

МИНИ-ОБЗОР

Разработка лекарств и открытый доступ: подходы и перспективы

Д. В. Дебабов¹, М. Д. Дебабова^{2#}¹ NovaBay Pharmaceuticals, Inc., Эмеривилл, США² Научная электронная библиотека eLIBRARY.RU, Москва, Российская Федерация[#] Для корреспонденции: Мария Дебабова, e-mail: rationiac@gmail.com**Ключевые слова:** открытый доступ, разработка лекарств, антибиотики, антибиотикорезистентность**DOI:** 10.18527/2500-2236-2018-5-1-32-35

Получен 13 июня 2018 г.

Принят к печати 2 июля 2018 г.

Опубликован 13 сентября 2018 г.

АННОТАЦИЯ

Разработка нового лекарства – процесс, требующий колоссальных затрат времени и финансовых средств. От нахождения активных химических соединений до выхода препарата на рынок проходит 10-15 лет и расходуется порядка 1.8 миллиарда долларов. Такие сроки и суммы обусловлены большим процентом отсева химических соединений на каждой стадии доклинических и клинических испытаний. Многие инвесторы потеряли интерес к финансированию фармацевтических стартапов и проектов по разработке новых препаратов из-за высокого риска и продолжительного времени, необходимого для получения прибыли от инвестиций. Поскольку все результаты исследований принадлежат фармацевтическим компаниям, считаются конфиденциальными и поэтому недоступны для научного сообщества, научные коллективы тратят значительные ресурсы, повторяя одни и те же дорогостоящие эксперименты. В этом обзоре мы рассматриваем современные принципы организации работы по созданию новых лекарств – открытый доступ к результатам исследований и альтернативное финансирование. Применение этих принципов позволит значительно упростить и удешевить поиск новых лекарственных препаратов для лечения людей.

MINI REVIEW

Drug development and open access: approaches and perspectives

D. V. Debabov¹, M. D. Debabova^{2#}¹ NovaBay Pharmaceuticals, Inc., Emeryville, CA, USA² Scientific electronic library eLIBRARY, Moscow, Russian Federation[#] Corresponding author: Maria Debabova, e-mail: rationiac@gmail.com**Keywords:** open access, drug development, antibiotics, antimicrobial resistance

ABSTRACT

The development of a new medicine is a process that requires enormous time and tremendous financing. It takes 10-15 years from the discovery of an active compound to the launch of its production and the start of drug marketing with the total costs of the project reaching 1.8 billion US dollars. These large time and financial costs stem from repeated testing and elimination of a large percentage of compounds over the course of screening at each stage of preclinical and clinical trials. Many investors have lost interest in financing new drug discovery projects (or pharmaceutical start-up companies) due to the high risk and extensive time required to produce a return on investments. Since all the research data are considered confidential by pharmaceutical companies and thus never shared with scientific community, different scientific groups waste significant resources repeating the same costly experiments in drug discovery. In this article, we discuss new approaches to drug discovery involving open access to the research data and alternative financing that could significantly streamline the search for new cures for human diseases.

Инициативы по открытию доступа к научным данным при разработке лекарств

Данные, получаемые в процессе разработки лекарств, представляют собой конфиденциальную информацию, поэтому научное сообщество лишено доступа к ним. Зачастую это приводит к дублированию усилий исследовательских коллективов в разных организациях. Публикация таких данных в открытом доступе позволила бы сэкономить средства на синтез и тестирование веществ, которые уже были исследованы другими учеными. Разработка новых лекарств в условиях открытого доступа к научным данным открывает перспективы существенной экономии ресурсов [1].

Крупные фармацевтические корпорации часто сотрудничают с небольшими инновационными фирмами или академическими группами и приобретают у них права на новые вещества или технологии. Данный подход называется открытой инновацией. Он, безусловно, является шагом вперед по сравнению с разработкой лекарства в рамках одной фирмы, однако круг исследователей, имеющих доступ к информации, остается по-прежнему ограниченным.

В последнее время появляется все больше инициатив по полному открытию данных о разработке лекарств. Такой подход особенно эффективен на ранних стадиях, при поиске и подтверждении новых мишеней [2].

Ярким примером является организация Structural Genomics Consortium (SGC), основанная в 2003 году на принципах свободного доступа ко всем результатам, включая сиквенс ДНК и структуру химических соединений, полученных участниками проекта. Эта организация получила поддержку сотен компаний и академических групп. Благодаря этому проекту тысячи интересных веществ и образцов стали доступны для всего научного сообщества. Были опубликованы сотни статей, что, в частности, привело к открытию селективных ингибиторов G9a-подобного белка (GLP) лизинметилтрансферазы [3]. Одним из примеров успешного сотрудничества между SGC и фармацевтической компанией GlaxoSmithKline является разработка общедоступных через интернет интерактивных инструментов *WONKA* и *OOMPPAA*, которые позволяют применить методы вычислительной химии к анализу взаимодействия белков и лигандов [4]. Другим примером столь же успешного сотрудничества упомянутых выше организаций может служить изучение действия JQ1 – ингибитора бромодомена и экстра-терминальных (bromodomain and extra-terminal, BET) белков – на клеточных и животных моделях. О результатах выполненной работы было проинформировано научное сообщество, и этот ингибитор стал доступен другим коллективам, что способствовало запуску нескольких исследовательских программ в биофармацевтических компаниях. Целью таких программ был поиск новых ингибиторов BET, обладающих противораковым, иммуносупрессивным или иным лечебным действием. Некоторые из этих программ привели к открытию новых близких по структуре активных ингибиторов BET

и положили начало целому ряду проводимых в настоящее время клинических испытаний [5].

Стоит отметить, что открытые исследования, особенно те из них, которые направлены на поиски терапии в области редких заболеваний, зачастую финансируются группами пациентов и их близких. Примерами редких заболеваний могут служить прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия (fibrodysplasia ossificans progressiva; FOP), известная также как «болезнь второго скелета», и одна из форм гликогеноза IV типа (adult polyglucosan body disease, APBD), которые часто являются смертельными или приводят к инвалидности. Количество людей, страдающих этими болезнями, невелико (сотни или тысячи во всем мире), что делает разработку лекарств от них невыгодной для фармацевтических компаний. Сотрудничество между группами пациентов и учеными может привести к значительному ускорению исследований и поиска лекарств этого класса.

Имеется также несколько примеров успешного сотрудничества между биофармацевтическими компаниями и благотворительными фондами, такими как Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Disease Research или Cystic Fibrosis Foundation. Эти общественные организации финансируют начальные этапы разработок, обеспечивают участие в них специалистов по соответствующим заболеваниям и помогают в наборе волонтеров для участия в клинических исследованиях. Как финансирование первой стадии поиска лекарств, так и поддержка открытого доступа к данным в течение всего процесса позволяют существенно ускорить поиск новых лекарственных препаратов от редких болезней [6].

Открытые платформы для обнаружения терапевтических мишеней

Несколько научных организаций и фармацевтических компаний, включая Biogen, The European Molecular Biology Laboratory (EMBL) – European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), GlaxoSmithKline и Wellcome Trust Sanger Institute, недавно создали открытую платформу Open Targets для обнаружения и подтверждения новых терапевтических мишеней [7].

Эта платформа обеспечивает открытый доступ к геномике, протеомике, результатам традиционных биохимических экспериментов, моделям заболеваний с использованием животных, клиническим данным и т. п. с целью нахождения и подтверждения определенных мишеней (генов или белков) в качестве первого этапа в поиске новых лекарств от соответствующих заболеваний.

Антибиотики и открытый доступ

Устойчивость бактерий к антибиотикам в последние несколько десятилетий спровоцировала настоящий кризис в здравоохранении. Неконтролируемое использование этих препаратов в медицине и сельском хозяйстве привело к появлению устойчивых микроорганизмов. В то же время темпы разработки новых антибиотиков значительно снизились.

Причины такого положения, с одной стороны, экономические: затраты денег и времени на поиск и разработку новых лекарств очень велики, тогда как потенциальная прибыль от антибиотиков невысока по сравнению с так называемыми «лекарствами-блокбастерами», например, виагрой. С другой стороны, «все низко висящие плоды уже сорваны» [8]. Большинство известных классов антибиотиков было открыто в 50-70-е годы прошлого века в результате скрининга природных продуктов. Сегодня, чтобы найти новые активные соединения, ученым приходится работать с микроорганизмами, которые ранее считались некультивируемыми. Кроме того, общим недостатком всех «натуральных» антибиотиков является то, что к ним, скорее всего, уже существуют механизмы устойчивости.

Однако в химических лабораториях по всему миру синтезированы миллионы соединений, которые не встречаются в природе и никогда не проверялись на антимикробную активность. В отделении Американского химического общества Chemical Abstract Service (CAS) зарегистрировано около 100 миллионов органических веществ [9]. В университетах и научных лабораториях химических компаний ежегодно синтезируют тысячи новых соединений, предназначенных в основном не для медицинского применения, а для других целей, например, для совершенствования методов органического синтеза. Поэтому, в отличие от библиотек веществ, созданных фармацевтическими компаниями специально для поиска определенных типов медикаментов, их разнообразие практически не ограничено. Если, например, из всей коллекции зарегистрированных в CAS органических соединений выбирать вещества, руководствуясь общими физико-химическими требованиями для антибактериальных препаратов ($MW < 1200 \text{ Da}$ и $\log P$ между -10 и 2) [10], то треть из них окажется пригодной для дальнейшего анализа. Не содержатся ли среди всего этого разнообразия перспективные новые антибиотики?

Для ответа на этот вопрос было создано сообщество по поиску антибактериальных препаратов, основанное на принципах свободного доступа к научным данным, – Community for Open Antimicrobial Drug Discovery (CO-ADD). Эту организацию финансируют компания Wellcome Trust (Великобритания) и Университет Квинсленда (Брисбен, Австралия) [9].

Любой химик в мире может прислать свои образцы, и они будут бесплатно протестированы на активность против нескольких ключевых микробных патогенов, а также на цитотоксичность, связывание с белком и некоторые другие свойства, важные с точки зрения их антибактериального действия. Все расходы на взвешивание, упаковку и пересылку образцов покрываются за счет CO-ADD. Если будет найдено перспективное антибактериальное соединение, его дальнейшая оптимизация потребует дополнительного финансирования через систему грантов.

Все вещества, включенные в данную программу, тестируют одними и теми же стандартными методами, что важно для сравнения результатов. При этом

отрицательные результаты не менее важны, чем положительные. По мере накопления данных значимость этой программы будет только возрастать, поскольку станет возможно устанавливать новые связи между структурой различных соединений и такими их свойствами, как антибактериальная активность, способность проникать в бактериальные клетки и цитотоксичность.

Для того чтобы привлечь к участию в проекте как можно больше ученых, CO-ADD использует рекламу, поисковую оптимизацию (Google AdWords) и социальные сети, а также проводит кампании в средствах массовой информации.

Одним из примеров успешного взаимодействия CO-ADD с российскими организациями является сотрудничество с Институтом органической химии Российской академии наук (ИОХ РАН) им. Зелинского, руководство которого согласилось предоставить для скрининга 150 000 веществ, отобранных с помощью метода ядерного магнитного резонанса. Из них 35 520 веществ уже предоставлено, причем обнаружено несколько «хитов» – веществ с интересной антибактериальной активностью и селективностью, что служит отправным пунктом для дальнейшей оптимизации молекулярной структуры потенциальных лекарственных препаратов [11].

Открытый доступ в разработке лекарств и интеллектуальная собственность

Интеллектуальная собственность – важный источник доходов для университетов и фармацевтических компаний. В наше время практически в каждом университете имеется патентное бюро, которое осуществляет правовую охрану результатов исследований. Обычно для передачи информации необходима подготовка контрактов, которая может занимать несколько месяцев.

Организация CO-ADD предлагает разумный компромисс между защитой интеллектуальной собственности и открытым доступом к научным данным. После тестирования исследователям дается полтора года на то, чтобы подать заявку на патент на свое вещество (по взаимному согласованию этот срок при необходимости может быть продлен). Затем ученые обязаны предоставить публикацию для открытой базы данных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ограничения свободного распространения информации в области разработки новых лекарств, в том числе и патентная система, могут тормозить исследования в этой области. В то же время существует острая необходимость в получении новых антибиотиков и лекарств от смертельно опасных заболеваний. Так, известны громкие судебные разбирательства, связанные с патентованием участков человеческой ДНК, в частности генов, отвечающих за онкологические заболевания [12]. Время и ресурсы, которые тратятся университетами, фармацевтическими компаниями и учеными на судебные споры в патентных судах,

обусловленные сложившейся системой неразглашения научных данных, несомненно, могли бы быть использованы гораздо эффективнее.

Инициативы по открытию доступа к научным данным в области исследований по поиску новых лекарств имеют существенные экономические перспективы. Но еще важнее, что они позволяют небольшим учреждениям и фирмам, стартапам, отдельным исследователям, некоммерческим организациям и другим заинтересованным лицам по всему миру принять участие в научных разработках, целью которых являются поддержание здоровья и жизни людей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы не преследуют коммерческих или финансовых интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arshad Z, Smith J, Roberts M, Lee WH, Davies B, Bure K, et al. Open Access Could Transform Drug Discovery: A Case Study of JQ1. *Expert Opin Drug Discov.* 2016; 11(3), 321-32. doi: 10.1517/17460441.2016.1144587.
2. Lee WH. Open access target validation is a more efficient way to accelerate drug discovery. *PLoS Biol.* 2015; 13(6), e1002164. doi: 10.1371/journal.pbio.1002164.
3. Xiong Y, Li F, Babault N, Dong A, Zeng H, Wu H, et al. Discovery of Potent and Selective Inhibitors for G9a-Like Protein (GLP) Lysine Methyltransferase. *J Med Chem.* 2017; 60(5), 1876-91. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b01645.
4. Deane CM, Wall ID, Green DV, Marsden BD, Bradley AR. WONKA and OOMMPPAA: analysis of protein-ligand interaction data to direct structure-based drug design. *Acta Crystallogr D Struct Biol.* 2017; 73(3), 279-85. doi: 10.1107/S2059798316009529.
5. *Drug Discovery in Cancer Epigenetics (Translational Epigenetics Series)*. 1st ed. G. Egger, P. Arimondo (eds.). Elsevier, 2016. doi: 10.1016/C2014-0-02189-2.
6. Litterman NK, Rhee M, Swinney DC, and Ekins S. Collaboration for rare disease drug discovery research [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2014; 3, 261. doi: 10.12688/f1000research.5564.1.
7. Koscielny G, An P, Carvalho-Silva D, Cham JA, Fumis L, Gasparyan R, et al. Open Targets: a platform for therapeutic target identification and validation. *Nucleic Acids Res.* 2017; 45(D1), D985-D994. doi: 10.1093/nar/gkw1055.
8. Cooper MA. A community-based approach to new antibiotic discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2015; 14(9), 587-8. doi: 10.1038/nrd4706.
9. Hansford KA, Blaskovich MA, Cooper MA. Chemical philanthropy: a path forward for antibiotic discovery? *Future Med Chem.* 2016; 8(9), 925-9. doi: 10.4155/fmc-2016-0029.
10. O'Shea R, Moser HE. Physicochemical properties of antibacterial compounds: implications for drug discovery. *J Med Chem.* 2008; 51(10), 2871-8. doi: 10.1021/jm700967e.
11. Desselle MR, Neale R, Hansford KA, Zuegg J, Elliott AG, Cooper MA, Blaskovich MA. Institutional profile: Community for Open Antimicrobial Drug Discovery - crowdsourcing new antibiotics and antifungals. *Future Sci OA.* 2017; 3(2), FSO171. doi: 10.4155/fsoa-2016-0093.
12. US Supreme Court says human DNA cannot be patented. https://www.bbc.com/russian/science/2013/06/130613_us_supreme_court_genes

ЦИТИРОВАНИЕ

Д. В. Дебабов, М. Д. Дебабова. Разработка лекарств и открытый доступ: подходы и перспективы. *MIR J*, 2018; 5(1), 32-35, doi: 10.18527/2500-2236-2018-5-1-32-35.

АВТОРСКИЕ ПРАВА

© 2018 Дебабова. Эта статья публикуется в свободном доступе в соответствии с лицензией Creative Commons AttributionNonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC-BY-NC-SA), которая позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях при условии, что указываются автор и источник публикации, а материал не используется в коммерческих целях.