



ИБМХ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени
В.Н. Ореховича»

ПРЕДСКАЗАНИЕ ВЫРАЖЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА СВЯЗЕЙ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ» С УЧЕТОМ ДОЗЫ И СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

С.М. Иванов, А.А. Лагунин, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков

Актуальность исследования

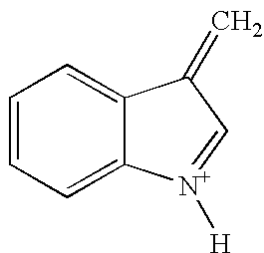
Лекарственные поражения печени являются основной причиной развития острой печеночной недостаточности, а также основной причиной отзывов препаратов с рынка (Onakroya et al., BMC Med. 2016;14:10; Reuben et al., Hepatology. 2010;52(6):2065-76).

Доклинические исследования на животных не позволяют выявлять все соединения, вызывающие тяжелые поражения печени у человека, из-за ограниченного количества животных, времени исследования и межвидовых различий.

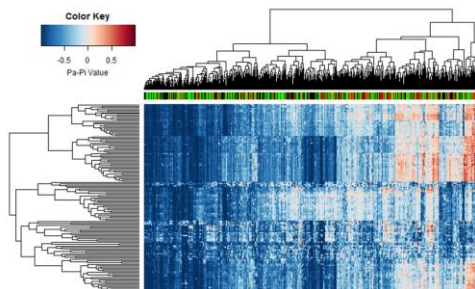


Дополнительные методы оценки гепатотоксичности *in vitro*:

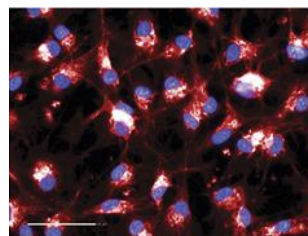
Оценка количества аддуктов



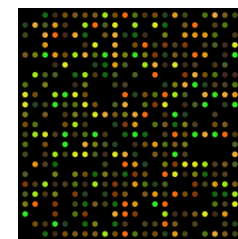
Оценка профилей взаимодействия с белками-мишенями



Анализ высокого содержания



Транскриптомный анализ



Liver-on-a-chip



Предсказание гепатотоксичности при помощи анализа связей «структура-активность»

Ancuceanu R, Hovanet MV, Anghel AI, et al. Computational Models Using Multiple Machine Learning Algorithms for Predicting Drug Hepatotoxicity with the DILLrank Dataset. *Int J Mol Sci.* 2020;21(6):2114. Published 2020 Mar 19. doi:10.3390/ijms21062114

Bajželj B, Drgan V. Hepatotoxicity Modeling Using Counter-Propagation Artificial Neural Networks: Handling an Imbalanced Classification Problem. *Molecules.* 2020;25(3):481. Published 2020 Jan 23. doi:10.3390/molecules25030481

He S, Ye T, Wang R, Zhang C, Zhang X, Sun G, Sun X. An In Silico Model for Predicting Drug-Induced Hepatotoxicity. *Int J Mol Sci.* 2019 Apr 17;20(8). pii: E1897. doi: 10.3390/ijms20081897.

He S, Zhang C, Zhou P, Zhang X, Ye T, Wang R, Sun G, Sun X. Herb-Induced Liver Injury: Phylogenetic Relationship, Structure-Toxicity Relationship, and Herb-Ingredient Network Analysis. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 25;20(15):3633. doi: 10.3390/ijms20153633.

Liu L, Fu L, Zhang JW, et al. Three-Level Hepatotoxicity Prediction System Based on Adverse Hepatic Effects. *Mol Pharm.* 2019;16(1):393-408. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.8b01048

Liu X, Zheng D, Zhong Y, Xia Z, Luo H, Weng Z. Machine-Learning Prediction of Oral Drug-Induced Liver Injury (DILI) via Multiple Features and Endpoints. *Biomed Res Int.* 2020;2020:4795140. Published 2020 May 19. doi:10.1155/2020/4795140

Liu Y, Gao H, He YD. A compound attributes-based predictive model for drug induced liver injury in humans. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231252. Published 2020 Apr 15. doi:10.1371/journal.pone.0231252

Mora JR, Marrero-Ponce Y, García-Jacas CR, Suarez Causado A. Ensemble Models Based on QuBiLS-MAS Features and Shallow Learning for the Prediction of Drug-Induced Liver Toxicity: Improving Deep Learning and Traditional Approaches. *Chem Res Toxicol.* 2020;33(7):1855-1873. doi:10.1021/acs.chemrestox.0c00030

Nguyen-Vo TH, Nguyen L, Do N, Le PH, Nguyen TN, Nguyen BP, Le L. Predicting Drug-Induced Liver Injury Using Convolutional Neural Network and Molecular Fingerprint-Embedded Features. *ACS Omega.* 2020 Sep 22;5(39):25432-25439. doi: 10.1021/acsomega.0c03866.

Shin HK, Kang MG, Park D, Park T, Yoon S. Development of Prediction Models for Drug-Induced Cholestasis, Cirrhosis, Hepatitis, and Steatosis Based on Drug and Drug Metabolite Structures. *Front Pharmacol.* 2020;11:67. Published 2020 Feb 14. doi:10.3389/fphar.2020.00067

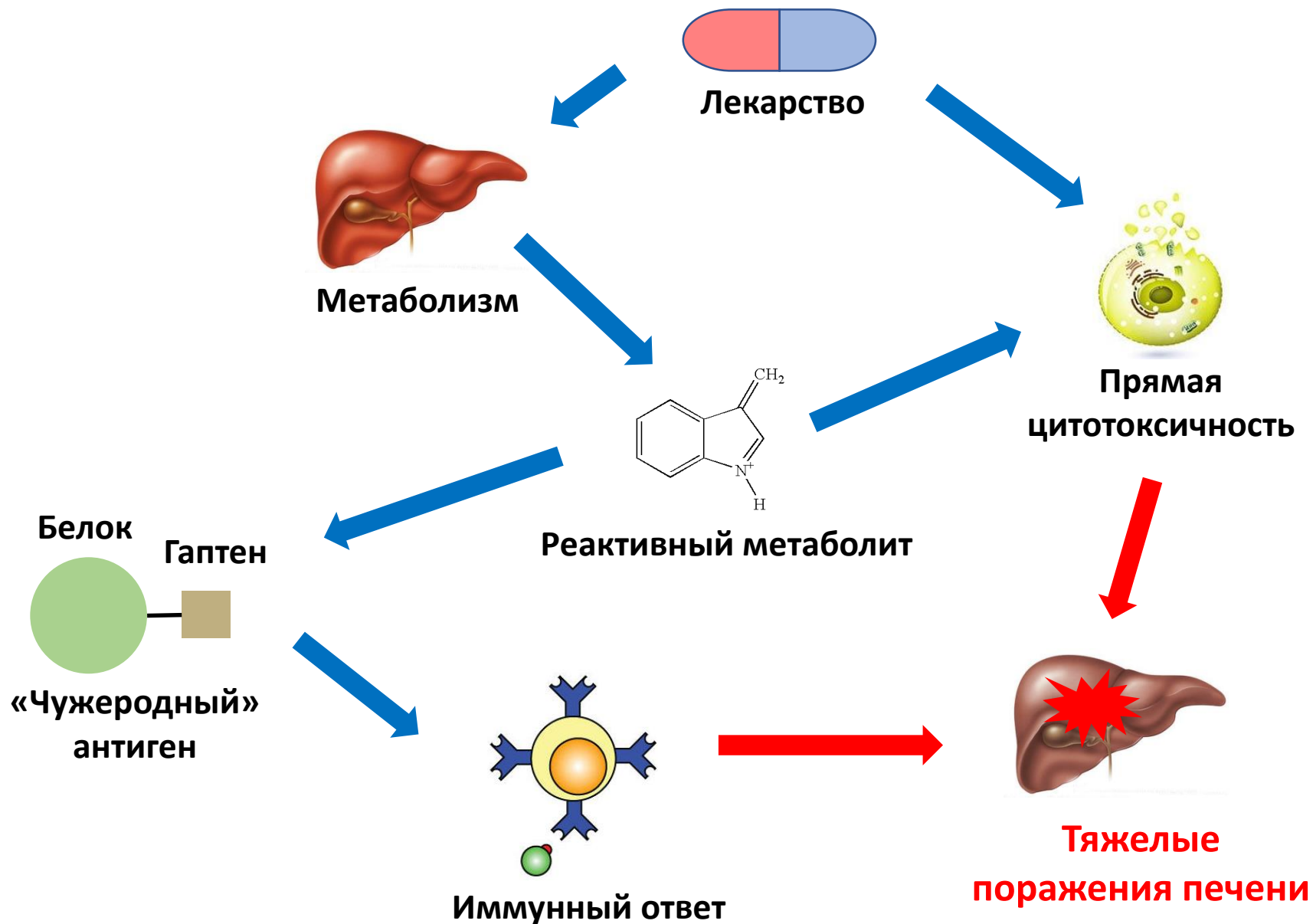
Wang Y, Xiao Q, Chen P, Wang B. In Silico Prediction of Drug-Induced Liver Injury Based on Ensemble Classifier Method. *Int J Mol Sci.* 2019 Aug 22;20(17). pii: E4106. doi: 10.3390/ijms20174106.

Точность прогноза варьирует от 0,6 до 0,9 в зависимости от метода, выборки и дескрипторов

Основные недостатки построенных моделей

- ✓ Нет четкого определения классов гепатотоксичности: одно и то же соединение относится к разным классам в зависимости от исследования;
- ✓ Игнорирование зависимости тяжести поражений печени от суточной дозы и способа применения: лекарственные соединения, которые применяются перорально со средней суточной дозой меньше 100 мг, редко вызывают тяжелые поражения печени (Lammert et al., *Hepatology*. 2008;47(6):2003-9; Chen et al., *Hepatology*. 2013;58(1):388-96; Leeson, *Chem Res Toxicol*. 2018 Jun 18;31(6):494-505).

Основной механизм гепатотоксичности лекарств



Цель работы:

Исследование связи между структурой лекарственных соединений, способом их применения, суточной дозой и степенью поражений печени

Источники данных по степени гепатотоксичности

DILIrank

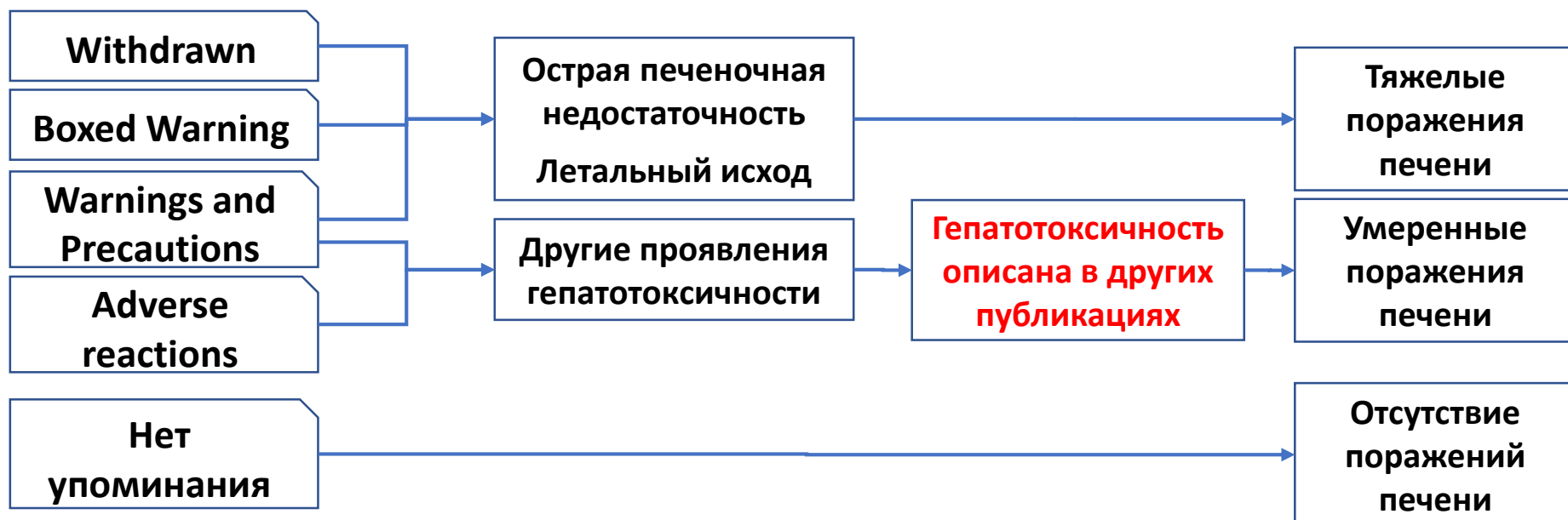
Chen et al., Drug Discov Today. 2016;21(4):648-53

Поражения печени	Количество соединений
Тяжелые	192
Умеренные	278
Отсутствие	312
Неясно	254

Ivanov et al., Mol Inform. 2017;36(7)

Поражения печени	Количество соединений
Тяжелые	192
Умеренные	278
Отсутствие	312

Анализ описаний препаратов

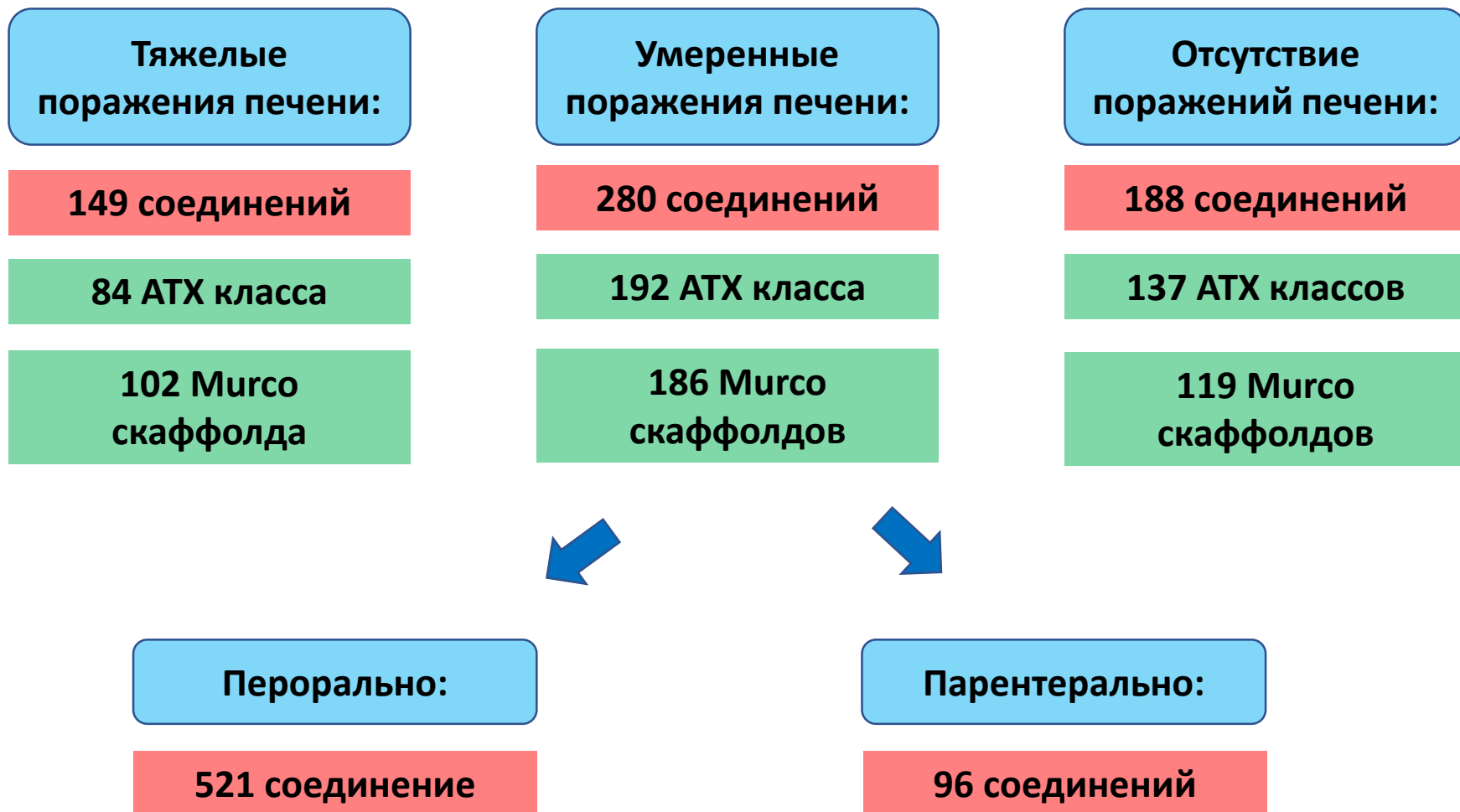


Создание выборки лекарств с информацией о степени гепатотоксичности

- ✓ Соединениям, степень гепатотоксичности которых совпадала в двух выборках, присваивалась та же степень;
- ✓ Во всех остальных случаях проводилась «ручная» проверка степени гепатотоксичности по данным описаний препаратов из DailyMed (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>) и данным ресурса LiverTox (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547852>);
- ✓ Отбирались соединения, применяющиеся перорально или парентерально (внутривенно или внутримышечно);
- ✓ Отбирались органические электронейтральные лекарственные соединения с тремя и более атомами углерода и молекулярной массой менее 1250 Da.

Выборка лекарств с информацией о степени гепатотоксичности

Выборка из 617 лекарственных соединений

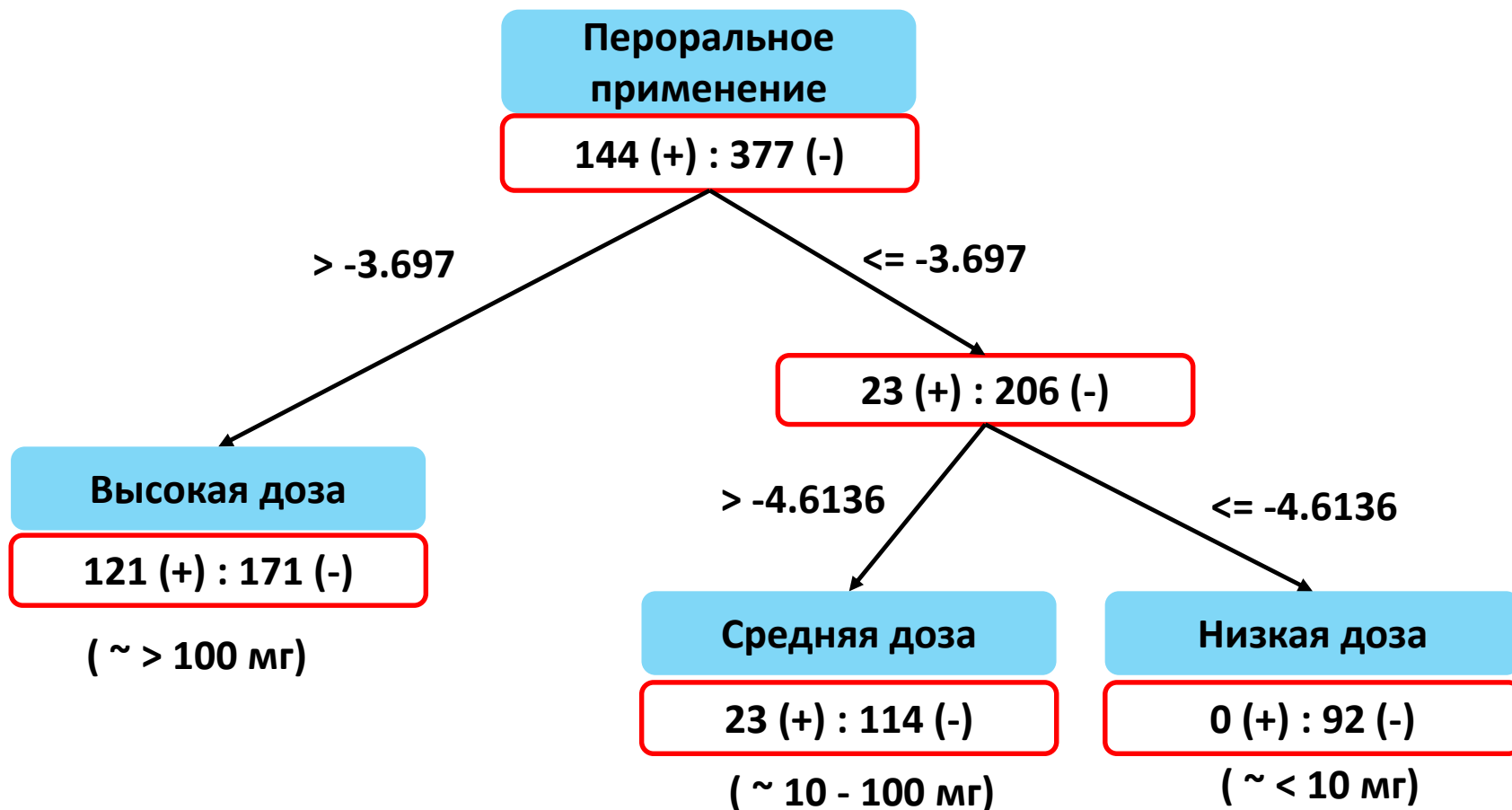


Оценка категорий пероральных доз с помощью дерева решений

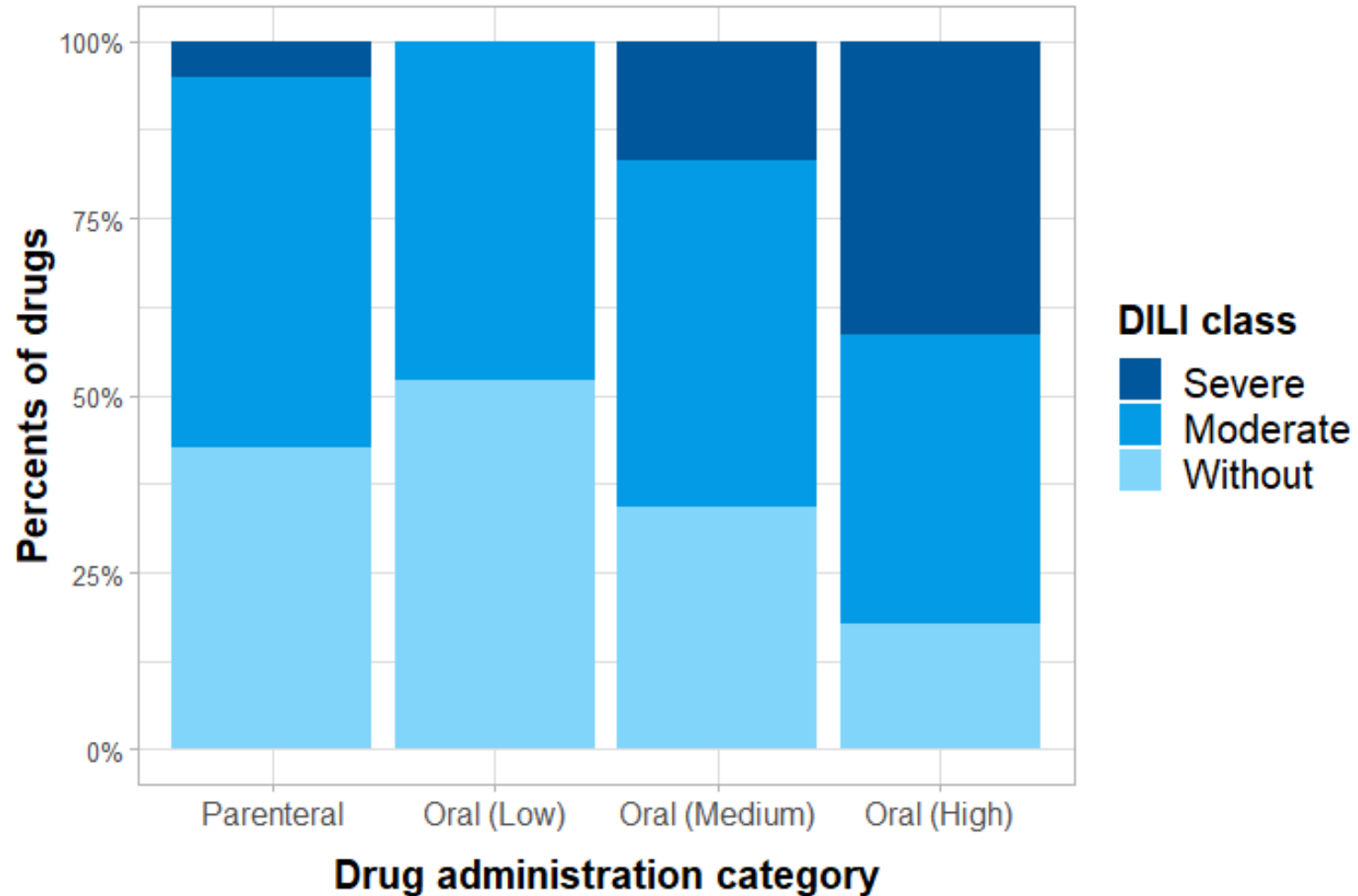
Положительные примеры: выраженная гепатотоксичность (144 соединений)

Отрицательные примеры: умеренная гепатотоксичность и её отсутствие (377 соединений)

Суточная доза: отрицательный десятичный логарифм от количества вещества



Зависимость тяжести поражений печени от способа применения и суточной дозы



Анализ связей «структура – активность» для ВЫСОКИХ ДОЗ

GUSAR

(General Unrestricted Structure-Activity Relationships)

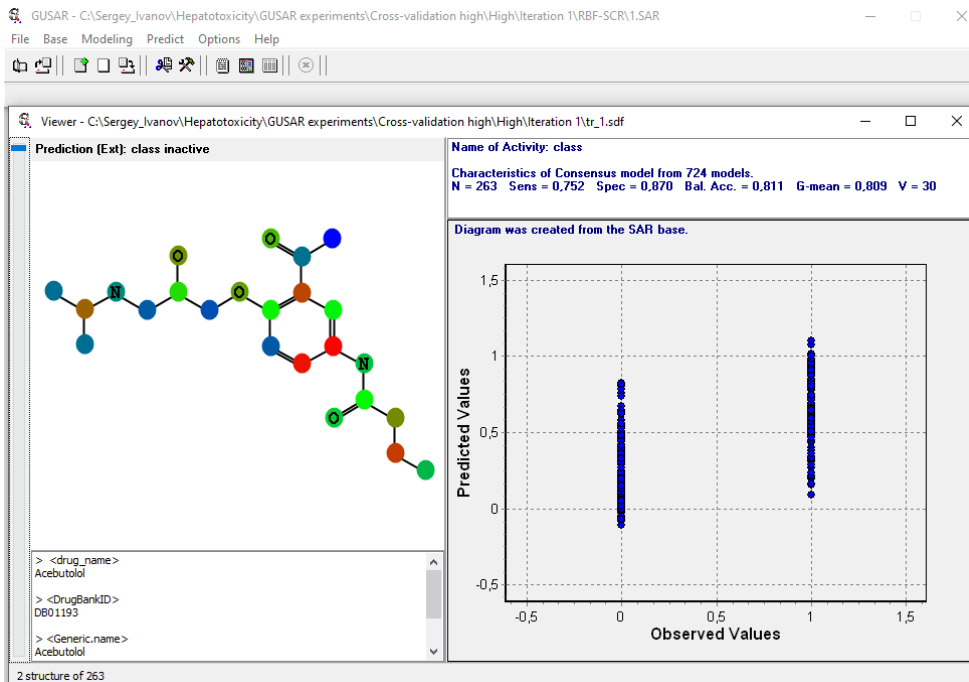
<http://www.way2drug.com/gusar>

Дескрипторы:

Многоуровневые атомные окрестности
Количественные атомные окрестности

Метод:

Самосогласованная регрессия
Самосогласованная регрессия +
радиальная базисная функция
Поправка на значение «активности»
трех ближайших соседей



Точность прогноза выраженной гепатотоксичности для высоких пероральных доз

Десятикратный скользящий контроль для оценки точности

Метод	AUC	Чувствительность	Специфичность	Сбалансированная точность	Специфичность (умеренная гепатотоксичность)	Специфичность (Отсутствие гепатотоксичности)
РБФ-ССР	0.823	0.752	0.737	0.744	0.706	0.808
РБФ-ССР БС	<u>0.828</u>	<u>0.760</u>	<u>0.763</u>	<u>0.762</u>	<u>0.723</u>	<u>0.856</u>
ССР	0.789	0.657	0.708	0.682	0.668	0.798
ССР БС	0.820	0.719	0.751	0.735	0.710	0.846

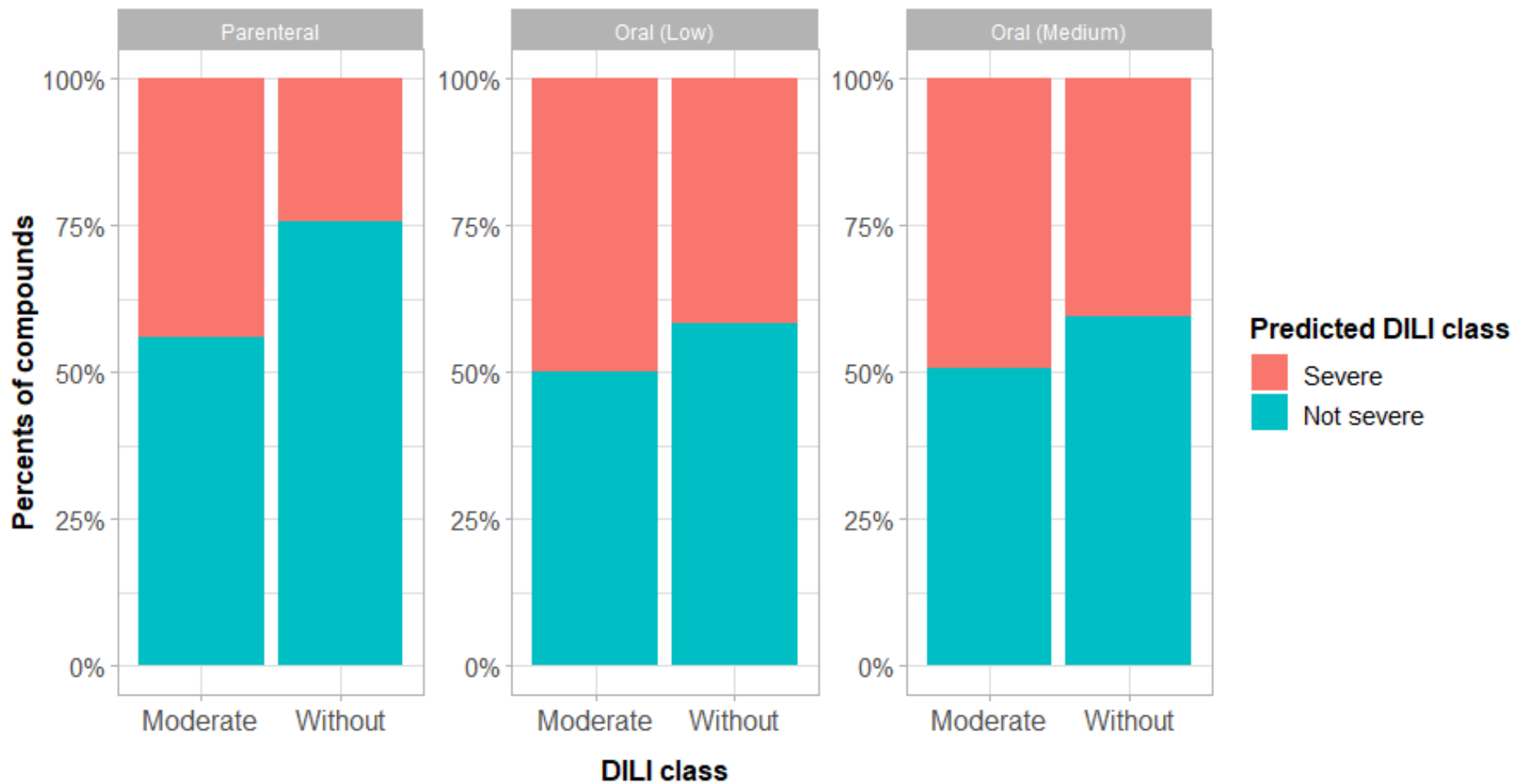
ССР, самосогласованная регрессия;

РБФ-ССР, самосогласованная регрессия + радиальная базисная функция;

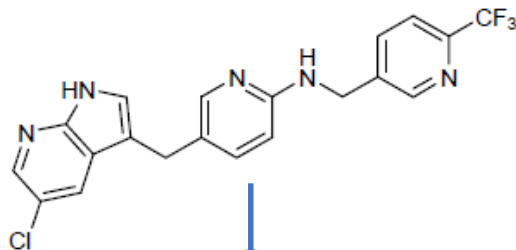
ССР БС, самосогласованная регрессия с поправкой на «ближайших соседей»;

РБФ-ССР БС, самосогласованная регрессия + радиальная базисная функция с поправкой на «ближайших соседей».

Прогноз выраженной гепатотоксичности для соединений из других категорий доз и способов применения



Подход к оценке выраженной гепатотоксичности с учетом способа применения и дозы



Способ применения?

Парентерально

Перорально

Суточная доза?

Низкая

Средняя

Высокая

Не вызывает тяжелых поражений печени

?
Вне «области применимости» подхода

Оценка выраженной гепатотоксичности при помощи (Q)SAR

Точность подхода к оценке выраженной гепатотоксичности с учетом способа применения и суточной дозы

Десятикратный скользящий контроль с пересчетом категорий доз для оценки точности

Показатель точности	Значение
Чувствительность, %	72,4
Специфичность, %	88,1
Сбалансированная точность, %	80,3
Специфичность (умеренная гепатотоксичность), %	84,2
Специфичность (отсутствие гепатотоксичности), %	94,0
«Область применимости», %	77,6

Заключение

Разработан подход к оценке выраженной гепатотоксичности при помощи анализа «структура-активность» с учетом суточной дозы и способа применения лекарств;

Подход позволяет осуществлять прогноз выраженной гепатотоксичности для соединений, применяющихся парентерально и перорально в высоких и низких дозах с точностью 80,3 %.

**Исследование выполнено при поддержке
гранта Российского научного фонда
(проект № 17-75-20250)**

Спасибо за внимание!