

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"VICTOR BABEȘ" DIN TIMIȘOARA
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**DE LA MODELARE MOLECULARĂ
LA DIAGNOSTIC CLINIC: DESCOPERIRE *IN SILICO*
DE MEDICAMENTE, BIOSTATISTICĂ ȘI
INTELIGENȚĂ ARTIFICIALĂ**

REZUMAT

Conferențiar universitar ADRIAN ARISTIDE VOICU

**Timișoara
2025**

Prezenta teză de abilitare sintetizează activitatea mea științifică, academică și profesională desfășurată în perioada post-doctorală (2007–prezent), precum și viziunea mea de dezvoltare viitoare în domeniul științelor medicale, cu accent pe interdisciplinaritate. Lucrarea este structurată în patru părți principale: (I) realizări științifice, (II) realizări academice, (III) realizări profesionale și (IV) planul de evoluție și dezvoltare a carierei.

Profilul științific și contextul cercetării – Profilul meu științific este definit de o dublă formare – medicală și inginerescă – care mi-a permis să abordez cercetarea biomedicală dintr-o perspectivă integrativă, transpunând problemele clinice în soluții tehnice cuantificabile și validând experimental ipotezele generate computațional. Formarea medicală a început cu Facultatea de Medicină (diplomă de licență în 1998). Formarea inginerescă s-a concretizat prin diploma de inginer diplomat în Tehnologia compușilor macromoleculari (Universitatea Politehnica Timișoara, 2000), iar teza de doctorat (2007) a abordat biocompatibilitatea implanturilor chirurgicale pe bază de aliaje de titan. O componentă esențială a profilului meu științific o reprezintă colaborarea internațională cu grupul Prof. Oxana Kazakova de la Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences (2015–prezent), concretizată în 6 articole publicate în jurnale Q1-Q2. Rolul meu în această colaborare a inclus studii de docking molecular, procesarea datelor de screening NCI-60, analiza statistică avansată și interpretarea datelor de respirometrie mitocondrială și PCR cantitativă. Cel de-al treilea pilon al profilului meu științific îl constituie expertiza în biostatistică, machine learning și inteligență artificială, dezvoltată atât prin activitatea didactică (cursuri de Informatică Medicală și Biostatistică), cât și prin cercetarea aplicată, concretizată în lucrarea din Journal of Cheminformatics și în numeroase studii clinice cu metodologii statistice avansate.

Realizări științifice – Activitatea mea de cercetare post-doctorală se structurează pe patru direcții majore.

Prima direcție vizează descoperirea de agenți anticancer și antimicobacterieni pe bază de compuși naturali (triterpeni). Au fost publicate 4 articole în jurnale indexate ISI (toate în Q1). Compusul 7 (azepano-triterpenoid) a prezentat o activitate antimicobacteriană remarcabilă (CMI = 0,5 μ M pe Mycobacterium tuberculosis H37Rv), păstrată pe tulpini multidrog-rezistente, fără cross-rezistență cu rifampicina.

Compusul 9 (derivat de hollongdionă) a avut GI₅₀ = 0,80 μM pe celulele de cancer mamar MCF-7, cu efect dual pro-apoptotic și antiangiogenic. Mecanismele de acțiune elucidate includ inducerea apoptozei mediate de mitocondrii (reglare Bcl-2/Bak, inhibiție OXPHOS), anti-angiogeneza (inhibiție VEGFR-2, down-regulare VEGF) și inhibiția ARN polimerazei micobacteriene (mecanism similar rifampicinei, dar fără cross-rezistență). Relațiile structură-activitate (SAR) stabilite indică faptul că substituienții donori de electroni (metoxi, metil) în poziția para a inelului aromatic favorizează activitatea antimicobacteriană, în timp ce substituienții atractori de electroni (nitro, clor) o reduc.

A doua direcție se referă la ingineria biomaterialelor și optimizarea formulărilor farmaceutice, incluzând 3 articole (2 ca prim autor). Modificarea electrochimică a titanului prin anodizare în H₃PO₄ 1 M la potențiale între 100 și 150 V produce suprafețe cu rugozitate moderată (Ra 0,78–0,89 μm), grosime a stratului de oxid de 6,8–8,8 μm și viteză de coroziune scăzută (1,5–1,8 μm/an). Aderența celulelor mezenchimale a crescut cu 165% față de titanul netratat la 150 V, iar corelația dintre rugozitate și aderență a fost puternică ($r = 0,858$, $p < 0,01$). Optimizarea formulărilor cu ciclodextrine a crescut solubilitatea mebendazolului (MEB) de 10 ori și a flubendazolului (FLU) de 30 de ori prin asociere cu hidroxipropil-β-ciclodextrină (HPBCD). IC₅₀ pe celule A375 a scăzut de la 0,52 μM la 0,38 μM pentru MEB+HPBCD ($p < 0,05$) și de la 1,15 μM la 0,85 μM pentru FLU+HPBCD ($p < 0,05$). Studiile de docking molecular au identificat MEK1 ca țintă potențială ($\Delta G = -9,4$ kcal/mol pentru FLU), iar respirometria mitocondrială a evidențiat inhibarea OXPHOS cu 48,7% pentru MEB+HPBCD. Clusteringul molecular în R, folosind pachetele *rcdk* și *cluster*, a redus numărul de candidați medicamentoși care necesită testare experimentală de la 24 la 4 (economie de resurse de 83%), cu validare prin indicii Dunn (0,544) și Silhouette (0,49).

A treia direcție este biostatistica, epidemiologia și cercetarea clinică, incluzând 5 studii clinice și epidemiologice (2 ca autor corespondent). Deficitul de vitamină D a fost identificat ca un factor de risc major pentru severitatea COVID-19, pacienții decedați prezentând niveluri semnificativ mai scăzute de 25-hidroxivitamină D (19,8 vs. 39,9 nmol/L, $p = 0,034$) și markeri inflamatori crescuți (CRP, IL-6, D-dimers) comparativ cu supraviețuitorii. În secțiile chirurgicale, consumul de fluorochinolone a crescut cu 206,9% ($p = 0,001$), asociat cu creșterea rezistenței *Klebsiella* spp. la

gentamicină (de la 28,5% la 45,2%, $p < 0,001$). Un studiu transversal pe 564 de părinți a identificat o prevalență a automedicației la copii de 81,02%, modelul GLM final (AIC = 322,1) arătând că variabilele cu cea mai mare influență sunt vârsta copilului sub 6 luni ($p = 3,42 \times 10^{-6}$), mama ca persoană responsabilă ($p = 7,24 \times 10^{-6}$) și febra ($p = 0,008$). Regresia logistică a identificat hs-CRP (OR = 1,115, $p < 0,001$) și adiponectina (OR = 0,991, $p < 0,001$) ca predictorii independenți ai sindromului metabolic la copii. După 3 luni de dietă și activitate fizică, s-au înregistrat scăderi semnificative ale IMC (de la 31,98 la 30,65, $p < 0,001$), leptinei (de la 28,32 la 16,03, $p < 0,001$) și hs-CRP (de la 9,96 la 9,06, $p < 0,001$). Pe 162 de pacienți cu diabet zaharat tip 2 și obezitate, pacienții cu insulină au avut valori semnificativ mai mari ale glicemiei (230 vs. 169 mg/dL, $p < 0,001$), CRP (116 vs. 75 mg/L, $p = 0,035$) și leucocitelor ($8,3$ vs. $6,1 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0,001$), precum și o prevalență crescută a cardiopatiei ischemice (44% vs. 25%, $p = 0,008$).

A patra direcție se referă la diagnosticul non-invaziv și evaluarea biomarkerilor, incluzând 4 studii (2 în jurnale Q1). Puls-oximetria dentară a fost validată ca metodă obiectivă de evaluare a vitalității pulpare la copii. Valorile SpO_2 la dinții permanenți cu apex închis (maturi) au fost de $86,4 \pm 3,5\%$, semnificativ mai mici decât la cei cu apex deschis ($91,6 \pm 2,4\%$, $p < 0,001$). În modelul canin de pulpă capping, Biodentine™ a prezentat cel mai bun profil de biocompatibilitate (inflamație în 0/8 dinți, comparativ cu 6/8 pentru hidroxidul de calciu). În infecția SARS-CoV-2, un panel de biomarkeri (CRP 142,5 mg/L, IL-6 185,3 pg/mL, fibrinogen 685,4 mg/dL, D-dimers 2150 ng/mL) a fost semnificativ crescut la pacienții decedați comparativ cu martorii ($p < 0,0001$), iar IL-6 a corelat semnificativ cu IMC la pacienții obezi ($p = 0,52$, $p < 0,001$). Pentru estimarea vârstei în scop medico-legal, am dezvoltat o ecuație de regresie pe baza densității osoase (HU) la nivelul osului coxal: $\text{Vârsta} = 152,62 - 30,45 \times \text{Sex} - 0,196 \times \text{HU}(\text{placa acetabulară stânga}) - 0,382 \times \text{HU}(\text{tuberozitatea ischiatică dreapta})$, cu R^2 ajustat de 0,845 și RMSE de 8,2 ani. Ecuația a fost implementată într-o aplicație Shiny disponibilă public.

Realizări academice și profesionale – Activitatea didactică a inclus, între 2015 și 2022, funcția de șef de lucrări la Disciplina de Informatică și Biostatistică Medicală, iar din octombrie 2022 sunt conferențiar universitar la Disciplina de Farmacologie-Farmacoterapie, Facultatea de Farmacie. Am susținut cursuri de Informatică Medicală și Biostatistică (Facultățile de Medicină, Farmacie, Medicină Dentară) și Patologie (Facultatea de Farmacie, în limba română și franceză). Activitatea științifică post-

doctorală s-a concretizat în peste 20 de articole indexate ISI, dintre care 10 în calitate de autor principal, cu un indice Hirsch de 8 (Web of Science) și un factor cumulat de impact ca autor principal de 38.785. Am primit 5 premii naționale UEFISCDI (2020, 2021, 2022). Competențele dezvoltate includ prelucrarea statistică (SPSS, SAS, JASP, R), bioinformatica și cheminformatics (Knime, Rapid Miner, Orange), drug design și QSAR (Marvin Space, ChemOffice, Hyperchem), docking molecular (MGL Tools, Autodock, PyRx). Colaborarea internațională cu Prof. Oxana Kazakova a generat 6 publicații comune în jurnale Q1-Q2.

Plan de evoluție și dezvoltare a carierei – Planul meu de dezvoltare se axează pe integrarea inteligenței artificiale în fluxul de lucru al descoperirii de medicamente și al cercetării clinice. Voi implementa sisteme RAG (Retrieval-Augmented Generation) cu modele locale (Ollama, Llama 3, Mixtral) pentru indexarea literaturii științifice și extragerea automată a relațiilor structură-activitate. Voi explora modele generative (VAE, GAN) pentru de novo drug design, cu antrenare pe baze de date ZINC și ChEMBL, filtrare prin docking molecular și predicție ADMET. Voi automatiza QSAR și docking printr-un pipeline integrat în R și Python. Voi aplica pachetele *rcellminer* pentru analiza datelor NCI-60 și *prophet* pentru modelarea seriilor temporale în studiile clinice longitudinale. Îmi propun înființarea unui Hub de Biostatistică și Machine Learning la UMF Timișoara, care să ofere consultanță statistică, cursuri și workshop-uri pentru doctoranzi și suport pentru analiza datelor în granturi. Voi propune patru teme de doctorat, printre care „*Dezvoltarea unui sistem RAG pentru extragerea de cunoștințe în domeniul chimiei medicale*” și „*Aplicații ale modelelor generative în proiectarea de noi inhibitori ai kinazelor*”. Obiectivele cantitative includ publicarea a cel puțin 10 articole în jurnale Q1/Q2 în următorii 5 ani, depunerea de propuneri de granturi naționale (UEFISCDI) și internaționale (Horizon Europe, ERC), organizarea unei conferințe naționale cu tema „Inteligența artificială și machine learning în cercetarea biomedicală”.

Concluzii – Prezenta teză de abilitare sintetizează o activitate științifică post-doctorală de peste 16 ani, concretizată în peste 20 de articole indexate ISI, 10 ca autor principal, indice Hirsch 8 și factor de impact cumulat pentru articolele ca autor principal de 38.785. Contribuțiile originale majore sunt: proiectarea și evaluarea computațională a unor noi derivați de triterpeni cu activitate anticancer și antimicobacteriană (4 compuși lider identificați); optimizarea suprafețelor implanturilor de titan (creșterea

aderenței celulare cu 165%) și dezvoltarea unor formulări farmaceutice îmbunătățite (creșterea solubilității de 10-30 de ori); aplicarea unor metode avansate de biostatistică și machine learning (GLM, regresie logistică, clustering molecular) în studii clinice și epidemiologice; implementarea unor tehnici de diagnostic non-invaziv (puls-oximetrie dentară) și dezvoltarea unor metode de estimare a vârstei pe baza densității osoase ($R^2 = 0,845$, RMSE = 8,2 ani). Planul de dezvoltare se axează pe integrarea inteligenței artificiale în descoperirea de medicamente și cercetarea clinică. În încheiere, afirm că îndeplinesc toate condițiile legale și academice pentru obținerea atestatului de abilitare și îmi exprim angajamentul de a continua să dezvolt, să promovez și să diseminez cercetarea științifică la cele mai înalte standarde.

Cuvinte cheie: agenți anticancer, agenți antimicobacterieni, triterpeni, complecși metalici, docking molecular, biostatistică, machine learning, clustering molecular, puls-oximetrie dentară, estimare vârstă CT, inteligență artificială, sisteme RAG, modele generative.

**"VICTOR BABEȘ" UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
FROM TIMIȘOARA
DOCTORAL SCHOOL
MEDICINE DOMAIN**



**FROM MOLECULAR MODELING TO CLINICAL
DIAGNOSTICS: *IN SILICO* DRUG DISCOVERY,
BIOSTATISTICS AND MACHINE LEARNING**

ABSTRACT

Associate Professor ADRIAN ARISTIDE VOICU

**Timișoara
2026**

This habilitation thesis synthesizes my scientific, academic, and professional activity conducted during the post-doctoral period (2007–present), as well as my future vision for career development in the field of medical sciences, with an emphasis on interdisciplinarity. The thesis is structured into four main parts: (I) scientific achievements, (II) academic achievements, (III) professional activity, and (IV) academic and scientific perspectives.

Scientific profile and research context – My scientific profile is defined by a dual training – medical and engineering – which has allowed me to approach biomedical research from an integrative perspective, translating clinical problems into quantifiable technical solutions and experimentally validating computationally generated hypotheses. Medical training began with the Faculty of Medicine (bachelor's degree in 1998). Engineering training resulted in a diploma as a graduate engineer in Macromolecular Compounds Technology (Politehnica University Timișoara, 2000), and the doctoral thesis (2007) addressed the biocompatibility of surgical implants based on titanium alloys. An essential component of my scientific profile is the international collaboration with Prof. Oxana Kazakova's group at the Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences (2015–present), resulting in 6 articles published in Q1-Q2 journals. My role in this collaboration included molecular docking studies, NCI-60 screening data processing, advanced statistical analysis, and interpretation of mitochondrial respirometry and quantitative PCR data. The third pillar of my scientific profile is expertise in biostatistics, machine learning, and artificial intelligence, developed both through teaching activities (courses in Medical Informatics and Biostatistics) and through applied research, materialized in a publication in the Journal of Cheminformatics and in numerous clinical studies employing advanced statistical methodologies.

Scientific achievements – My post-doctoral research activity is structured along four major directions.

The first direction concerns the discovery of anticancer and antimycobacterial agents based on natural compounds (triterpenes). Four articles were published in ISI-indexed journals (all in Q1). Compound 7 (azepano-triterpenoid) showed remarkable antimycobacterial activity (MIC = 0.5 μ M against *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv), maintained on multidrug-resistant strains, without cross-resistance with rifampicin.

Compound 9 (hollongdione derivative) had GI₅₀ = 0.80 μ M on MCF-7 breast cancer cells, with dual pro-apoptotic and antiangiogenic effects. Elucidated mechanisms of action include induction of mitochondria-mediated apoptosis (Bcl-2/Bak regulation, OXPHOS inhibition), anti-angiogenesis (VEGFR-2 inhibition, VEGF down-regulation), and inhibition of mycobacterial RNA polymerase (similar to rifampicin but without cross-resistance). Structure-activity relationships (SAR) established indicate that electron-donating substituents (methoxy, methyl) in the para position of the aromatic ring favor antimycobacterial activity, while electron-withdrawing substituents (nitro, chloro) reduce it.

The second direction involves biomaterials engineering and pharmaceutical formulation optimization, including 3 articles (2 as first author). Electrochemical modification of titanium by anodization in 1 M H₃PO₄ at potentials between 100 and 150 V produces surfaces with moderate roughness (Ra 0.78–0.89 μ m), oxide layer thickness of 6.8–8.8 μ m, and low corrosion rate (1.5–1.8 μ m/year). Mesenchymal stem cell adhesion increased by 165% compared to untreated titanium at 150 V, and the correlation between roughness and adhesion was strong ($r = 0.858$, $p < 0.01$). Cyclodextrin formulation optimization increased the solubility of mebendazole (MEB) 10-fold and flubendazole (FLU) 30-fold by association with hydroxypropyl- β -cyclodextrin (HPBCD). IC₅₀ on A375 cells decreased from 0.52 μ M to 0.38 μ M for MEB+HPBCD ($p < 0.05$) and from 1.15 μ M to 0.85 μ M for FLU+HPBCD ($p < 0.05$). Molecular docking studies identified MEK1 as a potential target ($\Delta G = -9.4$ kcal/mol for FLU), and mitochondrial respirometry revealed OXPHOS inhibition of 48.7% for MEB+HPBCD. Molecular clustering in R, using the *rcdk* and *cluster* packages, reduced the number of drug candidates requiring experimental testing from 24 to 4 (an 83% resource saving), validated by Dunn (0.544) and Silhouette (0.49) indices.

The third direction is biostatistics, epidemiology, and clinical research, including 5 clinical and epidemiological studies (2 as corresponding author). Vitamin D deficiency was identified as a major risk factor for COVID-19 severity, with deceased patients showing significantly lower serum 25-hydroxyvitamin D levels (19.8 vs. 39.9 nmol/L, $p = 0.034$) and elevated inflammatory markers (CRP, IL-6, D-dimers) compared to survivors. In surgical wards, fluoroquinolone consumption increased by 206.9% ($p = 0.001$), associated with increased *Klebsiella* spp. resistance to gentamicin (from 28.5% to 45.2%, $p < 0.001$). A cross-sectional study of 564 parents identified a

self-medication prevalence in children of 81.02%; the final GLM model (AIC = 322.1) showed that the most influential variables were child's age under 6 months ($p = 3.42 \times 10^{-6}$), mother as the responsible person ($p = 7.24 \times 10^{-6}$), and fever ($p = 0.008$). Logistic regression identified hs-CRP (OR = 1.115, $p < 0.001$) and adiponectin (OR = 0.991, $p < 0.001$) as independent predictors of metabolic syndrome in children. After 3 months of diet and physical activity, significant reductions were recorded in BMI (from 31.98 to 30.65, $p < 0.001$), leptin (from 28.32 to 16.03, $p < 0.001$), and hs-CRP (from 9.96 to 9.06, $p < 0.001$). In 162 patients with type 2 diabetes and obesity, insulin-treated patients had significantly higher values for glycemia (230 vs. 169 mg/dL, $p < 0.001$), CRP (116 vs. 75 mg/L, $p = 0.035$), and leukocytes (8.3 vs. $6.1 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.001$), as well as an increased prevalence of ischemic heart disease (44% vs. 25%, $p = 0.008$).

The fourth direction concerns non-invasive diagnosis and biomarker evaluation, including 4 studies (2 in Q1 journals). Dental pulse oximetry was validated as an objective method for assessing pulpal vitality in children. SpO₂ values in permanent teeth with closed apex (mature) were $86.4 \pm 3.5\%$, significantly lower than those with open apex ($91.6 \pm 2.4\%$, $p < 0.001$). In the canine pulp capping model, Biodentine™ showed the best biocompatibility profile (inflammation in 0/8 teeth, compared to 6/8 for calcium hydroxide). In SARS-CoV-2 infection, a panel of biomarkers (CRP 142.5 mg/L, IL-6 185.3 pg/mL, fibrinogen 685.4 mg/dL, D-dimers 2150 ng/mL) was significantly elevated in deceased patients compared to controls ($p < 0.0001$), and IL-6 correlated significantly with BMI in obese patients ($p = 0.52$, $p < 0.001$). For forensic age estimation, I developed a regression equation based on bone density (HU) at the coxal bone: $\text{Age} = 152.62 - 30.45 \times \text{Sex} - 0.196 \times \text{HU (left acetabular plate)} - 0.382 \times \text{HU (right ischial tuberosity)}$, with an adjusted R² of 0.845 and an RMSE of 8.2 years. The equation was implemented in a publicly available Shiny application.

Academic and professional achievements – Teaching activity included, between 2015 and 2022, the position of lecturer at the Discipline of Medical Informatics and Biostatistics, and since October 2022 I have been an associate professor at the Discipline of Pharmacology-Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy. I have taught courses in Medical Informatics and Biostatistics (Faculties of Medicine, Pharmacy, Dental Medicine) and Pathology (Faculty of Pharmacy, in Romanian and French). Post-doctoral scientific activity has resulted in over 20 ISI-indexed articles, of which

10 as principal author, with a Hirsch index of 8 (Web of Science) and a cumulative impact factor for articles as principal author of 38.785. I have received 5 national awards from UEFISCDI (2020, 2021, 2022). Developed competencies include statistical processing (SPSS, SAS, JASP, R), bioinformatics and cheminformatics (Knime, Rapid Miner, Orange), drug design and QSAR (Marvin Space, ChemOffice, Hyperchem), and molecular docking (MGL Tools, Autodock, PyRx). International collaboration with Prof. Oxana Kazakova has generated 6 joint publications in Q1-Q2 journals.

Career evolution and development plan – My development plan focuses on integrating artificial intelligence into the drug discovery workflow and clinical research. I will implement RAG (Retrieval-Augmented Generation) systems with local models (Ollama, Llama 3, Mixtral) for scientific literature indexing and automated structure-activity relationship extraction. I will explore generative models (VAE, GAN) for de novo drug design, training on ZINC and ChEMBL databases, followed by docking filtering and ADMET prediction. I will automate QSAR and docking through an integrated pipeline in R and Python. I will apply the *rcellminer* package for NCI-60 data analysis and *prophet* for time series modeling in longitudinal clinical studies. I aim to establish a Biostatistics and Machine Learning Hub at UMF Timișoara, offering statistical consulting, workshops for doctoral students, and data analysis support for grants. I propose four doctoral research topics, including “Development of a RAG system for knowledge extraction in medicinal chemistry” and “Applications of generative models in designing novel kinase inhibitors”. Quantitative objectives include publication of at least 10 articles in Q1/Q2 journals over the next 5 years, submission of national (UEFISCDI) and international (Horizon Europe, ERC) grant proposals, and organization of a national conference on “Artificial intelligence and machine learning in biomedical research”.

Conclusions – This habilitation thesis synthesizes a post-doctoral scientific activity spanning over 16 years, resulting in over 20 ISI-indexed articles (10 as principal author), a Hirsch index of 8, and a cumulative impact factor for articles as principal author of 38.785. The main original contributions are: design and computational evaluation of novel triterpene derivatives with anticancer and antimycobacterial activity (4 lead compounds identified); optimization of titanium implant surfaces (165% increase in cell adhesion) and development of improved

pharmaceutical formulations (10-30 fold solubility increase); application of advanced biostatistics and machine learning methods (GLM, logistic regression, molecular clustering) in clinical and epidemiological studies; implementation of non-invasive diagnostic techniques (dental pulse oximetry) and development of age estimation methods based on bone density ($R^2 = 0.845$, RMSE = 8.2 years). The development plan focuses on integrating artificial intelligence into drug discovery and clinical research through the implementation of RAG systems, generative models for de novo drug design, and the establishment of a Biostatistics and Machine Learning Hub at UMF Timișoara. In conclusion, I affirm that I meet all legal and academic conditions for obtaining the habilitation certificate and express my commitment to continue developing, promoting, and disseminating scientific research at the highest standards.

Keywords: anticancer agents, antimycobacterial agents, triterpenes, metal complexes, molecular docking, biostatistics, machine learning, molecular clustering, dental pulse oximetry, CT age estimation, artificial intelligence, RAG systems, generative models.