

Raport științific final (2020 - 2022)

Competiția:	Proiect experimental demonstrativ - PED 2019
Nr. contract:	554PED/02.11.2020
Cod proiect:	PN-III-P2-2.1-PED-2019-2842
Domeniul de cercetare:	Sănătate (inclusiv știința medicamentului)
Titlul :	Știința complexității în farmacia de precizie: predicția interacțiunilor medicamentoase relevante folosind analiza rețelelor complexe
Acronim:	HYPERION
Data începere proiect:	02.11.2020
Data finalizare proiect:	31.10.2022
Durata (luni):	24
Buget total:	593.653,00 lei
Sursa 1 Bugetul de stat	593.653,00 lei
Sursa 2 Alte surse atrase (cofinanțare):	0 lei
Pagina web proiect:	http://hyperion.cs.upt.ro/ (o copie de rezervă disponibilă la https://research-hyperion.github.io/)
Instituția coordonatoare:	Universitatea de Medicină "Victor Babeș" Timișoara
Director de proiect:	Lucreția Udrescu
Partener 1 proiect (P1):	Universitatea Politehnica Timișoara
Partener n proiect (Pn):	--

1. Prezentare generală a realizării obiectivelor proiectului, cu punerea în evidență a rezultatelor și gradul de realizare a obiectivelor. Prezentarea trebuie să includă explicații care să justifice diferențele (dacă există) dintre activitățile preconizate și cele realizate.

Obiectivul 1 al proiectului a fost construirea, la nivel de server, a rețelelor de interacțiuni medicamentoase cu informații din bazele de date publice de medicamente și rezultatul sunt rețelele complexe de interacțiuni medicamentoase și de similaritate obținute cu date din DrugBank, în Gephi, Python (pachetul NetworkX) și Mathematica. Managementul proiectului a condus la obținerea livrabililor planificate ale fiecărei activități propuse, fără să existe diferențe între activitățile planificate și realizate:

Activități planificate	Rezultate propuse și obținute
A1.1 Construirea și analiza rețelelor complexe de interacțiune medicamentoasă	Setul de 26 de rețele complexe ale interacțiunilor medicament-medicament construite în Gephi, Python și Mathematica folosind datele din versiunile DrugBank, 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	Setul de 26 de rețelele de similaritate medicament-medicament, construite în Gephi și Python (NetworkX) pe baza similarității de acțiune a medicamentelor asupra targeturilor biologice, conform datelor din fiecare

	versiune DrugBank. În rețeaua de similaritate medicament-medicament nodurile sunt medicamente, legăturile ponderate reprezintă numărul de targeturi asupra cărora două medicamente exercită acțiune de același tip, iar comunitățile/clusterele de medicamente sunt generate prin aplicarea algoritmilor force-directed și de modularitate.
A1.3 Analiza și procesarea rețelelor complexe la nivelul serverelor	Forma revizuită a rețelelor complexe medicament-medicament și de similaritate medicament-target.
A1.4 Validarea farmacologică a rețelelor complexe	Lista parametrilor de rețea care trebuie ajustați: parametrul de modularitate λ , parametrii de atracție-repulsie pentru algoritmi force-directed, pragul de filtrare al betweenness-ului legăturilor (edge betweenness). Baza de date a interacțiunilor medicamentoase din DrugBank clasificate în funcție de severitate în urma validării față de drugs.com. Baza de date cu vârsta medicamentelor și numărul de interacțiuni acumulate în timp, pe baza datelor versiunilor DrugBank.
A1.5 Ajustările rețelelor în funcție de rezultatele obținute la A1.4	Setul de rețele complexe validate ale interacțiunilor medicament-medicament și de similaritate a medicamentelor construite în Gephi and Python/NetworkX.

Obiectivul 2 a fost de a construi, la nivel de server, modelul de filtrare a interacțiunilor medicamentoase relevante, utilizând învățarea automată, care prezice tăria interacțiunii. Rezultatul obținut este modelul de învățare automată, validat, pentru predicția relevanței (tăriei/severității) interacțiunilor medicamentoase, la nivel de server. Managementul proiectului a condus la obținerea livrabililor planificate ale fiecărei activități propuse, fără să existe diferențe între activitățile planificate și realizate:

Activități planificate	Rezultate propuse și obținute
A.2.1 Construirea unui model de învățare automată supervizată pentru selectarea interacțiunilor medicamentoase relevante	Modelul preliminar de învățare automată pentru predicția relevanței interacțiunilor medicamentoase la nivel de server.
A2.2 Feedback farmacologic pentru modelul de predicție	Lista de combinații de medicamente, fiecare combinație cu adevărul de bază corespunzător.
A2.3 Ajustarea rețelei de interacțiune medicamentoase filtrate conform modelului validat de învățare automată	Rețelele de interacțiune cu interacțiuni severe, moderate, respectiv toate tipurile de interacțiuni, în conformitate cu tăriile interacțiunilor indicate de drugs.com
A2.4 Diseminarea rezultatelor proiectului	1.Actualizarea site-ului http://hyperion.cs.upt.ro/ 2.Participare la Congresul Național de Farmacie, ediția a XVIII-a 2021, 15-17 septembrie 2021, online, cu lucrarea Comparison of drug interactions from international databases, prezentată de Lucreția Udrescu (prezentare = conferință). 3.Participare la întâlnirea zonală a Asociației Naționale a Farmaciștilor de Spital din România (ANFSR, https://www.anfsr.ro/), Timișoara, 6 noiembrie 2021.

	<p>4. Publicarea articolului <i>New Investigations with Lupane Type A-Ring Azepane Triterpenoids for Antimycobacterial Drug Candidate Design</i> în revista International Journal of Molecular Sciences (IF 5,924, Q1 in Biochemistry & Molecular Biology), ca participant într-o echipă de cercetare pluridisciplinară https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12542</p> <p>5. Publicarea articolului <i>Drug Repurposing Using Modularity Clustering in Drug-Drug Similarity Networks Based on Drug-Gene Interactions</i> în revista Pharmaceutics (IF 6.525, Q1 in Pharmacology & Pharmacy) https://www.mdpi.com/1999-4923/13/12/2117</p>
--	--

Obiectivul 3 propus în proiectul HYPERION a fost dezvoltarea, la nivel de utilizator individual, a aplicației pentru smartphone care va emite alerte personalizate de interacțiuni medicamentoase, filtrate în funcție de tăria și relevanța lor. Rezultatele acestui obiectiv este prototipul de software pentru telefonul mobil cu sistem de operare Android, validat și funcțional, pentru afișarea interacțiunilor medicamentoase cunoscute și a celor prezise cu rețelele complexe – *Hyperion Drug Interactions*; software-ul se poate descărca gratuit din Magazin Play/Play Store <https://play.google.com/store/apps/details?id=ro.upt.hyperiondruginteractions>. Atfel, managementul proiectului a condus la obținerea livrabilelor planificate ale fiecărei activități propuse, fără să existe diferențe între activitățile planificate și realizate:

Activități planificate	Rezultate propuse și obținute
A3.1 Dezvoltarea aplicației mobile <i>Hyperion Drug Interactions</i>	Prototipul de software pentru aplicația de mobil de verificare și predicție a interacțiunilor medicamentoase.
A3.2 Testarea aplicației mobile	Prototipul de software funcțional și validat al aplicației de mobil <i>Hyperion Drug Interactions</i> , pentru telefoanele cu sistem de operare Android.
A3.3 Diseminarea rezultatelor	<p>1. Actualizarea site-ului http://hyperion.cs.upt.ro/ (și crearea unei copii https://research-hyperion.github.io/) și crearea paginii https://github.com/research-hyperion pentru stocarea și gestionarea fișierelor)</p> <p>2. Participarea la Conferința Internațională ANFSR, Ediția a III-a, Cluj-Napoca, 28-29.04.2022, <i>Farmacia de precizie în era big data – provocări și soluții</i>, <u>Lucreția Udrescu</u> (autor prezentator), Liana Suci, Aimee Chiș</p> <p>3. Participarea la Întâlnirea zonală ANFSR Deva, 17 septembrie 2022, <i>Sisteme electronice de alertă a interacțiunilor medicamentoase – nimic nu e perfect</i>, <u>Lucreția Udrescu</u>, Liana Suci, Aimee Chiș, Alexandru Topîrceanu, Mihai Udrescu, Sebastian Ardelean</p> <p>4. Întâlnirea zonală ANFSR Deva, 17 septembrie 2022, <i>Evaluarea incidenței interacțiunilor medicamentoase în prescripțiile unui lot de pacienți cu hipertensiune arterială</i>, <u>Liana Suci</u>, Sebastian Ardelean, Mihai Udrescu, Robert Jijie, Ina Bordeianu, <u>Lucreția Udrescu</u></p> <p>5. Elaborarea unui articol științific și submisia acestuia la GigaScience (Oxford University Press), factor de impact 7.658 (iunie 2022) – <i>The curse and blessing of</i></p>

	<i>abundance—the evolution of drug interaction databases and their impact on drug network analysis</i> , Mihai Udrescu, Sebastian Ardelean, Lucreția Udrescu. Articolul este în curs de evaluare de către revieweri (manuscris nr. GIGA-D-22-00237).
--	---

2. Prezentarea și argumentarea nivelului de maturitate tehnologică (TRL) la finalul proiectului.

Pentru obiectivul O1 am planificat și obținut livrabilul final reprezentat de două tipuri de rețele complexe: (1) rețeaua de interacțiuni medicament-medicament cu datele de interacțiuni din DrugBank și (2) rețeaua de similaritate medicament-medicament cu datele de interacțiune medicament-țintă de la DrugBank. Ambele rețele au fost construite în Gephi, NetworkX și Mathematica (în Python și le plasăm la **TRL3**, deoarece reprezintă o dovadă de concept demonstrată analitic și experimental.

Pentru obiectivul O2 am planificat și realizat un model de predicție al tăriei interacțiunii medicamentoase, livrabil final pe care îl plasăm la **TRL3**, deoarece reprezintă dovada caracteristică a conceptului nostru prin care demonstrăm designul conceptual al sistemului nostru de predicție, ca model holistic (care funcționează pe întreaga populație de medicamente dintr-o basă de date) și ca model personalizat (care funcționează pe o schemă particulară de medicamente).

Pentru obiectivul O3 am planificat și obținut livrabilul final reprezentat de un prototip de aplicație mobilă pentru telefoane inteligente cu sistem de operare Android care emite alerte de interacțiune personalizată cu medicamentele. Acest livrabil îl plasăm la **TRL4** deoarece reprezintă un sistem validat în laborator. Am testat sistemul nostru folosind baza de date de prescripții medicale și am demonstrat experimental funcționarea sistemului.

3. Gradul de atingere a rezultatelor estimate (prezentarea produsului/tehnologiei sau a serviciului rezultat al proiectului).

Prin obținerea modelului de predicție validat al interacțiunilor medicamentoase relevante folosind rețelele complexe, mai exact indexul Adamic-Adar, și implementarea acestuia într-o aplicație testată de mobil, disponibilă gratuit utilizatorilor de telefoane mobile Android în Google Play, la <https://play.google.com/store/apps/details?id=ro.upt.hyperiondruginteractions>, denumită *Hyperion Drug Interactions*, considerăm că ne-am îndeplinit obiectivele proiectului prin ducerea la bun sfârșit a tuturor activităților planificate și obținerea rezultatelor promise. Toate datele folosite din DrugBank, bazele de date create în cursul proiectului, programele software dezvoltate în cadrul proiectului sunt disponibile pe <https://github.com/research-hyperion>. Site-ul proiectului nostru, <http://hyperion.cs.upt.ro/> (cu o copie păstrată la <https://research-hyperion.github.io/>), cuprinde, de asemenea, informații privind echipa, prezentarea generală a proiectului și modul de implementare, rapoartele științifice și popularizarea proiectului și diseminarea rezultatelor prin publicații (2 articole WoS publicate, 1 articol WoS în evaluare, participare la un congres național, o conferință internațională și două seminarii din domeniul farmaceutic).

4. Impactul rezultatelor obținute, cu sublinierea celui mai semnificativ rezultat obținut.

Rezultatele obținute în cursul derulării acestui proiect de cercetare nu se vor opri o dată cu finalizarea acestuia (31 octombrie 2022), deoarece timpul scurt și activitatea intensă nu ne-au permis valorificarea tuturor rezultatelor prin publicații în timpul acestor doi ani. Cu toate acestea, menționăm publicarea a două articole în jurnale indexate WoS, zona Q1 – (1) *New Investigations with Lupane Type A-Ring Azepane Triterpenoids for Antimycobacterial Drug Candidate Design* în International Journal of

Molecular Sciences, IF 6.208, ca participanți într-o echipă de cercetare pluridisciplinară, <https://doi.org/10.3390/ijms222212542> și (2) *Drug Repurposing Using Modularity Clustering in Drug-Drug Similarity Networks Based on Drug-Gene Interactions*, în *Pharmaceutics*, IF 6.525 <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122117>. De asemenea, menționăm că avem un articol submis la GigaScience, IF 7.658 (<https://academic.oup.com/gigascience>) și este aflat în evaluarea reviewerilor – *The curse and blessing of abundance—the evolution of drug interaction databases and their impact on drug network analysis*.

Rezultatul cel mai important obținut în urma derulării acestui proiect de cercetare este **primul** în domeniul sistemelor electronice de alertă a interacțiunilor medicamentoase, deoarece aplicația de mobil *Hyperion Drug Interactions* afișează atât interacțiuni medicamentoase cunoscute și filtrate în funcție de relevanța clinică, dar mai ales predicția severității și a probabilității de manifestare a unor interacțiuni ne-raportate anterior în DrugBank folosind metode computaționale de analiză a rețelilor complexe. De asemenea, este **primul** astfel sistem de alertă adaptat Nomenclatorului medicamentelor de uz uman din România, aplicația noastră de mobil permițând utilizatorului să selecteze limba română sau engleză și implicit lista de medicamente pentru care se face testarea interacțiunilor. Considerăm că această aplicație trebuie să fie dezvoltată în continuare prin: (i) creșterea bazei de date medicale din rețete și fișe ale pacienților spitalizați, pentru creșterea acurateții predicției interacțiunilor din date reale, provenite din practica curentă de prescriere a medicamentelor; (ii) actualizarea listelor medicamentelor o dată cu evoluția versiunilor DrugBank, dar și cu cea a Nomenclatorului medicamentelor de uz uman din România, autorizat și publicat de Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România; (iii) analiza expertă continuă de către farmaciști a datelor introduse în bazele de date folosite în afișare și predicție; (iv) extinderea echipei de programatori care să analizeze și elimine erorile care pot fi raportate (i.e., mentenanța software). În felul acesta, prin finanțarea acordată acestui proiect de cercetare, am dezvoltat aplicația *Hyperion Drug Interactions* care se poate impune pe piața sistemelor electronice de alertă interacțiunilor medicamentoase.

5. Detalii privind exploatarea și diseminarea rezultatelor proiectului.

Rezultatele proiectului le-am exploatat prin:

- Crearea de pagini web cu scopul de a asigura vizibilitatea și reproductibilitatea proiectului
 - Site oficial <http://hyperion.cs.upt.ro/>
 - Crearea unei copii de siguranță a site-ului disponibilă la <https://research-hyperion.github.io/>
 - Pagina web în GitHub pentru stocarea și gestionarea fișierelor (baze de date și programe software) create în cadrul proiectului, disponibilă la <https://github.com/research-hyperion>
- Articole științifice
 - Publicate
 - Vlad Groza, Mihai Udrescu, Alexandru Bozdog, Lucreția Udrescu. *Drug Repurposing Using Modularity Clustering in Drug-Drug Similarity Networks Based on Drug-Gene Interactions*. *Pharmaceutics*, Pharmaceutics 2021, 13(12), 2117; <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122117>
 - Oxana Kazakova, Roxana Racoviceanu, Anastasiya Petrova, Marius Mioc, Adrian Militaru, Lucreția Udrescu, Mihai Udrescu, et al. *New Investigations with Lupane Type*

A-Ring Azepane Triterpenoids for Antimycobacterial Drug Candidate Design, International Journal of Molecular Sciences 2021, 22(22), 12542;
<https://doi.org/10.3390/ijms22212542>

- Aflate în peer-review
 - Mihai Udrescu, Sebastian Mihai Ardelean, Lucretia Udrescu. *The curse and blessing of abundance—the evolution of drug interaction databases and their impact on drug network analysis*, GigaScience
- Popularizarea proiectului, prototipului și aplicației de mobil prin participarea la:
 - Congresul Național de Farmacie, ediția a XVIII-a 2021, 15-17 septembrie 2021 online. Liana Suci, Aimee Rodica Chiș, Laura Sbârcea, Alexandru Topîrceanu, Mihai Udrescu, Alexandru Iovanovici, Sebastian Ardelean, Lucreția Udrescu (prezentare – conferință). *Comparison of drug interactions from international databases*.
 - Întâlnirea zonală organizată de Asociația Națională a Farmaciștilor de Spital din România (<https://www.anfsr.ro/>), Timișoara, 6 noiembrie 2021. *Farmacia de precizie – analiza interacțiunilor medicamentoase și a eficacității terapeutice a medicamentelor*, Lucreția Udrescu, Liana Suci, Aimee Chiș, Alexandru Topîrceanu, Alexandru Iovanovici, Sebastian Ardelean, Mihai Udrescu
 - Conferința Internațională ANFSR, Ediția a III-a, Cluj-Napoca, 28-29 aprilie 2022. *Farmacia de precizie în era big data – provocări și soluții*, Lucreția Udrescu, Liana Suci, Aimee Chiș
 - Întâlnirea zonală organizată de Asociația Națională a Farmaciștilor de Spital din România ANFSR Deva, 17 septembrie 2022, *Sisteme electronice de alertă a interacțiunilor medicamentoase – nimic nu e perfect*, Lucreția Udrescu, Liana Suci, Aimee Chiș, Alexandru Topîrceanu, Alexandru Iovanovici, Sebastian Ardelean, Mihai Udrescu
 - Întâlnirea zonală organizată de Asociația Națională a Farmaciștilor de Spital din România ANFSR Deva, 17 septembrie 2022, *Evaluarea incidenței interacțiunilor medicamentoase în prescripțiile unui lot de pacienți cu hipertensiune arterială*, Liana Suci, Aimee Chiș, Lucreția Udrescu, Alexandru Topîrceanu, Sebastian Ardelean, Mihai Udrescu

Am identificat și potențiali utilizatori ai aplicației, în primul rând medicii și farmaciștii din instituțiile medico-farmaceutice care ne-au ajutat cu date medicale, precum și medicii și farmaciști care au participat la manifestările menționate mai sus. Cu toți cei interesați vom colabora în continuare pentru dezvoltarea *Hyperion Drug Interactions*.

6. Prezentarea livrabilelor/indicatorilor obținuți la finalul proiectului comparativ cu cei propuși.

Nr. crt.	Livrabile/indicatori planificați	Nr.	Livrabile/indicatori realizați	Nr.
1.	Rețeaua de interacțiuni medicament-medicament cu datele de interacțiuni din DrugBank	1	Articol submis la GigaScience și aflat în evaluare: <i>The curse and blessing of abundance—the evolution of drug interaction databases and their impact on drug network analysis</i>	1

2.	Rețeaua de similaritate medicament-medicament cu datele de interacțiune medicament-țintă de la DrugBank	1	Articol publicat la Pharmaceutics: <i>Drug Repurposing Using Modularity Clustering in Drug-Drug Similarity Networks Based on Drug-Gene Interactions. Pharmaceutics</i>	1
3.	Model de predicție al tăriei interacțiunii medicamentoase	1	Model validat de predicție a interacțiunilor medicamentoase folosind metoda de link prediction în rețeaua complexă a interacțiunilor medicamentoase bazată pe indexul Adamic-Adar	1
4.	Aplicație mobilă pentru telefoane inteligente cu sistem de operare Android care emite alerte de interacțiune personalizată cu medicamentele	1	Aplicația mobilă <i>Hyperion Drug Interactions</i>, disponibilă gratuit în Google Play pentru utilizatori de telefoane cu sistem de operare Android	1

* Prezentare succintă a rezultatelor obținute în cadrul proiectului (rezultate ce urmează a fi diseminate de Autoritatea Contractantă în materiale de promovare a rezultatelor obținute în cadrul programelor de finanțare):

În cadrul proiectului de cercetare *Știința complexității în farmacia de precizie: predicția interacțiunilor medicamentoase relevante folosind analiza rețelelor complexe* – HYPERION, echipa formată din farmaciști și ingineri de calculatoare de la Facultatea de Farmacie, Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara și respectiv de la Departamentul de Calculatoare și Tehnologia Informației, Universitatea Politehnica Timișoara, a abordat tema interacțiunilor medicamentoase într-o manieră interdisciplinară cu scopul de a realiza un sistem electronic de alertă personalizată a interacțiunilor medicamentoase relevante care să reducă semnificativ alertele inutile și irelevante clinic, precum și de predicție a probabilității de manifestare cu o anumită severitate interacțiuni medicamentoase nelistate în baza de date Drugbank (baza de date din care am extras lista perechilor de medicamente între care sunt raportate interacțiuni). În acest sens, am construit un model de predicție bazat pe analiza rețelelor complexe, rețele în care medicamentele reprezintă noduri și legătura dintre două noduri este dată de relația de interacțiune; folosind indicele Adamic-Adar, am realizat predicția interacțiunilor medicamentoase implementat în aplicația de telefon mobil de tip Android numită *Hyperion Drug Interactions*. Aplicația a fost dezvoltată pentru sisteme mobile de tip Android și este bazată pe comunicarea prin API (application programming interface) cu serverul. La nivel de server se află stocate bazele de date cu interacțiunile medicamentoase documentate de DrugBank, precum și rețelele de interacțiuni medicamentoase aferente. Rețelele cuprind atât interacțiunile documentate de DrugBank, cât și cele prezise cu indexul Adamic-Adar. De asemenea, la nivel de server este stocat și modelul de predicție a severităților interacțiunilor medicamentoase, folosind baza de date de prescripții medicale. Astfel, aplicația mobilă oferă o interfață între utilizator și bazele de date și rezultatele predicțiilor generate la nivel de server. O sinteză a descrierii funcționării aplicației mobile prin comunicarea cu bazele de date și programele de la nivelul serverului este prezentată în Figura 1: telefonul reprezintă o interfață de comunicare între bazele de date, programele de predicție și utilizator. Cu albastru sunt reprezentate elementele care pot fi extrase în mod direct din

bazele de date existente. Cu roșu sunt prezentate elementele inovative ale proiectului responsabile cu predicția interacțiunilor, precum și tăria acestora în context clinic.

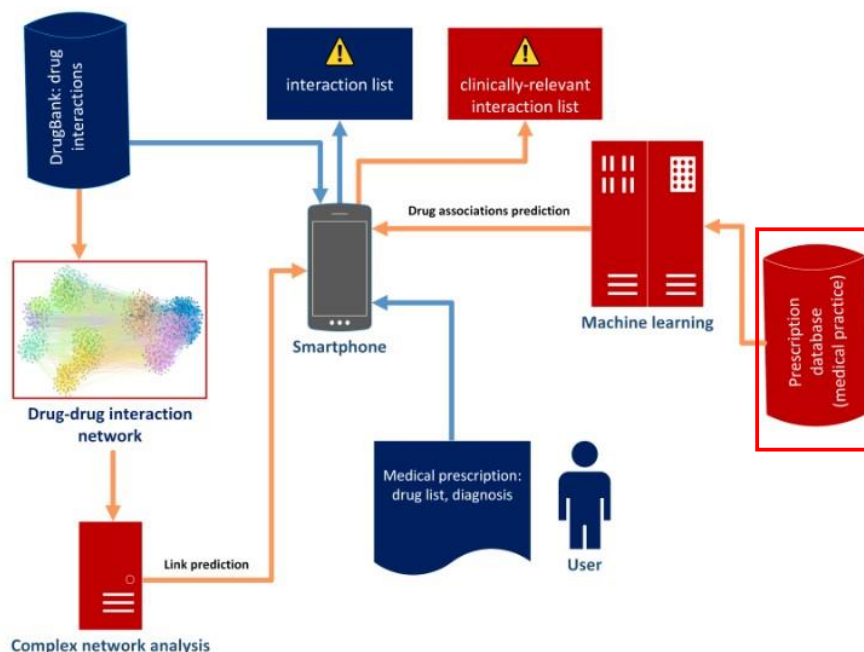


Figura 1. Privire de ansamblu asupra integrării aplicației mobile cu bazele de date și programele ce sunt stocate și respectiv rulate la nivel de server.

Aplicația mobilă **Hyperion Drug interactions** este disponibilă gratuit în Google Play, fără să fie necesară crearea unui cont (<https://play.google.com/store/apps/details?id=ro.upt.hyperiondruginteractions>). Aplicația **Hyperion Drug interactions** permite utilizatorilor rularea în limbile engleză și română, aceasta fiind o premieră în comunitatea profesioniștilor din domeniul sănătății din România, medici și farmaciști, precum și pentru publicul larg. Premiera nu este reprezentată de posibilitatea folosirii aplicației în limba română, deoarece publicul specializat (și nu numai) poate manipula cu ușurință o astfel de aplicație în limba engleză (de exemplu, sistemele electronice de testare a interacțiunilor de pe platformele web ale drugs.com sau DrugBank); premiera și noutatea sunt date de două componente: (1) componenta de predicție a interacțiunilor (ca severitate și probabilitate de manifestare) cu instrumente computaționale de analiză a rețelelor complexe și (2) componenta de armonizare cu lista de medicamente din Nomenclatorul medicamentelor de uz uman din România publicat pe site-ul oficial al Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România. De asemenea, spre deosebire de alte sisteme de testare electronică a interacțiunilor medicamentoase, care permit introducerea unui număr limitat de medicamente (2, maxim 5), aplicația **Hyperion Drug interactions are avantajul** că permite utilizatorului să introducă un număr mai mare de substanțe medicamentoase (de exemplu, o rețetă eliberată în sistemul Asigurărilor Sociale de Sănătate din România poate conține maxim 7 medicamente, dintre care unele sunt combinații fixe de 2 sau 3 substanțe medicamentoase); astfel, utilizatorului îi este afișată o listă de interacțiuni cunoscute și, mai departe, a interacțiunilor prezise. În Figura 2 ilustrăm modul de funcționare al aplicației în limba română (numele medicamentelor sunt Denumirile Comune Internaționale din Nomenclatorul medicamentelor de uz uman din România): se caută interacțiunile cunoscute pentru o listă de 7 medicamente și rezultatele sunt afișate în ordinea descrescătoare a severității interacțiunii cu atenționarea din dreptul fiecărei interacțiuni majore și moderate (redată printr-un semn de exclamare

în triunghi roșu, respectiv portocaliu) că rezultatele oferite de aplicație trebuie discutate cu un medic sau farmacist, iar prin butonul "Predicții", aplicația va continua cu afișarea predicției interacțiunilor.

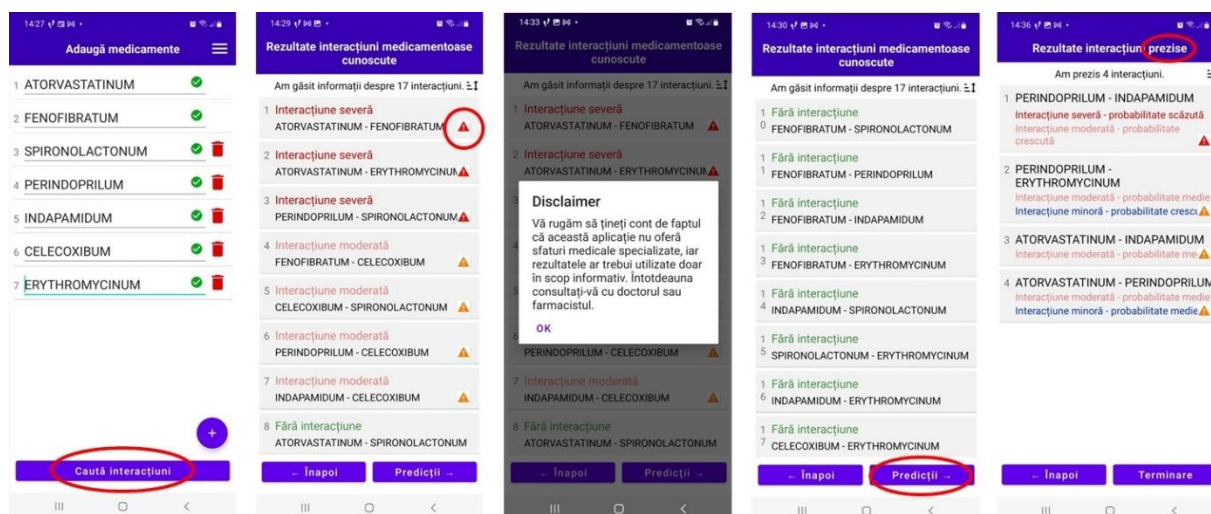


Figura 2. Capturi de ecran ale aplicației Hyperion Drug Interactions rulată în limba română.

Concluzii

Proiectul experimental demonstrativ **Știința complexității în farmacia de precizie: predicția interacțiunilor medicamentoase relevante folosind analiza rețelilor complexe – HYPERION**, derulat în perioada 2 noiembrie 2020 – 31 octombrie 2022 și-a atins toate obiectivele propuse și a livrat toate rezultatele propuse. Rezultatele nevalorificate în acest interval de doi ani le vom publica în viitorul apropiat cu atribuirea recunoașterii finanțării acordate de către Ministerul Educației prin CCCDI-UEFISCDI, în cadrul PNCDI III.

Suplimentar, raportăm deschiderea unor noi teme de cercetare rezultate din discuțiile între membrii echipei și alți colaboratori purtate pe parcurs și din prelucrarea rezultatelor noastre. Astfel, am aprofundat cercetarea privind similaritatea medicamentelor și valorificarea rețelelor complexe de similaritate, abordare bazată pe interacțiunile medicament-genă ca o ajustare a conceptului inițial de interacțiune medicament-target biologic, dezvoltând o procedură originală de repoziționare – valorificate în articolul *Drug Repurposing Using Modularity Clustering in Drug-Drug Similarity Networks Based on Drug-Gene Interactions* (<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122117>). De asemenea, am ajustat metoda de construcție a rețelilor de similaritate prin integrarea informației despre structura chimică disponibilă în DrugBank și codificată prin InChIKeys, construind o metodă originală de măsurare a similarității structurale bazată pe teoria informației (mutual information entropy) aplicată codurilor InChIKey ale structurii chimice, valorificată în validarea efectului antituberculos al unei serii de compuși derivați de lupan – publicate în articolul *New Investigations with Lupane Type A-Ring Azepane Triterpenoids for Antimycobacterial Drug Candidate Design* (<https://doi.org/10.3390/ijms22212542>), elaborat în cadrul unei echipe de cercetare pluridisciplinare.

Director de proiect
(Nume, prenume, semnătura)
Lucreția Udrescu
Data: 28.10.2022