

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.

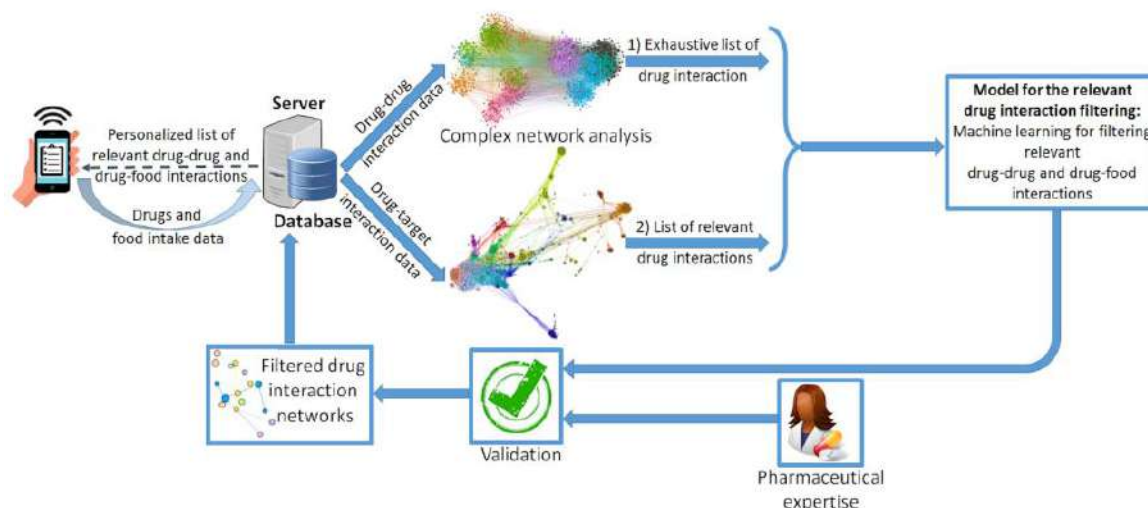


Figura 1. Planul proiectului Hyperion. Colectăm și procesăm date despre interacțiuni medicamentoase, apoi modelăm și reprezentăm relațiile de interacțiune medicament-medicament sub formă de rețea complexă a interacțiunilor medicamentoase și sub formă de rețea complexă a medicamentelor pe bază de similaritate.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

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 2

Etapa 2 a proiectului se numește *Rețele complexe de similaritate între medicamente - construire, analiză, modele de predicție*.

Perioada de implementare a Etapei 2 este 01.01.2021-31.12.2021.

Deoarece Etapa 1 s-a desfășurat pe un interval de numai două luni, următoarele activități prevăzute la obiectivul O1 sunt continuate în Etapa 2 (cu indicarea implicării fiecărui partener):

- A1.1 Construirea și analiza rețelor complexe de interacțiuni medicamentoase (UPT)
- A1.2 Construirea și analiza rețelor complexe de similaritate (UPT)
- A1.4 Validarea farmacologică a rețelor complexe (UMFT)

Activitățile A1.3 și A1.4 s-au derulat exclusiv în Etapa 2:

- A1.3 Analiza și procesarea rețelor complexe la nivelul serverelor UMFT și UPT (UPT)
- A1.5 Ajustările rețelor în funcție de rezultatele obținute la A1.4 (UPT)

De asemenea, în Etapa 2 este inclus și Obiectivul O2, pentru a cărui realizare sunt planificate 4 activități (A2.1-A2.4), iar **activitățile A2.1 și A2.2 sunt cuprinse în Etapa 2:**

- A2.1 Construirea unui model de învățare automată supervizată pentru selectarea interacțiunilor medicamentoase relevante (UPT)
- A2.2 Feedback farmacologic pentru modelul de predicție (UMFT)
- A2.3 Ajustarea rețelei de interacțiune medicamentoase filtrate conform modelului validat de învățare automată (UMFT)
- A2.4 Diseminarea rezultatelor proiectului (UMFT, UPT)

Activitățile desfășurate în intervalul alocat Etapei 2 au fost:

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

Echipa UPT a continuat construirea și analiza rețelor complexe de interacțiuni medicamentoase folosind datele din versiunile DrugBank. De asemenea, au descărcat și inclus în analiză și ultima versiune DrugBank 5.1.8, lansată în 3 ianuarie 2021. Figura 2 redă comparativ rețelele complexe DDI obținute folosind datele din DrugBank 4.1 (lansată în decembrie 2014) și respectiv cea mai recentă versiune Drugbank 5.1.8 (lansată în 3 ianuarie 2021).

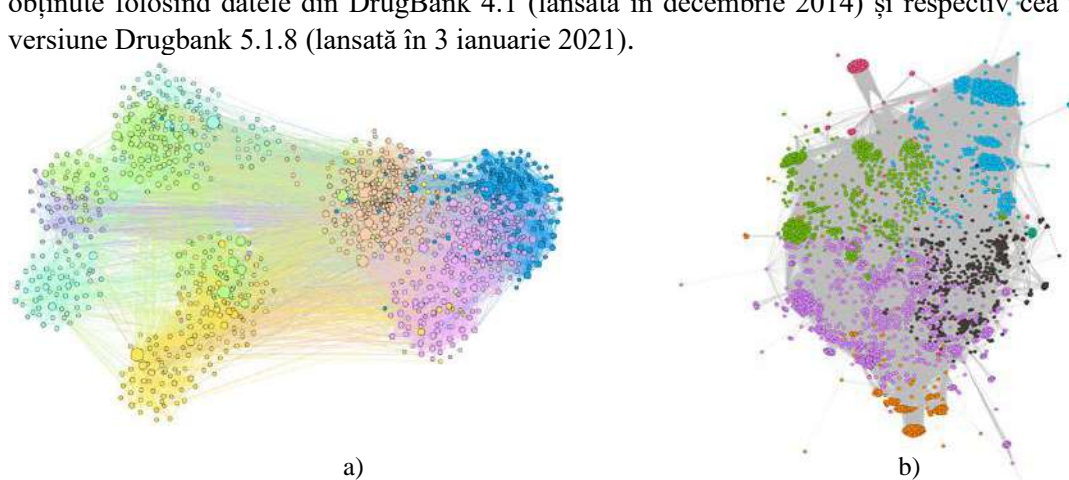


Figura 2. Rețelele complexe ale interacțiunilor medicamentoase (DDI) construite folosind datele din două versiuni DrugBank: a) 4.1 și b) 5.1.8

Analiza rețelor complexe ale interacțiunilor medicament-medicament de-a lungul celor 26 de versiuni DrugBank, începând de la prima versiune DrugBank 3.0 lansată în ianuarie 2011 și până la cea mai recentă versiune DrugBank 5.1.8 lansată în ianuarie 2021, evidențiază evoluția *numărului de medicamente* între care sunt înregistrate interacțiuni medicamentoase (Figura 3a), *densității rețelor* (Figura 3b), *gradului mediu* al nodurilor-medicament (Figura 3c) și *numărului legături*, adică de interacțiuni medicamentoase (Figura 3d), *coeficientului de clustering* (Figura 3e) și *lungimii medii a drumului* – average path length (bulinele albastre din Figura 3f). Figura 2 este grăitoare pentru impactul vizual al evoluției crescătoare a densității DDI, numărului de noduri și de interacțiuni medicamentoase.

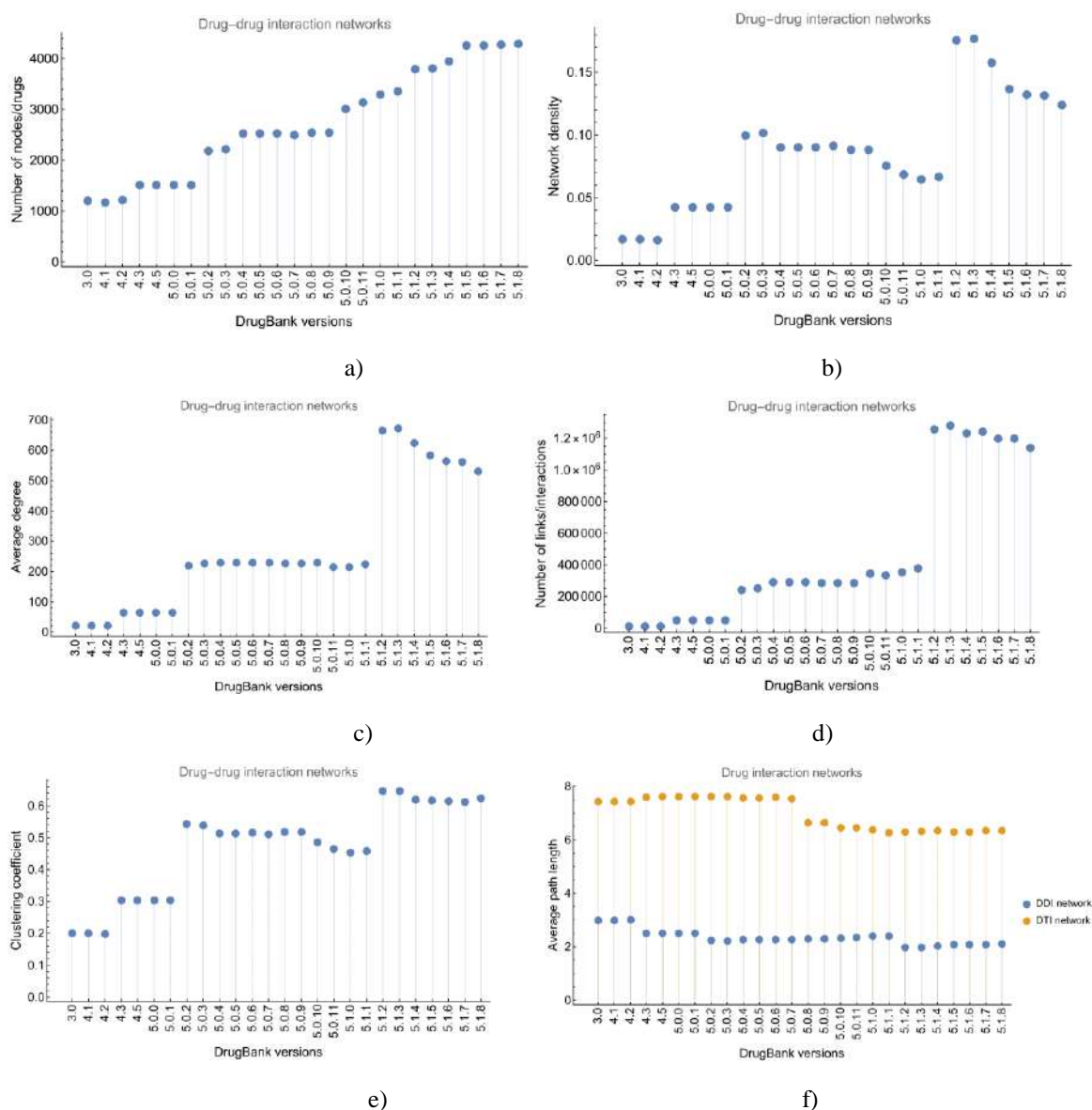


Figura 3. Reprezentarea evoluției informațiilor din DrugBank în rețelele de interacțiuni medicament-medicament DDI, de la versiunea 3.0 la cea mai recentă versiune 5.1.8 în ceea ce privește a) numărul de noduri-medicament, b) densitatea rețelei, c) graul mediu, d) numărul de legături/interacțiuni medicamentoase, e) coeficientului de clustering și f) lungimii medii a drumului—average path length (bulinele albastre).

Analiza evoluției acestor 4 parametri arată o acumulare masivă de date cu trecerea timpului, ca rezultat al deciziilor organismelor de reglementare internaționale care aprobă pentru uz terapeutic noi molecule, numeroaselor publicații științifice și studii clinice care raportează noi informații noi despre medicamente, inclusiv interacțiuni medicamentoase. Trendul crescător al valorilor densității rețelei, gradului mediu și numărului de legături/interacțiuni medicamentoase arată o creștere bruscă de la versiunea 5.1.1 la 5.1.2, urmată de o descreștere a valorilor acestor parametri, ceea ce dovedește o filtrare a informațiilor în versiunile ulterioare de DrugBank.

Livrabilul D1 intermediar al activității A1.1 este setul de 26 de rețele complexe ale interacțiunilor medicament-medicament construite în Gephi, folosind datele din versiunile DrugBank (drug-drug interaction network, DDI), 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. Toate programele software și rezultatele se află în variantă versionată pe pagina de github a proiectului disponibilă la <https://github.com/hyperion-research>.

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

Echipa UPT a continuat construirea și analiza rețelelor complexe de similaritate a medicamentelor în funcție de tipul de acțiune asupra unui target biologic, folosind datele din versiunile DrugBank. De asemenea, au descărcat și inclus în analiză și ultima versiune DrugBank 5.1.8, lansată în 3 ianuarie 2021. Analiza rețelelor de similaritate a medicamentelor în funcție de acțiune asupra unui target biologic construite cu informațiile despre interacțiunile drug-target din versiunile succesive DrugBank este prezentată în Figura 4 a-d.

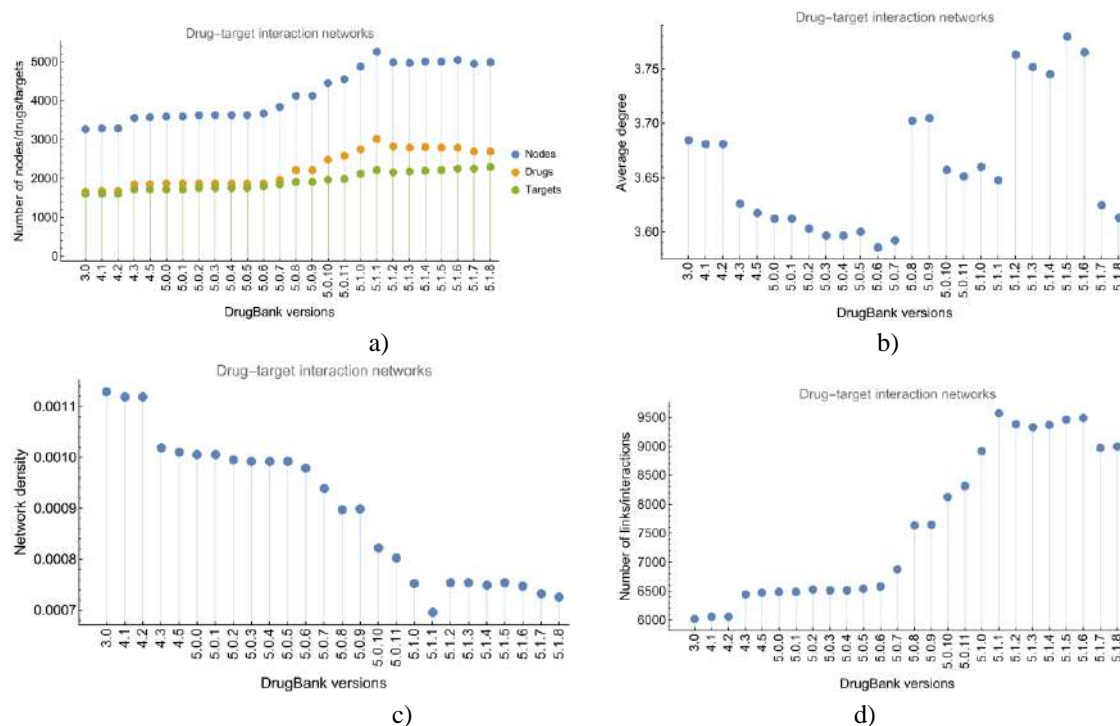


Figura 4. Reprezentarea evoluției informațiilor din DrugBank în rețelele de similaritate a medicamentelor în funcție de acțiunea asupra unui target, de la versiunea 3.0 la cea mai recentă versiune 5.1.8 în ceea ce privește a) numărul de noduri-medicament, numărul de noduri-target și numărul total de noduri din rețea, b) gradul mediu al nodurilor-medicament, c) densitatea rețelei și d) numărul de legături/interacțiuni medicament-target.

Livrabilul intermediar D1 al activității A1.2 este reprezentat de 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. Toate programele software și rezultatele se află în variantă versionată pe pagina de github a proiectului disponibilă la <https://github.com/hyperion-research>.

A1.3 Analiza și procesarea rețelelor complexe la nivelul serverelor UMFT și UPT (UPT)

Echipa UPT a realizat filtrarea legăturilor cu valori reduse de betweenness din rețelele DDI inițiale. De asemenea, a analizat nodurile din rețele complexe ale interacțiunilor medicamentoase (DDI) în funcție de centralitățile de rețea: grad, betweenness, closeness, eigenvector și PageRank. Figura 5 a-j ilustrează comparativ aceste distribuții pentru prima versiune DrugBank 3.0 și cea mai recentă versiune DrugBank 5.1.8. Această analiză se pretează numai pentru rețelele DDI, care sunt monopartite (conțin un singur tip de noduri).

Comparația arată că inițial, pentru datel din DrugBank 3.0, distribuția este power-law, cu excepția distribuției de closeness care este normală; pentru cea mai recentă versiune Drugbank, aceste distribuții s-au degradat, așa cum se observă și în figura 5 a, b, g-j, cel mai puțin afectată fiind distribuția de betweenness (vezi Figura 5 c și d).

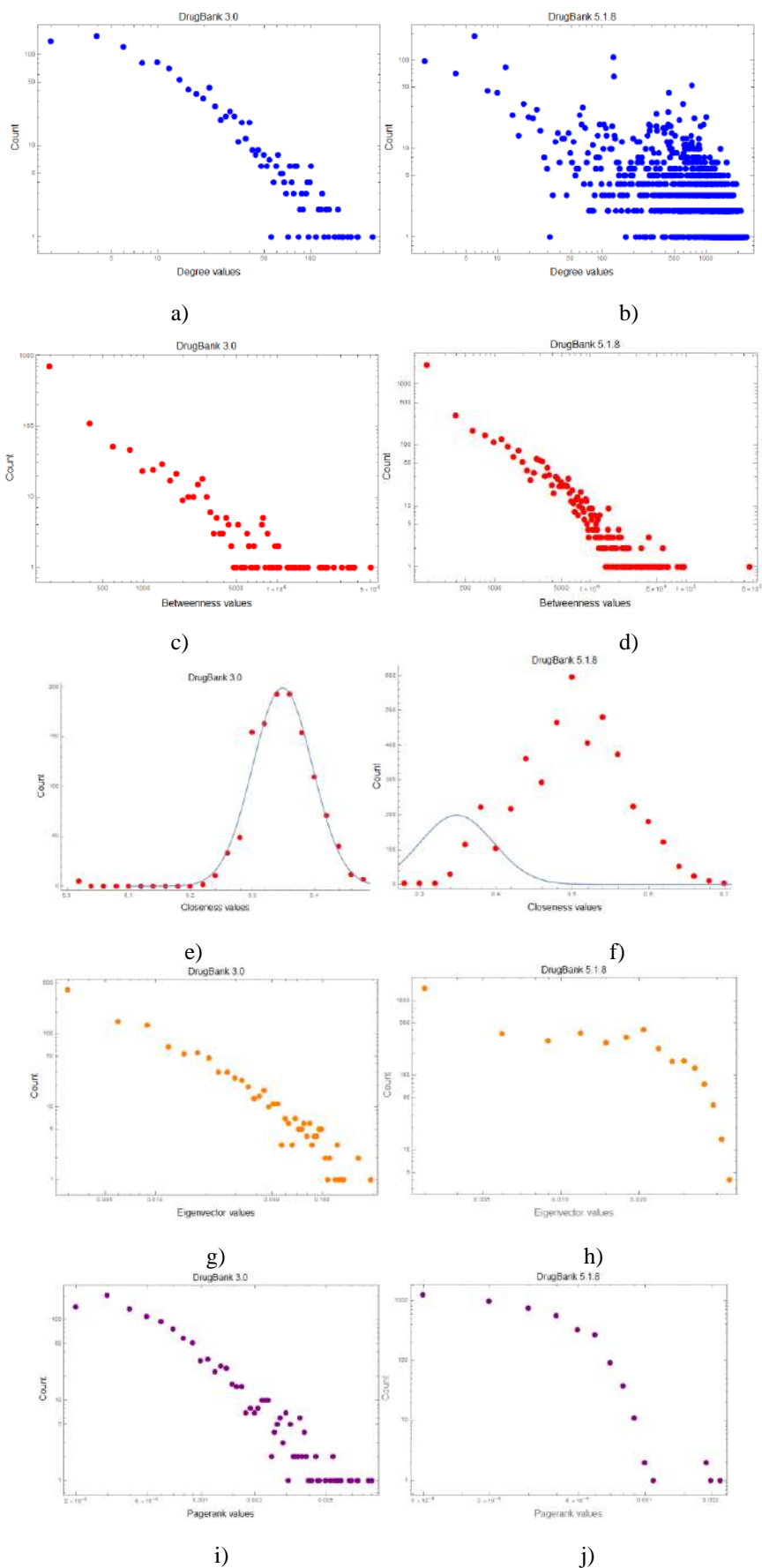


Figura 5. Comparația distribuțiilor de centralitate în rețelele complexe ale interacțiunilor medicamentoase DDI construite cu date din versiunile DrugBank 3.0 și 5.1.8

Figura 6 prezintă evoluția parametrului α al distribuției power-law în versiunile succesive de Drugbank pentru distribuția de grad (degree) în rețelele de interacțiuni medicament-medicament DDI (noduri-medicamente – albastru) și rețelele medicament-target DTI (noduri-medicament – portocaliu, noduri-target – verde, toate nodurile – roșu).

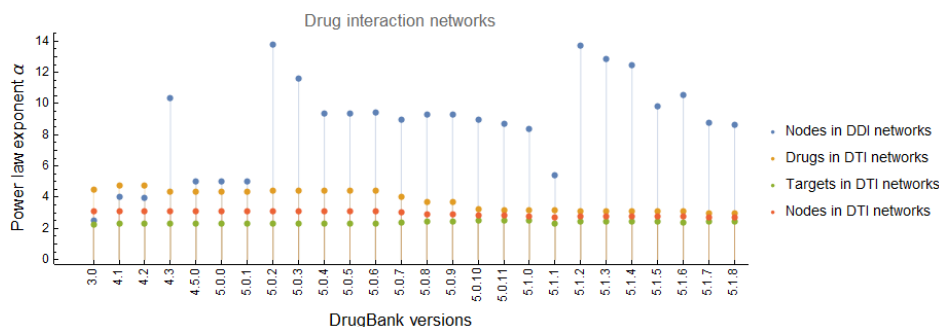
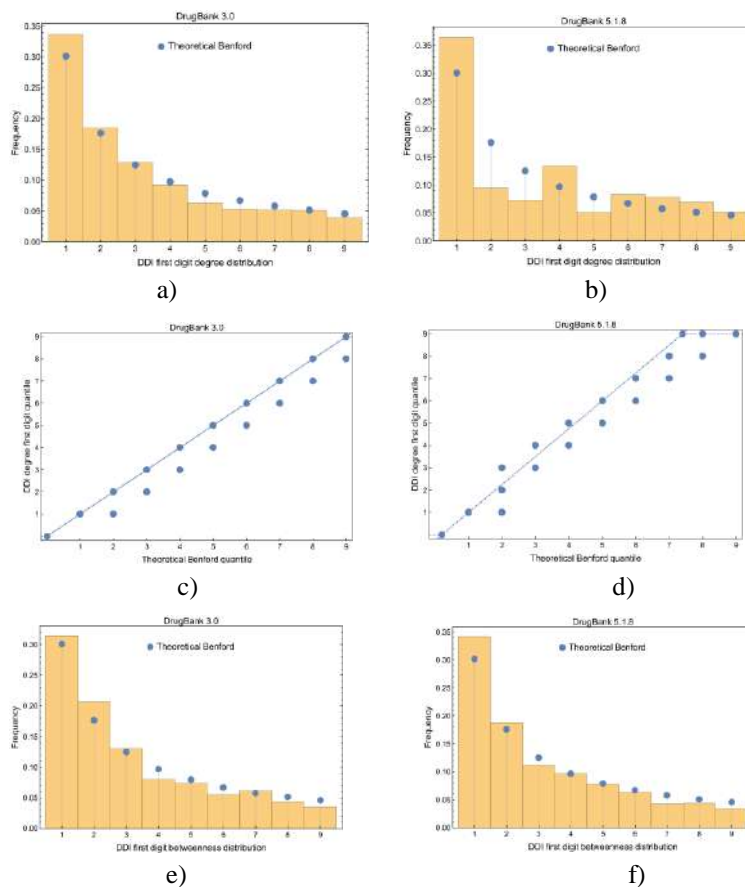


Figura 6. Evoluția parametrului α al distribuției power-law în versiunile succesive de Drugbank pentru distribuția de grad (degree) în rețelele DDI și DTI.

Acest studiu a continuat cu o analiză a integrității datelor, folosind legea lui Benford. Complanța ridicată cu distribuția Benford reflectă o integritate ridicată a datelor. Analiza a fost efectuată atât vizual (Figura 7 a-h), cât și analitic, cu ajutorul a trei metrici de distanță între distribuții: distanța Wasserstein și suma deviațiilor pătratice (vezi Figura 7 i și k) și chi-pătrat, Pearson's χ -squared (Figura 7 j și l). Pentru reprezentările vizuale qq plot (Figura 7 c, d, g și h), trendline-ul care se suprapune peste diagonala dreptunghiului înseamnă o distanță foarte mică față de distribuția teoretică Benford. În figura 7 se observă respectarea distribuției Benford în versiunea DrugBank 3.0, precum și degradarea acesteia în cea mai recentă versiune DrugBank 5.1.8. pe de altă parte, distribuția de degree este mult mai distorsionată în ultima versiune comparativ cu distribuția de betweenness. Acestea indică betweennessul ca fiind centralitatea cea mai robustă; din păcate, calcularea acesteia este cea mai costisitoare computațional, revendică timpuri mari și cantități mari de memorie.



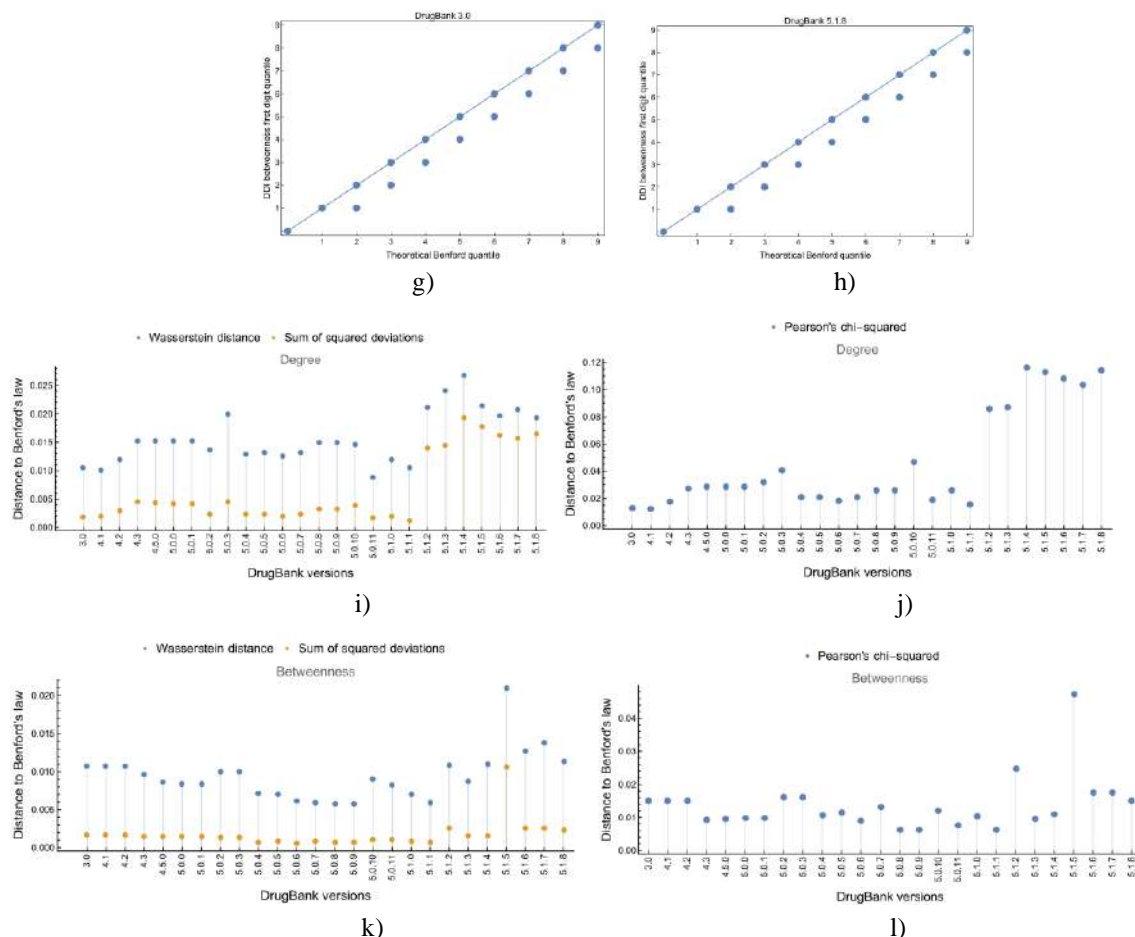


Figura 7. Prezentarea comparativă vizuală a distribuției Benford pentru valorile de degree corespunzătoare primei și respectiv celei mai recente versiuni DrugBank (a și b), precum și ploturile qq corespunzătoare (c și d). Prezentarea comparativă vizuală a distribuției Benford pentru valorile de betweenness corespunzătoare primei și respectiv celei mai recente versiuni DrugBank (e și f), precum și ploturile qq corespunzătoare (g și h). Evoluția distanței dintre distribuția Benford teoretică și distribuțiile de grad și betweenness de-a lungul versiunilor succesive de DrugBank: metricile folosite sunt distanța Wasswestein și suma deviațiilor pătratice (i și k) și chi-pătrat, Pearson's χ -squared (j și l).

În continuare echipa UPT a realizat analiza de robustețe a ordonării nodurilor-medicament pe baza centralităților de rețea. Ideea este că rețelele DDI și DTI conțin informații parțiale (se cunosc doar o parte din interacțiuni). Prin urmare, întrebarea este cât de acurată este ierarhizarea nodurilor atât timp cât o fracțiune din potențialele legături-interacțiuni din rețea sunt necunoscute. Astfel, folosind algoritmul 1 din Figura 8, inginerii au injectat aleatoriu o fracțiune q de legături presupuse a fi valide, dar necunoscute, apoi au calculat corelația ordinală dintre clasamentul nodurilor în rețeaua inițială cu cea din rețeaua modificată. Au repetat aceste simulări de 100 de ori pentru fiecare valoare q , atât pentru degree, cât și pentru betweenness, apoi au calculat media și deviația standard pentru fiecare q . Din cauza complexității computaționale ridicate a acestor simulări, acestea au fost efectuate doar pentru rețelele DTI (rețelele DDI fiind mult prea dense). Deoarece centralitatea de betweenness în sine revendică putere computațională ridicată, efectuarea acestor simulări pentru DrugBank 5.1.8 este prohibitivă. Rezultatele sunt prezentate în Figura 9 a (pentru degree DrugBank 3.0), b (pentru degree DrugBank 5.1.8) și c (comparația între degree pentru DrugBank 3.0 și 5.1.8). În Figura 9 d este prezentat rezultatul simulării pentru betweenness în rețelele DTI corespunzătoare Drugbank 3.0; zona gri reprezintă deviația standard, iar liniile roșie și albastră reprezintă mediile. Concluzia este că robustețea analizei pe bază de degree scade liniar cu fracțiunea de interacțiuni necunoscute q , iar varianta cea mai recentă a DrugBank prezintă doar o creștere marginală a robusteții în comparație cu 3.0. Analiza bazată pe betweenness este în medie mai robustă, dar deviațiile standard sunt mult mai mari.

Algorithm 1 Analyze the variation of Kendall τ between node rankings and power-law distribution slope α (for node centrality \mathcal{C}) in network G and network with unknown edges G' .

Input: Network G .

Output: Representation of Kendall τ and power-law distribution slope α against unknown edge rate q .

$E_t \leftarrow \{e_{ij} = (v_i, v_j) \mid v_i, v_j \in V; i < j\}$

```

1: for  $\tau$  in 0 to  $R$  do
2:   for  $q$  in range (0.001 to 0.1) do
3:      $E_u \leftarrow \emptyset$ 
4:     for all  $e_{ij} \in E_t \setminus E$  do
5:        $E_u \leftarrow E_u \cup \{e_{ij}\}$  with probability  $q$ 
6:     end for
7:      $E' \leftarrow E \cup E_u$ 
8:      $G' \leftarrow (V, E')$ 
9:      $l_V \leftarrow$  list of nodes in  $V$ , descending order after  $\mathcal{C}$ 
10:     $l'_V \leftarrow$  list of nodes in  $V'$ , descending order after  $\mathcal{C}$ 
11:     $\tau_q \leftarrow$  Kendall  $\tau(l_V, l'_V)$ 
12:     $\alpha_q \leftarrow$  Power-law distribution slope of  $\mathcal{C}$  in  $G'$ 
13:   end for
14: end for=0

```

Figura 8. Algoritmul de investigare a robusteții analizei bazată pe centralități în rețelele DTI.

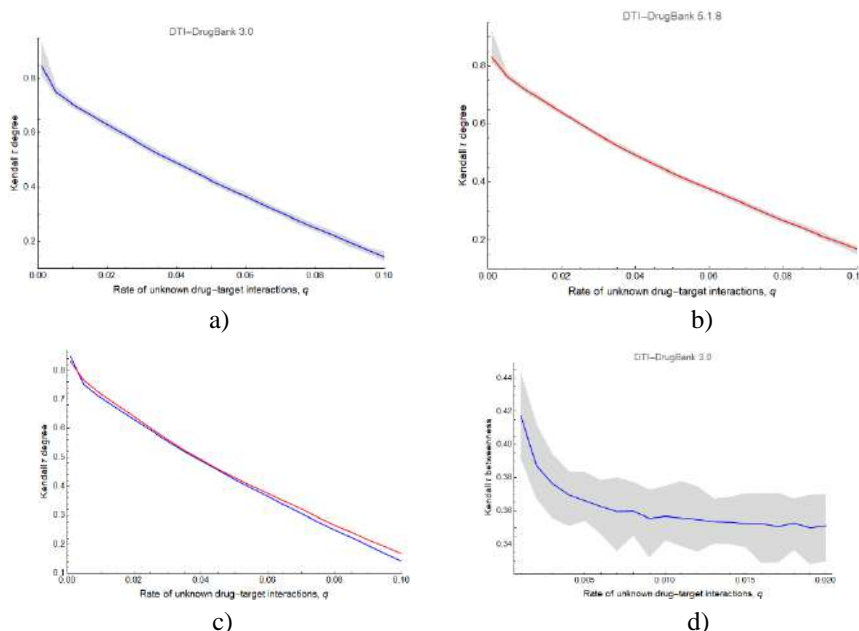


Figura 9. Rezultatele simulării robusteții analizei bazate pe centralitățile degree și betweenness în rețelele DTI.

Livrabilul intermediar D1 al activității A1.3 este reprezentat de cea de-a doua formă, revizuită, de rețele complexe DDI și de similaritate drug-target DTI. Toate programele software și rezultatele se află în variantă versionată pe pagina de github a proiectului disponibilă la <https://github.com/hyperion-research>.

A1.4 Validarea farmacologică a rețelelor complexe (UMFT)

În această activitate, echipa UMFT a analizat toate formele intermediare ale rețelelor complexe prevăzute la activitățile A1.1, A1.2 și A1.3. În acest scop, farmaciștii UMFT realizează analiza expertă pentru a interpreta rezultatele clusterizării rețelelor, precum și rețeaua DDI rezultată după filtrarea legăturilor cu valori reduse de betweenness.

Interacțiunile medicamentoase reprezintă o sursă de eșec terapeutic, dar și risc de reacții adverse; de aceea, screeningul acestora cu aplicații informatice este imperativ. Bazele specializate de date online cuprind medicamente aprobate de US Food and Drug administration (FDA) și European Medicine Agency (EMA), iar unele și-au dezvoltat propriile instrumente de testare a interacțiunilor medicamentoase, dar nu oferă întotdeauna rezultate consecvente [4,5]. Analiza noastră evaluează comparativ tipul de interacțiuni medicamentoase din două baze de date online, DrugBank [1] și drugs.com [6]. În acest sens, cele 516477 interacțiuni medicamentoase descărcate din DrugBank 5.1.7

au fost verificate cu aplicația web de testare a interacțiunilor din drugs.com. În acest proces au fost eliminate 222497 perechi de medicamente pentru care unul sau ambele medicamente nu au numele din DrugBank identic cu cel din drugs.com (de exemplu, amrinone-în DrugBank – inamrinone-în drugs.com sau mesalazine-în Drugbank – mesalamine în drugs.com, etc); de asemenea, au fost eliminate din analiză și medicamentele listate de Drugbank, dar nu sunt incluse în drugs.com (de exemplu, nimesulide, zofenopril, drotaverine, etc). După etapa de filtrare, au rămas de analizat 293530 interacțiuni medicamentoase, care au fost clasificate în funcție de gradul de severitate returnat de aplicația de testare din drugs.com în interacțiuni:

- Majore (20550, 7%) – de exemplu, itraconazol-simvastatin, prednisolon-moxifloxacin
- Moderate (67539, 23.01%) – de exemplu, ibuprofen-glipizid, perindopril-meloxicam
- Minore (3687, 1.26%) – de exemplu, famotidina-nicotina, itraconazol-rosuvastatin
- Necunoscute (201754, 68.73%) – de exemplu, clopidogrel-montelukast, colchicina-naproxen

Interacțiunile medicamentoase listate în DrugBank 5.1.7, dar pentru care drugs.com returnează răspunsul Unknown (No interaction found) sunt considerate irelevante clinic.

Deoarece în cursul anului 2021 DrugBank și-a dezvoltat propria aplicație de testare a interacțiunilor medicamentoase, un demers ulterior va fi acela de a testa interacțiunile descărcate din fișierul xml (care conține interacțiunile medicament-medicament neclasificate în funcție de severitate) cu această aplicație disponibilă gratis online. De asemenea, setul de 516477 perechi de interacțiuni medicamentoase este în curs de testare și cu ajutorul aplicației de testare disponibilă pe webmd.com.

Literatura de specialitate evidențiază rezultate inconsistente în ceea ce privește prezența și severitatea interacțiunilor medicamentoase pentru seturi mult mai mici de interacțiuni testate în diferite baze de date cu medicamente (57 interacțiuni în [4] și 114 în [5]). Astfel, analiza noastră se înscrie în preocuparea pentru evaluarea și interpretarea consistentă a interacțiunilor medicamentoase pentru a produce rezultate standardizate. Rezultatele interacțiunilor medicamentoase găsite consistente în mai multe baze de date (adică o interacțiune medicamentoasă este încadrată în aceeași clasă de severitate în toate bazele de date utilizate) vor fi folosite pentru modelul de predicție pe care echipa UPT îl va dezvolta cu tehnicilor de învățare automată.

Evaluarea comparativă a bazelor de date DrugBank și drugs.com relevă diferențe între numele substanțelor medicamentoase, numărul și severitatea interacțiunilor medicamentoase. Aceste rezultate vor fi folosite pentru aplicația mobilă pe care echipa UPT o va dezvolta pentru verificarea și furnizarea doar a interacțiunilor medicamentoase relevante clinic, un instrument benefic farmaciștilor, medicilor, dar și pacienților cu scheme complexe farmacoterapeutice. Această analiză a fost prezentată de Lucreția Udrescu sub formă de conferință la Congresul Național de Farmacie, ediția a XVIII-a, 15-17 septembrie 2021, (https://cnfronline.ro/images/Brosura_Congres_CNFR_2021.pdf).

Un demers important în procesul de validare farmacologică l-a constituit cercetarea privind evoluția interacțiunilor acumulate de un medicament de-a lungul timpului și potențialul interactogen al unui medicament în funcție de timp. În acest sens, echipa UMFT a constituit o bază de date cu vârsta medicamentelor: pentru 914 medicamente au fost înregistrate numele (în limba engleză), data primei sinteze/patentului sintezei, data aprobării ca medicament, data retragerii (acolo unde este cazul), sursa bibliografică pentru informațiile corespunzătoare fiecărui medicament (vezi Figura 10). Această activitate a presupus investigarea unor resurse enorme de surse bibliografice electronice și fizice, în multe situații fiind necesară verificarea mai multor surse pentru un medicament, acolo unde datele publicate erau foarte diferite (diferențe de ordinul anilor sau zecilor de ani). Pentru toate aceste medicamente am putut urmări evoluția numărului de interacțiuni medicamentoase acumulate de-a lungul celor 26 de versiuni DrugBank, în 10 ani (Figura 11). Informațiile despre vârsta medicamentelor vor fi utilizate în activitatea A2.1 de creare a modelului de învățare automată supervizată pentru selectarea interacțiunilor medicamentoase relevante.

Pentru a justifica importanța corelării vârstei medicamentelor cu potențialul interactogen în dezvoltarea modelului de predicție a interacțiunilor medicamentoase, Figura 12 arată evoluția numărului de interacțiuni acumulate 3 medicamente de-a lungul versiunilor DrugBank, de la prima versiune 3.0 (2011) până la cea mai recentă 5.1.8 (2021). Creșterea bruscă a numărului de interacțiuni în DrugBank 5.1.2 față de versiunile anterioare dovedește o acumulare masivă de informații publicate în literatura de specialitate și inclusă de DrugBank, dar trendul descrescător începând de la versiunea 5.1.4, cel puțin pentru acid acetilsalicilic și nicotină, dovedește filtrarea unora dintre aceste informații, probabil considerate irelevante.

label	first synthe approval date (year)	withdrawal date (year/the last country)			
Varenicline	2007	2006	0		
	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021928				
Methacholine	1911	1985	0		
	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process				
Tetraethylammonium	1915	0	0		
	https://www.drugbank.ca/drugs/DB00837				
Cytidine	1818	1964	0		
	https://www.bmj.com/content/347/tnmj.f5198				
Tacrine	1945	1993	0		
	https://www.drugbank.ca/drugs/DB00382				
Pyridostigmine	1945	1955	0		
	Analogue-bi Analogue-based Drug Discovery, Edited by Minos Fischer and C. Robin Ganellin, Wiley VCH, 2006				
Galantamine	1951	2001	0		
	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=021169				
Isoflurophate	1944	1949	0		
	https://pubs.pharmaceutical-manufacturing-encyclopedia.com/3rd-Edition-William-Andrew-Publishing-2007				
Malathion	1951	1982	0		
	Pharmaceut https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=018613				
Donepezil	1983	1996	0		
	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=020630				
Hexafluronium	1954	1955	0		
	<a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1522-2675(195507)1:1<100::AID-MAGL1000>3.0.CO;2-1">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1522-2675(195507)1:1<100::AID-MAGL1000>3.0.CO;2-1				
Demecarium	1957	1959	0		
	https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process				
Physostigmine	1854	1875			
	Analogue-bi https://royalsocietypublishing.org/article/doi/10.1098/rstb.2020.0111				

Figura 10. Captură de ecran cu pagina din baza de date cu vârsta medicamentelor, în care sunt înregistrate reperele temporale documentate ale primei sinteze, datei aprăbării ca medicament și datei retragerii din folosință (acolo unde este cazul) pentru 914 medicamente.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S	T	U	V	W	X	Y	Z	AA
label	approval	age	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	DB 3.0	
Livamist	1971	50	8	480	8	527	0	541	0	543	0	545	0	546	0	546	0	546	0	546	0	546	0	546	0	546	
Nicotina	1978	42	0	296	0	441	0	445	17	457	17	459	17	461	17	462	17	462	17	462	17	462	17	462	17	462	
Cevastatin	2000	21	2	132	2	176	2	181	3	180	3	185	3	197	3	198	181	201	184	201	184	201	184	201	184		
Succinylch	1952	69	13	708	13	755	13	757	59	769	59	771	59	773	59	774	68	777	117	777	117	777	117	777	117		
Carbachol	1951	70	1	720	1	767	1	769	27	781	27	783	27	785	27	786	55	789	55	789	55	789	55	789	55		
Isotrinol	1948	73	1	756	1	803	1	805	3	817	3	819	3	821	3	822	55	825	55	825	55	825	55	825	55		
Phocipen	1877	144	1	1408	1	1465	1	1467	3	1469	3	1471	3	1473	3	1474	147	1477	147	1477	147	1477	147	1477	147		
Amberon	1953	71	8	732	8	779	8	781	0	793	0	795	0	797	0	798	139	801	129	801	129	801	129	801	129		
Dexameth	1949	72	0	744	0	791	0	793	0	805	0	807	0	809	0	810	139	813	187	813	226	816	226	816	226		
Varenicline	2006	15	0	60	0	107	0	109	15	121	15	123	15	125	15	126	69	129	69	129	69	129	69	129	69		
Metachol	1986	35	1	300	1	347	1	349	20	351	20	353	20	355	20	356	55	359	55	359	55	359	55	359	55		
Cytidine	1944	57	0	504	0	611	0	613	0	625	0	627	0	629	0	630	0	633	0	633	0	636	0	636	0		
Tacrine	1993	28	133	210	133	203	131	205	142	277	142	279	142	281	142	282	338	285	323	285	343	288	343	288			
Pyridostig	1955	66	11	672	11	719	11	721	9	735	9	737	9	739	9	739	143	741	143	741	167	744	167	744			
Galantamin	2001	20	100	130	99	102	99	109	65	181	65	183	65	185	65	186	177	186	340	188	356	192	358	192			
Isotrinol	1949	72	0	744	0	791	0	793	61	805	61	807	61	809	61	810	150	813	154	813	170	816	170	816	170		
Metachol	1948	39	0	348	0	395	0	397	0	408	0	411	0	413	0	414	178	417	178	417	188	420	188	420			
Cevastatin	1996	25	99	180	97	227	97	229	56	241	56	243	56	245	56	246	319	248	312	248	336	252	336	252			
Metachol	1955	66	0	672	0	719	0	721	0	733	0	735	0	737	0	738	0	741	0	741	0	744	0	744	0		
Demecarium	1959	62	1	628	1	673	1	675	0	685	0	687	0	689	0	690	134	693	159	693	159	696	159	696	159		
Physostig	1875	140	0	1632	0	1679	0	1681	8	1693	8	1695	8	1697	8	1698	136	1701	136	1701	158	1704	158	1704	158		
Hexafluron	1967	24	61	168	61	215	61	217	78	229	78	231	78	233	78	234	175	237	174	237	181	240	181	240	181		
Ecotrophin	1951	70	8	720	8	767	8	769	9	781	9	783	9	785	9	786	144	788	144	788	165	792	165	792	165		
Isotrinol	1949	62	1	628	1	673	1	675	0	685	0	687	0	689	0	690	134	693	159	693	159	696	159	696	159		
Hexafluron	1961	30	6	990	6	1009	6	1011	8	1023	8	1025	8	1027	8	1028	813	1029	825	1032	825	1032	825	1032	825		
Demecarium	1947	34	0	518	0	575	0	577	0	589	0	591	0	593	0	594	0	597	0	597	0	600	0	600	0		
Tubocurarin	1845	76	15	792	15	830	15	831	0	853	0	855	0	857	0	858	232	861	274	861	275	864	275	864	275		
Butabarbital	1932	89	50	948	50	995	50	997	190	1000	190	1002	190	1004	190	1005	321	1017	324	1017	328	1020	328	1020	328		

Figura 11. Captură de ecran cu pagina care redă numele medicamentelor, anul aprobării ca medicament, numărul de interacțiuni listate de DrugBank în fișierul xml al fiecărei versiuni și vârsta (în luni) pe care o au medicamentele în versiunile succesive de DrugBank.

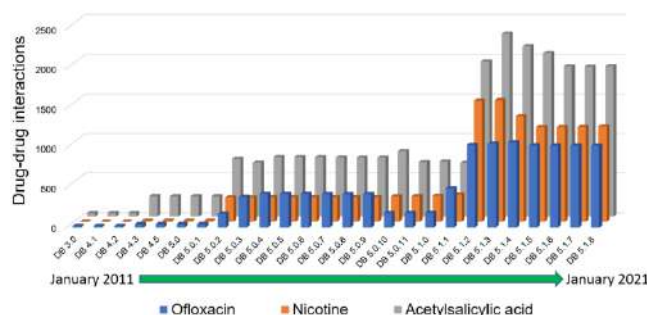


Figura 12. Evoluția numărului de interacțiuni medicamentoase acumulate de ofloxacin, nicotină și acidul acetilsalicilic, conform datelor înregistrate în fișierele xml ale versiunilor DrugBank.

Livrabilul intermediar D1 al activității A1.4 este reprezentat de o listă parametrilor care trebuie ajustați: parametrul de modularitate λ , parametrii de atracție-repulsie pentru algoritmi de forțe direcționate, pragul de filtrare al betweenness-ului legăturilor (edge betweenness). Echipa UMFT a generat acest livrabil pentru rețelele de similaritate ajustate din activitatea A1.5; rezultatele corespunzătoare acestui livrabil sunt prezentate pe larg în articolul aflat în curs de evaluare (articolul submis disponibil la <https://drive.google.com/file/d/1b8TWDCwjo954R8IWrfkeICPGdumrwkU-/view?usp=sharing>). De asemenea, realizări importante ale acestei activități sunt și cele două baze de date: (1) a interacțiunilor medicamentoase din DrugBank clasificate în funcție de severitate în urma validării față de drugs.com (la <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1Gy3ZFjXzDpPGiXCNFaV9CqblhuQ0a1wq2obh6rsgKE/ed?usp=sharing>) și (2) cu vârsta medicamentelor și numărul de interacțiuni acumulate în timp, pe baza datelor versiunilor DrugBank (disponibilă la <https://github.com/hyperion-research>).

A1.5 Ajustările rețelelor în funcție de rezultatele obținute la A1.4 (UPT)

Pentru a aprofunda cercetarea privind similaritatea medicamentelor și valorificarea rețelelor complexe de similaritate, echipa UPT a construit rețele complexe de similaritate a medicamentelor în funcție de acțiunea asupra genelor, folosind date din DrugBank. Această abordare bazată pe interacțiunile medicament-genă este o ajustare a conceptului inițial, ce folosește noțiunea mai generală de interacțiune medicament-target biologic.

Principiul care stă la baza construcției acestui tip de rețea complexă este redat în Figura 13. Figura 13a reprezintă tipuri de interacțiune medicament-genă într-o rețea bipartită, în care medicamentele sunt reprezentate de cercuri albastre notate de la D1 la D4, iar genele de triunghiuri verzi notate de la G1 la G3; exemplu arată 3 tipuri diferite de interacțiune drug-gene. Figura 13 b reprezintă proiecția rețelei bipartite din Figura 13a într-o rețea de tip monopartit, în care există un singur tip de noduri – adică noduri-medicament. Rețeaua de similaritate medicament-medicament astfel construită și redată schematic în Figura 13b este una ponderată, adică legătura dintre două noduri-medicament este ponderată cu numărul de gene asupra cărora cele două medicamente acționează prin același tip de acțiune; de exemplu, medicamentele D1 și D2 manifestă același tip de acțiune asupra unei singure gene (gena G2), deci legătura are ponderea 1, iar medicamentele D1 și D3 manifestă același tip de acțiune asupra genelor G1, G2 și G3, în consecință legătura dintre acestea are ponderea 3.

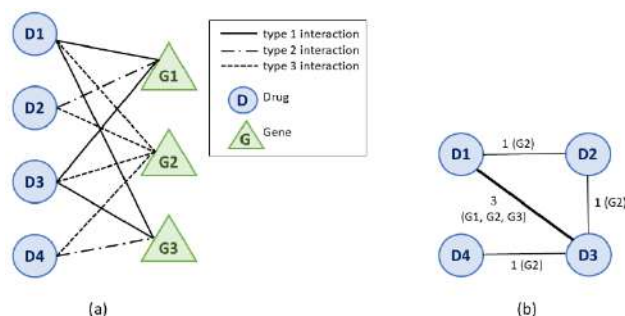


Figura 13. Reprezentarea schematică a folosirii informațiilor despre interacțiunile drug-gene la construirea rețelei ponderate de similaritate medicament-medicament. Rețeaua de interacțiune bipartită medicament-genă G din (a) este proiectată într-o rețea de similaritate medicament-medicament ponderată în (b). În rețeaua de similaritate ponderată medicament-medicament din (b), nodurile sunt medicamente, iar legăturile dintre două medicamente reprezintă numărul de gene cu care medicamentele interacționează în același mod. De exemplu, legătura dintre nodurile-medicament D1 și D3 are o pondere de 3 deoarece D1 și D3 au același tip de interacțiune cu genele G1, G2 și G3.

Cu această abordare, echipele UMFT și UPT au dezvoltat o procedură originală de repoziționare, care automatizează întregul process prin ajustarea rezoluției λ , astfel încât un număr cât mai mare de medicamente repoziționate între versiunile DrugBank 5.0.9 și 5.1.8 să fie recuperate (vezi planul procedurii din Figura 14).

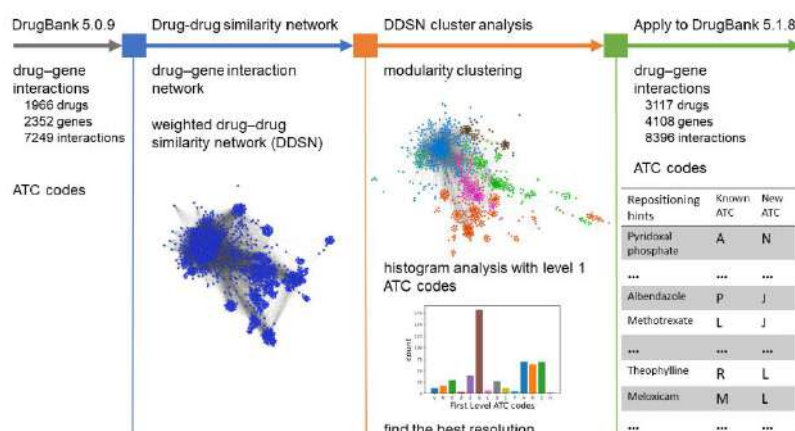


Figura 14. Planul procedurii automate de repoziționare a medicamentelor folosind rețele de similaritate bazate pe interacțiuni medicament-genă.

Cel mai mare număr de re poziționări confirmate (9 medicamente, vezi Figura 20) cu codurile ATC la nivelul 1 din DrugBank 5.1.8 corespunde rezoluțiilor 1.9 și 2.0 (obținut după reglarea rezoluției). Figura 15 a prezintă pseucodul ce descrie algoritmul folosit, iar 15 b arată rezultatele corespunzătoare (număr de re poziționări recuperate) diferitelor valori de rezoluție λ . Figura 16 indică în rețeaua DDSN numele medicamentelor re poziționate care sunt recuperate cu ajutorul metodei noastre. În Figura 17 este prezentat DDSN generat de metoda noastră pentru cea mai recentă versiune DrugBank 5.1.8; în acest caz, nu există o versiune ulterioară cu care să poată fi confirmate în mod automat re poziționările prezise. Prin urmare, prin căutare în PubMed am confirmat un număr semnificativ de candidați. În acest raport sunt prezentate cazurile cele mai promițătoare, reprezentate de *statine* și efectele lor antiinfecțioase, în mod particular efectele antivirale. Figura 18 prezintă un detaliu din rețeaua DDSN din Figura 17, în care este indicată plasarea statinelor pentru care literatura de specialitate indică acțiuni antiinfecțioase, confirmând astfel predicția oferită de metodologia noastră, care alocă acestor patru statine nivelul 1 ATC J – Antiinfecțioase de uz sistemic. Această predicție este susținută de un studiu extrem de important publicat în acest an [7], care dovedește prin studii in vitro efectul antiviral asupra SARS-CoV-2 al acestor statine, potențial re poziționabile ca antivirale pentru COVID-19.

Algorithm 2 Generate the list of drug repurposing hints by clustering the DDSN \mathcal{G} with the tuned modularity resolution

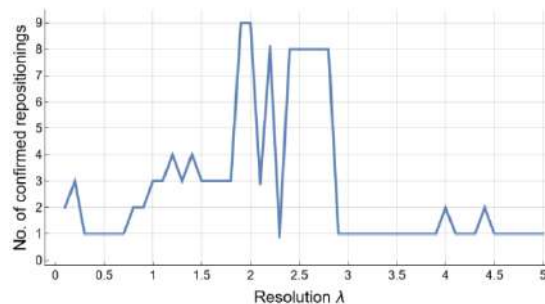
Input: Drug-drug similarity network $\mathcal{G} = (V_D, E)$ based on drug-gene interaction data from DrugBank 5.1.8, λ_{max} , and the ATC codes for drugs in DrugBank 5.1.8

Output: The repositioning hints \mathcal{N} as a list of drug-predicted property pairs, $(D_j, \mathcal{A}^1(C_i))$.

```

1:  $\mathcal{C} \leftarrow \text{Clustering}(\mathcal{G}, \lambda_{max})$ 
2:  $\mathcal{N} \leftarrow \emptyset$ 
3: for all  $C_i \in \mathcal{C}$  do
4:    $\mathcal{P}_i \leftarrow \mathcal{A}^1(C_i)$ 
5:   for all  $D_j \in C_i$  do
6:     if  $\mathcal{P}_i \notin \mathcal{A}^1(D_j)$  then
7:        $\mathcal{N} \leftarrow \mathcal{N} \cup \{(D_j, \mathcal{P}_i)\}$ 
8:     end if
9:   end for
10: end for
11: Return the list of drug repositionings  $\mathcal{N}$  as drug-predicted property pairs

```



a)

b)

Figura 15. a) Algoritmul de reglare a rezoluției și generare a listei de re poziționări din DDSN construită cu datele de interacțiune medicament-genă; b) Numărul de re poziționări confirmate pentru valorile λ de rezoluție în intervalul $[0.1, 5]$, după rularea Algoritmului 1 pe DDSN medicament-genă din DrugBank 5.0.9.

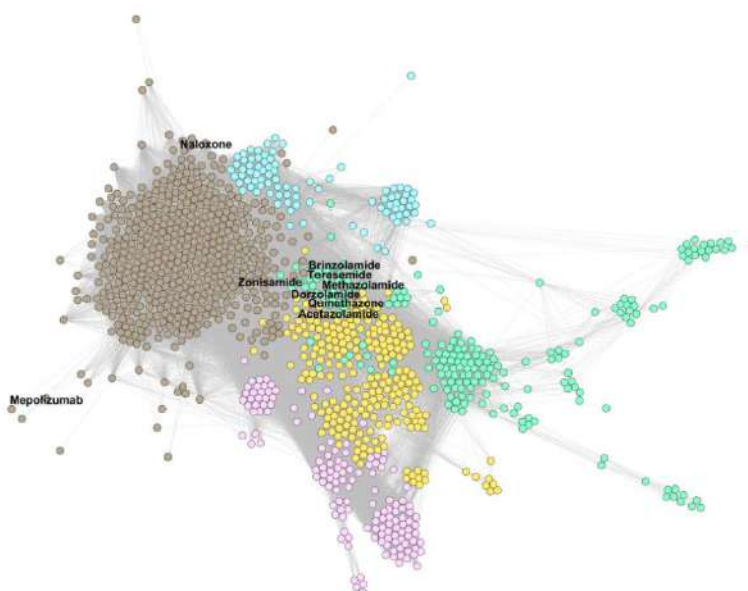


Figura 16. Rețeaua de similaritate medicament-medicament (DDSN) construită cu date de interacțiune medicament-genă din DrugBank 5.0.9, clusterizate cu clase de modularitate pentru rezoluția λ_{max} 2.0. Este indicată plasarea medicamentelor re poziționate și confirmate cu codurile ATC la nivelul 1 din DrugBank 5.1.8. Nodurile maro reprezintă medicamentele din clusterul C0 (512 medicamente), nodurile galbene din C1 (238 de medicamente), nodurile verzi din C2 (197 de medicamente), nodurile roz din C3 (143 de medicamente) și nodurile albastre deschis din C4 (88 de medicamente).

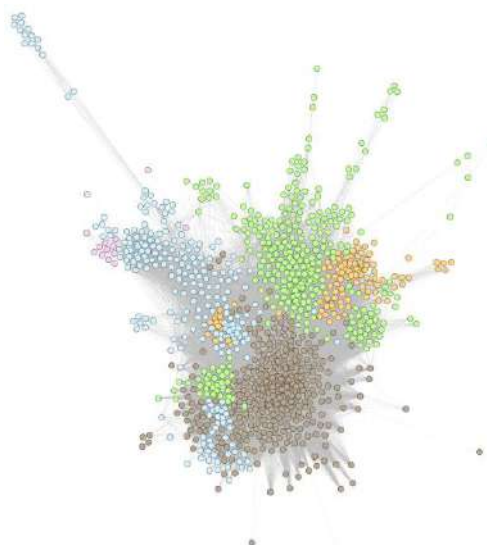


Figura 17. Rețeaua de similaritate medicament-medicament (DDSN) construită cu date de interacțiune medicament-genă din DrugBank 5.1.8, clusterizate cu clase de modularitate pentru rezoluția $\lambda_{\max} 2.0$. Nodurile maro reprezintă medicamente din clusterul C0 (479 de medicamente), nodurile verzi din C1 (346 de medicamente), nodurile albastre deschise din C2 (270 de medicamente), nodurile portocalii din C3 (129 de medicamente) și nodurile roz din C4 (12 medicamente).

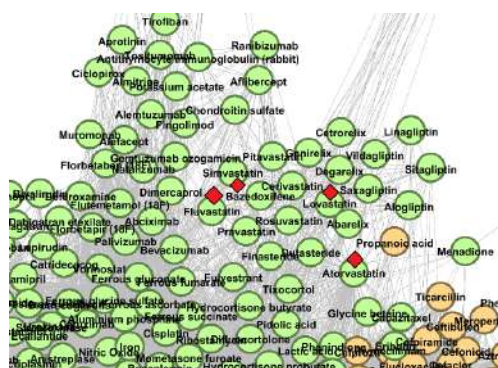


Figura 18. Detaliul din rețeaua DDSN construită cu date despre interacțiunea medicament-genă din DrugBank 5.1.8 care arată patru repoziționări marcate cu un romb roșu. Metoda noastră de repoziționare simvastatin, fluvastatin, lovastatin, atorvastatin (cu nivelul 1 ATC C–Sistemul cardiovascular) prezice proprietăți descrise de codul ATC de nivel 1 J–Antiinfecțioase pentru uz sistemic.

Metodologia și rezultatele astfel obținute au stat la baza elaboreării articolului *Drug Repurposing Using Modularity Clustering in Drug-Drug Similarity Networks Based on Drug-Gene Interactions* submis în 24 octombrie 2021 și acceptat pentru publicare în 2 decembrie 2021 la revista *Pharmaceutics*.

De asemenea, a fost ajustată metoda de construcție a rețelelor de similaritate prin integrarea informației despre structura chimică disponibilă în DrugBank și codificată prin InChIKeys. Astfel, a fost construită o metodă originală de măsurare a similarității structurale bazată pe teoria informației (mutual information entropy) aplicată codurilor InChIKey ale structurii chimice (vezi Figura 19).

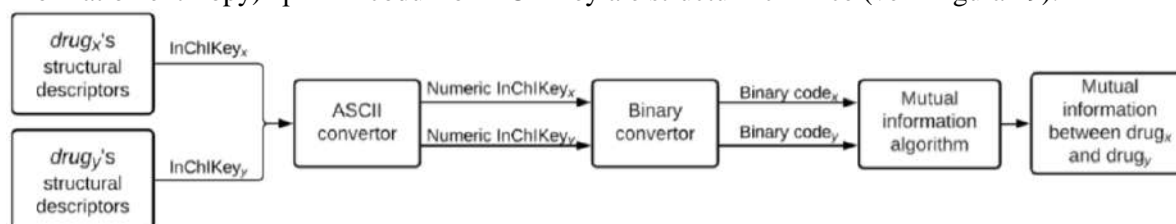


Figura 19. Planul metodologiei de măsurare a similarității structurale folosind informația mutuală aplicată codurilor InChIKey.

Această nouă abordare a fost exploatată în validarea efectului antituberculos al unei serii de compuși nou sintetizați derivați de lupan, și cuprinsă în articolul *New Investigations with Lupane Type A-Ring Azepane Triterpenoids for Antimycobacterial Drug Candidate Design*, publicat în revista International Journal of Molecular Sciences (<https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12542>).

Livrabilul final D1 al activității A1.5 este reprezentat setul de rețele complexe validate ale interacțiunilor medicament-medicament și de similaritate a medicamentelor construite în Gephi and Python/NetworkX (final D1).

A.2.1 Construirea unui model de învățare automată supervizată pentru selectarea interacțiunilor medicamentoase relevante (UPT)

Echipa UPT a folosit date extrase din versiunile cronologice succesive de DrugBank de la 3.0 la 5.1.8 și datele referitoare la vârsta medicamentelor (rezultată din activitatea A1.4) pentru a aplica algoritmul de învățare nesupervizată K means în ideea clusterizării medicamentelor în conformitate cu propensiunea acestora pentru interacțiuni cu alte medicamente.

Rezultatele sunt prezentate în Figura 20, de la DrugBank 3.0 (colțul din stânga-sus) până la DrugBank 5.1.8 (colț dreapta-jos). Rezultatele relevă în mod clar existența a trei clustere, evidențiate prin culori diferite: cluster 0 – medicamente cu predispoziție foarte mica la interacțiuni, cluster 1 – predispoziție medie pentru interacțiuni și cluster 2 – predispoziție mare pentru interacțiuni. Evoluția centrozilor acestor clustere, generate prin aplicarea algoritmului K means pe toate versiunile DrugBank este prezentată în ultimul panel din Figura 20 (dreapta-jos). Aceste rezultate vor fi exploatate în aplicația mobilă ce va fi dezvoltată în etapa următoare a proiectului, în următorul mod: interacțiunile corespunzătoare medicamentelor din baza de date din Figura 5 (din Raport științific și tehnic – Etapa 1 2020 HYPERION) care se regăsesc în clusterul 0 vor fi filtrate pentru a le reține doar pe cele încadrate ca interacțiuni majore. Cele corespunzătoare medicamentelor din clusterul 1 vor fi filtrate prin reținerea celor majore și moderate, iar cele corespunzătoare clusterului 2 nu vor fi filtrate, deoarece au o propensiune mare pentru interacțiuni cu alte medicamente.

Livrabilul intermediar D2 al activității A2.1 este modelul preliminar de învățare automată pentru predicția relevanței interacțiunilor medicamentoase la nivel de server.

A2.2 Feedback farmacologic pentru modelul de predictie (UMFT)

Pentru testarea modelului de predicție, echipa UMFT a început alcătuirea a două liste de combinații de medicamente: (1) o listă de combinații de medicamente, prescrise în mod uzual de către medici pe rețete, între care este de notorietate că nu sunt raportate interacțiuni medicamentoase și pe care farmaciștii echipei UMFT trebuie să le verifice în mai multe surse bibliografice și instrumente de testare a interacțiunilor medicamentoase (vezi Figura 21) și (2) o listă de combinații de medicamente între care există interacțiuni recunoscute ca relevante. Lista (1) va fi folosită în modelul de învățare automată ca suport de învățare, iar lista (2) va fi folosită pentru testarea modelului de predicție.

[illegible]

Figura 21. Captură de ecran a listei de combinații de medicamente, pentru care sunt înregistrate denumirile comerciale ale produselor de pe piața farmaceutică din România, denumirile substanțelor medicamentoase pe care le conțin (în engleză) și identificatorii DrugBank (Medicament_DB) pentru fiecare substanță medicamentoasă.

Livrabilul intermediar D2 al activității A2.2 este lista de combinații de medicamente, fiecare combinație cu adevărul de bază corespunzător.

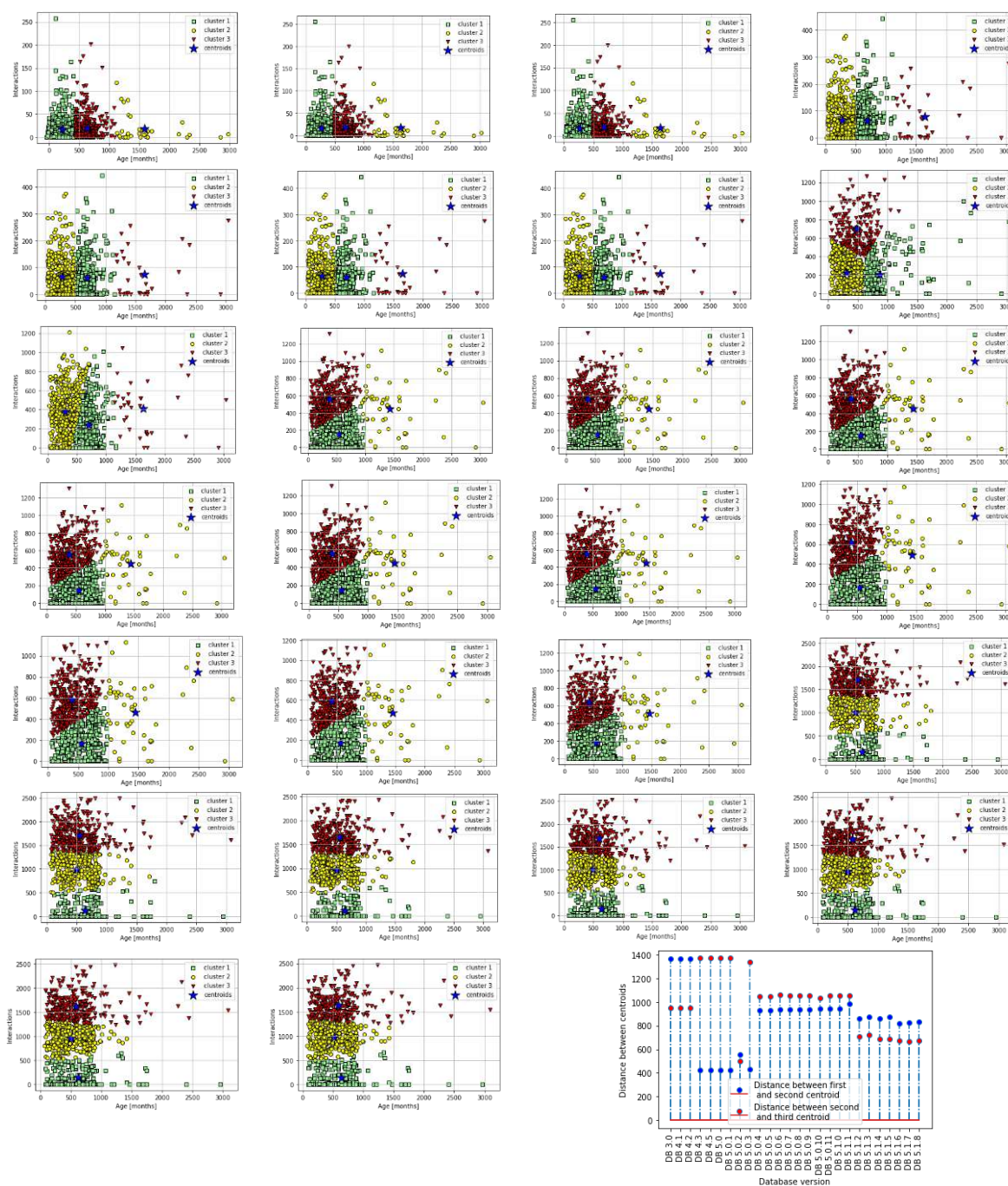


Figura 20. Rezultatele aplicării algoritmului de învățare automată nesupervizată *K means* pentru toate versiunile DrugBank, de la versiunea 3.0 (panelul din stânga-sus) până la versiunea 5.1.8 (ultimul rând, panelul central). Graficul din panelul de pe ultimul rând (dreapta-jos) indică evoluția distanțelor dintre centrozii celor trei clustere de-a lungul versiunilor Drugbank.

Concluzii

Proiectul a atins obiectivele propuse prin activitățile menționate Etapa 2 a contractului de finanțare. Pe parte computațională au fost realizate rețelele complexe validate ale interacțiunilor medicamentoase și de similaritate drug-target și drug-gene în Gephi, Python (pachetul NetworkX) și Mathematica, a fost construit modelul preliminar de învățare automată pentru predicția interacțiunilor medicamentoase relevante clinic la nivel de server. Pe parte farmacologică, a fost furnizată valoarea parametrului λ (rezoluție) necesar pentru ajustarea rețelelor complexe, s-a realizat validarea farmacologică a rețelelor,

a fost construită lista de interacțiuni medicamentoase listate în DrugBank 5.17 validate față de drugs.com, a fost construită baza de date cu vârsta medicamentelor și a demarat construirea listelor de combinații de medicamente necesare testării modelului de predicție a interacțiunii medicamentoase. Managementul proiectului a condus la obținerea livrabililor planificate ale fiecărei activități la momentul raportării Etapei 2. În plus, echipa Hyperion raportează și diseminarea rezultatelor cercetării din cadrul proiectului prin participarea la o manifestare științifică națională cu susținerea unei conferințe, la o întâlnire de lucru cu profesioniști din domeniul farmaceutic, publicarea unui articol într-un jurnal ISI și submiterea unui articol acceptat pentru publicare într-un jurnal ISI; în toate aceste circumstanțe am dat credit programului care finanțează acest proiect. Informațiile despre proiect (noutate și obiective, implementare, echipa, referințe bibliografice) sunt accesibile pe site-ul proiectului disponibil la <http://hyperion.cs.upt.ro/>.

Diseminarea rezultatelor

1. Actualizarea site-ului <http://hyperion.cs.upt.ro/>
2. Participarea 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 (forma de prezentare a fost conferință) https://cnfronline.ro/images/Brosura_Congres_CNFR_2021.pdf
3. Popularizarea obiectivelor proiectului HYPERION și a rezultatelor obținute la întâlnirea zonală organizată de Asociația Națională a Farmaciștilor de Spital din România (ANSFR, <https://www.anfsr.ro/>) la Timișoara, 6 noiembrie 2021



4. Publicarea articolului *New Investigations with Lupane Type A-Ring Azepane Triterpenoids for Antimycobacterial Drug Candidate Design* în revista International Journal of Molecular Sciences (IF 5,924, Q1 in Biochemistry & Molecular Biology), ca participanți într-o echipă de cercetare pluridisciplinară <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/22/12542>
5. Elaborarea articolului *Drug Repurposing Using Modularity Clustering in Drug-Drug Similarity Networks Based on Drug-Gene Interactions*, submit și acceptat pentru publicare în revista Pharmaceutics (IF 6,321, Q1 in Pharmacology & Pharmacy)

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
- [4] Fernandes D, Jesus A. Comparison between two databases regarding the classification of Drug Interactions and their mechanism of action. *European Journal of Public Health*. 2020, 30(Supplement_2):ckaa040-016
- [5] Suriyakorn B, *et al.* Comparison of potential drug-drug interactions with metabolic syndrome medications detected by two databases. *Plos One*. 2019, 14(11):e0225239
- [6] <https://www.drugs.com/> [ultima accesare la 15 septembrie 2021]
- [7] Gysi DM, *et al.* Network medicine framework for identifying drug-repurposing opportunities for COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021,118(19)