



Network Pharmacology for Searching Potential Active Ingredients in *Fructus Forsythiae* and Its Mode of Action against Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Tian TANG¹, Junliang GUO¹, Feng ZHANG², Adil MUNIR³ & Ghulam MURTAZA^{3,*}

¹ Center for Reproductive Medicine, Department of Gynecology and Obstetrics, West China Second University Hospital, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Sichuan University, China

² Chest endoscopy minimally invasive area, Shandong Provincial Chest Hospital, Jinan 250013, Shandong Province, China

³ Department of Pharmacy, COMSATS University Islamabad, Lahore Campus, Lahore 54000, Pakistan

SUMMARY. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a debilitating disease which is associated with the inflammation of the respiratory airways and lungs. Though there are various treatments available for alleviating its symptoms, many options present their own side-effects and disadvantages. In order to treat COPD, the effects of traditional herbs have been explored. *Fructus Forsythiae* is a traditional herb used in Traditional Chinese Medicine (TCM), for its role against COPD in various herbal concoctions. However, its mechanism of action remains to be known. The aim of this study was to determine the probable mode of action of *Fructus Forsythiae* against COPD. The study comprised of an extensive literature search which was performed to determine the interaction of the bioactive compounds of *Fructus Forsythiae*, which was followed by the identification of various targets of COPD. The gene ontology (GO) enrichment analysis was performed using cytoscape and its plugin, preceded by the protein-protein interaction network (PPIN), constructed using STITCH, respectively. The literature review yielded the presence of 40 compounds in *Fructus Forsythiae*, which also demonstrated 145 probable targets of these compounds. These targets were then screened for their association with COPD, which resulted in 5 compounds. The PPIN demonstrated the interaction of protein targets such as CCR2, CCL2, ADRB2, CHRM2, SELE, and CYP1A2 with *Fructus Forsythiae* which were then involved in its action against COPD. Moreover, GO enrichment analysis also brought forth 5 GO terms which were evaluated with the help of gene functional annotation clusters and their abundance values, respectively. The findings of this study aim to highlight the possible mechanism of action of *Fructus Forsythiae* against COPD, acting through the help of interacting with various biological pathways via target proteins. The observed mechanisms and biological processes can be the cellular response to ammonium ion, chromatin silencing, interleukin-1 production, Histone H3-H9 methylation, and the regulation of chemokine production, respectively.

RESUMEN. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad debilitante que se asocia con la inflamación de las vías respiratorias y los pulmones. Aunque existen varios tratamientos disponibles para aliviar sus síntomas, muchas opciones presentan sus propios efectos secundarios y desventajas. Para tratar la EPOC, se han explorado los efectos de las hierbas tradicionales. *Fructus Forsythiae* es una hierba tradicional utilizada en la Medicina Tradicional China (MTC), por su papel contra la EPOC en varios brebajes de hierbas. Sin embargo, aún se desconoce su mecanismo de acción. El objetivo de este estudio fue determinar el probable modo de acción de *Fructus Forsythiae* contra la EPOC. El estudio consistió en una búsqueda extensa de la literatura que se realizó para determinar la interacción de los compuestos bioactivos de *Fructus Forsythiae*, que fue seguida por la identificación de varios objetivos de la EPOC. El análisis de enriquecimiento de Ontología genética (GO) se realizó usando cytoscape y su complemento, precedido por la red de interacción proteína-proteína (PPIN), construida usando STITCH, respectivamente. La revisión de la literatura arrojó la presencia de 40 compuestos en *Fructus Forsythiae*, que también demostró 145 objetivos probables de estos compuestos. A continuación, se analizaron estos objetivos para determinar su asociación con la EPOC, lo que resultó en 5 compuestos. El PPIN demostró la interacción de objetivos proteicos como CCR2, CCL2, ADRB2, CHRM2, SELE y CYP1A2 con *Fructus Forsythiae*, que luego participaron en su acción contra la EPOC. Además, el análisis de enriquecimiento de GO también produjo 5 términos de GO que se evaluaron con la ayuda de grupos de anotaciones funcionales de genes y sus valores de abundancia, respectivamente. Los hallazgos de este estudio tienen como objetivo resaltar el posible mecanismo de acción de *Fructus Forsythiae* contra la EPOC, actuando a través de la ayuda de la interacción con diversas vías biológicas a través de proteínas diana. Los mecanismos y procesos biológicos observados pueden ser la respuesta celular al ion amonio, el silenciamiento de la cromatina, la producción de interleucina-1, la metilación de la histona H3-H9 y la regulación de la producción de quimiocinas, respectivamente.

KEY WORDS: cytoscape, *Fructus Forsythiae*, GO term, mode of action, STITCH.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: gmdogar356@gmail.com