

ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

Τμήμα Πληροφορικής



- Πτυχιακή Εργασία -

Μανδραβέλης Αχιλλέας

Επιβλέπων - Θεμιστοκλής Έξαρχος -

Τριμελής Επιτροπή

Θεμιστοκλής Έξαρχος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Βραχάτης Αριστείδης, Επίκουρος Καθηγητής

Βλάμος Παναγιώτης, Καθηγητής

Ημερομηνία

Υπολογιστική επαναστόχευση φαρμάκων

Περίληψη

Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων είναι χρονοβόρα, δαπανηρή και μια διαδικασία υψηλής επένδυσης λόγω του υψηλού ρυθμού φθοράς. Ως εκ τούτου, διεξάγονται πολλές

δοκιμές για την επαναχρησιμοποίηση υπαρχόντων φαρμάκων για τη θεραπεία αγγωτικών καταστάσεων και ασθενειών, καθώς τα προφίλ ασφάλειας και η φάρμακο-κινητική τους είναι ήδη διαθέσιμα. Η επανατοποθέτηση φαρμάκων είναι μια στρατηγική για τον εντοπισμό μιας νέας ένδειξης υφιστάμενων ή ήδη εγκεκριμένων φαρμάκων, πέρα από το πεδίο της αρχικής χρήσης τους. Διάφορες υπολογιστικές και πειραματικές προσεγγίσεις για την ενσωμάτωση των διαθέσιμων πόρων έχουν προταθεί για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών της νόσου και τον εντοπισμό επαναχρησιμοποιούμενων υποψηφίων φαρμάκων για εξατομικευμένη φαρμακοθεραπεία.

Σε αυτήν την ανασκόπηση, παρουσιάζονται δημόσια διαθέσιμες βάσεις δεδομένων σχετικά με την αναπροσαρμογή των φαρμάκων μέσω της ανάλυσης άρθρων και προηγούμενων μελετών και συνοψίζονται οι προσεγγίσεις που ακολουθούνται για την επαναχρησιμοποίηση των φαρμάκων. Επισημαίνονται επίσης και συγκρίνονται τα χαρακτηριστικά και τις προκλήσεις τους, οι οποίες πρέπει να αντιμετωπιστούν για τη μελλοντική εφαρμογή της επαναχρησιμοποίησης των φαρμάκων.

Λέξεις Κλειδιά : υπολογιστική επαναπροώθηση φαρμάκων, μηχανική μάθηση

Περιεχόμενα

Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή.....	6
Κεφάλαιο 2 – Βάσεις Δεδομένων	8
Κεφάλαιο 3 - Επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει προφίλ.....	19
3.1 Ψυχιατρικές παθήσεις	22
3.2 Σακχαρώδης διαβήτης	28
3.3 Αντιμικροβιακή θεραπεία.....	33
3.4 Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση	36
3.5 Νευροεκφυλιστική νόσος	40
Κεφάλαιο 4 - Επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει δικτύου	46
4.1 Αντοχή σε αντιβιοτικά.....	48
4.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα	50
4.3 Κυστική ίνωση.....	53
4.4 Πάρκινσον	58
4.5 Αυτισμός	61
4.6 Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση	64
Κεφάλαιο 5 - Επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει δεδομένων	67
5.1 HIV.....	68
5.2 COVID-19.....	71
5.3 Καρδιακή ανεπάρκεια.....	73
5.4 Μεταλλάξεις Καρκίνου	77
5.5 Αλτσχάιμερ.....	80
Συμπεράσματα.....	82
Βιβλιογραφία	82

Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή

Η de novo ανάπτυξη φαρμάκων είναι μια δαπανηρή και χρονοβόρα διαδικασία. Είναι γνωστό ότι το συνολικό μέσο κόστος ανάπτυξης για ένα νέο φάρμακο κυμαίνεται από \$2 έως \$3 δισεκατομμύρια και ο συνολικός χρόνος ανάπτυξης διαρκεί τουλάχιστον 13 με 15 χρόνια. Επιπλέον, πάσχει από υψηλό ποσοστό φθοράς. Από τα φάρμακα που εισέρχονται σε κλινικές δοκιμές φάσης 1, μόνο το 10% είναι εγκεκριμένα, ενώ τα υπόλοιπα αποτυγχάνουν λόγω υψηλής τοξικότητας ή αναποτελεσματικότητας. Αυτές οι τριβές οφείλονται κυρίως σε ανακριβή αναγνώριση του στόχου ή της απόκρισης του φαρμάκου. Παρά τις ραγδαίες εξελίξεις στις τεχνολογίες και τις γεωμετρικές αυξήσεις στις δαπάνες Έρευνας και Ανάπτυξης, ο αριθμός των φαρμάκων που εγκρίθηκαν πρόσφατα παραμένει ο ίδιος. Επιπλέον, στον τομέα της ογκολογίας μόνο το 5% των φαρμακευτικών ενώσεων που

εισέρχονται σε κλινικές δοκιμές Φάσης I είναι εγκεκριμένες, και στον τομέα των ορφανών φαρμάκων υπάρχουν περισσότερες από 8000 σχετικές ασθένειες, καθιστώντας αδύνατη την *de novo* ανάπτυξη φαρμάκων για αυτόν τον τεράστιο αριθμό ασθενειών με το τρέχον κόστος E&A.

Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, η εύρεση νέων ενδείξεων και στόχων για φάρμακα που κυκλοφορούν ήδη στην αγορά, μια προσέγγιση που ονομάζεται «*repurposing* φάρμακο» (ή «*repositioning drug*»), η οποία συζητήθηκε για πρώτη φορά από τους Ashburn και Thor το 2004, έχει αρχίσει να καλύπτει το κενό για την έλλειψη αποτελεσματικότητας της παραδοσιακής ανάπτυξης φαρμάκων. Το κύριο πλεονέκτημα των προσεγγίσεων επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων είναι ότι, για ένα υπάρχον φάρμακο, υπάρχουν ήδη διαθέσιμες όχι μόνο προκλινικές πληροφορίες αλλά και κλινικά προφίλ (φαρμακοκινητικά, φαρμακοδυναμικά και τοξικά), μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο ανάπτυξης. Αντίστοιχα, η φαρμακευτική ένωση μπορεί να εισέλθει γρήγορα σε κλινικές δοκιμές σε τελευταίο στάδιο, μειώνοντας το κόστος ανάπτυξης και τον χρόνο. Ως εκ τούτου, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός ότι σήμερα περίπου το 30% των φαρμάκων που εγκρίθηκαν πρόσφατα είναι φάρμακα επανατοποθέτησης στις Η.Π.Α.

Η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων πραγματοποιείται είτε πειραματικά είτε υπολογιστικά. Η τελευταία προσέγγιση ονομάζεται επίσης «*in silico drug repurposing*», η οποία ανήκει στον τομέα της υπολογιστικής φαρμακολογίας. Η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων *In silico* ταξινομείται στην ανακάλυψη νέων ενδείξεων για ένα υπάρχον φάρμακο (φαρμακοκεντρικό) και στον εντοπισμό αποτελεσματικών φαρμάκων για μια ασθένεια (ασθένεια-κεντρική) και έχει την κοινή στρατηγική αξιολόγησης ομοιότητας μεταξύ φαρμάκων και/ή ασθενειών.

Η ανάπτυξη της επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων *in silico* και η ευρεία χρήση του σήμερα κατέστη δυνατή χάρη στις ακόλουθες δύο τεχνολογικές τάσεις. Η πρώτη τάση είναι ότι έχουν δημιουργηθεί και συσσωρευτεί δεδομένα υψηλής απόδοσης από διάφορες πηγές, συμπεριλαμβανομένης της γονιδιωματικής, της πρωτεϊνικής, της χημειο-πρωτεϊνικής και της φαινομενικής. Ως αποτέλεσμα, όχι μόνο δεδομένα που χαρακτηρίζουν τους φαινοτύπους της νόσου και τα προφίλ φαρμάκων, αλλά και ολόκληροι χάρτες διαδρομής έχουν γίνει διαθέσιμα. Το δεύτερο είναι ότι, λόγω της προόδου στις επιστήμες υπολογιστών και δεδομένων, κατέστη δυνατή η ανάπτυξη αλγορίθμων επαναχρησιμοποίησης, μαζί με αναδρομική ανάλυση και συντήρηση βάσης δεδομένων για πειραματικά δεδομένα.

Σε αυτή την εργασία θα εστιάσουμε στις βάσεις δεδομένων από τις οποίες λαμβάνονται τα κατάλληλα δεδομένα για την πρόβλεψη των νέων ενδείξεων των φαρμάκων καθώς και στους τρόπους χρήσης της υπολογιστικής επαναστόχευσης των φαρμάκων.

Κεφάλαιο 2 – Βάσεις Δεδομένων

Οι μέθοδοι επανατοποθέτησης φαρμάκων μπορούν γενικά να χωριστούν σε υπολογιστικές και πειραματικές προσεγγίσεις. Μερικές φορές, αυτές οι μέθοδοι συνδυάζονται για να αξιοποιήσουν το όφελος τόσο από τις υπολογιστικές μεθόδους όσο και από τις πειραματικές προβολές. Επιπλέον, οι μελέτες για την εύρεση πιο επιτυχημένων παγκοσμίως υποψήφιων φαρμάκων έχουν προχωρήσει συνδυάζοντας διάφορους τύπους δεδομένων, όπως γονιδιωματικά δεδομένα, πρωτεομικά δεδομένα, κλινικά δεδομένα υγείας και βιβλιογραφικά δεδομένα.

Οι υπολογιστικές προσεγγίσεις βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στα διαθέσιμα δεδομένα, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για την πρόβλεψη νέων ενδείξεων υφιστάμενων φαρμάκων μέσω της χρήσης συστηματικών συνδυασμών σχέσης φαρμάκου-στόχου-ασθένειας. Καθώς η τεχνολογία προχωρούσε, οι πρόσφατα ανακαλυφθείσες πληροφορίες φαρμάκου-στόχου-ασθένειας άρχισαν να συσσωρεύονται σε διάφορες βάσεις δεδομένων, όπως η DrugBank (Wishart, et al. 2018), η ChemBank (Seiler, et al., 2008), η Genecard (Stelzer, et al., 2016), η OMIM (Amberger, 2015) και το Cmap (Lamp et al. 2006).

1. DRUGBANK

Η βάση δεδομένων DrugBank είναι μια ολοκληρωμένη, ελεύθερα προσβάσιμη, διαδικτυακή βάση δεδομένων που περιέχει πληροφορίες για φάρμακα και στόχους φαρμάκων που δημιουργήθηκε και διατηρείται από το Πανεπιστήμιο της Αλμπέρτα και το Κέντρο Καινοτομίας Metabolomics που βρίσκεται στην Αλμπέρτα του Καναδά. Ως πόρος βιοπληροφορικής και χημειοπληροφορικής, η DrugBank συνδυάζει λεπτομερή δεδομένα φαρμάκων (δηλαδή χημικά, φαρμακολογικά και φαρμακευτικά) με ολοκληρωμένες πληροφορίες στόχου φαρμάκου (δηλαδή αλληλουχία, δομή και οδός).

Ο ιστότοπος DrugBank Online είναι διαθέσιμος στο κοινό ως πόρος δωρεάν πρόσβασης. Ωστόσο, η χρήση και η αναδιανομή περιεχομένου από το DrugBank Online ή τα υποκείμενα δεδομένα DrugBank, εν όλω ή εν μέρει, και για οποιονδήποτε σκοπό απαιτεί άδεια. Οι

ακαδημαϊκοί χρήστες μπορούν να υποβάλουν αίτηση για δωρεάν άδεια χρήσης για ορισμένες περιπτώσεις χρήσης, ενώ όλοι οι άλλοι χρήστες απαιτούν άδεια επί πληρωμή.

Η πιο πρόσφατη έκδοση της βάσης δεδομένων (έκδοση 5.0) περιέχει 9591 καταχωρήσεις φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων 2037 εγκεκριμένων από τον FDA μικρομοριακών φαρμάκων, 241 εγκεκριμένων από τον FDA βιοτεχνολογικών (πρωτεϊνών/πεπτιδίων) φαρμάκων, 96 διατροφικών προϊόντων και πάνω από 6000 πειραματικών φαρμάκων. Επιπρόσθετα, 4270 μη περιττές αλληλουχίες πρωτεΐνης (δηλαδή στόχος/ένζυμο/μεταφορέας/φορέας φαρμάκου) συνδέονται με αυτές τις εγγραφές φαρμάκων. Κάθε καταχώριση DrugCard περιέχει περισσότερα από 200 πεδία δεδομένων με τις μισές πληροφορίες να είναι αφιερωμένες σε δεδομένα φαρμάκου/χημικών και τις άλλες μισές σε δεδομένα στόχου φαρμάκου ή πρωτεΐνης.

Η πρώτη έκδοση του DrugBank κυκλοφόρησε το 2006. Αυτή η πρώτη κυκλοφορία περιείχε σχετικά μέτριες πληροφορίες σχετικά με 841 εγκεκριμένα από την FDA φάρμακα μικρομορίων και 113 φάρμακα βιοτεχνολογίας. Περιλάμβανε επίσης πληροφορίες για 2133 στόχους φαρμάκων. Η δεύτερη έκδοση της DrugBank κυκλοφόρησε το 2009. Αυτή η πολύ διευρυμένη και βελτιωμένη έκδοση της βάσης δεδομένων περιελάμβανε 1344 εγκεκριμένα φάρμακα μικρών μορίων και 123 φάρμακα βιοτεχνολογίας καθώς και 3037 μοναδικούς στόχους φαρμάκων. Η έκδοση 2.0 περιελάμβανε επίσης, για πρώτη φορά, αποσυρθέντα φάρμακα και παράνομα ναρκωτικά, εκτεταμένες αλληλεπιδράσεις τροφής-φαρμάκου και φαρμάκων, καθώς και παραμέτρους ADMET (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση και τοξικότητα). Η έκδοση 3.0 κυκλοφόρησε το 2011. Αυτή η έκδοση περιείχε 1424 εγκεκριμένα μικρομοριακά φάρμακα και 132 βιοτεχνολογικά φάρμακα καθώς και >4000 μοναδικούς στόχους φαρμάκων. Η έκδοση 3.0 περιελάμβανε επίσης δεδομένα μεταφορέα φαρμάκων, δεδομένα μονοπατιών φαρμάκων, τιμολόγηση φαρμάκων, δεδομένα ευρεσιτεχνίας και παραγωγής καθώς και δεδομένα για >5000 πειραματικά φάρμακα. Η έκδοση 4.0 κυκλοφόρησε το 2014. Αυτή η έκδοση περιελάμβανε 1558 μικρομοριακά φάρμακα εγκεκριμένα από την FDA, 155 βιοτεχνολογικά φάρμακα και 4200 μοναδικούς στόχους φαρμάκων. Η έκδοση 4.0 ενσωμάτωσε επίσης εκτενείς πληροφορίες για τους μεταβολίτες των φαρμάκων (δομές και αντιδράσεις), την ταξινόμηση φαρμάκων, τα φάσματα φαρμάκων, τις σταθερές δέσμευσης φαρμάκων και τις πληροφορίες σύνθεσης φαρμάκων. Ο παρακάτω παρέχει μια πληρέστερη στατιστική περίληψη της ιστορίας της ανάπτυξης της DrugBank.

Category	1.0	2.0	3.0	4.0
No. of data fields per DrugCard	88	108	148	208
No. of search types	8	12	16	18
No. of illustrated drug-action pathways	0	0	168	232
No. of drugs with metabolizing enzyme data	0	0	762	1,037
No. of drug metabolites with structures	0	0	0	1,239
No. of drug-metabolism reactions	0	0	0	1,308
No. of illustrated drug metabolism pathways	0	0	0	53
No. of drugs with drug transporter data	0	0	516	623
No. of drugs with taxonomic classification information	0	0	0	6,713
No. of SNP-associated drug effects	0	0	113	201
No. of drugs with patent/pricing/manufacture data	0	0	1,208	1,450
No. of food-drug interactions	0	714	1,039	1,180
No. of drug-drug interactions	0	13,242	13,795	14,150
No. of ADMET parameters (Caco-2, LogS)	0	276	890	6,667
No. of QSAR parameters per drug	5	6	14	23
No. of drugs with drug-target binding constant data	0	0	0	791
No. of drugs with NMR spectra	0	0	0	306
No. of drugs with MS spectra	0	0	0	384
No. of drugs with chemical synthesis information	0	38	38	1,285
No. of FDA-approved small molecule drugs	841	1,344	1,424	1,558
No. of biotech drugs	113	123	132	155
No. of nutraceutical drugs	61	69	82	87
No. of withdrawn drugs	0	57	68	78
No. of illicit drugs	0	188	189	190
No. of experimental drugs	2,894	3,116	5,210	6,009
Total No. of experimental and FDA small molecule drugs	3,796	4,774	6,684	7,561
Total No. of experimental and FDA drugs (all types)	3,909	4,897	6,816	7,713
No. of all drug targets (unique)	2,133	3,037	4,326	4,115
No. of approved-drug enzymes/carriers (unique)	0	0	164	245

Όλα τα δεδομένα στο DrugBank προέρχονται από δημόσιες μη αποκλειστικές πηγές. Σχεδόν κάθε στοιχείο δεδομένων είναι πλήρως ανιχνεύσιμο και αναφέρεται ρητά στην αρχική πηγή. Τα δεδομένα της DrugBank είναι διαθέσιμα μέσω μιας δημόσιας διεπαφής ιστού.

2. CHEMBANK

Το ChemBank v1.0 ξεκίνησε ως μια δραστηριότητα που χρηματοδοτείται από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI) στο πλαίσιο της Πρωτοβουλίας για τη Χημική Γενετική (ICG), αρχικά στο Ινστιτούτο Χημείας και Κυτταρικής Βιολογίας του Χάρβαρντ. Έχει αναφερθεί το εξελισσόμενο ενδιαφέρον του NCI για τη χρηματοδότηση της χημικής-γενετικής έρευνας, όπως και η εξέλιξη του ICG ως δημόσιας ερευνητικής προσπάθειας αφιερωμένης στην επιτάχυνση της ανακάλυψης ανιχνευτών μικρών μορίων που σχετίζονται με τον καρκίνο. Επί του παρόντος, το ChemBank v2.0 (εφεξής ChemBank) αντιπροσωπεύει μια εξελισσόμενη

συνεργασία μεταξύ του Προγράμματος Χημικής Βιολογίας και της Πλατφόρμας Χημικής Βιολογίας στο Broad Institute of Harvard και του MIT, συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων με ακαδημαϊκούς συνθετικούς χημικούς και βιολόγους που ενδιαφέρονται για την υψηλή απόδοση. προσεγγίσεις διαλογής μικρών μορίων.

Η ChemBank φιλοξενεί χημικές δομές και ονόματα, υπολογισμένους μοριακούς περιγραφείς, βιολογικές πληροφορίες που επιμελούνται από τον άνθρωπο σχετικά με δραστηριότητες μικρών μορίων, ακατέργαστα πειραματικά αποτελέσματα από βιολογικούς προσδιορισμούς υψηλής απόδοσης και εκτεταμένα μεταδεδομένα που περιγράφουν πειράματα διαλογής. Ενώ υπάρχουν πολλές άλλες διαθέσιμες στο κοινό βάσεις δεδομένων μικρών μορίων και φαρμάκων [ChEBI, DrugBank, PubChem και ZINC, μεταξύ άλλων], η ChemBank είναι μοναδική με τρεις σημαντικούς τρόπους: (i) την αφοσίωσή της στην αποθήκευση ακατέργαστων δεδομένων ελέγχου. (ii) τον αυστηρό ορισμό των πειραμάτων διαλογής όσον αφορά τον έλεγχο στατιστικών υποθέσεων· και (iii) η ιεραρχική οργάνωση των σχετικών αναλύσεων σε έργα προσυμπτωματικού ελέγχου βάσει μεταδεδομένων. Επιπλέον, ο ιστότοπος της ChemBank είναι κάτι περισσότερο από ένα απλό αποθετήριο δεδομένων. Περιέχει εργαλεία για οπτικοποίηση και ανάλυση αποτελεσμάτων μικρών μορίων, συμπεριλαμβανομένων των ακατέργαστων και κανονικοποιημένων δεδομένων ελέγχου υψηλής απόδοσης (HTS) και χημικο-γενετικών προφίλ. Τα σύνολα δεδομένων μπορούν να χειριστούν μέσα στο ChemBank ή να ληφθούν για χρήση με εξωτερικά εργαλεία ανάλυσης. Το ChemBank είναι ένα ισχυρό περιβάλλον αποθήκευσης γνώσης και ανάλυσης τόσο για χημικούς όσο και για βιολόγους.

Η βάση δεδομένων ChemBank αποτελείται από 95 πίνακες τμηματοποιημένους σε επτά λογικές ομάδες που αντιπροσωπεύουν σύνθετες πληροφορίες, μοριακούς περιγραφείς, αποτελέσματα ανάλυσης, μεταδεδομένα ανάλυσης, βιολογικά ευρήματα, οντολογικές συσχετίσεις και πληροφορίες χρήστη. Δεδομένα από περισσότερες από 2500 βιολογικές αναλύσεις υψηλής απόδοσης από 188 έργα προσυμπτωματικού ελέγχου βρίσκονται επί του παρόντος στο ChemBank, με νέες αναλύσεις να φορτώνονται ανά τρίμηνο. Η ChemBank φιλοξενεί πληροφορίες για 1,7 εκατομμύρια σύνθετα δείγματα, που αντιπροσωπεύουν περισσότερες από 1,2 εκατομμύρια μοναδικές δομές μικρών μορίων, με πάνω από 300 υπολογισμένες τιμές μοριακών περιγραφών για κάθε μόριο. Πάνω από 1000 πρωτεΐνες, 500 κυτταρικές σειρές και 70 είδη σχετίζονται με τις αναλύσεις. Τα δεδομένα ChemBank αποθηκεύονται και αναζητούνται χρησιμοποιώντας μια σχεσιακή βάση δεδομένων Oracle 10g (Oracle Corporation; Redwood Shores, CA, USA) που επεκτείνεται με την κασέτα

DayCart Oracle (Daylight Chemical Information Systems Aliso Viejo, CA, USA), η οποία χρησιμοποιείται για υποδομή μορίων και αναζητήσεις ομοιότητας.

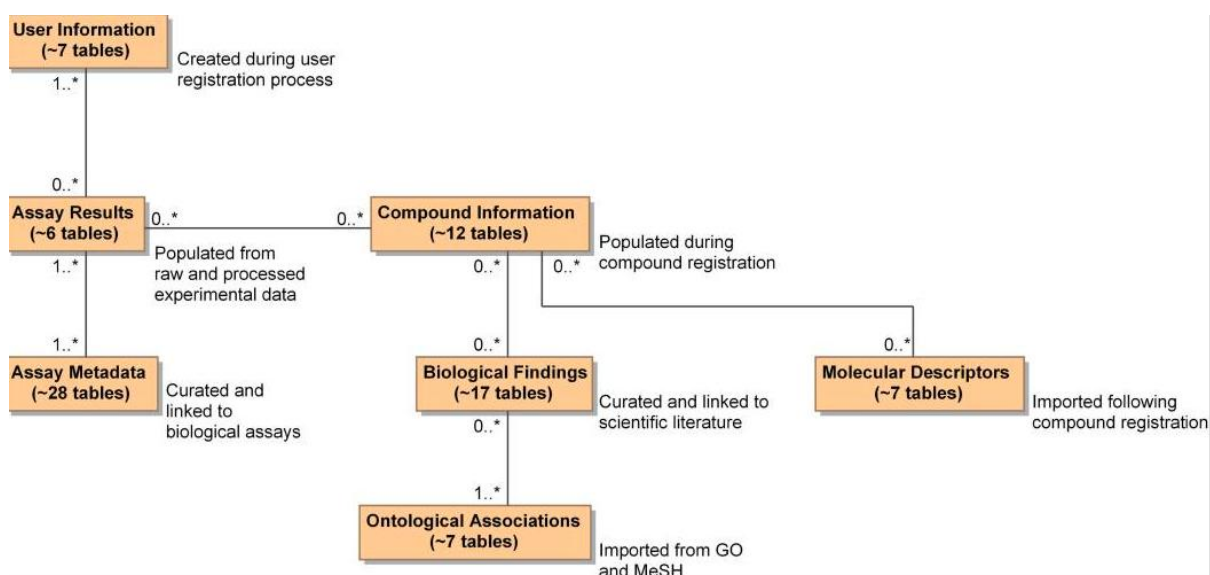


Figure 2: Εννοιολογική περίληψη του σχήματος ChemBank. Λογική απεικόνιση του μοντέλου δεδομένων ChemBank, στο οποίο 95 πίνακες είναι οργανωμένοι σε ομάδες που αντιπροσωπεύουν στοιχεία της ερευνητικής επιχείρησης χημικής βιολογίας. Κάθε πλαίσιο αντιπροσωπεύει αρκετούς πραγματικούς πίνακες βάσης δεδομένων, όπως υποδεικνύεται, και οι σχέσεις ψευδοκαρδιακότητας μεταξύ των πλαισίων προορίζονται να μεταφέρουν εννοιολογικές σχέσεις, αντί για τις πιο σύνθετες σχέσεις καρδιακότητας που σχετίζονται με τους πραγματικούς πίνακες.

Οποιοσδήποτε έχει πρόσβαση στο Διαδίκτυο μπορεί να χρησιμοποιήσει το ChemBank, χωρίς να εγγραφεί με όνομα χρήστη και κωδικό πρόσβασης, χρησιμοποιώντας το κουμπί «Εισαγωγή ως επισκέπτης». Ωστόσο, η εγγραφή ενθαρρύνεται ιδιαίτερα από όλους τους χρήστες, καθώς οι επισκέπτες χρήστες δεν επιτρέπεται να εξάγουν δεδομένα από τη ChemBank. Οι εγγεγραμμένοι χρήστες της ChemBank μπορούν να κάνουν λήψη δεδομένων απευθείας από τα αποτελέσματα αναζήτησής τους χρησιμοποιώντας τους υπερσυνδέσμους «[export...]» σε διάφορες ιστοσελίδες της ChemBank. Τα αρχεία αποτελεσμάτων με δυνατότητα λήψης εξάγονται σε μορφή κειμένου οριοθετημένη με σηλοθέτες για μέγιστη ευελιξία χρήσης σε άλλες εφαρμογές. Η πρόσβαση στην υπηρεσία Ιστού του πρωτοκόλλου απλής πρόσβασης αντικειμένων (SOAP) παρέχεται για πολλά από τα δεδομένα στο ChemBank. Υπάρχουν κλήσεις σέρβις για τη λίστα όλων των έργων και αναλύσεων εντός της ChemBank, καθώς και των πλακών ανάλυσης και των μετρήσεων των φρεατίων. Υπάρχουν επίσης υπηρεσίες μορίων που επιτρέπουν αναζητήσεις ομοιότητας και υποδομής μορίων εντός της ChemBank. Τα αρχεία Web-service Definition Language (WSDL) για αυτές τις

υπηρεσίες βρίσκονται στον ιστότοπο της ChemBank (<http://chembank.broad.harvard.edu/webServices.htm>).

Ως αποθήκη πρωτογενών δεδομένων από πειράματα HTS, η ChemBank χρησιμοποιεί μια στρατηγική εμπάργκο δεδομένων για την προστασία των δεδομένων που δημιουργήθηκαν πρόσφατα για μια καθορισμένη περίοδο και, κατά συνέπεια, η ChemBank περιλαμβάνει δύο ξεχωριστούς ιστότοπους που περιέχουν επικαλυπτόμενα σύνολα δεδομένων. Το Public ChemBank (<http://chembank.broad.harvard.edu/>) περιέχει δεδομένα ανάλυσης μικρών μορίων που είναι παλαιότερα του ενός έτους, καθώς και μοριακούς περιγραφείς και δημοσιευμένο σχολιασμό βιοδραστικότητας για καταχωρημένα μικρά μόρια. Το Data-Sharing-Agreement (DSA)-ChemBank περιέχει όλο το περιεχόμενο δεδομένων της Public ChemBank καθώς και δεδομένα ανάλυσης μικρών μορίων που είναι λιγότερο από ένα έτος. Η χρήση της τελευταίας βάσης δεδομένων περιορίζεται σε επιστήμονες που έχουν καταθέσει ενώσεις ή έχουν πραγματοποιήσει πειράματα διαλογής στο Broad Institute of Harvard και το MIT και έχουν υπογράψει DSA (<http://www.broad.harvard.edu/chembio/sci/screen/facil/DataSharingAgreement.pdf>). Το DSA ορίζει όρους συμμετοχής, όπως κοινή συγγραφή, πνευματική ιδιοκτησία και προσδοκίες για κοινή χρήση δεδομένων παρακολούθησης. Όλοι οι επιστήμονες που έχουν υπογράψει τη συμφωνία μπορούν να περιηγηθούν σε ολόκληρο το περιεχόμενο της DSA-ChemBank και να ανανεώνουν τις συμφωνίες τους ετησίως για συνεχή πρόσβαση σε αυτόν τον πόρο. Απαιτείται εγγραφή για αυτήν την έκδοση του ChemBank και τα ονόματα χρήστη και οι κωδικοί πρόσβασης εκχωρούνται από την ομάδα της ChemBank μετά την παραλαβή της υπογεγραμμένης συμφωνίας. Οι χρήστες της DSA-ChemBank συνδέονται χρησιμοποιώντας το όνομα χρήστη και τον κωδικό πρόσβασης που τους έχουν εκχωρηθεί σε διαφορετική διεύθυνση URL (<http://chembank-dsa.broad.harvard.edu/>).

3. GENECARD

Το GeneCards είναι μια βάση δεδομένων ανθρώπινων γονιδίων που παρέχει γονιδιωματικές, πρωτεομικές, μεταγραφικές, γενετικές και λειτουργικές πληροφορίες για όλα τα γνωστά και προβλεπόμενα ανθρώπινα γονίδια. Αναπτύσσεται και συντηρείται από το Crown Human Genome Centre στο Weizmann Institute of Science, σε συνεργασία με το LifeMap Sciences.

Η βάση δεδομένων στοχεύει στην παροχή μιας ολοκληρωμένης εικόνας των τρεχουσών διαθέσιμων βιοϊατρικών πληροφοριών σχετικά με το γονίδιο που αναζητήθηκε, συμπεριλαμβανομένων των ψευδωνύμων και των αναγνωριστικών του, των κωδικοποιημένων πρωτεϊνών, των σχετικών ασθενειών και παραλλαγών, της λειτουργίας

του, σχετικών δημοσιεύσεων και άλλων. Η βάση δεδομένων GeneCards παρέχει πρόσβαση σε δωρεάν πόρους Ιστού για περισσότερα από 350.000 γνωστά και προβλεπόμενα ανθρώπινα γονίδια, ενσωματωμένα από >150 πόρους δεδομένων, όπως HGNC, Ensembl και NCBI. Ο κατάλογος βασικών γονιδίων βασίζεται σε σύμβολα NCBI, Ensembl και εγκεκριμένα γονίδια που δημοσιεύονται από την Επιτροπή Ονοματολογίας Γονιδίων HUGO (HGNC). Οι πληροφορίες συλλέγονται προσεκτικά και επιλέγονται από αυτές τις βάσεις δεδομένων από τη μηχανή ενσωμάτωσής τους.

Με την πάροδο του χρόνου, η βάση δεδομένων GeneCards ανέπτυξε μια σειρά εργαλείων (VarElect, GeneALaCart κ.λπ.) που έχουν πιο εξειδικευμένες δυνατότητες αξιοποιώντας τη βάση δεδομένων. Από το 1998, η βάση δεδομένων GeneCards χρησιμοποιείται ευρέως από τις κοινότητες βιοπληροφορικής, γονιδιωματικής και ιατρικής για περισσότερα από 24 χρόνια.

Από τη δεκαετία του 1980, οι πληροφορίες ακολουθίας έχουν γίνει ολοένα και πιο άφθονες. Στη συνέχεια, πολλά εργαστήρια το συνειδητοποίησαν και άρχισαν να αποθηκεύουν τέτοιες πληροφορίες σε κεντρικά αποθετήρια - την κύρια βάση δεδομένων. Ωστόσο, οι πληροφορίες που παρέχονται από τις βάσεις δεδομένων κύριας ακολουθίας (βάσεις δεδομένων χαμηλότερου επιπέδου) επικεντρώνονται σε διαφορετικές πτυχές. Για να συγκεντρώσει αυτά τα διάσπαρτα δεδομένα, το Κέντρο Ανθρώπινου Γονιδιώματος του Ινστιτούτου Weizmann ανέπτυξε μια βάση δεδομένων που ονομάζεται «GeneCards» το 1997. Αυτή η βάση δεδομένων αφορούσε κυρίως πληροφορίες για το ανθρώπινο γονιδίωμα, τα ανθρώπινα γονίδια, τις λειτουργίες των κωδικοποιημένων πρωτεϊνών και σχετικές ασθένειες, αν και έχει επεκταθεί από τότε.

Αρχικά, η βάση δεδομένων GeneCards είχε δύο βασικά χαρακτηριστικά: παράδοση ολοκληρωμένων βιοϊατρικών πληροφοριών για ένα γονίδιο σε μορφή «κάρτας» και μια μηχανή αναζήτησης που βασίζεται σε κείμενο. Από το 1998, η βάση δεδομένων έχει ενσωματώσει περισσότερους πόρους δεδομένων και τύπους δεδομένων, όπως έκφραση πρωτεϊνών και πληροφορίες γονιδιακού δικτύου. Έχει επίσης βελτιώσει την ταχύτητα και την πολυπλοκότητα της μηχανής αναζήτησης και έχει επεκταθεί από ένα γονοκεντρικό δόγμα σε αναλύσεις γονιδιακών συνόλων. Η έκδοση 3 της βάσης δεδομένων συλλέγει πληροφορίες από περισσότερους από 90 πόρους βάσης δεδομένων με βάση μια ενοποιημένη λίστα γονιδίων. Έχει επίσης προσθέσει μια σουίτα εργαλείων GeneCards που επικεντρώνονται σε πιο συγκεκριμένους σκοπούς. "GeneNote και GeneAnnot για αναλύσεις μεταγραφής,

GeneLoc για γονιδιωματικές τοποθεσίες και δείκτες, GeneALaCart για ερωτήματα παρτίδας και GeneDecks για εύρεση λειτουργικών συνεργατών και για αποστάξεις συνόλου γονιδίων.". Η βάση δεδομένων ενημερώνεται για έναν τριετή κύκλο σχεδιασμού, υλοποίησης, ανάπτυξης, ημιαυτόματης διασφάλισης ποιότητας και ανάπτυξης. Οι τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται περιλαμβάνουν Eclipse, Apache, Perl, XML, PHP, Propel, Java, R και MySQL.

Η GeneCards χρησιμοποιείται ευρέως στον βιολογικό και βιοϊατρικό τομέα. Για παράδειγμα, ο S.H. O Shah εξήγαγε δεδομένα πρώιμης έναρξης στεφανιαίας νόσου από το GeneCards για να εντοπίσει γονίδια που συμβάλλουν στην ασθένεια. Το χρωμόσωμα 3q13, 1q25 κ.λπ. έχει επιβεβαιωθεί ότι έχει αποτελέσματα και αυτό το άρθρο συζήτησε περαιτέρω τη σχέση μεταξύ νοσηρών γονιδίων και λιποπρωτεϊνών ορού με τη βοήθεια του GeneCard.

Ένα άλλο παράδειγμα είναι μια ερευνητική μελέτη σχετικά με τη συνθετική θνησιμότητα στον καρκίνο. Η συνθετική θνησιμότητα εμφανίζεται όταν μια μετάλλαξη σε ένα μόνο γονίδιο δεν έχει καμία επίδραση στη λειτουργία ενός κυττάρου, αλλά μια μετάλλαξη σε ένα επιπλέον γονίδιο οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Αυτή η μελέτη είχε ως στόχο να βρει νέες μεθόδους θεραπείας του καρκίνου μέσω του αποκλεισμού της θνησιμότητας των φαρμάκων. Το GeneCards χρησιμοποιήθηκε κατά τη σύγκριση δεδομένων ενός δεδομένου γονιδίου στόχου με όλα τα πιθανά γονίδια. Σε αυτήν τη διαδικασία, η βαθμολογία κοινής χρήσης σχολιασμού υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το GeneDecks Partner Hunter (τώρα ονομάζεται Genes Like Me) για να δώσει παραλογία. Οι στόχοι αδρανοποίησης εξήχθησαν μετά από πειράματα μικροσυστοιχιών ανθεκτικών και μη ανθεκτικών κυτταρικών γραμμών νευροβλαστώματος.

4. OMIM

Η Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) είναι μια συνέχεια της Mendelian Inheritance in Man (MIM) του Dr. Victor McKusick (McKusick, 1998), μιας σπερματικής ιατρικής γενετικής πηγής που χρησιμοποιείται κυρίως από γιατρούς και άλλους επαγγελματίες που ενδιαφέρονται για γενετικές διαταραχές, από ερευνητές γενετικής. και από προχωρημένους φοιτητές στην επιστήμη και την ιατρική. Παρέχει συνοπτικές πληροφορίες κειμένου με βάση τη βιοϊατρική βιβλιογραφία που έχει αξιολογηθεί από ομοτίμους για περισσότερα από 15.500 γονίδια, 26.200 αλληλόμορφες παραλλαγές και 7.800 γενετικούς φαινοτύπους. Επιπλέον, το OMIM.org παρέχει προβολές σε πίνακα των σχέσεων φαινοτύπου-γονιδίου (γονιδιακός χάρτης), επισκόπηση κλινικών χαρακτηριστικών

φαινοτύπων (κλινικές συνόψεις), φαινοτυπικές σειρές και έναν βολικό τρόπο παρακολούθησης ενημερώσεων και συνεργασίας (MIMmatch). Όλες οι καταχωρήσεις στο OMIM περιέχουν εκτενείς στοχευμένους συνδέσμους προς εξωτερικούς πόρους δεδομένων. Η συνολική δομή του OMIM φαίνεται στο παρακάτω σχήμα και απεικονίζει τις διασταυρώσεις των πληροφοριών γονιδίου και φαινοτύπου.

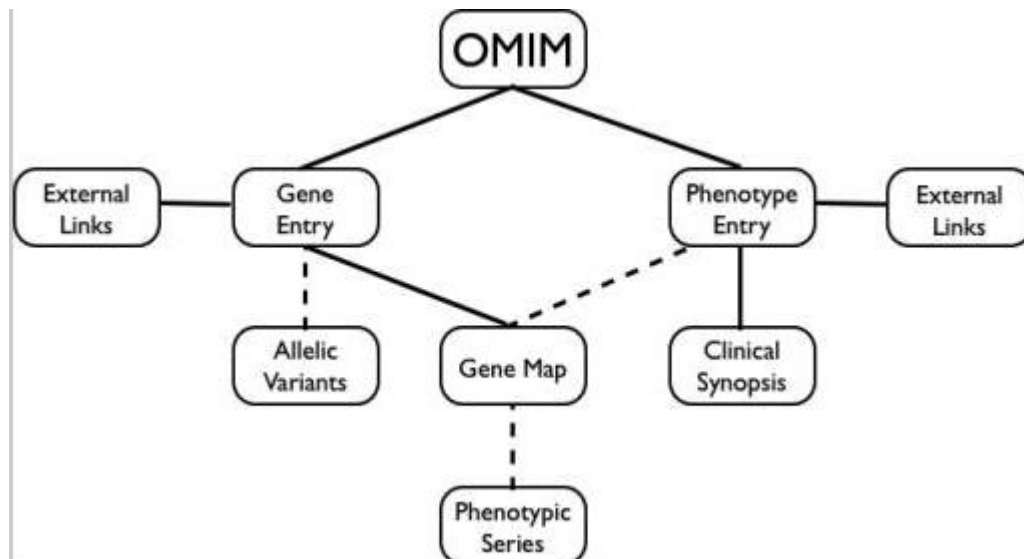


Figure 3: Διάγραμμα περιεχομένου OMIM. Οι διακεκομμένες γραμμές δείχνουν ότι δεν έχουν όλα τα γονίδια αλληλικές παραλλαγές, δεν χαρτογραφούνται όλοι οι φαινότυποι, και οι χαρτογραφημένοι φαινότυποι δεν αποτελούν απαραίτητα μέρος μιας φαινοτυπικής σειράς.

Το Βασικό Πρωτόκολλο περιγράφει μια βασική αναζήτηση κειμένου και επισκόπηση της διάταξης των αποτελεσμάτων αναζήτησης. Το εναλλακτικό πρωτόκολλο 1 εξηγεί την αναζήτηση στον Χάρτη Γονιδίων για την αποκάλυψη μοναδικών εμφανίσεων της τομής μεταξύ γονιδίου και φαινοτύπου. Το Εναλλακτικό Πρωτόκολλο 2 εξηγεί την αναζήτηση κλινικών πληροφοριών για την εμφάνιση της Γρήγορης προβολής και των προβολών δίπλα-δίπλα των Κλινικών Συνόψεων. Το Πρωτόκολλο Υποστήριξης περιγράφει τον τρόπο εγγραφής για ειδοποιήσεις MIMmatch.

5. Cmap (Connectivity Map)

Το Cmap εισήχθη από τους Lamb et al. το 2006. Η βασική ιδέα του CMap είναι να χρησιμοποιήσει μια βάση δεδομένων αναφοράς που περιέχει προφίλ γονιδιακής έκφρασης ειδικά για το φάρμακο και να τη συγκρίνει με μια υπογραφή γονιδίου συγκεκριμένης ασθένειας. Η μέθοδος CMap πραγματοποιείται με την απλή υποβολή μιας λίστας γονιδίων που πιστεύεται ότι σχετίζονται με μια συγκεκριμένη ασθένεια. Σε έναν ερευνητή

επιστρέφεται μια λίστα φαρμάκων που έχουν είτε εικαζόμενη αποτελεσματικότητα για τη νόσο είτε, πιο ρεαλιστικά, ολόκληρους μηχανισμούς δράσης που είναι ευρέως γνωστοί, ενισχύοντας έτσι τη βιολογική κατανόηση της νόσου. Αυτό επιτρέπει τον εντοπισμό συνδέσεων μεταξύ φαρμάκων, γονιδίων και ασθενειών. Ο γενικός στόχος του CMap είναι να προβλέψει πιθανά θεραπευτικά υποψήφια φάρμακα.

Η κύρια ροή εργασίας του CMap φαίνεται στο παρακάτω σχήμα. Ένας ενδιαφέρων φαινότυπος όπως μια ασθένεια ή μια βιολογική κατάσταση περιγράφεται από μια υπογραφή έκφρασης γονιδίου, δηλαδή ένα σύνολο γονιδίων που αντιπροσωπεύει μοναδικά τον υποκείμενο φαινότυπο. Στο C, η υπογραφή γονιδίου αντιστοιχεί σε μια λίστα διαφορετικά εκφρασμένων γονιδίων (DEG), που ονομάζεται h , που περιέχει γονίδια ρυθμιζόμενα προς τα πάνω και προς τα κάτω.

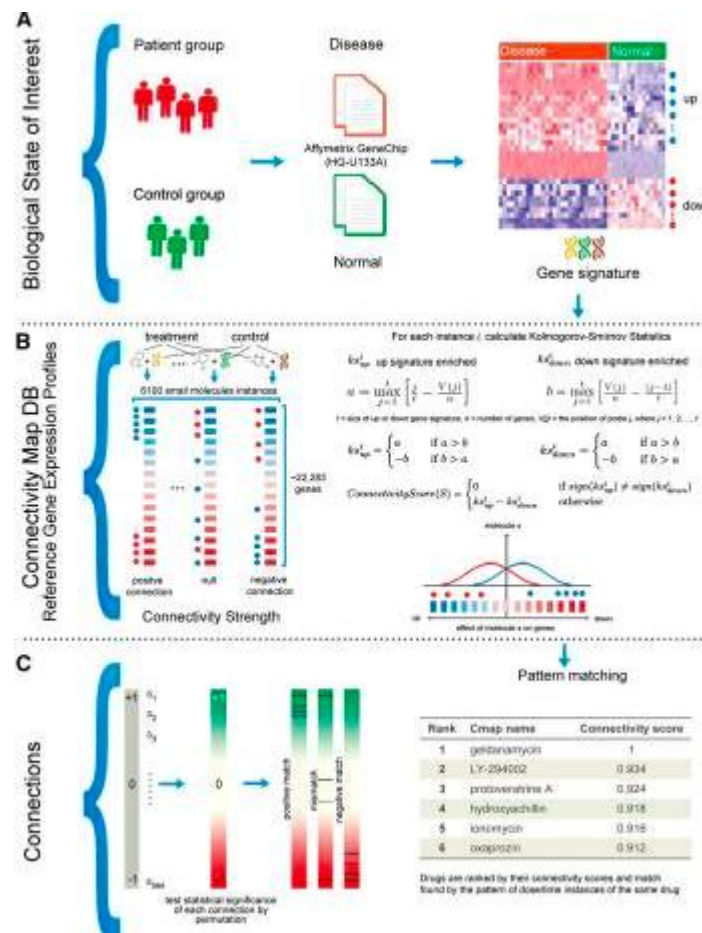


Figure 4: Μηχανιστική επισκόπηση της αρχής λειτουργίας της μεθόδου CMap και της βάσης δεδομένων CMap για την ανακάλυψη φαρμάκων.

Το σύνολο γονιδιακών υπογραφών χρησιμοποιείται στη συνέχεια για την αναζήτηση του καταλόγου CMap των προφίλ γονιδιακής έκφρασης. Η βάση δεδομένων CMap είναι μια συλλογή από ζευγαρωμένα προφίλ έκφρασης γονιδίων που αντιπροσωπεύουν μια σειρά πειραμάτων δομημένης μικροσυστοιχίας. Όλα τα πειράματα διεξήχθησαν χρησιμοποιώντας μια πλατφόρμα μικροσυστοιχίας (συστοιχία Affymatrix HT_HG_U133A με 22 283 ανιχνευτές επιπλέον του HG_U133A με 22 277 ανιχνευτές) και τυποποιημένη προεπεξεργασία (MAS 5.0).

Η συσσώρευση διαφόρων δεδομένων (π.χ. γονιδιακή έκφραση, χημική δομή, πρωτεομικά δεδομένα, βιβλιογραφικά δεδομένα και ηλεκτρονικά αρχεία υγείας [EHR]) επιτρέπει την ανάπτυξη νέων μεθόδων για την επανατοποθέτηση φαρμάκων επισημαίνοντας πιθανούς υποψηφίους για σχέσεις φαρμάκων-ασθενειών (Wishart, et al., 2018, Kim, et al., 2016, Gaulton, et al., 2017). Έχουν γίνει αρκετές περιεκτικές ανασκοπήσεις για να παρουσιαστούν οι συνολικές στρατηγικές και προκλήσεις στην επανατοποθέτηση των φαρμάκων, εστιάζοντας σε συγκεκριμένες προοπτικές (Santos, et al., 2017, Yella, et al., 2018). Αυτές οι υπολογιστικές προσεγγίσεις για την επανατοποθέτηση των φαρμάκων μπορούν να χωριστούν στις τρεις στρατηγικές: επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει προφίλ, επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει δικτύου και επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει δεδομένων.

Κεφάλαιο 3 - Επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει προφίλ

Η επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει προφίλ χρησιμοποιεί το βιοδραστικό προφίλ ενός φαρμάκου σε συνδυασμό με άλλα προφίλ φαρμάκων ή ασθενειών. Αυτά τα προφίλ μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως προφίλ έκφρασης, προφίλ χημικής δομής ή κλινικά προφίλ. Ένα προφίλ που βασίζεται στην έκφραση μπορεί να εφαρμοστεί για την ταυτοποίηση φαρμάκων και την ταυτοποίηση φαρμάκων-ασθενειών. Τα επανατοποθετημένα φάρμακα αποκαλύπτουν κοινούς θεραπευτικούς μηχανισμούς, οι οποίοι υποδεικνύουν το παρόμοιο προφίλ έκφρασής τους υπό διαφορετικές βιολογικές συνθήκες, όπως κύτταρα ή ιστούς. Αυτοί οι μηχανισμοί μας επιτρέπουν να εντοπίζουμε υποψήφια φάρμακα και εναλλακτικούς στόχους φαρμάκων.

Η σύγκριση των μεταγραφωμικών προφίλ μεταξύ φαρμάκων ή μεταξύ φαρμάκων και ασθενειών μπορεί να προβλέψει τις κρυφές σχέσεις μεταξύ τους. Το προφίλ έκφρασης ενός φαρμάκου δείχνει το προφίλ αντίστροφης έκφρασης μιας συγκεκριμένης ασθένειας-στόχου.

Αυτό το προφίλ δείχνει την απορρυθμισμένη μοριακή έκφραση που προκαλείται από μια ασθένεια, η οποία μπορεί ενδεχομένως να ανακτηθεί από ένα φάρμακο που έχει το αντίθετο μεταγραφομικό προφίλ.

Με απλά λόγια, τα υπερεκφρασμένα γονίδια στην άρρωστη κατάσταση μπορούν να αντιμετωπιστούν με το φάρμακο, προκαλώντας μείωση της ρύθμισης αυτών των γονιδίων. Η αρχή αυτής της υπολογιστικής στρατηγικής είναι απλή, αλλά απίστευτα αποτελεσματική στον εντοπισμό φαρμάκων με συμβατά προφίλ έκφρασης παρόμοια με μια υγιή κατάσταση σε αντίθεση με μια άρρωστη κατάσταση. Μια ισχυρή, αρνητική, συσχέτιση μεταξύ των προφίλ μεταγραφομικής έκφρασης ενός φαρμάκου και μιας ασθένειας θα έδειχνε την πιθανή επίδραση ενός φαρμάκου στην ασθένεια. Ο Χάρτης Συνδεσιμότητας (cMap), που αναπτύχθηκε από το Broad Institute, είναι μια δημόσια προσβάσιμη βάση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης που δημιουργείται μέσω των αποτελεσμάτων της δοσολογίας πολλαπλών τύπων κυττάρων με περισσότερες από 1300 ενώσεις (Lamb, et al., 2017).

Αυτός ο πόρος μπορεί να συνδυαστεί με άλλα δημόσια αποθετήρια δεδομένων γονιδιακής έκφρασης, για να γίνει το cMap πιο αποτελεσματικό. Τα πλήρη προφίλ που λαμβάνονται από αυτές τις βάσεις δεδομένων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό νέων σχέσεων φαρμάκων-ασθενειών και πιθανών υποψήφιων φαρμάκων. Η προσέγγιση που βασίζεται στο προφίλ έκφρασης ανακάλυψε τη νέα ένδειξη της φαινοξυβενζαμίνης, ενός αντιυπερτασικού φαρμάκου, ως αναλγητικού και αντισταθμητικού φαρμάκου (Chang, et al., 2010).

Ο δεύτερος τύπος στρατηγικής που βασίζεται στο προφίλ χρησιμοποιεί τεχνικές χημικής δομής, όπως η μοριακή σύνδεση (Kitchen, et al., 2004, Dakshanamurthy, et al. 2012, Cooke, et al., 2015). Παρόμοιες χημικές δομές οδηγούν σε παρόμοιες βιολογικές δραστηριότητες (Iorio, et al., 2010). Τα πιθανά υποψήφια φάρμακα, που προβλέπονται από τη δομική ομοιότητα με τα μόρια-στόχους, χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό νέων συσχετίσεων φαρμάκων-στόχων.

Η ομοιότητα της θέσης σύνδεσης του συνδέτη έχει ιδιαίτερη χρησιμότητα στον εντοπισμό πιθανών ζευγών φαρμάκων-ασθενειών (Anighoro, et al., 2015, Keiser, et al., 2009). Για παράδειγμα, εάν μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, η οποία αποτελεί αιτιολογικό στόχο της νόσου Α, έχει παρόμοια τοπική δομή με εκείνη της πρωτεΐνης Β, η οποία αποτελεί θεραπευτικό στόχο του φαρμάκου Β, μπορούμε να προβλέψουμε ότι το φάρμακο Β μπορεί να

χρησιμοποιηθεί για την ασθένεια Α. Αυτή η απλή στρατηγική είναι αποτελεσματική στην επανατοποθέτηση φαρμάκων.

Ωστόσο, ο εντοπισμός υποψήφιων φαρμάκων με βάση αποκλειστικά τη χημική τους δομή μπορεί να είναι δύσκολος, καθώς η βιολογική δραστηριότητα μεταβάλλει τις χημικές δομές των μορίων στόχων. Έτσι, θα πρέπει να εξεταστούν και άλλες πληροφορίες για τη βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος αυτής της στρατηγικής. Το προφίλ μοριακής σύνδεσης είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την πρόβλεψη πιθανών υποψηφίων φαρμάκων.

Η υπολογιστική πρόβλεψη της συμπληρωματικότητας στις θέσεις σύνδεσης μεταξύ του συνδέτη (δηλαδή του φαρμάκου) και του στόχου μπορεί να εντοπίσει νέες αλληλεπιδράσεις και χρήσεις για την επανατοποθέτηση του φαρμάκου. Μια προσέγγιση χημειοπληροφορικής βασισμένη σε στατιστικά στοιχεία για την πρόβλεψη νέων εκτός στόχων για φάρμακα εγκεκριμένα από τον FDA έχει αναπτυχθεί με επιτυχία και επιβεβαιωθεί έναντι γνωστών συσχετίσεων φαρμάκων-στόχων για μη αναφερόμενη πολυφαρμακολογία φαρμάκων (Keiser, et al., 2009).

Ωστόσο, η έλλειψη 3D δομών στόχων φαρμάκων και δομικών πληροφοριών μορίων περιορίζει την προβλεψιμότητα αυτής της στρατηγικής. Το προφίλ με βάση τις παρενέργειες είναι ένας άλλος κρίσιμος πόρος για την πρόβλεψη υποψήφιων στόχων, καθώς κάθε φάρμακο έχει τις δικές του ανεπιθύμητες ενέργειες. Παρόμοιες παρενέργειες αντικατοπτρίζουν μια κοινή φυσιολογία μεταξύ δύο διαφορετικών φαρμάκων (Kuhn, et al., 2016). Η αντιστοίχιση των προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών δύο φαρμάκων υποδηλώνει έντονα έναν παρόμοιο τρόπο δράσης (MOA) για στόχους ή οδούς.

Έτσι, ο εντοπισμός φαρμάκων με παρόμοιες παρενέργειες δείχνει τη δυνατότητα αντικατάστασης ενός αρχικού φαρμάκου με ένα υποψήφιο φάρμακο. Είναι επίσης πιθανό ότι το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών ενός συγκεκριμένου φαρμάκου είναι παρόμοιο με το προφίλ έκφρασης μιας συγκεκριμένης νόσου, το οποίο δίνει μια κρίσιμη ένδειξη για κοινή φυσιολογία μεταξύ ενός φαρμάκου και μιας νόσου (Campillos, et al., 2008). Αυτή η έννοια εφαρμόζεται με επιτυχία για τον εντοπισμό νέων σχέσεων φαρμάκου-στόχου. Αν και αυτή είναι μια πολύ ελπιδοφόρα προσέγγιση, περιορίζεται από την έλλειψη προφίλ παρενεργειών από τους κατασκευαστές φαρμάκων.

3.1 Ψυχιατρικές παθήσεις

Οι ψυχιατρικές διαταραχές αποτελούν τις κύριες αιτίες αναπηρίας, με αυξανόμενη

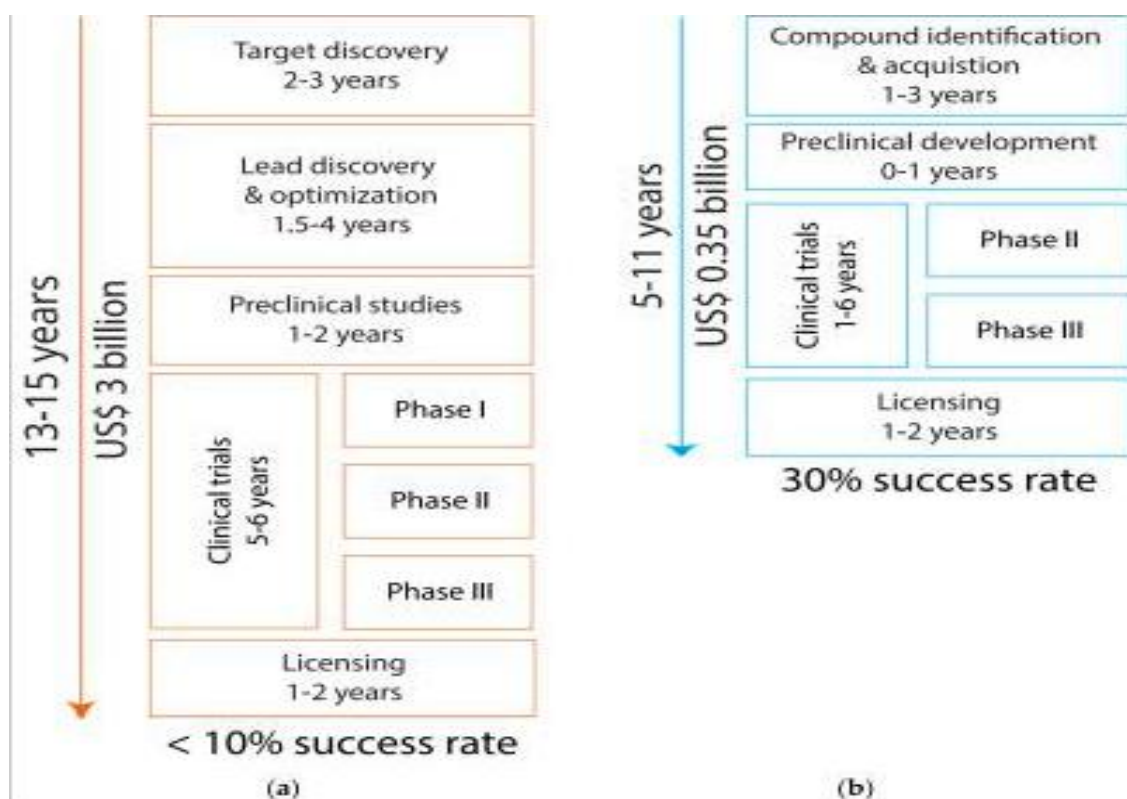


Figure 5: Η σύγκριση μεταξύ (α) ανακάλυψης συμβατικών φαρμάκων και (β) επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων. (α) Η de novo ανακάλυψη φαρμάκων απαιτεί συνήθως 13-15 χρόνια και μπορεί να κοστίσει έως και 3 δισεκατομμύρια USD από τα αρχικά πειράματα μέχρι την τελική έγκριση κυκλοφορίας. Επιπλέον, το συνολικό ποσοστό επιτυχίας είναι μόνο ~10%. (β) Η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων συνήθως παρακάμπτει πολλά στάδια της συμβατικής προσέγγισης, συμπεριλαμβανομένων όχι μόνο της πρώιμης ανακάλυψης και των προκλινικών σταδίων αλλά και των κλινικών δοκιμών Φάσης Ι. Ως εκ τούτου, ο χρόνος και το κόστος μπορούν να βελτιστοποιηθούν σε 5-11 έτη και 0,35 δισεκατομμύρια USD αντίστοιχα, με βελτιωμένο ποσοστό επιτυχίας 30%.

επιβάρυνση και σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία, την κοινωνία και την οικονομία. Παρά ορισμένες φαρμακολογικές προόδους, η ανακάλυψη φαρμάκων για ψυχιατρικές διαταραχές είναι ιδιαίτερα δύσκολη και παραμένει ουσιαστικά στάσιμη. Από τα 101 νέα φάρμακα που εγκρίθηκαν από τον FDA το 2019 και το 2020, μόνο δύο ενδείκνυνται για ψυχιατρικές διαταραχές. Ένα τέτοιο αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι, σε σύγκριση με άλλες ασθένειες, η ανάπτυξη φαρμάκων για ψυχιατρικές διαταραχές έχει εγγενή σημεία συμφόρησης που εμποδίζουν τον οδικό χάρτη για νέα φάρμακα. Ειδικότερα, υπάρχει έλλειψη κατανόησης των παθολογικών μηχανισμών των νευροψυχιατρικών διαταραχών, σε μεγάλο βαθμό λόγω της πολύπλοκης και διφορούμενης αιτιολογίας τους (γενετική, περιβάλλον, δομή και λειτουργία του εγκεφάλου). Επομένως, αυτές οι διαταραχές θέτουν μεγάλες προκλήσεις στον εντοπισμό

και τον χαρακτηρισμό βιοδεικτών και μοριακών στόχων, καθώς και στη χρήση ζωικών μοντέλων που αντιπροσωπεύουν επαρκώς τη νόσο.

Η ανάπτυξη φαρμάκων είναι μια εγγενώς επίπονη, δαπανηρή και χρονοβόρα διαδικασία, η οποία γίνεται ακόμη πιο δύσκολη για ψυχιατρικές διαταραχές που υποβάλλονται από ελάχιστα κατανοητούς μηχανισμούς. Η ανακάλυψη συμβατικών φαρμάκων θεωρείται από καιρό ένα δαπανηρό και επικίνδυνο ταξίδι (Εικόνα 1α). Η όλη διαδικασία συνήθως διαρκεί περίπου 13-15 χρόνια από την αρχική ανακάλυψη έως την τελική ρυθμιστική έγκριση και κοστίζει 2-3 δισεκατομμύρια USD. Στις δαπάνες κυριαρχούν οι αποτυχημένοι υποψήφιοι, κάτι που είναι συνηθισμένο δεδομένου του χαμηλού ποσοστού επιτυχίας <10%.

Στην de novo ανακάλυψη φαρμάκου, μια υπόθεση που σχετίζεται με την αναστολή ή την ενεργοποίηση μιας πρωτεΐνης/διαδρομής θα αποτελέσει τη βάση για το πρώτο βήμα (ανακάλυψη στόχου - όπως φαίνεται στο Σχήμα α). Ωστόσο, οι ψυχιατρικές διαταραχές είναι πολύπλευρες καταστάσεις και είναι ακόμα άγνωστο εάν η στόχευση ενός βασικού παράγοντα/μονοπάτι θα μπορούσε να οδηγήσει σε επιτυχημένες θεραπείες. Η έλλειψη πειραματικών μοντέλων όχι μόνο θέτει περαιτέρω εμπόδια στην απάντηση σε αυτό το βασικό μηχανιστικό ερώτημα, αλλά επίσης αποτρέπει το επόμενο βήμα της de novo ανακάλυψης φαρμάκων, δηλαδή την ανακάλυψη και βελτιστοποίηση μολύβδου. Αυτό το βήμα βασίζεται γενικά σε διαλογή ένωσης υψηλής απόδοσης ή/και σχεδιασμό με βάση τη δομή, αλλά τέτοιες προσεγγίσεις θα απαιτούσαν αξιόπιστα μοντέλα για τη μέτρηση των αναμενόμενων φαινοτυπικών χαρακτηριστικών. Επιπλέον, νέες ενώσεις θα υποβληθούν σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της διείσδυσης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού - μια άλλη μοναδική πρόκληση των φαρμάκων που στοχεύουν ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως ψυχιατρικές διαταραχές.

Τα τελευταία χρόνια, η επανατοποθέτηση ή η επανατοποθέτηση φαρμάκων, δηλαδή η εύρεση νέων ενδείξεων για φάρμακα που είχαν προηγουμένως αναπτυχθεί ή/και κυκλοφορήσει στην αγορά για μια διαφορετική ασθένεια, έχει γίνει μια ελκυστική εναλλακτική λύση στην ανακάλυψη συμβατικών φαρμάκων. Λαμβάνοντας υπόψη το υψηλό ποσοστό φθοράς της de novo ανακάλυψης φαρμάκων, μια πληθώρα εγκαταλελειμμένων υποψήφιων φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων που έχουν περάσει την αξιολόγηση ασφάλειας αλλά απέτυχαν λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας, μπορούν να ανακυκλωθούν και να χρησιμοποιηθούν για νέους θεραπευτικούς σκοπούς. Δεδομένων των γνωστών προφίλ ασφάλειας και της βιοδιαθεσιμότητας, καθώς και των καθιερωμένων διαδικασιών παρασκευής, η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων μπορεί να παρακάμψει ορισμένα βήματα της συμβατικής ανακάλυψης φαρμάκων και ως εκ τούτου να συντομεύσει το χρονοδιάγραμμα από τον πάγκο στο κρεβάτι με χαμηλότερο κόστος και μικρότερο κίνδυνο. Η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων διαδραματίζει ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο στη φαρμακοβιομηχανία. Από τα 64 νέα φάρμακα και βιολογικά που εγκρίθηκαν από τον FDA το 2018, μόνο 8 ήταν παράγοντες πρώτης κατηγορίας (δηλαδή νέα φάρμακα με μοναδικό μηχανισμό δράσης). Ως συντόμευση για την ανάπτυξη φαρμάκων, η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων παρέχει πιο εφικτά παραδείγματα για οργανισμούς και ιδρύματα με περιορισμένους πόρους και δυνητικά καλύτερα οικονομικά κίνητρα για τις

εταιρείες να επενδύσουν σε σπάνιες, ορφανές ασθένειες. Είναι σημαντικό ότι οι κυβερνήσεις και οι ρυθμιστικοί φορείς παρέχουν αυστηρή υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένων προγραμμάτων χρηματοδότησης και δημόσιων βάσεων δεδομένων επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων.

Στον τομέα της νευροφαρμακολογίας, έχει υπάρξει ένας σημαντικός αριθμός φαρμάκων που επαναχρησιμοποιήθηκαν εγκεκριμένα ή υπό ανάπτυξη. Μια κριτική από τον Caban et al. το 2017 ανέφερε συνολικά 118 επαναχρησιμοποιημένα φάρμακα για 203 περιπτώσεις στη νευρολογία και την ψυχιατρική (ορισμένα φάρμακα έχουν επαναχρησιμοποιηθεί για περισσότερες από μία νευροψυχιατρικές ασθένειες). Αν και οι περισσότερες εγκεκριμένες περιπτώσεις φαρμάκων προέρχονταν από τον ίδιο κλάδο (δηλαδή τη νευροφαρμακολογία), η πλειονότητα των αναπτυσσόμενων περιπτώσεων είναι εκτός του πεδίου. Για παράδειγμα, υπάρχουν πρόσφατα υποψήφιοι ερευνών με θετικά αποτελέσματα, όπως η ταμοξιφαίνη που επαναχρησιμοποιήθηκε από την ογκολογία για χρήση ως αντιμανιακός παράγοντας (ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές φάσης 3) και η κινιδίνη που επανατοποθετήθηκε από ένα φάρμακο κατά της αρρυθμίας σε ένα αντιψυχωσικό (προς το παρόν εισέρχεται σε φάση 3 κλινικές δοκιμές). Η πρώιμη επιτυχία αυτών των υποψηφίων μπορεί να είναι μια ματιά στο τεράστιο αναξιοποίητο δυναμικό της ανακύκλωσης φαρμάκων πέρα από το πεδίο της νευροφαρμακολογίας.

3.2 Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια μη μεταδοτική ασθένεια με ραγδαία αυξανόμενο αριθμό ασθενών παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα στοιχεία της Διεθνούς Ομοσπονδίας Διαβήτη (IDF), περίπου 537 εκατομμύρια ενήλικες (20-79 ετών) ζουν με διαβήτη το 2021, και ο συνολικός αριθμός προβλέπεται να αυξηθεί σε 643 εκατομμύρια έως το 2030 και 783 εκατομμύρια έως το 2045. 19]. Οι αυξανόμενες πιθανές ομάδες υψηλού κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη (541 εκατομμύρια ενήλικες) και υψηλής θνησιμότητας (6,7 εκατομμύρια θάνατοι το 2021, αντιστοιχούν στο 12,2% των παγκόσμιων θανάτων από όλες τις αιτίες σε ενήλικες), σε συνδυασμό με τις υπερβολικές παγκόσμιες δαπάνες για την υγεία (966 δισεκατομμύρια USD σε 2021 για ενήλικες), καθιστούν τον διαβήτη μια σημαντική παγκόσμια πρόκληση για την υγεία και την ευημερία των ατόμων, των οικογενειών και των κοινωνιών. Ειδικά, ο σακχαρώδης διαβήτης αντιπροσωπεύει περίπου το 90% όλων των περιπτώσεων διαβήτη παγκοσμίως.

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια χρόνια νόσος που προκαλείται από την αδυναμία των ελαττωματικών β κυττάρων του παγκρέατος να εκκρίνουν μια φυσιολογική ποσότητα ινσουλίνης για να διατηρήσουν τη φυσιολογική κατανάλωση του σώματος ή ο περιφερικός ιστός έχει μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη. Όπως απεικονίζεται στο παρακάτω σχήμα, καθορίζεται κυρίως από πολλαπλά γονίδια και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η υπερβολική πρόσληψη θερμίδων και η καθιστική ζωή μπορεί να οδηγήσουν σε υπέρβαρο και παχυσαρκία, τα οποία πιστεύεται ότι συνδέονται στενά με τον σακχαρώδη διαβήτη. Οι επιπλοκές του εμπλέκονται συχνότερα στην υπέρταση, την αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο, τη νεφροπάθεια, την αμφιβληστροειδοπάθεια, τη διαβητική νευροπάθεια και το διαβητικό πόδι. Η διαχείριση του διαβήτη περιλαμβάνει παρέμβαση στον τρόπο ζωής, φαρμακολογική θεραπεία και τακτική παρακολούθηση της γλυκόζης του αίματος. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται συνήθως στη φαρμακολογική θεραπεία περιέχουν διγουανίδια, σουλφονυλουρίες, αγωνιστές του υποδοχέα πεπτιδίου 1 (GLP-1), θειαζολιδινοδιόνη (TZD), αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4), συνμεταφορά γλυκόζης νατρίου-22SL αναστολείς και αναστολείς της α -γλυκοσιδάσης. Η πολυφαρμακία ή η μονοθεραπεία των αντιδιαβητικών φαρμάκων βασίζεται στην ηλικία του ασθενούς, την πορεία της νόσου, την ανοχή του ασθενούς, τη φυσική κατάσταση, τις παρενέργειες και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Ως εκ τούτου, η ανάπτυξη νέων φαρμάκων για τον διαβήτη 2 με καλύτερη αποτελεσματικότητα και λιγότερες παρενέργειες είναι ένα πρόβλημα που οι ερευνητές έχουν αντιμετωπίσει ενεργά. Οι υπολογιστικές προσεγγίσεις παρέχουν μια νέα εικόνα από τη σκοπιά της βιοπληροφορικής για την επανατοποθέτηση φαρμάκων για την εύρεση νέας ταυτοποίησης αλληλογραφίας που βασίζεται σε μεγάλο αριθμό ασθενειών, γονιδίων, στόχων, φαρμάκων και προηγούμενης γνώσης.

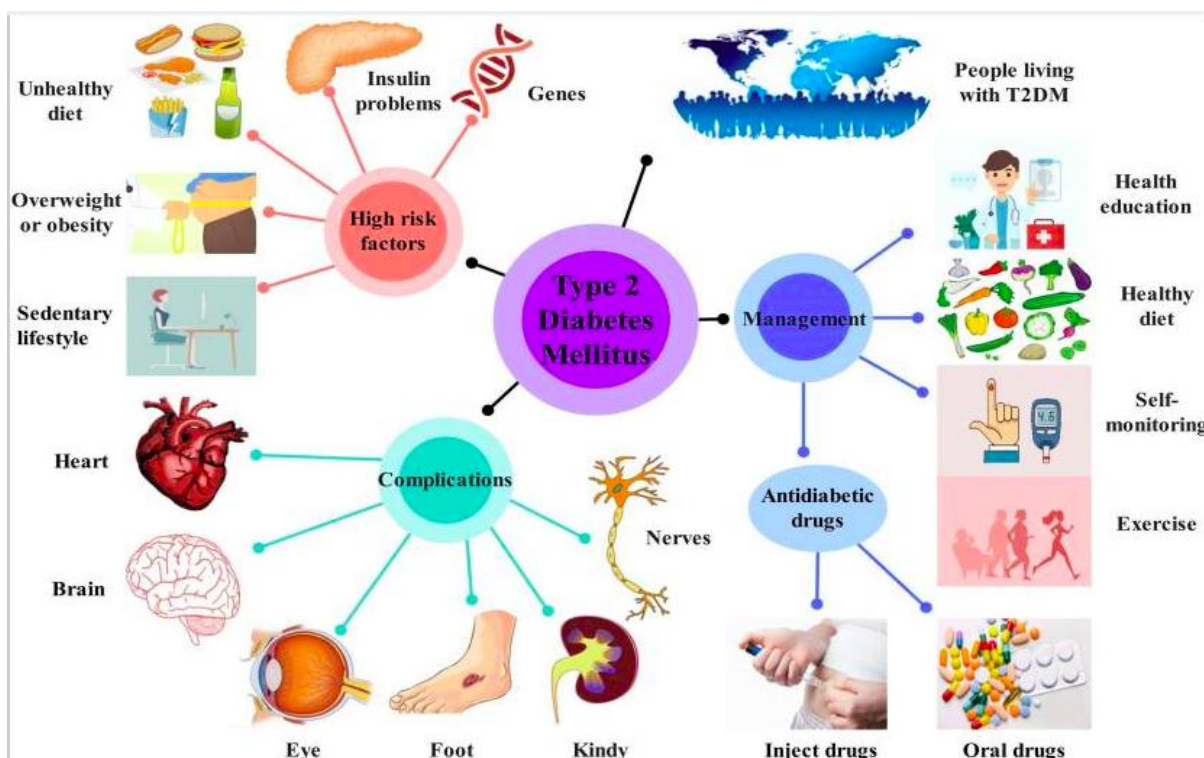


Figure 1: Σχηματικό διάγραμμα Σακχαρώδη Διαβήτη. Δείχνει τους παράγοντες υψηλού κινδύνου, τις επιπλοκές και τη διαχείριση του.

Γενικά, υπάρχουν τρία βήματα στη στρατηγική επανατοποθέτησης φαρμάκων πριν από την εισαγωγή ενός υποψήφιου φαρμάκου στη διαδικασία της αγοράς: ανακάλυψη νέων ζευγών φάρμακο-στόχου (ή φάρμακο-φάρμακο, φάρμακο-νόσος), αξιολόγηση μηχανισμού της δράσης του φαρμάκου σε προκλινικά ζωικά μοντέλα και αξιολόγηση θεραπευτικής επίδρασης σε κλινικές δοκιμές. Μεταξύ όλων αυτών των βημάτων, η εύρεση μιας εξαιρετικά αξιόπιστης νέας σχέσης μεταξύ των μορίων του φαρμάκου, των θεραπευτικών στόχων και των ασθενειών είναι ζωτικής σημασίας για την επακόλουθη διαδικασία επανατοποθέτησης του φαρμάκου. Τα φάρμακα συχνά ανταποκρίνονται στην ασθένεια δρώντας σε βασικούς στόχους που παίζουν συγκεκριμένο ρόλο στη νόσο. Οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-στόχου μπορούν να μετρηθούν με ορισμένες δεσμευτικές ή ανταγωνιστικές κυτταρικές δοκιμασίες και στη συνέχεια η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου στον στόχο μπορεί να αξιολογηθεί από την καμπύλη δόσης-αποτελέσματος και προσαρμοσμένες τιμές EC_{50} ή IC_{50} . Ωστόσο, οι κυτταρικές αναλύσεις δεν μπορούν να προσομοιώσουν το πολύπλοκο φυσιολογικό περιβάλλον του σώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε αποτυχία ανάπτυξης νέου φαρμάκου σε μεταγενέστερα στάδια. Ο φαινοτυπικός έλεγχος σε κυτταρικά ή ζωικά μοντέλα μπορεί να αναγνωρίσει φάρμακα που αλλάζουν τους φαινότυπους σε πολύπλοκα βιολογικά συστήματα μετρώντας τις αποκρίσεις του μοντέλου και στη συνέχεια προσδιορίζοντας τις

καταστάσεις της νόσου και τους μηχανισμούς δράσης. Αλλά ο φαινοτυπικός έλεγχος συχνά περιορίζεται σε ένα πείραμα τη φορά για μια συγκεκριμένη ασθένεια και απαιτεί μεγάλη προσπάθεια και χρόνο. Οι μέθοδοι μηχανικής μάθησης είναι σε θέση να εξάγουν νέες πιθανές, πιθανώς απροσδόκητες σχέσεις φαρμάκου-ασθένειας (ή φάρμακο-φάρμακο, φάρμακο-στόχος) από μεγάλες ποσότητες χημικών και βιοϊατρικών πολύπλοκων δεδομένων, όπως φάρμακα, πρωτεϊνικούς στόχους, δεδομένα γονιδιακής έκφρασης, μονοπάτια σηματοδότησης, ηλεκτρονικά αρχεία υγείας, κλινικά ιατρικά αρχεία και δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκων.

Οι προσεγγίσεις μηχανικής μάθησης όπως η μηχανή διανυσμάτων υποστήριξης (SVM), η Naive Bayes και το τυχαίο δάσος (RF) (παρακάτω εικόνα) με υψηλή ακρίβεια πρόβλεψης και τεχνολογικές ανακαλύψεις διαδραματίζουν ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο στην ανακάλυψη και την επανατοποθέτηση φαρμάκων. Η εξόρυξη δεδομένων, η ανάλυση δικτύου και η σημασιολογική ανάλυση είναι κοινές μέθοδοι για την μηχανική μάθηση για την πρόβλεψη των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-στόχου (DTI), των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-φαρμάκου (DDI) και των συσχετίσεων φαρμάκων-ασθένειας (DDA). Το Deep Learning (DL), ένα υποπεδίο της μηχανικής μάθησης, έχει κερδίσει περισσότερη προσοχή στην επανατοποθέτηση φαρμάκων τα τελευταία χρόνια. Το DL προσομοιώνει τεχνητά νευρωνικά δίκτυα και δημιουργεί αρχιτεκτονικές μάθησης υψηλού επιπέδου για να μάθει περισσότερα χρήσιμα χαρακτηριστικά και τελικά να βελτιώσει την ακρίβεια της ταξινόμησης ή της πρόβλεψης. Σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους μηχανικής μάθησης, οι μέθοδοι βαθιάς μάθησης όπως τα συνελκτικά νευρωνικά δίκτυα (CNN), τα νευρωνικά δίκτυα γραφημάτων (GNN) και οι αυτοκωδικοποιητές (AE) έχουν μια ισχυρή ικανότητα αυτόματης εξαγωγής χαρακτηριστικών καθώς και αποτελεσματική αναπαράσταση χαρακτηριστικών για τη λήψη διαφορετικών επίπεδα πληροφόρησης.

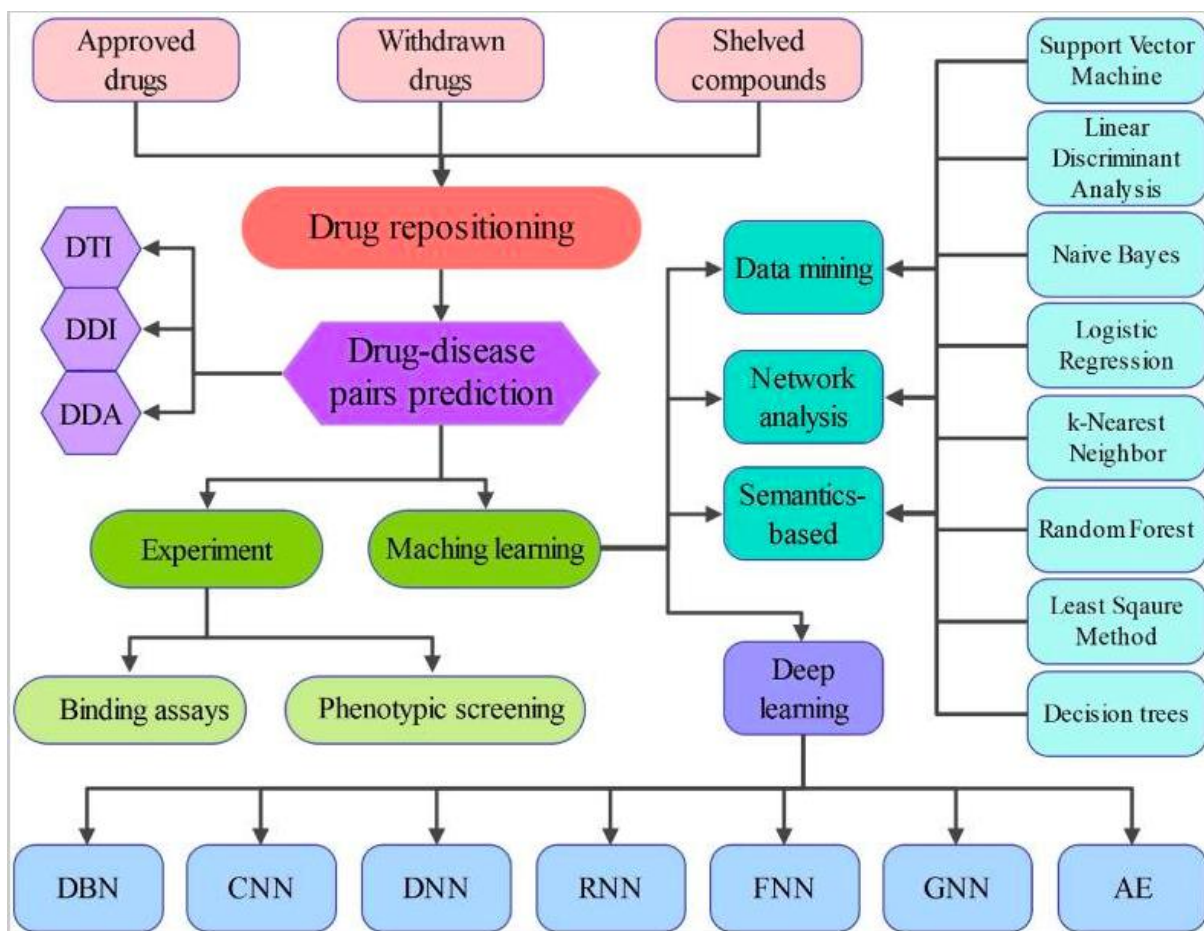


Figure 2: Οι μέθοδοι μηχανικής μάθησης για την πρόβλεψη ζευγών φαρμάκων-νόσων στην επανατοποθέτηση φαρμάκων. DTI: αλληλεπίδραση φαρμάκου-στόχου, DDI: αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου, DDA: συσχέτιση φαρμάκου-ασθένειας, DBN: δίκτυο βαθιάς πεποιίησης, CNN: συνελκτικό νευρωνικό δίκτυο, DNN: βαθύ νευρωνικό δίκτυο, RNN: επαναλαμβανόμενο νευρωνικό δίκτυο, FNN: νευρωνικό δίκτυο ανατροφοδότησης, GNN: νευρωνικό δίκτυο γραφημάτων, AE: αυτόματος κωδικοποιητής.

Οι πηγές δεδομένων για την επανατοποθέτηση φαρμάκων βασίζονται σε διάφορες βάσεις δεδομένων βιοπληροφορικής και φαρμακογονιδιωματικής, πολλές εξαιρετικές ανασκοπήσεις έχουν περιγράψει λεπτομερώς τους πόρους δεδομένων, τους αλγοριθμικούς πόρους και τις μεθόδους έρευνας, οι οποίες ισχύουν επίσης για την επανατοποθέτηση φαρμάκων για ΣΔΣ. Οι Tanoli et al. παρουσίασε μια επισκόπηση 102 πόρων βάσης δεδομένων που είναι διαθέσιμες για επανατοποθέτηση φαρμάκων σε τέσσερις κατηγορίες, δηλαδή αλληλεπίδραση φαρμάκου-στόχου, ασθένεια, χημική και βιομοριακή βάση δεδομένων, και έδειξε τις εφαρμογές τους για επανατοποθέτηση φαρμάκων. Οι Zhang et al. παρείχε μια ολοκληρωμένη συλλογή βάσεων δεδομένων για την επανατοποθέτηση φαρμάκων και περιέγραψε τους τύπους δεδομένων που είναι διαθέσιμα σε κάθε βάση δεδομένων, απαριθμούσε μεθόδους αναπαράστασης δεδομένων και λογισμικό ή διακομιστές

για μετασχηματισμό δεδομένων. κατέληξαν επίσης με μια λίστα κοινών μεθόδων μηχανικής μάθησης για την επανατοποθέτηση φαρμάκων. Ο Hodos et al. παρείχε μια λεπτομερή περιγραφή των διαθέσιμων τύπων δεδομένων για την επανατοποθέτηση φαρμάκων και την αναπαράσταση διαφορετικών τύπων δεδομένων για την εισαγωγή μηχανικής μάθησης, και επίσης απαρίθμησε τρία ανώτερα αλγοριθμικά πλαίσια για την επανατοποθέτηση φαρμάκων: μέθοδοι που βασίζονται στην ομοιότητα, μέθοδοι δικτύου και παραγοντοποίηση μήτρας. Ο Pan et al. συνόψισε τις ευρέως χρησιμοποιούμενες διαδικτυακές ανοιχτές βάσεις δεδομένων και τις μεθόδους εκμάθησης αναπαράστασης που βασίζονται σε ακολουθίες και γραφήματα, καθώς και μια περίληψη μοντέλων βαθιάς μάθησης για επανατοποθέτηση φαρμάκων τα τελευταία χρόνια. Ο Yu et al. συνόψισε λεπτομερώς τα έξι πιο συχνά χρησιμοποιούμενα πλαίσια βαθιάς μάθησης: βαθιά σύντομα δίκτυα (DBN), βαθιά νευρωνικά δίκτυα (DNN), AE, CNN, επαναλαμβανόμενα νευρωνικά δίκτυα (RNN) και GNN, επιπλέον, οι συγγραφείς συζήτησαν διάφορα αντιπροσωπευτικά βαθιά μάθηση μοντέλα που βασίζονται σε δεδομένα εισόδου διαφορετικής πολυπλοκότητας. Αρκετές άλλες ανασκοπήσεις επικεντρώθηκαν σε μεθόδους μηχανικής μάθησης για την επεξεργασία διαφορετικών τύπων δεδομένων για επανατοποθέτηση φαρμάκων.

3.3 Αντιμικροβιακή θεραπεία

Οι μικροοργανισμοί ανθεκτικοί στα αντιμικροβιακά απειλούν την υγεία πολλών ανθρώπων παγκοσμίως, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς τόσο οι παλιές όσο και οι νέες μολυσματικές ασθένειες εξακολουθούν να αποτελούν επικίνδυνη απειλή για τη δημόσια υγεία. Τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας έχουν αυξηθεί λόγω της χαμηλής αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων φαρμάκων και της ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών. Ο αριθμός των νέων κατηγοριών αντιβιοτικών στη διαδικασία ανακάλυψης φαρμάκων μειώνεται, επομένως υπάρχει ανάγκη για νέες προσεγγίσεις για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων. Μια ελκυστική εναλλακτική είναι η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων που έχουν προηγουμένως εγκριθεί για άλλες ασθένειες. Πράγματι, έχουν το πλεονέκτημα ότι τα φαρμακολογικά και τοξικολογικά τους προφίλ έχουν χαρακτηριστεί καλά και το κόστος επαναχρησιμοποίησης είναι χαμηλότερο από αυτό για την de-novo ανάπτυξη φαρμάκων. Επιπλέον, πολλά πιθανά φάρμακα δεν φθάνουν ποτέ σε κλινικές δοκιμές και λιγότερο από το 15% των ενώσεων που εισέρχονται στην κλινική ανάπτυξη λαμβάνουν τελικά έγκριση, παρά το γεγονός ότι η πλειοψηφία τους θεωρείται ασφαλής. Για αυτές τις ενώσεις, η εύρεση νέων ενδείξεων μπορεί να αποφέρει γρήγορα οφέλη στους ασθενείς. Ένα

πρόσφατο παράδειγμα είναι η ανακάλυψη της αντιμυκητιακής δράσης των γνωστών αντιβακτηριακών φαρμάκων πολυμυξίνη Β και κολιστίνη, συμπεριλαμβανομένης της δράσης σε πολυανθεκτικά στελέχη μυκήτων.

Οι συγγραφείς δημιούργησαν μια υπολογιστική πλατφόρμα, Way2Drug, η οποία προσφέρει εργαλεία για in-silico επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένης μιας βάσης δεδομένων φαρμάκων που έχουν κυκλοφορήσει παγκοσμίως και λογισμικού PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) για την πρόβλεψη φασμάτων βιολογικής δραστηριότητας με βάση τη δομική φόρμουλα ενεργών φαρμακευτικών συστατικών. Μια συγκριτική μελέτη έδειξε ότι αυτή η προσέγγιση ξεπέρασε πολλές άλλες προσβάσιμες υπηρεσίες Ιστού όσον αφορά την πρόβλεψη νέων ενδείξεων για γνωστά και πρόσφατα κατοχυρωμένα με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας φάρμακα που επαναχρησιμοποιήθηκαν. Αυτή η προσέγγιση χρησιμοποιήθηκε για την πρόβλεψη της αντιμυκητιακής δράσης 42 συντιθέμενων παραγώγων γκριζεοφουλβίνης και τα προβλεπόμενα προφίλ βιολογικής δραστη

ριότητα

ς

περιελά

μβαναν

επίσης

αντιβακ

τηριακή

δράση.

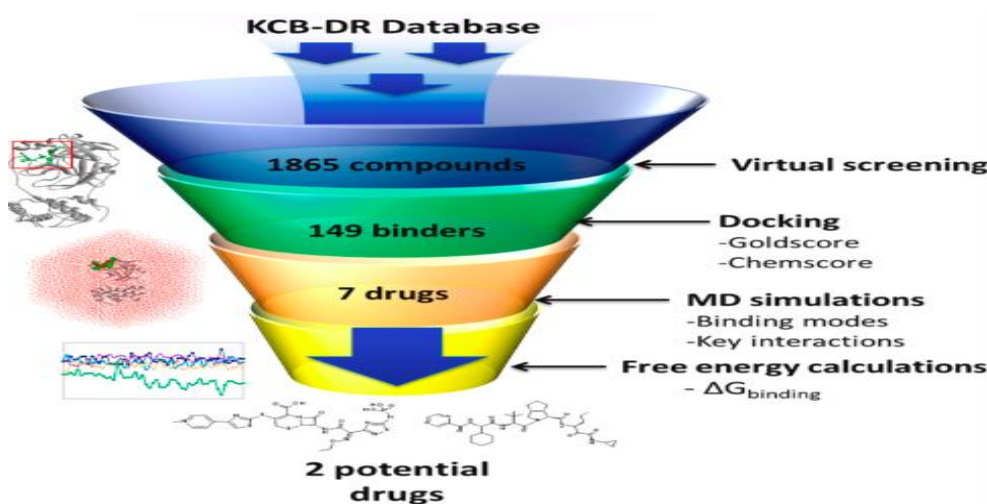


Figure 3: Ο τρόπος με τον οποίο η υπολογιστική επαναστόχευση φαρμάκων δουλεύει να για να βρεθούν πιθανά φάρμακα.

Κ

ατά τη

συστημ

ατική

ανάλυσ

η των

προβλέ

ψεων

αντιβακτηριακής δραστηριότητας για τα φάρμακα που κυκλοφόρησαν χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα Way2Drugs, αυτή η δραστηριότητα προβλέφθηκε με πιθανότητα $P_a=0,445$ για τη γκριζοφουλβίνη. Η σχετικά χαμηλή τιμή P_a που εκτιμάται για την αντιβακτηριακή δράση της γκριζοφουλβίνης σημαίνει ότι η ομοιότητα αυτής της ένωσης με τις δομές των αντιβακτηριακών παραγόντων που περιλαμβάνονται στο σετ εκπαίδευσης PASS είναι μάλλον χαμηλή. Επομένως, εάν η πρόβλεψη επιβεβαιωθεί με πείραμα, αυτό μπορεί να οδηγήσει στην ανακάλυψη μιας νέας χημικής οντότητας. Έχει αναφερθεί προηγουμένως ότι η γκριζοφουλβίνη έχει ασθενή αντιβακτηριακή δράση έναντι της ελάχιστης ανασταλτικής συγκέντρωσης του *Staphylococcus aureus* και του *Bacillus subtilis*. Ωστόσο, ορισμένοι αντιβακτηριδακοί παράγοντες επιδεικνύουν ισχυρή δράση έναντι ορισμένων βακτηρίων, ωστόσο είναι σχεδόν εντελώς ανενεργοί έναντι άλλων βακτηρίων. Έτσι, οι συγγραφείς αποφάσισαν να αξιολογήσουν την πιθανότητα αντιβακτηριδιακής δράσης για 42 πρόσφατα συντεθέντα και δημοσιευμένα παράγωγα γκριζοφουλβίνης. Εάν προβλέπεται αντιβακτηριακή δράση για την πλειονότητα των συντιθέμενων ενώσεων, μπορεί να θεωρηθεί τυπική για μια συγκεκριμένη χημική σειρά και θα πρέπει να ελεγχθεί με πείραμα. Επιπλέον, η αξιολόγηση της ιδιαίτερης δραστηριότητας αρκετών δεκάδων αναλόγων γκριζοφουλβίνης μπορεί να είναι το πρώτο βήμα για την εφαρμογή της λεγόμενης προσέγγισης «SOSA» (επιλεκτική βελτιστοποίηση των παράπλευρων δραστηριοτήτων). Η αντιβακτηριακή δράση είχε προβλεφθεί για 33 από τις 42 ενώσεις, έτσι οι συγγραφείς αποφάσισαν να δοκιμάσουν την αντιβακτηριακή δράση της γκριζοφουλβίνης και των παραγώγων της σε μια ομάδα από Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια. πρέπει να αναφερθεί ότι αυτές οι ενώσεις δοκιμάστηκαν για αντιμυκητιακή δράση, η οποία ήταν πολύ υψηλότερη από αυτή των φαρμάκων αναφοράς.

Καθώς η αντιβακτηριακή δράση είχε προβλεφθεί για τη γκριζοφουλβίνη, οι συγγραφείς αποφάσισαν να χρησιμοποιήσουν το PASS Online για να προβλέψουν την αντιβακτηριακή δραστηριότητα και τους μοριακούς μηχανισμούς για 42 πρόσφατα δημοσιευμένα παράγωγα γκριζοφουλβίνης. Τα αποτελέσματα δίνονται στην παρακάτω εικόνα.

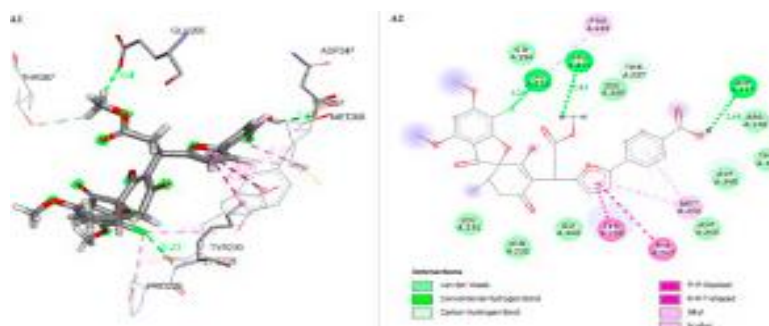


Figure 4: Αποτελέσματα πρόβλεψης αντιμικροβιακής δραστηριότητας και μοριακών μηχανισμών για 42 πρόσφατα παράγωγα της γκρισεοφουλβίνης.

3.4 Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (ΠΑΥ) είναι μια καταστροφική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από προοδευτική αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων που οδηγεί σε αυξημένο μεταφορτίο της δεξιάς κοιλίας (RV), ανεπάρκεια RV και, εάν δεν αντιμετωπιστεί, πρόωρο θάνατο.

Πολλές πρόοδοι στις ιατρικές θεραπείες για ασθενείς με ΠΑΥ έχουν οδηγήσει σε βελτιωμένη ποιότητα ζωής, ικανότητα άσκησης και επιβίωση. Ωστόσο, η μακροπρόθεσμη επιβίωση παραμένει φτωχή. Ενώ η αυξημένη αναγνώριση της νόσου της ΠΑΥ έχει οδηγήσει σε αυξημένο επιπολασμό ΠΑΥ, το υψηλό κόστος και η δυσκίνητη χορήγηση των τρεχουσών θεραπειών περιπλέκουν τη θεραπεία της ΠΑΥ. Έτσι, εκτός από τις υπάρχουσες ισχυρές αγγειοδιασταλτικές θεραπείες, χρειάζονται επείγοντως νέες θεραπείες που στοχεύουν στην υποκείμενη παθολογία της ΠΑΥ, τροποποιούν τη νόσο, σταματούν την εξέλιξη ή προκαλούν υποχώρηση της αγγειακής αναδιαμόρφωσης.

Δεδομένου του υψηλού κόστους και της μακράς διαδικασίας της de novo ανακάλυψης φαρμάκων και της πρόσφατης δυσκολίας στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων για την ΠΑΥ, η επαναχρησιμοποίηση των υπαρχόντων φαρμάκων αποτελεί μια επιθυμητή ευκαιρία για την ΠΑΥ και άλλες σπάνιες ασθένειες.

Επί του παρόντος, υπάρχουν 13 φάρμακα εγκεκριμένα για χρήση στη θεραπεία της ΠΑΥ από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις Ηνωμένες Πολιτείες και 14 φάρμακα (beraprost) εγκεκριμένα παγκοσμίως, χωρίς να συμπεριλαμβάνεται η υποστηρικτική θεραπεία με αντιπηκτικά, διουρητικά και συμπληρωματικό οξυγόνο. Τα τρέχοντα φάρμακα, που ονομάζονται επίσης στοχευμένες θεραπείες ΠΑΥ, είναι ωφέλιμα για

την ΠΑΥ ως μεμονωμένοι παράγοντες και ακόμη πιο αποτελεσματικά όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό, καθώς έχουν βελτιώσει τα αποτελέσματα και την ποιότητα ζωής για τα άτομα με ΠΑΥ. Ωστόσο, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για περαιτέρω πρόοδο στη θεραπεία. Καμία τρέχουσα θεραπεία ΠΑΥ δεν είναι τέλεια και ικανοποιεί όλες τις απαιτήσεις του ιδανικού φαρμάκου. Γενικά, είναι πολύ ακριβά με υψηλό προφίλ παρενεργειών και δεν στοχεύουν συγκεκριμένα τους υποκείμενους μηχανισμούς που οδηγούν στην ΠΑΥ.

Επειδή τα χαρακτηριστικά ενός ιδανικού φαρμάκου δεν ενσωματώνονται πλήρως σε καμία τρέχουσα θεραπεία. Για παράδειγμα, κατά την αξιολόγηση των υπαρχόντων φαρμάκων ως προς την ικανότητά τους να «στοχεύουν την υποκείμενη αιτία της ΠΑΥ», αναγνωρίζουμε ότι η παθοφυσιολογία της ΠΑΥ δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ενώ τα επίπεδα ενδοθηλίνης-1 στο πλάσμα είναι γνωστό ότι είναι αυξημένα σε ασθενείς με ΠΑΥ και ο ανταγωνισμός των υποδοχέων ενδοθηλίνης (ERA) είναι γνωστό ότι είναι μια αποτελεσματική στρατηγική θεραπείας, παραμένει ασαφές εάν τα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης συμβάλλουν στην παθογένεση της υποκείμενης νόσου της ΠΑΥ ή εάν αντανακλούν μια αντίδραση στην υποκείμενη παθοφυσιολογία της νόσου. Ομοίως, η τροποποίηση της «οδού προστακυκλίνης» μέσω της χρήσης αναλόγων προστακυκλίνης ή αγωνιστών υποδοχέα προστακυκλίνης IP έχει οδηγήσει σε αποτελεσματικές θεραπείες για τους ασθενείς. Ωστόσο, ενώ η οδός της προστακυκλίνης είναι απορυθμισμένη σε άτομα με ΠΑΥ και η προστακυκλίνη έχει γνωστές αντιθρομβωτικές και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες, οι ασθενείς που λαμβάνουν προστακυκλίνη δεν έχουν αναστροφή της υποκείμενης πνευμονικής αρτηριοπάθειας που καθορίζει την παθογένεση της νόσου. Η έλλειψη επίδρασης στη χαρακτηριστική παθολογική αγγειακή βλάβη της ΠΑΥ, σε συνδυασμό με την τρέχουσα αδυναμία εμπλοκής της οδού προστακυκλίνης στην παθογένεση της νόσου της ΠΑΥ, έχει οδηγήσει σε ερωτήματα σχετικά με το εάν η θεραπεία με προστανοειδή επηρεάζει πραγματικά την υποκείμενη παθογένεση που οδηγεί σε πνευμονική αρτηριακή υπέρταση.

Φάρμακα που χειρίζονται την οδό μονοφωσφορικού οξειδίου του αζώτου/κυκλικής γουανυλικής μονοφωσφορικής (NO/cGMP) χρησιμοποιούνται επίσης ευρέως στη διαχείριση της ΠΑΥ. Όπως και με τις οδούς ERA και προστακυκλίνης, ο επιτυχημένος χειρισμός της οδού NO/cGMP για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών δεν έχει συσχετιστεί με γνωστή επίδραση στην υποκείμενη παθογένεση της ΠΑΥ. Ενώ η στόχευση του NO/cGMP οδηγεί ξεκάθαρα σε πνευμονική αρτηριακή αγγειοδιαστολή, παραμένει ασαφές πώς αυτό συνδέεται με την παθοφυσιολογία της υποκείμενης νόσου. Επομένως, όταν λαμβάνονται συνολικά, τα υπάρχοντα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για την ΠΑΥ είναι κλινικά

αποτελεσματικά, αλλά με αβέβαιη επίδραση στην υποκείμενη παθοφυσιολογία και με αβέβαιη ικανότητα να επηρεάζουν τον ενδοθηλιακό, τους λείους μυς και τον τυχαίο πολλαπλασιασμό που την χαρακτηρίζει.

Συνοπτικά, οι τρέχουσες θεραπείες έχει αποδειχθεί ότι ωφελούν ασθενείς με ΠΑΥ όσον αφορά την ικανότητα άσκησης, την ποιότητα ζωής και τη γενική νοσηρότητα από την ΠΑΥ. Ωστόσο, το κάνουν γενικά με υψηλό κόστος για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και υψηλό προφίλ παρενεργειών. Επιπλέον, δεν είναι σαφές εάν οι υπάρχουσες θεραπείες στοχεύουν συγκεκριμένα την πνευμονική κυκλοφορία και τις υποκείμενες οδούς που συμβάλλουν στην παθογένεση της ΠΑΥ. Τέλος, σημειώνουμε ότι τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί τα τελευταία 12 χρόνια μοιράζονται έναν κοινό μηχανισμό δράσης (ενεργοποίηση cGMP, ERA, προστανοειδή) αλλά κυρίως διαφέρουν μόνο ως προς τους τρόπους εφαρμογής τους - εισπνοή, από το στόματος και υποδόρια χορήγηση - και ως εκ τούτου φέρουν την ένδειξη "μυ- επίσης» ναρκωτικά. Κανένα νέο φάρμακο για την ΠΑΥ δεν έχει εγκριθεί εδώ και αρκετά χρόνια, υποστηρίζοντας τη σημαντική ανάγκη για νέες θεραπείες.

Το 2004, οι Ashburn και Thor έγραψαν το άρθρο ορόσημό τους «Drug repositioning: identification and developing new use for existent drugs», στο οποίο περιέγραψαν το αυξανόμενο χάσμα παραγωγικότητας στη βιοφαρμακευτική βιομηχανία και την ανάγκη για νέες στρατηγικές ανάπτυξης φαρμάκων. Οι συγγραφείς επεσήμαναν ότι τα τελευταία 20 χρόνια, η παραγωγή της βιοφαρμακευτικής βιομηχανίας δεν συμβαδίζει με τις τεράστιες αυξήσεις των δαπανών για φαρμακευτική έρευνα και ανάπτυξη παρά το γεγονός ότι οι φαρμακευτικές εταιρείες επένδυσαν τεράστια ποσά σε νέες τεχνολογίες ανακάλυψης, όπως βασισμένες στη δομή σχεδιασμός φαρμάκων, συνδυαστική χημεία, έλεγχος υψηλής απόδοσης (HTS) και γονιδιωματική. Οι προσπάθειες να μειωθούν τα χρονοδιαγράμματα φαρμακευτικής E&A συσχετίστηκαν συχνά με αυξανόμενο κίνδυνο και μετέπειτα αποτυχία του φαρμάκου. Όπως δείξαμε παραπάνω, η επαναχρησιμοποίηση του φαρμάκου στην ΠΑΥ ήταν σε μεγάλο βαθμό ευκαιριακή και ανώδυνη. Μόλις ένα φάρμακο διαπιστώθηκε ότι έχει αποτέλεσμα εκτός στόχου ή πρόσφατα αναγνωρισμένο αποτέλεσμα επί του στόχου, προωθήθηκε για εμπορική εκμετάλλευση. Πράγματι, τα πιο επιτυχημένα παραδείγματα επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων μέχρι στιγμής δεν περιλαμβάνουν συστηματική προσέγγιση. Πιο πρόσφατα, ένας συνδυασμός συστηματικών υπολογιστικών καθώς και πειραματικών προσεγγίσεων έχουν χρησιμοποιηθεί για τον καλύτερο εντοπισμό του σωστού φαρμάκου για ένδειξη ενδιαφέροντος με υψηλό επίπεδο εμπιστοσύνης.

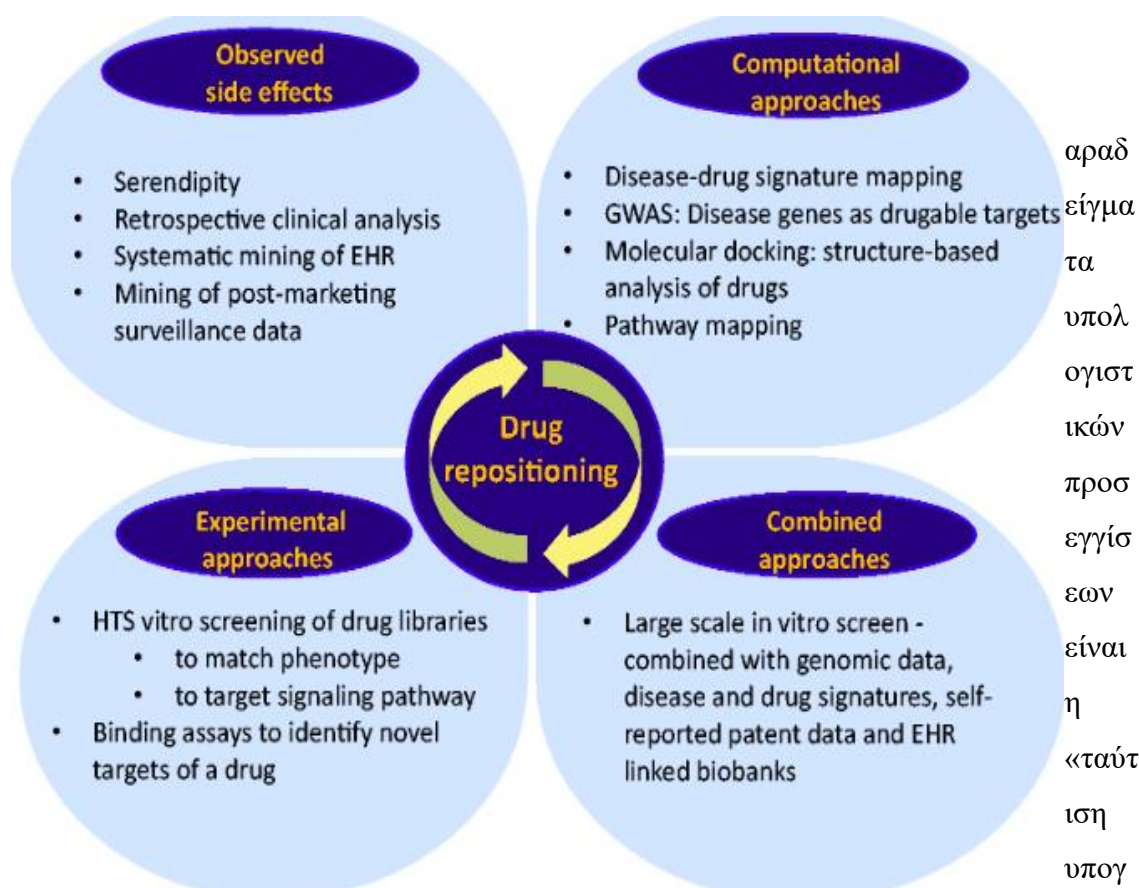


Figure 5: Τρέχουσες και μελλοντικές προσεγγίσεις για την επανατοποθέτηση φαρμάκων: ηρεμία έναντι συστημικών προσεγγίσεων. Ενώ παραδοσιακά η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων βασιζόταν ως επί το πλείστον στο *serendipity*, οι νέες υπολογιστικές και πειραματικές προσεγγίσεις HTS και οι συνδυασμοί και των δύο προσφέρουν πολλά υποσχόμενες οδούς για τον εντοπισμό νέων φαρμάκων για στρατηγικές επαναχρησιμοποίησης. HTS, έλεγχος υψηλής απόδοσης. HER, ηλεκτρονικός φάκελος υγείας.

έναντι άλλου φαρμάκου, ασθένειας ή φαινοτύπου, όπου η υπογραφή μπορεί να προέρχεται από μεταγραφικά (RNA), πρωτεομικά, μεταβολομικά δεδομένα, δομές χημικών ουσιών ή προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών (AE). Ο στόχος θα ήταν να εντοπιστούν φάρμακα που θα μπορούσαν να αντιστρέψουν το πρότυπο έκφρασης ενός δεδομένου συνόλου γονιδίων που χαρακτηρίζει μια συγκεκριμένη ασθένεια, η οποία ονομάζεται «αρχή της αναστροφής της υπογραφής». Οι προσεγγίσεις ομοιότητας φαρμάκων-φαρμάκων προσπαθούν να εντοπίσουν φάρμακα από διαφορετικές κατηγορίες που μπορεί να έχουν έναν κοινό μηχανισμό, που ονομάζεται προσέγγιση «ενοχή από συσχέτιση», η οποία στη συνέχεια θα μπορούσε να βοηθήσει στον εντοπισμό εναλλακτικών στόχων των υπαρχόντων φαρμάκων και στην αποκάλυψη πιθανών επιπτώσεων εκτός στόχου που θα μπορούσαν να διερευνηθούν περαιτέρω για θεραπευτική χρήση. Μια άλλη πολλά υποσχόμενη προσέγγιση είναι να συνδυάσουμε τις γνώσεις μας για τις μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) με

βάσεις δεδομένων στόχων φαρμάκων όπως το PharmGKB και το Drugbank, με το σκεπτικό ότι τα γονίδια που συσχετίστηκαν με ένα χαρακτηριστικό της νόσου ήταν πιο πιθανό να κωδικοποιήσουν πρωτεΐνες που ήταν «δυνατές » ή «βιοφαρμακευτικό» από το υπόλοιπο γονιδίωμα. Επιπλέον, η αναδρομική κλινική ανάλυση με χρήση ηλεκτρονικών αρχείων υγείας μπορεί να αποκαλύψει πολλές «εκτός στόχου» επιδράσεις των φαρμάκων εξετάζοντας το προφίλ των παρενεργειών.

Η αξιολόγηση συνδυασμών αρχείων υγειονομικής περίθαλψης και γονιδιωματικής ανάλυσης οδήγησαν σε κάθε είδους επαναπροσδιορισμό ερευνητικών οδών. Παραδείγματα για πειραματικές συστηματικές προσεγγίσεις για τον εντοπισμό υποσχόμενων υποψηφίων φαρμάκων είναι οι δεσμευτικές δοκιμασίες (για τον εντοπισμό σχετικών αλληλεπιδράσεων στόχων) καθώς και ο φαινοτυπικός έλεγχος ενώσεων υψηλής απόδοσης με χρήση μοντέλων ασθενειών *in vitro* ή *in vivo*.

3.5 Νευροεκφυλιστική νόσος

Οι ασθένειες που επηρεάζουν το κεντρικό αλλά και το περιφερικό νευρικό σύστημα είναι γνωστές ως νευροεκφυλιστικές ασθένειες (ΝΔ). Υπάρχουν περισσότερες από 600 διακριτές νευροπαθολογικές ασθένειες, οι οποίες περιλαμβάνουν το εγκεφαλικό επεισόδιο, τη νόσο του Πάρκινσον, τους όγκους του εγκεφάλου και την επιληψία. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο παγκόσμιος πληθυσμός αυξάνεται, υπάρχουν περισσότερες ΒΔ από ποτέ. Τα επόμενα 20 χρόνια, οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές που επηρεάζουν την κινητική λειτουργία θα ξεπεράσουν τις καρδιαγγειακές παθήσεις ως τη δεύτερη πιο κοινή αιτία θνησιμότητας, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας. Καμία ΝΔ δεν είναι επί του παρόντος ιάσιμη λόγω της κακώς κατανοητής μοριακής της βάσης και τα διαθέσιμα φάρμακα απλώς αντιμετωπίζουν τα συμπτώματα ή επιβραδύνουν την πορεία της νόσου. Δεδομένου ότι οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες του φαρμάκου είναι ήδη γνωστές, η DR είναι η πιο ευεργετική νέα τεχνική για τη δημιουργία μιας αποτελεσματικής θεραπείας για τις ΝΔ. Η υπόσχεση παλαιών φαρμάκων για τα πιο σημαντικά ΝΔ, όπως η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση, η νόσος του Huntington, η νόσος του Πάρκινσον, η σκλήρυνση κατά πλάκας και η νόσος του Αλτσχάιμερ έχει αποτελέσει αντικείμενο πολυάριθμων μελετών (Durães et al., 2018).

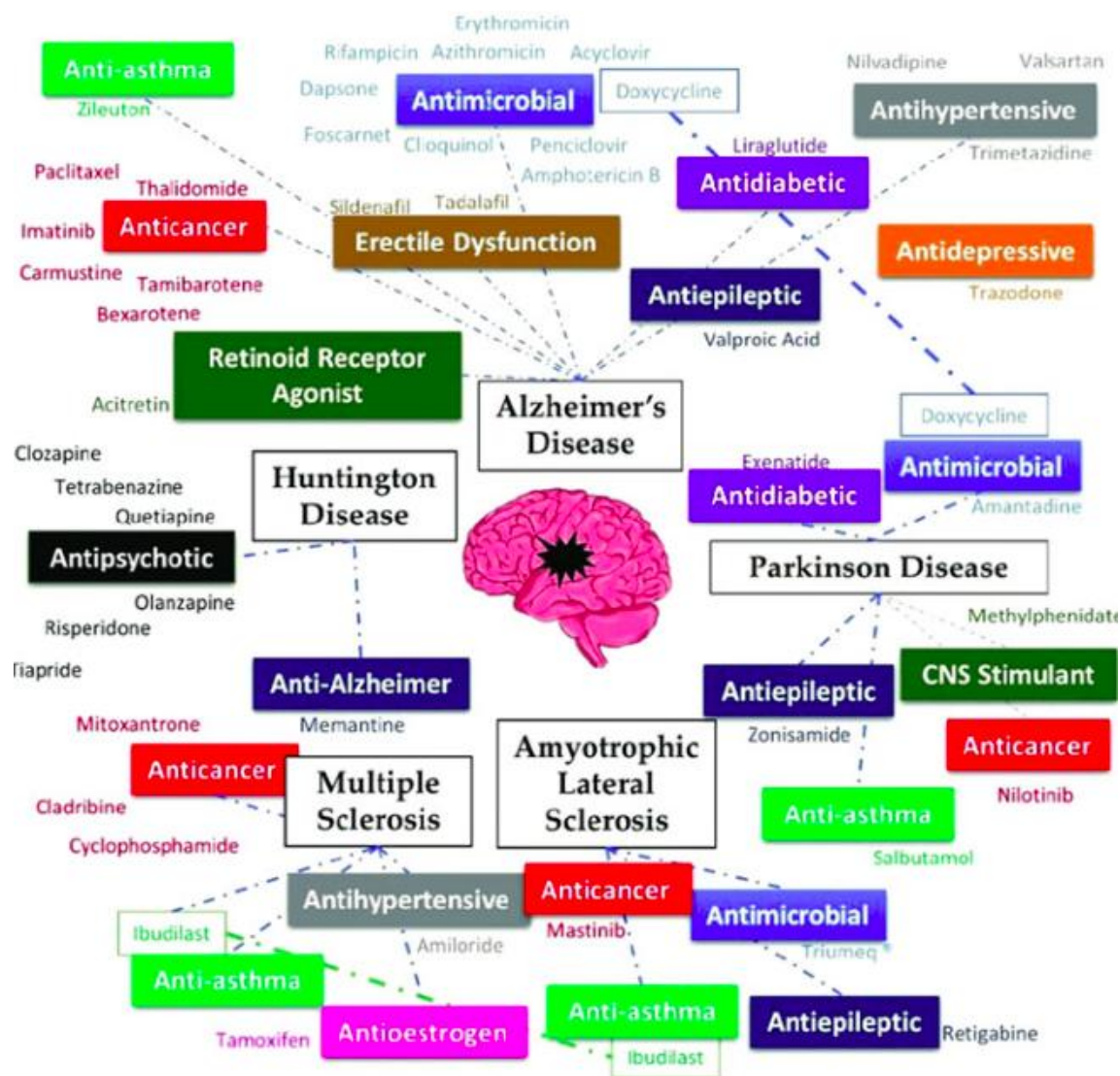


Figure 6: Σύνοψη μερικών φαρμάκων που επαναχρησιμοποιήθηκαν για νευροεκφυλιστικές ασθένειες, προσαρμοσμένες από (Durães et al., 2018).

Η επανατοποθέτηση ή επανατοποθέτηση φαρμάκου είναι η διαδικασία ανακάλυψης ενδείξεων αιχμής για εγκεκριμένα ή απορριφθέντα/εγκαταλελειμμένα μόρια για χρήση σε διάφορες ασθένειες. Αυτή η προσέγγιση αναζωογονεί την παραδοσιακή μέθοδο ανακάλυψης φαρμάκων αποκαλύπτοντας νέες θεραπευτικές εφαρμογές για υπάρχοντα φάρμακα. Υπάρχουν πολυάριθμες διαθέσιμες μελέτες που υπογραμμίζουν τον θρίαμβο πολλών φαρμάκων ως επαναχρησιμοποιούμενων θεραπειών. Για παράδειγμα, σιλденаφίλη σε ασπιρίνη, θαλιδομίδη σε αδαλιμουμάπη και ούτω καθεξής. Εκατομμύρια άνθρωποι σε όλο τον κόσμο επηρεάζονται από νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Σύμφωνα με μια έκθεση του 2021, η Ένωση για τη νόσο του Αλτσχάιμ εκτιμά ότι 6,2 εκατομμύρια Αμερικανοί έχουν εντοπιστεί με τη νόσο του Αλτσχάιμ. Μέχρι το 2030, περίπου 1,2 εκατομμύρια άνθρωποι

στις Ηνωμένες Πολιτείες πιθανόν να έχουν νόσο του Πάρκινσον. Τα φάρμακα που δρουν σε έναν μόνο μοριακό στόχο ωφελούν άτομα που πάσχουν από νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Οι τρέχουσες φαρμακολογικές προσεγγίσεις, από την άλλη πλευρά, περιορίζονται στην ικανότητά τους να αλλάζουν αναμφισβήτητα την πορεία της νόσου και να παρέχουν στους ασθενείς ανεπαρκή και στιγμιαία οφέλη. Οι προσεγγίσεις που βασίζονται στην επανατοποθέτηση φαρμάκων φαίνεται να είναι πολύ κατάλληλες, στρατηγικές μείωσης του κόστους και του χρόνου για την ενίσχυση των ιατρικών ευκαιριών για τέτοιες ασθένειες στην τρέχουσα εποχή. Οι αναστολείς κίνησης, για παράδειγμα, που αναπτύχθηκαν για διάφορες ογκολογικές ενδείξεις, επέδειξαν σημαντικές νευροπροστατευτικές επιδράσεις σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες.

Για να επιτευχθούν αποτελεσματικές θεραπείες για νευροεκφυλιστικές ασθένειες και να μεταφερθούν οι θεραπείες στην κλινική γρηγορότερα, η υπολογιστική επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων ή ο έλεγχος *in silico* των εγκεκριμένων από την FDA ενώσεων είναι επωφελής. Για τη διερεύνηση της κινητικής δέσμευσης του φαρμάκου-στόχου και των χρόνων παραμονής του φαρμάκου των επικρατών φαρμάκων ή υποψηφίων φαρμάκων, η χρήση του υπολογιστή ως βοήθειας για μοριακή σύνδεση είναι μια αξιοσημείωτη προσέγγιση (De Benedetti and Fanelli, 2018). Στον επαναπροφίλ του πυριτίου/υπολογιστικού φαρμάκου, η προσομοίωση της προσομοίωσης των δημόσιων βάσεων δεδομένων των ορεινών βιβλιοθηκών φαρμάκων/χημικών εκτελείται με την υιοθέτηση εργαλείων υπολογιστικής βιολογίας και βιοπληροφορικής/χημειοπληροφορικής. Σε αυτή την προσέγγιση, τα πιθανά βιοδραστικά μόρια προσδιορίζονται με βάση τη μοριακή αλληλεπίδραση μεταξύ του μορίου του φαρμάκου και του στόχου της πρωτεΐνης (Talevi, 2018). Αυτό απαιτεί δομικά δεδομένα πρωτεϊνών-στόχων και φαινοτυπικά δεδομένα κυττάρων/ασθένειας που προκαλούνται από φάρμακα. Η προσέγγιση που βασίζεται στο *silico* είναι αποδοτική στο χρόνο και την εργασία και έχει υψηλότερο ποσοστό ψευδώς θετικών επιτυχιών κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Για πολλές νευροεκφυλιστικές διαταραχές, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα φάρμακα αναζητούν ικανοποιητική διείσδυση στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB). Οι δύο ενότητες για τα θεραπευτικά μέσα πρόσβασης στη στόχευση εγκεφάλου είναι οι επεμβατικές και οι μη επεμβατικές κατηγορίες. Η επεμβατική κατηγορία περιλαμβάνει την παροδική αύξηση της διαπερατότητας BBB και η μη επεμβατική κατηγορία πρωτίστως εμπλέκεται στον μετασχηματισμό των μορίων του φαρμάκου μέσω μιας προσέγγισης

φυσιολογικού, χημικού ή κολλοειδούς συστήματος φορέα. Ταυτόχρονα, αυτές οι μέθοδοι συνδέονται και με υπολογιστικές προσεγγίσεις.

Πρόσφατα, η συγχώνευση οικονομικά εφικτής υπολογιστικής ικανότητας μεγάλης κλίμακας με τεχνολογίες κλινικής, μοριακής και δομικής βιολογίας υψηλής απόδοσης έχει δημιουργήσει μια μοντερνιστική και ευνοϊκή περίσταση για τον λογικό επαναπροσδιορισμό των συμβατικών φαρμάκων υιοθετώντας υπολογιστικά πλαίσια και όχι τυχαία ευρήματα. Οι τρέχουσες διαθέσιμες υπολογιστικές προσεγγίσεις/στρατηγικές για την DR μπορούν να διακλαδιστούν σε μοριακές, κλινικές και βασισμένες στη δομή (βιοφυσικές) μεθόδους.

Με την πρόθεση να ολοκληρωθούν φάρμακα που ενδέχεται να τροποποιήσουν τα σημάδια γονιδίων της νόσου, έχουν επιλέξει μοριακές προσεγγίσεις που στοχεύουν να ταιριάζουν τα σημάδια έκφρασης γονιδίου φαρμάκου πριν και μετά τη θεραπεία με τα σημάδια έκφρασης γονιδίων ασθένειας. Δεν εξαρτάται από την προηγούμενη αναγνώριση του μορίου στόχου για τον έλεγχο υψηλής απόδοσης των υπάρχουσών ενώσεων. Επί του παρόντος, οι πόροι όπως το CMap (Connectivity Map) και το LINCS είναι περιορισμένοι στην περίπτωση νευροεκφυλιστικής νόσου. Οι μοριακές προσεγγίσεις της υπολογιστικής επανατοποθέτησης φαρμάκων ενσωματώνουν γενετικά, επιγενετικά, πρωτεομικά, μεταγραφικά και μεταβολομικά στοιχεία για τον προσδιορισμό υποσχόμενων και ενημερωμένων ενδείξεων για φάρμακα. Επιπλέον, εφαρμόζονται επίσης τεχνικές όπως η ολοκλήρωση δικτύου, η συσχέτιση των προφίλ γονιδιακής έκφρασης σε ένα μοντέλο ασθένειας και μια κατάσταση θεραπείας με φάρμακα, η πρόβλεψη των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-πρωτεΐνης και η εφαρμογή συσχετίσεων γονότυπου-φαινοτύπου.

Υπάρχει τεράστια ζήτηση για τη δημιουργία βάσεων δεδομένων που βασίζονται στη μεταγραφική διαταραχή φαρμάκου στους ιστούς του ΚΝΣ για να εξακριβωθεί η απόκριση του φαρμάκου σε ακατάλληλους ιστούς και τύπους κυττάρων για νευροεκφυλιστική νόσο. Πρόσφατα, για την AD, μια υπολογιστική μέθοδος επανατοποθέτησης φαρμάκων που βασίζεται σε πρωτεοαναγραφικά με την ονομασία Drug Repositioning Perturbation Score/Class (DRPS/C) προέκυψε βάσει αντίστροφων συσχετισμών μεταξύ προτύπων διαταραχής γονιδίου και πρωτεΐνης που προκαλείται από ασθένεια ή φάρμακο (Lee et al., 2020). Ένα άλλο τέτοιο παράδειγμα στο θέμα της ΝΔ είναι το έργο των Zhang et al. όπου εξήχθη με ακρίβεια το Εθνικό Ινστιτούτο Ερευνών Ανθρώπινου Γονιδιώματος-Ευρωπαϊκό Ινστιτούτο Βιοπληροφορικής Genome-Wide Association Study, το PubMed και η βάση δεδομένων Human Metabolome για τη δημιουργία ενός συνόλου πρωτεομικών,

μεταβολομικών και γενετικών υπογραφών της AD. Συνδυάζοντας αυτά τα δεδομένα πολλαπλής ομολογίας με τη βάση δεδομένων Therapeutic Target και τις βάσεις δεδομένων στόχου φαρμάκων της Τράπεζας Φαρμάκων, οι συγγραφείς της μελέτης ήταν σε θέση να επεξηγήσουν μια λίστα με 75 προβλέψεις φαρμάκων στην AD.

Στις κλινικές μεθόδους ανακάλυψης και επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων, τα δεδομένα υγείας μεγάλης κλίμακας, όπως ο ηλεκτρονικός ιατρικός φάκελος (EMR), τα δεδομένα ασφαλιστικών αξιώσεων, τα δεδομένα κλινικών δοκιμών, τα μητρώα υγείας, οι έρευνες υγείας και οι εταιρείες δοκιμών προσωπικού γονιδιώματος, χρησιμοποιούνται ως υπέρτατο περιουσιακό στοιχείο. Η κοόρτη Mount Sinai BioMe και το δίκτυο eMERGE είναι δύο αξιοσημείωτες απεικονίσεις των βάσεων δεδομένων EMR. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν σχολαστικές ιατρικές προσεγγίσεις με τη βοήθεια άφθονου μεγέθους δείγματος. Είναι εύκολο να εντοπιστούν φάρμακα που είναι αποτελεσματικά σε ενδείξεις άλλες από την κύρια χρήση φαρμάκων, λαμβάνοντας ως πλεονέκτημα το ιστορικό φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς. Για παράδειγμα, η πιο πρόσφατη επανεξέταση των δοκιμών σε ανθρώπους και των ειδικών αξιώσεων φαρμακείου Medicare συνέστησε ότι σε σύγκριση με τους αντίστοιχους μη χρήστες, οι χρήστες στατινών εμφανίζουν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης AD (Geifman et al., 2017). Ομοίως, χρησιμοποιώντας δεδομένα εργαστηριακών δοκιμών EMR από το Πανεπιστήμιο Αϊου, μια ομάδα ερευνητών συνέκρινε τις «κλινικές υπογραφές» ή τις τιμές εργαστηριακών εξετάσεων των ασθενών πριν από τη χορήγηση και μετά τη χορήγηση φαρμάκου και βρήκαν δύο θεραπείες για το σύνδρομο Kawasaki που είναι η θειική τερβουταλίνη και το ουρσοδεοξυχολικό οξύ που προκάλεσαν ίδιες αλλαγές σε εργαστηριακές τιμές. Συσχετίζοντας τα ζεύγη ασθενειών αποκαλύφθηκε ότι υπάρχει σημαντικός βαθμός ομοιότητας στις κλινικές υπογραφές μεταξύ του συνδρόμου Kawasaki και της αμυλοειδούς πλάγιας σκλήρυνσης (ALS), υποστηρίζοντας ότι η θειική τερβουταλίνη μπορεί να είναι ικανή στη θεραπεία της ALS εκτός από το σύνδρομο Kawasaki. Ένα από τα μειονεκτήματα των κλινικών μεθόδων είναι ότι πριν από την ανάλυση τα κλινικά δεδομένα πρέπει να μετατραπούν σε μια δομημένη βάση δεδομένων. Επιπλέον, τα στοιχεία EMR είναι συχνά ανεπαρκή και ακατάστατα. Σε περίπτωση νευροεκφυλιστικής νόσου, οι ασθενείς πρέπει να περιγράφονται διαχρονικά και για ΝΔ με μακροχρόνια νοσήματα είναι επίπονη η παρακολούθηση της σωματικής και ψυχικής ευεξίας και των συνεπειών. Επίσης, για τον επαναπροσδιορισμό φαρμάκου για ειδικούς γενετικούς υποτύπους, τα κλινικά δεδομένα θα πρέπει να συνδυαστούν με γενετικά δεδομένα.

Ωστόσο, έχει σημειωθεί ουσιαστική βελτίωση στην ηλεκτρονική ανάκτηση γνώσεων από μη δομημένα δεδομένα EMR. Πρόσφατα, το Observational Medical Outcomes Partnership (OMOP), προσομοιώθηκε από το πρόγραμμα Observation Health Data Sciences and Informatics. Το OMOP είναι ένα παγκοσμίως αποδεκτό σύστημα για τη μετατροπή των διεκδικούμενων πληροφοριών και δεδομένων εγγραφής EMR σε μια ομοιόμορφη και συνεπή μορφή δεδομένων με γνωστές αναπαραστάσεις δεδομένων, κυρίως ορολογίες, σχήματα κωδικοποίησης, κ.λπ. Ως αποτέλεσμα της μεταβλητής κωδικοποίησης και μορφοποίησης δεδομένων, μπορούν να προβλεφθούν διαδοχικές στατιστικές αναλύσεις με την παραμικρή απώλεια πληροφοριών. Υπάρχουν εναλλακτικές διαδικασίες σύνδεσης που περιλαμβάνουν πιθανολογικές στρατηγικές αντιστοίχισης και τεχνικές «ασαφούς» αντιστοίχισης και αυτές οι τεχνικές εκμεταλλεύονται πολλαπλές τιμές πεδίων για να συγκρίνουν εγγραφές ακόμη και όταν κανένα πεδίο δεν είναι ακριβής αντιστοίχιση.

Στις βιοφυσικές μεθόδους, οι προβλέψεις φαρμάκων-στόχων μπορούν να επιτευχθούν λαμβάνοντας υπόψη τα βιοχημικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων, όπως η συγγένεια δέσμευσης ή οι βιοφυσικές ιδιότητες όπως η τρισδιάστατη διαμόρφωση. Αυτές οι μέθοδοι περιλαμβάνουν δομικές, βασισμένες σε προσδέματα και μεθόδους μοριακής σύνδεσης και πιθανώς να είναι κυρίως πλεονεκτικές σε ND όπως η HD με καλά εδραιωμένους στόχους. Οι δομικές μέθοδοι χρησιμοποιούν το πλήρες πλεονέκτημα των δεδομένων διαμόρφωσης τρισδιάστατων πρωτεϊνών για τον προσδιορισμό δομικά πανομοιότυπων φαρμάκων που ενδέχεται να κρύβουν παρόμοιους στόχους (March-Vila et al., 2017). Οι δομικές μέθοδοι χρησιμοποιούν μετρήσεις τοπικής ομοιότητας θέσης για να περιγράψουν θέσεις δέσμευσης πρωτεΐνης ή εκείνες που προσδιορίζουν δύο περιβάλλοντα πρωτεΐνης που μπορούν να δεσμεύσουν τον ίδιο συνδετήρα που είναι περιβάλλοντα χημειοσωμωτικής πρωτεΐνης. Εάν η υπόθεση είναι τέτοια ότι δύο ασθένειες μοιράζονται παρόμοιες πρωτεΐνες-στόχους, τότε ένα δομικά παρόμοιο μόριο/φάρμακο μπορεί να είναι δυναμικά χρήσιμο και στις δύο ασθένειες. Αυτό μπορεί να διευκρινιστεί από το γεγονός ότι οι ασθενείς με AD και HD έχουν και οι δύο σημαντικούς υποδοχείς N-Methyl-D-ασπαρτικού που περιέχουν επιπλέον συναπτικές υπομονάδες NR2B (NMDARs) και αυξημένη φωσφορυλίωση των NMDARs. Η δημιουργία φαρμάκων που παρεμποδίζουν την επιπλέον συναπτική δραστηριότητα NMDAR χρησιμοποιώντας την αντιμετώπιση δομικά ανάλογων προσδεμάτων ή θέσεων δέσμευσης απεικονίζει μια αξιόπιστη στρατηγική για την DR και στις δύο αυτές συνθήκες.

Τα τελευταία χρόνια, αρκετές εταιρείες αναπτύσσουν και επεξεργάζονται πλαίσια βασισμένα στην τεχνητή νοημοσύνη (AI) και τη μηχανική μάθηση (ML) για την ανακάλυψη

φαρμάκων. Αυτές οι μέθοδοι είναι εξαιρετικά ικανές στη σύνδεση διαφορετικών κατηγοριών δεδομένων. Υπήρξε μια άνθηση εκτροπή προς την εξέλιξη των τεχνικών ML για την αποτελεσματική έρευνα για μεταγραφικά, δομικά και κλινικά δεδομένα. Η IBM υιοθέτησε προσεγγίσεις εξόρυξης κειμένου που βασίζονται σε τεχνητή νοημοσύνη για να δημιουργήσει ένα σημασιολογικό μοντέλο πρωτεϊνών δεσμευτικών RNA που σχετίζονται με το ALS που μπορεί να αποτελούν παράδειγμα στόχων φαρμάκων. Το BM θα μπορούσε να αποκαλύψει πιθανή δέσμευση RNA που σχετίζεται με ALS με την εφαρμογή αυτού του μοντέλου σε ένα νέο σύνολο πρωτεϊνών που δεσμεύουν RNA.

Κεφάλαιο 4 - Επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει δικτύου

Μαζί με τις μεθόδους επανατοποθέτησης φαρμάκων που βασίζονται στο προφίλ, έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως μια μέθοδος που χρησιμοποιεί αλληλεπίδραση φαρμάκου-στόχου (Smith, et al., 2012, Iorio, et al., 2013). Με την επιτυχία του Προγράμματος Ανθρώπινου Γονιδιώματος, έχουν διεξαχθεί πολλές μελέτες για την εύρεση γενετικών παραλλαγών που επηρεάζουν κοινές ασθένειες χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από μελέτες συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS) (Sanseau, et al., 2012, Grover, et al., 2015).

Οι μελέτες επανατοποθέτησης φαρμάκων που χρησιμοποιούν δεδομένα GWAS συχνά επικεντρώνονται στο εάν οι πρωτεΐνες με μεταλλάξεις που σχετίζονται με τη νόσο θα είναι οι άμεσοι στόχοι των φαρμάκων που θεραπεύουν μια ασθένεια. Όταν τα γονίδια που λαμβάνονται από τη μελέτη GWAS δεν είναι οι φαρμακευτικοί στόχοι, μια προσέγγιση βασισμένη στο δίκτυο μπορεί να παρέχει τα νέα υποψήφια γονίδια που έχουν πρωτεϊνικές αλληλεπιδράσεις με γονίδια που σχετίζονται με το GWAS. Αυτή η προσέγγιση συνδυάζει πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα και τους στόχους τους που μπορούν να χορηγηθούν από διάφορες βάσεις δεδομένων (Wishart, et al., 2018) και προβλέπει πιθανά υποψήφια φάρμακα.

Ωστόσο, αυτές οι μελέτες μπορεί να είναι περιορισμένες στην ικανότητά τους να διακρίνουν ψευδώς θετικά γονίδια από αληθινά θετικά γονίδια, λόγω της ανισορροπίας σύνδεσής τους (Sanseau, et al., 2012). Ορισμένα γονίδια αποκαλύπτουν ψεύτικες συσχετίσεις ασθενειών από το GWAS, καθώς συστεγάζεται μόνο με γονίδια που σχετίζονται με

ασθένειες. Πολλές μελέτες έχουν βρει νέα υποψήφια φάρμακα συνδυάζοντας δίκτυα γονιδίων και γονιδίων-φαρμάκων ή επεκτείνοντας υπάρχοντα γονίδια-στόχους χρησιμοποιώντας τις βιολογικές οδούς τους (Grover, et al., 2015, Willyard, 2018). Όταν τα γονίδια που σχετίζονται με ασθένειες, τα οποία αναγνωρίζονται μέσω του GWAS, δεν δρουν ως στόχοι πραγματικών φαρμάκων, οι μέθοδοι που βασίζονται στο δίκτυο τα επεκτείνουν σε ένα σύνολο γονιδίων που στη συνέχεια θα θεωρηθούν ως νέοι υποψήφιοι στόχοι φαρμάκων. Οι δικτυακές στρατηγικές κατασκευάζουν δίκτυα φαρμάκων-ασθενειών που βασίζονται σε διάφορα δεδομένα (π.χ. γονιδιακή έκφραση, αλληλεπίδραση πρωτεΐνης-πρωτεΐνης (PPI), GWAS) και εντοπίζουν πιθανά υποψήφια φάρμακα (Franke, et al., 2010).

Αυτές οι αλληλεπιδράσεις μπορούν να εξαχθούν άμεσα από υπάρχουσες βάσεις δεδομένων και μελέτες ή έμμεσα να συναχθούν χρησιμοποιώντας υπολογιστικούς αλγόριθμους. Διάφορες δικτυακές προσεγγίσεις έχουν εφαρμοστεί για την επέκταση των υπάρχοντων βασικών γονιδίων που σχετίζονται με τη νόσο (Wu, et al., 2014, Yu, et al., 2015, Luo, et al., 2016). Αλγόριθμοι ομαδοποίησης που βασίζονται σε δίκτυα χρησιμοποιήθηκαν για τον εντοπισμό βιολογικών μονάδων (επίσης γνωστών ως υποδίκτυα) από δίκτυα φαρμάκων-στόχων και φαρμάκων-ασθενειών με βάση τις τοπολογικές δομές και οι εντοπισμένες ενότητες θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά για την επιλογή νέων πιθανών υποψήφιων σχέσεων φαρμάκου-στόχου (Yu, et al., 2015, Luo, et al., 2016).

Το vismodegib, ένας αναστολέας της οδού σηματοδότησης του σκαντζόχοιρου, αναγνωρίστηκε για τη θεραπεία του συνδρόμου Gorlin (Subelj & Bajec, 2011) και η ιλοπεριδόνη, ένα άτυπο αντιψυχωσικό για τη θεραπεία της σχιζοφρένειας, αναγνωρίστηκε ως το νέο πιθανό φάρμακο για την υπέρταση (Yu, et al, 2015). Οι προσεγγίσεις διάδοσης με βάση το δίκτυο εφαρμόστηκαν επίσης ευρέως για τον εντοπισμό πιθανών υποψήφιων φαρμάκων (Martinez, et al., 2015).

Δεδομένου ενός συνόλου γονιδίων που σχετίζονται με μια συγκεκριμένη ασθένεια, επεκτάθηκαν στα γονίδια που μοιράζονται τις γειτονιές σε ένα δίκτυο PPI ή δίκτυο γονιδίων-γονιδίων χρησιμοποιώντας έναν αλγόριθμο διάδοσης τυχαίου περιπάτου. Με βάση αυτή την προσέγγιση, η δονεπεξίλη, η μεθοτρεξάτη, η γκαμπαπεντίνη, η ρισπεριδόνη και η σισπλατίνη εντοπίστηκαν επίσης για νέες ενδείξεις για τη νόσο του Parkinson, τη νόσο του Crohn, τη διαταραχή άγχους, την ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και τον καρκίνο του μαστού, αντίστοιχα (Martinez, et al., 2015).

4.1 Αντοχή σε αντιβιοτικά

Η αντιβακτηριακή αντίσταση γίνεται πιο συχνή και αποτελεί μια αυξανόμενη ανησυχία, καθώς η βακτηριακή αντοχή στα αντιβιοτικά τελευταίας γραμμής αυξάνεται σταθερά και είναι ήδη υψηλή παγκοσμίως. Η ανάπτυξη της αντιβακτηριακής αντοχής είναι το αποτέλεσμα μιας σειράς γεγονότων που προκαλούνται από συνεχείς χρησιμοποίησε επιλεκτική πίεση αντιβιοτικών που χρησιμοποιούνται συνήθως, αποτελώντας μια σημαντική ιατρική και φαρμακευτική πρόκληση. Σε απόκριση στη συνεχιζόμενη επιλεκτική πίεση το βακτηριακό γονιδίωμα υφίσταται ταχεία εξέλιξη, η οποία με τη σειρά της επιταχύνεται από τη μεγάλη εστίαση στις ίδιες μικροβιακές οδούς (σύνθεση πρωτεϊνών, σύνθεση νουκλεϊκών οξέων, σύνθεση κυτταρικού τοιχώματος και σύνθεση φολικού οξέος). Στις μέρες μας, περισσότερο από ποτέ, είναι απαραίτητα νέα αντιβιοτικά ή προφάρμακα ικανά να εξουδετερώσουν τα μικροβιακά ανθεκτικά παθογόνα.

Μια αυξανόμενη στρατηγική στον προσυμπτωματικό έλεγχο φαρμάκων την τελευταία δεκαετία είναι η επανατοποθέτηση ή επανατοποθέτηση φαρμάκων. Εστιάζοντας σε μία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες ενός ήδη εμπορευματοποιημένου φαρμάκου στην προσπάθεια να γίνει το κύριο αποτέλεσμα, είναι δυνατό να επανατοποθετηθεί αυτό το φάρμακο για νέες χρήσεις. Αυτή η στρατηγική μπορεί να μειώσει σημαντικά το κόστος του ελέγχου μολύβδου και τον χρόνο που απαιτείται για να φτάσει ένα φάρμακο στην αγορά. Μερικά παραδείγματα φαρμάκων που επανατοποθετήθηκαν με επιτυχία για χρήσεις διαφορετικές από τις αρχικές τους ενδείξεις περιλαμβάνουν βουπροπιόνη, φλουοξετίνη, θαλιδομίδη και σιλδεναφίλη. Το Sil-denafile είναι ίσως το πιο δημοφιλές παράδειγμα, το οποίο χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της υπέρτασης, στη συνέχεια στη στηθάγχη και επί του παρόντος για τη στυτική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η επαναχρησιμοποίηση του thalidomide δεν πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη, καθώς είναι ένα παράδειγμα αποσυρθέντος φαρμάκου που θα μπορούσε να εισαχθεί εκ νέου στην αγορά. Από μια άλλη οπτική γωνία, οι παραμελημένες και σπάνιες ασθένειες γίνονται επίσης ολοένα και πιο ελκυστικές για τις φαρμακευτικές εταιρείες, γεγονός που μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στη μικρότερη αρχική επένδυση που απαιτείται για την επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων για τέτοιες ασθένειες.

Αυτό βασίστηκε στην μέθοδο τυχαίου πεδίου υπό όρους(CRF), η οποία ενσωματώνει γονιδιωματικά, χημικά, λειτουργικά και φαρμακολογικά δεδομένα, επιπλέον της τοπολογίας των δικτύων DTI. Το CRF είναι ένα μοντέλο γραφήματος πιθανοτήτων ικανό να κωδικοποιεί το δίκτυο φαρμάκου-στόχου για DTI προφητεία. Εφαρμόζουν μια προσέγγιση ανόδου στοχαστικής κλίσης και τον αλγόριθμο αντιθετικής απόκλισης για να εκπαιδεύσουν το

μοντέλο τους και να εντοπίσουν τις κρυφές συσχετίσεις μεταξύ φαρμάκων και στόχων. Ενώ αυτή η μεθοδολογία μπορεί να έχει τη δυνατότητα να εφαρμοστεί για την επανατοποθέτηση ορισμένων φαρμάκων, η χρήση της λειτουργικής ομοιότητας απορρίπτει τη χρήση της για την επανατοποθέτηση φαρμάκων σε μολυσματικές ασθένειες. Το πιο πιθανό αποτέλεσμα της χρήσης λειτουργικής ομοιότητας για το σκοπό αυτό θα ήταν η πρόβλεψη ενός αντιβακτηριακού φαρμάκου που θα συνέχιζε την επιλεκτική πίεση στον μικροοργανισμό στόχο, διαιωνίζοντας την αντιβακτηριακή αντίσταση.

Το έργο των Cheng συνίστατο στην κατασκευή ενός διμερούς γραφήματος φαρμάκων που εγκρίθηκαν από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των Ηνωμένων Πολιτειών, συνδεδεμένο με δυαδικές συσχετίσεις με τους αντίστοιχους πρωτεϊνικούς στόχους τους για να συνάγουν τις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-στόχου (DTI). Η προτεινόμενη μέθοδος, το συμπέρασμα βάσει δικτύου (NBI), χρησιμοποιεί γνωστή ομοιότητα τοπολογίας διμερούς δικτύου στόχου φαρμάκου για να προβλέψει άγνωστο DTI. Το NBI εξετάζει τις διαδικασίες μετάβασης πάνω από το διμερές γράφημα, και έτσι εάν ένα φάρμακο και ένας στόχος πρωτεΐνης αλληλεπιδράσουν, είναι δυνατός ο υπολογισμός της προγνωστικής βαθμολογίας. Η προγνωστική βαθμολογία υπολογίζεται με βάση τον αριθμό των φαρμάκων που σχετίζονται με κάθε στόχο και τον βαθμό αυτών των φαρμάκων. Ορισμένες από τις προβλέψεις τους επικυρώθηκαν με δοκιμές *in vitro*, επιβεβαιώνοντας ότι πέντε φάρμακα είχαν φαρμακολογικές επιδράσεις σε εναλλακτικούς στόχους. Αν και αυτά τα αποτελέσματα είναι πολλά υποσχόμενα για την επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων, πιστεύουμε ότι η προτεινόμενη μεθοδολογία τους δεν θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την επίλυση του προβλήματος που υπάρχει εδώ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο Cheng χρησιμοποίησαν ένα δίκτυο DTI αποτελούμενο από στόχους ανθρώπινων πρωτεϊνών και τα αντίστοιχα φάρμακά τους για να κατασκευάσουν το μοντέλο συμπερασμάτων τους, εάν χρησιμοποίησαν ένα δίκτυο DTI ενός βακτηριακού είδους ενδιαφέροντος και τα φάρμακα που το στοχεύουν (δηλαδή, αντιβιοτικά φάρμακα), το πρόβλημα επιλεκτικής πίεσης θα παρέμενε και θα οδηγούσε σε αντιβακτηριακή αντίσταση.

Η επανατοποθέτηση του φαρμάκου είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε μολυσματικές ασθένειες για διάφορους λόγους. Πρώτον, τα περισσότερα αντιβιοτικά απομονώθηκαν αρχικά με εξέταση Ακτινομυκήτων που προέρχονται από το έδαφος μεταξύ 1940 και 1960. Λίγο αργότερα, η παραγωγικότητα αυτής της στρατηγικής ανακάλυψης αντιβιοτικών άρχισε να φθείρεται γρήγορα και να είναι παρωχημένη. Δεύτερον, η αντιβακτηριακή μεθοδολογία «επέκτασης φάσματος», η οποία συνίσταται στη δοκιμή ενός φαρμάκου ικανού να

καταστείλει ένα είδος βακτηρίου έναντι άλλων ειδών , είναι πολύ δαπανηρή και χρονοβόρα. Επιπλέον, παρά τον έλεγχο υψηλής απόδοσης έναντι καθορισμένων στόχων και τον ορθολογικό σχεδιασμό φαρμάκων που αποδίδει αρκετές ενώσεις, οι ενώσεις που εντοπίστηκαν δεν ήταν αποτελεσματικές στη διείσδυση των βακτηριακών κυττάρων. Ωστόσο, οι προσπάθειες επανατοποθέτησης φαρμάκων για μολυσματικές ασθένειες γίνονται όλο και πιο ελκυστικές, ειδικά εκείνες που χρησιμοποιούν υπολογιστικές μεθοδολογίες. Οι υπολογιστικές μεθοδολογίες επιτρέπουν την ταχεία και φθηνή διαλογή ενός ευρέος φάσματος φαρμάκων και στόχων, είτε με προσδέματα διαλογής για ένα συγκεκριμένο στόχο φαρμάκου, είτε με διαλογή πιθανών στόχων φαρμάκων για ένα συγκεκριμένο συνδετήρα.

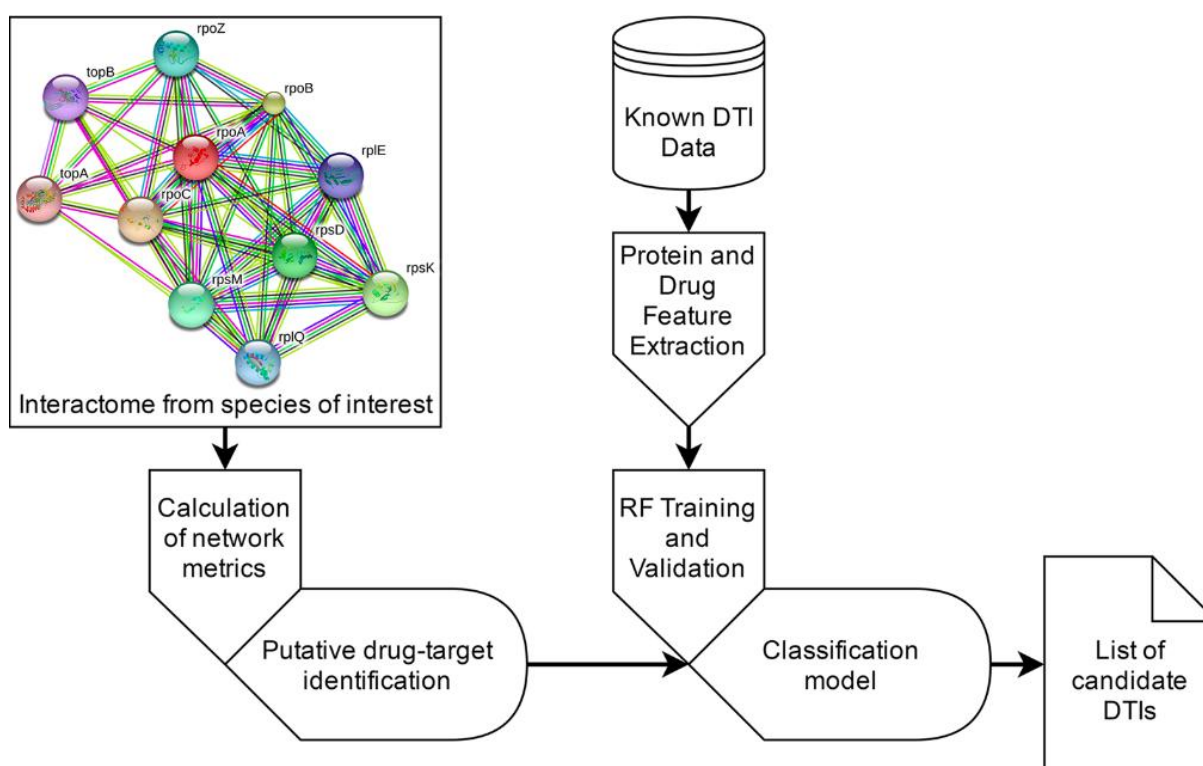


Figure 7: Διάγραμμα του προτεινόμενου αγωγού.

4.2 Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια χρόνια κληρονομική αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και καταστροφή των αρθρικών αρθρώσεων και επηρεάζει έως και το 1 % του πληθυσμού παγκοσμίως. Η αιτία της παραμένει άγνωστη, με εμπλεκόμενους

πολλαπλούς γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει φάρμακο που να μπορεί να τη θεραπεύσει ή να επιτύχει παρατεταμένη ύφεση.

Η γενετική ασθένεια μπορεί να οδηγήσει στον εντοπισμό νέων φαρμακευτικών θεραπειών. Την τελευταία δεκαετία, μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα (GWAS) εντόπισαν με σθένος γενετικούς τόπους κινδύνου που συνδέονται με πολλές σύνθετες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων 100 θέσεων κινδύνου για ΡΑ, και παρείχαν πολύτιμες βιολογικές γνώσεις για πολλές κοινές ασθένειες. Αρκετές πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η γενετική ασθένεια που προσδιορίζεται από το GWAS μπορεί να οδηγήσει σε μεταφραστικές ευκαιρίες για ανακάλυψη φαρμάκων. Για παράδειγμα, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι τόποι κινδύνου Ρευματοειδής Αρθρ'ιτιδας που εντοπίστηκαν μέσω της μετα-ανάλυσης των δεδομένων GWAS παρείχαν θεραπευτικές ευκαιρίες για την επανατοποθέτηση υπάρχοντων φαρμάκων για τη θεραπεία της. Για να αξιοποιηθούν οι σύνθετες γενετικές ανθρώπινες ασθένειες που προσδιορίζονται μέσω του GWAS, ιδρύθηκε το Εθνικό Κέντρο για την Προώθηση της Μεταφραστικής Επιστήμης (NCATS) για να χρησιμοποιήσει γονιδιωματικές πληροφορίες για να καθορίσει εάν τα φάρμακα που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία μιας ασθένειας θα μπορούσαν να είναι αποτελεσματικά έναντι άλλων.

Εδώ, προτείνουμε μια εναλλακτική προσέγγιση ανακάλυψης φαρμάκων συνδυάζοντας τη γενετική ασθενειών χαμηλότερου επιπέδου που προσδιορίζεται από το GWAS με βάσεις δεδομένων θεραπείας φαρμάκων υψηλότερου επιπέδου που κατασκευάσαμε πρόσφατα. Υποθέστε ότι η γενετική επικάλυψη μεταξύ των ασθενειών αντικατοπτρίζει συχνά την παθοφυσιολογική επικάλυψη. Αν και η πλειονότητα αυτών των κοινών παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών μπορεί να παραμείνει άγνωστη (δηλαδή η βιολογία της ΡΑ), οι πληροφορίες θεραπείας από μια ασθένεια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ενημερώσουμε τις γνώσεις μας για τους άλλους και να ενισχύσουμε τις θεραπείες τους. Αντί να συνάγουμε άμεσα στόχους φαρμάκων από τη γενετική ασθενειών ως προηγούμενες προσεγγίσεις, χρησιμοποιούμε ασθένειες που μοιράζονται υψηλού βαθμού γενετικές κοινότητες με τη ΡΑ (ασθένειες που σχετίζονται με αυτή) ως το σημείο εκκίνησης για την ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών θεραπειών.

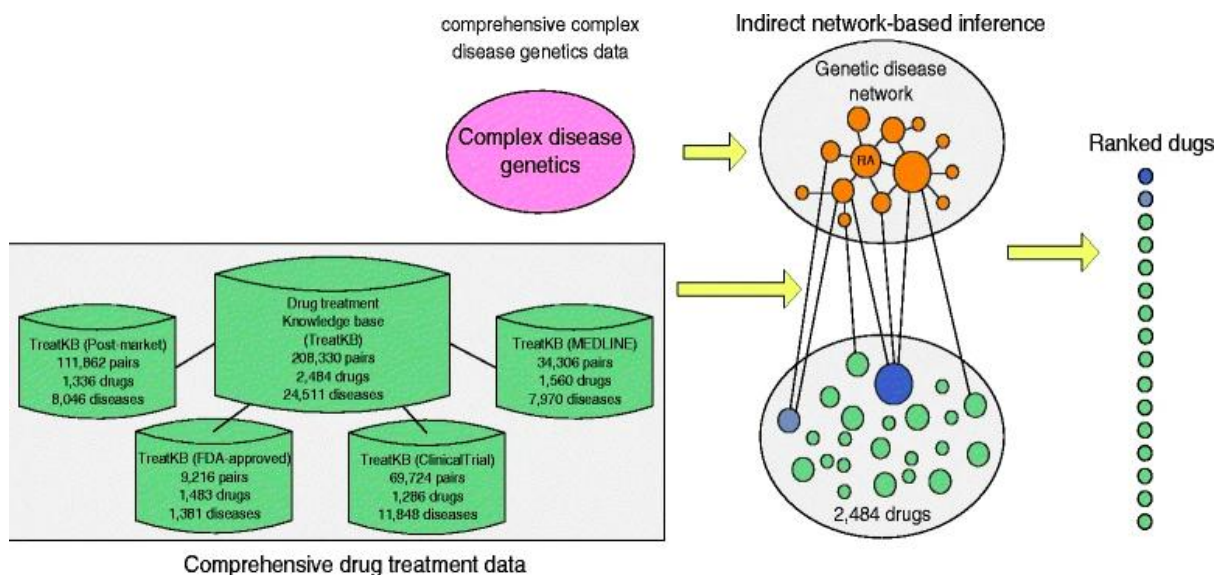


Figure 8: Προσέγγιση επανατοποθέτησης φαρμάκων με βάση τη γενετική έμμεση ασθένεια

Για παράδειγμα, εάν ένα φάρμακο θεραπεύει πολλές ασθένειες που σχετίζονται με τη PA, τότε αυτό το φάρμακο είναι πιο πιθανό να είναι ένας πολλά υποσχόμενος υποψήφιος για τη θεραπεία της PA παρά ένα φάρμακο που θεραπεύει λίγες ασθένειες που σχετίζονται με τη PA. Σε σύγκριση με την παραδοσιακή ανακάλυψη φαρμάκων που βασίζεται στη γενετική ασθένεια ή με βάση τους στόχους, μπορούμε να εφαρμόσουμε τέτοιο συμπέρασμα στην πράξη χωρίς ακριβή γνώση της βιολογίας της νόσου ή των μηχανισμών φαρμάκων. Οι υπολογιστικές προσεγγίσεις επανατοποθέτησης φαρμάκων μπορούν να ταξινομηθούν είτε ως βασισμένες σε φάρμακα είτε σε νόσους. Οι προσεγγίσεις που βασίζονται σε φάρμακα αξιοποιούν τις γνωστές μοριακές δομές ή λειτουργίες του φαρμάκου, όπως η χημική δομή και οι ιδιότητες, η μοριακή σύνδεση, οι θεραπείες φαρμάκων γενετικής έκφρασης και οι παρενέργειες του φαρμάκου. Αναγνωρίστηκε ότι τα υπάρχοντα φάρμακα που βασίζονται στον έλεγχο φαρμάκων («βασισμένα σε φάρμακα») ενδέχεται να αποτύχουν να εντοπίσουν νέους θεραπευτικούς μηχανισμούς.

Από την άλλη πλευρά, οι προσεγγίσεις που βασίζονται σε ασθένειες δίνουν λιγότερη έμφαση στα υπάρχοντα φάρμακα και εστιάζουν περισσότερο στους μηχανισμούς ασθενειών ή στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ασθενειών, επομένως έχουν δυνατότητες ανακάλυψης πραγματικά καινοτόμων φαρμάκων. Η προσέγγιση που βασίζεται σε ασθένειες χρησιμοποίησε δεδομένα σχετικά με τη νόσο που κυμαίνονται από το γονιδίωμα έως το φαινόμενο. Ενώ τα υπάρχοντα συστήματα επανατοποθέτησης φαρμάκων χρησιμοποιούν συχνά καθιερωμένες υπολογιστικές ή στατιστικές μεθόδους, όπως

παλινδρόμηση/ταξινόμηση, μηχανική μάθηση, ανάλυση δικτύου και εξόρυξη κειμένου, διαφέρουν ως προς τα σύνολα δεδομένων που περιλαμβάνονται στα συστήματα και τον τρόπο ενοποίησης ετερογενών δεδομένων.

Τα κλειδιά για το σύστημα επανατοποθέτησης φαρμάκων περιλαμβάνουν τόσο τα μοναδικά σύνολα δεδομένων που περιλαμβάνονται στο σύστημα όσο και καινοτόμες προσεγγίσεις για την ενσωμάτωση διαφόρων δεδομένων που σχετίζονται με ασθένειες και φάρμακα. Ένα από τα βασικά στοιχεία του συστήματός μας είναι τέσσερις μεγάλης κλίμακας βάσεις γνώσεων σχέσης θεραπείας φαρμάκων-ασθένειας που κατασκευάσαμε πρόσφατα από πολλαπλούς ετερογενείς και συμπληρωματικούς πόρους δεδομένων χρησιμοποιώντας προηγμένες υπολογιστικές τεχνικές, όπως η επεξεργασία φυσικής γλώσσας, η εξόρυξη κειμένου και η εξόρυξη δεδομένων. Τα τέσσερα TreatKB περιλαμβάνουν 9.216 ζεύγη θεραπείας για ασθένειες φαρμάκων που εξάγονται από ετικέτες φαρμάκων του FDA, 111.862 ζεύγη εξάγονται από το FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), μια βάση δεδομένων που υποστηρίζει την επιτήρηση ασφάλειας φαρμάκων μετά την κυκλοφορία του FDA, 34.306 22 εκατομμύρια βιβλιογραφία που έχουν δημοσιευτεί από βιβλιογραφία και εξήχθησαν 69.724 ζεύγη από 171.805 κλινικές δοκιμές. Συνολικά, το TreatKB περιέχει 208.330 ζεύγη θεραπείας φαρμάκων-ασθενειών για 2484 φάρμακα και 24.511 ασθένειες. Επιπλέον, εφαρμόσαμε έναν νέο αλγόριθμο προτεραιοποίησης σημάτων που αναπτύξαμε πρόσφατα, ο οποίος πρώτα προσδιορίζει ασθένειες που σχετίζονται γενετικά με τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στη συνέχεια ιεραρχεί τα φάρμακα με βάση τη συνάφεια των σχετικών ασθενειών τους με αυτή.

4.3 Κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση είναι η πιο κοινή θανατηφόρα μονογονιδιακή διαταραχή στους Καυκάσιους. Προκαλείται από περισσότερες από 2000 μεταλλάξεις στον ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR). Το CFTR είναι ένας δίαυλος χλωριούχου ιόντος που βρίσκεται στην πλασματική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων. Η απώλεια της λειτουργίας του έχει αντίκτυπο σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του αναπνευστικού συστήματος. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση, λόγω της διαταραχής της εξωκυτταρικής ισορροπίας νερού-αλατιού, παράγουν παχύρρευστη βλέννα που δεν καθαρίζεται αποτελεσματικά. Αυτή η συσσώρευση προκαλεί εξασθένηση της

έμφυτης άμυνας ενάντια στα βακτήρια και, με τη σειρά του, βρογχικές και πνευμονικές λοιμώξεις και χρόνιες φλεγμονές. Οι πνευμονικές λοιμώξεις οδηγούν σε προοδευτική απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας που μπορεί να απαιτήσει σωτήρια παρέμβαση, όπως μεταμόσχευση πνεύμονα.

Το CFTR αποτελείται από πέντε τομείς: δύο τομείς δέσμευσης νουκλεοτιδίων (NBD1 και NBD2), δύο διαμεμβρανικές περιοχές και μία ρυθμιστική περιοχή. Οι μεταλλάξεις του CFTR ταξινομούνται σε έξι ομάδες, ανάλογα με την επίδρασή τους στη λειτουργία της πρωτεΐνης. Η πιο κοινή είναι μια μετάλλαξη της ομάδας II, η οποία επηρεάζει την ωρίμανση των πρωτεϊνών. Είναι η διαγραφή της φαινυλαλανίνης 508 (F508del) και εμφανίζεται στο 70% των ασθενών με κυστική ίνωση. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, έχουν περιγραφεί περισσότερες από 2100 μεταλλάξεις CFTR (Βάση δεδομένων μετάλλαξης κυστικής ίνωσης, <https://www.genet.sickkids.on.ca/>, πρόσβαση στις 27 Ιουλίου 2022). Τα περισσότερα από αυτά, ωστόσο, είναι εξαιρετικά σπάνια σε σύγκριση με το F508del. Όλα μαζί ανταποκρίνονται για το υπόλοιπο 30%, με μόνο πέντε μεταλλάξεις να φτάνουν σε συχνότητα αλληλόμορφων πάνω από 1% και 20 πάνω από 0,3%. Το F508 βρίσκεται στην περιοχή NBD1 και η διαγραφή του οδηγεί σε ακατάλληλη αναδίπλωση και δομική αστάθεια της πρωτεΐνης. Έτσι, το F508del-CFTR παραμένει παγιδευμένο στο ενδοπλασματικό δίκτυο και αποικοδομείται από το σύστημα ουβικιτίνης/πρωτεασώματος.

Παρά την επιτυχία αρκετών συνδυασμών φαρμάκων ενισχυτών/διορθωτών που κυκλοφορούν επί του παρόντος στην αγορά, οι τρέχουσες θεραπείες κυστικής ίνωσης πρέπει ακόμη να περιλαμβάνουν συμπτωματικές θεραπείες (π.χ. επιθετικές αντιβιοτικές στρατηγικές, ωσμωτικούς παράγοντες και προϊόντα παγκρεατικών ενζύμων) που έχουν ενισχύσει σημαντικά τη μέση ηλικία επιβίωσης των ασθενών. Ωστόσο, το βάρος της φροντίδας για την κυστική ίνωση παραμένει πολύ υψηλό, απαιτώντας τόσο την ανάπτυξη νέων συμπτωματικών θεραπειών όσο και συνδυασμούς φαρμάκων ενισχυτών/διορθωτών.

Οι ρυθμιστές είναι φάρμακα που ελέγχουν τη λειτουργία του CFTR με τρεις διακριτούς μηχανισμούς: διορθωτές, ενισχυτές και ενισχυτές, οι οποίοι αποκαθιστούν τη διακίνηση, επιδιορθώνουν τη δραστηριότητα πύλης και σταθεροποιούν το mRNA του μεταλλαγμένου CFTR, αντίστοιχα. Με τα χρόνια, χιλιάδες από αυτά τα συνθετικά φάρμακα έχουν αξιολογηθεί, οδηγώντας στην έγκριση τριών διορθωτών (lumacaftor/VX809, tezacaftor/VX661 και elexacaftor/VX445) και ενός ενισχυτή (ivacaftor/VX770), που χορηγούνται επί του παρόντος σε ασθενείς με κυστική ίνωση τέσσερα διαφορετικά

παρασκευάσματα: Kalydeco (VX770), Orkambi (VX809/VX770), Symdeco (VX661/VX770) και Trikafta (VX445/VX661/VX770). Σε μοριακό επίπεδο, η λογική για τη χρήση αυτών των φαρμάκων σε συνδυασμό βασίζεται στο γεγονός ότι ασκούν τις δράσεις τους δεσμεύοντας το μεταλλαγμένο CFTR σε διαφορετικές θέσεις, συνέργοντας και αυξάνοντας τη λειτουργική διάσωση της πρωτεΐνης. Δύο μελέτες εντόπισαν τις πιθανές θέσεις δέσμευσης του lumacaftor: η μία χρησιμοποίησε κρυοηλεκτρονική μικροσκοπία για να αναγνωρίσει τη θέση δέσμευσης στην περιοχή που καλύπτει τη μεμβράνη (MSD1) και αναφέρει ότι το φάρμακο είναι ικανό να επάγει τη σταθεροποίηση του MSD1, καθιστώντας το λιγότερο ευαίσθητο. στην υποβάθμιση του ER και στην αποκατάσταση της τριτογενούς δομής του κακώς διπλωμένου CFTR. Η δεύτερη μελέτη, που βασίζεται στη μοριακή σύνδεση και τη μοριακή δυναμική, εντοπίζει το lumacaftor στην πρώτη περιοχή δέσμευσης νουκλεοτιδίων (NBD1) και αναφέρει το φάρμακο ως ικανό να προκαλέσει τη σταθεροποίηση της αλληλεπίδρασης NBD1:ICL4 (IntraCellular Loop 4) και τη σταθεροποίηση του ήδη διπλωμένου CFTR στην εγγενή του διαμόρφωση. Ομοίως, μια νέα ένωση χαμηλού μοριακού βάρους (MW) (c407) έχει περιγραφεί πρόσφατα για τη διάσωση της δραστηριότητας F508del-CFTR δεσμεύοντας την πρωτεΐνη σε διαφορετική θέση από αυτή του lumacaftor, ασκώντας επομένως μια συνεργική δράση όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. Συνεπώς, η φαινυλοσουλφοναμίδη-πυρρολοπυριδίνη δρα συνεργικά με το VX770 για να αυξήσει την περικομμένη λειτουργία W1282X-CFTR. Εκτός από τα οφέλη που έχουν ήδη φέρει στους ασθενείς με κυστική ίνωση οι ρυθμιστές CFTR που έχουν εγκριθεί μέχρι στιγμής, αναμένονται με ανυπομονησία νέα φάρμακα για τον σχεδιασμό νέων συνδυασμών που θα μπορούσαν να αυξήσουν περαιτέρω την αποτελεσματικότητα της θεραπείας της κυστικής ίνωσης.

Από το 2012, η βιομηχανία και η ακαδημαϊκή κοινότητα έχουν χρησιμοποιήσει σε μεγάλο βαθμό την επανατοποθέτηση φαρμάκων για να επιταχύνουν την ανάπτυξη φαρμάκων για σπάνιες γενετικές ασθένειες. Μέχρι σήμερα, εκατοντάδες φάρμακα έχουν επαναχρησιμοποιηθεί, με παράλληλη προοδευτική μείωση του αριθμού των νέων μορίων που έχουν εγκριθεί παγκοσμίως. Την ίδια περίοδο, η υποστήριξη που προσφέρει η βιοπληροφορική και η διαθεσιμότητα ισχυρών υπολογιστικών πόρων (όπως πλατφόρμες υψηλών υπολογιστών για διαχείριση και ανάλυση μεγάλων δεδομένων), έχει επιταχύνει την επανατοποθέτηση φαρμάκων πυριτίου σε βιολογικές, πειραματικές, μικτές και βασισμένες στη γνώση προσεγγίσεις.

Η επανατοποθέτηση φαρμάκου έχει ήδη χρησιμοποιηθεί για την κυστική ίνωση. Σύμφωνα με αυτό, έχουμε πραγματοποιήσει προηγουμένως μια προσεκτική έρευνα γύρω από την περιοχή δέσμευσης lumacaftor του F508del-CFTR. Η περιοχή που προσδιορίστηκε σε αυτήν τη μελέτη συμφωνούσε πλήρως με τη βιβλιογραφία (και τη βιβλιογραφία που αναφέρεται σε αυτήν). Στις υποπεριοχές που περιβάλλουν τη θέση δέσμευσης του lumacaftor που είναι προικισμένη με υψηλή βαθμολογία πιθανότητας ναρκωτικών, πραγματοποιήσαμε μια πιλοτική υπολογιστική ανάλυση επανατοποθέτησης φαρμάκου για τον εντοπισμό νέων ενώσεων με δυνατότητα διάσωσης CFTR. Είναι ενδιαφέρον ότι η φυσική ένωση ρουτίνη αναγνωρίστηκε ως χτύπημα και ο μεταβολίτης της κερσετίνη αποδείχθηκε επίσης ότι δεσμεύει τη μεταλλαγμένη πρωτεΐνη, εν μέρει επικαλυπτόμενη στην περιοχή αλληλεπίδρασης lumacaftor του F508del-CFTR.

Δεδομένου ότι πολλά άλλα διατροφικά φάρμακα έχουν αποδείξει ότι ανακουφίζουν τα συμπτώματα της κυστικής ίνωσης με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, επιχειρήσαμε μια υπολογιστική ανάλυση επανατοποθέτησης φαρμάκων για να εντοπίσουμε μικρές ενώσεις που μπορούν να φιλοξενηθούν στη μεγάλη περιοχή αλληλεπίδρασης lumacaftor του F508del-CFTR με τέτοιο τρόπο ώστε να συνεργάζονται με το φάρμακο. Η ανάλυση επανατοποθέτησης φαρμάκου ακολουθήθηκε από βιοχημικές και βιολογικές πειραματικές δοκιμασίες επικύρωσης.

Έχει ήδη αναγνωριστεί μια πιθανή θέση δέσμευσης για το lumacaftor που βρίσκεται μεταξύ NBD1 και ICL4. Η πρόβλεψη, υποστηριζόμενη από πειραματικά δεδομένα, πρότεινε τη σημασία ενός δεσμευτικού θύλακα που ονομάσαμε DP1. Εστιασμένη σε αυτόν τον θύλακα, πραγματοποιήθηκε μια πρώτη εκστρατεία επανατοποθέτησης φαρμάκων με βάση τη βάση δεδομένων του Ιταλικού Οργανισμού Φαρμάκων (AIFA, Agenzia Italiana del FArmaco). Ο τρόπος δέσμευσης των 11 επανατοποθετημένων φαρμάκων που έχουν αναγνωριστεί μέχρι στιγμής (όλα με υψηλό μοριακό βάρος), τόνισε ότι το DP1 είναι ένας πολύ μεγάλος θύλακας που δεν καταλαμβάνεται πλήρως μόνο από το lumacaftor ή από μία από τις επιλεγμένες ενώσεις. Αυτή η παρατήρηση μας ώθησε να εξερευνήσουμε τους αρκετούς υπο-θύλακες DP1 που περιβάλλουν την περιοχή δέσμευσης του lumacaftor, αναζητώντας τα πιο κατάλληλα για ναρκωτικά, εν τω μεταξύ ανιχνεύοντας μικρά μόρια ικανά να γεμίσουν τον θύλακα DP1 που μπορεί να τροφοδοτηθεί και να συνεργαστούν με το lumacaftor. Για το σκοπό αυτό, ενημερώθηκε ένας αγωγός επανατοποθέτησης φαρμάκων ad hoc με βάση τον αγωγό που είχε αναπτυχθεί προηγουμένως.

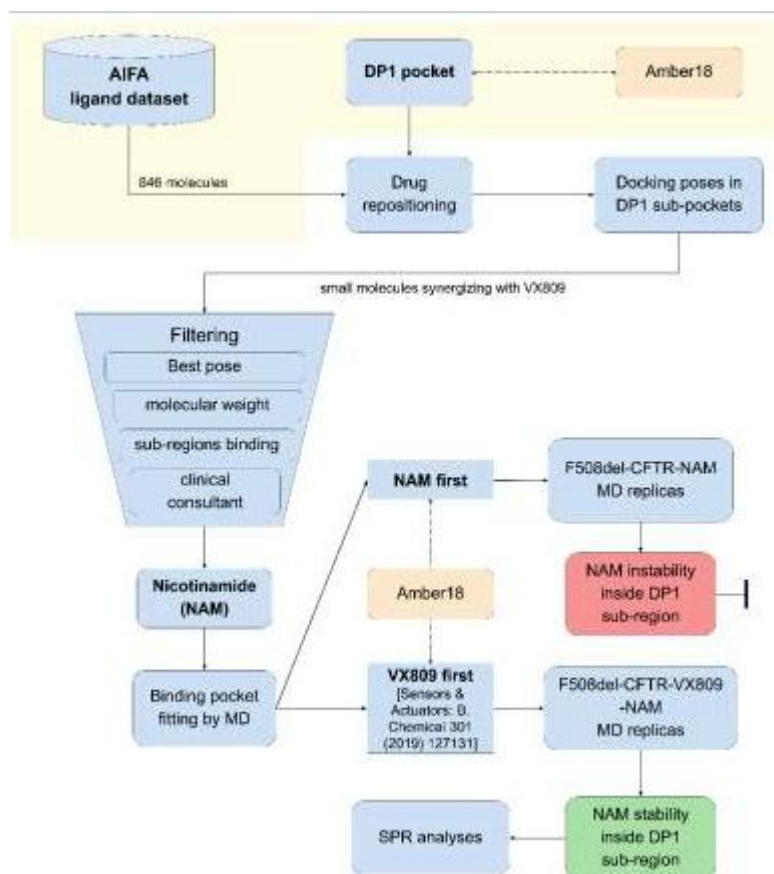


Figure 9: Σχηματική αναπαράσταση του αγωγού επανατοποθέτησης φαρμάκων που υιοθετήθηκε σε αυτή την εργασία. Ο προηγούμενος δημοσιευμένος αγωγός μας εφαρμόστηκε για να τον προσαρμόσει για την αναζήτηση μικρών μορίων που μπορούν να συνδυαστούν με lumacaftor μέσα στο DP1.

Τα αποτελέσματα επανατοποθέτησης φαρμάκου αξιολογήθηκαν με βάση 18 αντιπροσωπευτικούς διαμορφωτικούς θύλακες DP1, που ελήφθησαν από ανάλυση μοριακής δυναμικής του μοντέλου F508del-CFTR που έχει ήδη δημοσιευτεί από εμάς. Μεταξύ των 846 φαρμάκων που εξετάζονται, μπορούν να οριστούν τρεις τυπολογίες θέσεων δέσμευσης, ανάλογα με τα υπολείμματα που εμπλέκονται στη δέσμευση μέσα στο DP1: η πιο πυκνοκατοικημένη ομάδα, που αντιστοιχεί σε εκείνα τα φάρμακα που μπορούν να γεφυρώσουν NBD1 και NBD2, δεσμεύονται επίσης με υπολείμματα της περιοχής ICL4. Μεταξύ αυτών, το VX809; φάρμακα που καταλαμβάνουν ως επί το πλείστον το DP1 λαμβάνοντας στενές αλληλεπιδράσεις με υπολείμματα στο NBD1 και στο ICL4. φάρμακα που εμφανίζουν αλληλεπιδράσεις μόνο με την κορυφαία περιοχή του NBD1.

Η υπέρθεση ενός υποκαταστάτη για κάθε ομάδα στο VX809 ανέδειξε τρεις διαφορετικές υποπεριοχές χώρου γύρω από το τμήμα αρωματικού οξέος του εκμαγείου οι

οποίες δεν καταλαμβάνονται από το ίδιο το VX809 αλλά θα μπορούσαν ενδεχομένως να καταλαμβάνονται από άλλα φάρμακα. Ακολουθώντας αυτή την προϋπόθεση, τα αποτελέσματα σύνδεσης φιλτραρίστηκαν με βάση τη δέσμευσή τους στις υποπεριοχές DP1 που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για φάρμακα και ταξινομήθηκαν με βάση την ενεργειακή τιμή δέσμευσης και το MW. Μετά από αυτό το βήμα ελήφθησαν 1462 θέσεις, που αντιστοιχούν σε 517 μόρια.

4.4 Πάρκινσον

Η νόσος του Πάρκινσον είναι μια νευροεκφυλιστική νόσος που εμφανίζεται πιο συχνά στους ηλικιωμένους. Σύμφωνα με τα τελευταία στατιστικά στοιχεία από το έγκυρο ίδρυμα, The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research (MJFF), μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, το συνολικό κόστος της νόσου του Πάρκινσον σε άτομα, οικογένειες και την κυβέρνηση είναι 51,9 δισεκατομμύρια δολάρια κάθε χρόνο, το οποίο δείχνει πλήρως τη μεγάλη ιατρική και οικονομική επιβάρυνση της νόσου του Πάρκινσον στην κοινωνία. Ως εκ τούτου, είναι πολύ επείγον να αναπτυχθούν αποτελεσματικά φάρμακα για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Λαμβάνοντας υπόψη τις καλές επιδράσεις των ντοπαμινεργικών φαρμάκων στη νόσο του Πάρκινσον και την επιβράδυνση της παθογένεσης της νόσου του Πάρκινσον, η εξερεύνηση των φαρμάκων λεβοντόπα είναι η κύρια ερευνητική κατεύθυνση για τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος έχει επίσης το μειονέκτημα ότι η μακροχρόνια χρήση αυτού του φαρμάκου θα προκαλέσει κινητικές επιπλοκές στους ασθενείς. Ως εκ τούτου, η εξερεύνηση των φαρμάκων λεβοντόπα είναι επικίνδυνη και είναι δύσκολο να επιτευχθούν τεράστιες ανακαλύψεις. Τα τελευταία χρόνια, η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων παίζει όλο και πιο σημαντικό ρόλο στην έρευνα ανάπτυξης φαρμάκων, όπως η αμανταδίνη, η οποία αρχικά χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία λοιμώξεων από γρίπη, βρέθηκε να έχει πολύ θετική επίδραση στη νόσο του Πάρκινσον. Ως εκ τούτου, είναι πολλά υποσχόμενο να διερευνήσουμε τη θεραπεία της νόσου του Πάρκινσον με επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων.

Η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων είναι μια νέα εξερεύνηση και ανάπτυξη της εφαρμογής των υπαρχόντων φαρμάκων. Η παραδοσιακή ανάπτυξη νέων φαρμάκων είναι μια χρονοβόρα, δαπανηρή και υψηλού κινδύνου διαδικασία. Το μεγάλο κόστος της παραδοσιακής φαρμακευτικής ανάπτυξης μπορεί να μειωθεί σημαντικά με την επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων, καθώς η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων θα μπορούσε να

διερευνήσει νέες ενδείξεις για υπάρχοντα φάρμακα και να παρακάμψει πολλά στάδια de novo. Σε σύγκριση με τις παραδοσιακές φαρμακευτικές μεθόδους, η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων είναι πιο αποτελεσματική, χαμηλού κόστους και χωρίς κινδύνους. Πρόσφατα, η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων έχει γίνει το επίκεντρο της προσοχής μεγάλων ερευνητικών ιδρυμάτων εν όψει των πλεονεκτημάτων της επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων. Η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων έχει μειώσει σημαντικά το κόστος χρόνου της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων λόγω της ταχείας ανάπτυξης της βιοϊατρικής γνώσης και των σχετικών μεγάλων δεδομένων. Οι ερευνητές μπορούν να προσδιορίσουν νέους στόχους φαρμάκων, κατά μέσο όρο, σε 1-2 χρόνια. Επιπλέον, η επένδυση που απαιτείται για την επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων είναι χαμηλότερη από τις παραδοσιακές μεθόδους φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια έχουν προταθεί αυξανόμενες προσεγγίσεις επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων λόγω των πλεονεκτημάτων και των τεράστιων δυνατοτήτων της επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων στον ιατρικό τομέα. Η ανασκόπηση που διεξήχθη από τους Xue και Li παρέχει μια λεπτομερή εισαγωγή της προσέγγισης επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων.

Στον τομέα της επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων κατά της νόσου του Πάρκινσον, οι περισσότερες μελέτες λαμβάνουν συχνά δεδομένα από ιατρική βιβλιογραφία που περιέχουν μεγάλες νέες γνώσεις για την κατασκευή ενός γραφήματος ιατρικής γνώσης. Ωστόσο, η γνώση που εξάγεται από την ιατρική βιβλιογραφία μέσω του εργαλείου εξόρυξης δεδομένων χωρίς χειροκίνητη επισημάνση δεν είναι ακριβής και πλήρης. Τα δεδομένα μιας ιατρικής βάσης γνώσεων, όπως η DrugBank, η οποία συνδυάζει λεπτομερή δεδομένα φαρμάκων με ολοκληρωμένες πληροφορίες στόχων φαρμάκων έχουν υψηλή ακρίβεια, αλλά αυτές οι βάσεις γνώσεων δεν περιέχουν τις πιο πρόσφατες ιατρικές γνώσεις. Προκειμένου να βελτιωθεί αυτό το πρόβλημα, αυτή η μελέτη πρότεινε ένα πλαίσιο επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων για τη νόσο του Πάρκινσον ενσωματώνοντας δεδομένα ιατρικής βιβλιογραφίας και βάση γνώσεων. Πρώτον, εξάγουμε νέες ιατρικές πληροφορίες στην ιατρική βιβλιογραφία και τις ενσωματώνουμε με τα δεδομένα στην τοπική ιατρική βάση για να δημιουργήσουμε ένα συγχωνευμένο γράφημα γνώσης που συνδυάζει τη νέα ιατρική γνώση με την ακριβή ιατρική γνώση. Στη συνέχεια, χρησιμοποιούμε μεθόδους ολοκλήρωσης γραφημάτων γνώσης που χρησιμοποιούν συγχωνευμένο γράφημα γνώσης για να προβλέψουμε τα υποψήφια φάρμακα για τη νόσο του Πάρκινσον. Τέλος, χρησιμοποιούμε μεθόδους μηχανικής μάθησης για να κάνουμε ταξινόμηση στα σύνολα δεδομένων ζεύγους νόσου Πάρκινσον-φαρμάκων για να προβλέψουμε τα υποψήφια φάρμακα για τη νόσο του Πάρκινσον και να κάνουμε ένα

συγκριτικό πείραμα προκειμένου να επιβεβαιώσουμε την αποτελεσματικότητα της συγχώνευσης γνώσης. Το προτεινόμενο DRKF περιλαμβάνει κυρίως ανάκτηση και απόκτηση βιβλιογραφίας, εξαγωγή οντοτήτων και των σχέσεών τους στην ιατρική βιβλιογραφία, κατασκευή και συγχώνευση γραφήματος ιατρικής γνώσης, μεθόδους ολοκλήρωσης γραφημάτων γνώσης για την πρόβλεψη φαρμάκων και ταξινόμηση βάσει μηχανικής μάθησης για τον επαναπροσδιορισμό των υποψηφίων φαρμάκων.

Οι κύριες συνεισφορές είναι οι εξής:

- Συνδυάζουμε τη νέα γνώση και την ακριβή γνώση ενσωματώνοντας το γράφημα γνώσης που βασίζεται στη βιβλιογραφία με μια τοπική βάση ιατρικής γνώσης.
- εφαρμόζουμε σχετικά αποτελεσματικές μεθόδους ολοκλήρωσης γραφημάτων γνώσης για να προβλέψουμε τα υποψήφια φάρμακα για τη νόσο του Πάρκινσον και να ανακαλύψουμε ότι το ConVTransE έχει καλύτερα αποτελέσματα πρόβλεψης.
- Χρησιμοποιούμε κλασικές μεθόδους μηχανικής μάθησης για να επαναπροσδιορίσουμε τα υποψήφια φάρμακα κατά της νόσου του Πάρκινσον και συγκρίνουμε τα αποτελέσματα με τη μέθοδο χρησιμοποιώντας μόνο γράφημα γνώσης που βασίζεται στη βιβλιογραφία για να επιβεβαιώσουμε την αποτελεσματικότητα της συγχώνευσης γνώσης.

Η μέθοδος συμπλήρωσης γραφήματος γνώσης που χρησιμοποιεί γράφημα γνώσης για την επίτευξη συλλογιστικής γνώσης έχει ευρείες προοπτικές. Μαθαίνει να προβάλλει οντότητες και σχέσεις γνώσης σε γραφήματα σε υπολογιστικά διανύσματα χαμηλών διαστάσεων και στη συνέχεια επιτυγχάνει συμπέρασμα γνώσης και συλλογισμό. Οι εξαρτημένες σχέσεις μεταξύ οντοτήτων γνώσης κάνουν αυτές τις οντότητες και οι σχέσεις να περιέχουν πλούσιες δομικές πληροφορίες. Μπορούμε να αποκτήσουμε αυτές τις λανθάνουσες πληροφορίες οντοτήτων και σχέσεων μέσω αυτών των μεθόδων ολοκλήρωσης γραφημάτων γνώσης και στη συνέχεια να εφαρμόσουμε τις εργασίες ταξινόμησης κόμβων και πρόβλεψης συνδέσμων. Οι κλασικές μέθοδοι συμπλήρωσης γραφημάτων γνώσης περιλαμβάνουν TransE, DistMult, ComplEx, κ.λπ. Ο συνδυασμός της μεθόδου ολοκλήρωσης γραφήματος γνώσης και της συγχώνευσης γνώσης μπορεί να προσφέρει μια νέα ιδέα για την έρευνα της επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων.

Μια πηγή των δεδομένων που χρησιμοποιήσαμε είναι μια τοπική βάση ιατρικής γνώσης, η οποία ενσωμάτωσε διάφορες βάσεις ιατρικής γνώσης που είναι ελεύθερα διαθέσιμες:

DrugBank, PharmGKB, KEGG DRUG, TTD, DID και SIDER. Είναι ένα δίκτυο ιατρικής γνώσης που αποτελείται από τύπους οντοτήτων, όπως Φάρμακο, Ασθένεια, Γονίδιο, Παρενέργεια και Διαδρομή με τις σχέσεις τους. Το παρακάτω σχήμα δείχνει το σχήμα δεδομένων της τοπικής βάσης ιατρικής γνώσης.

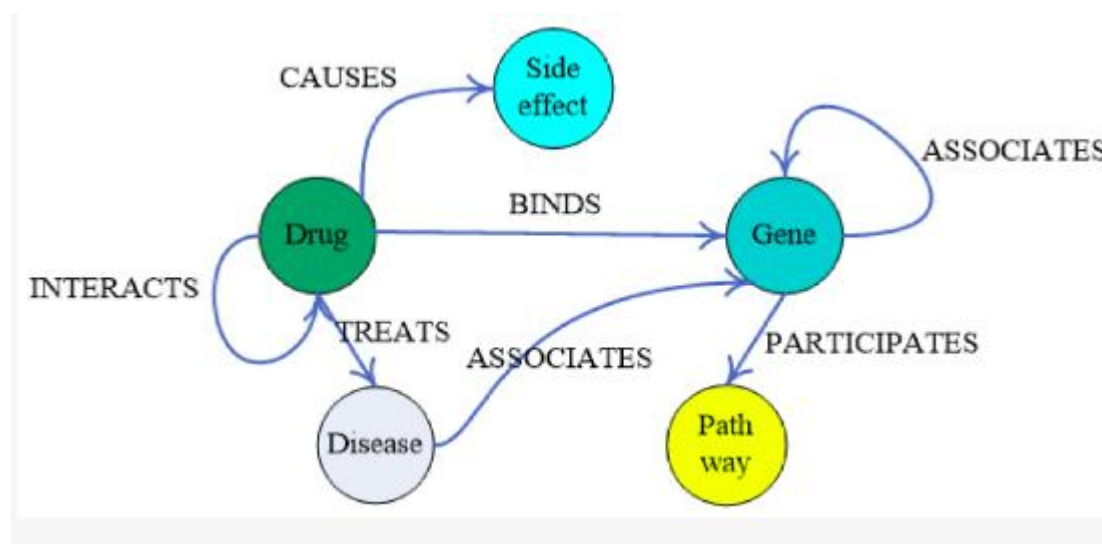


Figure 10: Το σχήμα της τοπικής βάσης ιατρικής γνώσης.

4.5 Αυτισμός

Ο αυτισμός είναι μια εξαιρετικά ετερογενής και πολυγονιδιακή νευροαναπτυξιακή διαταραχή που έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται σε περίπου 1 στα 59 παιδιά. Επί του παρόντος, η ρισπεριδόνη και η αριπιπραζόλη είναι οι μόνες εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές για τη μερική βελτίωση των συμπτωμάτων του αυτισμού. Καθώς ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΔΑΦ συνεχίζει να αυξάνεται, υπάρχει επείγουσα ανάγκη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών και οικονομικά αποδοτικών θεραπευτικών επιλογών για αυτήν την ασθένεια. Ωστόσο, η de novo ανακάλυψη φαρμάκων είναι μια δαπανηρή και χρονοβόρα διαδικασία. Χρειάζονται περίπου 10 χρόνια και περισσότερα από 1 δισεκατομμύριο δολάρια για να αναπτυχθεί ένα νέο φάρμακο. Ως σύνθετη πολυγονιδιακή ασθένεια, η ΔΑΦ δεν είναι κατάλληλη για το παραδοσιακό πρότυπο ανάπτυξης φαρμάκων για τον εντοπισμό ενώσεων μολύβδου που παρουσιάζουν δράση έναντι μεμονωμένων θεραπευτικών στόχων. Ως εκ τούτου, υπάρχει ανάγκη να θεσπιστούν νέες και αποτελεσματικές στρατηγικές ανακάλυψης φαρμάκων για τη θεραπεία της ΔΑΦ. Η επανατοποθέτηση φαρμάκων στο *silico* είναι μία από τις ελκυστικές στρατηγικές για τον εντοπισμό των πιθανών θεραπευτικών φαρμάκων για ΔΑΦ.

Η επανατοποθέτηση φαρμάκων στο *silico* στοχεύει στον εντοπισμό νέων ενδείξεων για υπάρχουσες ενώσεις. Σε σύγκριση με τις παραδοσιακές προσεγγίσεις ανακάλυψης φαρμάκων, οι προσεγγίσεις *in silico* συνδυάζουν και αναλύουν διάφορες μορφές δεδομένων φαρμάκων και δεδομένων ασθενειών για τον εντοπισμό νέων πιθανών λειτουργιών των υπάρχοντων φαρμάκων. Δεδομένου ότι αυτή η προσέγγιση έχει το πλεονέκτημα του συστηματικού φιλτραρίσματος πολλαπλών υποψηφίων φαρμάκων, ο χρόνος ανάπτυξης και

το κόστος μειώνονται σημαντικά. Λόγω της δημιουργίας μεγάλων ποσοτήτων δεδομένων μεταγραφής, η αντιστοίχιση υπογραφής μεταγραφώματος έχει γίνει μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος για την επανατοποθέτηση φαρμάκων στο πυρίτιο. Αυτή η μέθοδος υποθέτει ότι εάν ένα φάρμακο μπορεί να αντιστρέψει το πρότυπο γονιδιακής έκφρασης που σχετίζεται με μια νοσηρή κατάσταση πίσω στο πρότυπο που σχετίζεται με την υγιή κατάσταση, τότε αυτό το φάρμακο μπορεί να είναι μια πιθανή θεραπευτική επιλογή για τη νόσο. Το πρώτο βήμα σε αυτή τη μέθοδο περιλαμβάνει τον εντοπισμό υπογραφών γονιδιακής έκφρασης που σχετίζονται με ασθένεια και, στη συνέχεια, τον εντοπισμό αλλαγών που προκαλούνται από φάρμακα στη γονιδιακή έκφραση χρησιμοποιώντας διάφορους πόρους, όπως ο Χάρτης Συνδεσιμότητας (CMap), προκειμένου να γίνει διαλογή υποψηφίων φαρμάκων. Για παράδειγμα, οι Dudley et al. χρησιμοποίησε το CMap για να συγκρίνει τις γονιδιακές υπογραφές με τις υπογραφές μεταγραφών και διαπίστωσε ότι το αντισπασμωδικό, η τοπιραμάτη, μπορεί να θεραπεύσει τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου. Έτσι et al. πρότεινε ένα πλαίσιο για την επανατοποθέτηση φαρμάκων που συνδέει τα GWAS και τα προφίλ έκφρασης φαρμάκων από το CMap. Ωστόσο, η ASD είναι ετερογενής και ο εμπλεκόμενος μοριακός μηχανισμός δεν έχει τεκμηριωθεί, επομένως, η μέθοδος των Dudley et al., η οποία περιλαμβάνει τη χρήση ανάλυσης διαφορικής έκφρασης για τον εντοπισμό υπογραφών γονιδίων ασθένειας δεν είναι κατάλληλη για ASD. Η ακριβής ταυτοποίηση των υπογραφών γονιδιακής έκφρασης που σχετίζονται με την ασθένεια είναι το κλειδί για την αντιστοίχιση μεταγραφικών υπογραφών. Εκτός από τα δεδομένα ετικέτας μεταγραφώματος φαρμάκου στο CMap, υπάρχουν μεγάλες ποσότητες δεδομένων γονιδιακής έκφρασης που προκαλούνται από φάρμακα που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί. Στο πλαίσιο των So et al., τα στοιχεία για τη θεραπευτική δυνατότητα των υποψηφίων φαρμάκων που βρέθηκαν από τη μη αυτόματη αναζήτηση βιβλιογραφίας δεν είναι ολοκληρωμένα. Η αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων θα απαιτήσει μια πιο αποτελεσματική και συστημική προσέγγιση.

Η μέθοδος ανάλυσης βάσει δικτύου παρέχει μια ευκαιρία για τον ακριβή εντοπισμό παθογόνων γονιδίων ASD, την αποκάλυψη μοριακών μηχανισμών και τον εντοπισμό στόχων φαρμάκων, που προσφέρουν δυνατότητες επανατοποθέτησης φαρμάκων. Η ΔΑΦ είναι μια πολυγενετική ασθένεια, οι αλληλεπιδράσεις των γονιδίων συμβάλλουν σημαντικά στην εξαιρετικά ετερογενή γενετική δομή και τη φαινοτυπική πολυπλοκότητα της ΔΑΦ. Η ανάλυση δικτύου είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την αξιολόγηση των αλληλεπιδράσεων γονιδίων που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη πιθανών δικτύων αλληλεπίδρασης γονιδίων με παρόμοιες λειτουργίες από δεδομένα μεταγραφής υψηλών διαστάσεων. Αυτά τα γονίδια και οι οδοί αλληλεπίδρασης γονιδίων μπορεί να αντιπροσωπεύουν νέους στόχους φαρμάκων για ΔΑΦ [16]. Επιπλέον, οι μέθοδοι ανάλυσης που βασίζονται σε δίκτυο μπορούν να οργανώσουν αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης, αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-στόχου και ενότητες ασθένειας φαρμάκων με τη μορφή ενός δικτύου για μοριακούς μηχανισμούς, πιθανά θεραπευτικά φάρμακα και να προσφέρουν στοιχεία που σχετίζονται με πιθανά θεραπευτικά φάρμακα.

Αναπτύχθηκε ένα νέο πλαίσιο επανατοποθέτησης φαρμάκων βασισμένο σε δίκτυο το οποίο ενσωματώνει τον έλεγχο του κεντρικού γονιδίου του συγκεκριμένου δικτύου (NCG) από τα δεδομένα μεταγραφής διαφορετικών περιοχών του εγκεφάλου από παιδιά με ΔΑΦ, μεθόδους επανατοποθέτησης φαρμάκων που βασίζονται σε δίκτυα γονιδίων φαρμάκου και αντιστοίχιση υπογραφής μεταγραφογραμμάτων καθώς και αξιολόγηση του θεραπευτικού δυναμικού των υποψηφίων φαρμάκων με βάση ένα γράφημα γνώσης.

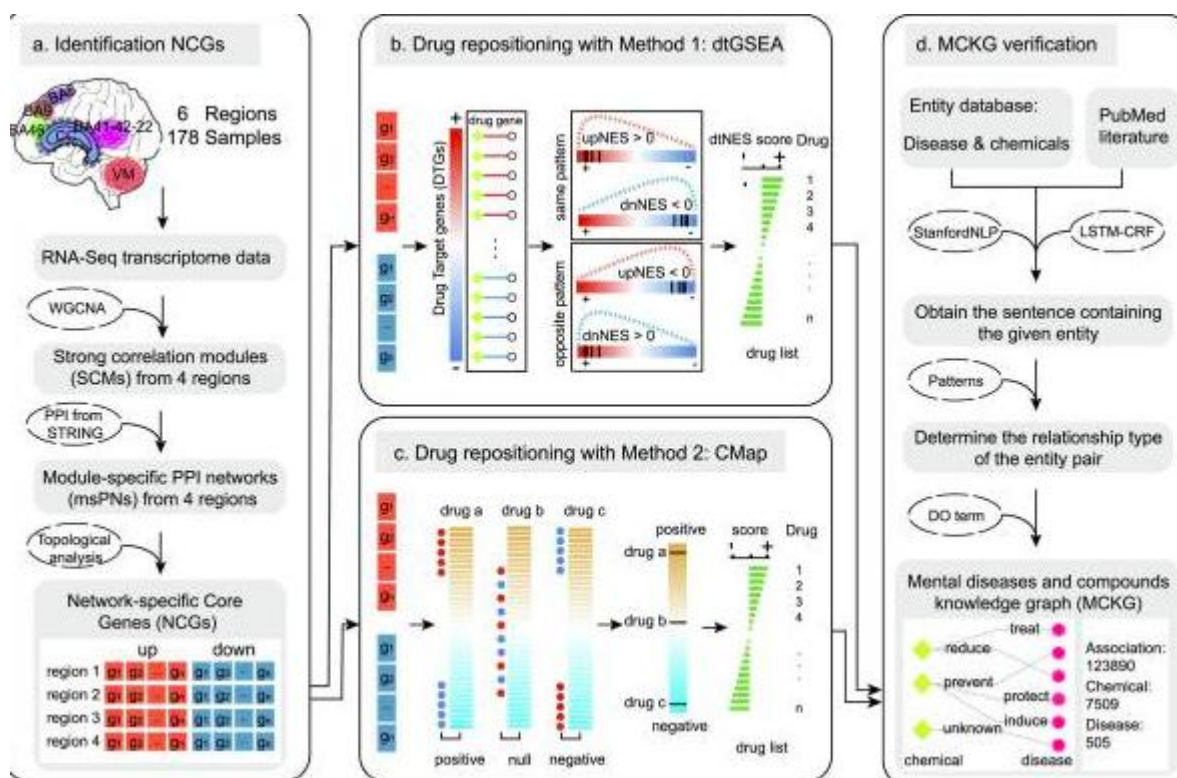


Figure 11: Ροή εργασιών για πιθανή επαναχρησιμοποίηση θεραπευτικών φαρμάκων για ΔΑΦ. Η ροή εργασιών περιλαμβάνει 4 βασικά βήματα: αναγνώριση NCG με βάση μεθόδους ανάλυσης δικτύου. β επανατοποθέτηση φαρμάκου με τη μέθοδο 1: ανάλυση εμπλουτισμού συνόλου γονιδίων φαρμάκου-στόχου (dtGSEA). γ επανατοποθέτηση φαρμάκου με τη μέθοδο 2: το διαδικτυακό εργαλείο Χάρτης συνδεσιμότητας. και δ κατασκευή γραφήματος γνώσης.

Για τη ΔΑΦ είναι ευκολότερο να χρησιμοποιηθούν δεδομένα μεταγραφής εγκεφαλικού ιστού για τον εντοπισμό δυσρυθμισμένων γονιδιακών σημάτων. Για τη μείωση των τεχνικών σφαλμάτων, ελήφθησαν συνολικά 5 σύνολα δεδομένων που πληρούν τις προϋποθέσεις για τη μελέτη μας, συμπεριλαμβανομένων των GSE102741, GSE59288, GSE51264, GSE62098 και του συνόλου δεδομένων που αναπτύχθηκε από τους Parikshak et al. Αυτά τα 5 δημόσια σύνολα δεδομένων έχουν την ίδια πλατφόρμα αλληλουχίας και μεγάλο μέγεθος δείγματος. Από 5 σύνολα δεδομένων ελήφθησαν δεδομένα αλληλουχίας μεταγραφωμάτων για συνολικά 178 δείγματα εγκεφαλικού ιστού. Οι ιστοί που χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό αλληλουχίας ελήφθησαν από 6 διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένου του οπισθοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (DPC, BA46), της άνω μετωπιαίας έλικας (SFG, BA8), του σκληρού σώματος (CC), BA9, BA41-42-22 και Vermis (VM). Όλα τα δείγματα είχαν ληφθεί από παιδιά (ηλικίας <18 ετών). Η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 97 υγιή άτομα (24 κορίτσια και 73 αγόρια, μέση ηλικία: 10,07 έτη), ενώ η ομάδα ΔΑΦ αποτελούνταν από 81 ασθενείς (19 κορίτσια και 62 αγόρια, μέση ηλικία: 10,21 έτη). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ηλικίας μεταξύ των δύο ομάδων ($p > 0,05$).

Τα ανεπεξέργαστα δεδομένα για τα τέσσερα σύνολα δεδομένων (GSE102741, GSE59288, GSE51264, GSE62098) από τη βάση δεδομένων GEO μετατράπηκαν σε αρχεία μορφής ".fastq" χρησιμοποιώντας το εργαλείο fasterq-dump. Χρησιμοποιήσαμε το fastqc v0.11.8 για να ελέγξουμε την ποιότητα αλληλουχίας των δεδομένων και το trimmomatic-0.39

για να περικόψουμε και να φιλτράρουμε αναγνώσεις χαμηλής ποιότητας. Οι αναγνώσεις αντιστοιχίστηκαν σε σχολιασμούς GRCh37.73 χρησιμοποιώντας το TopHat v2.1.1. Η ποσοτικοποίηση των επιπέδων γονιδιακής έκφρασης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μοντέλα εξονίων ένωσης με HTSeq v0.11.0. Οι μέθοδοι επεξεργασίας για τα δεδομένα στα 4 σύνολα δεδομένων ήταν ίδιες με εκείνες για τους Parikshak et al. σύνολο δεδομένων. Με βάση το επαναεπεξεργασμένο ποσοτικό αρχείο για τα επίπεδα γονιδιακής έκφρασης, χωρίσαμε τα δεδομένα σε 6 σύνολα δεδομένων γονιδιακής έκφρασης σύμφωνα με τις πηγές ιστού. Τα γονίδια που εκφράζονται σε τουλάχιστον 50% των δειγμάτων (αριθμοί 10 ή περισσότερα) διατηρήθηκαν.

Τα τελευταία χρόνια, δίκτυα PPI και μέθοδοι που βασίζονται σε δίκτυο έχουν χρησιμοποιηθεί για μελέτες ανακάλυψης στόχων φαρμάκων και επανατοποθέτησης φαρμάκων. Τα msPN που κατασκευάζονται με την ενσωμάτωση δεδομένων γονιδιακής έκφρασης και δεδομένων PPI είναι πιο αξιόπιστα από αυτά που ενσωματώνουν δεδομένα γονιδιακής έκφρασης ή δεδομένα PPI μόνο. Συνήθως, τα δίκτυα έχουν πλεονασμό, επομένως, ο εντοπισμός βασικών γονιδίων και πρωτεϊνών είναι ζωτικής σημασίας για την επαναχρησιμοποίηση του φαρμάκου. Επιπλέον, η συσχέτιση μεταξύ της τοπολογίας του δικτύου και της λειτουργίας καθορίζει ότι τα βασικά γονίδια στο δίκτυο μπορούν να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργία του δικτύου μέσω πολλαπλών αλληλεπιδράσεων. Τα πρωτεϊνικά προϊόντα γονιδίων που επηρεάζονται από φάρμακα βρίσκονται συχνά στο κέντρο σημαντικών λειτουργικών δικτύων PPI. Εάν ένα φάρμακο μπορεί να επηρεάσει την έκφραση βασικών γονιδίων, τότε το tit μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο σε ολόκληρο το δίκτυο, αλλάζοντας με τη σειρά του την ανώμαλη έκφραση πολλαπλών γονιδίων και αντιστρέφοντας την κατάσταση της νόσου. Με βάση αυτή την ιδέα, επιλέχθηκαν συνολικά 365 NCG από 18 msPN και τα φάρμακα που εξετάστηκαν με αυτά τα γονίδια θεωρήθηκαν τα πιο πιθανό να επηρεάσουν το δίκτυο και να διορθώσουν έτσι την κατάσταση της νόσου. Με βάση τις δύο μεθόδους επανατοποθέτησης φαρμάκων, εντοπίσαμε συνολικά 72 πιθανές θεραπευτικές ενώσεις χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων dtGSEA και CMAP, ένα υποσύνολο των οποίων έχει μελετηθεί ή αποδειχθεί ότι μειώνει και θεραπεύει τη ΔΑΦ.

4.6 Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση

Η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF) είναι μια μορφή χρόνιας διάμεσης πνευμονοπάθειας (ILD) που επηρεάζει περίπου 3 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και παρουσιάζει αυξημένα ποσοστά επίπτωσης, επίσης επειδή επηρεάζει κυρίως ηλικιωμένους ενήλικες. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική δημιουργία ουλών στους πνεύμονες, πάχυνση του διάμεσου και συνεχή έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας, που έχει ως αποτέλεσμα δύσπνοια, γνωστή και ως δύσπνοια, και βήχα. Αυτό επηρεάζει σοβαρά την ποιότητα ζωής του ασθενούς και μια κακή πρόγνωση με μέσο ποσοστό επιβίωσης 3-5 ετών εάν δεν αντιμετωπιστεί.

Επί του παρόντος, δύο θεραπείες έχουν εγκριθεί για το IPF: το Nintedanib, το οποίο αναστέλλει τις κινάσες τυροσίνης που εμπλέκονται σε προαγγειογενετικά και προϊνωτικά μονοπάτια και η πιρφενιδόνη, η οποία έχει αντι-ινωτική, αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση. Και τα δύο μικρά μόρια μειώνουν αποτελεσματικά την εξέλιξη της νόσου και την πτώση της πνευμονικής λειτουργίας, αλλά δεν είναι σε θέση να βελτιώσουν τη λειτουργία των πνευμόνων ή την ποιότητα ζωής. Ενώ οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σπάνιες,

η διακοπή του φαρμάκου λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών βρέθηκε ακόμα στο 20,9% των ατόμων που έλαβαν πιρφενιδόνη και στο 26,3% στο nintedanib. Αυτό αφήνει τη μεταμόσχευση πνεύμονα ως τη μόνη θεραπεία και τη μόνη εναλλακτική παρέμβαση, αλλά αυτό είναι δυνατό μόνο για μια μειοψηφία ασθενών λόγω της περιορισμένης διαθεσιμότητας οργάνων καθώς και των συννοσηροτήτων και της ηλικίας των ασθενών 7. Συνολικά, αυτός ο συνδυασμός ενός μεγάλου και αναπτυσσόμενου ασθενή πληθυσμός, η σοβαρή και θανατηφόρα επιβάρυνση της νόσου και η περιορισμένη διαθεσιμότητα θεραπευτικών επιλογών καθιστούν την IPF μια κοινωνική ανικανοποίητη ιατρική ανάγκη.

Η προώθηση της ενδογενούς φατνιακής αποκατάστασης έχει αναδειχθεί ως μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική, η οποία όχι μόνο μπορεί να επιβραδύνει ή να σταματήσει την εξέλιξη της νόσου, αλλά μπορεί ενδεχομένως να θεραπεύσει ακόμη και την IPF αναζωογονώντας τη λειτουργία των πνευμόνων. Πρόσφατα, αναγνωρίστηκε μια ενδιάμεση κατάσταση προγονικών κυττάρων στη διαφοροποίηση AT2 σε AT1 η οποία εκφράζει επιθηλιακούς και μεσεγχυματικούς δείκτες, καθώς και δείκτες γήρανσης όπως ο TGFβ που υποδηλώνει έναν προϊνωτικό ρόλο. Αυτή η μεταβατική κυτταρική κατάσταση βρέθηκε επίσης να επιμένει σε ινωτικές περιοχές των πνευμόνων IPF και ρητά γύρω από εστίες υψηλής έκφρασης κολλαγόνου. Αυτό υποδηλώνει ότι η τελική διαφοροποίηση από αυτή τη μεταβατική κυτταρική κατάσταση σε λειτουργικά κύτταρα AT1 αναστέλλεται και ότι συμβάλλει στην ινογένεση.

Ενώ οι μελέτες στο μοντέλο τραυματισμού της βλεομυκίνης έχουν ήδη αποσαφηνίσει ορισμένα σήματα που εμπλέκονται στη διαφοροποίηση AT2 σε AT1 περαιτέρω σε ποντίκια, συγκεκριμένες πρωτεΐνες ή μονοπάτια με καθιερωμένη ικανότητα να προκαλέσουν τη μετάβαση δεν έχουν ακόμη αποκαλυφθεί στην ανακάλυψη φαρμάκου που βασίζεται σε στόχους IPF. Χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση που βασίζεται στην αντιστοίχιση υπογραφών ως εναλλακτική, είμαστε σε θέση να αξιοποιήσουμε τις υπογραφές διαταραχής από το LINCS για να δώσουμε προτεραιότητα στις ενώσεις για επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων ως αναγεννητικό φάρμακο. Όπως συνοψίζεται στο παρακάτω σχήμα και περιγράφεται περαιτέρω στις Μέθοδοι, αρχικά εξάγουμε υπογραφές μετάβασης και συναινετικές υπογραφές διαταραχής ένωσης για αυτό, οι οποίες στη συνέχεια αντιστοιχίζονται. Επιπλέον, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων βιοδραστικότητας της ένωσης από το ChEMBL30, αυτό ερμηνεύεται περαιτέρω μέσω της ταυτοποίησης των πρωτεϊνών-στόχων και ενός miRNA στόχου, το οποίο μπορεί να συνδέεται αιτιολογικά με την κυτταρική μετάβαση.

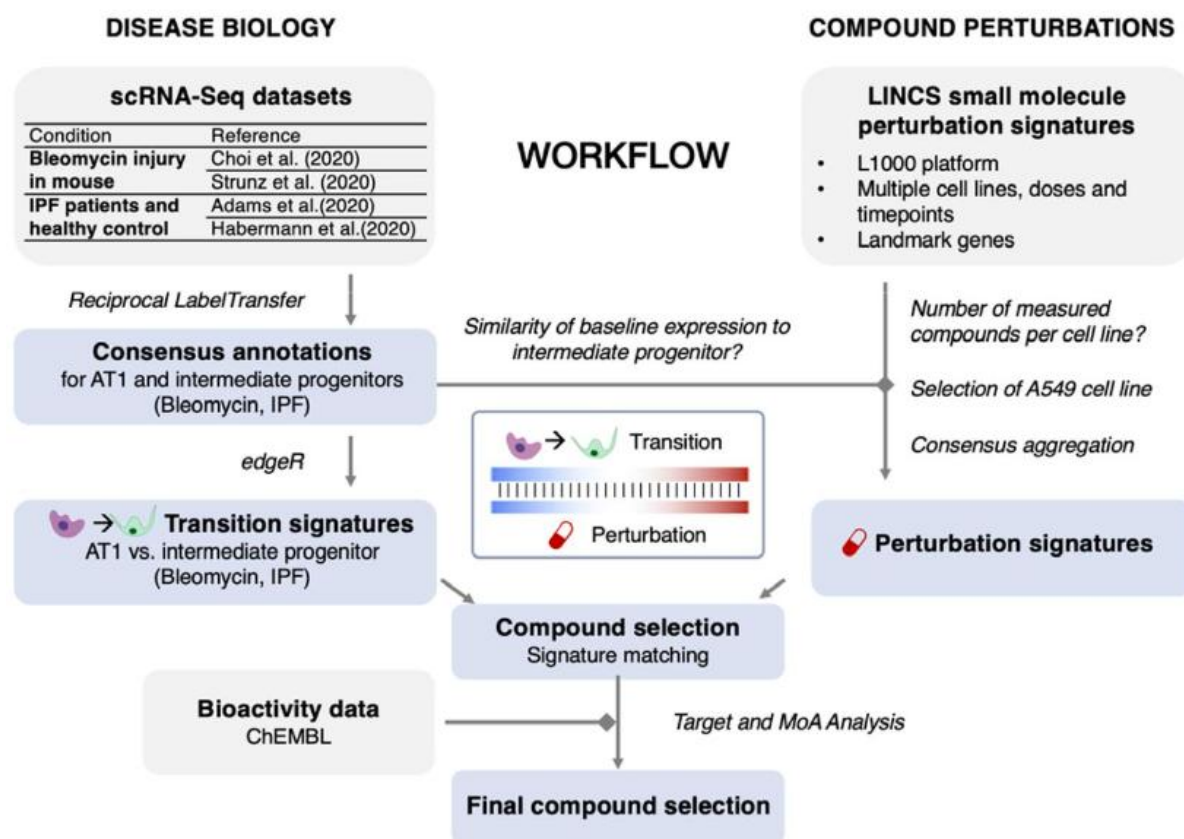


Figure 12: Γενική ροή εργασιών της ανάλυσης.

Σε αυτή τη μελέτη, χρησιμοποιήσαμε δεδομένα scRNA-Seq από δύο μελέτες σχετικά με τον τραυματισμό της βλεομυκίνης σε ποντίκια και δύο μελέτες σε ασθενείς με IPF, αντίστοιχα. Για αυτά τα σύνολα δεδομένων, οι πίνακες καταμέτρησης καθώς και τα μεταδεδομένα προήλθαν μέσω του διακομιστή GEO FTP για όλα τα σύνολα δεδομένων εκτός από τα μεταδεδομένα των Choi et al. το οποίο παρασχέθηκε απευθείας από τους συγγραφείς (Αρχείο S1). Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, τα δεδομένα ενός κυττάρου χειριζόταν στο Seurat. Από τη μελέτη των Habermann et al, χρησιμοποιήθηκαν μόνο δείγματα από ασθενείς με IPF και υγιείς μάρτυρες, αν και η μελέτη κάλυψε πολλαπλές πνευμονικές παθήσεις, προκειμένου να αποφευχθούν πιθανοί παράγοντες σύγχυσης. Για κάθε δείγμα με τουλάχιστον 1.000 κύτταρα, οι διπλές αφαιρέθηκαν χρησιμοποιώντας scDbIFinder, το οποίο δημιουργεί τεχνητές διπλές μεταξύ τυχαία επιλεγμένων κυττάρων με βάση τα 1.000 κορυφαία εκφραζόμενα γονίδια και στη συνέχεια ταξινομήσε τα κύτταρα ως διπλά εάν εντοπίστηκε μεγάλος αριθμός τεχνητών διπλών στη γειτονιά του λαμβάνοντας υπόψη αναμενόμενο ποσοστό διπλών 1% ανά χίλια κύτταρα που καταγράφονται με αβεβαιότητα 40%. Ο ταξινομητής επανεκπαιδεύτηκε τρεις φορές αφαιρώντας κύτταρα που είχαν επισημανθεί ως διπλές μετά από κάθε επανάληψη. Στη συνέχεια, όλα τα δείγματα από την ίδια δημοσίευση συγχωνεύτηκαν, κανονικοποιήθηκαν και σταθεροποιήθηκε η διακύμανση χρησιμοποιώντας το SCTransform.

Κεφάλαιο 5 - Επανατοποθέτηση φαρμάκων βάσει δεδομένων

Το πιο αντιπροσωπευτικό παράδειγμα κλινικών δεδομένων που χρησιμοποιούνται για την επανατοποθέτηση φαρμάκων είναι η σιλденаφίλη (Ashburn & Thor, 2004). Αυτό το φάρμακο αναπτύχθηκε αρχικά ως θεραπεία για την πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Ωστόσο, λόγω της απροσδόκητης παρενέργειάς της, η σιλденаφίλη τελικά χρησιμοποιήθηκε για τη στυτική δυσλειτουργία και πωλήθηκε με την εμπορική ονομασία Viagra. Υπάρχουν αρκετά άλλα παραδείγματα που εντοπίστηκαν από αναδρομική ανάλυση, όπως η ραλοξιφαίνη στον καρκίνο του μαστού και η ασπιρίνη στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Αυτή η ανακάλυψη επανατοποθέτησης φαρμάκων εντοπίστηκε όχι με συστηματική ανάλυση κλινικών δεδομένων, αλλά με απλές κλινικές αναλύσεις.

Οι συστηματικές προσεγγίσεις για το συνδυασμό διαφόρων ειδών κλινικών δεδομένων όπως το EHR και τα δεδομένα κλινικών δοκιμών έχουν αυξηθεί. Τα EHRs καλύπτουν τεράστια δεδομένα σχετικά με το κλινικό ιστορικό των ασθενών, τα οποία περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων, τα δεδομένα συνταγογράφησης φαρμάκων, την περιγραφή των συμπτωμάτων και τα δεδομένα εικόνας. Τέτοιες τεράστιες ποσότητες δεδομένων στο EHR έχουν χρησιμοποιηθεί για επανατοποθέτηση φαρμάκων.

Ωστόσο, ότι η προσβασιμότητα και ο εγγενής θόρυβος των δεδομένων EHR περιορίζει τη χρησιμότητά του για την επανατοποθέτηση φαρμάκων. Τα ηθικά ζητήματα στη χρήση δεδομένων ασθενών και μη δομημένων πληροφοριών στο EHR θα είναι μεγάλες προκλήσεις μπροστά. Με την εφαρμογή τεχνικών επεξεργασίας φυσικής γλώσσας (NLP) και μηχανικής μάθησης στο EHR, τα κλινικά συμπτώματα μπορούν να εφαρμοστούν αποτελεσματικά για την επανατοποθέτηση φαρμάκων.

Ένα άλλο είδος προσέγγισης επανατοποθέτησης φαρμάκων βάσει δεδομένων βασίζεται σε προσεγγίσεις κειμένου (Martinez, et al., 2015, Li, et al., 2009). Υπάρχει δραματική αύξηση στη συσσώρευση ιατρικής και βιολογικής βιβλιογραφίας που καλύπτει βιολογικές οντότητες όπως οι σχέσεις φαρμάκου-ασθένειας, φαρμάκου-στόχου και ασθένειας-γονιδίου. Διάφορες μέθοδοι εξόρυξης κειμένων έχουν εφαρμοστεί για τον εντοπισμό πιθανών σχέσεων ασθένειας-φαρμάκων από τη βιβλιογραφία.

Για παράδειγμα, οι σχέσεις φαρμάκου-γονιδίου ή ασθένειας-γονιδίου εξάγονται από τις περιλήψεις του PubMed με βάση τα συχνά πρότυπα συνύπαρξης. Και στη συνέχεια οι πιθανές ενδείξεις των υπαρχόντων φαρμάκων προβλέπονται από δίκτυα που βασίζονται σε ποινές ή δίκτυα φαρμάκων-ασθενειών-γονιδίων. Αυτή η προσέγγιση ανακάλυψε ότι η διλτιαζέμη και η κινιδίνη, τα φάρμακα υπέρτασης και αρρυθμίας, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer (Li, et al., 2009).

5.1 HIV

Ακόμη και 30 χρόνια μετά την ανακάλυψή του, ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) παραμένει μεγάλη απειλή του ανθρώπου. Το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS), η ασθένεια που προκαλείται από τη μόλυνση από τον ιό HIV, θεωρείται πανδημία και αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη παγκόσμια κρίση δημόσιας υγείας. Υπολογίζονται 39 εκατομμύρια θάνατοι που προκαλούνται από το AIDS από την πρώτη αναγνώρισή του. Σύμφωνα με την έκθεση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), υπήρχαν περίπου 37 εκατομμύρια άνθρωποι που ζούσαν με HIV στο τέλος του 2014 με 2 εκατομμύρια άτομα να μολύνθηκαν πρόσφατα από τον ιό HIV το 2014 παγκοσμίως. Και 1,2 εκατομμύρια άνθρωποι πέθαναν από αιτίες που σχετίζονται με τον HIV παγκοσμίως το 2014.

Πολλοί επιστήμονες σε όλο τον κόσμο έχουν δεσμευτεί να βρουν επιστημονικά αποδεδειγμένες στρατηγικές για την πρόληψη και τη θεραπεία του HIV. Τις τελευταίες δεκαετίες, έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στην ανάπτυξη εμβολίων και φαρμάκων κατά της λοίμωξης HIV. Πολλές κλινικές δοκιμές αντι-HIV εμβολίων, συμπεριλαμβανομένου του RV144, βρίσκονται σε εξέλιξη. Η δοκιμή RV144 έδειξε 31% αποτελεσματικότητα του εμβολίου στην πρόληψη της λοίμωξης από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV). Το πιο αξιοσημείωτο επίτευγμα είναι η μετατροπή του HIV/AIDS από αναπόφευκτη θανατική ποινή σε χρόνια νόσο με την εισαγωγή συνδυασμένης αντιρετροϊκής θεραπείας. Περισσότερα από τριάντα φάρμακα κατά του HIV έχουν εγκριθεί από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA).

Αυτά τα φάρμακα δρουν κυρίως στην ανάστροφη μεταγραφάση, πρωτεάση, ιντεγκράση, CCR5 και ούτω καθεξής. Πίσω από την πρόοδο, πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες για την ανακάλυψη υποψήφιων φαρμάκων κατά του HIV ελέγχοντας μεγάλο αριθμό φυσικών ή συνθετικών ενώσεων. Μια αντιπροσωπευτική μελέτη ήταν το πρόγραμμα οθόνης

κατά του AIDS του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NCI), το οποίο εξέτασε περισσότερες από 30.000 ενώσεις. Μετά από αυτό το πρόγραμμα, πολλές αντι-HIV ενώσεις αναφέρθηκαν και κατατέθηκαν στη βάση δεδομένων ChEMBL (ChEMBLdb). Αυτά τα δεδομένα είναι χρήσιμα για την εξόρυξη δεδομένων και την ανάπτυξη νέου εργαλείου για τη θεραπεία του HIV. Παρά τη σημαντική πρόοδο, η θεραπεία του AIDS εξακολουθεί να αντιμετωπίζει πολλαπλές προκλήσεις.

Computational Approach	Signature Matching	Molecular Docking	Genome-Wide Association studies (GWAS)	Pathway Mapping
Strategy	Drug-disease and drug-drug comparisons with respect to the "signature"/ unique characteristic of a drug, clinical phenotype, adverse effect profile on another disease phenotype or drug	Structure based strategy to predict between a ligand and therapeutic target	Study of the genome for small variations, typically the single nucleotide polymorphisms (SNPs) associated to an ill individual to prove probable of potential drug targets	Network analysis via genetic, protein or disease data which aids for identification of new repositioning target
Significance	Investigates the gene expression profiles before and after treatment with the potential drug. Identifies the drugs of a similar mode of action regardless of chemical structures, uncovering potential of therapeutic application.	Predicts the conformation of drug binding site of a with respect to the target receptor, akin to a lock-and-key concept (key=drug/ligand) finds the correct conformation to fit the (lock= target/receptor) with the assessment of the binding affinity.	Involves pinpointing SNPs that are associated with traits of certain diseases. large database, for instance, the GWAS database from the US National Human Genome Research Institute	Identifies potential targets found via GWAS that are not druggable. Multiple omics analysis allows simultaneous detection of target genes and human proteins to be highlighted for their potential in specific diseases
Limitations	Ideal query parameters such as P-value threshold, and absolute fold change for signatures are yet to be established	Some protein targets of interest may not be available. Lack of accurate macromolecular target databases and questionable docking algorithms.	Lack of detailed pathophysiological information & functional studies on the effect of a gene variants.	Limited drug coverage, limited drug disruption data, dosage and condition dependent, and cell lines limitation

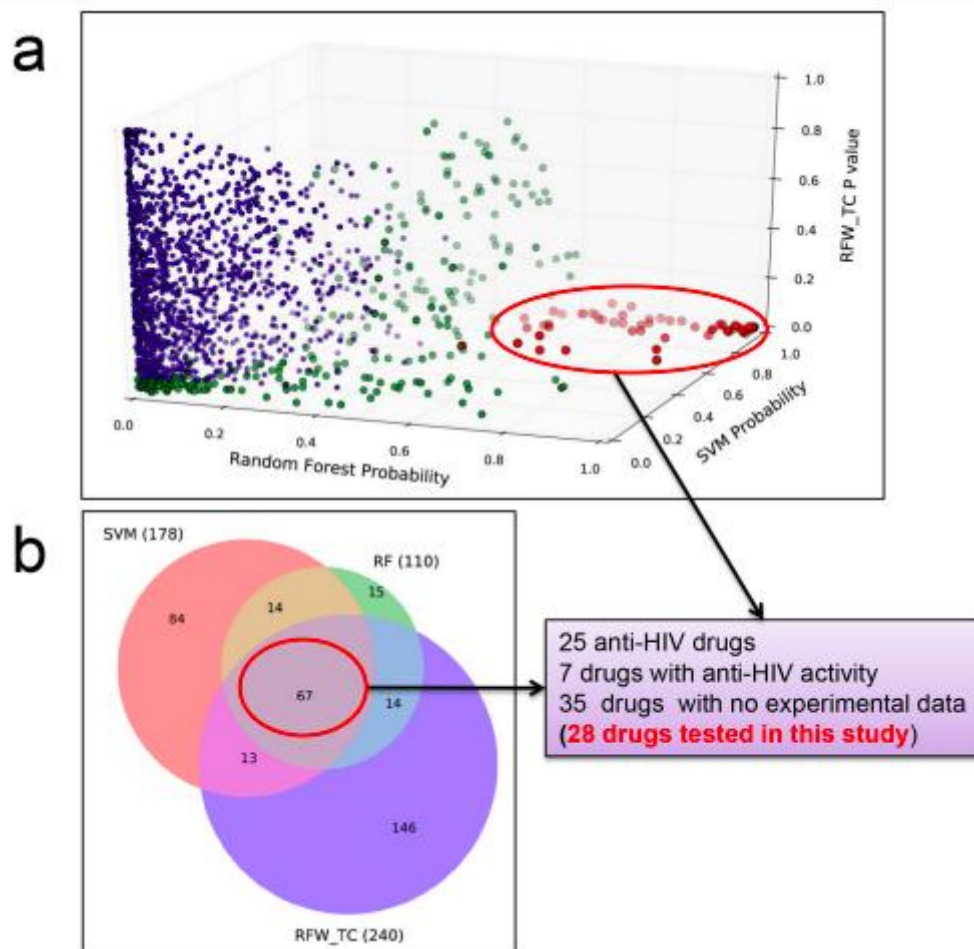
Figure

13: Σύνοψη της στρατηγικής, της σημασίας και των περιορισμών των κοινών υπολογιστικών προσεγγίσεων στην επανατοποθέτηση φαρμάκων.

Μέχρι σήμερα, δεν έχει αναπτυχθεί κανένα πραγματικά αποτελεσματικό φάρμακο ικανό να εξαλείψει τον HIV. Επιπλέον, ο HIV είναι εξαιρετικά μεταβλητός και μπορεί γρήγορα να αποκτήσει αντοχή έναντι οποιουδήποτε φαρμάκου με το οποίο αντιμετωπίζεται. Ως εκ τούτου, υπάρχει συνεχής ζήτηση για την ανάπτυξη νέων, αποτελεσματικών και οικονομικά φαρμάκων κατά του HIV. Τις τελευταίες δεκαετίες, δεκάδες εκατομμύρια χημικών ενώσεων έχουν κατατεθεί σε δημόσιες βάσεις δεδομένων. Ο έλεγχος αυτών των τεράστιων βάσεων δεδομένων για νέα φάρμακα κατά του HIV μέσω πειραματικών μεθόδων είναι μια κουραστική, δαπανηρή και χρονοβόρα διαδικασία. Ο τρόπος εξοικονόμησης χρόνου και χρήματος είναι ότι όλες οι ενώσεις στη βάση δεδομένων αρχικά φιλτράρονται από την υπολογιστική ανάλυση του δυναμικού κατά του HIV και στη συνέχεια αξιολογούνται με πείραμα. Ως εκ τούτου, απαιτείται επείγοντως μια γρήγορη και ακριβής υπολογιστική μέθοδος για την πρόβλεψη της αντι-HIV δραστηριότητας χημικές ενώσεις.

Για την ανακάλυψη νέων αντι-HIV παραγόντων μέσω της επανατοποθέτησης φαρμάκων εγκεκριμένων από τον FDA, λήφθηκαν 1835 εγκεκριμένα φάρμακα με συμβολοσειρά SMILES από την DrugBank (<http://www.drugbank.ca>). Χρησιμοποιώντας το Anti-HIV-Predictor, όλα τα φάρμακα εξετάστηκαν γρήγορα από τα τρία μοντέλα. Τα

περισσότερα φάρμακα δεν έχουν αντι-HIV δράση με βάση την πρόβλεψη. Αυτά τα φάρμακα εμφανίστηκαν ως μπλε κουκκίδες με τιμή $P_{\text{RF_TC}} \geq 0,05$, πιθανότητα SVM και πιθανότητα RF $\leq 0,5$ (Εικόνα α). Οι πράσινες κουκκίδες αντιπροσωπεύουν τα φάρμακα με αντι-HIV δράση που υποστηρίζονται από ένα ή δύο μοντέλα (RFW_TC P-value $< 0,05$ ή SVM πιθανότητα $> 0,5$ ή RF πιθανότητα $> 0,5$). Οι κόκκινες κουκκίδες αντιπροσωπεύουν τα φάρμακα με αντι-HIV δράση που υποστηρίζονται και από τα τρία μοντέλα (RFW_TC P-value $< 0,05$ και SVM πιθανότητα $> 0,5$ και RF πιθανότητα $> 0,5$). Οι πράσινες κουκκίδες αντιπροσωπεύουν τα φάρμακα με αντι-HIV δράση που υποστηρίζονται από ένα ή δύο μοντέλα (RFW_TC P-value $< 0,05$ ή SVM πιθανότητα $> 0,5$ ή RF πιθανότητα $> 0,5$). Οι κόκκινες κουκκίδες αντιπροσωπεύουν τα φάρμακα με αντι-HIV δράση που υποστηρίζονται και από τα τρία μοντέλα (RFW_TC P-value $< 0,05$ και SVM πιθανότητα $> 0,5$ και RF πιθανότητα $> 0,5$). Όπως φαίνεται στο Σχήμα b, συνολικά 67 φάρμακα είχαν προβλεφθεί να έχουν αντι-HIV δράση και από τα τρία μοντέλα. Τα μοντέλα RFW_FP, SVM και RF προέβλεψαν 240, 178, 110 φάρμακα με αντι-HIV δράση, αντίστοιχα. Επομένως, τα 67 φάρμακα αντιπροσωπεύουν τη διασταύρωση των αποτελεσμάτων των τριών διαφορετικών μοντέλων. Μεταξύ των 67 φαρμάκων, υπάρχουν 25 εγκεκριμένα φάρμακα κατά του HIV και 7 φάρμακα με αντι-HIV δράση. Για άλλα 35 φάρμακα, δεν υπάρχει πειραματικό τεστ για δράση κατά του HIV.



5.2
COV
ID-
19
A
πό
την
πρώ
τη
ανα
φορ
ά

του COVID-19 τον Δεκέμβριο του 2019, η πανδημία εξαπλώθηκε σε όλο τον κόσμο και βρίσκεται σε εξέλιξη εντατική έρευνα για την εύρεση κατάλληλων και αποτελεσματικών θεραπειών για τη θεραπεία και την πρόληψη της λοίμωξης από κορωνοϊό και των επιπλοκών που προκαλεί η ασθένεια. Όπως αναφέρεται από το COVID-19 Vaccine Tracker, μέχρι σήμερα, 22 εμβόλια που έχουν αναπτυχθεί σε όλο τον κόσμο για την πρόληψη του COVID-19 έχουν λάβει ρυθμιστική έγκριση. Υπάρχουν άλλα 91 υποψήφια εμβόλια σε διάφορα στάδια κλινικών δοκιμών (από τις 30 Σεπτεμβρίου 2021).¹ Αν και ο εμβολιασμός είναι ένα αποτελεσματικό μέτρο, η συνεχής μετάλλαξη του ιού σημαίνει ότι μια τέτοια προσέγγιση δεν παρέχει 100% εγγύηση προστασίας έναντι λοίμωξης. Τη στιγμή που γράφτηκε η συγγραφή (Σεπτέμβριος 2021), είχαν αναφερθεί 12 παραλλαγές του SARS-CoV-2, με την τελευταία να είναι το omicron.³ Επίσης, η κυκλοφορία εμβολίων παρεμποδίστηκε από όσους αποφάσισαν να μην εμβολιαστούν. Επιπλέον, υπάρχει επίσης μια προτίμηση για από του στόματος χορηγούμενα θεραπευτικά παρά για ενδοφλέβια θεραπεία. Τα μικρά μόρια είναι πιο πιθανό να χορηγηθούν από το στόμα παρά τα εμβόλια. Δεδομένου ότι η παραδοσιακή ανάπτυξη φαρμάκων είναι μια χρονοβόρα και δαπανηρή διαδικασία, η επαναχρησιμοποίηση γνωστών φαρμάκων είναι μια βιώσιμη και πολλά υποσχόμενη εναλλακτική λύση.

Τα τελευταία χρόνια, η μοριακή σύνδεση έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στο σχεδιασμό φαρμάκων επειδή βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της διαδικασίας σχεδιασμού φαρμάκων. Σε πρόσφατες αναφορές, οι συγγραφείς τόνισαν τη σημασία των υπολογιστικών προσεγγίσεων για την ταχύτερη ανακάλυψη φαρμάκων, ειδικά κατά τη διάρκεια μιας πανδημίας.

Οι υπολογιστικές προσεγγίσεις επιτρέπουν την εικονική εξέταση μεγαλύτερων βιβλιοθηκών στον διαθέσιμο χρόνο, μειώνουν το κόστος αναγνώρισης επισκέψεων και αυξάνουν τις πιθανότητες εύρεσης των επιθυμητών φαρμάκων. Η μοριακή σύνδεση καθιστά δυνατή την αναγνώριση ενός νέου συνόλου ενώσεων που θα μπορούσαν να έχουν υψηλή θεραπευτική αξία, την πρόβλεψη αλληλεπιδράσεων που βασίζονται σε προσδέματα και τον προσδιορισμό των σχέσεων δομής-δραστικότητας.

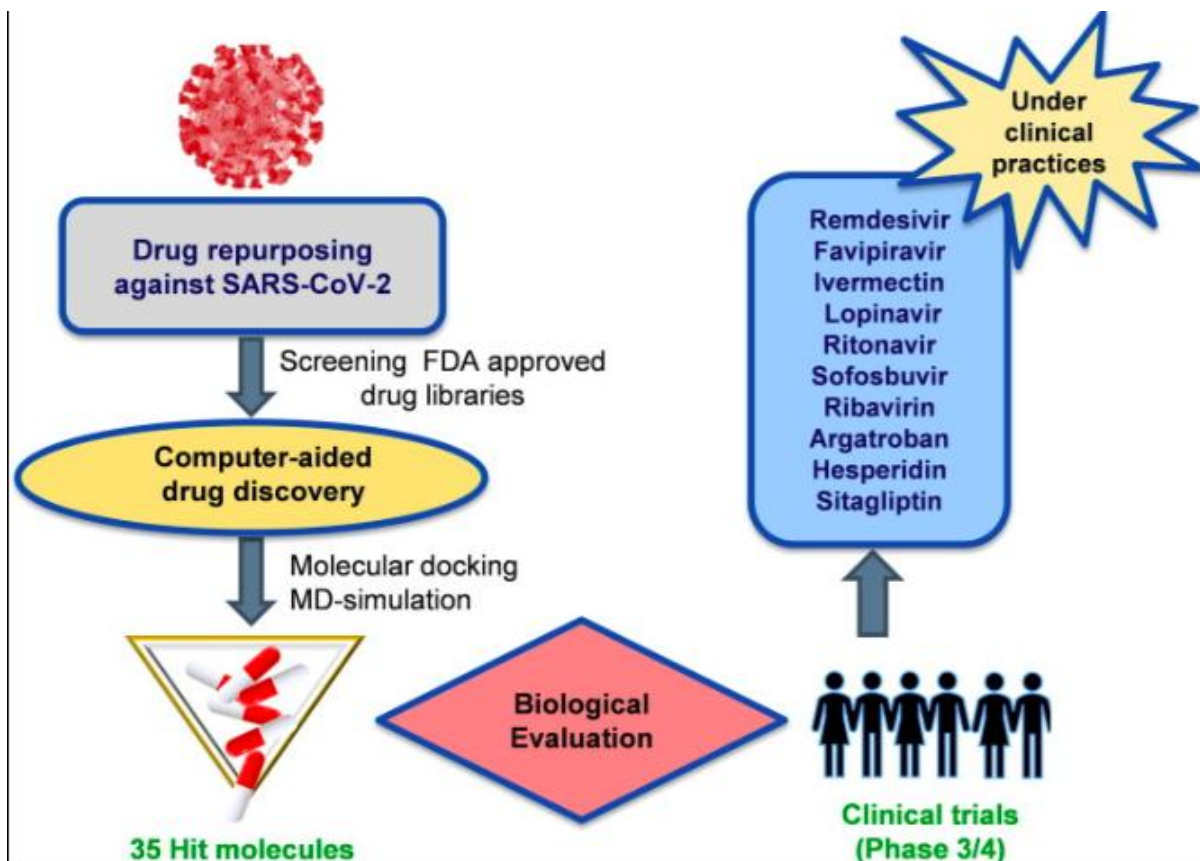


Figure 14: Διάγραμμα ροής που αντιπροσωπεύει την επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων μέσω υπολογιστικών προσεγγίσεων που παρέχουν μερικά κλινικά σημαντικά αποτελέσματα ως θεραπευτικά μέσα κατά της λοίμωξης SARS-CoV-2.

Οι μηχανισμοί εισβολής, μόλυνσης και αναπαραγωγής του SARS-CoV-2 είναι πλέον καλά τεκμηριωμένοι. Επιπλέον, πολλοί διμοριακοί στόχοι που εμπλέκονται σε αυτόν τον μηχανισμό έχουν αναγνωριστεί ως πολλά υποσχόμενοι για τη δημιουργία αντικών παραγόντων. Έτσι, όλα τα απαραίτητα δεδομένα είναι διαθέσιμα για την έναρξη υπολογιστικών ερευνών σχετικά με τη δυνατότητα επαναχρησιμοποίησης υπαρχόντων φαρμάκων για την αντιμετώπιση του COVID-19.

5.3 Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιαγγειακή νόσος, η οποία περιλαμβάνει ασθένειες που επηρεάζουν την καρδιά, τα αγγεία και το αίμα, είναι η κύρια αιτία θανάτου. Παρά αυτό το ανησυχητικό στατιστικό στοιχείο, ο αγωγός για νέα καρδιαγγειακά φάρμακα έχει μειωθεί σε σύγκριση με την ανάπτυξη φαρμάκων στην ογκολογία, τη νευρολογία και άλλους σημαντικούς τομείς της ιατρικής. Για παράδειγμα, στα 3 χρόνια από το 2018 έως το 2020, το Κέντρο Αξιολόγησης

και Έρευνας Φαρμάκων του FDA ενέκρινε αριθμούς ρεκόρ νέων ιατρικών οντοτήτων (59, 48 και 53 κάθε χρόνο, αντίστοιχα). Ωστόσο, μόνο τέσσερις νέες ιατρικές οντότητες εγκρίθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου για καρδιαγγειακές ενδείξεις, έναντι 49 για τον καρκίνο. Πρωταρχικός παράγοντας αυτής της ανισότητας είναι το υψηλό κόστος των καρδιαγγειακών κλινικών δοκιμών.

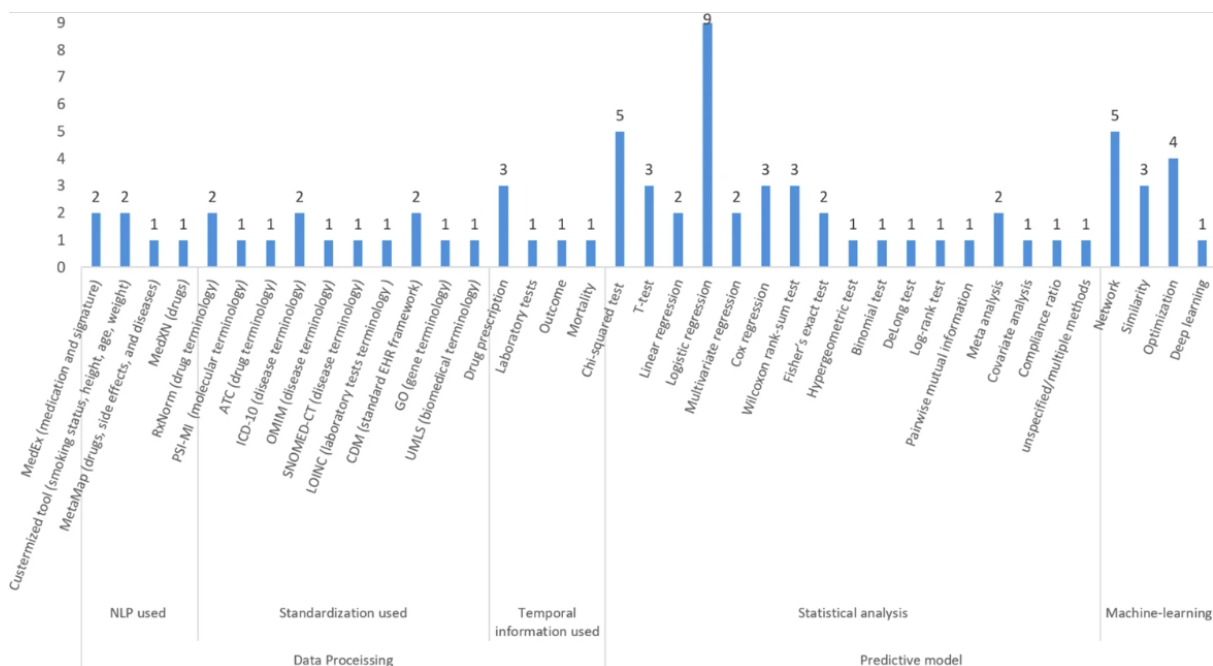


Figure 15: Κατανομή διαφορετικών μεθόδων επεξεργασίας δεδομένων και το μοντέλο πρόβλεψης.

Ο μειωμένος αγωγός για νέα καρδιαγγειακά φάρμακα έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον για τεχνολογίες που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων για την εξυπηρέτηση των ανεκπλήρωτων αναγκών των ασθενών. Η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων είναι η στρατηγική που χρησιμοποιείται για την ανακάλυψη νέων εφαρμογών για εγκεκριμένα, εγκαταλειμμένα ή υπό έρευνα φάρμακα που βρίσκονται εκτός του πεδίου της αρχικής προβλεπόμενης ένδειξης του φαρμάκου. Η στρατηγική έχει πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με την ανάπτυξη εντελώς νέων φαρμάκων. Συγκεκριμένα, το χρονικό πλαίσιο ανάπτυξης και ο κίνδυνος αποτυχίας είναι χαμηλότεροι επειδή η υπάρχουσα ένωση θα έχει αποδειχθεί ασφαλής σε προκλινικά μοντέλα και σε ανθρώπους (εάν οι κλινικές δοκιμές είναι αρκετά προχωρημένες). Αν και η επαναχρησιμοποίηση του φαρμάκου δεν θα αναστρέψει την πτώση στη γραμμή φαρμάκων για τα καρδιαγγειακά, αυτή η προσέγγιση θα μπορούσε ενδεχομένως να μειώσει το κόστος ενός νέου φαρμάκου, ανάλογα με το στάδιο της κλινικής ανάπτυξης και της ρυθμιστικής έγκρισης.

Η θεμελιώδης αρχή της επαναχρησιμοποίησης είναι ότι τα φάρμακα έχουν πλειοτροπικά αποτελέσματα πέρα από τον γνωστό μηχανισμό δράσης τους. Αν και αυτό το φαινόμενο είναι εμφανές από τις κλινικές επιδράσεις των φαρμάκων εκτός στόχου, έχει επίσης επιβεβαιωθεί σε μεταγραφικό επίπεδο από το Πρόγραμμα NIH Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures (LINCS) με το προφίλ των αλλαγών στη γονιδιακή έκφραση που προκαλούνται από τη φαρμακευτική αγωγή. Ένα φάρμακο ταιριάζει με μια ασθένεια όχι μόνο από τη γνωστή του αλληλεπίδραση φαρμάκου-στόχου αλλά και από τις ποικίλες επιδράσεις του σε πολλαπλά γονίδια, mRNA και πρωτεΐνες. Μια συναρπαστική εκδήλωση αυτής της αρχής είναι ότι ορισμένα φάρμακα έχουν κλινικό όφελος σε αντίθεση με τις προσδοκίες που βασίζονται στον γνωστό μηχανισμό δράσης τους. Για παράδειγμα, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης αυξάνουν την επιβίωση σε ασθενείς με υπέρταση παρόλο που τα επίπεδα αγγειοτενσίνης επανέρχονται στα προ της φαρμακευτικής αγωγής επίπεδα μετά από 18 μήνες συνεχιζόμενης θεραπείας.

Τα τελευταία 20 χρόνια, η αποσαφήνιση του ρόλου της φλεγμονής - και ειδικότερα της αποκοκκίωσης των μαστοκυττάρων - στην καρδιακή νόσο έχει ωθήσει την εξερεύνηση άλλων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Για παράδειγμα, αναδρομικές αναλύσεις και κλινικές δοκιμές υποδηλώνουν ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων ισταμίνης είναι ευεργετικός στο πλαίσιο της καρδιακής ανεπάρκειας. Για παρόμοιους λόγους, ο αντιφλεγμονώδης παράγοντας κολχικίνη έχει διερευνηθεί ως θεραπεία για τη στεφανιαία νόσο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου, συμπεριλαμβανομένων δύο σημαντικών κλινικών δοκιμών με μικτά αποτελέσματα.

Η αξιολόγηση άλλων σημαντικών χαρακτηριστικών της παθοφυσιολογίας της καρδιάς έχει οδηγήσει σε προσπάθειες επαναχρησιμοποίησης φαρμάκων πέρα από τη φλεγμονή. Για παράδειγμα, η υδραλαζίνη έχει αντιοξειδωτικά αποτελέσματα και μειώνει την απόπτωση, εκτός από τα αντιυπερτασικά και μεταφορτιστικά αποτελέσματα. Η κατανόηση ότι αυτές οι διεργασίες έχουν σημαντικούς ρόλους στον τραυματισμό επαναιμάτωσης μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, οδήγησε στην αξιολόγηση της υδραλαζίνης για τη θεραπεία της μυοκαρδιακής βλάβης μετά από έμφραγμα, με πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε μοντέλα *in vivo*. Άλλα καρδιαγγειακά φάρμακα που έχουν μελετηθεί ως θεραπείες για άλλες ασθένειες περιλαμβάνουν διουρητικά ως αντιπαρασιτικούς παράγοντες (δοκιμασμένα *in vitro*), στατίνες ως επικουρική θεραπεία για καρκίνους και αντιυπερτασικούς παράγοντες για διπολική διαταραχή.

Οι προηγούμενες στρατηγικές επικεντρώθηκαν σε μεγάλο βαθμό στην εκμετάλλευση των ομοιοτήτων μεταξύ της επίδρασης ενός φαρμάκου και ενός επιθυμητού αποτελέσματος σε μια συγκεκριμένη ασθένεια. Η εκμετάλλευση της κλινικά παρατηρούμενης επίδρασης στους ασθενείς είναι μια σημαντική δύναμη, αλλά έρχεται σε αντίθεση με την πρόκληση της συστηματοποίησης.

Approach	Challenges	Major strengths
Clinical observation or data	Systematization of free text; information bias	Direct effect on patients
Systematic matching with side effect of drugs	Systematization of free text; information bias	Unbiased search for indication (agnostic approach)
Genome-wide association studies	Cost; need for large datasets from multiple cohorts	High-throughput
Chemical structure-based matching	High power computation	Up to 70% success for identified matches from in vitro screening
Transcriptomic matching	High power computation; high false discovery rates in silico	High-throughput screening and unbiased search for indication (agnostic approach); has potential for a high rate of success when matched with in vitro model
Phenotypic screening	Large-scale platforms with fairly high costs; non-human model	Has been proven to work in the discovery of PCSK9 inhibitors ⁶²
Zebrafish screening	Relevance to human biology	Opportunity to model disease in a whole organism
Induced pluripotent stem cells	Potential differences from fully differentiated, multicellular organs in vivo	Amenable to high-throughput screening; complementary to in silico screens to reduce false discovery rate
Drug re-engineering	A targeted approach for a given indication and therefore not a systematic approach; costly because the new drug requires safety profiling	Can optimize pre-existing drugs for new indications

Μια άλλη προσέγγιση είναι η εύρεση ασθενειών με παρόμοια παθοφυσιολογικά ή παθογόνα χαρακτηριστικά και στη συνέχεια η διερεύνηση της διασταύρωσης θεραπειών από τη μια ασθένεια στην άλλη. Αυτή η προσέγγιση ελήφθη για τον προσδιορισμό του nintedanib, μιας εγκεκριμένης από τον FDA θεραπείας για την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, ως πιθανή θεραπεία για τη μείωση της παθολογικής ίνωσης και την αναδιαμόρφωση της καρδιάς μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αν και οι προκλινικές in vivo μελέτες ήταν ελπιδοφόρες, η κλινική αποτελεσματικότητα δεν έχει ακόμη επικυρωθεί.

5.4 Μεταλλάξεις Καρκίνου

Ο καρκίνος είναι η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, ακολουθώντας μόνο τις καρδιακές παθήσεις. Μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες, 1,9 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και 609.360 θάνατοι καταγράφηκαν για το 2022. Δυστυχώς, το ποσοστό επιτυχίας

για την ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών φαρμάκων παραμένει μικρότερο από 10%, καθιστώντας την ασθένεια ιδιαίτερα προκλητική. Αυτό το χαμηλό ποσοστό επιτυχίας αποδίδεται σε μεγάλο βαθμό στην πολύπλοκη και ελάχιστα κατανοητή φύση της αιτιολογίας του καρκίνου. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να βρεθούν εναλλακτικές προσεγγίσεις για την κατανόηση της βιολογίας του καρκίνου και την ανάπτυξη αποτελεσματικών θεραπειών. Μια τέτοια προσέγγιση είναι η επαναχρησιμοποίηση φαρμάκων, η οποία προσφέρει μικρότερο χρονοδιάγραμμα ανάπτυξης φαρμάκων και χαμηλότερο κόστος, ενώ αυξάνει την πιθανότητα επιτυχίας.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), ο αριθμός των θανάτων που προκαλούνται από καρκίνο είναι ένας από τους υψηλότερους μετά τις καρδιακές παθήσεις. Μιλώντας για το 2020, 18.094.716 περιπτώσεις διαγνώστηκαν με καρκίνο σε όλο τον κόσμο. Το ποσοστό όλων των καρκίνων ανά ηλικιακή ομάδα ήταν 190 ανά 100.000 και ήταν υψηλότερο στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Με αυτό το αυξανόμενο βάρος σχεδόν σε κάθε χώρα, είναι μια σημαντική πρόκληση για τη δημόσια υγεία η πρόληψη του καρκίνου. Σε όλες τις περιπτώσεις, σχεδόν το 40% των καρκίνων θα μπορούσε να προληφθεί με αποτελεσματική και έγκαιρη διάγνωση και χειρισμό των κινδύνων και παραγόντων που σχετίζονται με τον καρκίνο για τη βελτίωση του ποσοστού επιβίωσης σε καρκινοπαθείς.

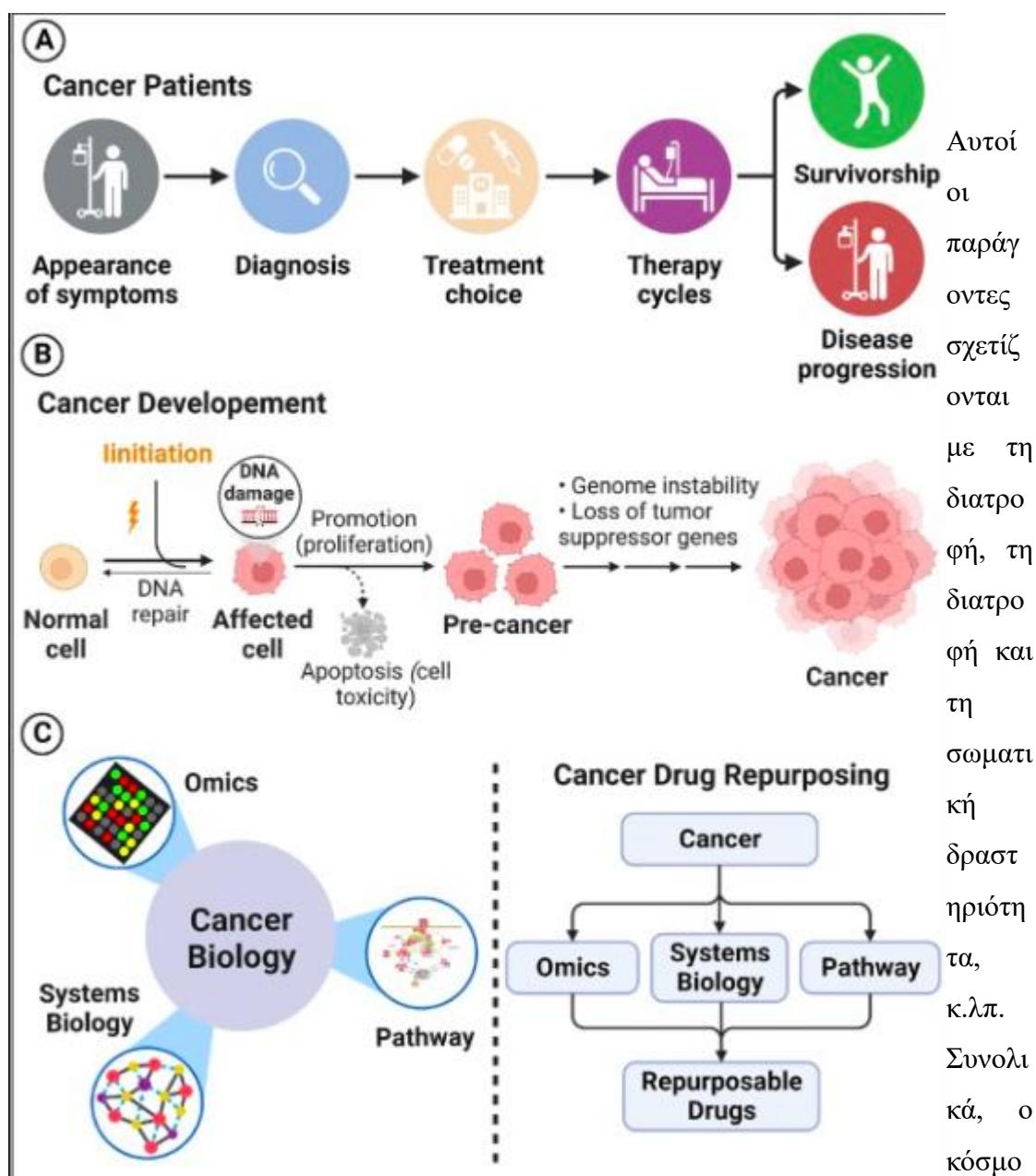


Figure 16: Το σχήμα αναφέρει τον Α) τον τρόπο ζωής των καρκινοπαθών, Β) την ανάπτυξη καρκίνου και Γ) τις διαφορετικές τεχνικές για την ανάλυση του καρκίνου και τον επαναπροσδιορισμό φαρμάκων που συζητήθηκαν σε αυτή τη μελέτη.

τωπίζει ένα αυξανόμενο βάρος εμφάνισης καρκίνου και θανάτων παγκοσμίως. Η ανάπτυξη του καρκίνου ξεκινά όταν επηρεάζεται ένα φυσιολογικό κύτταρο και το DNA καταστρέφεται ακολουθούμενο από το προκαρκινικό στάδιο που οδηγεί τελικά σε αστάθεια του γονιδιώματος και απώλεια αντι-ογκογονιδίων.

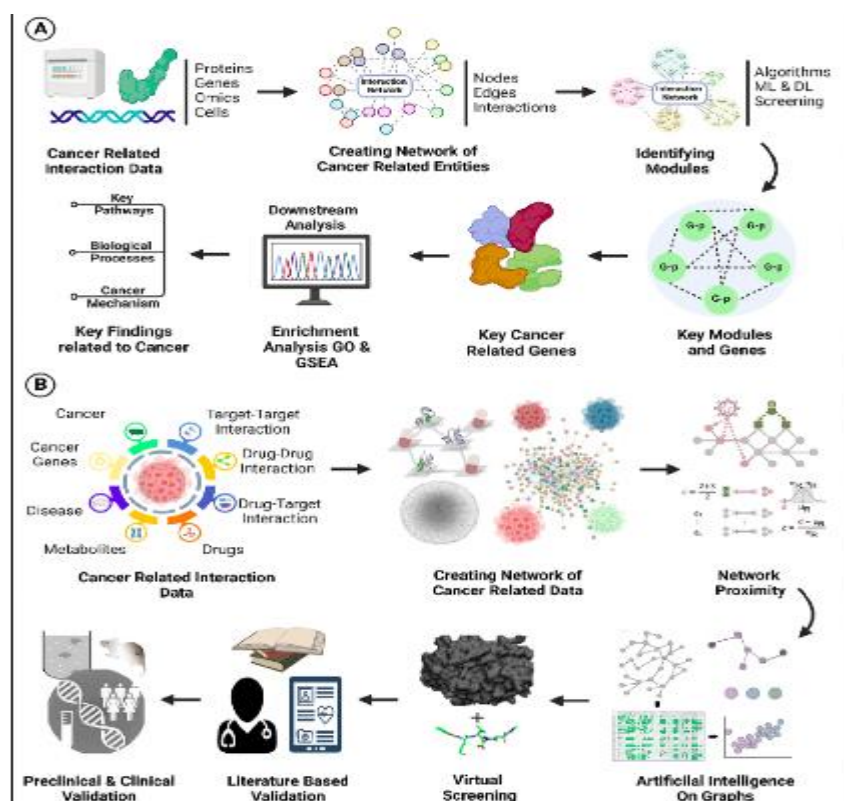


Figure 17: Προσεγγίσεις βιολογίας συστημάτων στην έρευνα για τον καρκίνο. Α) δείχνει τις μεθόδους βιολογίας συστημάτων που χρησιμοποιούνται γενικά για την ανάπτυξη κατανόησης για τον καρκίνο, την παθολογία του και άλλα που ακολουθούνται. Τα επαναχρησιμοποιημένα φάρμακα επικυρώνονται αργότερα σε πολλαπλά στάδια.

Μέχρι τώρα, πολλά χρήματα και προσπάθειες έχουν διοχετευθεί στην εξεύρεση μιας αποτελεσματικής θεραπείας για τους καρκίνους, αλλά εξακολουθεί να είναι ελάχιστα κατανοητή η αιτιολογία και η παθογένεια πολλών καρκίνων. Εξαιτίας αυτού, ο καρκίνος εξακολουθεί να είναι μια θανατηφόρα ασθένεια παρά τις πολλές προσπάθειες που έχουν ήδη εκτραπεί. Επιπλέον, υπάρχουν πολλά υπολογιστικά πλαίσια που έχουν αναπτυχθεί μέχρι στιγμής για την κατανόηση και τη διερεύνηση της βιολογίας του καρκίνου. Η βιολογία του οργανισμού είναι τεράστια και περιέχει τη διασύνδεση μεταξύ διαφόρων συστατικών όπως μόρια, πρωτεΐνες και νουκλεϊκά οξέα. Οι μέθοδοι που βασίζονται σε δίκτυο χρησιμοποιούνται ευρέως για τη διερεύνηση της βιολογίας του καρκίνου. Η λειτουργία των βιολογικών συστημάτων υποστηρίζεται ευρέως με πρωτεΐνες που βρέθηκαν να αλληλεπιδρούν και να λειτουργούν σε μονοπάτια και διαδικασίες που σχετίζονται με ασθένειες. Γι' αυτό, για να αποκρυπτογραφηθεί ο μηχανισμός και το σύστημα της νόσου,

πρέπει να διερευνηθούν οι πρωτεΐνες και η αλληλεπίδρασή τους με τις γειτονικές πρωτεΐνες. Υπάρχουν πολλοί τρόποι αλληλεπίδρασης πρωτεϊνών μεταξύ τους, όπως μέσω άμεσων ή έμμεσων φυσικών συσχετισμών που προστίθενται στον παρόμοιο βιολογικό μηχανισμό. Τα βιολογικά δίκτυα βρίσκονται κυρίως με τη μορφή δικτύων αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-πρωτεΐνης (PPI) και περιέχουν τις αλληλεπιδράσεις που είναι γνωστές λόγω φυσικής δέσμευσης ή λειτουργικών αλληλεπιδράσεων. Από την εμφάνιση των διαφορετικών βιολογικών τεχνικών υψηλής απόδοσης, τα δεδομένα που παράγονται με τα χρόνια είναι τεράστια και απαιτούν ορισμένες προηγμένες τεχνικές για την ενοποίηση δεδομένων, που προέρχονται από ετερογενείς πηγές δεδομένων.

5.5 Αλτσχάιμερ

Η νόσος Αλτσχάιμερ είναι ο πιο κοινός τύπος άνοιας και χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση στη μνήμη και τη γνωστική λειτουργία. Ο επιπολασμός της συγκεκριμένης νόσου αυξάνεται ραγδαία καθώς ο πληθυσμός γερνάει. Υπάρχουν επί του παρόντος περίπου 50 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως με άνοια και το κόστος θεραπείας και φροντίδας ατόμων με άνοια εκτιμάται ότι είναι περίπου 1 τρισεκατομμύριο δολάρια ΗΠΑ ετησίως (Patterson, 2018). Αν και η ακριβής αιτία της AD είναι ακόμα ασαφής, η ασθένεια χαρακτηρίζεται από την παρουσία αμυλοειδών πλακών που αποτελούνται από βήτα-αμυλοειδές (Aβ) και νευροϊνιδικά μπερδέματα (NFTs) που αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένο ήχο στον εγκέφαλο. Τα περισσότερα φάρμακα υπό ανάπτυξη στοχεύουν σε αυτά τα δύο παθολογικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, το ποσοστό επιτυχίας των φαρμάκων της AD που αναπτύχθηκαν πρόσφατα ήταν πολύ χαμηλό, περίπου 0,4%, και έχουν σημειωθεί εκατοντάδες αποτυχίες κλινικών δοκιμών (Cummings and Science, 2018). Από όλα τα πιθανά φάρμακα που αναπτύχθηκαν για τη θεραπεία της AD, μόνο φάρμακα όπως οι αναστολείς της χολινεστεράσης και η μεμαντίνη έχουν εγκριθεί από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) για την ανακούφιση ορισμένων από τα συμπτώματα της νόσου. Δεδομένης της επίδρασης της νόσου, είναι επομένως σημαντικό να διερευνηθούν νέες στρατηγικές ανάπτυξης φαρμάκων για αυτήν την πάθηση.

Έχουν προταθεί πολυάριθμες μέθοδοι επανατοποθέτησης φαρμάκων για την επαναχρησιμοποίηση ήδη εγκεκριμένων φαρμάκων και αρκετές ενώσεις έχουν αναγνωριστεί ως καινοτόμες προσεγγίσεις για διαφορετικές ασθένειες. Τα φάρμακα που έχουν επανατοποθετηθεί έχουν υποβληθεί σε κλινικές δοκιμές και έτσι έχουν επιβεβαιώσει τη

φαρμακοκινητική, τη φαρμακοδυναμική και τους καλά κατανοητούς μηχανισμούς τοξικότητας και έχουν εγκριθεί από τον FDA των ΗΠΑ. Η επανατοποθέτηση του φαρμάκου εκμεταλλεύεται τη μειωμένη τοξικότητα, τις παρενέργειες και το κόστος των κλινικών δοκιμών. Πολλές υπολογιστικές μέθοδοι επανατοποθέτησης φαρμάκων που βασίζονται σε μεταγραφικά δεδομένα έχουν αναπτυχθεί για τον εντοπισμό πιθανών νέων ενδείξεων για φάρμακα.

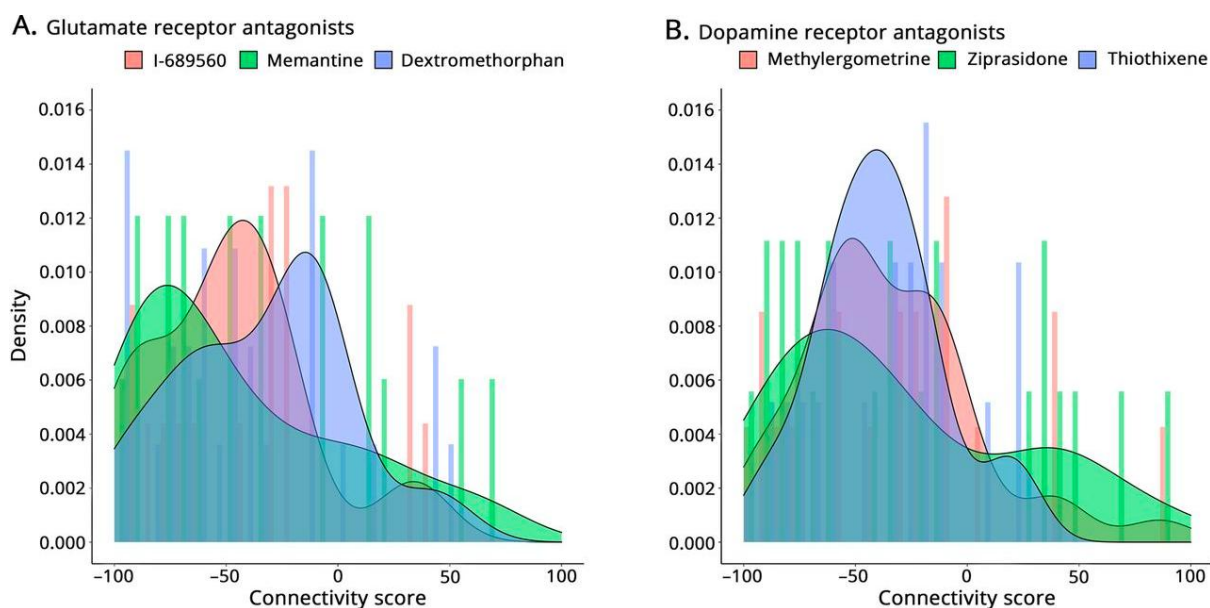


Figure 18: Τα καλύτερα 3 φάρμακα εντός των κατηγοριών MOA εμπλουτισμένα με γονιδιακά σήματα συσχέτισης για τη νόσο του Alzheimer. Τα γραφήματα πυκνότητας και τα ιστογράμματα δείχνουν την κατανομή των βαθμολογιών συνδεσιμότητας μεταξύ των τύπων κυττάρων και των ιστών για κάθε ένωση στην κορυφή της κατάταξης. MOA = μηχανισμός δράσης.

Κάθε μέθοδος έχει εφαρμόσει τεχνικές όπως σύγκριση των προφίλ γονιδιακής έκφρασης μεταξύ ενός μοντέλου ασθένειας και της κατάστασης που αντιμετωπίζεται με φάρμακο, ενσωμάτωση δικτύου, πρόβλεψη αλληλεπιδράσεων φαρμάκου-πρωτεΐνης και χρήση συσχετίσεων γονότυπου-φαινοτύπου. Έχουν αναπτυχθεί συστηματικές υπολογιστικές μέθοδοι επανατοποθέτησης φαρμάκων που χρησιμοποιούν μεγάλα μεταγραφικά σύνολα δεδομένων που διαταράσσονται από φάρμακα και έχουν εντοπιστεί πολλά υποσχόμενα υποψήφια φάρμακα για διάφορες ασθένειες.

Συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η υπολογιστική επαναστοχευση φαρμάκων ανοίγει νέες προοπτικές για τη βελτίωση της αντιμετώπισης των ασθενειών και την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων φαρμάκων. Τα παραδείγματα για τις ψυχιατρικές παθήσεις και τον covid-19 δείχνουν πώς η υπολογιστική επαναστοχευση μπορεί να οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων με πολλά υποσχόμενες ιδιότητες.

Ωστόσο, παρά την επιτυχία που έχει επιτευχθεί μέχρι σήμερα, υπάρχουν ακόμα προκλήσεις που απαιτούν προσοχή και διερεύνηση. Η ακρίβεια των προβλέψεων πρέπει να συνεχίσει να βελτιώνεται, ιδίως όταν πρόκειται για πολύπλοκες ασθένειες. Επιπλέον, η ασφάλεια των νέων φαρμάκων πρέπει να εξετάζεται διεξοδικά προτού φτάσουν στην αγορά, προκειμένου να προστατευθούν οι ασθενείς.

Είναι σημαντικό να συνεχίσουμε την έρευνα και την ανάπτυξη σε αυτόν τον τομέα, προκειμένου να αξιοποιήσουμε πλήρως το δυναμικό της υπολογιστικής επαναστοχευσης φαρμάκων και να προσφέρουμε αποτελεσματικές λύσεις για την υγεία των ανθρώπων.

Βιβλιογραφία

1. Ashburn, T.T.; Thor, K.B. Drug repositioning: Identifying and developing new uses for existing drugs. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 673–683.
2. Amberger, J.S.; Bocchini, C.A.; Schiettecatte, F.; Scott, A.F.; Hamosh, A. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM(R)), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic Acids Res.* 2015, 43, D789.
3. Anighoro, A.; Stumpfe, D.; Heikamp, K.; Beebe, K.; Neckers, L.M.; Bajorath, J.; Rastelli, G. Computational polypharmacology analysis of the heat shock protein 90 interactome. *J. Chem. Inf. Model.* 2015, 55, 676–686.
4. Campillos, M.; Kuhn, M.; Gavin, A.C.; Jensen, L.J.; Bork, P. Drug target identification using side-effect similarity. *Science* 2008, 321, 263–266.
5. Chang, M.; Smith, S.; Thorpe, A.; Barratt, M.J.; Karim, F. Evaluation of phenoxybenzamine in the CFA model of pain following gene expression studies and connectivity mapping. *Mol. Pain* 2010, 6, 56.
6. Cooke, R.M.; Brown, A.J.; Marshall, F.H.; Mason, J.S. Structures of G protein-coupled receptors reveal new opportunities for drug discovery. *Drug Discov. Today* 2015, 20, 1355–1364.
7. Dakshanamurthy, S.; Issa, N.T.; Assefnia, S.; Seshasayee, A.; Peters, O.J.; Madhavan, S.; Uren, A.; Brown, M.L.; Byers, S.W. Predicting new indications for approved drugs using a proteochemometric method. *J. Med. Chem.* 2012, 55, 6832–6848.
8. Gaulton, A.; Hersey, A.; Nowotka, M.; Bento, A.P.; Chambers, J.; Mendez, D.; Mutowo, P.; Atkinson, F.; Bellis, L.J.; Cibrian-Uhalte, E.; et al. The ChEMBL database in 2017. *Nucleic Acids Res.* 2017, 45, D945–D954.
9. Grover, M.P.; Ballouz, S.; Mohanasundaram, K.A.; George, R.A.; Goscinski, A.; Crowley, T.M.; Sherman, C.D.; Wouters, M.A. Novel therapeutics for coronary artery disease from genome-wide association study data. *BMC Med. Genom.* 2015, 8 (Suppl. 2), S1.
10. Franke, A.; McGovern, D.P.; Barrett, J.C.; Wang, K.; Radford-Smith, G.L.; Ahmad, T.; Lees, C.W.; Balschun, T.; Lee, J.; Roberts, R.; et al. Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn’s disease susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2010, 42, 1118–1125.
11. Iorio, F.; Isacchi, A.; di Bernardo, D.; Brunetti-Pierri, N. Identification of small molecules enhancing autophagic function from drug network analysis. *Autophagy* 2010, 6, 1204–1205.
12. Iorio, F.; Saez-Rodriguez, J.; di Bernardo, D. Network based elucidation of drug response: From modulators to targets. *BMC Syst. Biol.* 2013, 7, 139.
13. Keiser, M.J.; Setola, V.; Irwin, J.J.; Laggner, C.; Abbas, A.I.; Hufeisen, S.J.; Jensen, N.H.; Kuijer, M.B.; Matos, R.C.; Tran, T.B.; et al. Predicting new molecular targets for known drugs. *Nature* 2009, 462, 175–181.
14. Kim, S.; Thiessen, P.A.; Bolton, E.E.; Chen, J.; Fu, G.; Gindulyte, A.; Han, L.; He, J.; He, S.; Shoemaker, B.A.; et al. PubChem Substance and Compound databases. *Nucleic Acids Res.* 2016, 44, D1202–D1213.
15. Kitchen, D.B.; Decornez, H.; Furr, J.R.; Bajorath, J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: Methods and applications. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004, 3, 935–949.

16. Kuhn, M.; Letunic, I.; Jensen, L.J.; Bork, P. The SIDER database of drugs and side effects. *Nucleic Acids Res.* 2016, 44, D1075–D1079.
17. Luo, H.; Wang, J.; Li, M.; Luo, J.; Peng, X.; Wu, F.X.; Pan, Y. Drug repositioning based on comprehensive similarity measures and Bi-Random walk algorithm. *Bioinformatics* 2016, 32, 2664–2671.
18. Lamb, J.; Crawford, E.D.; Peck, D.; Modell, J.W.; Blat, I.C.; Wrobel, M.J.; Lerner, J.; Brunet, J.P.; Subramanian, A.; Ross, K.N.; et al. The Connectivity Map: Using gene-expression signatures to connect small molecules, genes, and disease. *Science* 2006, 313, 1929–1935.
19. Martinez, V.; Navarro, C.; Cano, C.; Fajardo, W.; Blanco, A. DrugNet: Network-based drug-disease prioritization by integrating heterogeneous data. *Artif. Intell. Med.* 2015, 63, 41–49.
20. Santos, R.; Ursu, O.; Gaulton, A.; Bento, A.P.; Donadi, R.S.; Bologa, C.G.; Karlsson, A.; Al-Lazikani, B.; Hersey, A.; Oprea, T.I.; et al. A comprehensive map of molecular drug targets. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2017, 16, 19–34.
21. Sanseau, P.; Agarwal, P.; Barnes, M.R.; Pastinen, T.; Richards, J.B.; Cardon, L.R.; Mooser, V. Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nat. Biotechnol.* 2012, 30, 317–320.
22. Smith, S.B.; Dampier, W.; Tozeren, A.; Brown, J.R.; Magid-Slav, M. Identification of common biological pathways and drug targets across multiple respiratory viruses based on human host gene expression analysis. *PLoS ONE* 2012, 7, e33174.
23. Seiler, K.P.; George, G.A.; Happ, M.P.; Bodycombe, N.E.; Carrinski, H.A.; Norton, S.; Brudz, S.; Sullivan, J.P.; Muhlich, J.; Serrano, M.; et al. ChemBank: A small-molecule screening and cheminformatics resource database. *Nucleic Acids Res.* 2008, 36, D351–D359.
24. Stelzer, G.; Rosen, N.; Plaschkes, I.; Zimmerman, S.; Twik, M.; Fishilevich, S.; Stein, T.I.; Nudel, R.; Lieder, I.; Mazor, Y.; et al. The GeneCards Suite: From Gene Data Mining to Disease Genome Sequence Analyses. *Curr. Protoc. Bioinform.* 2016, 54, 1–30.
25. Subelj, L.; Bajec, M. Unfolding communities in large complex networks: Combining defensive and offensive label propagation for core extraction. *Phys. Rev. E Stat. Nonlinear Soft Matter Phys.* 2011, 83, 036103.
26. Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; et al. DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018, 46, D1074–D1082.
27. Wu, H.; Gao, L.; Dong, J.; Yang, X. Detecting overlapping protein complexes by rough-fuzzy clustering in protein-protein interaction networks. *PLoS ONE* 2014, 9, e91856.
28. Yella, J.K.; Yaddanapudi, S.; Wang, Y.; Jegga, A.G. Changing Trends in Computational Drug Repositioning. *Pharmaceuticals* 2018, 11, 57.
29. Yu, L.; Huang, J.; Ma, Z.; Zhang, J.; Zou, Y.; Gao, L. Inferring drug-disease associations based on known protein complexes. *BMC Med. Genom.* 2015, 8 (Suppl. 2), S2.
30. 3.1 Repurposing Drugs via Network Analysis: Opportunities for Psychiatric Disorders, by Trang Truong, Bruna Panizzutti, Jee Hyun Kim, Ken Walder

31. 3.2 Drug repositioning in drug discovery of T2DM and repositioning potential of antidiabetic agents by Sha Zhu, Qifeng, Langing Lee, Tingyang Xu
32. 3.3 Antibacterial activity of griseofulvin analogues as an example of drug repurposing by A. Geronikaki, V. Kartsev, A. Petrou, M.G. Akrivou, I.S. Vizirianakis a, F.M. Chatzopoulou, B. Lichitsky, S. Sirakanyan, M. Kostic, M. Smiljkovic, M. Soković, D. Druzhilovskiy, V. Poroikov
33. 3.4 Drug repositioning in pulmonary arterial hypertension: challenges and opportunities by Daniel Grinnan, Cory Trankle, Adam Andruska, Bruce Bloom, Edda Spiekerkoetter
34. 3.5 Old Drugs as New Treatments for Neurodegenerative Diseases by Fernando Durães, Madalena Pint and Emília Sousa
35. 4.1 Computational Discovery of Putative Leads for Drug Repositioning through Drug-Target Interaction Prediction by Edgar D. Coelho ,Joel P. Arrais ,José Luís Oliveira
36. 4.2 A genomics-based systems approach towards drug repositioning for rheumatoid arthritis by Rong Xu & QuanQiu Wang
37. 4.3 Repurposing drugs to treat cardiovascular disease in the era of precision medicine by Mena Abdelsayed, Eric J. Kort, Stefan Jovinge & Mark Mercola
38. 4.4 Drug Repurposing for Parkinson's Disease by Integrating Knowledge Graph Completion Model and Knowledge Fusion of Medical Literature from Xiaolin Zhang and Chao Che
39. 4.5 Drug repositioning based on network-specific core genes identifies potential drugs for the treatment of autism spectrum disorder in children by Huan Gao, Yuan Ni, Xueying Mo, Dantong Li, Shan Teng, Qingsheng Huang, Shuai Huang, Guangjian Liu, Sheng Zhang, Yaping Tang, Long Lu and Huiying Liang
40. 4.6 scRNA-Seq-based drug repurposing targeting idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) by Anika Liu, Joo-Hyeon Lee, Namshik Han, Andreas Bender
41. 5.1 Efficient repositioning of approved drugs as anti-HIV agents using Anti-HIV-Predictor by Shao-xing Dai, Huan Chen, Wen-Xing Li and Yicheng Guo
42. 5.2 Drug repurposing against SARS-CoV-2 using computational approaches by Sumit Kumar , Svitlana Kovalenko , Shakshi Bhardwaj , Aaftaab Sethi , Nikolay Yu Gorobets , Sergey M Desenko , Poonam , Brijesh Rath
43. 5.3 Repurposing drugs to treat cardiovascular disease in the era of precision medicine by Mena Abdelsayed, Eric J. Kort, Stefan Jovinge & Mark Mercola
44. 5.4 A systematic review of computational approaches to understand cancer biology for informed drug repurposing by Faheem Ahmed, Anupama Samantasinghar, Afaq Manzoor Soomro, Sejong Kim, Kyung Hyun Choi
45. 5.5 A Proteotranscriptomic-Based Computational Drug-Repositioning Method for Alzheimer's Disease by Soo Youn Lee, Min-Young Song, Dain Kim, Chaewon Park, Da Kyeong Park Dong Geun Kim, Jong Shin Yoo, Young Hye Kim