

5. ПРИМЕНЕНИЕ ГРИДА В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ R&D: ФАРМАГРИДЫ

Исследования и разработки (R&D - research and development) в фармацевтике порождают уникальные сложные задачи для специалистов в области информационных технологий и информатики. Разнородность и сложность информации, требуемой для принятия обоснованных решений на базе как научных, так и коммерческих критериев, очень значительна и хорошо осознается промышленностью. Такие решения могут служить основой для многолетних многомиллионных инвестиций и могут создавать новые области исследований и новые виды интеллектуальной собственности. Таким образом, все аспекты управления, разделения и понимания этой информации очень важны для R&D и нуждаются в существенных инвестициях и использовании новых подходов в информатике.

Фармацевтическая информация для R&D – это разнообразные научные данные, а также необходимая организационная информация, такая как данные о проектном и финансовом управлении, и информация о конкурентах. К тому же, эти данные представляются в уникальных форматах. Примерами могут служить медицинские изображения, модели, последовательности, полные тексты научных отчетов, записи о рецептах и расходы на консультации врачей. Эти источники информации могут быть внутренними, т.е. принадлежащими их владельцу, внешними коммерческими и открытыми.

Диапазон задач – от представления и интеграции знаний до управления поиском и доступом в распределенных системах, до извлечения информации из данных и управления знаниями, до моделирования и имитирования в реальном времени, до разработки алгоритмов и выполнения сложных вычислений.

Грид-технология обещает более эффективные средства для управления информацией и основанными на знаниях процессами в среде, которая отвечает требованиям R&D в фармацевтике.

Фармацевтический грид должен быть разделяемым *in silico* ресурсом, гарантирующим получение и сохранение знаний в областях научного поиска, новых разработок, производства, маркетинга и продажи новых лекарств [5.3] и должен отвечать трем требованиям:

- это ресурс, который обеспечивает очень большую мощность процессоров, необходимую для прозрачного выполнения задач, требующих интенсивных вычислений, посредством автоматического запуска заданий и их распределенным выполнением;
- это ресурс, который обеспечивает прозрачный и безопасный доступ к хранилищам данных и архивирование больших объемов данных автоматическим и самоорганизующимся способом;

- это ресурс, который связывает, анализирует и структурирует данные и информацию прозрачным образом в соответствии с заранее определенными правилами (для процессов в науке или бизнесе).

Фармацевтические гриды открывают перспективы для более дешевого и быстрого создания лекарственных препаратов. Фармацевтические гриды должны предоставить возможности для проведения параллельных процессов при создании лекарств, в отличие от традиционных подходов, когда на создание нового лекарства, его опробование, оптимизацию и переход к производству уходит в среднем 12 лет. На базе научных платформ *in silico* могут параллельно идти процессы идентификации и аттестации нового препарата, выбора и оптимизации его составляющих, моделирования клинических испытаний для определения недостатков препарата с точки зрения его абсорбции, локализации, метаболизма и вывода из организма.

Фармацевтический грид для редких заболеваний

Инфекционные заболевания каждый год убивают 14 миллионов людей, из которых 90% - это население развивающихся стран. Лечение таких заболеваний весьма проблематично, поскольку лекарства больным не по средствам и часто не эффективны из-за устойчивости болезни по отношению к одним лекарствам и плохой адаптированности других лекарств к местным условиям. Несмотря на чудовищно тяжелое положение с инфекционными заболеваниями в бедных странах, поиск и создание лекарств для лечения инфекционных заболеваний и болезней, вызываемых паразитами, практически не сдвигается с мертвой точки, поскольку на эти болезни фактически не обращается должного внимания.

В то же время эффективность применения существующих способов лечения падает, главным образом, из-за растущей устойчивости болезней по отношению к лекарствам.

Организации Rare Diseases (Редкие заболевания) приводят данные о тяжелых личных трагедиях и существенных трудностях в здравоохранении и экономике даже в богатых странах [5.4]. Но также не всегда верно утверждение, что нет экономических движущих сил для развития терапевтического вмешательства в случае редких заболеваний [5.5].

Отсутствие соответствующих лекарств для лечения оставленных без внимания болезней является наряду с другими факторами результатом недостаточных или плохо скоординированных усилий R&D по отношению к этим болезням. В то время как основные исследования часто проводятся в университетских или государственных лабораториях, разработкой лекарств почти целиком занимается фармацевтическая и биотехническая промышленность, и самый значительный разрыв приходится на перевод базовых исследований в разработку лекарств из общественного в частный сектор. Другой важный момент – запуск клинических исследований для перспективных лекарств.

Производство большего количества лекарств для оставленных без внимания болезней требует создания программы R&D, направленной на определенные болезни и включающей кратко-, средне- и долгосрочные проекты. Требуется также общественно-частное партнерство, осуществляемое через эффективное, надежное и доверительное сотрудничество, имеющее целью повышение доступности лекарств и стимулирование поиска простых в употреблении, доступных по средствам, эффективных препаратов. Такое взаимодействие будет способствовать увеличению отдачи от инвестиций в создание новых лекарств.

‘Фармагрид’ должен создать виртуальную организацию и среду для сотрудничества, которая сможет объединить:

- разработчиков лекарств для определения новых направлений и лекарственных средств;
- центры охраны здоровья, где проводятся клинические испытания;
- центры охраны здоровья, собирающие информацию о пациентах;
- организации, входящие в существующие распределенные системы проведения лечения;
- разработчиков информационных технологий;
- вычислительные и информационные центры;
- биомедицинские лаборатории, работающие с вакцинами, геномами вирусов и/или паразитов и/или разносчиков болезни.

Фармагрид будет поддерживать такие процессы, как:

- поиск новых объектов применения лекарств посредством постгеномики¹, требующий управления данными и высокопроизводительного компьютеринга;
- широкий докинг для поиска новых лекарств, требующий высокопроизводительного компьютеринга и хранения данных;
- наблюдение за распределением существующих лекарств, требующее хранения данных и управления данными;
- основанный на доверии обмен интеллектуальной собственностью, возможно, через аукцион.

Грид, предназначенный для исследований конкретной болезни, должен обеспечивать:

- ресурсы для интенсивных вычислений при поиске новых объектов применения лекарств и виртуальном докинге;
- ресурсы для хранения больших объемов постгеномных данных и данных, полученных в результате виртуального докинга;
- доступ к постгеномным данным и результатам виртуального докинга через грид-портал;
- доступ к медицинской информации (клинические испытания, распределение лекарств и т.д.) через грид-портал;
- среду для совместной работы партнеров;

Из-за конкуренции и необходимости защиты интеллектуальной собственности фармацевтические гриды будут преимущественно частными внутренними гридами предприятия с жестким контролем и своими стандартами. По крайней мере, вероятно, так будет происходить в ближайшее время, поскольку все больше организаций R&D используют и считают удобной такую технологию и её возможности.

Однако, обещанные гридом эффективные виртуальные организации, базирующиеся на надежно защищенных и пользующихся взаимным доверием объединениях, послужат основой для новых форм партнерства – среди коммерческих, академических, государственных и международных R&D-организаций.

¹ Постгеномика – исследования, начавшиеся после расшифровки генома человека и других организмов в конце 1990-х — начале 2000-х годов и основанные на информации, полученной при этой расшифровке. Прим. пер.

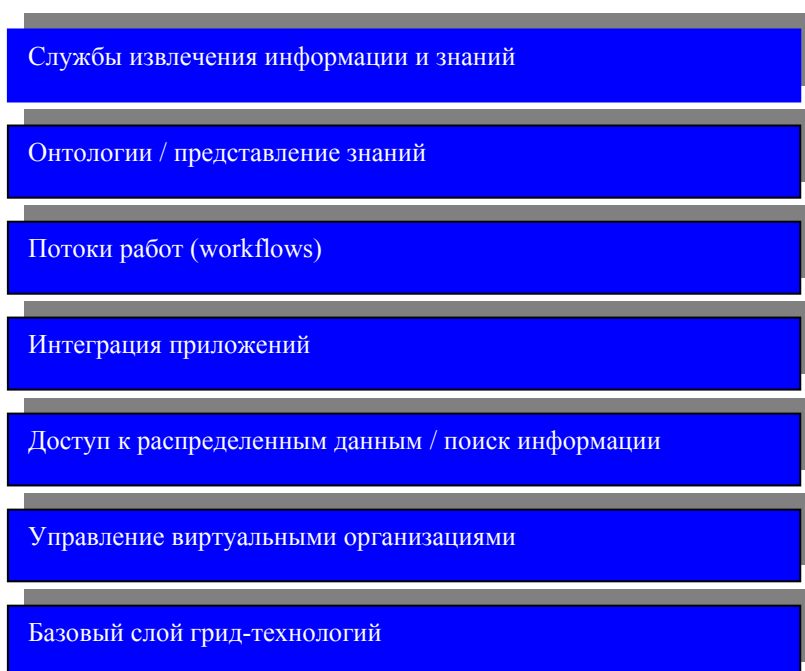


Рисунок: Реальная структура грида для редких заболеваний.

Базовый слой грид-технологий содержит базовый механизм грида для планирования выполнения заданий и поиска подходящих ресурсов.

Слой *Виртуальные организации* объединяет пользователей из различных и разнородных организаций. В этом слое решаются вопросы прав доступа, безопасности (шифрование), отношений доверия.

Слой *Доступ к распределенным данным / поиск информации* обращается к одной из главных задач - проблеме семантической несовместимости биологических и химических баз данных, которая становится даже более острой в контексте грида. Базирующиеся на онтологиях службы-посредники для интеграции данных могли бы открыть дорогу к гриду для редких заболеваний; еще один возможный путь – использование разработок других грид-проектов (например, распределенный процессор запросов (DQP - distributed query processor) [5.6] или федеральной версии SRS [5.7]).

На слое *Интеграция приложений* потребуется существенная метainформация об алгоритмах и форматах ввода/вывода, если инструментальные средства должны быть интероперабельными в гриде. Объединение инструментальных средств для виртуального скрининга в сложных потоках работ будет возможным, только если будут совместимы форматы данных и будут ясными семантические отношения между объектами, разделяемыми или передаваемыми в потоках работ,

Следующий слой – *Потоки работ (workflows)*. Основным элементом грида для редких заболеваний – это механизм виртуального скрининга, включающий среди прочих функциональностей генератор для активизированных виртуальных библиотек, программное обеспечение высокопроизводительного докинга, различные фильтры для пред- и постобработки успешных результатов в процедуре виртуального скрининга и программное обеспечение для прогнозирования основных параметров ADME¹.

¹ ADME - absorption, distribution, metabolism, excretion – абсорбция, распределение, метаболизм, выведение из организма. Прим. пер.

Комбинация инструментальных средств, не относящихся к этим функциональностям в потоке работ, и выполнение этого потока в гриде требует формального описания, предлагаемого, например, WPDЛ [5.8] или SWFL [5.9, 5.10].

Слой *Онтологии / представление знаний* поддерживает формализованное представление знаний (онтологии). Онтологии должны играть ключевую роль в будущем фармацевтическом гриде. Грид для редких заболеваний потребует значительных усилий по построению онтологии для исследуемой болезни, для генетических эпидемиологических аспектов, в том числе для классификации клинических фенотипов. Более того, фармацевтическая онтология должна перекидывать мостик от биологии к химии, поскольку должна формально описывать фармацевтический объект наряду с концепцией "результат скрининга *in silico*" (" *in silico* screening hit ") и его доведение до "соединения-прототипа" ("lead compound") для экспериментальной проверки.

К слою *Службы извлечения информации и знаний* (Data and Knowledge Mining Services) относятся службы статистических методов извлечения информации из данных (например, в области эпидемиологии) и изучения и оптимизации методов создания лекарств *in silico*. Службы извлечения знаний будут в значительной степени зависеть от наличия фармацевтической онтологии.

5.1. ССЫЛКИ

[5.1] <http://www.pharmaGrid.com/>

[5.2] <http://www.prismforum.org/>

[5.3] Rene Ziegler, proceedings of the HealthGrid conference, Clermont-Ferrand, January 2004

[5.4] <http://www.rarediseases.org/>

[5.5] <http://www.unicorntodoublehelix.com/>

[5.6] <http://www.ogsadai.org.uk/dqp/>

[5.7] <http://www.tm.uka.de/~fuhrmann/Publications/fuhrmann03overlaySRS.pdf>

[5.8] <http://www.wfmc.org/>

[5.9] <http://www.cs.cf.ac.uk/User/Yan.Huang/GridWF/SWFL.htm>

[5.10] <http://www.wesc.ac.uk/projects/swfl/>