

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 rețelor a dezvoltat metode extrem de eficiente pentru analiza sistemelor complexe. Aplicațiile științei rețelor 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.

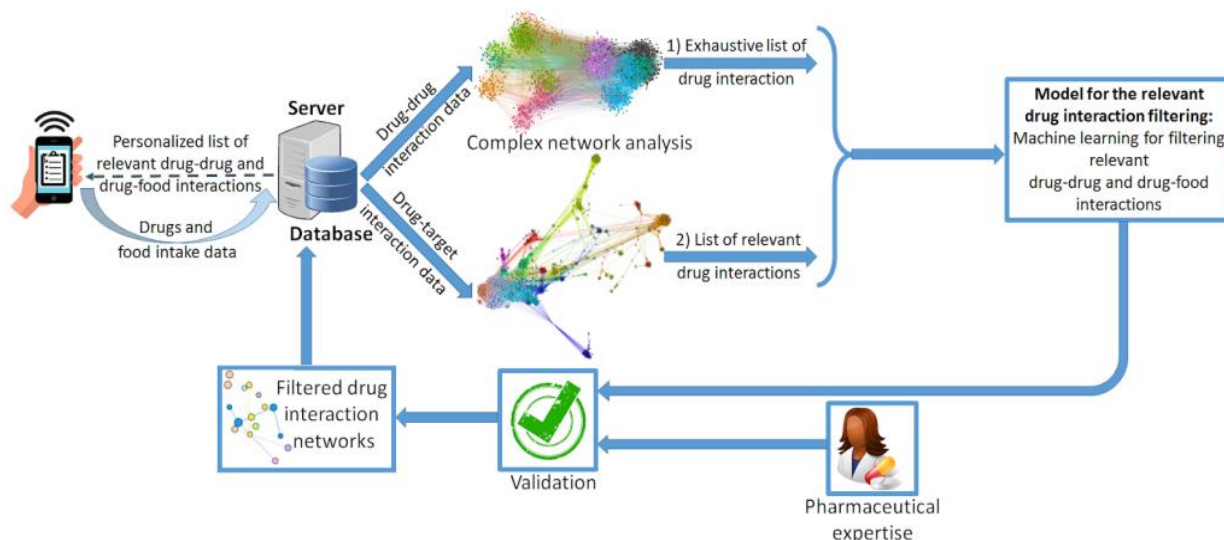


Figura 1. Planul proiectului Hyperion. Colectăm și procesăm date despre interacțiuni medicamentoase, apoi modelăm și reprezentăm relațiile de interacțiune medicament-medicament sub formă de rețea complexă a interacțiunilor medicamentoase și sub formă de rețea complexă a medicamentelor pe bază de similaritate. Apoi folosim analiza rețelor 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 medicamentoase.

Noutatea în abordarea noastră constă în aplicarea algoritmilor de învățare automată ce folosesc date structurate sub forma rețelor complexe. 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 algoritmi de învățare automată și validarea modelului propus. Inginerii de calculatoare construiesc modelele de rețele complexe și implementează algoritmi 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 3

Etapa 3 a proiectului se numește *Rețele complexe ale interacțiunilor medicamentoase - construire, analiză, modele de predicție*.

Implementarea etapei 3 în 2022 s-a realizat **de la 01.01.2022 până la 31.10.2022**

Etapa 3 include Obiectivele O2 (parțial) și O3 (complet).

Pentru realizarea Obiectivului O2 sunt planificate 4 activități (A2.1-A2.4), iar **activitățile A2.3 și A2.4 sunt cuprinse în Etapa 3:**

- A2.2 Feedback farmacologic pentru modelul de predicție (UMFT)
- A2.3 Ajustarea rețelei de interacțiuni medicamentoase filtrate conform modelului validat de învățare automată (UMFT)
- A2.4 Diseminarea rezultatelor proiectului (UMFT, UPT)

Pentru realizarea Obiectivului O3 sunt planificate 3 activități (A3.1-A3.3) **incluse în Etapa 3:**

- A3.1 Dezvoltarea aplicației mobile (UPT)
- A3.2 Testarea aplicației mobile (UMFT)
- A3.3 Diseminarea rezultatelor (UMFT, UPT)

Rezumatul etapei 3

• Pentru activitățile din Obiectivul O2

- În cadrul activității A2.2, am analizat farmacologic rețelele complexe construite în Etapa 2 de interacțiuni medicamentoase. Am ajuns la concluzia că aceste rețele sunt mult prea dense pentru a genera informații relevante în vederea predicției de noi interacțiuni; am raportat această analiză în articolul submis la GigaScience și aflat sub evaluare.

- În cadrul activității A2.3 am ajustat rețelele complexe de interacțiuni medicamentoase, generând 3 astfel de rețele complexe, corespunzătoare interacțiunilor majore, moderate și respectiv minore conform rezultatelor obținute prin interogarea drugs.com; am analizat structura acestor noi rețele; am elaborat un model de predicție bazat pe indexul Adamic-Adar pentru interacțiunile majore, respectiv moderate. **Suplimentar**, în cadrul activității 2.3, am construit o bază de date de rețete care raportează și gradul de risc al interacțiunilor medicamentoase în context clinic (context reprezentat de comorbidități, sex, vârsta, tip diagnostic); cu ajutorul acestei baze de date am antrenat un algoritm de învățare automată ce utilizează modelul RandomForest pentru predicția riscului de interacțiuni medicamentoase din rețete/combinatii de medicamente; de asemenea, am diseminat rezultatele obținute în cadrul activităților ce vizează implementarea activităților obiectivului 2 (articol științific, participare la conferință, workshop).
- În cadrul activității A2.4 am participat la Conferința Internațională a Asociației Naționale a Farmaciștilor de Spital din România, Ediția a III-a, Cluj-Napoca, 28-29.04.2022, popularizând proiectul de cercetare HYPERION și prototipul de aplicație de testare a interacțiunilor medicamentoase.
- **Pentru activitățile cuprinse în Obiectivul O3**
 - La activitatea A3.1 am dezvoltat o aplicație mobil – *Hyperion Drug Interactions* – care, conform propunerii de proiect, cuprinde raportarea interacțiunilor medicamentoase cunoscute, precum și predicția de interacțiuni folosind analiza rețelelor complexe, în cazul nostru, algoritmul Adamic-Adar. Am selectat metoda bazată pe indexul Adamic-Adar după o analiză comparativă, extrem de laborioasă, a tuturor metodelor de predicție a muchiilor în rețelele complexe implementate în pachetul *stellargraph* în limbajul Python <https://github.com/stellargraph/stellargraph>.
 - În cadrul activității A3.2, am utilizat o analiză de tip expert a echipei de farmaciști din cadrul proiectului pentru confirmarea cu alte baze de date și literature de specialitate a interacțiunilor prezise în cadrul activității A2.3.
 - În cadrul activității A3.3, am prezentat aplicația într-un workshop-ului organizat în cadrul Întâlnirii zonale a Asociației Naționale a Farmaciștilor de Spital din România (Archia-Deva, 17 septembrie 2022), obținând feedback din partea farmaciștilor de spital participanți, care sunt public țintă pentru aplicația noastră; participanții s-au arătat interesați de folosirea aplicației noastre.

Activitățile desfășurate în intervalul alocat Etapei 3 au fost:

A2.2 Feedback farmacologic pentru modelul de predicție

Activitatea A2.2 s-a desfășurat și în Etapa 3.

Am continuat completarea listei de interacțiuni medicamentoase extrasă din DrugBank 5.1.7 [1] (Disponibilă la URL-ul <https://raw.githubusercontent.com/research-hyperion/hyperion-rest-server/main/ddi.csv>) și indicarea nivelului de severitate conform drugs.com [2]. Această listă se numește Classified DDIs și este folosită pentru afișarea rezultatelor interacțiunilor medicamentoase în aplicația mobilă și pentru antrenarea modelului de învățare automată (disponibilă la <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1Gy3ZFliXzDpPGiXCNFaV9CqbIhuQ0a1wq2obh6rsgKE/edit#gid=0>). Deoarece nu toate denumirile substanțelor medicamentose extrase din DrugBank 5.1.7 se scriu identic cu cele din drugs.com, echipa UMFT corelează aceste denumiri în limba engleză și completează și actualizează continui fișierul Classified DDIs apelat de server pentru aplicația de mobil.

Am continuat construirea bazei de date din rețete și fișe ale pacienților. Toate exigențele impuse de respectarea eticii în cercetarea ce folosește date medicale au fost respectate. Am realizat dosare conform reglementărilor Comisiei de Etică a Cercetării Științifice a Universității de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" din Timișoara (<https://www.umft.ro/cercetare/comisia-de-etica-a-cercetarii-stiintifice/>) pe care le-am depus spre analiză unor instituții medicale și farmaceutice care s-au arătat interesate de aplicația noastră de mobil și astfel au dorit să colaboreze prin furnizarea datelor de interes pentru noi. În acest sens, am prezentat fiecărui potențial colaborator rezumatul studiului, obiectivele și rezultatele preconizate, impactul studiului, designul și metodele folosite în studiu, metodele de analiză a datelor, datele privind monitorizarea etică a cercetării, confidențialitatea datelor prelucrate și utilizarea rezultatelor. Astfel, am obținut avize favorabile de la următorii colaboratori: Centrul de Oncologie OncoHelp – Asociația OncoHelp Timișoara (908/23.05.2022), Cabinet Medical de Psihiatrie Dr. Homa Sorin Timișoara (17/18.05.2022), Centrul Medical CARDIOPREVENT – Fundația CARDIOPREVENT Timișoara (14/18.03.2022), Farmacia Atena – S.C. Pharmacon Medatena S.R.L. Timișoara (98/17.10.2022), Farmacia Beratco Timișoara – S.C. Farmacia Beratco S.R.L. Timișoara (477/17.10.2022).

Am prelucrat și introdus în această bază de date, denumită Rețete, 3300 de combinații de medicamente din rețetele și schemele de tratament a 3300 de pacienți unici (disponibilă la URL-ul <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1Lb9cLNfCr-ztgiDBzjufYCuM56QBTFL2HpicUDHWJ0/edit#gid=0>). O combinație de medicamente conține 2–24 medicamente, adresate unei sau mai multor patologii, din categorii precum medicamente care necesită prescripție la eliberare, OTC – medicamente care nu necesită prescripție la eliberare (Over The Counter), suplimente alimentare și dispozitive medicale. Tăria interacțiunilor dintre medicamentele prescrise pe fiecare rețetă a fost testată în drugs.com și am înregistrat numărul de interacțiuni majore și moderate pentru fiecare rețetă. Am acordat un scor de gravitate (SG) pentru fiecare rețetă, acordând 1000 puncte/interacțiune majoră, 100 puncte/interacțiune moderată și 0 puncte/interacțiune minoră conform ecuației 1:

$$SG = nr\ DDI\ majore \cdot 1000 + nr\ DDI\ moderate \cdot 100 \quad (1)$$

unde:

nr DDI majore = numărul de interacțiuni medicament-medicament majore

nr DDI moderate = numărul de interacțiuni medicament-medicament moderate

Am extras lista interacțiunilor majore, pe care le-am verificat încrucișat cu alte baze de date, literatura de specialitate, prospectele medicamentelor implicate în fiecare interacțiune (autorizate de Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale [3]) și documente oficiale ale autorităților de reglementare (European Medicines Agency – EMA [4] și U.S. Food and Drug Administration – FDA [5]). În urma analizei experte a farmaciștilor din echipa UMFT, am decis folosirea prospectelor autorizate de autoritățile de reglementare (ANMDM, EMA și FDA) pentru evaluarea interacțiunilor majore. Astfel, am acordat un scor de siguranță al fiecărei rețete (Label Rx) după următorul raționament:

- dacă $0 < SG < 1000 \Rightarrow$ rețetă foarte sigură \Rightarrow Label Rx = 0
- dacă $SG > 1000$ și conține minim o interacțiune majoră ce necesită monitorizarea pacientului \Rightarrow rețetă relativ sigură \Rightarrow Label Rx = 1
- dacă $SG > 1000$ și conține minim o interacțiune majoră între medicamente a căror asociere este contraindicată \Rightarrow rețetă nesigură \Rightarrow Label Rx = 2

Aceste date au fost folosite pentru antrenarea modelului de învățare automată pentru predicția Label Rx al rețetei.

Livrabilul intermediar D2 al activității A2.2 este reprezentat de (1) lista actualizată de combinații de medicamente, fiecare combinație cu adevărul de bază corespunzător și (2) baza de date din rețete/fișe medicale și modelul de predicție al scorului rețetelor (Label Rx) care indică gradul de siguranță al combinației de medicamente din punct de vedere al interacțiunilor majore folosind un model de învățare bazat pe strategia ensemble (mai exact, RandomForest).

A2.3 Ajustarea rețelei de interacțiuni medicamentoase filtrate conform modelului validat de învățare automată

Folosind metoda bazată pe indexul Adamic-Adar [6] am prezis interacțiuni medicamentoase care nu sunt prezente în baza de date DrugBank [1], ținând cont că rețeaua complexă a interacțiunilor medicamentoase construită la începutul proiectului a folosit datele din DrugBank versiunea 5.1.7. Am păstrat această variantă a rețelei complexe a interacțiunilor medicamentoase deoarece am putut valida predicțiile cu informații din versiuni ulterioare ale DrugBank (i.e., 5.1.8 și 5.1.9).

Așa cum am arătat în articolul trimis spre evaluare la jurnalul GigaScience, rețelele complexe ale interacțiunilor medicamentoase construite cu date din versiuni recente ale DrugBank – inclusiv din versiunea 5.1.7 cu care am lucrat noi – sunt foarte dense și practic niciun algoritm de analiză a rețetelor complexe nu funcționează corespunzător [7]. Pentru a evita neajunsurile mai sus menționate, echipa UPT a construit trei rețele complexe de interacțiuni medicamentoase folosind lista interacțiunilor din DrugBank 5.1.7 [1] verificate în drugs.com pentru rezultatul interacțiunii (<https://docs.google.com/spreadsheets/d/1Gy3ZFljXzDpPGiXCNFaV9CqbIhuQ0a1wq2obh6rsgKE/edit#gid=0> – lista Classified DDIs):

- *All interactions DDI* – rețea complexă ce conține toate interacțiunile (i.e., minore, moderate și severe), folosită pentru predicția interacțiunilor minore
- *Moderate and severe interactions DDI* – rețea complexă ce conține interacțiunile moderate și severe, folosită pentru predicția interacțiunilor moderate
- *Severe interactions DDI* – rețea complexă a interacțiunilor severe, folosită pentru predicția interacțiunilor severe

Predicția interacțiunii se realizează prin analiza indecșilor Adamic-Adar (IAA) din fiecare rețea, asigurați legăturilor posibile dar neexistente. În funcție de valoarea IAA, decidem dacă acea legătură (cunoscută momentan ca non-existent) este prezisă cu o probabilitate mică, medie sau mare. Cu cât indexul este mai mare, cu atât probabilitatea de predicție este mai mare. În acest sens, a fost nevoie de stabilirea unor intervale ale valorilor IAA care să corespundă probabilităților mică, medie, respectiv mare. Astfel, am analizat distribuția valorilor IAA în cele trei rețele complexe, observând că valorile sunt distribuite power-law în intervalul [0, 50] (vezi Figura 2, unde scalele sunt logaritmice). Am împărțit axa OX în 4 intervale egale pe scara logaritmică, astfel încât din rețelele *All interactions DDI*, *Moderate and severe interactions DDI* și *Severe interactions DDI*, dacă legătur are un IAA:

- $0 \leq IAA \leq \frac{10^{\frac{2}{3}}}{2}$, atunci interacțiunea are o probabilitate mică
- $\frac{10^{\frac{2}{3}}}{2} < IAA \leq \frac{10^{\frac{4}{3}}}{2}$, atunci interacțiunea are o probabilitate medie
- $\frac{10^{\frac{4}{3}}}{2} < IAA \leq \frac{10^2}{2}$, atunci interacțiunea are o probabilitate mare

De exemplu, în rețeaua *Moderate and severe interactions DDI* nu există o legătură între medicamentele A și B, dar legătura dintre A și B are un IAA în intervalul $\left[\frac{10^{\frac{4}{3}}}{2}, \frac{10^2}{2}\right]$ (adică [10.77,

50)), atunci prezicem că între medicamentele *A* și *B* există o interacțiune moderată cu probabilitate mare.

În cazul în care aceeași interacțiune este prezisă în mai multe din rețelele descrise mai sus, aplicația va afișa rezultatul în care severitatea mai redusă are o probabilitate mai mare decât probabilitatea severității imediat superioare.

De exemplu dacă interacțiunea dintre *A* și *B* este prezisă cu o probabilitate mare ca severă, mare ca moderată și medie ca minoră, atunci se afișează doar interacțiunea severă cu probabilitate mare. Pe de altă parte, dacă între *C* și *D* avem interacțiune severă cu probabilitate medie, moderată cu probabilitate mare și minoră cu probabilitate medie, se vor afișa doar predicțiile ca severă cu probabilitate medie și moderată cu probabilitate mare.

Aceste rezultate sunt calculate pe server și comunicate prin API la aplicația mobilă.

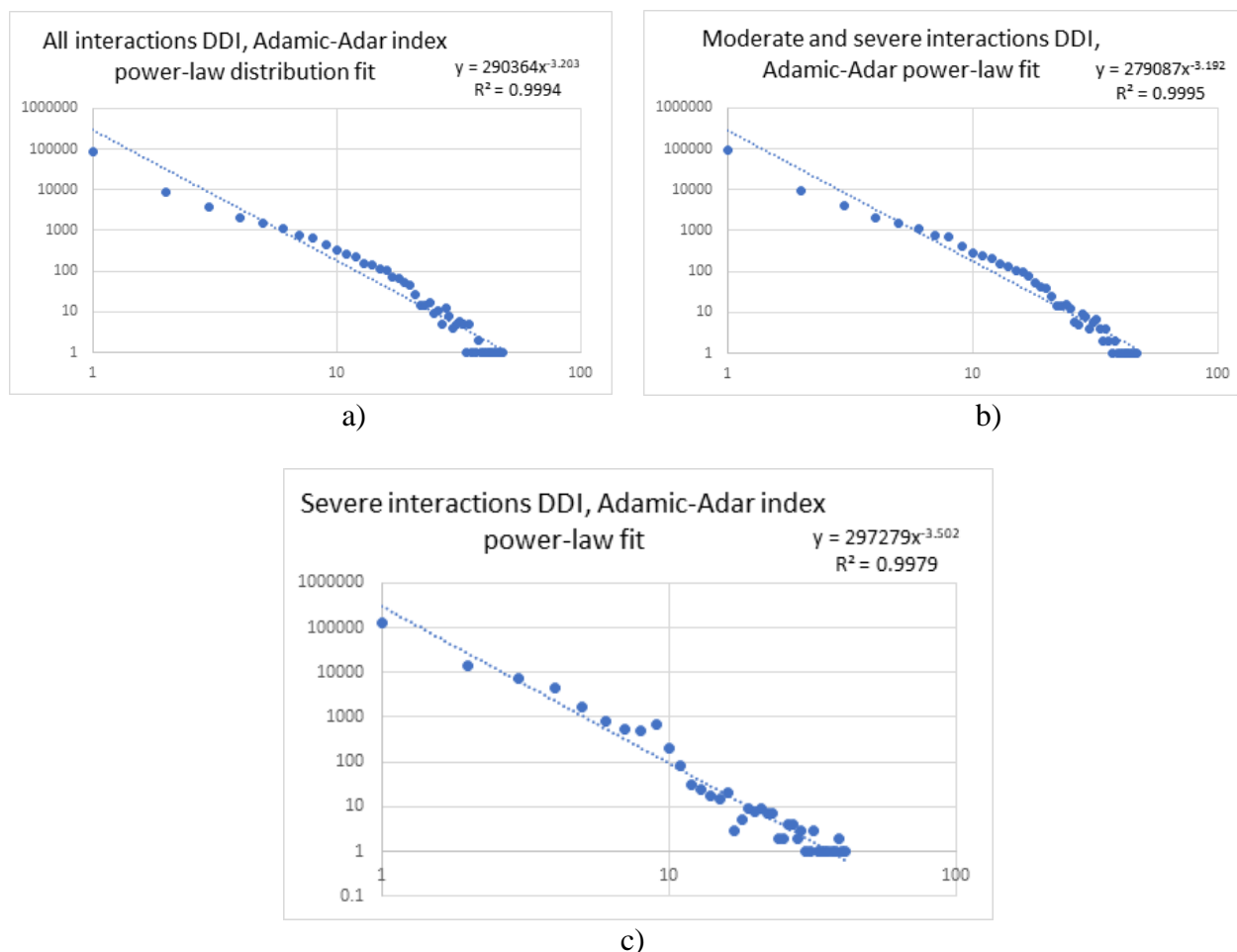


Figura 2. Distribuția power-law a indecșilor Adamic-Adar pentru rețelele complexe ale interacțiunilor medicamentoase care conțin: (a) toate interacțiunile din DrugBank 5.1.7 verificate în drugs.com, (b) interacțiunile moderate și severe, conform drugs.com și (c) interacțiunile severe, conform drugs.com.

Unele din aceste predicții au fost confirmate prin interogarea altor baze de date și surse bibliografice relevante (de exemplu, vezi Figurile 13, 14 și 15). (Însă o validare in extenso a acestor predicții nu poate fi făcută decât prin experimente laborioase care exced obiectivele prezentului proiect.)

Această parte a proiectului a fost integrată în aplicația mobilă dezvoltată în cadrul proiectului, predicțiile făcute la nivel de server fiind transmise prin intermediul API (application programming interface).

Suplimentar, am realizat predicția interacțiunilor medicamentoase în context clinic cu ajutorul algoritmului de învățare automată stocat la nivel de server (<https://github.com/research-hyperion>) care folosește baza de date din prescripții medicale/fișe ale pacienților. Privirea de ansamblu a modelului de predicție este redată în Figura 3: utilizatorul introduce în aplicația *Hyperion Drug Interactions* medicamentele pe care și le administrează în mod curent pentru una/mai multe afecțiuni cronice și medicamentele de pe o prescripție adresată unei alte condiții medicale acute sau cronice. Prin intermediul API (application programming interface) se transmite serverului lista de medicamente introdusă în telefon. Serverul folosește API pentru a transmite:

- predicția interacțiunii (severitate și probabilitate) cu complex networks
- predicția gradului de siguranță al combinației de medicamente (Label Rx) cu RandomForest

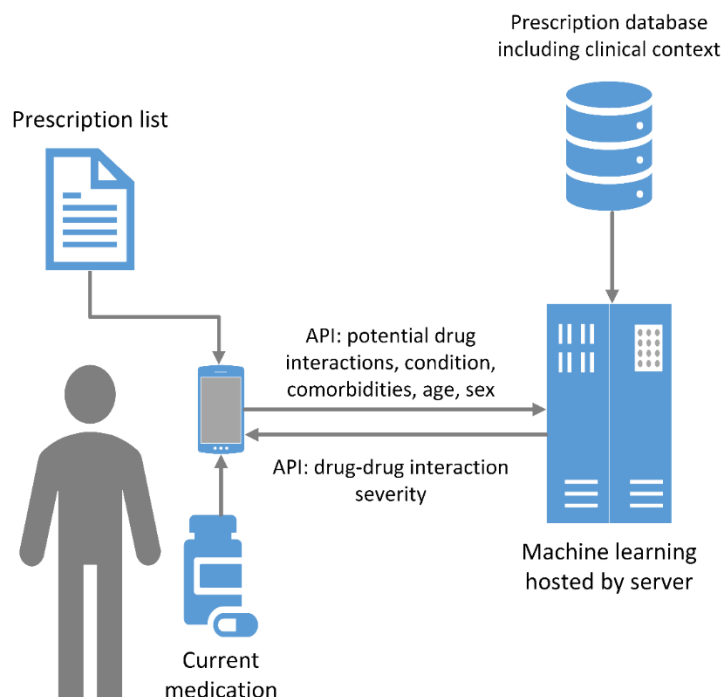


Figura 3. Prezentarea schematică a conceptului folosit în predicția interacțiunilor medicamentoase în funcție de contextul clinic particular al fiecărui pacient folosind modelul de învățare automată la nivel de server.

Livrabilul final al activității A2.3 este reprezentat de modelul validat de învățare automată pentru predicția relevanței (i.e., tăriei) interacțiunilor medicamentoase la nivel de server (D2 final).

A3.1 Dezvoltarea aplicației mobile *Hyperion Drug Interactions*

Aplicația a fost dezvoltată pentru sisteme mobile de tip Android și este bazată pe comunicarea prin API 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 tăriei/severităților interacțiunilor medicamentoase în context clinic specificat, 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 4: 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.

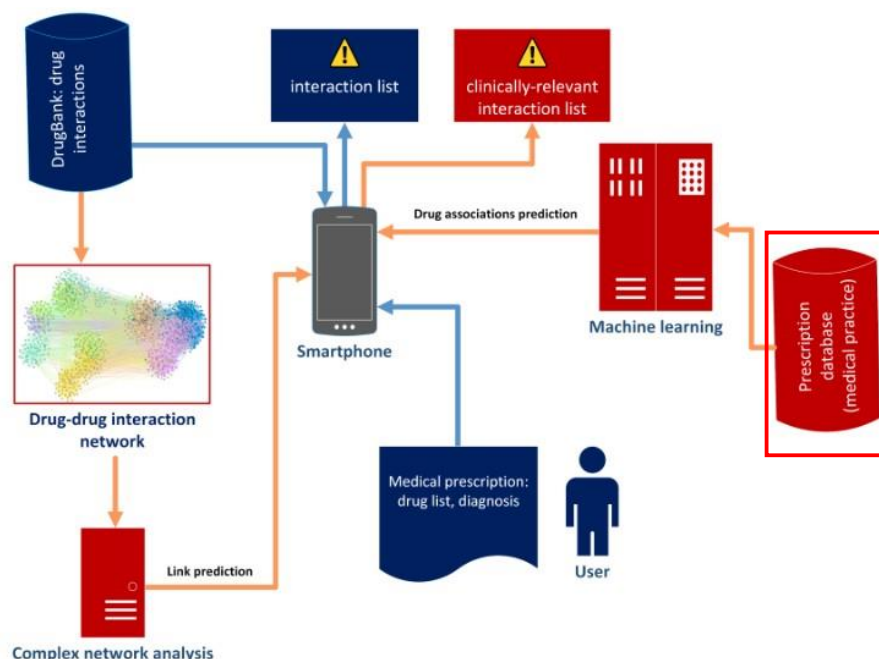


Figura 4. Privire de ansamblu asupra integrării aplicației mobile cu bazele de date și programele ce sunt stocate și respectiv rulate la nivel de server.

Figura 5 prezintă imagini din etapa de concepere a interfeței aplicației mobile cu explicațiile aferente: (a) introducerea a minim două medicamente, celulele suplimentare pot fi eliminate, cu butonul ”+” utilizatorul poate adăuga noi medicamente; (b) modalitatea de afișare a rezultatului interacțiunilor cunoscute dintre medicamentele din lista introdusă și marcarea în culori diferite a severității: roșu – interacțiuni severe, portocaliu – interacțiuni moderate și albastru – interacțiuni minore (nu apare în Figura 5) și verde – nu a fost găsită nicio interacțiune (nu apare în Figura 5); (c) evaluarea combinației de medicamente din învățarea automată și (d) predicția de interacțiuni folosind metoda de link prediction în rețeaua complexă a interacțiunilor medicamentoase bazată pe indexul Adamic-Adar (pentru medicamentele pentru care nu sunt raportate interacțiuni în baza de date drugs.com).

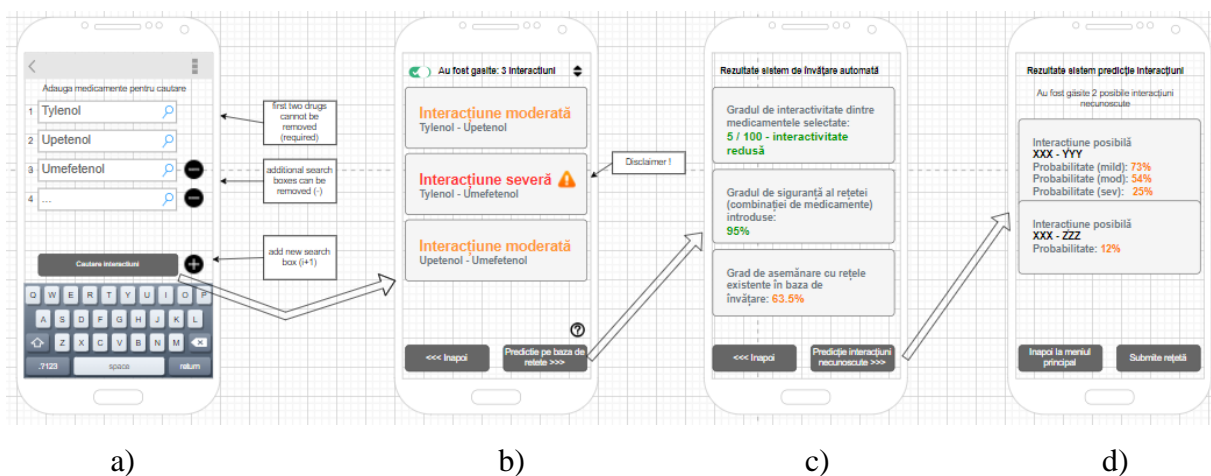


Figura 5. Captură de ecran din etapa de dezvoltare/proiectare a interfeței aplicației mobile.

În Figura 6 sunt redate: (a) pictograma aplicației mobile *Hyperion Drug Interactions*, reprezentată sugestiv de două capsule alăturate pe fond negru; (b) pagina în limba engleză de introducere a medicamentelor între care se dorește verificarea interacțiunilor; la fel ca în etapa de proiectare, primele două poziții indică faptul ca trebuie introduse minim două medicamente, iar cu butonul ”+” pot fi adăugate mai multe medicamente; panelul (c) arată funcția de autocomplete, foarte utilă fie pentru introducerea mai rapidă a unui medicament, fie pentru sugerarea denumirii atunci când nu se cunoaște numele corect al medicamentului. Figura 6d indică un exemplu de listă formată din 8 medicamente introduse în aplicație.

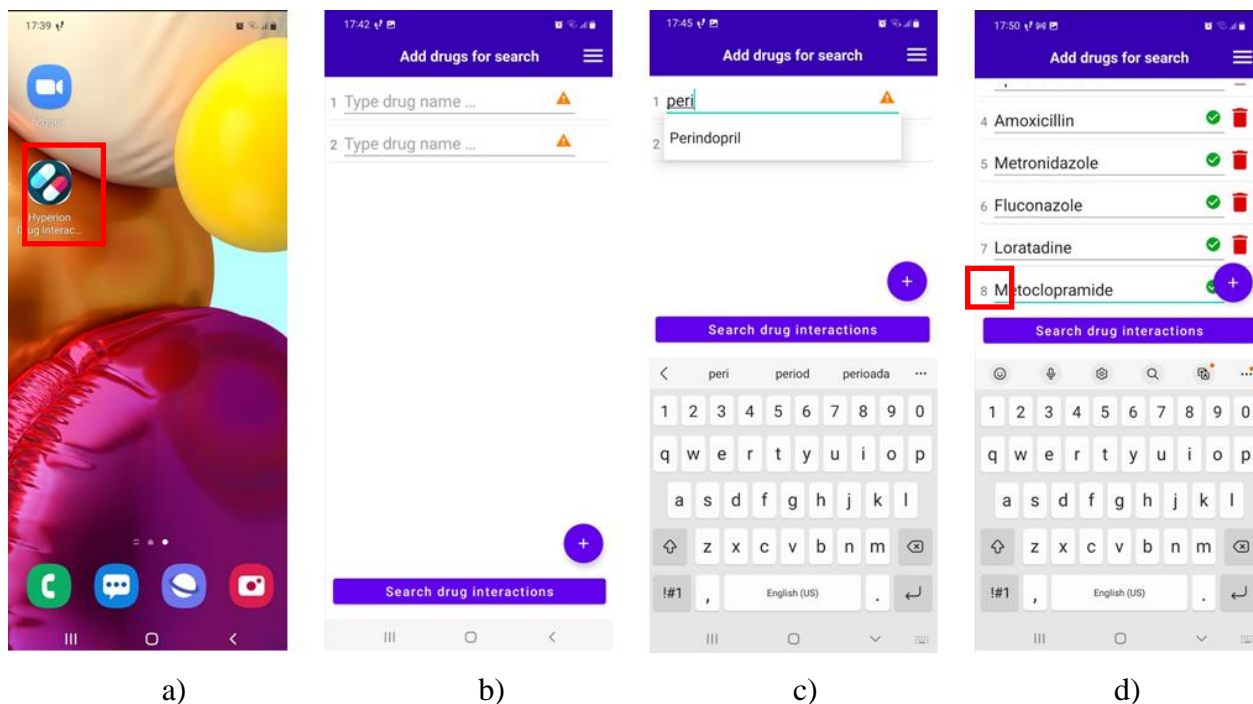


Figura 6. Imagini ale aplicației mobile: (a) pictograma aplicației mobile *Hyperion Drug Interactions*, marcată cu chenar roșu; (b) pagina de adăugare a medicamentelor de pe o rețetă în limba engleză; (c) exemplificarea funcției de autocomplete pentru denumirile medicamentelor; (d) exemplificarea unei liste de medicamente, cu evidențierea în chenar roșu a numărului de medicamente care au fost introduse.

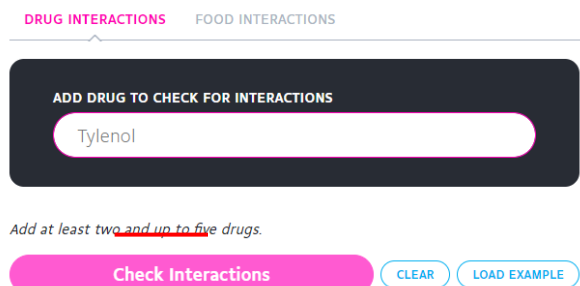
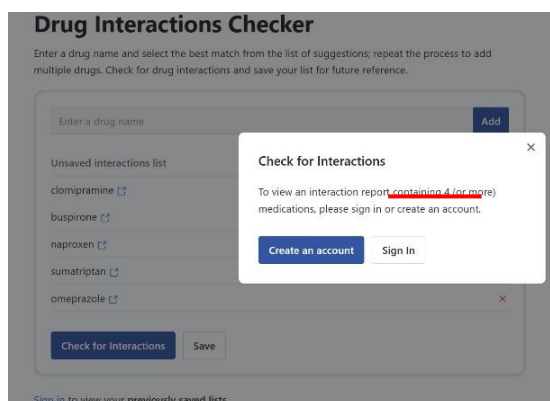


Figura 7. Ilustrarea numărului maxim de medicamente ce poate fi introdus în două sisteme electronice de testare a interacțiunilor medicamentoase: (a) *drugs.com* și (b) *DrugBank*.

Avantajul aplicației dezvoltată în cadrul proiectului HYPERION este că permite introducerea unui număr mai mare de medicamente între care să se verifice interacțiunile, spre deosebire de alte sisteme electronice de testare a interacțiunilor. De exemplu, drugs.com permite utilizatorilor neînregistrați sau fără cont testarea interacțiunilor între maxim 4 medicamente (vezi subliniat cu roșu în Figura 7a), iar DrugBank permite verificarea interacțiunilor dintre maxim 5 medicamente.

Aplicația *Hyperion Drug Interactions* afișează atât numărul cât și tăria interacțiunilor cunoscute între medicamentele din lista introdusă pe folosind informațiile din drugs.com (vezi Figura 8a) în ordine descrescătoare (sever > moderat > minor > fără interacțiune). Baza de date ce conține lista interacțiunilor medicamentoase extrasă din DrugBank 5.1.7 și actualizată și tăria/severitatea interacțiunii corespunzătoare fiecărei perechi se află la URL-ul <https://github.com/research-hyperion>. Prin apăsarea butonului "Predicted", aplicația încarcă (vezi Figura 8b) și afișează severitatea prezisă a interacțiunilor între medicamente pentru care drugs.com nu raportează interacțiune (font în culori diferite pentru fiecare nivel de severitate: **roșu-sever**, **portocaliu-moderat**, **albastru-minor**), precum și probabilitatea de producere a interacțiunii, așa cum este exemplul din Figura 8c (afișarea are loc în ordine descrescătoare a severității și a probabilității).

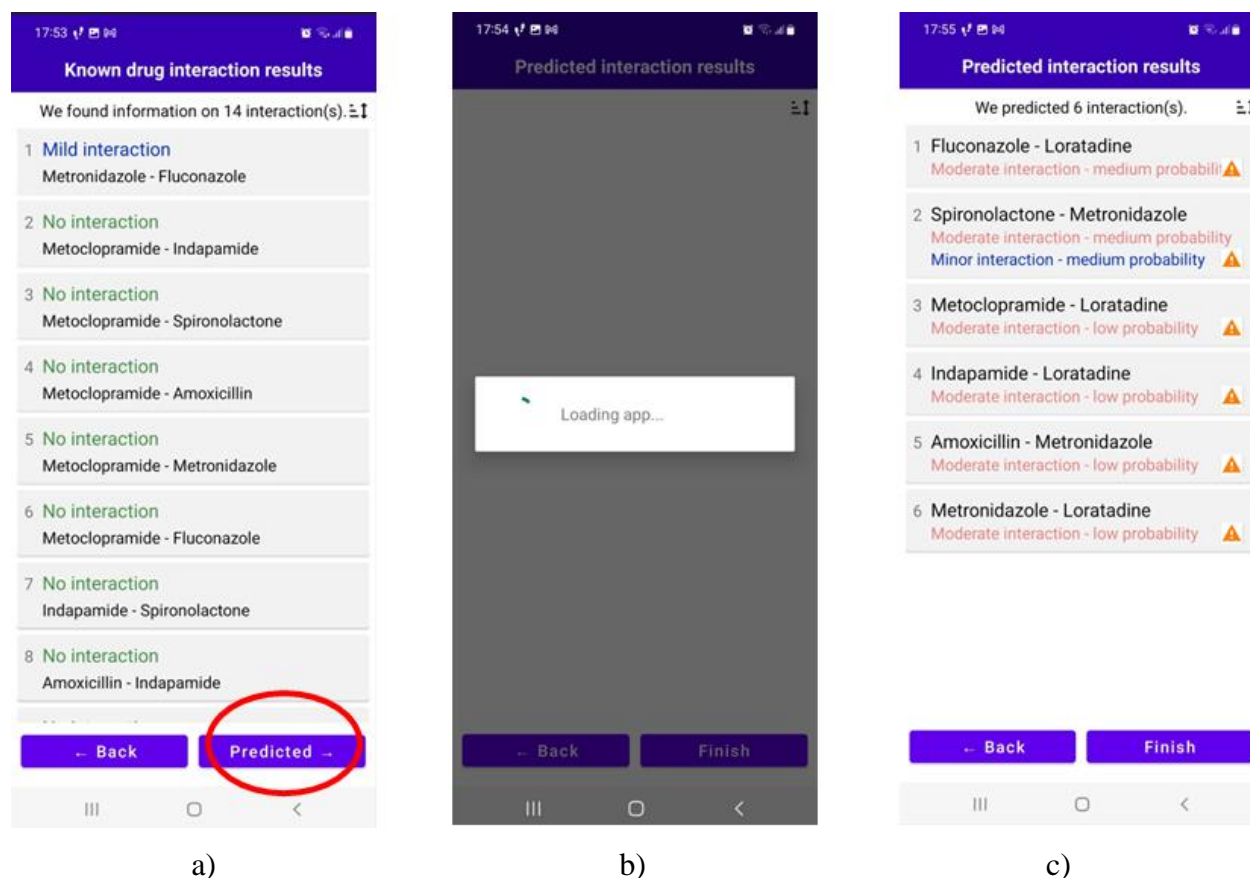


Figura 8. Imagini ale aplicației mobile *Hyperion Drug Interactions*: (a) rezultatele interacțiunilor pentru lista de opt medicamente din Figura 6d și vizualizarea butonului "Predicted"; (b) exemplificarea trecerii de la secțiunea de afișare a rezultatelor interacțiunilor cunoscute dintre medicamentele dintr-o combinație către secțiunea de predicție a interacțiunilor medicamentoase, severității acestora (i.e., minor, moderate, severe) și a probabilității manifestării lor (probabilitate redusă, medie, mare).

Funcția "Settings" (Figura 9a) asigură schimbarea limbii în care utilizatorul poate folosi aplicația noastră. Prin selectarea steagului României, așa cum este prezentat în Figura 9b, utilizatorul poate folosi aplicația în limba română; comenzile sunt în limba română, iar funcția autocomplete (vezi Figura 9c) generează două categorii de nume ale medicamentelor (Figura 9d):

- Denumiri scrise cu majuscule – reprezintă denumirile comune internaționale (DCI) extrase din Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman disponibil la <https://nomenclator.anm.ro/medicamente>.
- Denumiri scrise cu caractere cursive și însoțite de simbolul ”*” la final – reprezintă denumirile medicamentelor care nu sunt incluse în Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman, dar au fost incluse în lista medicamentelor din DrugBank 5.1.7 între care sunt raportate interacțiuni.

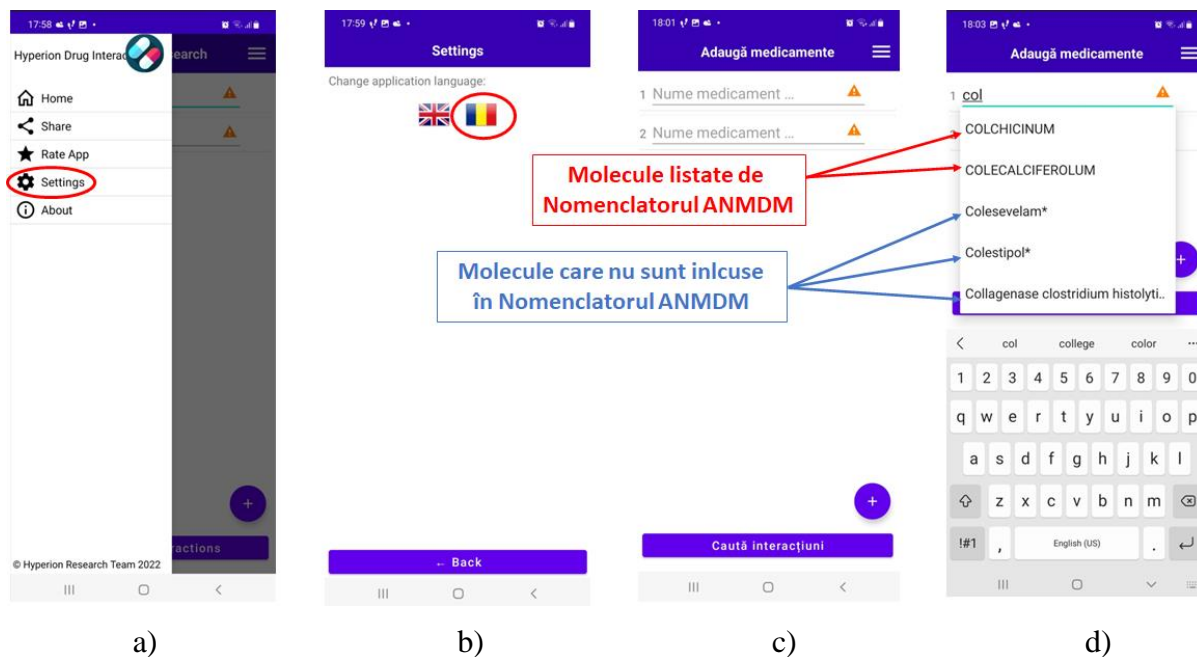


Figura 9. Imagini ale aplicației mobile Hyperion Drug Interactions: (a) Vizualizarea meniului principal și a funcției Settings din pagina principală a aplicației, care permite (b) schimbarea limbii de folosire a aplicației; (c) exemplificarea comenzilor de introducere a medicamentelor în limba română; (d) exemplificarea funcției autocomplete și pentru denumirile comune internaționale (DCI) ale medicamentelor (scrise cu majuscule) extrase din Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman și a medicamentelor din DrugBank care nu sunt incluse în acest nomenclator (scrise cu caractere cursive și * la final).

Figurile 10 a) – d) ilustrează modul de funcționare al aplicației Hyperion Drug Interactions în limba română.

Afișarea rezultatelor se realizează numai pentru interacțiunile listate în DrugBank 5.1.7 (versiunea DrugBank folosită la începutul proiectului pentru construirea rețelei complexe a interacțiunilor medicamentoase). În consecință, pentru restul interacțiunilor sunt prezise tăria și probabilitatea de manifestare în funcție de un cadru clinic personalizat.

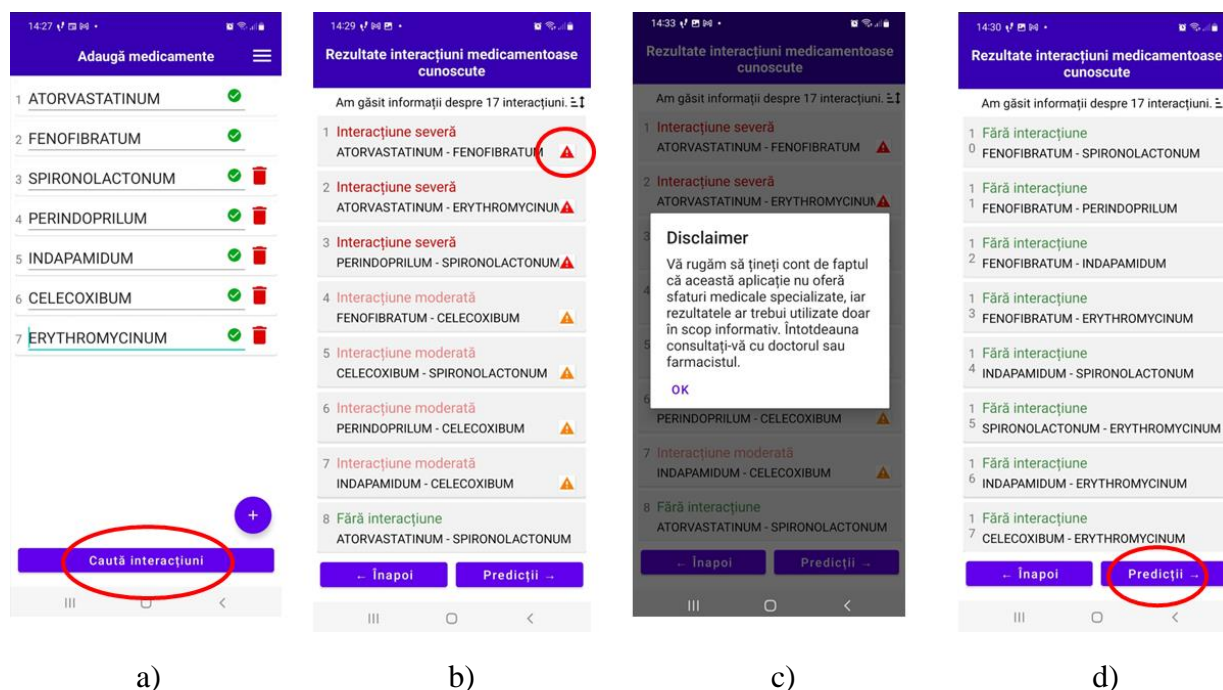
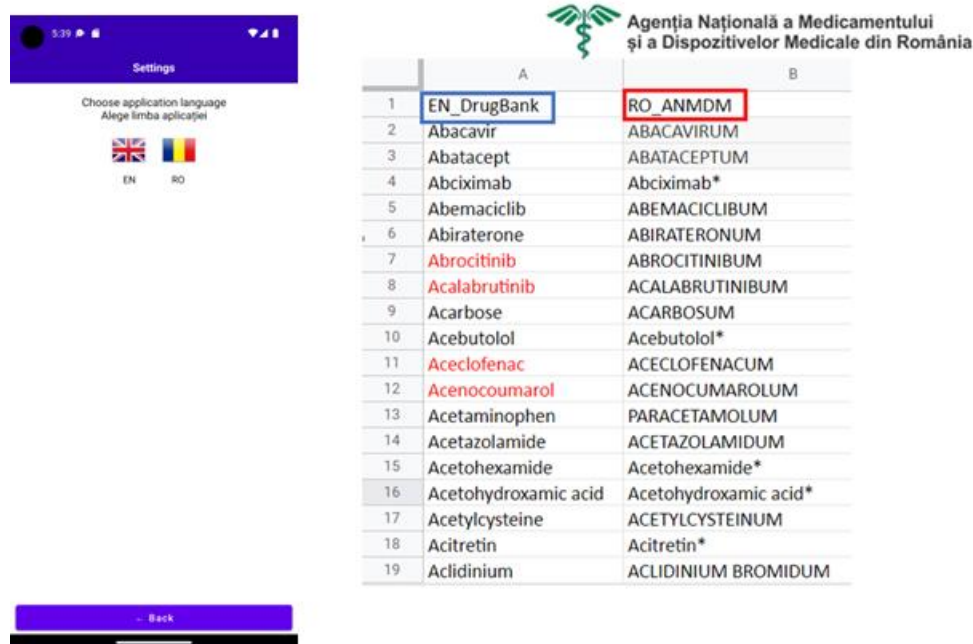


Figura 10. Capturi de ecran ale aplicației *Hyperion Drug Interactions* rulată în limba română. Se caută interacțiunile cunoscute pentru o listă de 7 medicamente (a) și rezultatele sunt afișate în ordinea descrescătoare a severității interacțiunii (b) cu atenționarea din dreptul fiecărei interacțiuni 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 (c), iar prin butonul "Predicții" (d), aplicația va continua cu afișarea predicției interacțiunilor.

La nivel de server este stocat fișierul care conține translarea/trecerea de la limba engleză la limba română (https://github.com/research-hyperion/hyperion-drug-name-mapping/blob/main/drug_names_EN_RO.csv) prin folosirea informațiilor din lista <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1BqZKcz7MhG33dgRoUVLQgw89Q-VoDcmr/edit#gid=276114184> prezentată în Figura 11. În Figura 11a este ilustrată pagina de selectare a limbii de utilizare a aplicației *Hyperion Drug Interactions*, iar Figura 11b este un fragment din acest fișier: coloana A cuprinde denumirile în limba engleză ale medicamentelor din DrugBank conținute de rețeaua complexă a interacțiunilor din versiunea 5.1.7 (font negru) și neconținute de rețeaua complexă a interacțiunilor (font roșu); coloana B cuprinde DCI-ul corespondent din coloana A (majuscule) din <https://nomenclator.anm.ro/medicamente> și medicamentele care nu sunt incluse în Nomenclatorul medicamentelor pentru uz uman publicat de Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din România (caractere cursive și * la final).

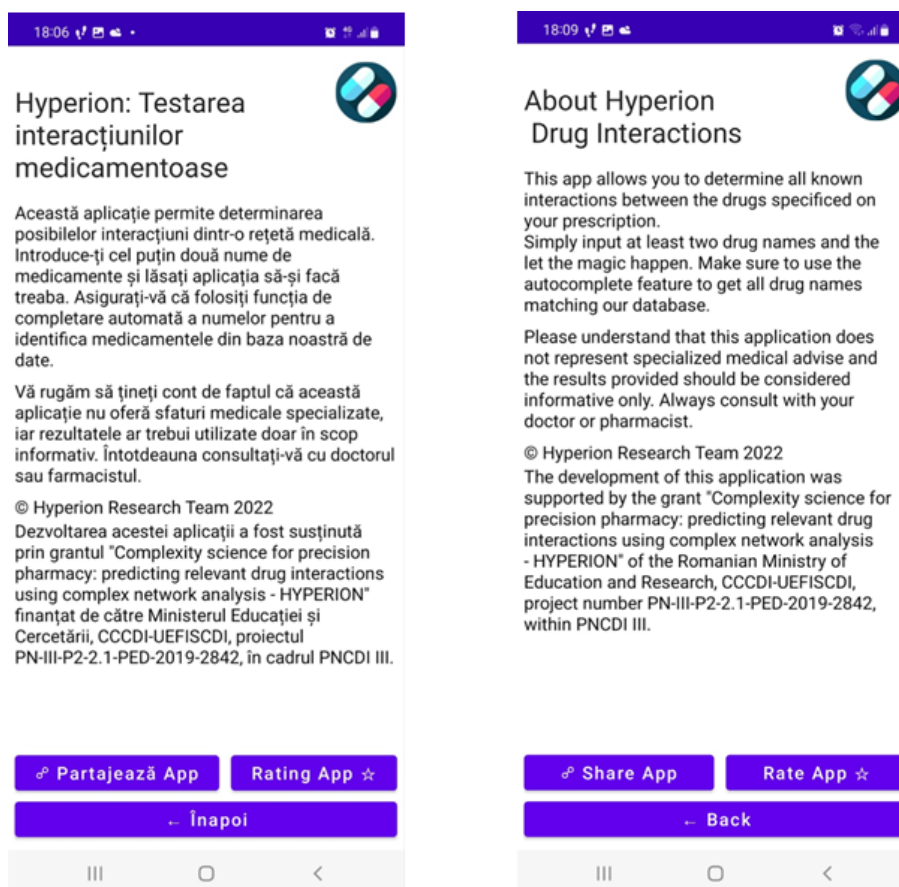
Butonul "About" conduce utilizatorul aplicației *Hyperion Drug Interactions* către o informare (în limba română – Figura 12a și limba engleză – Figura 12b) privind scopul aplicației, dar și către o atenționare privind caracterul informativ al rezultatelor afișate și necesității consultării medicului sau farmacistului pentru mai multe detalii. De asemenea, tot în această secțiune, utilizatorul este informat că această aplicație de mobil este rezultatul unui proiect de cercetare finanțat de CCCDI-UEFISCDI.



a)

b)

Figura 11. Explicarea trecerii de la limba engleză la limba română și invers în aplicația mobilă Hyperion Drug Interactions: (a) pagina în limba română de schimbare a limbii aplicației; (b) suportul folosit de aplicație pentru schimbarea limbii engleză-română.



a)

b)

Figura 12. Atenționare și acordarea recunoașterii finanțării proiectului Hyperion în aplicația de mobil Hyperion Drug Interactions.

Astfel, livrabilul intermediar D3 al activității A3.1 este reprezentat de prototipul de software pentru aplicația de mobil de verificare și predicție a interacțiunilor medicamentoase, disponibil la <https://play.google.com/store/apps/details?id=ro.upt.hyperiondruginteractions>

A3.2 Testarea aplicației mobile (UMFT)

O etapă importantă în dezvoltarea aplicației mobile este aceea de testare a modelului de predicție a interacțiunilor medicamentoase folosind complex networks.

Tesarea tehnică a aplicației de mobil *Hyperion Drug Interactions* a condus la următoarele concluzii:

- Nu dă erori după o testare de 3 luni
- Întârzierea afișării răspunsului este foarte mică doar atunci când combinația cuprinde mai mult de 5-7 medicamente, întârziere cauzată de interogarea bazelor de date și a calculului predicției interacțiunilor
 - Cu cât numărul de medicamente dintr-o combinație este mai mare, crește timpul de verificare a interacțiunilor
 - pentru n medicamente introduse, trebuie verificate $n(n-1)/2$ perechi de medicamente
- Pentru o corectă alocare a resurselor computaționale, am decis ca pe server să fie stocate structurile de date folosite pentru reprezentarea rețelelor complexe și să ruleze software-ul de predicție bazat pe indexul Adamic-Adar, deoarece acestea revendică atât o cantitate mare de memorie, cât și putere computațională considerabilă. Toate acestea ar fi încărcat în mod inutil telefonul mobil prin afectarea consumului de energie (implicit durata de funcționare a bateriei și încălzirea acestuia) și a funcționării celorlalte aplicații de pe telefonul mobil. Soluția naturală este, așadar, de efectuare a tuturor calculelor pe server, dispozitivul mobil având doar funcția de a colecta lista de medicamente investigate și de a afișa rezultatele din baza de date, respectiv din listele de predicții. Comunicarea dintre server și telefon se face prin serviciul de API (application programming interface) pus la dispoziție de server.

Testarea farmacologică a interacțiunilor prezise este **greu de realizat** în mod exhaustiv, pentru că ar presupune efectuarea unor experimente complexe, în funcție de mecanismul interacțiunii. Prin urmare, am realizat testarea farmacologică prin cross-validare cu alte baze de date, prospecte ale medicamentelor și investigarea literaturii de specialitate. *În domeniul repoziționării medicamentelor, predicției de interacțiuni medicament-medicament și medicament-target biologic este foarte greu de testat și evaluat performanța oricărui sistem de predicție, deoarece există un grad mare de incertitudine și necunoscut (interacțiunile medicamentoase dovedite experimental/clinic este clar că există, dar cele care nu sunt raportate nu înseamnă neapărat că nu există).* **În consecință, nivelul de acuratețe a predicției interacțiunilor rezultat din analiza noastră se constituie într-o estimare de tip “worst case scenario”.**

În acest sens, prezentăm mai jos câteva exemple de confirmări ale sistemului nostru de predicție.

În Figura 13 sunt prezentate predicțiile pentru schema terapeutică din Figura 10. Aplicația informează utilizatorul că rezultatele interacțiunilor sunt prezise (marcat cu oval roșu în captura de ecran din partea stângă). Interacțiunea PERINDOPRILUM-INDAPAMIDUM nu a fost listată de DrugBank 5.1.7, deci pentru această asocieră de substanțe medicamentoase nu s-a verificat tăria interacțiunii în drugs.com. Rezultatele modelului nostru de predicție arată că această interacțiune se poate manifesta sever cu o probabilitate scăzută, dar există o **probabilitate ridicată** de a se

manifesta ca o **interacțiune moderată** (imaginea centrală a Figurii 13). Verificarea acestei interacțiuni cu sistemul electronic al drugs.com **confirmă** predicția noastră (imaginea din dreapta a Figurii 13).

În Figura 14 prezentăm un exemplu de interacțiune pentru care aplicația *Hyperion Drug Interactions* afișează că ”Nu au fost găsite interacțiuni” (deoarece în versiunea DrugBank 5.1.7 nu a fost raportată interacțiune între aceste două substanțe medicamentoase), iar sistemul nostru prezice o **interacțiune severă** se poate manifesta cu o **probabilitate crescută**. Am testat această interacțiune în 3 baze de date: (i) în versiunea actuală a DrugBank 5.1.9 online (<https://go.drugbank.com/drug-interaction-checker>) rezultatul este același (”No interactions Found”), (ii) în drugs.com interactions checker (https://www.drugs.com/drug_interactions.html) care indică o interacțiune majoră, cu monitorizare atentă, între clozapine și fingolimod, și (iii) în Medscape Drug Interaction Checker [8] (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) care indică ”Monitor closely. Use Caution/Monitor.” Astfel, drugs.com și Medscape **confirmă** predicția noastră.

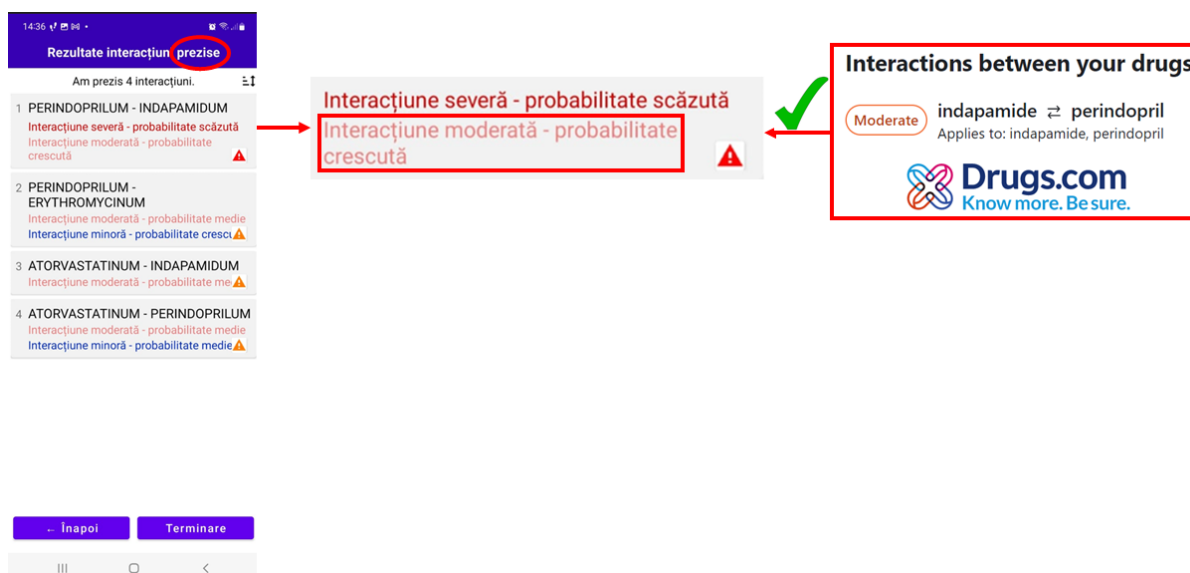


Figura 13. Exemplu de testare și confirmare a predicției interacțiunilor medicamentoase cu ajutorul modelului de predicție implementat în *Hyperion Drug Interactions*.

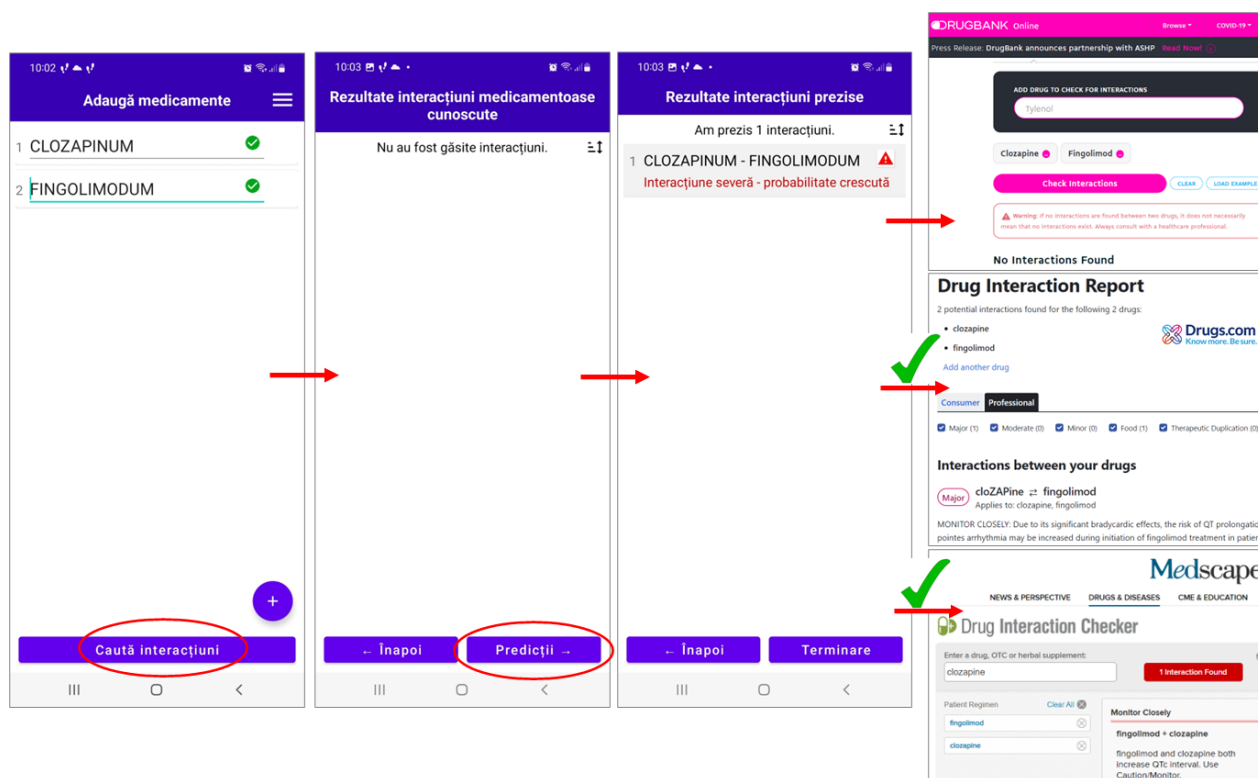


Figura 14. Exemplu de interacțiune pentru care două baze de date confirmă predicția noastră de interacțiune severă între medicamentele testate.

Un alt exemplu este cel din Figura 15, al interacțiunii dintre două vaccinuri (vaccin viu atenuat împotriva febrei galbene și vaccinul împotriva rubeolei, care este tot un vaccin viu atenuat). Multe baze de date nu raportează nicio interacțiune între aceste două vaccinuri. Cu toate acestea, literatura confirmă prin studii clinice reducerea eficienței ambelor vaccinuri la administrare în aceeași zi, datorită interferenței reciproce și seroconversiei mult reduse comparativ cu administrarea vaccinului împotriva febrei galbene la interval de 30 de zile față de vaccinul care conține virus viu atenuat împotriva rubeolei [9]. Mai mult decât atât, autoritățile guvernamentale de reglementare în domeniul sănătății publice (Public Health England) și British National Formulary (publicație medicală și farmaceutică periodică și oficială din Regatul Unit al Marii Britanii, care conține informații și ghiduri privind prescrierea și farmacologia pentru toate medicamentele autorizate din Regat) recomandă ca aceste două vaccinuri să nu se administreze în aceeași zi, ci la interval de minim 4 săptămâni [10, 11]. Astfel, predicția noastră de interacțiune severă este confirmată de literatura de specialitate. Este important să menționăm că atât aplicația noastră de mobil *Hyperion Drug Interactions*, cât și bazele de date DrugBank și drugs.com subliniază faptul că **dacă răspunsul afișat este că nu a fost găsită o interacțiune între două medicamente, nu înseamnă neapărat că această interacțiune nu există** și recomandă consultarea unui specialist din domeniul sănătății.

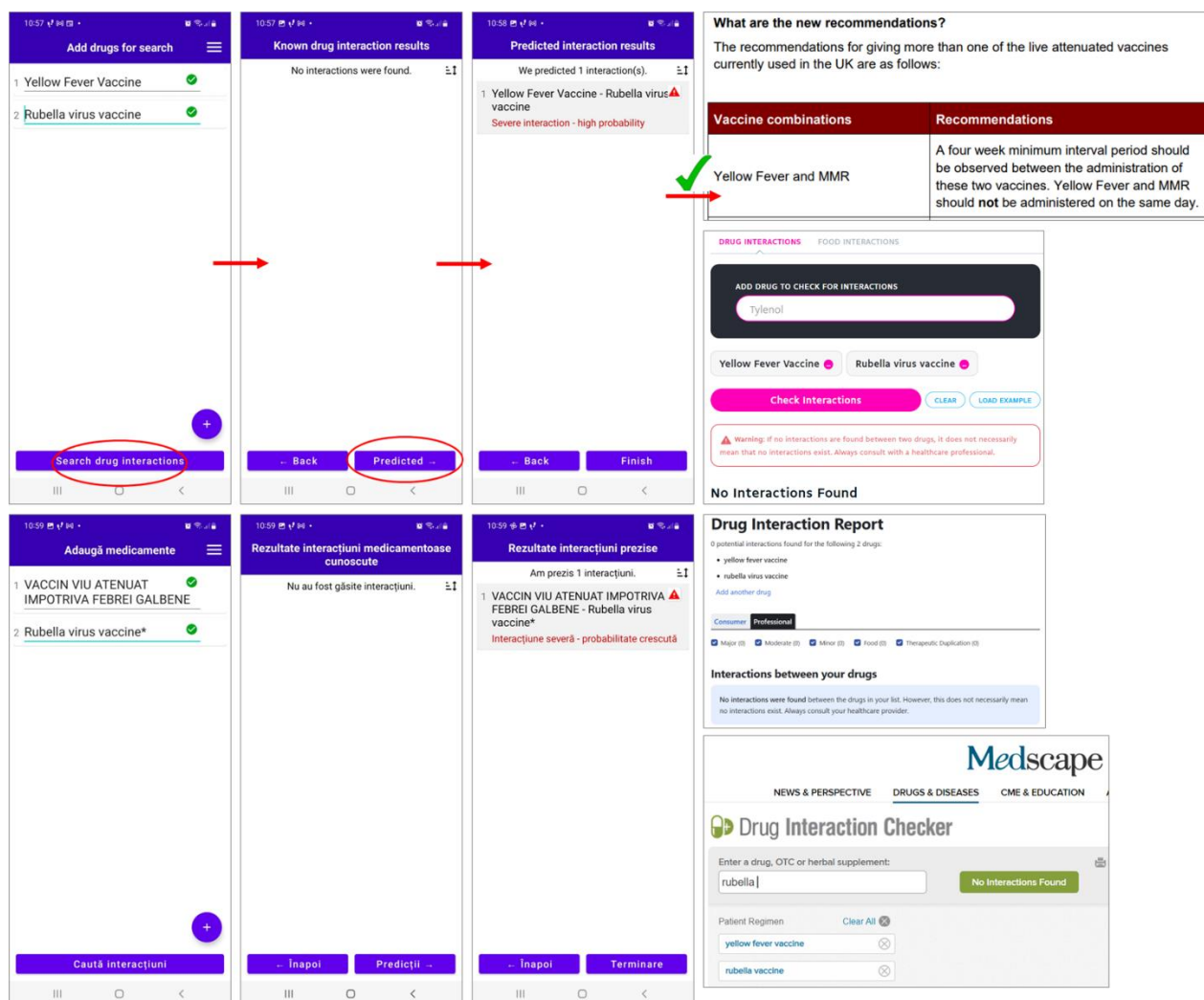


Figura 15. Exemplu de interacțiune medicamentoasă care nu este raportată în sisteme electronice de testare online a interacțiunilor (i.e., DrugBank, drugs.com și Medscape), dar care este prezisă de aplicația de mobil Hyperion Drug Interactions și este confirmată de ghiduri oficiale (Public Health England, <https://www.travax.nhs.uk/media/1004294/green-book-live-vaccine-interval.pdf>). În jumătatea superioară stângă a figurii sunt capturi de ecran ale aplicației rulate în limba engleză, iar în jumătatea stângă inferioară a figurii sunt capture de ecran ale aplicației setată să ruleze în limba română.

Deoarece numărul de interacțiuni prezise care trebuie verificat este foarte mare, am selectat interacțiunile majore și moderate cu $IAA \geq 12$ ($IAA_{max} = 40,37595$) și respectiv cu $IAA \geq 33$ ($IAA_{max} = 46,67692$). Verificarea încrucișată a condus la următoarele rezultate privind acuratețea predicției:

- Interacțiuni majore – pentru $IAA \geq 12$ – acuratețe 70,16%
- Interacțiuni severe – pentru $IAA \geq 15$ – acuratețe 77,77%

Fișierul cu rezultatele verificării încrucișate a acurateții predicției interacțiunilor este disponibil la https://docs.google.com/spreadsheets/d/1k1Rkkf25KpGY_WzeTki--exP4N87WV-r/edit#gid=1250105492

Livrabilul activității A3.2 (final D3) este prototipul de software funcțional și validat al aplicației de mobil *Hyperion Drug Interactions*, pentru telefoanele cu sistem de operare Android, care poate fi descărcat gratuit din Magazin Play/Play Store ca *Hyperion Drug Interactions*, disponibil la <https://play.google.com/store/apps/details?id=ro.upt.hyperiondruginteractions> (vezi Figura 16).

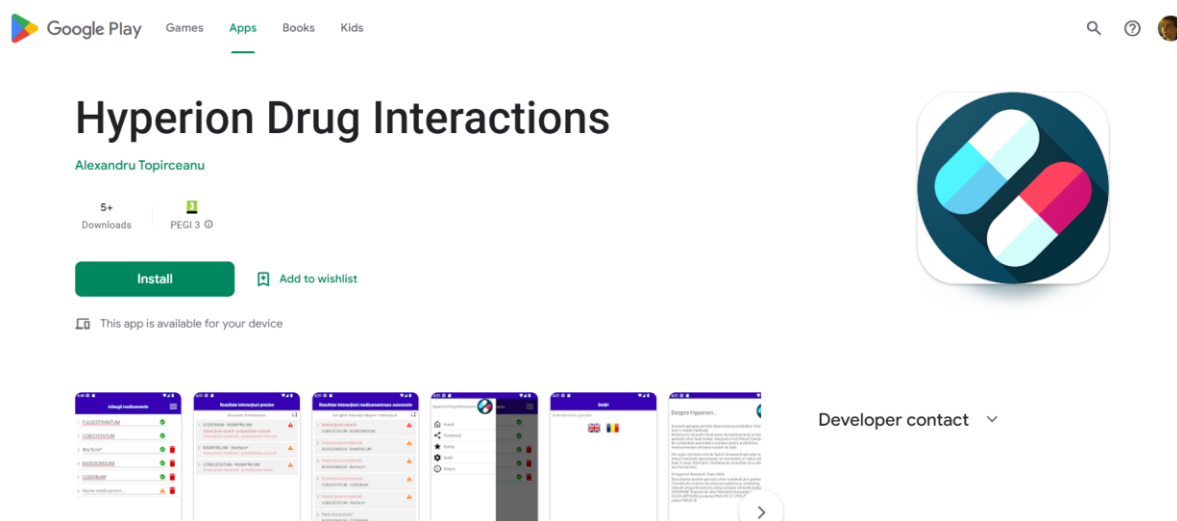


Figura 16. Captură de ecran cu evidențierea aplicației Hyprion Drug Interactions în Google Play.

Diseminarea rezultatelor

Activitățile A2.4 și A3.3 din cadrul obiectivelor O2 și respectiv O3 au fost planificate pentru diseminarea rezultatelor proiectului în perioada de derulare a Etapei 3.

Astfel, în cadrul activității A2.4 am popularizat proiectul HYPERION și rezultatele obținute prin derularea acestuia participând la manifestări științifice organizate de Asociația Națională a Farmaciștilor de Spital din România, astfel:

- Conferința Internațională ANFSR, Ediția a III-a, Cluj-Napoca, 28-29.04.2022, ***Farmacia de precizie în era big data – provocări și soluții***, Lucreția Udrescu (autor prezentator), Liana Suciu, Aimee Chiș (Figura 17)
- Întâlnirea zonală ANFSR Deva, 17 septembrie 2022, ***Sisteme electronice de alertă a interacțiunilor medicamentoase – nimic nu e perfect***, Lucreția Udrescu (Figura 18a)
- Întâlnirea zonală ANFSR Deva, 17 septembrie 2022, ***Evaluarea incidenței interacțiunilor medicamentoase în prescripțiile unui lot de pacienți cu hipertensiune arterială***, Liana Suciu (Figura 18b)



a)



b)

Figura 17. Echipa UMFT a fost reprezentată la Conferința Internațională ANFSR, Ediția a III-a, Cluj-Napoca, 29.04.2022, de: (a) de la dreapta la stânga – Aimee Chiș, Liana Suciu, Lucreția Udrescu, (b) de la dreapta la stânga – Aimee Chiș, Liana Suciu, Lucreția Udrescu, alături de președinta ANFSR, farm. Gabriela Pura și farmaciști participanți la conferință.

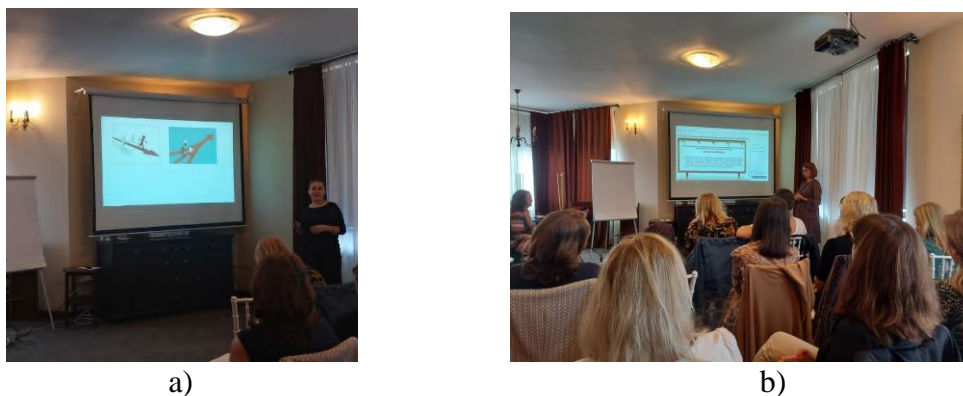


Figura 18. Echipa UMFT reprezentată de (a) Lucreția Udrescu și (b) Liana Suciu la Întâlnirea zonală ANFSR Deva, 17 septembrie 2022.

Discuțiile purtate cu farmaciștii, în cadrul întâlnirilor ANFSR, au avut un dublu rol: au ajutat la diseminarea rezultatelor noastre în interiorul comunității interesate în cel mai înalt grad de folosirea aplicației pe care am dezvoltat-o, dar ne-au dat și posibilitatea de a primi păreri și sugestii din partea practicienilor. Multe dintre aceste sugestii au fost folosite la proiectarea aplicației noastre.

În cadrul activității A3.3, echipa UPT a actualizat pagina web a proiectului HYPERION <http://hyperion.cs.upt.ro/> cu diseminarea rezultatelor, rapoartele științifice și tehnice ale fiecărei etape și final, precum și pagina GitHub <https://github.com/research-hyperion> dedicată întregului proiect Hyperion (unde am arhivat toate fișierele cu programele software și bazele de date create, pentru a fi consultate și reproduse de comunitatea cercetătorilor). Tot în cadrul A3.3 am elaborat și submis un articol științific la jurnalul GigaScience (Oxford University Press), factor de impact 7.658 (iunie 2022) – *"The curse and blessing of abundance—the evolution of drug interaction databases and their impact on drug network analysis"*, Mihai Udrescu, Sebastian Ardelean, Lucreția Udrescu; articolul este în curs de evaluare de către revieweri.

Deoarece am prelucrat un volum foarte mare de date și rezultatele pe care le-am înregistrat sunt relevante și cu potențial imens pentru domeniul predicției interacțiunilor medicamentoase, în viitorul imediat apropiat vom continua elaborarea de articole științifice prin care să publicăm aceste rezultate și vom acorda recunoaștere finanțatorului acestui proiect – CCCDI-UEFISCDI, proiect nr. PN-III-P2-2.1-PED-2019-2842, din cadrul PNCDI III. Planurile de diseminare a rezultatelor și de publicații pentru viitor includ:

- Prezentarea aplicației de mobil *Hyperion Drug Interactions* comunităților de farmaciști, medici și programatori, cu scopul de colectare de date cât mai accurate, de obținere de răspunsuri și sugestii din partea utilizatorilor interesați și de mentenanță și dezvoltare alte aplicației noastre
- Analiza evoluției numărului de interacțiuni medicamentoase ale medicamentelor cu vârsta acestora (vârsta fiind considerată de la momentul obținerii primei autorizații de punere pe piața farmaceutică din lume) – analiză realizată în cadrul activității A2.2, Etapa 2
- Analiza interacțiunilor medicamentoase din prescripții medicale și fișe ale pacienților spitalizați cu afecțiuni patologice din arii medicale diverse, în scopul creșterii bazei de date de prescripții medicale (i.e., Rețete) și astfel creșterii acurateței de predicție cu RandomForest

Concluzii

- Proiectul HYPERION a atins obiectivele propuse prin activitățile menționate Etapa 3 a contractului de finanțare.
- Pe parte computațională a fost validat modelul de învățare automată pentru predicția interacțiunilor medicamentoase relevante clinic la nivel de server și a fost dezvoltată și aplicația de mobil pentru testarea și predicția interacțiunilor medicamentoase *Hyperion Drug Interactions* și încărcată pe Magazin Play/Play Store (<https://play.google.com/store/apps/details?id=ro.upt.hyperiondruginteractions>). Pe parte farmacologică, s-a actualizat lista severităților interacțiunilor medicamentoase din DrugBank 5.1.7 validate față de drugs.com, s-a continuat construirea bazei de date cu vârsta medicamentelor, s-a continuat construirea listelor de combinații de medicamente necesare testării modelului de predicție a interacțiunii medicamentoase, au fost evaluate farmacologic rețelele complexe ale interacțiunilor medicamentoase folosite pentru predicția interacțiunilor minore, moderate și severe, ajustate și validate farmacologic; de asemenea, a fost validat farmacologic modelul de predicție al tăriei interacțiunilor medicamentoase și a fost testată farmacologic acuratețea predicției interacțiunilor medicamentoase folosind indexul Adamic-Adar.
- Managementul proiectului a condus la obținerea livrabilelor planificate ale fiecărei activități la momentul raportării Etapei 3. **În plus**, echipa Hyperion raportează construirea unui sistem de predicție a interacțiunilor medicamentoase din prescripții medicale folosind date clinic și antropometrice ale pacienților.
- Informațiile despre proiect (noutate și obiective, implementare, diseminare, echipa, referințe bibliografice) sunt accesibile pe site-ul proiectului disponibil la <http://hyperion.cs.upt.ro/> (copie de rezervă <https://research-hyperion.github.io/>).

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] <https://www.drugs.com/> [ultima accesare la 23 octombrie 2022]
- [3] Agenția Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, Nomenclatorul Medicamentelor pentru Uz Uman, Lista medicamentelor din Nomenclator disponibilă la <https://nomenclator.anm.ro/medicamente> [ultima accesare la 23 octombrie 2022]
- [4] European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en> [ultima accesare la 23 octombrie 2022]
- [5] The United States Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/> [ultima accesare la 23 octombrie 2022]
- [6] Adamic LA, Adar E. Friends and neighbors on the Web. *Social Networks*, 2003, 25(3):211-230
- [7] Mestres J, Gregori-Puigjane E, Valverde S, Sole RV. Data completeness—the Achilles heel of drug-target networks. *Nature biotechnology*, 2008. 26(9):983-984
- [8] <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- [9] Silva JRN, *et al.* Mutual interference on the immune response to yellow fever vaccine and a combined vaccine against measles, mumps and rubella. *Vaccine*, 2011, 29(37):6327-6334
- [10] <https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england>
- [11] British National Formulary, disponibil la <https://www.bnf.org/> [ultima accesare la 23 octombrie 2022]

Director de proiect,
Lucreția Udrescu
28 octombrie 2022