 | 0.50739 | | 0.001232 | major | 3 | |
| 8 | Isoflorid | DB08947 | Metformin | DB00331 | 0.50739 | | 0.001232 | major | 3 | |
| 9 | Etanolol | DB08098 | Acetylcholinergic acid | DB00051 | 0.886427 | | 0.001874 | No interaction found | 0 | |
| 10 | Levodopa | DB01235 | Methionine | DB00134 | 0.881196 | | 0.000667 | No interaction found | 0 | |
| 11 | Penicillamine | DB00325 | Paracetamol | DB00085 | 0.725969 | | 0.001734 | No interaction found | 0 | |
| 12 | Peginesatide | DB08894 | Doxinleukin diphosphate | DB00004 | 0.599543 | | 0.001631 | No interaction found | 0 | |
| 13 | Peginesatide | DB08894 | Uracil mustard | DB00791 | 0.599543 | | 0.001631 | No interaction found | 0 | |
| 14 | Niraparib | DB11793 | Peginesatide | DB08894 | 0.599543 | | 0.001631 | No interaction found | 0 | |
| 15 | Talmogene laherparepvec | DB18896 | Peginesatide | DB08894 | 0.599543 | | 0.001631 | No interaction found | 0 | |
| 16 | Peginesatide | DB08894 | Valrubicin | DB00385 | 0.558165 | | 0.001517 | No interaction found | 0 | |
| 17 | Peginesatide | DB08894 | Picamycin | DB06810 | 0.558165 | | 0.001517 | No interaction found | 0 | |
| 18 | Tesamorelin | DB08869 | Prednisolone | DB00860 | 0.553945 | | 0.001822 | No interaction found | 0 | |
| 19 | Landelumab | DB08848 | Alendrostat | DB05018 | 0.545001 | | 0.002041 | No interaction found | 0 | |
| 20 | Landelumab | DB14597 | Reslizumab | DB06602 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |
| 21 | Landelumab | DB14597 | Afcotase alfa | DB09105 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |
| 22 | Landelumab | DB14597 | Alirocumab | DB09302 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |
| 23 | Landelumab | DB14597 | Evolocumab | DB09303 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |
| 24 | Landelumab | DB14597 | Tetanus Immune Globulin | DB11604 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |
| 25 | Landelumab | DB14597 | Romozosumab | DB11866 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |
| 26 | Landelumab | DB14597 | Benralizumab | DB12023 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |
| 27 | Landelumab | DB14597 | Blelizumab | DB11340 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |
| 28 | Landelumab | DB14597 | Tidecalumab | DB11604 | 0.871E-06 | | 0.36E-08 | No interaction found | 0 | |

Figura 5. Captură de ecran a fișierului google sheet cu baza de date de interacțiuni medicamentoase listate de Drugbank 5.1.7 și testate în drugs.com. Pentru fiecare pereche de medicamente între care DrugBank 5.1.7 raportează interacțiune este indicat numele substanțelor (așa cum apare în Drugbank 5.1.7, coloanele A și C), numărul unic de identificare al fiecăreisubstanțe medicamentoase în DrugBank (coloanele B și D), valorile centralităților de rețea betweenness și betweenness/degree (coloanele E și F), tăria interacțiunii conform drugs.com (coloanal G) și codul corespunzător tăriei interacțiunii raportate de drugs.com (coloana H).

Concluzii

Proiectul a atins obiectivul propus prin activitățile menționate în contractul de finanțare.

Pe parte computațională au fost realizate software-ul de parsare al bazei de date Drugbank (ce a fost folosit pentru toate versiunile DrugBank), modelele de rețele drug-drug interaction și DDSN bazat pe interacțiunile drug-target în Gephi, Python (pachetul NetworkX) și Mathematica. Pe parte farmacologică, s-a demarat colectarea datelor de interacțiuni medicamentoase (DDI) și validarea față de drugs.com. Managementul proiectului a condus la obținerea livrabililor planificate ale fiecărei activități la momentul încheierii Etapei 1 (la 31.12.2020). Informațiile despre proiect (noutate și obiective, implementare, echipa, referințe bibliografice) sunt accesibile pe site-ul proiectului disponibil la <http://hyperion.cs.upt.ro/>.

Bibliografie

- [1] Wishart DS, *et al.* DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Research*. 2017, 4;46(D1):D1074-82
- [2] Udrescu L, *et al.* Clustering drug-drug interaction networks with energy model layouts: community analysis and drug repurposing. *Scientific Reports*. 2016, 6(1):1-10
- [3] Udrescu L, *et al.* Uncovering New Drug Properties in Target-Based Drug–Drug Similarity Networks. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):879