

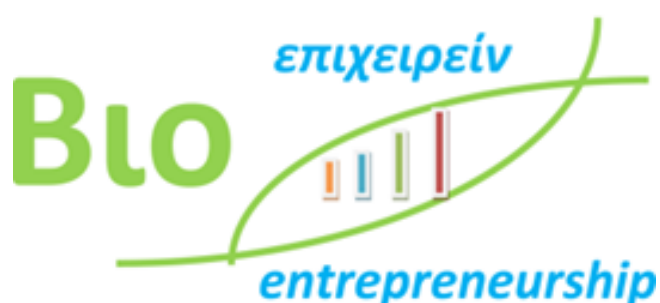


ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ



ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΧΗΜΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

**ΔΙΔΡΥΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΠΙΧΕΙΡΗΜΑΤΙΚΩΝ ΕΥΚΑΙΡΙΩΝ ΜΕΣΩ ΤΗΣ
ΕΠΑΝΑΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ (CLOUDPHARM)**

**ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ: ΕΝΤΕΤΑΛΜΕΝΗ ΕΡΕΥΝΗΤΡΙΑ ΕΙΕ, ΚΑΤΣΙΛΑ
ΘΕΟΔΩΡΑ**

**ΑΠΟΣΤΟΛΙΑ ΖΑΡΜΠΑΛΑ
00075
ΑΘΗΝΑ, 2021**



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY AND
BIOTECHNOLOGY

NATIONAL HELLENIC RESEARCH FOUNDATION
INSTITUTE OF CHEMICAL BIOLOGY



INTERSTITUTIONAL PROGRAM OF POSTGRADUATE STUDIES
IN
BIOENTREPRENEURSHIP



MASTER THESIS

EXPLORING BUSINESS OPPORTUNITIES VIA DRUG
REPURPOSING (CLOUDPHARM)

SUPERVISOR: ASSOCIATE RESEARCHER, KATSILA THEODORA

APOSTOLIA ZARMPALA
00075
ATHENS, 2021

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στο

ΒΙΟΕΠΙΧΕΙΡΕΙΝ

που απονέμει το Τμήμα Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, σε συνεργασία με την CLOUDPHARM.

Εγκρίθηκε την από την
τριμελή εξεταστική επιτροπή:

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

| ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ | ΒΑΘΜΙΔΑ | ΥΠΟΓΡΑΦΗ |
|----------------------------|---|-----------------|
| Κατσίδα Θεοδώρα | Εντεταλμένη Ερευνήτρια ΕΙΕ Αναπλ. Καθηγητής | |
| Ζουμπουλάκης Παναγιώτης | ΠΑΔΑ & Συνεργάτης- Ερευνητής ΕΙΕ | |
| Γεωργιάδης Παναγιώτης | Κύριος Ερευνητής ΕΙΕ | |

Ευχαριστίες

Ως την ελάχιστη δυνατή μνεία, με την παρούσα παράγραφο οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της παρούσας Διπλωματικής Εργασίας και ιδιαίτερα:

Την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου, Δρ. Θεοδώρα Κατσίλα, για την πολύτιμη υποστήριξη της, τις παραγωγικές συμβουλές και υποδείξεις αλλά και για το άριστο κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσε. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής μου Δρ. Παναγιώτη Ζουμπουλάκη και Δρ. Παναγιώτη Γεωργιάδη. Δεν πρέπει να παραλείψω να ευχαριστήσω την εταιρεία Cloudpharm που μου έδωσε την δυνατότητα να υλοποιήσω την παρούσα εργασία.

Από το κομμάτι των ευχαριστιών δεν θα μπορούσαν να λείπουν οι φίλες και οι φίλοι μου. Τους ευχαριστώ για την απεριόριστη στήριξη και υπομονή τους. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στην Κορίνα Κυρτσίδου που παρά τα χιλιόμετρα που μας χωρίζουν η στήριξη και το ενδιαφέρον της δεν χάθηκαν ούτε στιγμή. Από τα φοιτητικά μας χρόνια στα Ιωάννινα ήταν και είναι πάντα δίπλα μου να με συμβουλεύει και να μου δίνει δύναμη.

Το μεγαλύτερο ευχαριστώ το οφείλω στην οικογένεια μου και ιδιαίτερα στη μητέρα μου, Γιολάντα. Την ευχαριστώ από καρδιάς για την απεριόριστη αγάπη, στήριξη και συμπαράσταση. Τέλος, ένα τεράστιο ευχαριστώ οφείλω στον Βασίλη, για την αγάπη του και την δύναμη που μου δίνει να συνεχίζω να προσπαθώ και να εκπληρώνω έναν-έναν τους στόχους μου

Περιεχόμενα

| | |
|---|-----------|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ..... | 1 |
| ΣΚΟΠΟΣ..... | 2 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 3 |
| 1.1 Διαδικασία σχεδιασμού και ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών προϊόντων | 3 |
| 1.2 Επαναστόχευση Φαρμάκων | 6 |
| 1.2.1 Ορισμός επαναστόχευσης φαρμάκων | 6 |
| 1.2.2 Πλεονεκτήματα του τομέα της επαναστόχευσης φαρμάκων | 6 |
| 1.2.3 Τομείς εφαρμογής επαναστόχευσης φαρμάκων | 7 |
| 1.3 Υπολογιστική Νέφος (Cloud Computing) | 10 |
| 1.3.1 Ορισμός υπολογιστικής νέφους (cloud computing)..... | 10 |
| 1.3.2 Μοντέλα υπηρεσίας και ανάπτυξης νέφους | 11 |
| 1.3.3 Πλεονεκτήματα χρήσης της υπολογιστικής νέφους..... | 15 |
| 1.3.4 Εφαρμογές της υπολογιστικής νέφους στη φαρμακευτική βιομηχανία | 15 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΠΑΝΑΣΤΟΧΕΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ | 17 |
| 2.1 Επαναστόχευση φαρμάκων στην ιατρική ακριβείας | 18 |
| 2.2 Προσεγγίσεις με βάση τη χημική δομή..... | 20 |
| 2.3 Προσεγγίσεις με βάση τη μοριακή σύνδεση και την δομή των πρωτεϊνών | 20 |
| 2.4 Προσεγγίσεις με βάση τις γενετικές παραλλαγές..... | 21 |
| 2.5 Προσεγγίσεις με βάση τη γονιδιακή έκφραση..... | 22 |
| 2.6 Προσεγγίσεις με βάση το δίκτυο ασθενειών (disease network-based) και τον φαινότυπο | 23 |
| 2.7 Προσεγγίσεις με βάση τις ομικές τεχνολογίες..... | 24 |
| 2.8 Επαναστόχευση φαρμάκων και τεχνητή νοημοσύνη..... | 28 |
| 2.9 Επιλογή κατάλληλης μεθόδου..... | 30 |
| 2.10 Το μέλλον στην επαναστόχευση φαρμάκων | 31 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΜΕΛΕΤΗ ΣΚΟΠΙΜΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΠΛΑΤΦΟΡΜΑΣ ΕΠΑΝΑΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ CLOUDSCREEN | 32 |
| 3.1 Η εταιρεία | 32 |
| 3.2 Το προϊόν | 33 |
| 3.3 Η αγορά..... | 35 |
| 3.4 Ανάλυση του ανταγωνιστικού περιβάλλοντος | 37 |
| 3.4.1 Η πλατφόρμα Ligand Express™ της Cyclica | 38 |
| 3.4.2 Η εταιρεία Purposeful | 40 |

| | |
|--|----|
| 3.4.3 Η πλατφόρμα COSS™ της Bionista | 41 |
| 3.4.4 Συμπεράσματα..... | 44 |
| 3.5 Κεφαλαιακές ανάγκες..... | 44 |
| 3.6 Σχέδιο Αγοραλογίας (Marketing)..... | 46 |
| 3.6.1 Δυνητικοί Πελάτες | 46 |
| 3.6.2 Κανάλια Διανομής – Πώλησης | 46 |
| 3.6.3 Τιμολόγηση | 47 |
| 3.6.4 Διείσδυση στην αγορά και προβλέψεις πωλήσεων | 48 |
| 3.7 SWOT Ανάλυση | 51 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 53 |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ..... | 55 |

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος αποτελεί μια διαδικασία ιδιαίτερα χρονοβόρα, δαπανηρή και με αυξημένη επικινδυνότητα για την εταιρεία που το αναπτύσσει. Σύμμαχος των εταιρειών στη μείωση των τριών αυτών παραγόντων είναι η επαναστόχευση ή επανατοποθέτηση φαρμάκων. Με τον όρο «επαναστόχευση» ή «επανατοποθέτηση» φαρμάκων αναφερόμαστε στη χρήση ήδη υπαρχόντων φαρμάκων έναντι νέων ασθενειών και ενδείξεων. Η επαναστόχευση φαρμάκων καλύπτει πληθώρα θεραπευτικών τομέων, με αυτόν του καρκίνου και των σπάνιων ασθενειών, σήμερα, να εμφανίζονται ιδιαίτερα υποσχόμενοι. Ταυτόχρονα, μέσω της επαναστόχευσης φαρμάκων ενδυναμώνεται η προσέγγιση της εξατομικευμένης θεραπείας (ιατρική ακριβείας). Οι προσεγγίσεις που χρησιμοποιούνται για την εν λόγω επαναστόχευση είναι δυνατό να κατηγοριοποιηθούν σε πειραματικές ή υπολογιστικές στρατηγικές και ασφαλώς, σε συνδυασμό αυτών. Στη συγκεκριμένη διπλωματική εργασία γίνεται παρουσίαση των διαθέσιμων υπολογιστικών προσεγγίσεων, ενώ ιδιαίτερη βαρύτητα δίδεται στις προσεγγίσεις που βασίζονται σε ομικές τεχνολογίες. Η Cloudpharm, αξιοποιώντας την υπολογιστική νέφος (cloud computing) και τη συνεργασία με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, αναπτύσσει την ηλεκτρονική πλατφόρμα Cloudscreen, η οποία λαμβάνοντας υπόψη μεγάλο πλήθος ομικών δεδομένων και δεδομένων κειμένου (1D) και επιπρόσθετα, δεδομένων δομικής και υπολογιστικής βιολογίας (3D) υπηρετεί την επαναστόχευση φαρμάκων και την εκτίμηση τοξικότητας. Ακολουθεί η μελέτη σκοπιμότητας για τη δημιουργία της «one-stop-shop» πλατφόρμας Cloudscreen και συνεπώς, γίνεται εκτενής αναφορά στην εταιρεία, το προϊόν, την αγορά της επαναστόχευσης φαρμάκων και το ανταγωνιστικό περιβάλλον. Στο πλαίσιο ανάλυσης του ανταγωνιστικού περιβάλλοντος παρουσιάζονται μελέτες περίπτωσης εταιρειών, που προσφέρουν υπηρεσίες επαναστόχευσης φαρμάκων, έτσι, ώστε να διαπιστωθεί ποια η θέση που αυτές κατέχουν στην αγορά, αλλά και ποια είναι τα χαρακτηριστικά των υπηρεσιών που αυτές προσφέρουν. Στη συνέχεια, παρουσιάζεται το σχέδιο αγοραλογίας (marketing), που αφορά στην πλατφόρμα. Η μελέτη σκοπιμότητας ολοκληρώνεται με την παρουσίαση της ανάλυσης SWOT, όπου παρουσιάζονται τα δυνατά και αδύνατα σημεία, οι ευκαιρίες και οι προκλήσεις για την ανάπτυξη της Cloudscreen.

ΛΕΞΕΙΣ-ΚΛΕΙΔΙΑ: επαναστόχευση φαρμάκων, υπολογιστικές προσεγγίσεις, ιατρική ακριβείας, τεχνολογίες omics, τεχνητή νοημοσύνη

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η διερεύνηση των επιχειρηματικών ευκαιριών που προκύπτουν μέσω της επαναστόχευσης φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, η εργασία αυτή αποτελεί μια πρώιμη μελέτη σκοπιμότητας για την εισαγωγή και προβολή μιας «one-stop-shop» ηλεκτρονικής πλατφόρμας προς επαναστόχευση φαρμάκων βάσει 1D και 3D δεδομένων και εκτίμηση τοξικότητας. Η μελέτη σκοπιμότητας μέσω της ανάλυσης κρίσιμων σημείων και παραγόντων αποσκοπεί στην πρόβλεψη της επιτυχίας του προς εξέταση προϊόντος. Μέσω της ανασκόπησης της διαθέσιμης βιβλιογραφίας για τον τομέα της επαναστόχευσης καθίσταται δυνατή η εστίαση στις υπολογιστικές προσεγγίσεις και τους θεραπευτικούς τομείς στους οποίους η επαναστόχευση εμφανίζεται πολλά υποσχόμενη. Επιπρόσθετα, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να προσδιοριστεί το μέγεθος της αγοράς επαναστόχευσης φαρμάκων, τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά που αυτή εμφανίζει και ο ρυθμός με τον οποίο αναμένεται να αναπτυχθεί. Τέλος, σκόπιμο κρίνεται να αναλυθεί και το ανταγωνιστικό περιβάλλον μέσω μελετών περίπτωσης, έτσι, ώστε να διαπιστωθεί η θέση και οι προσφερόμενες υπηρεσίες των ανταγωνιστών και να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τα πλεονεκτήματα, που εμφανίζει η πλατφόρμα Cloudscreen, συγκριτικά με τους ανταγωνιστές.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Διαδικασία σχεδιασμού και ανάπτυξης νέων φαρμακευτικών προϊόντων

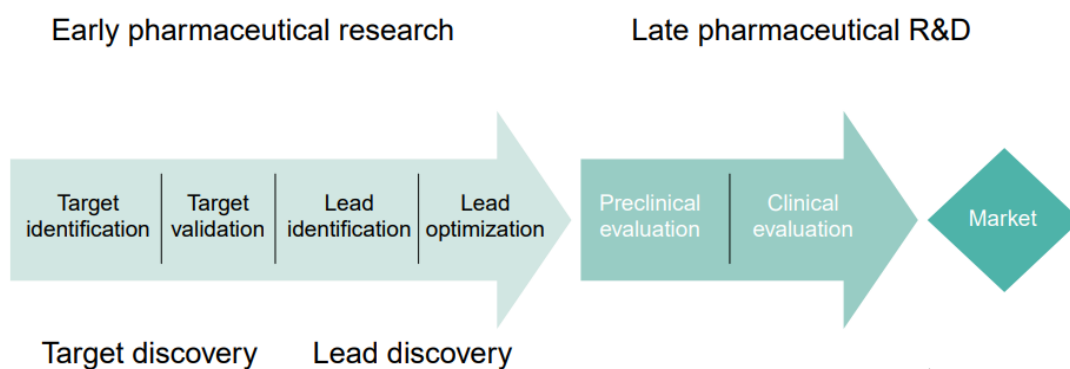
Ένα φάρμακο είναι μια ουσία που έχει αναπτυχθεί για να ανακουφίσει/ θεραπεύσει μια συγκεκριμένη ασθένεια/ σύμπτωμα, να ανακουφίσει τον πόνο ή να τροποποιήσει μια «ανωμαλία» του σώματος. Η ανάπτυξη ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία διαρκεί κατά μέσο όρο 12 -15 έτη (Hughes et al., 2011; Masoudi-Sobhanzadeh et al., 2020). Το μέσο κόστος της έρευνας και ανάπτυξης ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος κυμαίνεται από εννιακόσια εκατομμύρια έως και δύο δισεκατομμύρια δολάρια. Το κόστος αυτό οφείλεται, κυρίως, σε αποτυχημένες προσπάθειες. Πιο συγκεκριμένα, από τις πέντε με δέκα χιλιάδες ενώσεις που ερευνώνται στο στάδιο της ανακάλυψης, μόνο μία λαμβάνει την τελική έγκριση. Τα στάδια της διαδικασίας σχεδιασμού και ανάπτυξης ενός νέου φαρμακευτικού προϊόντος απεικονίζονται στην εικόνα 1.1 (Deore et al., 2019).

Πιο αναλυτικά, το πρώτο στάδιο στην ανακάλυψη ενός φαρμάκου είναι ο προσδιορισμός του μοριακού στόχου. Η διαδικασία αυτή ξεκινά με την αποσαφήνιση της λειτουργίας ενός πιθανού θεραπευτικού στόχου και του ρόλου του στην ασθένεια. Ένας ιδανικός στόχος πρέπει να είναι αποτελεσματικός, ασφαλής, να πληροί τις κλινικές και εμπορικές απαιτήσεις και να είναι «εμπορεύσιμος». Ακολουθεί η επικύρωση του στόχου, η διαδικασία με την οποία ο μοριακός στόχος πιστοποιείται. Η επικύρωση του στόχου αφορά τη διαδικασία απόδειξης του λειτουργικού ρόλου του προσδιοριζόμενου στόχου στον φαινότυπο της νόσου (Deore et al., 2019).

Επόμενο στάδιο είναι ο προσδιορισμός της ένωσης-οδηγού, αλλά και η βελτιστοποίηση της. Μία χημική ένωση-οδηγός ορίζεται ως ένα συνθετικά σταθερό μόριο, δραστικό σε πρωτογενείς και δευτερογενείς δοκιμασίες με αποδεκτή ειδικότητα, συγγένεια και εκλεκτικότητα ως προς τον υποδοχέα-στόχο. Για να θεωρηθεί μια ένωση φαρμακευτική, πρέπει να έχει τη δυνατότητα να δεσμεύεται με έναν συγκεκριμένο στόχο και συνολικά, να φέρει ευνοϊκές φαρμακοδυναμικές ιδιότητες. Ωστόσο, επίσης σημαντικό είναι το φαρμακοκινητικό προφίλ της ένωσης-οδηγού σχετικά με την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκρισή της (Deore et al., 2019) και ως εκ τούτου, την εκτίμηση τοξικότητας.

Η βελτιστοποίηση της ένωσης-οδηγού αφορά τη διαδικασία με την οποία σχεδιάζεται ένα υποψήφιο φάρμακο, αφού αναγνωρισθεί μια αρχική ένωση-οδηγός. Η διαδικασία περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενες σειρές σύνθεσης και χαρακτηρισμού μιας επιλεγμένης,

πλέον, ένωσης-οδηγού, εμβαθύνοντας στον μηχανισμό δράσης. Μέσω της βελτιστοποίησης των ενώσεων-οδηγών, δύναται να διατηρηθούν οι ευνοϊκές-επιθυμητές ιδιότητές τους, βελτιώνοντας παράλληλα τα λιγότερο ευνοϊκά/επιθυμητά χαρακτηριστικά τους. Προκειμένου, εν γένει, να σχεδιαστεί και να παραχθεί ένα προ-κλινικό υποψήφιο φάρμακο, οι χημικές δομές των ενώσεων-οδηγών πρέπει να τροποποιηθούν για να βελτιωθεί η ειδικότητα και η επιλεκτικότητα, αναφορικά με τον μοριακό-στόχο. Αξιολογούνται, επίσης, οι φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές παράμετροι και οι τοξικολογικές ιδιότητες. Στο στάδιο αυτό, λαμβάνονται δεδομένα τοξικότητας, αποτελεσματικότητας, σταθερότητας και βιοδιαθεσιμότητας των ενώσεων-οδηγών, προκειμένου να χαρακτηριστεί με ακρίβεια η ένωση-οδηγός και να καθοριστεί η οδός βελτιστοποίησής της. Τα δεδομένα αυτά λαμβάνονται με τη βοήθεια διάφορων μεθόδων, όπως, οι προσεγγίσεις υψηλής απόδοσης DMPK (μεταβολισμού φαρμάκων και φαρμακοκινητικής), φασματομετρίας μάζας και πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (Deore et al., 2019).

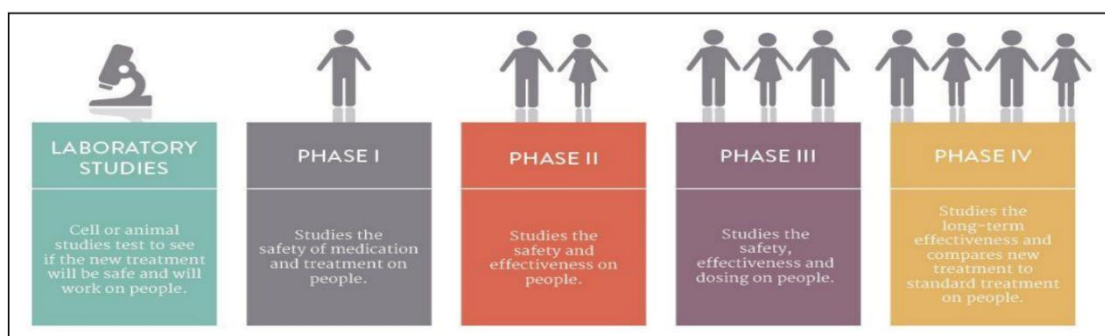


Εικόνα 1.1. Τα στάδια της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων (Terstappen & Reggiani, 2001).

Το αρχικό προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας ενός υποψηφίου φαρμάκου προσδιορίζεται στο στάδιο των προκλινικών δοκιμών, πριν αυτό μελετηθεί σε ανθρώπους. Μέσω των δοκιμών, που πραγματοποιούνται σε αυτό το στάδιο, αξιολογείται η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαρμάκου. Οι τοξικολογικές μελέτες του φαρμάκου μπορούν να διεξαχθούν με δοκιμές τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*. Ενδεικτικά, η διεξαγωγή των μελετών *in vitro* βοηθούν στην κατανόηση των άμεσων επιδράσεων στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και στον φαινότυπο, ενώ οι *in vivo* μελέτες βοηθούν στον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό των τοξικολογικών επιδράσεων.

Με την ολοκλήρωση των προκλινικών δοκιμών ζητείται άδεια (αίτηση IND), ώστε να πραγματοποιηθούν κλινικές δοκιμές σε εθελοντές. Οι κλινικές δοκιμές χωρίζονται σε φάσεις, όπως φαίνεται στην εικόνα 1.2. Μέσω των κλινικών δοκιμών προσδιορίζεται η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του υποψηφίου φαρμάκου. Στη Φάση I, όπου προσδιορίζεται η δοσολογία και η ασφάλεια, οι δοκιμές γίνονται σε έναν μικρό αριθμό υγιών εθελοντών (20-80

εθελοντές). Οι ερευνητές προσαρμόζουν τη δοσολογία βάσει των δεδομένων που έχουν ληφθεί στο στάδιο των προκλινικών δοκιμών για να προσδιορίσουν τα επίπεδα ανεκτικότητας των ασθενών. Ταυτόχρονα, καταγράφονται οι παρενέργειες με αύξηση της δοσολογίας, αλλά και πληροφορίες σχετιζόμενες με την αποτελεσματικότητα. Η Φάση I των κλινικών δοκιμών έχει διάρκεια ορισμένους μήνες και περίπου το 70% των υπό εξέταση υποψήφιων φαρμάκων περνά στην επόμενη Φάση. Στην Φάση II των κλινικών δοκιμών εξετάζεται η αποτελεσματικότητα του υποψήφιου φαρμάκου, αλλά και οι πιθανές παρενέργειες. Οι κλινικές δοκιμές αυτής της Φάσης διεξάγονται σε μερικές εκατοντάδες ασθενών. Μέσω των δοκιμών σε αυτή την Φάση οι ερευνητές λαμβάνουν επιπλέον δεδομένα ασφαλείας. Οι ερευνητές χρησιμοποιούν αυτά τα δεδομένα για να αναπτύξουν ερευνητικές μεθόδους και να σχεδιάσουν νέα ερευνητικά πρωτόκολλα για την Φάση III. Οι κλινικές δοκιμές Φάσης II βοηθούν, κυρίως, στην εύρεση θεραπευτικών δόσεων για τις δοκιμές Φάσης III. Το ποσοστό των ενώσεων (υποψήφια φάρμακα) που περνά στην επόμενη Φάση των κλινικών δοκιμών είναι ~33%. Στο στάδιο των κλινικών δοκιμών Φάσης III παρακολουθείται η αποτελεσματικότητα και οι ανεπιθύμητες ενέργειες. Το υποψήφιο φάρμακο διερευνάται σε 300- 3000 εθελοντές. Οι δοκιμές της Φάσης III παρέχουν τα περισσότερα από τα δεδομένα ασφαλείας. Προσεγγιστικά, 25- 30% των υποψήφιων φαρμάκων ολοκληρώνει την Φάση III. Αφού ολοκληρωθεί η Φάση III, η εταιρεία μπορεί να ζητήσει έγκριση για την κυκλοφορία του φαρμάκου. Τέλος, στη Φάση IV παρακολουθείται η ασφάλεια και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (Deore et al., 2019). Συνεπώς, η διαδικασία του σχεδιασμού και ανάπτυξης φαρμάκων είναι μια διαδικασία χρονοβόρα και ιδιαίτερα δαπανηρή. Σε συνδυασμό με το μικρό ποσοστό επιτυχίας των ενώσεων που εξετάζονται ως προς την τελική έγκριση, πολλοί ερευνητές, αλλά και εταιρείες έχουν στραφεί στην επανατοποθέτηση ή επαναστόχευση φαρμάκων (Masoudi-Sobhanzadeh et al., 2020).



Εικόνα 1.2. Οι φάσεις του σταδίου των κλινικών δοκιμών (Deore et al., 2019).

1.2 Επαναστόχευση Φαρμάκων

1.2.1 Ορισμός επαναστόχευσης φαρμάκων

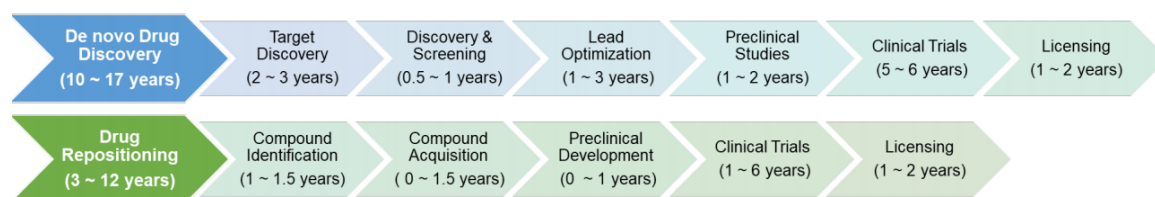
Οι προσπάθειες για τη μεγιστοποίηση του δυναμικού των ενδείξεων και των εσόδων από φάρμακα, που διατίθενται ήδη στο εμπόριο, οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στη ρήση του φαρμακολόγου Νομπελίστα Sir James Black: «Η πιο γόνιμη βάση για την ανακάλυψη ενός νέου φαρμάκου είναι η εκκίνηση από ένα παλιό». Με τον όρο «επαναστόχευση» ή «επανατοποθέτηση» φαρμάκων αναφερόμαστε στη χρήση ήδη υπαρχόντων φαρμάκων σε νέες ασθένειες και ενδείξεις. Τα φάρμακα αυτά μπορούν να έχουν εγκριθεί από τους ελεγκτικούς οργανισμούς (FDA, EMA, κτλ.) ή να έχουν αποδειχθεί ασφαλή σε κλινικές δοκιμές Φάσης I και Φάσης II και να μην έχουν φτάσει στην αγορά για λόγους, όμως, που δε σχετίζονται με την ασφάλειά τους (Pulley et al., 2020; Yella et al., 2018).

1.2.2 Πλεονεκτήματα του τομέα της επαναστόχευσης φαρμάκων

Σύμφωνα με πλήθος μελετών εκτιμάται πως οι φαρμακευτικές εταιρείες δαπάνησαν 2.600.000.000 δολάρια το 2015, συγκριτικά με 802.000.000 δολάρια το 2003, για την ανάπτυξη ενός νέου, εγκεκριμένου από τον FDA, φαρμάκου. Η τεράστια αυτή αύξηση του κόστους οφείλεται, κατά κύριο λόγο, στον μεγάλο αριθμό ενώσεων που εξετάζονται σε προκλινικό στάδιο και το υψηλό ποσοστό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών (Randomized Controlled Trials, RCTs), που δε δείχνουν κλινικά οφέλη ή εμφανίζουν ζητήματα τοξικότητας (Zhou et al., 2020).

Η επαναστόχευση φαρμάκων έχει αποκτήσει έναν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της ανακάλυψης φαρμάκων, καθώς πλειοψηφικά, παρακάμπτονται, σχεδόν, προκλινικά ζητήματα ανάπτυξης και βελτιστοποίησης φαρμάκων. Με τον τρόπο αυτό μειώνονται, τόσο ο χρόνος που απαιτείται για την ανακάλυψη ενός φαρμάκου (όπως φαίνεται και στην εικόνα 1.3), όσο και το κόστος, καθώς μειώνονται και οι αποτυχημένες προσπάθειες, συνολικά (March-Vila et al., 2017). Πιο συγκεκριμένα, τα επαναστοχευμένα φάρμακα εγκρίνονται σε μικρότερο χρονικό διάστημα (3-12 έτη), με μειωμένο περίπου 50-60% κόστος και με χαμηλότερο κίνδυνο. Τα ποσοστά έγκρισης των επαναστοχευμένων φαρμάκων προσεγγίζουν το 30%. Ενδεικτικά, από τα εκατόν δεκατρία νέα φάρμακα που εγκρίθηκαν ή κυκλοφόρησαν το 2017, μόνο επτά ήταν τύπου «first-in-class», ενώ τριάντα έξι ήταν τα επαναστοχευμένα φάρμακα (Fetro & Scherman, 2020; Yella et al., 2018). Τέλος, η επαναστόχευση αποτελεί το 10-50% των δαπανών έρευνας και ανάπτυξης των φαρμακευτικών εταιρειών και θεωρείται σημαντικό μέρος της διαχείρισης του κύκλου ζωής

των προϊόντων, ενώ αρκετές φαρμακευτικές εταιρείες, όπως η Pfizer, η AstraZeneca και η GlaxoSmithKline, έχουν δημιουργήσει μονάδες αφιερωμένες στη συστηματική σάρωση ευκαιριών επαναστόχευσης (Novac, 2013).



Εικόνα 1.3. Σύγκριση της παραδοσιακής ανακάλυψης φαρμάκων *de novo* και της επαναστόχευσης φαρμάκων (Ko, 2020).

1.2.3 Τομείς εφαρμογής επαναστόχευσης φαρμάκων

Η επαναστόχευση φαρμάκων αφορά διαφορετικούς θεραπευτικούς τομείς, όπως ο καρκίνος, αλλά και οι μολυσματικές και νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Η ανάπτυξη, ειδικότερα, αντικαρκινικών φαρμάκων είναι ιδιαίτερα χρονοβόρα και δαπανηρή κι έτσι, η επανατοποθέτηση φαρμάκων στην ογκολογία εμφανίζεται ως πολλά υποσχόμενη εναλλακτική για την ανάπτυξη νέων θεραπειών (Wurth et al., 2015). Στην περίπτωση των αντι-μολυσματικών φαρμάκων, η επανατοποθέτηση αποδεικνύεται μια στρατηγική που μπορεί να βοηθήσει να ξεπεραστεί το φαινόμενο της αντίστασης στα φάρμακα, αυξάνοντας, έτσι, την αποτελεσματικότητά τους. Η νόσος του Alzheimer είναι άλλος ένας τομέας στον οποίο υπάρχει μεγάλη ανάγκη για θεραπείες, καθώς δεν έχουν κυκλοφορήσει νέα φάρμακα από το 2000. Για αυτόν τον λόγο, διεξάγεται μεγάλος αριθμός δοκιμών επαναστόχευσης φαρμάκων σε αυτόν τον τομέα. Το 2017, πάνω από εκατό φάρμακα υποβλήθηκαν σε κλινικές δοκιμές για αυτήν την ασθένεια (Li et al., 2016; Pushpakom et al., 2018).

Ταυτόχρονα, η επαναστόχευση φαρμάκων μπορεί να αποτελέσει μια ιδιαίτερα ελκυστική προοπτική και για την ανάπτυξη θεραπειών για σπάνιες ασθένειες. Οι περισσότερες σπάνιες ασθένειες κρύβουν μια γενετική αιτιολογία, επηρεάζουν μικρό ποσοστό του πληθυσμού (λιγότερο από 200.000 άτομα στις ΗΠΑ και 1 στα 2.000 άτομα στην Ευρώπη), αλλά την ίδια στιγμή είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή. Ο μέσος χρόνος για τη διάγνωση μιας σπάνιας ασθένειας ανέρχεται στα επτά έτη, ενώ πάνω από το 1/3 των παιδιών, που θα διαγνωστούν με μια τέτοια ασθένεια, δε θα επιζήσει για περισσότερο από πέντε χρόνια. Περίπου 8.000 σπάνιες ασθένειες προσβάλλουν 3.500 άτομα, παγκοσμίως. Ωστόσο, μόνο ένα ποσοστό της τάξεως του 5% λαμβάνει εγκεκριμένη θεραπεία. Το γεγονός αυτό οφείλεται στην έλλειψη γνώσεων σχετικά με την παθοφυσιολογία και την αιτιολογία των ασθενειών αυτών, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, αλλά και της γεωγραφικής διασποράς τους. Φυσικά, όπως και στις κοινές ασθένειες, υπάρχει ετερογένεια. Το γεγονός αυτό καθιστά

εξαιρετικά δύσκολη τη διάκριση ασθενών με διαφορετικά μορφολογικά χαρακτηριστικά ή γενετικές παραλλαγές και στη συνέχεια, την αναζήτηση της κατάλληλης για αυτούς επιλογής θεραπείας. Συνεπώς, η *de novo* ανακάλυψη φαρμάκων για τις σπάνιες ασθένειες μπορεί να αποδειχτεί ιδιαίτερα περίπλοκη διαδικασία. Έτσι, λοιπόν, η επαναστόχευση φαρμάκων φαίνεται να προσφέρει πολλά στην ανακάλυψη θεραπειών για μεγάλο αριθμό σπάνιων ασθενειών. Η χρήση ήδη υπάρχοντων δραστικών φαρμακευτικών συστατικών (APIs) για την επικύρωση των βιοχημικών οδών και τη διευκόλυνση της ανακάλυψης νέων ενώσεων μπορεί, πραγματικά, να επιταχύνει την ανάπτυξη φαρμάκων για ασθενείς χωρίς τρέχουσες επιλογές. Η ύπαρξη περίπου 2.800 φαρμάκων και περισσότερων από 4.000 ενώσεων, που έχουν διακοπεί κατά την κλινική ανάπτυξη της Φάσης II, παρέχουν μια πλούσια ομάδα πιθανών θεραπειών για ασθενείς με σπάνιες ασθένειες. Τέλος, η επαναστόχευση φαρμάκων μπορεί να βρει εφαρμογή και στην ιατρική ακριβείας. Σε αυτή την προσέγγιση θα αναφερθούμε εκτενώς στο κεφάλαιο 2 (Delavan et al., 2018; Fetro & Scherman, 2020; Schork, 2015; Yella et al., 2018).

Η στρατηγική της επαναστόχευσης φαρμάκων αποτελεί και μία ισχυρή λύση σε περιπτώσεις νέων, αναδυόμενων ασθενειών, όπως η λοίμωξη COVID-19. Υπάρχει μεγάλος αριθμός παραδειγμάτων υποψηφίων φαρμάκων για επαναστόχευση που έχει δοκιμαστεί ή δοκιμάζεται. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων αποτελούν τα Remdesivir και Toremifene (Zhou et al., 2020).

Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις επιτυχώς επαναστοχευμένων φαρμάκων. Το παλαιότερο παράδειγμα επαναστόχευσης φαρμάκου είναι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ασπιρίνη). Αρχικά, κυκλοφόρησε από την Bayer το 1899 ως αναλγητικό και επανατοποθετήθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1980, σε χαμηλές δόσεις μόνο, ως αντι-αιμοπεταλιακό. Χρησιμοποιείται, ευρέως, μέχρι και σήμερα, σε αυτήν τη δεύτερη ένδειξη για την πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων (Jourdan et al., 2020). Άλλα παραδείγματα επιτυχώς επαναστοχευμένων φαρμάκων/δραστικών ουσιών παρουσιάζονται στον πίνακα 1.1 (Ko, 2020; Novac, 2013; Pushpakom et al., 2018).

Πίνακας 1.1: Επιτυχημένες περιπτώσεις επαναστόχευσης φαρμάκων.

| Δραστική Ουσία | Αρχική Ένδειξη | Νέα Ένδειξη |
|----------------------|----------------------------|--------------------------------|
| Zidovudine | Καρκίνος | HIV/AIDS |
| Sibutramine | Κατάθλιψη | Παχυσαρκία |
| Methotrexate | Καρκίνος | Ρευματοειδής Αρθρίτιδα |
| Atomoxetine | Νόσος Parkinson | ADHD |
| Thalidomide | Πρωινή ναυτία (εγκυμοσύνη) | Πολλαπλό μυέλωμα |
| Topiramate | Επιληψία | Ημικρανία Παχυσαρκία |
| Sildenafil | Κυνάγχη | Στυτική δυσλειτουργία |
| Milnacipran | Κατάθλιψη | Σύνδρομο ινομυαλγίας |
| Lidocaine | Τοπικό αναισθητικό | Αρρυθμία |
| Mifepristone (RU486) | Διακοπή κύησης | Σύνδρομο Cushing |
| Ketoconazole | Μυκητιασικές λοιμώξεις | Σύνδρομο Cushing |
| Aspirin | Αναλγητικό | Καρκίνος του παχέος εντέρου |
| Amantadine | Γρίπη | Νόσος Parkinson |
| Allopurinol | Καρκίνος | Αρθρίτιδα |
| Celecoxib | Πόνος , φλεγμονή | Αδενωματώδεις πολύποδες |
| Dapsone | Λέπρα | Ελονοσία |

Ωστόσο, υπάρχει και η πιθανότητα τα επαναστοχευμένα φάρμακα να μην εμφανίσουν εύλογη αποτελεσματικότητα στις κλινικές δοκιμές, καθώς και τοξικότητα στις νέες ενδείξεις/ασθένειες. Παραδείγματα τέτοιων φαρμάκων είναι τα Latrepirdine, Ceftriaxone και Topiramate. Το Latrepirdine με αρχική ένδειξη ως αντιισταμινικό φάρμακο, υπήρξε υποψήφιο για επαναστόχευση για τη νόσο του Huntington το 2011. Ωστόσο, η δοκιμή Φάσης III δεν ήταν επιτυχής. Το Ceftriaxone είναι ένα αντιβιοτικό, που εξετάστηκε για την αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση. Και σε αυτή την περίπτωση, στις δοκιμές Φάσης III δεν εμφάνισε αποτελεσματικότητα. Τέλος, το Topiramate, ένα φάρμακο για την επιληψία, εξετάστηκε ως υποψήφιο για επαναστόχευση για τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου το 2014. Η αποτυχία του σε μια αναδρομική μελέτη κοορτής έχει οδηγήσει στο να μην έχει διεξαχθεί κλινική δοκιμή για τη νέα αυτή ένδειξη μέχρι και σήμερα. Παρακάτω παρουσιάζονται μερικοί από τους λόγους για την αποτυχία επαναστόχευσης ενός φαρμάκου:

- *Εξάρτηση από τη δόση:* Η σωστή δόση για ένα φάρμακο διαφέρει ανάλογα με την ασθένεια. Η συνταγογραφούμενη δοσολογία για ένα πιθανό φάρμακο είναι κρίσιμη για τη βέλτιστη θεραπευτική του αποτελεσματικότητα.
- *Διαθεσιμότητα και ετερογένεια δεδομένων:* Τα μοντέλα ανοιχτού κώδικα έχουν προταθεί ως απάντηση στην αύξηση των διαθέσιμων στο κοινό δεδομένων έκφρασης. Ωστόσο, η πρόσβαση του κοινού σε συγκεκριμένους τύπους δεδομένων, όπως δεδομένα κλινικών ασθενών, είναι περιορισμένη και απαιτεί εκτεταμένο χειρισμό για άμεση χρήση και κατανόηση. Επιπλέον, λόγω της ετερογένειας των δεδομένων, ο συνδυασμός διαφορετικών τύπων δεδομένων, όπως τα μεταγραφικά δεδομένα, τα δεδομένα χημικής δομής και τα δεδομένα κλινικής βιβλιογραφίας, αποτελούν μια άλλη υπολογιστική πρόκληση αναφορικά με την αποτελεσματική επανατοποθέτηση φαρμάκων.
- *Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας του φαρμάκου:* Η κατοχύρωση με δίπλωμα ευρεσιτεχνίας των προβλεπόμενων πιθανών φαρμάκων είναι πολύ δύσκολη, όταν εντοπίζονται νέες ενδείξεις στην ίδια κατηγορία φαρμάκων. Οι συστηματικές συλλογές των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας επανατοποθέτησης φαρμάκων, μαζί με συστήματα υποστήριξης για την εξαγωγή σχετικών διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας, θα βοηθήσουν στον προσδιορισμό της κατοχής διπλώματος ευρεσιτεχνίας για πιθανά ζεύγη φαρμάκων-ασθενειών.
- *Επικύρωση του φαρμάκου:* Ο συνδυασμός *in silico* πρόβλεψης και *in vitro* επικύρωσης είναι απαραίτητος για την επίτευξη της απόλυτης επιτυχίας της επανατοποθέτησης φαρμάκων (Ko, 2020; Pushrakom et al., 2018).

1.3 Υπολογιστική Νέφος (Cloud Computing)

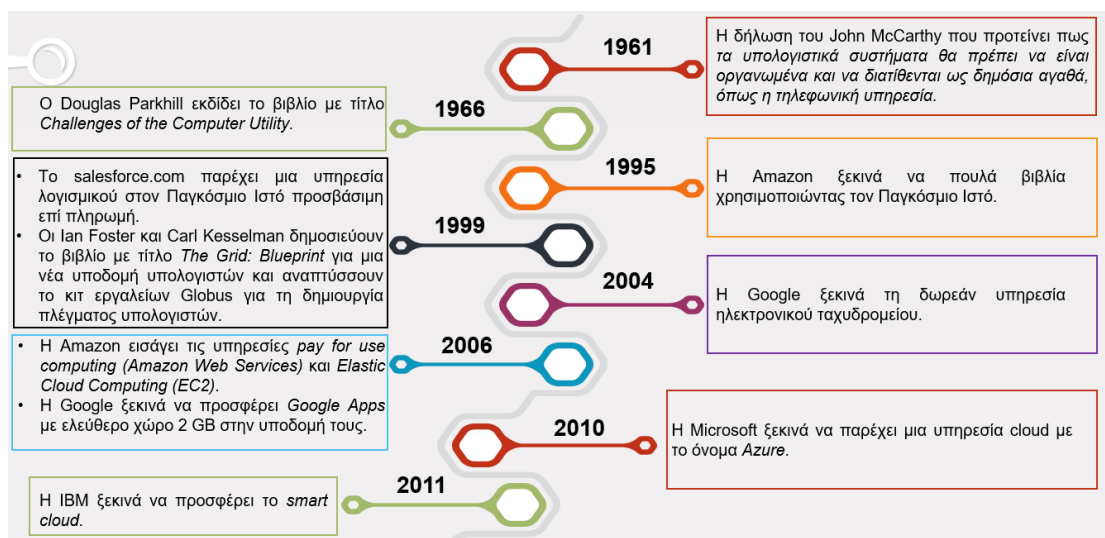
1.3.1 Ορισμός υπολογιστικής νέφους (cloud computing)

Η ιστορική αναδρομή (εικόνα 1.4) της έννοιας της υπολογιστικής νέφους ξεκινά την δεκαετία του 1960, όπου ο John McCarthy πρότεινε πως «οι μελλοντικοί υπολογισμοί θα πραγματοποιούνται μέσω δημόσιων υπηρεσιών κοινής ωφέλειας». Η δημοτικότητα της ιδεολογίας της υπολογιστικής νέφους αυξήθηκε το 2007, χάρη στην ταχεία ανάπτυξη των καναλιών επικοινωνίας και την αύξηση της γεωμετρικής εξέλιξης των αναγκών, τόσο των επιχειρήσεων, όσο και των ιδιωτικών χρηστών να επεκτείνουν τα πληροφοριακά τους συστήματα (Arutyunov, 2012; Rajaraman, 2014).

Η *υπολογιστική νέφος* σύμφωνα με το US National Institute of Standards and Technology ορίζεται ως «μία μέθοδος αξιοποίησης υπολογιστικών πόρων ενός παρόχου, κατόπιν αιτήματος, από έναν πελάτη, ο οποίος χρησιμοποιεί έναν υπολογιστή συνδεδεμένο σε ένα δίκτυο (συνήθως το διαδίκτυο)». Με απλούς όρους, η τεχνολογία της υπολογιστικής νέφους

αφορά οποιοδήποτε λογισμικό χρησιμοποιεί ένας χρήστης, το οποίο, όμως, δεν «τρέχει» στον υπολογιστή του, αλλά στο διαδίκτυο. Η υπολογιστική νέφος περιγράφεται από πέντε κύρια χαρακτηριστικά, τα οποία είναι:

- i. Οι πελάτες μπορούν να χρησιμοποιούν οποιονδήποτε συμβατικό πόρο υπολογιστικών διαδικασιών (χώρος αποθήκευσης, εφαρμογές, επεξεργαστική ισχύς) ενός παρόχου υπηρεσιών, χωρίς ανθρώπινη αλληλεπίδραση.
- ii. Οι πόροι αυτοί είναι προσβάσιμοι οπουδήποτε, οποτεδήποτε, αλλά και με οποιαδήποτε συσκευή, που μπορεί να έχει πρόσβαση στο διαδίκτυο.
- iii. Οι πόροι του παρόχου, που διατίθενται για υπολογιστικές διαδικασίες, διατίθενται για να εξυπηρετούν πολλαπλούς χρήστες. Συνδυάζουν δυναμικά φυσικούς και εικονικούς πόρους κι έτσι, ανταποκρίνονται στην εκάστοτε καταναλωτική ζήτηση. Συνήθως, οι πελάτες δε γνωρίζουν τη θέση των πόρων, που μπορεί να είναι οπουδήποτε στον κόσμο.
- iv. Οι πόροι υπολογιστικών διαδικασιών μπορούν να χρησιμοποιηθούν γρήγορα και ελαστικά από τους πελάτες. Τα συστήματα cloud computing είναι προσαρμοστικά συστήματα. Συνεπώς, οργανώνουν και βελτιστοποιούν αυτόματα τη διάθεση των πόρων, παρέχοντας τη δυνατότητα μέτρησης των χρησιμοποιούμενων υπηρεσιών (Rajaraman, 2014).



Εικόνα 1.4. Ιστορική αναδρομή της υπολογιστικής νέφους (cloud computing) (Rajaraman, 2014).

1.3.2 Μοντέλα υπηρεσίας και ανάπτυξης νέφους

Υπάρχουν διάφοροι τύποι διαθέσιμων υπηρεσιών σε ένα νέφος. Παρακάτω περιγράφονται τα τρία κύρια μοντέλα υπηρεσίας υπολογιστικής νέφους, τα οποία παρουσιάζονται συνοπτικά και στον πίνακα 1.2.

- i. Υποδομή του νέφους σαν υπηρεσία (Infrastructure as a Service, IaaS)

Ο συγκεκριμένος τύπος υπηρεσίας, παρέχεται στον πελάτη ως μια δυνατότητα που τον εφοδιάζει με λειτουργίες επεξεργασίας, αποθήκευσης, δικτύου και άλλους θεμελιώδεις υπολογιστικούς πόρους. Έτσι, ο πελάτης μπορεί να αναπτύξει και να «τρέξει» οποιασδήποτε μορφής λογισμικό (λειτουργικά συστήματα ή προγράμματα). Ο παλαιότερος πάροχος IaaS είναι η Amazon, η υπηρεσία της οποίας ονομάζεται *Elastic Computing Cloud (EC2)*. Άλλοι πάροχοι IaaS είναι οι Rackspace, IBM (SmartCloud+). Όλοι διαθέτουν ένα εικονικοποιημένο σύστημα για την κάλυψη του περιβάλλοντος προγραμματισμού, που απαιτείται από διαφορετικούς χρήστες του υλικού τους.

ii. Πλατφόρμα νέφους ως υπηρεσία (Platform as a Service, PaaS)

Η υπηρεσία αυτή είναι βασισμένη στην υπηρεσία IaaS. Μέσω της υπηρεσίας, ο πάροχος παρέχει στον πελάτη εργαλεία ή γλώσσα προγραμματισμού κι έτσι, ο πελάτης, με τη σειρά του, μπορεί να λειτουργήσει εφαρμογές, που έχουν αναπτυχθεί από τον ίδιο. Παραδείγματα τέτοιων υπηρεσιών αποτελεί η υπηρεσία PaaS, παρεχόμενη από τη Microsoft, με την ονομασία *Windows Azure*, οι υπηρεσίες ιστού της Amazon, το *SmartCloud* της IBM και το *App Engine* που παρέχει η Google.

iii. Λογισμικό νέφους ως υπηρεσία (Software as a Service SaaS)

Στην περίπτωση της υπηρεσίας SaaS, ένας πάροχος λογισμικού δημιουργεί λογισμικό εφαρμογών, το οποίο εκτελείται στην υποδομή, που έχει εγκατασταθεί από έναν πάροχο IaaS ή σε διακομιστές, που διατηρούνται από τον προμηθευτή εφαρμογών, που είναι συνδεδεμένοι στο Διαδίκτυο. Ουσιαστικά, πρόκειται για τη δυνατότητα, που δίδεται στον πελάτη, να χρησιμοποιεί τις διαθέσιμες στο νέφος εφαρμογές. Το λογισμικό αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί, ταυτόχρονα, από πολλούς πελάτες (Rajaraman, 2014).

Πίνακας 1.2: Τα προσφερόμενα μοντέλα υπηρεσιών IaaS, PaaS και SaaS (Rani & Ranjan, 2014).

| | Χρήστης | Διαθέσιμες Υπηρεσίες | Προσφορά | Παραδείγματα |
|------|-------------------------|---|---|--|
| IaaS | Διαχειριστές συστημάτων | Λειτουργικό σύστημα, δίκτυο, χώρος αποθήκευσης, CPU, μνήμη, υπηρεσία δημιουργίας αντιγράφων ασφαλείας | Δημιουργία πλατφόρμας για δοκιμή, ανάπτυξη, ενοποίηση και ανάπτυξη υπηρεσιακών εφαρμογών. | Elastic Computing Cloud (EC2), Rackspace, SmartCloud |
| PaaS | Προγραμματιστές | Δοκιμή, ανάπτυξη, ενσωμάτωση υπηρεσιών και εφαρμογών | Δημιουργία ή ανάπτυξη εφαρμογών και υπηρεσιών για χρήστες | Azure, SmartCloud, Amazon Web Services |
| SaaS | Χρήστες επιχειρήσεων | Email, λογισμικό γραφείου, CRM, Wiki, virtual επιφάνεια εργασίας | Ολοκλήρωση επιχειρηματικών εργασιών | Facebook, Dropbox, Google Workspace, salesforce.com |

Ταυτόχρονα, υπάρχουν διάφορα μοντέλα ανάπτυξης νέφους. Η διάκρισή τους γίνεται με βάση τον τρόπο, που αναπτύσσονται και την πρόσβαση, που παρέχεται. Πιο συγκεκριμένα, τα τέσσερα μοντέλα ανάπτυξης νέφους παρουσιάζονται στην εικόνα 1.5 και είναι τα ακόλουθα:

i. Δημόσιο νέφος (public cloud)

Η δομή του δημόσιου νέφους είναι διαθέσιμη σε όλο το κοινό. Συνήθως, βρίσκεται στις εγκαταστάσεις του παρόχου και ο έλεγχός της γίνεται από τον πάροχο. Τα δημόσια νέφη μπορεί να παρέχονται δωρεάν ή να είναι επί πληρωμή. Παράδειγμα δωρεάν δημόσιων νεφών είναι ο δωρεάν χώρος αποθήκευσης, το ηλεκτρονικό ταχυδρομείο και το λογισμικό γραφείου που παρέχει η Google, ενώ το EC2 της Amazon αποτελεί ένα δημόσιο νέφος επί πληρωμή.

ii. Ιδιωτικό νέφος (Private cloud)

Στην περίπτωση του ιδιωτικού νέφους, η δομή είναι κοινή για έναν οργανισμό. Μπορεί να είναι ένα φυσικά καταμεμημένο σύνολο διασυνδεδεμένων υπολογιστικών συστημάτων, που

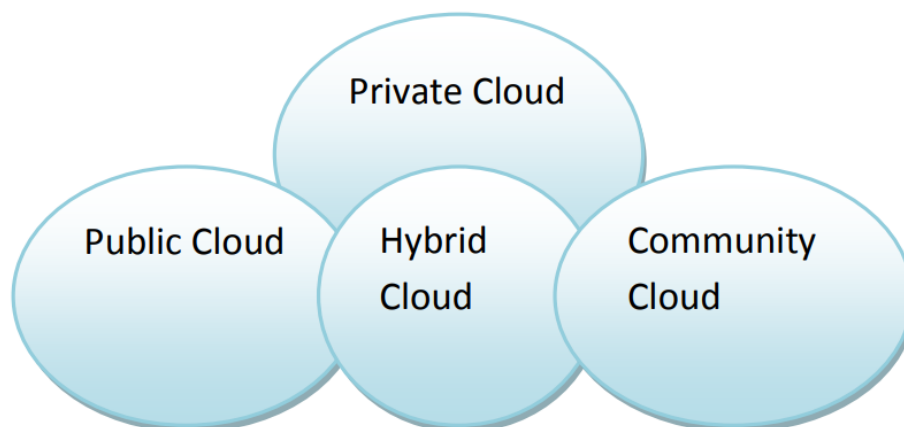
ανήκουν στον οργανισμό και είναι προσβάσιμο στα μέλη του από οπουδήποτε, όπως για παράδειγμα, από μακρινά υποκαταστήματα του οργανισμού. Η υποδομή μπορεί να ανήκει και να συντηρείται από τον οργανισμό, να ανατίθεται σε τρίτους ή να είναι συνδυασμός και των δύο αυτών περιπτώσεων. Ενδεικτικά, μια μεγάλη τράπεζα με πολλά υποκαταστήματα μπορεί να διασυνδέσει τις εγκαταστάσεις υπολογιστών της για να σχηματίσει ένα ιδιωτικό σύννεφο ή να ζητήσει από έναν πάροχο υποδομής να σχεδιάσει και να διατηρήσει μια υπηρεσία νέφους για αποκλειστική χρήση της.

iii. Νέφος κοινότητας (Community cloud)

Η δομή του νέφους κοινότητας είναι κοινή για αρκετούς οργανισμούς. Οι οργανισμοί αυτοί αντιστοιχούν σε μια κοινότητα, η οποία έχει κοινά ενδιαφέροντα και ανάγκες. Ενδεικτικά, μια ομάδα πανεπιστημίων μπορεί να αποφασίσει να συνεργαστεί και να διασυνδέσει την υπολογιστική υποδομή της, ώστε να δημιουργήσει ένα νέφος κοινότητας, στο οποίο μπορεί να έχει πρόσβαση οποιοδήποτε από τα μέλη της. Η υποδομή ενός νέφους κοινότητας μπορεί να ανήκει και να λειτουργεί από κάθε συμμετέχοντα οργανισμό εσωτερικά ή μπορεί να έχει ανατεθεί σε έναν εξωτερικό παράγοντα.

iv. Υβριδικό νέφος (Hybrid cloud)

Το αποτέλεσμα του συνδυασμού δύο ή περισσότερων διαφορετικών ειδών νέφους (δημόσιο, ιδιωτικό ή νέφος κοινότητας) είναι το υβριδικό νέφος. Κάθε οντότητα παραμένει ξεχωριστή, αλλά όλες συνδέονται μεταξύ τους με τυποποιημένα πρωτόκολλα, που επιτρέπουν τη μεταφορά δεδομένων και εφαρμογών. Για παράδειγμα, ένας οργανισμός μπορεί να αποφασίσει να διατηρήσει μέρος των εφαρμογών του που θεωρεί ευαίσθητες στο ιδιωτικό του νέφος και να εκτελέσει άλλες λιγότερο ευαίσθητες εφαρμογές σε ένα δημόσιο (Rajaraman, 2014).



Εικόνα 1.5. Τα μοντέλα ανάπτυξης υπολογιστικού νέφους (Rani & Ranjan, 2014).

1.3.3 Πλεονεκτήματα χρήσης της υπολογιστικής νέφους

Η υιοθέτηση της υπολογιστικής νέφους (cloud computing) από μια επιχείρηση ή έναν οργανισμό μπορεί να αποφέρει πολλά πλεονεκτήματα σε αυτόν. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί πως η υπολογιστική νέφους συμβάλλει στη μείωση των κεφαλαιουχικών δαπανών. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι οι εταιρείες/οργανισμοί δε χρειάζεται να επενδύουν σε μεγάλες υπολογιστικές υποδομές και να απαιτείται να επανεπενδύουν με την εξέλιξη της τεχνολογίας και των υπολογιστών. Στον τομέα των φαρμάκων, οι πρώτες εταιρείες που υιοθέτησαν την υπολογιστική νέφους ήταν οι Pfizer, Johnson & Johnson και Eli Lilly. Όλες τους χρησιμοποίησαν τις υπηρεσίες Amazon Web Services (AWS) και Amazon EC2. Με τον τρόπο αυτό, οι συγκεκριμένες φαρμακευτικές εταιρείες κατάφεραν να πραγματοποιήσουν έρευνα και ανάπτυξη προϊόντων, χρησιμοποιώντας το νέφος και να επεξεργαστούν δεδομένα πρωτεομικής, δεδομένα βιοπληροφορικής και στατιστικά δεδομένα, με αποτέλεσμα τη μείωση του κόστους, αλλά και του χρόνου. Άλλο ένα πλεονέκτημα που παρουσιάζει η υπολογιστική νέφους είναι η ελαστική και επεκτάσιμη υπολογιστική υποδομή, ενώ ταυτόχρονα, μπορούν να δημιουργούνται αντίγραφα ασφαλείας για όλα τα σημαντικά δεδομένα του οργανισμού/εταιρείας. Οι περισσότερες εταιρείες στον τομέα των βιοεπιτημών δε διαθέτουν τις κατάλληλες υπολογιστικές υποδομές για την ανάλυση και αποθήκευση των ερευνητικών τους δεδομένων. Συνεπώς, το cloud computing τους παρέχει τη δυνατότητα να αυξήσουν την υπολογιστική τους δύναμη, όσο επιθυμούν και επενδύοντας, μόνο, σε ό,τι πραγματικά τους χρειάζεται. Τέλος, μέσω της υπολογιστικής νέφους η συνεργασία και η εργασία σε ομάδες καθίσταται ευκολότερη, χάρη στην άμεση πρόσβαση όλων των ατόμων στα πιο πρόσφατα και ενημερωμένα δεδομένα (Arutyunov, 2012; Rajaraman, 2014; Sommer, 2013).

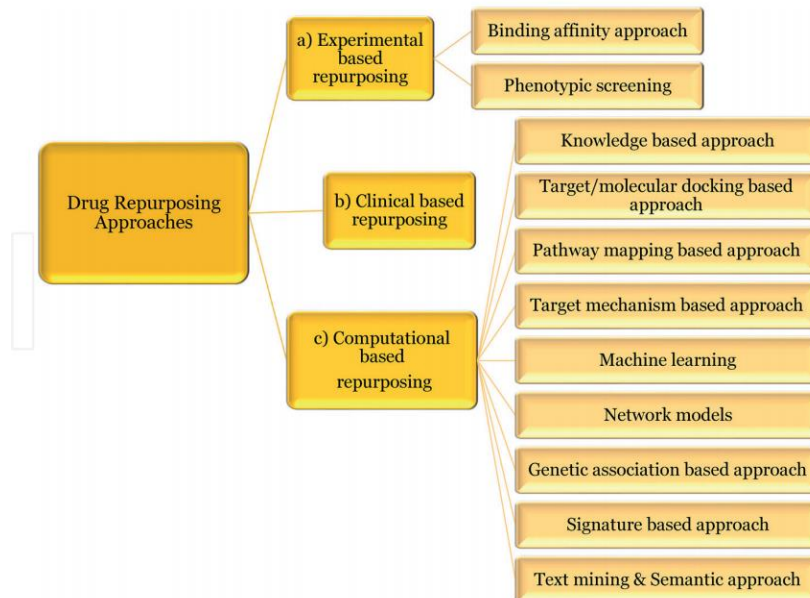
1.3.4 Εφαρμογές της υπολογιστικής νέφους στη φαρμακευτική βιομηχανία

Τα τελευταία χρόνια οι εταιρείες που κινούνται στον τομέα των βιοεπιτημών αναζητούν τρόπους μείωσης του κόστους ανάπτυξης προϊόντων, αύξησης της ευελιξίας τους και δυνατότητες επεκτασιμότητας, ώστε να ανταποκριθούν στις ραγδαίες αλλαγές, τόσο της τεχνολογίας, όσο και των επιχειρήσεων. Σύμμαχός τους στην κατεύθυνση αυτή είναι η υπολογιστική νέφους. Μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες, όπως οι Pfizer, Eli Lilly και Johnson & Johnson έχουν αναφέρει επιτυχημένες προσπάθειες χρήσης της υπολογιστικής νέφους αναφορικά με την επανατοποθέτηση φαρμάκων. Η Pfizer συνεργάστηκε με τη BioTeam και πραγματοποίησε πιλοτικές προσομοιώσεις σύνδεσης στο Amazon Cloud. Αποτέλεσμα των προσομοιώσεων αυτών ήταν η παρατήρηση της σημαντικής μείωσης, τόσο του κόστους, όσο και του χρόνου. Η Nimbus Discovery, σε συνεργασία με τη Schrödinger, αξιοποίησε την

υπολογιστική νέφους, με αποτέλεσμα την εύρεση ενώσεων για στόχους, που σχετίζονται με την παχυσαρκία και το λέμφωμα Non-Hodgkins (Sommer, 2013; Virvilis et al., 2011).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΕΠΑΝΑΣΤΟΧΕΥΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι μέθοδοι επανατοποθέτησης φαρμάκων μπορούν να χωριστούν σε *υπολογιστικές, πειραματικές και κλινικές προσεγγίσεις* (εικόνα 2.1). Σε ορισμένες περιπτώσεις, αυτές οι μέθοδοι συνδυάζονται για να αξιοποιήσουν το όφελος, τόσο από υπολογιστικές μεθόδους, όσο και από πειραματικούς ελέγχους. Επιπλέον, έχουν προχωρήσει μελέτες για την εξεύρεση πιο επιτυχημένων υποψήφιων φαρμάκων, παγκοσμίως, συνδυάζοντας διάφορους τύπους δεδομένων, όπως γονιδιωματικά δεδομένα, πρωτεωμικά δεδομένα, δεδομένα κλινικής υγείας, αλλά και βιβλιογραφικά δεδομένα. Η πρόοδος των υπολογιστικών επιστημών έχει συμβάλει σε μεγάλο βαθμό στη βελτίωση των μεθόδων επαναστόχευσης φαρμάκων. Οι υπολογιστικές προσεγγίσεις βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στα διαθέσιμα δεδομένα, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για την πρόβλεψη νέων ενδείξεων των υπαρχόντων φαρμάκων, μέσω της χρήσης συστηματικών συνδυασμών σχέσεων φαρμάκου-στόχου-νόσου. Με την ταχεία ανάπτυξη της τεχνολογίας, έχουν εμφανιστεί διάφορες βάσεις δεδομένων, οι οποίες παρουσιάζονται στον πίνακα 2.1. Οι γνώσεις αυτές και η ύπαρξη των δεδομένων προώθησαν περαιτέρω την ταχεία ανάπτυξη μιας ποικιλίας νέων υπολογιστικών προσεγγίσεων. Σε σύγκριση με τις βιολογικές πειραματικές προσεγγίσεις, οι υπολογιστικές προσεγγίσεις έχουν πολύ χαμηλότερο κόστος και συναντούν πολύ λιγότερα εμπόδια (Κο, 2020; Masoudi-Sobhanzadeh et al., 2020; Xue et al., 2018).



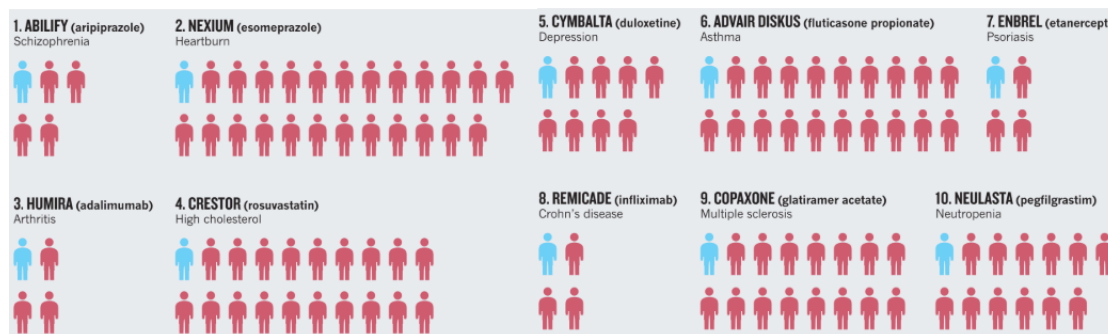
Εικόνα 2.1. Προσεγγίσεις επαναστόχευσης φαρμάκων (Badria, 2020).

Πίνακας 2.1: Πηγές δεδομένων για επαναστόχευση φαρμάκων (Badria, 2020; Ko, 2020).

| Πληροφορίες | Βάση δεδομένων |
|--|--|
| Χημική δομή και δραστηριότητα φαρμάκου | PubChem, ChEMBL, DrugBank, DrugCentral, CMap, STITCH |
| Μεταγραφική απόκριση που προκαλείται από φάρμακο | Connectivity Map, Library of Integrated Network-based Cellular Signatures (LINCS) |
| Πρωτεϊνική δομή | Protein Data Bank (PDB), Protein Binding Sites (ProBis), Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) |
| Πρωτεϊνική δομή και μεταγραφικό προφίλ και δραστηριότητες φαρμάκων | Drug Repurposing Hub, Drug Target Commons, Open Targets |
| Κλινικές πληροφορίες | RepoDB, repurposeDB |
| Δεδομένα Omics | Sequence Read Archive (SRA), NCBI-GEO, ArrayExpress, Cancer Cell Line Encyclopedia (CCLE), Sequence Read Archive (SRA) |
| Πληροφορίες κλινικών δοκιμών και ανεπιθύμητες ενέργειες | Clinicaltrial.gov, Adverse Reaction Database (Canada), SIDER |

2.1 Επαναστόχευση φαρμάκων στην ιατρική ακριβείας

Η *ιατρική ακριβείας* αποτελεί μια πολυσυλλεκτική προσέγγιση, η οποία προτείνει την εξατομίκευση για την πρόληψη και θεραπεία ασθενειών, λαμβάνοντας υπόψη το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών, τους κατάλληλους μοριακούς βιοδείκτες, αλλά και ένα σύνολο άλλων ομικών δεδομένων και δεδομένων «περιβάλλοντος» (τρόπος ζωής, διατροφή, άσκηση). Όλοι αυτοί οι παράγοντες καθορίζουν το πώς ο καθένας αποκρίνεται σε μια συγκεκριμένη θεραπεία. Τα φάρμακα δεν είναι πάντα εξίσου αποτελεσματικά στη θεραπεία της ίδιας νόσου και στην ίδια δόση σε διαφορετικά άτομα, λόγω της ετερογένειας και πολυπλοκότητας που εμφανίζουν τα μέλη ενός πληθυσμού. Η ανάγκη, επομένως, για εξατομικευμένες θεραπείες προκύπτει από το γεγονός ότι εκατομμύρια άνθρωποι λαμβάνουν φάρμακα, τα οποία δεν τους βοηθούν στην καταπολέμηση της ασθένειάς τους (εικόνα 2.2), ενώ ταυτόχρονα υπάρχουν φάρμακα που μπορεί να είναι και επιβλαβή για συγκεκριμένες εθνοτικές ή ηλικιακές ομάδες, λόγω της πραγματοποίησης κλινικών δοκιμών, μόνο σε λευκούς εθελοντές σε συγκεκριμένο ηλικιακό εύρος (Gligorijević et al., 2016; Malod-Dognin et al., 2018; Schork, 2015).



Εικόνα 2.2. Τα δέκα φάρμακα με τις υψηλότερες πωλήσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες. Για κάθε άτομο που βοηθούν (απεικονίζεται με μπλε χρώμα), αποτυγχάνουν να βοηθήσουν 3- 24 άτομα (απεικονίζονται με κόκκινο χρώμα) (Schork, 2015).

Η εποχή των ομικών τεχνολογιών έχει σημειώσει ραγδαία εξέλιξη, με αποτέλεσμα να επιτρέπεται, πλέον, η πρόσβαση σε μεγάλο αριθμό δεδομένων DNA και δεδομένων έκφρασης mRNA, δεδομένων πρωτεϊνών και μεταβολιτών. Αυτά τα δεδομένα μεγάλου όγκου χαρακτηρίζονται από περαιτέρω αύξηση του όγκου (μέγεθος των δεδομένων), ταχύτητα (ανάπτυξη των δεδομένων) και μεταβλητότητα (ετερογένεια των δεδομένων: διαφορετικοί τύποι μοριακών πληροφοριών, που λαμβάνονται από διαφορετικές τεχνολογίες υπό διαφορετικές συνθήκες), οι οποίες θέτουν επιπρόσθετες προκλήσεις για την αποθήκευση, την κοινή χρήση και τις αναλύσεις τους. Με την έλευση των δεδομένων μεγάλου όγκου, οι υπολογιστικές προσεγγίσεις προσελκύουν αυξανόμενη προσοχή με στόχο την επανατοποθέτηση φαρμάκων στην ιατρική ακριβείας (Gligorijević et al., 2016; Malod-Dognin et al., 2018).

Αρχικά, έχει προταθεί μια κατηγοριοποίηση των μεθόδων σε εκείνες βάσει φαρμάκου (drug-based) και εκείνες βάσει ασθένειας (disease-based). Η πρώτη κατηγορία, αφορά σε κατηγοριοποίηση με βάση την ομοιότητα και ως εκ τούτου, την ομοιότητα στη χημική δομή, την ομοιότητα μεταξύ γονιδιακών εκφράσεων, που προκαλούνται από δράσεις φαρμάκων ή την ομοιότητα μεταξύ παρενεργειών. Συνεπώς, για φάρμακα, που ανήκουν στην ίδια κατηγορία, μπορεί να γίνει η υπόθεση ίδια ή παρόμοιας δράσης. Στην περίπτωση της δεύτερης κατηγορίας μεθόδων, η ομαδοποίηση γίνεται με βάση την ομοιότητα, που εμφανίζουν διάφορες ασθένειες. Τέτοια παραδείγματα είναι η ομοιότητα στον φαινότυπο και η ομοιότητα μεταξύ συμπτωμάτων εκδήλωσης νόσου. Υπάρχουν και προσεγγίσεις, οι οποίες χρησιμοποιούν ομοιότητες βάσει στόχου (target-based), όπως η ομοιότητα πρωτεϊνικής αλληλουχίας και η 3D δομική ομοιότητα. Άλλες υπολογιστικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν προσεγγίσεις προσομοίωσης μοριακής σύνδεσης (molecular docking simulation) για την πρόβλεψη μιας θέσης πρόσδεσης ενός φαρμακευτικού μορίου εντός της πρωτεϊνικής 3D δομής. Όλες οι μέθοδοι που αναφέρθηκαν θα παρουσιαστούν αναλυτικά στη συνέχεια του συγκεκριμένου κεφαλαίου (Gligorijević et al., 2016).

2.2 Προσεγγίσεις με βάση τη χημική δομή

Η χημική δομή των φαρμάκων μπορεί να αποτελεί σημαντική ευκαιρία για επαναστόχευση. Η βασική αντίληψη πίσω από αυτές τις προσεγγίσεις είναι ότι μόρια με παρόμοιες χημικές δομές επηρεάζουν, συχνά, πρωτεΐνες και βιολογικά συστήματα με παρόμοιους τρόπους. Ωστόσο, στην πράξη, οι μικρές αλλαγές που γίνονται σε μια μοριακή δομή μπορούν να οδηγήσουν σε δραστικά διαφορετικά βιολογικά αποτελέσματα. Η ομοιότητα της χημικής δομής μπορεί να μετρηθεί με διάφορους τρόπους, όπως τα δισδιάστατα (2D) τοπολογικά αποτυπώματα και τα τρισδιάστατα (3D) διαμορφωτικά αποτυπώματα και αποτελεί ενεργό τομέα έρευνας (Jarada et al., 2020; Li et al., 2016).

Έχει προταθεί πληθώρα προσεγγίσεων, που βασίζονται στη χημική δομή. Ενδεικτικό παράδειγμα αποτελεί η συστηματική προσέγγιση ομοιότητας χημικής δομής για τη διαλογή υπαρχόντων ενώσεων και «in-process» φαρμάκων (φαρμάκων σε παραγωγή) έναντι προσδετών σε πρωτεϊνικούς στόχους. Έτερη προσέγγιση είναι η χρήση χημικών δομών για τον προσδιορισμό των στόχων-φαρμάκων, που θα μπορούσαν να τροποποιήσουν τον σχετιζόμενο με την ασθένεια φαινότυπο. Μια τέτοια τακτική θα έδινε ενδείξεις για το πώς άλλα φάρμακα, με παρόμοιες χημικές δομές, ρυθμίζουν τον σχετικό με τη νόσο φαινότυπο και ως εκ τούτου, καταπολεμούν την ασθένεια. Τέλος, ενώ οι περισσότερες από τις προσεγγίσεις επαναστόχευσης φαρμάκων, με βάση τη χημική δομή επικεντρώνονται στην πρόβλεψη άμεσων ή έμμεσων αλληλεπιδράσεων φαρμάκων σε μικρή κλίμακα, οι Zheng et al. διεξήγαγαν μια μελέτη μεγάλης κλίμακας, σχετικά με τις σχέσεις φαρμάκου-στόχου και εισήγαγαν έναν νέο αλγόριθμο, τον «Weighted Ensemble Similarity (WES)». Στη μελέτη αυτή αναγνωρίστηκαν τα βασικά δομικά χαρακτηριστικά του προσδέτη μιας πρωτεΐνης ως σύνολο. Στη συνέχεια, αντί να συγκριθούν δύο ενώσεις για τον προσδιορισμό της ομοιότητάς τους, κάθε ένωση συγκρίθηκε με σύνολα για να υπολογιστεί η ομοιότητα του συνόλου. Οι βαθμολογίες ομοιότητας ολόκληρου του συνόλου κανονικοποιήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για την πρόβλεψη άμεσων αλληλεπιδράσεων φαρμάκων και στόχων (Jarada et al., 2020).

2.3 Προσεγγίσεις με βάση τη μοριακή σύνδεση και την δομή των πρωτεϊνών

Οι πρωτεΐνες με παρόμοιες δομές είναι πιθανό να έχουν παρόμοιες λειτουργίες και να αναγνωρίζουν παρόμοιους προσδέτες. Οι πρωτεΐνες μπορούν να συγκριθούν με στοίχιση κατά ζεύγη, έτσι, ώστε να γίνει αντιστοίχιση των νουκλεοτιδίων/αμινοξέων δυο ακολουθιών και να εντοπιστούν οι ομοιότητες και οι διαφορές τους. Οι σύγχρονες μέθοδοι για την ανακάλυψη της σχέσης μιας αλληλουχίας με τις γνωστές υπάρχουσες, όπως το λογισμικό BLAST, χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως και διατίθενται μέσω διαδικτύου. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι μικρές διαφορές που εντοπίζονται σε βασικές θέσεις μπορεί να έχουν

τεράστιο αντίκτυπο στη σύνδεση του προσδέτη. Ταυτόχρονα, οι τρόποι δέσμευσης του προσδέτη, όταν είναι διαθέσιμοι, αποτελούν ισχυρό πλεονέκτημα στη διαδικασία εντοπισμού νέων στόχων. Έτσι, αν μια συγκεκριμένη πρωτεΐνη, η οποία είναι αιτιώδης στόχος της νόσου A, έχει παρόμοια τοπική δομή με αυτήν της πρωτεΐνης B, η οποία είναι θεραπευτικός στόχος του φαρμάκου B, μπορούμε να προβλέψουμε ότι το φάρμακο B μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη νόσο A. Αυτή η απλή στρατηγική είναι αποτελεσματική στην επανατοποθέτηση φαρμάκων (Jarada et al., 2020; March-Vila et al., 2017).

Οι μελέτες μοριακής σύνδεσης έχουν αξιοποιηθεί, επιτυχώς, στην επαναστόχευση φαρμάκων. Η μοριακή σύνδεση αποτελεί ένα ευέλικτο εργαλείο, το οποίο χρησιμοποιείται για να προβλέψει τη γεωμετρία και να αξιολογήσει την αλληλεπίδραση μεταξύ ενός συμπλόκου μιας πρωτεΐνης και ενός προσδέτη. Αποτελεί ουσιαστικά μια γρήγορη μέθοδο για την προβολή μεγάλων βιβλιοθηκών προσδετών, αλλά και στόχων. Επομένως, οι μελέτες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν, αν ένα δεδομένο φάρμακο είναι δυνητικά ικανό να δεσμεύσει άλλους στόχους. Ωστόσο, περιορίζονται σε μελέτες, όπου μια τρισδιάστατη δομή του στόχου διατίθεται μέσω κρυσταλλογραφίας, πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) ή συγκριτικών μοντέλων.

Στα πλαίσια της επαναστόχευσης φαρμάκων, οι μελέτες μοριακής σύνδεσης μπορούν να πραγματοποιηθούν με δύο τρόπους. Ο πρώτος είναι η σύνδεση ενός γνωστού φαρμάκου με ένα μεγάλο σύνολο δυνητικών στόχων, ενώ ο δεύτερος είναι η σύνδεση μιας βάσης δεδομένων εγκεκριμένων φαρμάκων σε έναν συγκεκριμένο στόχο (March-Vila et al., 2017).

Οι στρατηγικές μοριακής σύνδεσης για την επανατοποθέτηση φαρμάκων εμφανίζουν ορισμένα μειονεκτήματα. Ένα από αυτά είναι το γεγονός ότι πρέπει να είναι διαθέσιμα τα τρισδιάστατα δεδομένα της δομής. Βάσεις δεδομένων, όπως η Protein Data Bank (PDB), περιέχουν πολλές εγγραφές, ωστόσο απέχουν ακόμη πολύ από το να καλύπτουν ολόκληρο το πρωτόμα. Δεύτερον, μπορεί να είναι δύσκολο να αναγνωρισθεί αυτόματα μια θέση δέσμευσης, ιδιαίτερα, όταν η δομή της πρωτεΐνης κρυσταλλώθηκε χωρίς τον προσδέτη της. Τέλος, καθώς όλες οι μεθοδολογίες δημιουργούν μεγάλο αριθμό ψευδών θετικών, οι πειραματικές επικυρώσεις είναι η μόνη λύση για την αξιολόγηση των προβλέψεων (Joachim Haupt & Schroeder, 2011; Kruger et al., 2012)

2.4 Προσεγγίσεις με βάση τις γενετικές παραλλαγές

Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί μεγάλες επενδύσεις στις μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (Genome-Wide Association Studies, GWAS). Οι επενδύσεις αυτές απέβλεπαν στον εντοπισμό νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων και στην επιλογή ασθενών, που θα ανταποκρίνονταν καλύτερα στις θεραπευτικές παρεμβάσεις, ξεκινώντας από τον γονότυπο και ελέγχοντας για συσχετίσεις με γενετικές παραλλαγές σε ολόκληρο το

γονιδίωμα. Από τις πληροφορίες που λαμβάνονται, εν γένει, μπορεί κανείς να απομονώσει κοινές μεταλλάξεις στο DNA, που σχετίζονται με ένα φαινοτυπικό χαρακτηριστικό (Jarada et al., 2020; Sanseau et al., 2012).

Οι μελέτες επανατοποθέτησης φαρμάκων, που χρησιμοποιούν δεδομένα μελετών GWAS, εστιάζουν, συχνά, στο κατά πόσο οι πρωτεΐνες με μεταλλάξεις, που σχετίζονται με ασθένειες θα είναι οι άμεσοι στόχοι των φαρμάκων, που θεραπεύουν μια ασθένεια. Έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές έρευνες για την επαναστόχευση φαρμάκων με χρήση δεδομένων GWAS. Για παράδειγμα, το 2012 οι Sanseau et al. φίλτραραν τον δημοσιευμένο κατάλογο GWAS γονιδίων, που σχετίζονται με ασθένειες. Αποτέλεσμα ήταν να δημιουργηθεί μια λίστα γονιδίων, που στη συνέχεια αξιολογήθηκαν έναντι στόχων-φαρμάκων για πιθανές νέες ενδείξεις και ευκαιρίες επαναστόχευσης φαρμάκων. Άλλη μία έρευνα η οποία αξίζει να αναφερθεί είναι αυτή των Okada et al., οι οποίοι ανέπτυξαν μια νέα *in silico* προσέγγιση, διεξάγοντας μια ανάλυση GWAS πολλαπλών σταδίων. Επίσης, μέσω της έρευνας αυτής αναγνωρίστηκε μία ομάδα υπάρχοντων και εγκεκριμένων για άλλη ένδειξη φαρμάκων. Τα φάρμακα αυτά αποτελούν πιθανή ευκαιρία για επαναστόχευση (Jarada et al., 2020; Ko, 2020; Sanseau et al., 2012).

2.5 Προσεγγίσεις με βάση τη γονιδιακή έκφραση

Οι τεράστιοι όγκοι διαθέσιμων γονιδιωματικών και μεταγραφικών δεδομένων, καθώς και οι κλινικές βάσεις δεδομένων, παρέχουν μια μοναδική ευκαιρία για την κατανόηση της νόσου και των μηχανισμών δράσης των φαρμάκων, αλλά και την ανακάλυψη νέων χρήσεων για τα υπάρχοντα φάρμακα. Ωστόσο, λόγω της τεράστιας πολυπλοκότητας των βιολογικών συστημάτων, η πλήρης κατανόησή τους παραμένει ατελής. Ως αποτέλεσμα, η έρευνα για μια μοριακή εξήγηση των βιολογικών συστημάτων συνεχίζεται εκτενώς. Αξίζει να σημειωθεί ότι το προφίλ έκφρασης γονιδίων, με χρήση μικροσυστοιχιών, είναι το ευρύτερα χρησιμοποιούμενο μεταγραφικό προφίλ μεταξύ των μεθόδων γενετικού προφίλ, που έχουν διερευνηθεί για επανατοποθέτηση φαρμάκων. Σε αντίθεση με τα περισσότερα παραδοσιακά εργαλεία μοριακής βιολογίας που επιτρέπουν τη μελέτη ενός μόνο γονιδίου ή ενός μικρού συνόλου γονιδίων, το προφίλ έκφρασης γονιδίων μέσω μικροσυστοιχιών συλλαμβάνει τις δυναμικές ιδιότητες ενός κυττάρου και μετρά όλη την μεταγραφική δραστηριότητα χιλιάδων γονιδίων ταυτόχρονα. Η εφαρμογή του προφίλ της έκφρασης γονιδίων μέσω μικροσυστοιχιών έχει, επομένως, λάβει μεγάλη προσοχή για τον ρόλο της στην κατανόηση της μοριακής βάσης πλήθους ασθενειών. Οι υπολογιστικές μελέτες επανατοποθέτησης φαρμάκων, που χρησιμοποιούν γονιδιακά ρυθμιστικά δεδομένα, προϋποθέτουν ότι τα φάρμακα στοχεύουν τις ίδιες πρωτεΐνες με συγκρίσιμα προφίλ γονιδιακής έκφρασης. Αυτή η κατανόηση οδήγησε στην ανακάλυψη ενός τεράστιου αριθμού νέων και απροσδόκωτων

λειτουργικών αλληλεπιδράσεων γονιδίων, στην ανίχνευση νέων υποτύπων νόσων και στον προσδιορισμό των υποκείμενων μηχανισμών των ασθενειών ή των φαρμακευτικών αντιδράσεων. Το εγχείρημα Connectivity Map (CMap) και η εκτεταμένη Library of Integrated Network-Based Cellular Signatures (LINCS) αποτελούν τη βασική ιδέα ποικίλων αναγνωρισμένων μελετών επαναπροσδιορισμού φαρμάκων. Το CMap μπορεί να εκληφθεί ως ένας συνδυασμός μεταγραφικών δεδομένων έκφρασης σε ολόκληρο το γονιδίωμα, που συντελεί στην αποκάλυψη λειτουργικών συνδέσεων μεταξύ φαρμάκων, γονιδίων και ασθενειών. Το CMap παρήγαγε ευρείας κλίμακας προφίλ έκφρασης γονιδίων από ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα που στοχεύονταν από διάφορες φαρμακευτικές ενώσεις σε διαφορετικά περιβάλλοντα και έχει δείξει πώς θα μπορούσε να συμβάλει στην αποκάλυψη μονοπατιών για επανατοποθέτηση φαρμάκων για ένα εύρος ομάδων ασθενειών, εντοπίζοντας και προτείνοντας νέες ενδείξεις για υπάρχοντα φάρμακα. Τέλος, έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες έρευνες, ενσωματώνοντας πηγές δεδομένων του CMap με άλλες λειτουργικές βάσεις δεδομένων γονιδιωματικής (NCBI-GEO, SRA Sequence Read Archive) για την ανακάλυψη συσχετίσεων μεταξύ γονιδίων, φαρμάκων και ασθενειών (Jarada et al., 2020; Jin & Wong, 2014).

2.6 Προσεγγίσεις με βάση το δίκτυο ασθενειών (disease network-based) και τον φαινότυπο

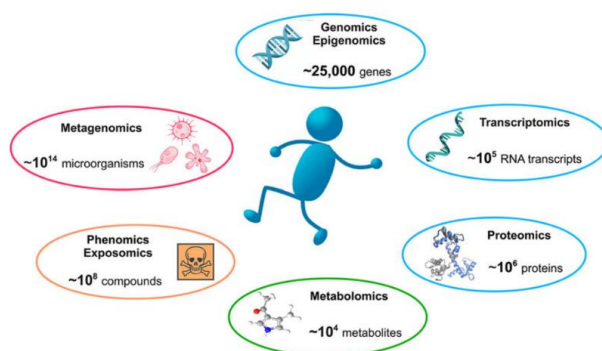
Τα τελευταία χρόνια, η υπολογιστική βιολογία με βάση τα δίκτυα (network-based) έχει προσελκύσει αυξανόμενη προσοχή. Στοχεύει στην οργάνωση των σχέσεων μεταξύ βιολογικών μορίων με τη μορφή δικτύων για την εύρεση νέων ιδιοτήτων σε επίπεδο δικτύου και τη διερεύνηση του τρόπου με τον οποίο τα κυτταρικά συστήματα προκαλούν διαφορετικούς βιολογικούς φαινοτύπους υπό διαφορετικές συνθήκες. Οι στρατηγικές, που βασίζονται σε ασθένειες, εξαρτώνται από δεδομένα, που σχετίζονται με ασθένειες, όπως πληροφορίες φαινοτυπικών χαρακτηριστικών, παρενέργειες και πληροφορίες ενδείξεων ως βάση για την πρόβλεψη θεραπευτικών δυνατοτήτων και νέων ενδείξεων για υπάρχοντα φάρμακα. Οι στρατηγικές, που βασίζονται σε ασθένειες, χρησιμοποιούνται, όταν υπάρχουν, είτε μη αξιόπιστα δεδομένα που σχετίζονται με τα φάρμακα, είτε όταν το κίνητρο είναι η μελέτη του τρόπου με τον οποίο τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά μπορούν να συμβάλουν στην επανατοποθέτηση του φαρμάκου, που επικεντρώνεται σε μια συγκεκριμένη ασθένεια. Οι μελέτες αυτής της κατηγορίας μοιράζονται την υπόθεση ότι εάν δύο ασθένειες, οι D1 και D2 έχουν παρόμοιο προφίλ και ενδείξεις και το φάρμακο R χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της νόσου D1, τότε το φάρμακο R μπορεί να θεωρηθεί ισχυρός υποψήφιος για τη θεραπεία της νόσου D2. Οι αναλύσεις με βάση τα δίκτυα αποτελούν μια ευρέως χρησιμοποιούμενη στρατηγική για την υπολογιστική επαναστόχευση φαρμάκων (Jarada et al., 2020; March-Vila

et al., 2017).

Η φαινοτυπική εκδήλωση των παρενεργειών ενός φαρμάκου μπορεί να σχετίζεται με την φαινοτυπική έκφραση μιας νόσου. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως τόσο το φάρμακο, όσο και η ασθένεια, είναι πιθανό να μοιράζονται παρόμοιες υποκείμενες οδούς. Οι κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι απροσδόκητες δράσεις που προέρχονται από τους στόχους έχει αποδειχθεί ότι έχουν την ικανότητα να εμφανίζουν φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, που σχετίζονται με φάρμακα και μπορεί τελικά να βοηθήσουν στην αποκάλυψη πιθανών θεραπευτικών χρήσεων για τα φάρμακα αυτά (Jarada et al., 2020).

2.7 Προσεγγίσεις με βάση τις ομικές τεχνολογίες

Οι ομικές τεχνολογίες έχουν καταστήσει ευκολότερη και οικονομικότερη την ταυτόχρονη αξιολόγηση χιλιάδων βιολογικών μορίων και η έλευσή τους συνδράμει στις σημαντικές εξελίξεις αναφορικά με την πιο ακριβή διάγνωση και πρόγνωση των ασθενειών. Οι προσεγγίσεις αυτές έχουν βρει εφαρμογή και στον τομέα της ανακάλυψης και ανάπτυξης φαρμάκων, βοηθώντας στη λήψη αποφάσεων μέσω της παροχής πληροφοριών, σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα. Τέλος, μέσω των ομικών τεχνολογιών έχουν αποκαλυφθεί νέες χρήσεις για υπάρχοντα φάρμακα, μέσω μελετών επαναστόχευσης φαρμάκων (Kedaigle & Fraenkel, 2018; Pulley et al., 2020). Τα επιμέρους πεδία των ομικών τεχνολογιών ολοένα και αυξάνονται, με τα κυριότερα των οποίων, να παρουσιάζονται ακόλουθα (εικόνα 2.3). Στον πίνακα 2.2 παρουσιάζονται οι πηγές λήψης δεδομένων για κάθε πεδίο ξεχωριστά (Pulley et al., 2020).



Εικόνα 2.3. Απεικόνιση των διάφορων πεδίων τεχνολογιών omics (Gligorijević et al., 2016).

Το πεδίο της γονιδιωματικής αποτελεί το πιο ώριμο πεδίο των ομικών τεχνολογιών. Το Πρόγραμμα Αποκωδικοποίησης του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (HGP) ξεκίνησε το 1990 και ολοκληρώθηκε το 2003. Στην επίσημη πλήρη δημοσίευση αναφέρονται 20.500 γονίδια. Οι γνώσεις που έχουμε, πλέον, για τη γενετική βάση πολύπλοκων ασθενειών έχει βελτιωθεί σε μεγάλο βαθμό, χάρη στις γενετικές μελέτες μεγάλης κλίμακας. Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 2.4, στο πλαίσιο της επαναστόχευσης φαρμάκων με βάση τη γονιδιωματική, χρησιμοποιούνται ευρέως οι μελέτες GWAS. Η μελέτη σύνδεσης στο σύνολο του φαινοτύπου

(PheWAS) είναι μια συμπληρωματική προσέγγιση των μελετών GWAS και χρησιμοποιεί ηλεκτρονικά αρχεία υγείας (EHRs), που συνδέονται με γενετικά δεδομένα. Με αυτόν τον τρόπο, επιτρέπεται μια αντίστροφη γενετική προσέγγιση για την αποκάλυψη πιθανών νέων φαινοτύπων, που σχετίζονται με έναν συγκεκριμένο γονότυπο (Gligorijević et al., 2016; Pulley et al., 2020).

Με τον όρο *επιγονιδιωματική* αναφερόμαστε στην ανάλυση των αναστρέψιμων επιγενετικών τροποποιήσεων του DNA (μεθυλίωση DNA) ή των ιστονών (μεθυλίωση, ακετυλίωση, φωσφορυλίωση) ενός κυττάρου, που αναφέρεται ως «επιγένωμα» ή «επιγονιδίωμα», και οι οποίες επηρεάζουν την έκφραση γονιδίων, χωρίς να μεταβάλλουν την αλληλουχία του DNA. Οι επιγενετικές αλλαγές είναι δυνατό να είναι αναστρέψιμες και για το λόγο αυτό, φάρμακα που στοχεύουν σε επιγενετικές διεργασίες γίνονται ολοένα και πιο δημοφιλή στην ανάπτυξη φαρμάκων. Παραδείγματα εγκεκριμένων για χρήση φαρμάκων αποτελούν ενώσεις που στοχεύουν σε επιγενετικά ένζυμα για τη θεραπεία ασθενειών, όπως το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και οι αναστολείς της αποακετυλάσης των ιστονών (HDAC) για τη θεραπεία πολλαπλών τύπων καρκίνου. Η επιγενετική έχει αναδειχθεί σε ένα πεδίο με πολλές προοπτικές και στον τομέα της επαναστόχευσης φαρμάκων. Στον τομέα αυτό, βρίσκονται σε εξέλιξη έρευνες, οι οποίες σκοπεύουν στον εντοπισμό εγκεκριμένων από τον FDA φαρμάκων που ασκούν επιδράσεις εκτός στόχου σε επιγενετικές οδούς. Χαρακτηριστικό παράδειγμα μια τέτοιας περίπτωσης είναι αυτή του λιθίου. Το λίθιο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ψυχικών παθήσεων, είναι, όμως, γνωστό στους ερευνητές πως ασκεί και ισχυρά νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε προκλινικά μοντέλα της νόσου του Huntington και της νόσου του Alzheimer. Οι μηχανισμοί, ωστόσο, που διέπουν αυτό το αποτέλεσμα είναι ασαφείς. Αξιοποιώντας τη γνώση ότι το λίθιο και το βαλπροϊκό οξύ (αναστολέας HDAC) έχουν παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα, αξιολογήθηκε η ικανότητα του λιθίου να μεταβάλει την ακετυλίωση. Έτσι, προσδιορίστηκε η HDAC1 ως νέος στόχος του λιθίου, αποκαλύπτοντας έναν προηγουμένως μη αναφερόμενο μηχανισμό για τη νευροπροστατευτική λειτουργία του λιθίου, που θα μπορούσε να αξιοποιηθεί για επαναστόχευση (Gligorijević et al., 2016; Pulley et al., 2020).

Όσον αφορά το πεδίο της *μεταγραφομικής ανάλυσης*, η σύγκριση του προφίλ έκφρασης πριν και μετά την έκθεση σε ένα φάρμακο μπορεί να διευκρινίσει τις αλλαγές που επιφέρει το φάρμακο αυτό στο μεταγραφομικό προφίλ υπό μελέτη. Η υπογραφή της διαφορικής γονιδιακής έκφρασης αντικατοπτρίζει την επίδραση ενός φαρμάκου στην γονιδιακή έκφραση. Οι μεταγραφικές αλλαγές που προκαλούνται από τα φάρμακα μπορούν, στη συνέχεια, να συγκριθούν με τη γονιδιακή έκφραση, που σχετίζεται με την ασθένεια. Η ύπαρξη αρνητικής συσχέτισης μεταξύ των μεταγραφικών αλλαγών, που προκαλούνται από τη νόσο και των μεταγραφικών αλλαγών, που προκαλούνται από το φάρμακο, υποδεικνύει την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου. Το φάρμακο, έτσι, μπορεί να είναι ικανό να ελέγξει τη

γονιδιακή έκφραση, που προκαλείται από την ασθένεια και να μετριάσει τον φαινότυπο της νόσου (Pulley et al., 2020).

Περνώντας στο πεδίο της *πρωτεομικής*, είναι σημαντικό να αναφέρουμε πως τα περισσότερα φάρμακα δρουν και ασκούν τα θεραπευτικά τους αποτελέσματα, δεσμεύοντας έναν ή περισσότερους πρωτεϊνικούς στόχους. Επιπλέον και οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, συνήθως, εκφράζονται μέσω των αλληλεπιδράσεων τους με πρωτεΐνες. Το πεδίο της πρωτεομικής επικεντρώνεται σε όλες τις παραγόμενες πρωτεΐνες, λαμβάνοντας υπόψη όλες τις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις στην αμινοξική αλληλουχία (φωσφορυλίωση, γλυκολυοποίηση, λιπιδίωση). Η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το πρωτόμα είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη φαρμάκων και την εκτίμηση της τοξικότητας. Η χημική πρωτεομική προσφέρει την ευκαιρία να αποκτήσει κανείς μια εικόνα για τον τρόπο δράσης μικρών φαρμακευτικών μορίων. Με τη βοήθεια των προσεγγίσεων, που βασίζονται στη πρωτεομική, είναι δυνατό να γίνει πρόβλεψη πιθανής αποτελεσματικότητας, αλλά και τοξικότητας των φαρμάκων (Gligorijević et al., 2016; Pulley et al., 2020).

Ως *μεταβολομική* ορίζεται, γενικά, «η μελέτη των ενδιάμεσων προϊόντων μικρών μορίων και προϊόντων του κυτταρικού μεταβολισμού». Οι περισσότερες προσεγγίσεις επαναστόχευσης φαρμάκων με βάση την μεταβολομική έχουν επικεντρωθεί σε υπολογιστικές προσεγγίσεις για τον εντοπισμό δυνητικών φαρμακευτικών στόχων διαφόρων ασθενειών. Με βάση τις προσεγγίσεις αυτές έχουν διεξαχθεί έρευνες για την εύρεση θεραπειών για τον διαβήτη τύπου 2, αλλά και στο πεδίο της ογκολογίας. Το πεδίο της μεταβολομικής, τόσο μεμονωμένα, όσο και ως συμπληρωματική προσέγγιση, έχει συμβάλει, τόσο στη δημιουργία υποθέσεων, όσο και στην επικύρωση στόχων για τον επαναπροσδιορισμό φαρμάκων. Μέχρι σήμερα, οι προσπάθειες επαναπροσδιορισμού φαρμάκων με βάση το μεταβολισμό δεν έχουν μεταφραστεί άμεσα σε κλινικές δοκιμές. Ωστόσο, καθώς αυτός ο τομέας συνεχίζει να εξελίσσεται, είναι πιθανό να συμβεί στο άμεσο μέλλον (Pulley et al., 2020).

Το πεδίο της *μεταγονιδιωματικής* αποτελεί, επίσης, έναν τομέα στον οποίο γίνεται έρευνα για εφαρμογές στον τομέα της επαναστόχευσης φαρμάκων. Η εξέταση των αλληλεπιδράσεων του μικροβιώματος με τα υποψήφια για επαναπροσδιορισμό φάρμακα μπορεί να αποτελέσει μια βασική συμπληρωματική προσέγγιση στις παραδοσιακές στρατηγικές αξιολόγησης, καθώς η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου μπορεί να μεταβληθεί με τις υποκείμενες μικροβιακές αλληλεπιδράσεις σε θέσεις απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης. Το μικροβίωμα μπορεί, επίσης, να μειώσει τις επιδιωκόμενες φαρμακευτικές επιδράσεις, καθώς τα βακτήρια μπορούν να μειώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα μιας ξеноβιοτικής ουσίας. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διαφόρων αντιδράσεων, όπως

υδρόλυση, αποκαρβοξυλίωση, αφυδροξυλίωση, απομεθυλίωση και αφαλογόνωση, μειώνοντας την αποτελεσματική σύνδεση του στόχου. Το εύρος των εφαρμογών υποδηλώνει ότι το πεδίο του μικροβιώματος μπορεί μια μέρα να είναι ένα ισχυρό εργαλείο για έρευνες επαναπροσδιορισμού φαρμάκων (Pulley et al., 2020).

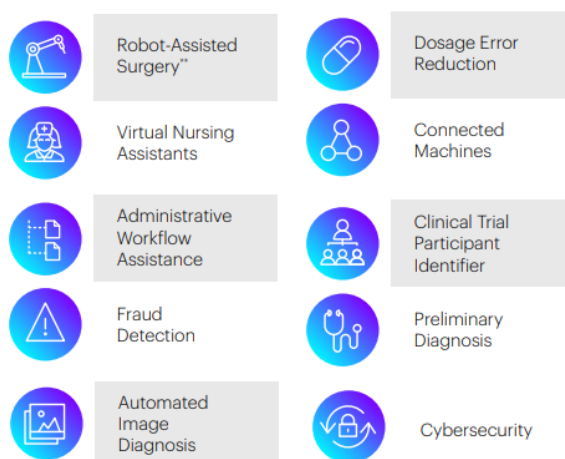
Περνώντας στο πεδίο της *φαινομικής*, οι βιωματικές γνώσεις του ασθενούς ή/ και οι παρατηρήσεις του παρόχου υγειονομικής περίθαλψης μπορούν να συγκεντρωθούν για τον εντοπισμό προηγούμενων άγνωστων επιδράσεων φαρμάκων, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει ότι ένα δεδομένο φάρμακο θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για τη θεραπεία μιας νέας ασθένειας. Ταυτόχρονα, μεγάλα σύνολα δεδομένων κλινικών παρατηρήσεων (φαινοτυπικές ενδείξεις), που συνδέονται με γενετικά δεδομένα ασθενών μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον εντοπισμό νέων χρήσεων για φάρμακα με βάση τους στόχους τους και τη βιολογία των ασθενειών. Στο πεδίο αυτό έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για επαναστόχευση φαρμάκων προς θεραπεία του καρκίνου, αυτοάνοσων νοσημάτων και μολυσματικών ασθενειών. Στο πεδίο αυτό γίνεται χρήση των δεδομένων φαινομικής, σε συνδυασμό με γονιδιωματικά δεδομένα. Η επανατοποθέτηση φαρμάκων βασισμένη στο πεδίο της φαινομικής, τεχνικά, δεν απαιτεί κατανόηση της βιολογίας της νόσου. Ωστόσο, η κατανόησή της, σίγουρα, θα βελτίωνε τις πιθανότητες επιτυχίας. Όσον αφορά το πεδίο της έκθεσης σε επιβαρυντικούς παράγοντες (Exposomics), αυτό περιλαμβάνει όλες τις περιβαλλοντικές εκθέσεις ενός ανθρώπου, όπως είναι η έκθεση σε τοξικά φάρμακα, μόρια, αλλά και την ακτινοβολία. Αποτελεί ένα πεδίο το οποίο επωφελείται σε μεγάλο βαθμό από την ύπαρξη συνεχών δεδομένων, σχετικών με τις περισσότερες φυσιολογικές βασικές μετρήσεις (π.χ. αρτηριακή πίεση, καρδιακός ρυθμός) και περιβαλλοντικών δεικτών (π.χ. ατμοσφαιρική ρύπανση, μέτρηση ποσοτήτων γύρης, ακτινοβολία) (Glgorijević et al., 2016; Pulley et al., 2020).

Πίνακας 2.2: Πηγές λήψης δεδομένων για προσεγγίσεις επαναστόχευσης φαρμάκων με βάση τις ομικές τεχνολογίες (Pulley et al., 2020).

| Πεδίο | Πηγές δεδομένων |
|-----------------|--|
| Genomics | DGIdb, PrediXcan, ClinVar |
| Epigenomics | HEDD, dbEM |
| Transcriptomics | GEO, MANTRA |
| Proteomics | CANDO, PathFX |
| Metabolomics | HMBD, KEGG, SMPD |
| Microbiomics | Human Microbe Project Database, Virtual Metabolic Human, HPMC database |
| Phenomics | EMRs, Αποτελέσματα που αναφέρθηκαν από τον ασθενή |

2.8 Επαναστόχευση φαρμάκων και τεχνητή νοημοσύνη

Η «τεχνητή νοημοσύνη» (*Artificial Intelligence, AI*) αναφέρεται στην ικανότητα των μηχανών να αναπαράγουν ανθρώπινες λειτουργίες, όπως είναι η μάθηση, ο σχεδιασμός και η δημιουργικότητα. Η ταχεία ανάπτυξη της υπολογιστικής ισχύος, αλλά και της μνήμης, το μεγάλο πλήθος διαθέσιμων δεδομένων και η ανάπτυξη προηγμένων αλγορίθμων, έχουν οδηγήσει σε σημαντικές ανακαλύψεις στον τομέα της AI. Οι εφαρμογές της AI καλύπτουν πληθώρα πεδίων, όπως φαίνεται και στην εικόνα 2.4. Φαρμακευτικές εταιρείες, αλλά και πολλές νεοφυείς εταιρείες χρησιμοποιούν AI τεχνολογίες για τον σχεδιασμό και την ανακάλυψη φαρμάκων. Η στροφή των φαρμακευτικών εταιρειών προς την τεχνητή νοημοσύνη σχετίζεται με την ανάγκη για μείωση του οικονομικού κόστους και των πιθανοτήτων αποτυχιών, που συνοδεύουν την εικονική σάρωση (VS). Με την ταχεία εισαγωγή της τεχνητής νοημοσύνης στον τομέα της υγείας, ειδικά τα έτη 2016 και 2017, πολλές φαρμακευτικές εταιρείες έχουν πραγματοποιήσει επενδύσεις και κοινοπραξίες με εταιρείες AI, με την ελπίδα να αναπτύξουν καλύτερα εργαλεία υγειονομικής περίθαλψης. Για παράδειγμα, η DeepMind Technologies, θυγατρική της Google, συνεργάστηκε με το Royal Free London NHS Foundation Trust για να βοηθήσει στη διαχείριση της οξείας νεφρικής βλάβης. Έτερο παράδειγμα, ένα παγκόσμιο έργο που χρησιμοποιεί δεδομένα και τεχνητή νοημοσύνη από ασθενείς του NHS με σπάνιες ασθένειες είναι το πρόγραμμα 100.000 Genomes του Ηνωμένου Βασιλείου. Αυτό το έργο επιτελείται σε συνεργασία με τις εταιρείες Roche, Berg, Merck και Biogen (Mak & Pichika, 2019; Paul et al., 2020; Zhou et al., 2020).



Εικόνα 2.4. Εφαρμογές της τεχνητής νοημοσύνης (Artificial Intelligence, AI) (Πηγή: Accenture Analysis, 2017).

Οι AI τεχνολογίες βρίσκουν εφαρμογή και στον τομέα της επαναστόχευσης φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, με τη βοήθεια της τεχνητής νοημοσύνης, η διαδικασία επαναστόχευσης των φαρμάκων γίνεται πιο ρεαλιστική και ελκυστική. Στην επαναστόχευση φαρμάκων με AI

τεχνολογίες, αναφέρονται υπολογιστικές μέθοδοι πρόβλεψης των φαρμακολογικών ιδιοτήτων του φαρμάκου, αλλά και η επαναστόχευση φαρμάκων με τη χρήση μεταγραφικών δεδομένων, που αφορούν διάφορα βιολογικά συστήματα. Μελέτες έχουν δείξει πως τα βαθιά νευρωνικά δίκτυα (DNNs) είναι σε θέση να ταξινομήσουν σύνθετους μηχανισμούς δράσης φαρμάκων, ταξινομώντας, έτσι, τα φάρμακα σε θεραπευτικές κατηγορίες, ανάλογα με τη λειτουργική τους κατηγορία, την αποτελεσματικότητα, τη θεραπευτική χρήση και την τοξικότητα. Επιπλέον, οι εξελίξεις στην ιατρική ακρίβειας έχουν οδηγήσει στη δημιουργία τεχνητής νοημοσύνης επόμενης γενιάς, που προσφέρει τη δυνατότητα σχεδιασμού μορίων-φαρμάκων από τα Παραγωγικά Αντιπαλικά Δίκτυα (Generative Adversarial Networks, GAN). Τα GAN χρησιμοποιούν τη τεχνολογία της βαθιάς μάθησης για την παραγωγή φωτο-ρεαλιστικών εικόνων από περιγραφές κειμένου. Έτσι, αυτή η πλατφόρμα μπορεί να εκτελέσει καθήκοντα πέρα από την ανάλυση δεδομένων, όπως το να φανταστεί ή να δημιουργήσει νέα δεδομένα, μοντελοποιημένα σε πραγματικά δεδομένα (Mak & Pichika, 2019).

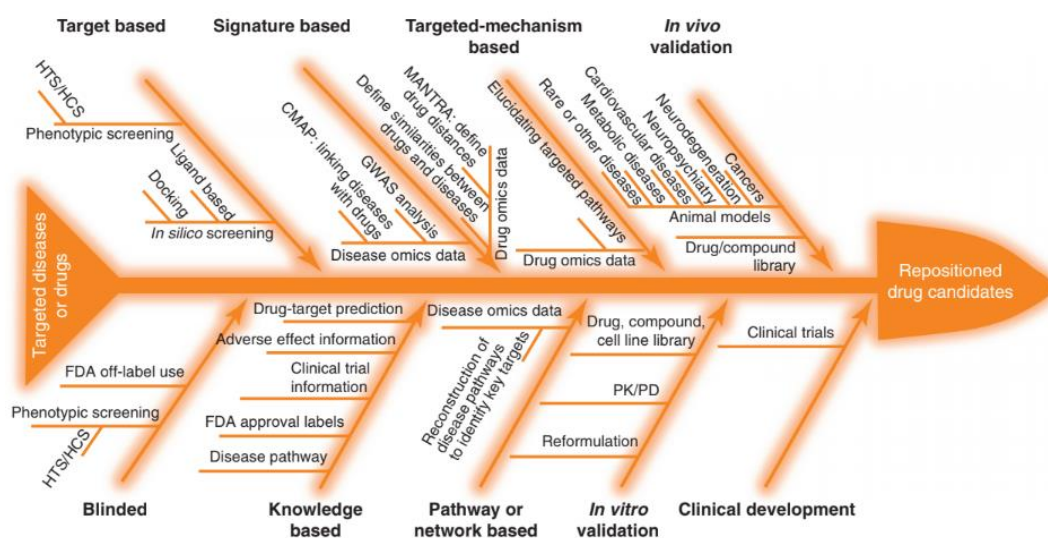
Η τεχνητή νοημοσύνη περιλαμβάνει διάφορους τομείς μεθόδων, όπως η συλλογιστική, η αναπαράσταση γνώσεων, η αναζήτηση λύσεων και μεταξύ αυτών, η μηχανική μάθηση (Machine Learning, ML). Η μηχανική μάθηση χρησιμοποιεί αλγόριθμους, που μπορούν να αναγνωρίσουν μοτίβα σε ένα σύνολο δεδομένων, που έχουν ταξινομηθεί περαιτέρω. Ένα υποπεδίο της είναι αυτό της βαθιάς μάθησης, το οποίο εμπλέκει τεχνητά νευρωνικά δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANN). Οι προσεγγίσεις που παρουσιάστηκαν νωρίτερα είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό, να «εκπαιδευτεί» ένας αλγόριθμος μηχανικής μάθησης και τέλος, να δημιουργηθούν προβλέψεις από το στατιστικό μοντέλο. Κάθε ροή εργασίας μηχανικής μάθησης αποτελείται συνήθως από τέσσερα βήματα: την προεπεξεργασία των δεδομένων, την εξαγωγή των χαρακτηριστικών, την προσαρμογή του μοντέλου και την αξιολόγηση (Paul et al., 2020; Yella et al., 2018)

Παράδειγμα τέτοιων αλγορίθμων είναι το PREDICT, ένα πλαίσιο μηχανικής μάθησης, που βασίζεται στην ομοιότητα. Το PREDICT στοχεύει στον εντοπισμό νέων συσχετισμών μεταξύ φαρμάκων και ασθενειών, συνδυάζοντας την ομοιότητα μεταξύ δομών των φαρμάκων, παρενεργειών και στόχων με ομοιότητες νόσου-νόσου, που αξιολογούνται μέσω του Human Phenotype Ontology (HPO) (Mottini et al., 2019; Yella et al., 2018).

Τέλος, μέσω της βιβλιογραφίας, αλλά και των βάσεων δεδομένων διατίθεται τεράστια ποσότητα πληροφοριών για φάρμακα και ασθένειες στους τομείς της βιοϊατρικής και της φαρμακευτικής. Οι πληροφορίες αυτές μπορούν να εξορύσσονται και να ανακτώνται αυτόματα, χάρη στις εξελίξεις στην εξόρυξη γνώσεων από κείμενα (text mining). Συνεπώς, είναι δυνατό να ανιχνευθούν νέες ενδείξεις για υπάρχοντα φάρμακα μέσω και αυτών των προσεγγίσεων (Li et al., 2016).

2.9 Επιλογή κατάλληλης μεθόδου

Οι στρατηγικές επαναστόχευσης φαρμάκων χαμηλού κινδύνου και χαμηλού κόστους έχουν χρησιμοποιηθεί, ευρέως, για τον εντοπισμό νέων ενδείξεων για παλαιά φάρμακα. Κατά συνέπεια, έχουν αναπτυχθεί πολλές στρατηγικές από μελέτες επαναστόχευσης φαρμάκων. Το διάγραμμα ροής τύπου «fishbone» (εικόνα 2.5) χρησιμοποιείται για να παρουσιαστούν οι υπάρχουσες μέθοδοι με προκλινικές και κλινικές επικυρώσεις. Ουσιαστικά, το διάγραμμα βοηθά στο να κατανοήσει κανείς τις υπάρχουσες οδούς επαναστόχευσης φαρμάκων και δείχνει πώς μπορούν να δημιουργηθούν νέες οδοί για αυτόν τον σκοπό.



Εικόνα 2.5. Το διάγραμμα ροής fishbone (Jin & Wong, 2014).

Το διάγραμμα ροής τύπου «fishbone» περιλαμβάνει τις γενικές μεθόδους, που χρησιμοποιούνται για την επαναστόχευση φαρμάκων (για παράδειγμα knowledge-based, target-based, signature-based, network-based). Ξεκινώντας με μια ασθένεια ή ένα φάρμακο, μπορεί κανείς να επιλέξει τις εφικτές μεθόδους, που καθορίζονται από τις διαθέσιμες πληροφορίες ή τις προηγούμενες γνώσεις, σχετικά με την ασθένεια ή το φάρμακο υπό μελέτη. Στη συνέχεια, κατά τη διάρκεια των σταδίων επικύρωσης, μπορεί κανείς να αποφασίσει ποιες *in vitro* και *in vivo* επικυρώσεις χρειάζονται για περαιτέρω δοκιμή των πρόσφατα προσδιορισμένων ενδείξεων. Σε τελικό στάδιο, τα επαναστοχευμένα φάρμακα θα υποβληθούν σε κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους. Αξίζει να σημειωθεί πως πολλές οδοί επαναστόχευσης φαρμάκων μπορούν να αντιστρέψουν τη σειρά των αναφερόμενων μεθόδων στο διάγραμμα ροής και να τις χρησιμοποιήσουν με ευελιξία. Για παράδειγμα, υπάρχει η περίπτωση να εξεταστούν πρώτα μέθοδοι επαναστόχευσης φαρμάκων βάσει μοριακών μονοπατιών ή μηχανισμών και στη συνέχεια, να χρησιμοποιηθούν μέθοδοι βάσει γνώσης ή στόχων για να προσδιοριστούν τα υποψήφια φάρμακα (Jin & Wong, 2014).

2.10 Το μέλλον στην επαναστόχευση φαρμάκων

Σύμφωνα λοιπόν με τα όσα ήδη έχουν αναφερθεί, η επαναστόχευση φαρμάκων αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη μέθοδο, η οποία έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον, τόσο των ερευνητών, όσο και των μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών, χάρη στο σημαντικό ρόλο που η ίδια διαδραματίζει στη μείωση του χρόνου, του κόστους και της επικινδυνότητας κατά την ανάπτυξη φαρμάκων. Ταυτόχρονα, η μεγάλη ανάγκη για τη θεραπεία ενός ευρέος φάσματος ασθενειών και συνδρόμων, οδηγεί σε αυξημένη ζήτηση καινοτόμων μεθόδων για την εισαγωγή αποτελεσματικών μεθόδων θεραπείας στην αγορά. Έτσι, λοιπόν, η επαναστόχευση φαρμάκων έχει αναδειχθεί σε μια βιώσιμη στρατηγική για την ανάδειξη νέων θεραπειών. Αν και οι *in silico* προσεγγίσεις έχουν συμβάλει στην επιτυχή αποκάλυψη υποψήφιων φαρμάκων για επαναστόχευση, υπάρχουν, ακόμη, προκλήσεις, που πρέπει να αντιμετωπιστούν. Οι μελλοντικές προσπάθειες στον τομέα της επαναστόχευσης θα πρέπει να κατευθύνονται στην αποκάλυψη περισσότερων πληροφοριών των σύνθετων δικτύων, που σχετίζονται με τα φάρμακα, τους στόχους τους και τις ασθένειες. Η ενσωμάτωση του τεράστιου και ετερογενούς όγκου διαθέσιμων δεδομένων (χημικών, βιολογικών, δομικών, κλινικών) σε μια ενοποιημένη ροή εργασίας αποτελεί μια πρόκληση. Τέλος, τα δυνητικά επανατοποθετημένα φάρμακα, δεν μπορούν να δοκιμαστούν, χωρίς την κλινική έγκριση κανονισμών ασφαλείας και την απόδειξη της αποτελεσματικότητάς τους έναντι των ασθενειών που στοχεύουν. Έτσι, ένας συνδυασμός *in silico* πρόβλεψης και *in vitro* επικύρωσης κρίνεται επιτακτικός για την επιτυχή επανατοποθέτηση του φαρμάκου (Cha et al., 2017; Jarada et al., 2020; Ko, 2020; March-Vila et al., 2017).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΜΕΛΕΤΗ ΣΚΟΠΙΜΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΠΛΑΤΦΟΡΜΑΣ ΕΠΑΝΑΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ CLOUDSCREEN

Ο στόχος μίας μελέτης σκοπιμότητας είναι μέσω της ανάλυσης αντικειμενικών και λογικών πληροφοριών να αποκαλύψει τα δυνατά σημεία, αλλά και τις αδυναμίες ενός επιχειρηματικού εγχειρήματος (προτεινόμενου ή υπάρχοντος), τις ευκαιρίες και προκλήσεις που προκαλεί το περιβάλλον, τους πόρους που χρειάζονται, έτσι, ώστε αυτό να ολοκληρωθεί και τέλος, τις πιθανότητες επιτυχίας του. Στο παρόν κεφάλαιο θα παρουσιαστεί η μελέτη σκοπιμότητας για την ηλεκτρονική πλατφόρμα Cloudscreen, αφού, πρώτα, γίνει μια παρουσίαση της ίδιας, αλλά και της εταιρείας που πρόκειται να την εισάγει και να την προβάλει. Στο πλαίσιο της μελέτης σκοπιμότητας για την Cloudscreen, θα εξεταστεί η αγορά επαναστόχευσης φαρμάκων, καθώς και οι τάσεις που επικρατούν σε αυτή, ενώ θα αναλυθεί, πλήρως και το ανταγωνιστικό περιβάλλον. Με τον τρόπο αυτό θα μπορέσουν να αναγνωριστούν τα συγκριτικά πλεονεκτήματα που εμφανίζει το προϊόν, αλλά και να γίνει η εκτίμηση πιθανών κινδύνων. Τέλος, θα παρουσιαστεί το σχέδιο αγοραλογίας (Marketing) του προϊόντος.

3.1 Η εταιρεία

Η **Cloudpharm** είναι μια ελληνική νεοφυής επιχείρηση, η οποία συστάθηκε το 2015 και δραστηριοποιείται στο χώρο της έρευνας για τις επιστήμες ζωής. Οι επιχειρηματικές δραστηριότητές της εστιάζονται στον σχεδιασμό και την ανάπτυξη νέων προϊόντων (συμπληρωμάτων διατροφής, καλλυντικών και νεοφανών-λειτουργικών τροφίμων), καθώς και την υποστήριξη στην έρευνα για τον σχεδιασμό νέων φαρμάκων. Η Cloudpharm αξιοποιεί την υπολογιστική νέφος (cloud computing). Αυτή είναι και η βασική καινοτομία της, χάρη στην οποία είναι σε θέση να μπορεί να προσαρμόζεται εύκολα ως ένα ψηφιακό κομμάτι της έρευνας και ανάπτυξης μεγάλων εταιρειών. Τα κύρια πλεονεκτήματα της υπολογιστικής νέφους, όπως αναφέρθηκαν και στην εισαγωγή της παρούσας εργασίας, είναι η δυναμική και εξατομικευμένη χρήση υπολογιστικών πόρων (ισχύος, μνήμης, χωρητικότητας), χωρίς αρχική επένδυση σε εξοπλισμό και ανθρώπινους πόρους (για την εγκατάσταση και συντήρηση), αλλά και η ελαστική και επεκτάσιμη υπολογιστική υποδομή.

Ταυτόχρονα, η Cloudpharm κατέχει ένα μεγάλο ευρωπαϊκό δίκτυο συνεργατών του ακαδημαϊκού, αλλά και βιομηχανικού χώρου. Έτσι, καθίσταται ως ένας ιδανικός συνεργάτης για εταιρείες, που δεν υπολείπονται στην έρευνα και ανάπτυξη καινοτόμων προϊόντων στον χώρο της υγείας.

Η επιχειρηματική ομάδα της Cloudpharm αποτελείται από νέους επιστήμονες με ερευνητική

εμπειρία και άριστη γνώση στην φαρμακευτική χημεία και την τεχνολογία πληροφοριών. Το μείγμα της επιχειρηματικής ομάδας της Cloudpharm αποτελεί εχέγγυο, ώστε η εταιρεία να αποτελέσει ένα επιτυχημένο παράδειγμα επιχειρηματικής καινοτομίας, καθώς και μοχλό οικονομικής ανάπτυξης, προσελκύοντας σημαντικές επενδύσεις από τις βιομηχανίες φαρμάκων, καλλυντικών και τροφίμων.

Τέλος, η Cloudpharm έχει ήδη στο ενεργητικό της αρκετά εγχειρήματα για το σχεδιασμό και ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών ενώσεων και συμπληρωμάτων διατροφής, με ένα από αυτά να βρίσκεται ήδη στην αγορά. Τα εγχειρήματα αυτά αναπτύσσονται σε συνεργασία με ερευνητικά ιδρύματα του εσωτερικού και εξωτερικού (Πηγή: Cloudpharm).

3.2 Το προϊόν

Η ηλεκτρονική πλατφόρμα **Cloudscreen** αποτελεί μια νέα υπηρεσία της Cloudpharm, που αφορά στην επανατοποθέτηση φαρμάκων (drug repositioning). Πρόκειται για μια πλατφόρμα «one-stop-shop» νέας γενιάς για την επανατοποθέτηση φαρμάκων στην ιατρική ακριβείας. Η Cloudscreen, λαμβάνοντας υπόψη μεγάλο πλήθος βιοπληροφοριών (και όχι μόνο) προτείνει νέες ενδείξεις για υφιστάμενα φαρμακευτικά προϊόντα και για συγκεκριμένες κατηγορίες πληθυσμού, με εκτίμηση τοξικότητας. Πιο συγκεκριμένα, 1D δεδομένα (γονιδίωμα, μεταγράφομα, πρωτέωμα, μεταβόλωμα), αλλά και υπηρεσίες κειμένου (διπλώματα ευρεσιτεχνίας, ηθικά και νομικά ζητήματα), ενσωματώνονται με 3D δεδομένα υπολογιστικής χημείας και μοριακού σχεδιασμού. Ακολουθεί, στη συνέχεια, η ανάλυση και ερμηνεία τους με το ελάχιστο της χειροκίνητης επεξεργασίας, συνδυάζοντας τις ικανότητες συλλογισμού τεχνητής και ανθρώπινης νοημοσύνης. Ταυτόχρονα, το σύστημα επικαιροποιείται δυναμικά, προάγοντας, έτσι την αποτελεσματικότητα έναντι του κόστους. Ο 3D χάρτης πρωτεϊνών και μεταλλαγμάτων/ πρωτεϊνικών μορφών που προκύπτει, εξυπηρετεί ως «one-stop-shop» εργαλείο πρόβλεψης και αποτίμησης της αποτελεσματικότητας και τοξικότητας των επαναστοχευμένων μορίων σε νέες ενδείξεις. Η Cloudscreen θα προσφέρεται ως υπηρεσία που θα αναλαμβάνεται από την ομάδα της Cloudpharm ή ως προϊόν με άδεια χρήσης.

Το σχέδιο υλοποίησης αφορά στη δημιουργία της πλατφόρμας μέσα από δύο δράσεις. Η πρώτη δράση αφορά στην ανάπτυξη χάρτη 1D δεδομένων. Δεδομένης της ετερογένειας και των δεδομένων μεγάλου όγκου στην επανατοποθέτηση φαρμάκων και προκειμένου να απαντήσει στην πρόκληση της εξόρυξης, ενοποίησης, ανάλυσης και ερμηνείας, θα βασιστεί σε υπηρεσίες:

- i. Εξόρυξης δεδομένων (συμπεριλαμβανομένων υπηρεσιών εξόρυξης κειμένου και εξόρυξης γνώμης) [Δράση 1.1],
- ii. υποστήριξης συνεργασίας (Δράση 1.2) και

iii. υποστήριξης λήψης αποφάσεων (Δράση 1.3),

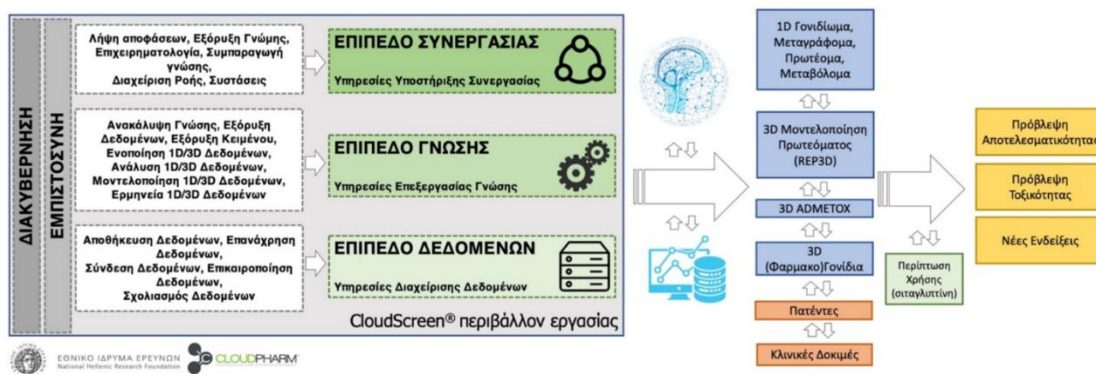
όχι μόνο σε επίπεδο ταχείας και υψηλού επιπέδου απόδοσης, ώστε να παρέχονται και δυνατότητες δυναμικής επικαιροποίησης, αλλά και συγκεράζοντας τις ικανότητες συλλογισμού τεχνητής και ανθρώπινης νοημοσύνης, ώστε να ελαχιστοποιούνται τα συγχρητικά σφάλματα.

Περνώντας στην δεύτερη δράση, αυτή αφορά στην εφαρμογή state-of-the-art υπολογιστικής μεθοδολογίας για την ανάπτυξη 3D χάρτη πρωτεϊνών (μοριακών- και φαρμακευτικών- στόχων) και πρωτίστως, των πρωτεϊνικών μορφών αυτών (protein variants) και εργαλείου πρόβλεψης της αποτελεσματικότητας και της τοξικότητας των επαναστοχευμένων φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, η δεύτερη δράση περιλαμβάνει τα ακόλουθα στάδια:

- i. Εξόρυξη 3D δομικής πληροφορίας για πρωτεΐνες, παραλλαγές πρωτεϊνών / πρωτεομορφές καθώς και για τις αλληλεπιδράσεις τους
- ii. Καταχώρηση και τμηματοποίηση επανατοποθετημένων φαρμάκων, χημειοπληροφορική, υπηρεσίες υποστήριξης συνεργασίας και λήψης αποφάσεων
- iii. Ενοποίηση/ανάλυση/ερμηνεία 3D δομικής πληροφορίας με 1D δεδομένα. Υπηρεσίες υποστήριξης συνεργασίας και λήψης αποφάσεων
- iv. Ενοποίηση/ανάλυση/ερμηνεία 1D (ADME-TOX γονίδια, φαρμακογονίδια) και οικοδόμηση ενός βελτιστοποιημένου πλαισίου πρόβλεψης του 3D πρωτεώματος (πρωτεΐνες, παραλλαγές πρωτεΐνης / πρωτεομορφές) και (φάρμακο) γονιδιώματος προς ADME-TOX και φαρμακογονιδιωματικές συστάσεις
- v. Διάχυση αποτελεσμάτων της δράσης

Έπειτα, ακολουθεί η αξιολόγηση και επικύρωση της πλατφόρμας μέσω πιλοτικής εφαρμογής της σε ένα προϊόν της αγοράς. Η δράση αυτή αφορά στην εφαρμογή της πλατφόρμας για την επαναστόχευση της σιταγλιπτίνης. Η πλατφόρμα αξιολογείται για την επαναστόχευση της σιταγλιπτίνης με υπολογιστικές, αλλά και με εργαστηριακές προσεγγίσεις.

Οι υπάρχουσες μελέτες δομικής βιολογίας έχουν αποδώσει σημαντικές δομικές πληροφορίες σχετικά με το πώς οι βιοδραστικές ενώσεις δεσμεύονται και δρουν με τις πρωτεΐνες-στόχους (περίπου 25.000 συμπλέγματα) και ως εκ τούτου, αυτές χρησιμοποιούνται ως 3D δεδομένα στην επανατοποθέτηση και επαναστόχευση φαρμάκων. Βασικό εργαλείο αποτελεί η αντίστροφη εικονική σάρωση ενώσεων σε μακρομοριακούς στόχους με κύριο σκοπό την επανατοποθέτηση φαρμάκων και την πρόβλεψη παρενεργειών (Πηγή: Cloudscreen).



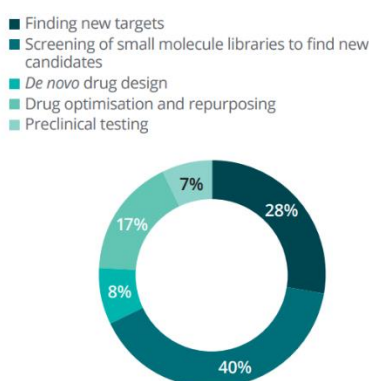
Εικόνα 3.1. Σχεδιασμός και τμηματοποίηση της πλατφόρμας Cloudscreen.

3.3 Η αγορά

Η επαναστόχευση φαρμάκων, όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο, αποτελεί μια σημαντική δραστηριότητα των φαρμακευτικών εταιρειών και αναπτύσσεται ραγδαία τα τελευταία χρόνια, καθώς προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα. Πιο συγκεκριμένα, μέσω της επαναστόχευσης φαρμάκων μειώνεται το κόστος, ο χρόνος, αλλά και η επικινδυνότητα της διαδικασίας έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων. Η επαναστόχευση φαρμάκων, σήμερα, αντιστοιχεί στο 10-50% του κόστους για έρευνα και ανάπτυξη της παγκόσμιας βιομηχανίας φαρμάκων, ενώ, ταυτόχρονα, αντιμετωπίζεται ως μια σημαντική συνιστώσα της διαχείρισης του κύκλου ζωής ενός προϊόντος. Παράλληλα, οι απαιτήσεις για υπολογιστικά περίπλοκες επεξεργασίες μοντελοποίησης και προσομοίωσης στον χώρο της υγείας αυξάνονται δραστηρικά. Σύμφωνα με σχετικά πρόσφατη μελέτη, η υπολογιστική νέφος (τεχνολογία που χρησιμοποιεί η Cloupharm) στις επιστήμες υγείας έχει πλήρως εδραιωθεί. Η ίδια μελέτη καταλήγει ότι με τη χρήση των υπηρεσιών νέφους, το κόστος για την ανάπτυξη ενός φαρμάκου μειώνεται κατά 20-40% και ο χρόνος που απαιτείται για να φτάσει στην αγορά μειώνεται κατά 10%. Ένας συνδυασμός της υπολογιστικής νέφους με τις νέες τεχνικές υπολογιστικής χημείας αποδεικνύεται ως ο πλέον αποδοτικός και συμφέρων χρονικά και οικονομικά, καθώς παρακάμπτονται οι αντίστοιχες εργαστηριακές τεχνικές υψηλού κόστους. Συνεπώς, η υπολογιστική νέφος αποτελεί ιδανική εναλλακτική λύση και για το λόγο αυτό, έχει ήδη ενσωματωθεί στις ερευνητικές και όχι μόνο, δραστηριότητες μεγάλων φαρμακευτικών εταιρειών, όπως η GSK, Pfizer, Eli Lilly & Co, Johnson & Johnson και Genentech.

Η ανάγκη, επομένως, αυτή της αγοράς για νέες προσεγγίσεις στην έρευνα και ανάπτυξη φαρμάκων, σε συνδυασμό με την εξέλιξη της επιστήμης των υπολογιστών και τη δυνατότητα αποθήκευσης μεγάλου όγκου δεδομένων, αλλά και της δυνατότητας που υπάρχει για ανάλυσή τους, έχει προκαλέσει ενδιαφέρον για την ανάπτυξη συστηματικών προσεγγίσεων προς την επανατοποθέτηση φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια, ο αριθμός των εταιρειών που

χρησιμοποιούν τεχνητή νοημοσύνη (Artificial Intelligence (AI)) και επικεντρώνονται στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων, χρησιμοποιώντας καινοτόμες προσεγγίσεις για την ανακάλυψη φαρμάκων και τις προκλινικές δοκιμές αυξήθηκε ραγδαία. Από τον Ιούλιο του 2019, υπάρχουν 170 εταιρείες AI, 400 επενδυτές και 35 μεγάλα κέντρα έρευνας και ανάπτυξης. Η αγορά έρευνας και ανάπτυξης φαρμάκων, που χρησιμοποιεί τεχνολογίες τεχνητής νοημοσύνης, αυξήθηκε από 200.000.000 δολάρια το 2016 σε περισσότερα από 600.000.000 δολάρια το 2020, ενώ η πρόβλεψη των εσόδων αγγίζει τα 3.500.000.000 δολάρια έως το 2027. Ο σύνθετος ετήσιος ρυθμός ανάπτυξης CAGR 28,8% από το 2020 έως το 2027 δείχνει ότι η AI θα φέρει επανάσταση στον φαρμακευτικό και τον ιατρικό τομέα. Η τεχνητή νοημοσύνη έχει υιοθετηθεί από διάφορες φαρμακευτικές εταιρείες και αναμένεται ότι θα δημιουργηθούν έσοδα 2.199.000,000 δολαρίων έως το 2022, μέσω λύσεων που βασίζονται στη τεχνητή νοημοσύνη στον φαρμακευτικό τομέα. Από το σύνολο των εταιρειών που ασχολούνται με τον σχεδιασμό και την ανάπτυξη φαρμάκων μέσω τεχνητής νοημοσύνης, ένα ποσοστό της τάξεως του 17% εστιάζει στις ευκαιρίες, που αυτή εμφανίζει για την επαναστόχευση φαρμάκων (εικόνα 3.2) (Deloitte, 2019; Paul et al., 2020, GrandViewResearch).



Εικόνα 3.2. Αριθμός νεοφυών εταιρειών, που χρησιμοποιούν AI ανά τομέα ανάπτυξης φαρμάκων (Deloitte, 2019).

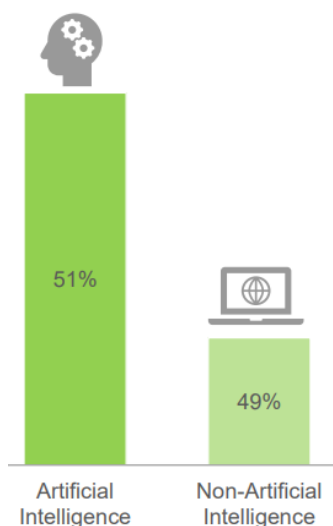
Το πρώτο τρίμηνο του 2020, από 28 φάρμακα (συμπεριλαμβανομένων και νέων και επανατοποθετημένων) που εγκρίθηκαν από τον USFDA, 12 ήταν επανατοποθετημένα. Περαιτέρω, εκτιμάται ότι περίπου το 25-40% των ετήσιων εσόδων της φαρμακοβιομηχανίας προέρχονται από τις πωλήσεις επαναστοχευμένων φαρμάκων. Στην αγορά της επαναστόχευσης φαρμάκων υπάρχουν πάροχοι υπηρεσιών, που ισχυρίζονται πως έχουν αναπτύξει πλατφόρμες βασισμένες σε προηγμένες τεχνολογίες, όπως η ανάλυση δεδομένων μεγάλου όγκου και η τεχνητή νοημοσύνη, προκειμένου να διευκολυνθεί η σχετιζόμενη με την επαναστόχευση λήψη αποφάσεων. Αυτή η επερχόμενη βιομηχανία γνώρισε σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα συνεργασιών τα τελευταία δέκα χρόνια, με τους παρόχους υπηρεσιών να έχουν συνάψει στρατηγικές συνεργασίες με καινοτόμες εταιρείες, καθώς και ειδικούς στην τεχνολογία πληροφοριών (IT) και στη διαχείριση δεδομένων. Μελλοντικά, οι

ειδικοί πιστεύουν ότι η δραστηριότητα εξωτερικής ανάθεσης, που σχετίζεται με την επαναστόχευση φαρμάκων αναμένεται να αυξηθεί με ρυθμό 20-25%. Τέλος, το 2020 προβλέπεται η παγκόσμια αγορά της επανατοποθέτησης φαρμακευτικών προϊόντων να φτάσει τα 31.300.000.000 δολάρια. Για την Ευρωπαϊκή ένωση προσεγγίζει το ποσό των 10.000.000.000 δολάρια (Πηγή: ReportLinker).

Το προτεινόμενο σχέδιο της Cloudpharm αφορά, κυρίως, έναν κατεχοχόν καινοτόμο κλάδο (φαρμακευτική βιομηχανία), βασίζεται σε τελευταίας γενιάς τεχνολογίες και αποσκοπεί σε νέες εξειδικευμένες υπηρεσίες υψηλής προστιθέμενης αξίας με μεγάλο εύρος εφαρμογών και δυνητικών πελατών, αλλά και δυνατότητες ανάπτυξης και εξέλιξης. Η Cloudpharm ευελπιστεί να μπει στην αγορά με την πλατφόρμα επανατοποθέτησης φαρμακευτικών προϊόντων, αλλά και με τα πρωτότυπα μόρια, που θα προκύψουν από το R&D σε συγκεκριμένους φαρμακευτικούς στόχους.

3.4 Ανάλυση του ανταγωνιστικού περιβάλλοντος

Επί του παρόντος, περισσότερες από 65 εταιρείες, παγκοσμίως, ισχυρίζονται πως προσφέρουν υπηρεσίες επαναστόχευσης φαρμάκων. Η πλειονότητα αυτών βρίσκεται στην Ευρώπη. Πιο συγκεκριμένα, 35+ εταιρείες βρίσκονται στην Ευρώπη, 20+ εταιρείες βρίσκονται στη Βόρεια Αμερική, ενώ μόλις 10 εταιρείες βρίσκονται στην Ασία. Από τις εταιρείες αυτές, ένα ποσοστό της τάξεως του 51% χρησιμοποιεί τεχνολογίες τεχνητής νοημοσύνης (εικόνα 3.3) (Πηγή: Roots Analysis,2020).



Εικόνα 3.3. Ποσοστό των εταιρειών που χρησιμοποιεί τεχνητή και μη τεχνητή νοημοσύνη (Πηγή: Roots Analysis, 2020).

Η επιστάμενη αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε στο διαδίκτυο δεν οδήγησε σε εύρεση αντίστοιχων εταιρειών, που να προσφέρουν το μίγμα των υπηρεσιών που προσφέρει η Cloudpharm στο χώρο της υγείας. Βρέθηκε, ωστόσο, η ύπαρξη ~30 εταιρειών παγκοσμίως,

τις περισσότερες φορές τεχνοβλαστών (spin-off) Πανεπιστημίων, που προσφέρουν *online* υπολογιστικές υπηρεσίες, εκμεταλλεζόμενες τις χημικές τους βιβλιοθήκες, χωρίς, ωστόσο, να εστιάζονται στα φυσικά προϊόντα, να έχουν μια ολοκληρωμένη πλατφόρμα διαχείρισης των δεδομένων και να προσφέρουν υπηρεσίες επανατοποθέτησης φαρμακευτικών προϊόντων. Χαρακτηριστικά παραδείγματα τέτοιων εταιρειών είναι οι Inhibox, Matrix Advanced Solutions κ.α.

Στο σημείο αυτό σκόπιμο κρίνεται να εξεταστούν εταιρείες που προσφέρουν υπηρεσίες επαναστόχευσης φαρμάκων. Μέσα από τις συγκεκριμένες μελέτες περίπτωσης (Case Studies) θα παρουσιαστεί τι προσφέρουν οι συγκεκριμένες εταιρείες και ποια η θέση, που αυτές κατέχουν στην αγορά. Με τον τρόπο αυτό είναι δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων, σχετιζόμενων με το ανταγωνιστικό περιβάλλον της Cloudscreen.

3.4.1 Η πλατφόρμα Ligand Express™ της Cyclica

Η εταιρεία Cyclica ιδρύθηκε στο Τορόντο το 2013 και είναι μια νεοφυής εταιρεία βιοτεχνολογίας. Παρέχει μια ολοκληρωμένη πλατφόρμα υπολογιστικής νέφους για σχεδιασμό φαρμάκων, συνδέσεις βιολογίας συστημάτων, δομικές πληροφορίες φαρμακογονιδιωματικής και επαναστόχευση φαρμάκων, με βάση την πολυφαρμακολογία. Από την ίδρυσή της, η εταιρεία έχει συνάψει ερευνητικές συνεργασίες με την Bayer, την Eurofarma, τη Merck KGaA και την WuXi AppTec. Έχει, επίσης, δημιουργήσει πολλαπλές συνεργασίες και κοινοπραξίες με νεοφυείς εταιρείες βιοτεχνολογίας και ερευνητικά ιδρύματα. Η Cyclica απασχολεί επί του παρόντος 31 υπαλλήλους (επιστήμονες υπολογιστών, μηχανικούς ανάπτυξης λογισμικού, πειραματιστές), που δραστηριοποιούνται σε όλη την Ασία, την Ευρώπη, τη Βόρεια και Νότια Αμερική (Πηγή: Deloitte).

Η Cyclica προσφέρει δύο – πατενταρισμένες – πλατφόρμες, που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη. Οι πλατφόρμες αυτές είναι οι Ligand Design™ και Ligand Express™. Η Ligand Design™ κυκλοφόρησε τον Μάιο του 2019 και αφορά στην παραγωγή νέων ενώσεων-οδηγών. Η Ligand Express™ (εικόνα 3.4) κυκλοφόρησε το 2018 και είναι μια πλατφόρμα, που βασίζεται στην υπολογιστική νέφους. Πρόκειται για μια πλατφόρμα, όπου φαρμακευτικά μόρια εξετάζονται σε αποθετήρια πρωτεωμάτων για τον προσδιορισμό των πολυφαρμακολογικών προφίλ. Είναι σε θέση να προσδιορίζει πρωτεϊνικούς στόχους με βάση τη δομή, αλλά και την επίδραση του φαρμάκου στους στόχους αυτούς. Η προσέγγιση βασίζεται σε ένα πλαίσιο βαθιάς μάθησης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων φαρμάκων, τη μείωση των τοξικών επιδράσεων, τον εντοπισμό ευκαιριών επαναστόχευσης φαρμάκων και τη δημιουργία νέων γνώσεων, σχετικά με τους μηχανισμούς ασθένειας σε μικρότερο χρονικό διάστημα. Η Ligand Express™ ξεκινά με μια υπολογιστική περιγραφή ενός μικρού μορίου (με ατομική μάζα 200-900 Da). Η μορφή

του μικρού μορίου θα μπορούσε, για παράδειγμα, να είναι στο σύστημα απλοποιημένης μοριακής γραμμικής γραφής (SMILE), η οποία είναι μια φιλική προς τον υπολογιστή περιγραφή της δομής του μορίου. Στη συνέχεια, η Ligand Express™ υπολογίζει τη λίστα των στόχων, που ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με αυτό το μόριο, καθορίζει ποιες αλληλεπιδράσεις θα ενεργοποιήσουν ή θα απενεργοποιήσουν τον στόχο και στη συνέχεια, συνδέει αυτές τις αντιδράσεις με τις καθοδικές διαδρομές για να δει πώς μπορεί να επηρεάσει τη βιολογία ενός ατόμου συνολικά. Έπειτα, εμφανίζονται, μόνο, οι στόχοι που συνδέονται με την περιοχή της υπό εξέταση νόσου και οι στόχοι που αλληλεπιδρούν με το μικρό μόριο. Οι διεργασίες αυτές εξαρτώνται από μεγάλες βάσεις δεδομένων και εκτεταμένο υπολογισμό. Παλαιότερα, η Cyclica χρειαζόταν ένα μήνα για την εξέταση 20-30 μορίων έναντι περίπου 150.000 πρωτεϊνικών στόχων. Σήμερα, τα εργαλεία βαθιάς μάθησης από την Cyclica μπορούν να ελέγξουν 10.000 μόρια σε ολόκληρο το ανθρώπινο πρωτέωμα σε λιγότερο από δύο ώρες (May, 2019).

The image displays the Ligand Express™ (Cyclica) software interface. The top part shows a 'Proteome Screen Results' table with columns for Rank, Percent, Protein Ent., Name, and Access. The middle part shows 'Protein Details' for 'Trifunctional purine biosynthetic protein adenosine-3', including its alternative names, UniProt IDs, and gene names. The bottom part shows a 'Diseases' table with columns for Name, ID, Confidence, and Supporting Articles. The bottom-most section shows a dashboard with a table of analysis results, including columns for Analysis, Starred, Experiment ID, DrugName, and Status.

| Rank | Percent | Protein Ent. | Name | Access |
|--------|---------|--------------|-------------------------|--------|
| 99.988 | | HCK_HUM... | Tyrosine-protein ki... | P06422 |
| 99.977 | | PUR2_HUM... | Trifunctional purin... | P02102 |
| 99.965 | | DYR_HUM... | Dihydrofolate reduct... | P00322 |
| 99.954 | | SC6M_HUM... | Sodium-dependent... | P21445 |
| 99.942 | | LYN_HUM... | Tyrosine-protein ki... | P07298 |
| 99.93 | | SC6A2_HUM... | Sodium-dependent... | P22972 |
| 99.919 | | DYR2_HUM... | Dihydrofolate reduct... | O86437 |
| 99.907 | | BLK_HUM... | Tyrosine-protein ki... | P51545 |
| 99.896 | | AOPB_HUM... | Amine oxidase (flav... | P27223 |
| 99.884 | | FRK_HUM... | Tyrosine-protein ki... | P62008 |
| 99.873 | | PUR9_HUM... | Bifunctional purine... | P21322 |
| 99.861 | | STIE1_HUM... | Estrogen sulfotrans... | P49888 |
| 99.849 | | BTK_HUM... | Tyrosine-protein ki... | P06418 |
| 99.838 | | IRC_HUM... | Proto-oncogene ty... | P13202 |
| 99.826 | | AOXA_HUM... | Amine oxidase (flav... | P21376 |

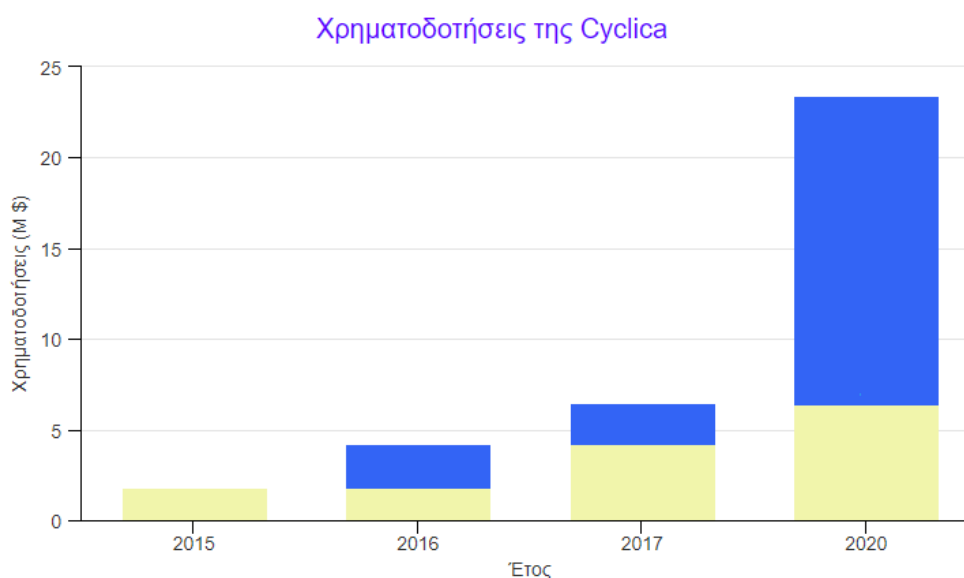
| Name | ID | Confidence | Supporting Articles |
|----------------------------------|----------|------------|---------------------|
| Adenocarcinoma of lung (disor... | C0352013 | Medium | |
| Rheumatoid Arthritis | C0003823 | Medium | |
| 46,XY Disorders of Sex Develo... | C2731524 | Low | |
| Acute lymphocytic leukemia | C0002947 | Low | |
| Alzheimer's Disease | C0002385 | Low | |
| Atrophic Lateral Sclerosis | C0002726 | Low | |
| Androgen-insensitivity Syntre... | C0002585 | Low | |

| Analysis | Starred | Experiment ID | DrugName | Status |
|----------|---------|---------------|---------------------|------------------|
| Launch | ☆ | PS_25 | setraline | Complete |
| Launch | ☆ | PS_24 | ibuprofen | Complete |
| Launch | ☆ | PS_19 | Methotrexate | Complete |
| Launch | ☆ | PS_21 | Methotrexate | Complete |
| Launch | ☆ | PS_6 | Methotrexate | Rejected |
| Launch | ☆ | PS_4 | Drug1 | Rejected |
| Launch | ☆ | PS_18 | testling submission | Error |
| Launch | ☆ | PS_3 | testWarning | Rejected |
| Launch | ☆ | PS_14 | hit | Pending Approval |
| Launch | ☆ | PS_2 | DD1345 | Pending Approval |
| Launch | ☆ | PS_15 | Drug1 | Pending Approval |
| Launch | ☆ | PS_1 | Drug1 | Rejected |

Εικόνα 3.4. Η πλατφόρμα Ligand Express™ (Cyclica).

Η πλατφόρμα Ligand Express™ συμβάλλει σε πολλά εγχειρήματα για την εξεύρεση φαρμάκων κατά του Ebola, της επιληψίας και της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης. Ταυτόχρονα, αρκετές βιο-φαρμακευτικές εταιρείες έχουν επιλέξει τη Ligand Express™ για να ελέγξουν τα ιδιόκτητα αποθετήρια των φαρμακευτικών μορίων τους και να διερευνήσουν τη δυνατότητα επανατοποθέτησης ή αύξησης του θεραπευτικού δείκτη, που αυτά εμφανίζουν (Πηγή: Deloitte).

Σύμφωνα με το διάγραμμα της εικόνας 3.5, παρατηρούμε πως η Cyclica, με την πάροδο του χρόνου, συγκεντρώνει ολοένα και αυξανόμενα ποσά χρηματοδοτήσεων. Πιο συγκεκριμένα, το 2015 έλαβε χρηματοδότηση \$1.4M και το 2016 \$2.4M και στις δύο περιπτώσεις, από την Green Sky Capital Inc. Το 2017 έλαβε χρηματοδότηση \$2.3M από τις Epic Capital και Uni-Innovate Group. Το 2020 παρατηρείται μια πολύ μεγάλη αύξηση του ποσού που λαμβάνει η Cyclica μέσω χρηματοδοτήσεων. Πιο συγκεκριμένα, αγγίζει τα \$17M και προέρχεται από τις Drive Capital, Chiesi Farmaceutici και GreenSky Capital. Συνεπώς, η Cyclica έχει λάβει συνολικά χρηματοδοτήσεις ύψους \$23.1M (Πηγή: Owler).



Εικόνα 3.5. Οι χρηματοδοτήσεις που έχει λάβει η Cyclica από το 2015 έως το 2020 (Πηγή: Owler).

3.4.2 Η εταιρεία Purposeful

Η Purposeful είναι μια ελληνική νεοφυής εταιρεία με έδρα την Αθήνα και ιδρύθηκε το 2018. Πρόκειται για μία εταιρεία που δραστηριοποιείται στον τομέα της *in silico* επαναστόχευσης φαρμάκων για σπάνιες ασθένειες. Πιο συγκεκριμένα, η Purposeful με τη βοήθεια μιας ηλεκτρονικής πλατφόρμας ανακαλύπτει επιπρόσθετες βιολογικές δράσεις ήδη υπαρχόντων

φαρμάκων, ώστε αυτά να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν ως θεραπείες σπάνιων ασθενειών.

Στον πίνακα της εικόνας 3.6, παρουσιάζονται οι ασθένειες που βρίσκονται υπό έρευνα από την Purposeful. Η εταιρεία, σε συνεργασία με το Fraxa Research Foundation, ερευνά πιθανά φάρμακα προς επαναστόχευση για τη θεραπεία του Συνδρόμου Εύθραυστου Χ. Ταυτόχρονα, συνεργάζεται με την LEO Pharma Open Innovation, ώστε να αναδείξει θεραπεία για σπάνιες φλεγμονώδεις δερματικές διαταραχές. Τέλος, η συνεργασία της με την ελληνική BioEmission Technology Solutions αποσκοπεί στην εύρεση υποψήφιων προς επαναστόχευση φαρμάκων για σπάνιες ογκολογικές διαταραχές (γλοιοβλάστωμα).

| Disease, Disorder or Indication | In silico candidates | Post-Discovery Filtering | Preclinical Protocol Design | Preclinical Validation | Clinical Protocol Design | Clinical Trials |
|--|----------------------|--------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|
| Fragile-X Syndrome | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Inflammatory Skin Disorders (eczema, psoriasis and rare) | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | | |
| Glioblastoma | ✓ | ✓ | ✓ | ✍ | | |
| Duchenne Muscular Dystrophy | ✓ | ✓ | ✓ | ✍ | | |
| Huntington's Disease | ✓ | ✓ | ✓ | | | |
| Dravet Syndrome | ✓ | 🕒 | ✍ | | | |

✍ Design 🕒 In progress ✓ Completed

Εικόνα 3.6. Ασθένειες υπό έρευνα για εύρεση θεραπειών μέσω επαναστόχευσης φαρμάκων καθώς και το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η κάθε έρευνα (Πηγή: Purposeful).

Το 2018 η Purposeful έλαβε χρηματοδότηση €200K από την Metavallon VC. Η συγκεκριμένη επένδυση χρησιμοποιήθηκε για τη στήριξη της Purposeful για την παραγωγή προβλέψων υποψηφίων φαρμάκων για επαναστόχευση πριν τη διεξαγωγή πειραμάτων *in vivo* και *in vitro* (Πηγή: Purposeful).

3.4.3 Η πλατφόρμα COSS™ της Biovista

Η Biovista είναι μια εταιρεία που ασχολείται με την επανατοποθέτηση φαρμάκων, ιδρύθηκε το 1993 και διαθέτει γραφεία στο Charlottesville VA των ΗΠΑ και την Αθήνα. Το δίκτυο πελατών και συνεργατών της Biovista περιλαμβάνει μεγάλες εταιρείες βιοτεχνολογίας και φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και κορυφαία πανεπιστήμια στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Το δίκτυο των πελατών περιλαμβάνει τις ακόλουθες εταιρείες και Πανεπιστήμια: Millipore, Promega, Wyeth, Qiagen, Biogen Idec, Novo Nordisk, Novus Biosciences, Cempra, Harvard University, Unilever, France Telecom, EBI, IBM και EMBL.

Η ιδιόκτητη πλατφόρμα της Biovista, με την ονομασία COSS™ (Clinical Outcomes Search Space), συμβάλει στην αποκάλυψη μη προφανών συσχετίσεων μεταξύ φαρμάκων, μοριακών στόχων, μονοπατιών, ανεπιθύμητων ενεργειών και ασθενειών. Αποτελεί μια

υβριδική προσέγγιση, που συνδυάζει την ανακάλυψη με βάση τη βιβλιογραφία με *in silico* προσομοιώσεις και εξόρυξη δεδομένων για την ανάπτυξη καταλόγων αποτελεσμάτων, που απαντούν σε μια σειρά ερωτήσεων, σχετικά με την ανάπτυξη φαρμάκων. Η πλατφόρμα δημιουργεί πολυδιάστατα προφίλ βιολογικά σχετιζόμενων οντοτήτων (π.χ. γονίδια, μονοπάτια, ασθένειες). Τα προφίλ αυτά βελτιστοποιούνται για τον τύπο του προβλήματος, που αντιμετωπίζεται και στη συνέχεια, συγκρίνονται μεταξύ τους. Για παράδειγμα, σε ένα τυπικό σενάριο επανατοποθέτησης, το προφίλ της υποψήφιας ένωσης συγκρίνεται με τα προφίλ όλων των πιθανών ενδείξεων και τον βαθμό αλληλεπικάλυψης αυτών των προφίλ, προσδιορίζοντας τη συνάφεια (κατάταξη) αυτής της ένωσης για κάθε ασθένεια (εικόνα 3.7).



Εικόνα 3.7. Σύγκριση των πολυδιάστατων προφίλ της COSS™ (Πηγή: Biovista).

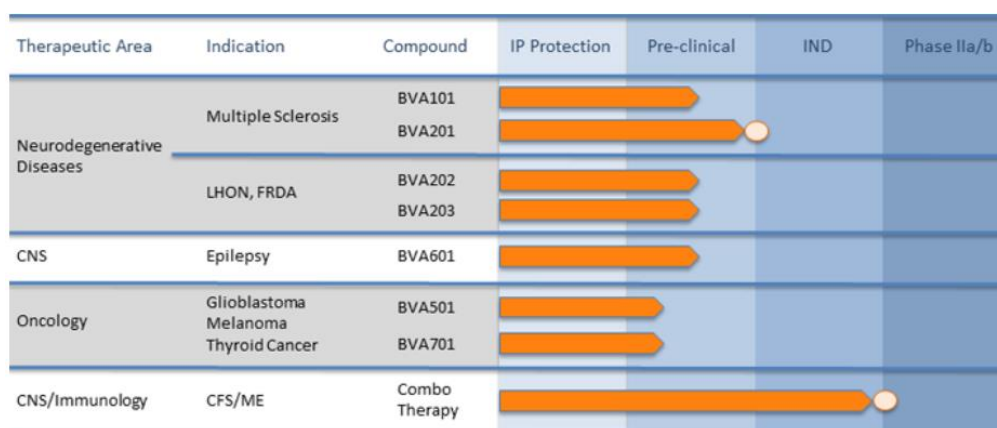
Η COSS™ αναπτύσσεται, χρησιμοποιώντας μια αυξανόμενη εσωτερική βάση δεδομένων επιστημονικών άρθρων από μεγάλα περιοδικά, διπλώματα ευρεσιτεχνίας, βάσεις δεδομένων για ανεπιθύμητες ενέργειες και άλλους πόρους. Με πάνω από 20 εκατομμύρια εγγραφές και δισεκατομμύρια συσχετισμούς, αυτή τη στιγμή είναι μια από τις μεγαλύτερες βάσεις δεδομένων του είδους της στον κόσμο.

Όσο αφορά στο πεδίο της επαναστόχευσης φαρμάκων, η Biovista προσφέρει B2B υπηρεσίες για την εύρεση νέων ενδείξεων σε ήδη υπάρχοντα φάρμακα ή την εύρεση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου από ένα σύνολο υποψηφίων, που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία μιας ασθένειας ενδιαφέροντος. Πιο συγκεκριμένα, συμβάλει στην εύρεση νέων χρήσεων φαρμάκων, που δεν εμφανίζουν αποτελεσματικότητα ή που πλησιάζει η λήξη του διπλώματος ευρεσιτεχνίας τους. Επίσης, μέσω των υπηρεσιών της Biovista, οι εταιρείες μπορούν να «αντιμετωπίσουν» την ασθένεια που τις ενδιαφέρει με κάποια από τις ενώσεις, που ήδη έχουν στο χαρτοφυλάκιό τους (είτε είναι φάρμακο, που κυκλοφορεί στην αγορά, είτε βρίσκεται σε εξέλιξη η ανάπτυξή του). Άλλη μια υπηρεσία είναι αυτή του συνδυασμού φαρμάκων, ώστε να αντιμετωπιστεί κάποια ασθένεια και τέλος, η εύρεση μη προφανών ρόλων ενός συγκεκριμένου στόχου σε θεραπευτικές περιοχές και

συνεπώς, νέες χρήσεις για τα ήδη υπάρχοντα φάρμακα, που είναι γνωστό πως ρυθμίζουν αυτό τον στόχο. Η Biovista συνεργάζεται με την ομάδα της εκάστοτε εταιρείας, χρησιμοποιώντας, όπου ενδείκνυται, τα εσωτερικά δεδομένα της εταιρείας για την αξιολόγηση και κατάταξη ευκαιριών υψηλής αξίας, που δημιουργούνται από την πλατφόρμα COSS™. Οι ευκαιρίες αξιολογούνται σε πολλά επίπεδα, όπως το προφίλ σύνδεσης και μοριακής δυναμικής και η εξαιρετικά στοχευμένη και βελτιστοποιημένη προ-κλινική δοκιμή *in vitro/ vivo*.

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν μέσω της διαδικασίας που περιεγράφηκε λαμβάνονται σε ένα διάστημα δύο έως τριών μηνών. Τέλος, σύμφωνα με τη Biovista, το υψηλό ποσοστό επιτυχίας (75%+) και η αποτελεσματική χρήση πόρων σημαίνει ότι η υπηρεσία Drug Repositioning B2B μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συστηματική βάση για τη λήψη αποφάσεων σε επίπεδο στρατηγικής και χαρτοφυλακίου.

Το υποψήφιο προς επαναστόχευση BVA201, που στοχεύει τη σκλήρυνση κατά πλάκας, είναι έτοιμο για μελέτες Proof of Concept, PoC στον άνθρωπο. Δύο ακόμη υποψήφια φάρμακα, τα BVA202 και BVA203, που στοχεύουν σπάνιες ασθένειες, βρίσκονται σε προχωρημένο προ-κλινικό στάδιο και αναμένεται να εισέλθουν σε μελέτες PoC στο εγγύς μέλλον. Η στρατηγική της εταιρείας επικεντρώνεται σε επανατοποθετημένα φάρμακα με γνωστό προφίλ ασφάλειας, που μπορούν να εισέλθουν σε μελέτες PoC και γρήγορα στο στάδιο της φάσης IIa / b, μόλις αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα στην επιλεγμένη ένδειξη. Η Biovista αναπτύσσει, επί του παρόντος, επιπλέον υποψήφια για επανατοποθέτηση φάρμακα σε τομείς, όπως η επιληψία και η ογκολογία (εικόνα 3.8).



Εικόνα 3.8. Τα υποψήφια προς επαναστόχευση φάρμακα από την Biovista καθώς και το στάδιο στο οποίο βρίσκεται το καθένα (Πηγή: Biovista).

Η Biovista, όπως μπορούμε να συμπεράνουμε από το δίκτυο των πελατών και συνεργατών της, αλλά και τα εγχειρήματα τα οποία πραγματοποιεί, κατέχει μια υψηλή θέση στην αγορά. Το 2018 συμπεριλήφθηκε στη λίστα του Forbes με τις 20 κορυφαίες εταιρείες, παγκοσμίως, που χρησιμοποιούν AI τεχνολογίες στον τομέα της ανάπτυξης φαρμάκων (Πηγή: Biovista).

3.4.4 Συμπεράσματα

Η παρουσίαση και ανάλυση των εταιρειών στο παρόν κεφάλαιο οδηγεί σε ορισμένα συμπεράσματα. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούμε πως συγκρίνοντας τις υπηρεσίες που προσφέρουν οι εταιρείες αυτές με τις υπηρεσίες που πρόκειται να προσφέρει η πλατφόρμα Cloudscreen της Cloudpharm, αυτές εμφανίζουν σημαντικά μειονεκτήματα. Η Cloudscreen επιμελείται, ενοποιεί, αναλύει και ερμηνεύει 1D και 3D δεδομένα, χωρίς να περιορίζεται σε 1D δεδομένα (π.χ. εξόρυξη δεδομένων από κλινικές μελέτες) και πράττει επαναστόχευση, αλλά και εκτίμηση τοξικότητας. Ταυτόχρονα, ελαχιστοποιεί τα συγχρητικά σφάλματα, στην εξόρυξη/ενοποίηση/ανάλυση δεδομένων και προάγει την αμερόληπτη λήψη αποφάσεων, συγκεράζοντας τις ικανότητες συλλογισμού τεχνητής και ανθρώπινης νοημοσύνης (i) υπηρεσίες εξόρυξης δεδομένων, ii) υπηρεσίες υποστήριξης συνεργασίας και iii) υπηρεσίες υποστήριξης λήψης αποφάσεων. Επιπρόσθετα, η υπηρεσία Cloudscreen παρέχει δυνατότητες δυναμικής επικαιροποίησης και επεκτείνει τις υπηρεσίες κειμένου (διπλώματα ευρεσιτεχνίας, ηθικά αλλά και νομικά ζητήματα). Η πλατφόρμα διαθέτει, όχι μόνο τον χάρτη του πρωτεύματος, αλλά και των πρωτεομορφών του, εξυπηρετώντας ως «one-stop-shop» εργαλείο πρόβλεψης και αποτίμησης της αποτελεσματικότητας και τοξικότητας των επαναστοχευμένων μορίων σε νέες ενδείξεις. Συνεπώς, η Cloudscreen εμφανίζεται τεχνολογικά εξελιγμένη, συγκριτικά με τον ανταγωνισμό της. Ταυτόχρονα, από την παρουσίαση των υπηρεσιών που προσφέρουν οι εταιρείες που αναλύθηκαν νωρίτερα, συμπεραίνουμε πως οι υπηρεσίες αυτές περιορίζονται σε συνεργασία των εταιρειών με φαρμακευτικές εταιρείες ή ερευνητικά κέντρα/πανεπιστήμια, χωρίς να δίνεται η δυνατότητα χορήγησης αδειών χρήσης. Ωστόσο, η Cloudscreen προσφέρει τη δυνατότητα αυτή στις εταιρείες και τα ερευνητικά κέντρα/πανεπιστήμια, εμφανίζοντας έτσι και σε αυτό το σημείο, ένα συγκριτικό πλεονέκτημα. Τέλος, δεδομένου του μεγέθους της αγοράς, αλλά και του δικτύου συνεργατών/πελατών των εταιρειών που παρουσιάστηκαν, συμπεραίνουμε πως το πεδίο στο οποίο πρόκειται να δραστηριοποιηθεί η Cloudscreen εμφανίζει πολλές ευκαιρίες ανάπτυξης και εξέλιξης.

3.5 Κεφαλαιακές ανάγκες

Η εύρεση χρηματοδότησης αποτελεί μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις που έχει να αντιμετωπίσει μια εταιρεία, όταν βρίσκεται στο στάδιο της υλοποίησης μίας νέας επιχειρηματικής ιδέας. Οι βασικές πηγές χρηματοδότησης περιλαμβάνουν τον τραπεζικό δανεισμό, τα επιχειρηματικά κεφάλαια (venture capital), ιδιώτες-επενδυτές (business angels), θερμοκοιτίδες επιχειρήσεων, χρηματοδοτική μίσθωση (leasing) και επιδοτήσεις ΕΣΠΑ.

Ένα ιδιαίτερα σημαντικό βήμα κατά την υλοποίηση ενός νέου επιχειρηματικού εγχειρήματος

είναι η καταγραφή του κεφαλαίου που κρίνεται απαραίτητο για την επιτυχημένη υλοποίηση αυτού του εγχειρήματος. Οι κεφαλαιακές ανάγκες μεταφράζονται σε ανθρώπινο δυναμικό, εξοπλισμό, εγκαταστάσεις, υπεργολαβίες κ.α.

Στην περίπτωση της Cloudpharm και της πλατφόρμας Cloudscreen, οι κεφαλαιακές ανάγκες που κρίνονται απαραίτητες προσεγγίζουν τα 700K ευρώ. Στο ύψος της επένδυσης περιλαμβάνονται δαπάνες για την ανάπτυξη της πλατφόρμας, την επικύρωση της, αλλά και τις πρώτες ενέργειες για την προώθησή της. Η επικύρωση της πλατφόρμας περιλαμβάνει την πιλοτική εφαρμογή της σε φάρμακο της αγοράς. Οι δαπάνες παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 3.1.

Πίνακας 3.1: Κεφάλαια για περαιτέρω ανάπτυξη και προώθηση της Cloudscreen.

| Κατηγορία Δαπάνης | Κόστος (€) |
|--|----------------|
| Μισθοί προσωπικού (90 AM διαφορετικών ειδικοτήτων) | 230.000 |
| Εξοπλισμός | 50.000 |
| Άδειες χρήσης λογισμικών | 30.000 |
| Έξοδα Διπλωμάτων Ευρεσιτεχνίας (πατεντών) | 90.000 |
| Δαπάνες προώθησης / marketing | 100.000 |
| Υπεργολαβίες | 160.000 |
| Λοιπά κόστη | 20.000 |
| Σύνολο | 680.000 |

Όπως προκύπτει, λοιπόν, από τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον πίνακα 3.1, το μεγαλύτερο μέρος του κόστους της επένδυσης αφορά σε μισθούς προσωπικού. Ταυτόχρονα, ένα μεγάλο μέρος θα διατεθεί για την προώθηση του προϊόντος. Τέλος, άλλη μια μεγάλη κατηγορία δαπάνης είναι αυτή των εξόδων των πατεντών.

Η Cloudpharm, στην παρούσα φάση, έχει πετύχει την άντληση κεφαλαίων μέσω χρηματοδοτούμενου έργου ΕΣΠΑ στο πλαίσιο της δράσης «Ερευνώ-Δημιουργώ-Καινοτομώ» (Β' κύκλος). Βασικός στόχος της ενιαίας δράσης «Ερευνώ – Δημιουργώ – Καινοτομώ» είναι η σύνδεση της έρευνας και της καινοτομίας με την επιχειρηματικότητα και η ενίσχυση της ανταγωνιστικότητας, της παραγωγικότητας και της εξωστρέφειας των επιχειρήσεων προς διεθνείς αγορές, με σκοπό τη μετάβαση στην ποιοτική καινοτομία επιχειρηματικότητα και την αύξηση της εγχώριας προστιθέμενης αξίας. Η δράση αυτή έχει ως σκοπό την άμεση και αποτελεσματική διοχέτευση των διαθέσιμων πόρων για την προώθηση ερευνητικών

δραστηριοτήτων και την εφαρμογή καινοτομιών στις επιχειρήσεις και ιδιαίτερα στις μικρομεσαίες επιχειρήσεις μέσω μίας σειράς παρεμβάσεων (Πηγή: ΕΥΔΕ-ΕΤΑΚ). Τα κεφάλαια που έχει εξασφαλίσει η Cloudpharm μέσω του έργου ανέρχονται στα 450.000€.

Συνεπώς, για την ολοκλήρωση του έργου απαιτούνται κεφάλαια της τάξεως των 200.000€. Για την εξασφάλιση των κεφαλαίων αυτών πραγματοποιούνται παράλληλες ενέργειες διεκδίκησης χρηματοδότησης από επενδυτές ή/και επιπρόσθετα ανταγωνιστικά προγράμματα. Δεδομένων των αναγκαίων κεφαλαίων που απαιτούνται για την ολοκλήρωση του έργου, η πλατφόρμα Cloudscreen μπορεί να υλοποιηθεί και να εισέλθει στην αγορά σε λιγότερο από δύο έτη.

3.6 Σχέδιο Αγοραλογίας (Marketing)

3.6.1 Δυνητικοί Πελάτες

Δυνητικοί πελάτες της πλατφόρμας Cloudscreen είναι *Φαρμακευτικές Εταιρείες, Ερευνητικοί Οργανισμοί και Πανεπιστήμια*. Λόγω της φύσης του προϊόντος, δεν τίθεται θέμα γεωγραφικού περιορισμού κι έτσι, η πλατφόρμα απευθύνεται σε πελάτες ανά τον κόσμο.

Πιο συγκεκριμένα, η πλατφόρμα Cloudscreen απευθύνεται σε Φαρμακευτικές Εταιρείες με Διπλώματα Ευρεσιτεχνίας (ΔΕ) σε πρωτότυπα σκευάσματα, που επιθυμούν την επανατοποθέτησή τους λίγο πριν ή μετά τη λήξη της προστασίας τους μέσω του ΔΕ. Ταυτόχρονα, απευθύνεται και σε Φαρμακευτικές Εταιρείες, που επιθυμούν τη χρήση της Cloudscreen ως εργαλείο βέλτιστης επιλογής εθελοντών για διεξαγωγή κλινικών μελετών. Τέλος, όσον αφορά τους Ερευνητικούς οργανισμούς και τα Πανεπιστήμια, δύναται να αποτελούν δυνητικούς πελάτες, κυρίως, μέσω των χρηματοδοτήσεών τους για έρευνα.

3.6.2 Κανάλια Διανομής – Πώλησης

Με τον όρο «κανάλια διανομής» αναφερόμαστε σε μία ομάδα αλληλοεξαρτώμενων οργανισμών, όπως αντιπρόσωποι και χονδρέμποροι, που συμβάλουν στη διάθεση ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας.

Στην περίπτωση της ηλεκτρονικής πλατφόρμας Cloudscreen ως διανομείς - αντιπρόσωποι θα μπορούσαν να λειτουργήσουν εμπορικές εταιρείες με υπολογιστικά προγράμματα. Οι εταιρείες αυτές θα είναι, κυρίως, εταιρείες τύπου SaaS (Software as a Service), δηλαδή παροχής λογισμικού ως υπηρεσία. Πιο συγκεκριμένα, στον συγκεκριμένο τύπο εταιρειών, η εταιρεία – πάροχος παραδίδει και αδειοδοτεί λογισμικό, στο οποίο οι τελικοί χρήστες έχουν πρόσβαση μέσω διαδικτύου. Παράδειγμα τέτοιων εταιρειών αποτελεί η Schrödinger. Ο

ρόλος των εταιρειών-αντιπροσώπων θα είναι να προωθούν και να υποστηρίζουν τις υπηρεσίες της Cloudscreen σε συγκεκριμένες γεωγραφικές περιοχές, που περιλαμβάνονται στο πλάνο γεωγραφικής κάλυψης της πλατφόρμας. Η επιλογή των εταιρειών αυτών γίνεται με βάση ορισμένα κριτήρια. Πιο συγκεκριμένα, πρέπει να ληφθεί υπόψη η εμπειρία που εμφανίζουν οι εταιρείες στην αντιπροσώπευση – προώθηση αντίστοιχων προϊόντων, το πελατολόγιο που αυτές διαθέτουν, τα περιθώρια κέρδους, που προκύπτουν από κάθε συνεργασία, καθώς και η ύπαρξη προσωπικού τεχνικής υποστήριξης. Τέλος, η προώθηση της πλατφόρμας είναι δυνατό να γίνει και χωρίς τη διαμεσολάβηση διανομέων. Η περίπτωση αυτή αντιστοιχεί σε πωλήσεις B2C, Business-to-Consumer. Αυτό μπορεί να συμβεί με τη διανομή της απευθείας στους ενδιαφερόμενους πελάτες, μέσω της ιστοσελίδας της Cloudpharm και του e-shop. Συνεπώς, πρόκειται για συναλλαγή μεταξύ της εταιρείας και μεμονωμένων αγοραστών.

3.6.3 Τιμολόγηση

Η υπηρεσία της Cloudscreen θα μπορεί να διανέμεται με δύο μορφές, με άδειες χρήσης ή ως εγχειρήματα/υπηρεσίες επανατοποθέτησης φαρμάκων. Με τον όρο «άδειες χρήσης» νοούνται οι επί συνδρομή άδειες χρήσης της εφαρμογής *online* με επικουρικές παροχές, όπως π.χ. εκπαίδευση και αναβάθμιση. Ως εγχειρήματα/υπηρεσίες νοούνται τα έργα που υλοποιούνται από το προσωπικό της Cloudpharm για λογαριασμό τρίτων (π.χ. φαρμακευτικές εταιρείες).

Η τιμολόγηση των αδειών χρήσης της πλατφόρμας Cloudscreen διαφοροποιείται ανάλογα με διάφορους παράγοντες. Πιο συγκεκριμένα, η τιμολόγηση θα καθορίζεται από παράγοντες, όπως η διαβαθμισμένη πρόσβαση, αλλά και τα διαφορετικά επίπεδα εκπαίδευσης. Με βάση αυτά τα δεδομένα προκύπτουν μέσες τιμές τιμολόγησης της άδειας χρήσης της Cloudscreen. Οι τιμές αυτές παρουσιάζονται στον πίνακα 3.2.

Πίνακας 3.2: Τιμολόγηση των υπηρεσιών της Cloudscreen (μέσες τιμές).

| Μορφή υπηρεσίας | Κόστος (€) |
|---|------------|
| Άδειες χρήσης για Φαρμακευτικές Εταιρείες | 20.000 |
| Άδειες χρήσης για Ακαδημαϊκούς Χρήστες | 7.000 |
| Project Επανατοποθέτησης Φαρμάκων | 100.000 |

3.6.4 Διείσδυση στην αγορά και προβλέψεις πωλήσεων

Η γεωγραφική κάλυψη της πλατφόρμας αναμένεται να γίνει σε τρεις διακριτές φάσεις. Η πρώτη φάση, της οποίας η διάρκεια θα είναι τα πρώτα δύο χρόνια, θα αφορά στην κάλυψη των Ευρωπαϊκών χωρών. Η δεύτερη φάση, πρόκειται να ξεκινήσει από τον τρίτο χρόνο και θα αφορά στην αναζήτηση συνεργατών-διανομέων στη Βόρειο Αμερική και τον Καναδά. Τέλος, η τρίτη φάση, από τον πέμπτο χρόνο κι έπειτα, θα αφορά στην αναζήτηση συνεργατών-διανομέων στον υπόλοιπο κόσμο και κυρίως στην Ασία.

Η διείσδυση στην αγορά λόγω της φύσης του προϊόντος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις προωθητικές ενέργειες. Στον πίνακα 3.3 παρουσιάζεται ένα συντηρητικό σενάριο πωλήσεων στις αγορές που αναφέρθηκαν νωρίτερα.

Πίνακας 3.3: Σενάριο πωλήσεων στις αγορές επαναστόχευσης φαρμάκων.

| | Έτος 1 | Έτος 2 | Έτος 3 | Έτος 4 | Έτος 5 |
|-------------------|----------|--------|--------|--------|--------|
| Ευρώπη | | | | | |
| Άδειες χρήσης | 2ΦΕ/8ΕΚ* | 5/25 | 10/40 | 20/60 | 30/70 |
| Εγχειρήματα | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 |
| Β. Αμερική | | | | | |
| Άδειες χρήσης | | | 7/8 | 10/20 | 20/30 |
| Εγχειρήματα | | | | | 1 |
| Ασία | | | | | |
| Άδειες χρήσης | | | | | 5/15 |
| Εγχειρήματα | | | | | 1 |

*Όπου ΦΕ ορίζονται οι Φαρμακευτικές Εταιρείες και όπου ΕΚ ορίζονται τα * Όπου ΦΕ ορίζονται οι Φαρμακευτικές Εταιρείες και όπου ΕΚ ορίζονται τα Ερευνητικά Κέντρα και Πανεπιστήμια.

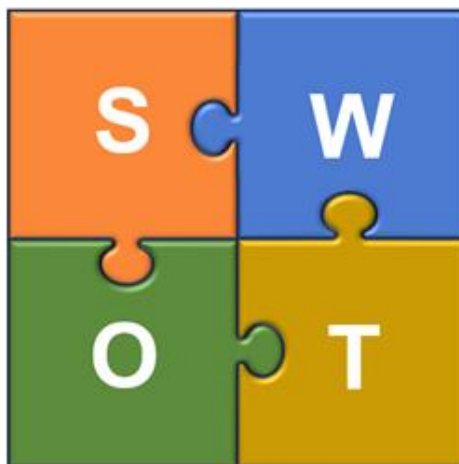
Συνδυάζοντας το συντηρητικό σενάριο πωλήσεων στις αγορές επαναστόχευσης φαρμάκων με τις μέσες τιμές τιμολόγησης του προϊόντος, που παρουσιάστηκαν στην ενότητα 3.6.3, προκύπτουν οι προβλέψεις πωλήσεων (πίνακας 3.4).

Πίνακας 3.4: Εκτιμώμενες πωλήσεις με βάση το συντηρητικό σενάριο του Πίνακα 3.2 και την τιμολόγηση του προϊόντος (€).

| | Έτος 1 | Έτος 2 | Έτος 3 | Έτος 4 | Έτος 5 |
|------------------|----------------|----------------|----------------|------------------|------------------|
| Ευρώπη | | | | | |
| Άδειες χρήσης | 96.000 | 275.000 | 480.000 | 820.000 | 1.090.000 |
| Εγχειρήματα | 100.000 | 100.000 | 200.000 | 200.000 | 300.000 |
| Β.Αμερική | | | | | |
| Άδειες χρήσης | | | 196.000 | 340.000 | 610.000 |
| Εγχειρήματα | | | | | 100.000 |
| Ασία | | | | | |
| Άδειες χρήσης | | | | | 205.000 |
| Εγχειρήματα | | | | | 100.000 |
| Σύνολο | 196.000 | 375.000 | 876.000 | 1.360.000 | 2.305.000 |

3.7 SWOT Ανάλυση

Η ανάλυση SWOT αποτελεί ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία στον κόσμο. Με τη βοήθειά της είναι δυνατό να γίνει μια γρήγορη, αλλά ταυτόχρονα αποτελεσματική αξιολόγηση των δυνατών σημείων (**S**trengths), αδύνατων σημείων (**W**eaknesses), ευκαιριών (**O**pportunities), αλλά και προκλήσεων (**T**hreats), που μπορεί να αντιμετωπίζει οποιοσδήποτε οργανισμός ή εταιρεία, ανεξάρτητα του μεγέθους ή της βιομηχανίας, όπου δραστηριοποιείται. Τα δυνατά και τα αδύνατα σημεία αποτελούν χαρακτηριστικά εσωτερικής πηγής-προέλευσης και βοηθούν στην επίτευξη των στόχων της εκάστοτε εταιρείας, ενώ οι ευκαιρίες και οι προκλήσεις είναι εξωτερικής πηγής-προέλευσης και εμποδίζουν την επίτευξη των στόχων, που έχει θέσει η εκάστοτε εταιρεία. Λόγω του ολοένα και αυξανόμενου ανταγωνισμού, κάθε οργανισμός ή εταιρεία πρέπει να επενδύσει στη διαδικασία του στρατηγικού σχεδιασμού του και πρέπει να έχει τη δυνατότητα να δημιουργεί αξία, όπου οι άλλοι δεν μπορούν να εκμεταλλευτούν ή να δουν ευκαιρίες, να εξουδετερώσουν τις προκλήσεις ή να μετριάσουν τις αδυναμίες τους. Ωστόσο, για να μπορεί να συμβεί αυτό, είναι σημαντικό να υπάρχει η δυνατότητα να χτιστεί μια μοναδική στρατηγική, που θα αποτελούσε ανταγωνιστικό πλεονέκτημα έναντι των αντιπάλων. Αυτό μπορεί να συμβεί μόνο με τη χρήση εργαλείων, όπως η SWOT ανάλυση, που επιτρέπουν μια ολοκληρωμένη κατανόηση όλων των διαστάσεων του εσωτερικού και εξωτερικού περιβάλλοντος της εταιρείας για την επίτευξη επιπέδων αριστείας (Pereira et al., 2021).



Στη παρούσα μελέτη σκοπιμότητας, παρουσιάζονται τα δυνατά σημεία, τα αδύνατα σημεία, οι ευκαιρίες και οι προκλήσεις, που προκύπτουν από το εσωτερικό και εξωτερικό περιβάλλον και αφορούν στην πλατφόρμα επανατοποθέτησης φαρμάκων Cloudscreen. Η ανάλυση SWOT παρουσιάζεται με ένα πίνακα της ακόλουθης μορφής:

| | |
|---|--|
| <p style="text-align: center;">ΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ (+)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Διαφοροποιημένη στη σύλληψη και εξελιγμένη τεχνολογικά πλατφόρμα σε σχέση με τον ανταγωνισμό • Άριστη γνώση και εμπειρία από τους συντελεστές της Cloudpharm • Στρατηγική συνεργασία με το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών (ΕΙΕ) για την υλοποίηση επιμέρους δράσεων • Δυνατότητα επέκτασης υπολογιστικού χώρου και ισχύος μέσω στρατηγικής συνεργασίας με Datacenter στην Ελλάδα (Lancom Ltd.) • Επεκτασιμότητα πλατφόρμας • Μεγάλο εύρος δυνητικών πελατών • Διεπιστημονικότητα ιδέας | <p style="text-align: center;">ΑΔΥΝΑΤΑ ΣΗΜΕΙΑ (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αναγκαιότητα εύρεσης εξειδικευμένων συνεργατών για τα επόμενα στάδια του pipeline • Ελάχιστος αριθμός φαρμακευτικών εταιρειών με τμήμα R&D για πρωτότυπα φάρμακα στην Ελλάδα • Υψηλό κόστος χρήσης λογισμικών |
| <p style="text-align: center;">ΕΥΚΑΙΡΙΕΣ (+)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Περιορισμένος ανταγωνισμός (μικρές εταιρείες ~30 παγκοσμίως) • Η παροχή υπηρεσιών δεν περιορίζεται γεωγραφικά • Μεγάλο μέγεθος αγοράς • Η επανατοποθέτηση αποτελεί πλέον αναγκαιότητα για τις φαρμακευτικές εταιρείες • Δυσκολία εισόδου νέων ανταγωνιστών στον χώρο • Οι ψηφιακές λύσεις στην υγεία σε συνδυασμό με τα big data αποτελούν ανερχόμενη τάση με μεγάλο οικονομικό αντίκτυπο | <p style="text-align: center;">ΑΠΕΙΛΕΣ (-)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Υψηλού ρίσκου η επένδυση στη φαρμακευτική έρευνα • Ανταγωνισμός κυρίως από ξένες εταιρείες • Αβεβαιότητα εγχώριου οικονομικού περιβάλλοντος |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης ήταν η διερεύνηση της αγοράς επαναστόχευσης φαρμάκων και των τάσεων, που κυριαρχούν σε αυτή. Η επαναστόχευση αποτελεί μια προσέγγιση, η οποία εξελίσσεται σε αναγκαιότητα για τις φαρμακευτικές εταιρείες. Το γεγονός αυτό οφείλεται στα πλεονεκτήματα που αυτή εμφανίζει, συγκριτικά με την παραδοσιακή προσέγγιση σχεδιασμού και ανάπτυξης νέων φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, μέσω της επαναστόχευσης είναι δυνατή η μείωση του κόστους, του χρόνου, αλλά και της επικινδυνότητας, που συνδέεται με την ανάπτυξη φαρμάκων.

Μελετώντας διεξοδικά την υφιστάμενη βιβλιογραφία, παρατηρήθηκε πως οι υπολογιστικές προσεγγίσεις επαναστόχευσης φαρμάκων αποκτούν ολοένα και μεγαλύτερο μερίδιο στην αγορά, καθώς εμφανίζουν σημαντικά μειωμένο κόστος και συναντούν λιγότερα εμπόδια. Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε πως οι υπολογιστικές-ψηφιακές προσεγγίσεις σε συνδυασμό με τα δεδομένα μεγάλου όγκου, αποτελούν μία ανερχόμενη τάση, που αναμένεται να έχει μεγάλο οικονομικό αντίκτυπο. Πληθώρα φαρμακευτικών εταιρειών και νεοφυών επιχειρήσεων χρησιμοποιούν την υπολογιστική νέφος (cloud computing) και την τεχνητή νοημοσύνη (AI) για την επαναστόχευση φαρμάκων, καθώς με τη βοήθεια της η όλη διαδικασία γίνεται πιο ρεαλιστική και ελκυστική. Τέλος, με τη χρήση της τεχνητής νοημοσύνης είναι δυνατή και η επαναστόχευση φαρμάκων στην ιατρική ακριβείας. Αξιοποιώντας δεδομένα ομικών τεχνολογιών είναι εφικτή η εξατομίκευση της προσέγγισης για την πρόληψη και θεραπεία ασθενειών.

Η πλατφόρμα Cloudscreen, αξιοποιώντας την υπολογιστική νέφος, την τεχνητή και ανθρώπινη νοημοσύνη, αποτελεί μια «one-stop-shop» πλατφόρμα για επαναστόχευση φαρμάκων στην ιατρική ακριβείας. Σε παγκόσμιο επίπεδο, περισσότερες από 65 εταιρείες ισχυρίζονται πως προσφέρουν υπηρεσίες επαναστόχευσης φαρμάκων. Από αυτές, το μεγαλύτερο ποσοστό βρίσκεται στην Ευρώπη, ενώ το 51% αξιοποιεί τεχνολογίες τεχνητής νοημοσύνης. Μέσω της ανάλυσης και παρουσίασης εταιρειών, που δραστηριοποιούνται στον τομέα της επαναστόχευσης φαρμάκων, χρησιμοποιώντας την τεχνητή νοημοσύνη, προέκυψαν τα συγκριτικά πλεονεκτήματα που εμφανίζει η Cloudscreen, σε σχέση με τον ανταγωνισμό. Πιο συγκεκριμένα, η Cloudscreen αξιοποιεί 1D και 3D δεδομένα, έχοντας στη διάθεσή της πέρα από τον χάρτη του 3D πρωτεόματος και τον χάρτη των πρωτεομορφών του. Ταυτόχρονα, η πλατφόρμα Cloudscreen παρέχει δυνατότητες δυναμικής επικαιροποίησης και επεκτείνει τις υπηρεσίες κειμένου, όπως τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας. Η

Cloudscreen ως υπηρεσία θα προσφέρεται ως άδεια χρήσης ή ως εγχείρημα/υπηρεσία, που θα διενεργείται από την έμπειρη ομάδα της Cloudpharm. Στην περίπτωση των αδειών χρήσης, η κοστολόγηση (μέση τιμή) της υπηρεσίας θα ανέρχεται σε 20.000€ για φαρμακευτικές εταιρείες και 7.000€ για ερευνητικά κέντρα/πανεπιστήμια, ενώ στην περίπτωση των εγχειρημάτων/υπηρεσιών μια μέση τιμή κοστολόγησης ανέρχεται σε 100.000€. Με βάση ένα συντηρητικό σενάριο πωλήσεων και τη σταδιακή είσοδο της Cloudscreen στην αγορά (Ευρώπη, Β. Αμερική, Ασία) εκτιμάται πως το πρώτο έτος οι πωλήσεις θα ανέρχονται σε 196.000€, ενώ στο πέμπτο έτος θα ανέρχονται σε 2.305.000€. Συμπεραίνουμε, λοιπόν, πως το μέγεθος της αγοράς, η εξελιγμένη τεχνολογία της Cloudpharm και το στρατηγικό δίκτυο συνεργατών της, την καθιστούν ένα εργαλείο με πολλές προοπτικές ανάπτυξης και εξέλιξης στον τομέα της επαναστόχευσης φαρμάκων. Ο ανταγωνισμός που υφίσταται τη δεδομένη στιγμή είναι μικρός και η Cloudscreen εμφανίζει συγκριτικά πλεονεκτήματα. Τέλος, χάρη στην έλλειψη γεωγραφικού περιορισμού διαμοιρασμού της πλατφόρμας υπάρχει μεγάλο εύρος δυνητικών πελατών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Arutyunov, V. V. (2012). Cloud computing: Its history of development, modern state, and future considerations. *Scientific and Technical Information Processing*, 39(3), 173–178. <https://doi.org/10.3103/S0147688212030082>
- Centre, D., & Solutions, H. (2019). Intelligent drug discovery About the Deloitte Centre for Health Solutions. *Intelligent Drug Discovery*.
- Cha, Y., Erez, T., Ij, R., Kumar, D., Ross, J., Koytiger, G., Kusko, R., Zeskind B., Kagan, E., Papapetropoulos, S., Grossman, I., & Laifenfeld, D. (n.d.). *No Title*. <https://doi.org/10.1111/bph.13798>
- Delavan, B., Roberts, R., Huang, R., Bao, W., Tong, W., & Liu, Z. (2018). Computational drug repositioning for rare diseases in the era of precision medicine. *Drug Discovery Today*, 23(2), 382–394. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.10.009>
- Deore, A., Dhumane, J., Wagh, R., & Sonawane, R. (2019). The Stages of Drug Discovery and Development Process. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 7, 62–67. <https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i6.616>
- Fetro, C., & Scherman, D. (2020). Drug repurposing in rare diseases: Myths and reality. *Therapie*, 75(2), 157–160. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2020.02.006>
- Gligorijević, V., Malod-Dognin, N., & Pržulj, N. (2016). Integrative methods for analyzing big data in precision medicine. *Proteomics*, 16(5), 741–758. <https://doi.org/10.1002/pmic.201500396>
- Hughes, J. P., Rees, S. S., Kalindjian, S. B., & Philpott, K. L. (2011). Principles of early drug discovery. *British Journal of Pharmacology*, 162(6), 1239–1249. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>
- Jarada, T. N., Rokne, J. G., & Alhaji, R. (2020). A review of computational drug repositioning: Strategies, approaches, opportunities, challenges, and directions. *Journal of Cheminformatics*, 12(1), 1–23. <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00450-7>
- Jin, G., & Wong, S. T. C. (2014). Toward better drug repositioning: Prioritizing and integrating existing methods into efficient pipelines. *Drug Discovery Today*, 19(5), 637–644. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.11.005>
- Joachim Haupt, V., & Schroeder, M. (2011). Old friends in new guise: Repositioning of known drugs with structural bioinformatics. *Briefings in Bioinformatics*, 12(4), 312–326. <https://doi.org/10.1093/bib/bbr011>
- Kedaigle, A., & Fraenkel, E. (2018). Turning omics data into therapeutic insights. *Current Opinion in Pharmacology*, 42, 95–101. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.08.006>
- Ko, Y. (2020). Computational drug repositioning: Current progress and challenges. *Applied Sciences (Switzerland)*, 10(15). <https://doi.org/10.3390/app10155076>
- Kruger, F. A., Rostom, R., & Overington, J. P. (2012). Mapping small molecule binding data to structural domains. *BMC Bioinformatics*, 13 Suppl 1(Suppl 17). [55](https://doi.org/10.1186/1471-</p></div><div data-bbox=)

- Li, J., Zheng, S., Chen, B., Butte, A. J., Swamidass, S. J., & Lu, Z. (2016). A survey of current trends in computational drug repositioning. *Briefings in Bioinformatics*, 17(1), 2–12. <https://doi.org/10.1093/bib/bbv020>
- Mak, K., & Pichika, M. R. (2019). Artificial intelligence in drug development : present status and future prospects. *Drug Discovery Today*, 24(3), 773–780. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.11.014>
- Malod-Dognin, N., Petschnigg, J., & Pržulj, N. (2018). Precision medicine - A promising, yet challenging road lies ahead. *Current Opinion in Systems Biology*, 7, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2017.10.003>
- March-Vila, E., Pinzi, L., Sturm, N., Tinivella, A., Engkvist, O., Chen, H., & Rastelli, G. (2017). On the integration of in silico drug design methods for drug repurposing. *Frontiers in Pharmacology*, 8(MAY), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00298>
- Masoudi-Sobhanzadeh, Y., Omid, Y., Amanlou, M., & Masoudi-Nejad, A. (2020). Drug databases and their contributions to drug repurposing. *Genomics*, 112(2), 1087–1095. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.06.021>
- May, M. (2019). *Drug Discovery Adding Artificial Intelligence to Drug Discovery*. 39(4), 26–29. <https://doi.org/10.1089/gen.39.04.10>
- Mottini, C., Napolitano, F., Li, Z., Gao, X., & Cardone, L. (2019). Computer-aided drug repurposing for cancer therapy: approaches and opportunities to challenge anticancer targets of. *Seminars in Cancer Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.09.023>
- Novac, N. (2013). Challenges and opportunities of drug repositioning. *Trends in Pharmacological Sciences*, 34(5), 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.03.004>
- Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalia, K., & Tekade, R. K. (2020). Artificial intelligence in drug discovery and development of. *Drug Discovery Today*. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010>
- Pereira, L., Pinto, M., Lopes, R., & Dias, Á. (2021). *The New SWOT for a Sustainable World*.
- Pulley, J. M., Rhoads, J. P., Jerome, R. N., Challa, A. P., Erreger, K. B., Joly, M. M., Lavieri, R. R., Perry, K. E., Zaleski, N. M., Shirey-Rice, J. K., & Aronoff, D. M. (2020). Using what we already have: Uncovering new drug repurposing strategies in existing omics data. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 60, 333–352. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010919-023537>
- Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., Doig, A., Guilliams, T., Latimer, J., McNamee, C., Norris, A., Sanseau, P., Cavalla, D., & Pirmohamed, M. (2018). Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(1), 41–58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>
- Rajaraman, V. (2014). Cloud computing. *Resonance*, 19(3), 242–258. <https://doi.org/10.1007/s12045-014-0030-1>
- Rani, D., & Ranjan, R. K. (2014). A Comparative Study of SaaS , PaaS and IaaS in Cloud Computing. *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*, 4(6), 458–461.

- Sanseau, P., Agarwal, P., Barnes, M. R., Pastinen, T., Richards, J. B., Cardon, L. R., & Mooser, V. (2012). Use of genome-wide association studies for drug repositioning. *Nature Biotechnology*, 30(4), 317–320. <https://doi.org/10.1038/nbt.2151>
- Schork, N. J. (2015). Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*, 520(7549), 609–611. <https://doi.org/10.1038/520609a>
- Sommer, T. (2013). Cloud Computing in Emerging Biotech and Pharmaceutical Companies. *Communications of the IIMA*, 13(3), 37–53. <http://liverpool.idm.oclc.org/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=iih&AN=95612801&site=eds-live&scope=site>
- Terstappen, G. C., & Reggiani, A. (2001). In silico research in drug discovery. *Trends in Pharmacological Sciences*, 22(1), 23–26. [https://doi.org/10.1016/S0165-6147\(00\)01584-4](https://doi.org/10.1016/S0165-6147(00)01584-4)
- Virvilis, V., Sharma, A., & Koutsokeras, M. (2011). Drug repositioning on the Cloud. *Proceedings - 2011 3rd IEEE International Conference on Cloud Computing Technology and Science, CloudCom 2011*, 577–581. <https://doi.org/10.1109/CloudCom.2011.88>
- Xue, H., Li, J., Xie, H., & Wang, Y. (2018). Review of drug repositioning approaches and resources. *International Journal of Biological Sciences*, 14(10), 1232–1244. <https://doi.org/10.7150/ijbs.24612>
- Yella, J. K., Yaddanapudi, S., Wang, Y., & Jegga, A. G. (2018). Changing trends in computational drug repositioning. *Pharmaceuticals*, 11(2), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ph11020057>
- Zhou, Y., Wang, F., Tang, J., Nussinov, R., & Cheng, F. (2020). Review Artificial intelligence in COVID-19 drug repurposing. *The Lancet*, 7500(20). [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30192-8](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30192-8)

ΗΛΕΚΤΡΟΝΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

- Cloudpharm. <http://cloudpharm.eu/> (accessed 17/1/2021)
- Cloudscreen. <https://cloudscreen.gr/?lang=el> (accessed 20/1/2021)
- Deloitte. <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/my/Documents/risk/my-risk-sdg3-intelligent-drug-discovery.pdf> (accessed 17/1/2021)
- Accenture Analysis, 2017. <https://www.accenture.com/acnmedia/PDF-49/Accenture-Health-Artificial-Intelligence.pdf#zoom=50> (accessed 17/1/2021)
- Cyclica. <https://www.cyclicarx.com/science> (accessed 20/1/2021)
- Owler. <https://www.owler.com/company/cyclicarx#fundinghistory> (accessed 20/1/2021)
- Purposeful. <https://www.purposeful.eu/> (accessed 20/1/2021)
- Biovista. <https://www.biovista.com/technology/> (accessed 20/1/2021)
- ReportLinker. https://www.reportlinker.com/p05955648/Drug-Repurposing-Service-Providers-Market.html?utm_source=PRN (accessed 22/1/2021)
- GrandViewResearch. <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/artificial-intelligence-drug-discovery-market> (accessed 24/1/2021)
- EYΔΕ-ETAK. <http://www.eyde-etak.gr/central.aspx?sld=119I499I1296I646I49I546> (accessed 25/1/2021)