

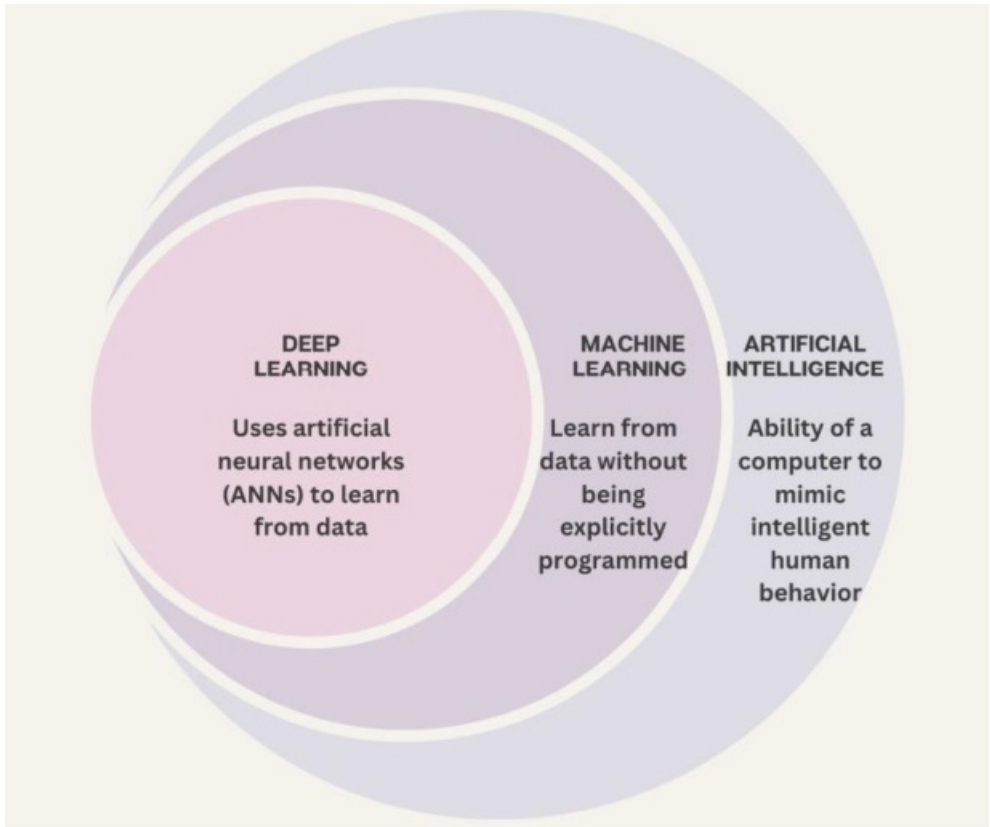
هوش مصنوعی در کشف دارو

دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

در ML، یادگیری عمیق (DL) به عنوان یک زیرشاخه با استفاده از شبکه‌های عصبی مصنوعی (ANN) برجسته می‌شود که ساختار مغز انسان را برای شناسایی الگوها و روابط پیچیده در مجموعه داده‌های بزرگ تقلید می‌کند (شکل ۱). این فناوری‌ها در حوزه‌هایی مانند شناسایی تصویر (۴)، درک زبان طبیعی (۵) و تشخیص گفتار (۷) به نتایج پیشرفته‌ای دست یافته‌اند. جدول (۱) خلاصه‌ای از تفاوت‌های کلیدی بین هوش مصنوعی، ML و DL را ارائه می‌دهد.

هوش مصنوعی (AI) و یادگیری ماشین (ML) با استفاده از تکنیک‌های پیشرفته برای تجزیه و تحلیل داده‌ها و تصمیم‌گیری، به سرعت صنایع متعددی از جمله داروسازی را متحول می‌کنند. هوش مصنوعی شامل روش‌های مختلفی مانند پردازش زبان طبیعی (۱)، بینایی کامپیوتر (۲) و رباتیک (۳) است، در حالی که ML به‌طور خاص بر توسعه الگوریتم‌هایی متمرکز دارد که از داده‌ها یاد می‌گیرند تا بدون برنامه‌نویسی صریح پیش‌بینی کنند.



شکل ۱- تعریف AI، ML و DP

در سال ۱۹۵۶ در یک کارگاه کالج دارتموت آغاز کردند، جایی که مفهوم ایجاد ماشین‌هایی با هوش در سطح انسان برای اولین بار پیشنهاد شد (۷۸). بین سال‌های ۱۹۵۷ و ۱۹۷۴، پیشرفت در محاسبات و الگوریتم‌های ML باعث رشد قابل توجهی در تحقیقات هوش مصنوعی شد (۹). با این حال، در سال ۱۹۷۴، چالش‌ها آشکار شد و منجر به کاهش

ML و DL که کاربردها و قابلیت‌های منحصر به فرد آن‌ها را در پیشبرد زمینه توسعه و تحویل دارو برجسته می‌کند. منشأ تحقیقات هوش مصنوعی را می‌توان در یک کارگاه آموزشی در سال ۱۹۵۶ در کالج دارتموت (Dartmouth College) جستجو کرد، جایی که شرکت کنندگان ایده توسعه ماشینی با هوش انسانی را در تحقیقات هوش مصنوعی

جدول ۱- تفاوت‌های بین هوش مصنوعی، ML و DP.

ویژگی	AI	ML	DP
اهداف	برای ایجاد ماشین‌های هوشمندی که می‌توانند وظایفی را انجام دهند که معمولاً به هوش انسانی نیاز دارند.	برای توسعه الگوریتم‌هایی که می‌توانند از داده‌ها یاد بگیرند و بدون برنامه‌ریزی صریح پیش‌بینی یا تصمیم‌گیری کنند.	برای توسعه شبکه‌های عصبی مصنوعی که می‌توانند الگوها و روابط پیچیده در داده‌ها را یاد بگیرند.
انواع	<ul style="list-style-type: none"> ماشین‌های واکنشی حافظه محدود نظریه ذهن خود- آگاهی 	<ul style="list-style-type: none"> یادگیری تحت نظارت یادگیری بدون نظارت یادگیری تقویتی. 	<ul style="list-style-type: none"> شبکه‌های عصبی پیچشی شبکه‌های عصبی راجعه شبکه‌های زبانی رودرو شبکه باور عمیق
کاربردها	<ul style="list-style-type: none"> تشخیص تومور سرطان تولید موسیقی رنگ‌آمیزی تصویر تشخیص شی 	<ul style="list-style-type: none"> پیش‌بینی فروش تحلیل تقلب در بانکداری توصیه‌های محصول پیش‌بینی قیمت سهام 	<ul style="list-style-type: none"> خودران وسایل نقلیه ترجمه ماشینی ربات‌های هوش مصنوعی برنامه‌های تشخیص گفتار

تقلب، ارزیابی خطر و مدیریت پرتفوی را بهبود می‌بخشد (۱۶). بخش حمل و نقل از طریق پیشرفت در خودروهایی خودران (۱۷)، مدیریت ترافیک (۱۸) و وسایل نقلیه کشاورزی خودران (۱۹) از هوش مصنوعی بهره می‌برد. در آموزش، هوش مصنوعی یادگیری شخصی را افزایش می‌دهد و درجه‌بندی را خودکار می‌کند (۲۰). فراتر از این‌ها، هوش مصنوعی در کشاورزی، خدمات حقوقی، رسانه، سرگرمی، امنیت سایبری، خدمات مشتری، منابع انسانی، بازاریابی و فروش کاربرد پیدا می‌کند (۲۱). هوش مصنوعی برای اولین بار در دهه ۱۹۹۰ برای توسعه محصولات دارویی استفاده شد و از شبکه‌های عصبی برای پیش‌بینی ویژگی‌های قرص‌های خوراکی با رهش فوری، مانند زمان تجزیه و میزان انحلال استفاده گردید (۲۲-۲۴). این رویکرد به سیستم‌های پیشرفته اشکال خوراکی گسترش

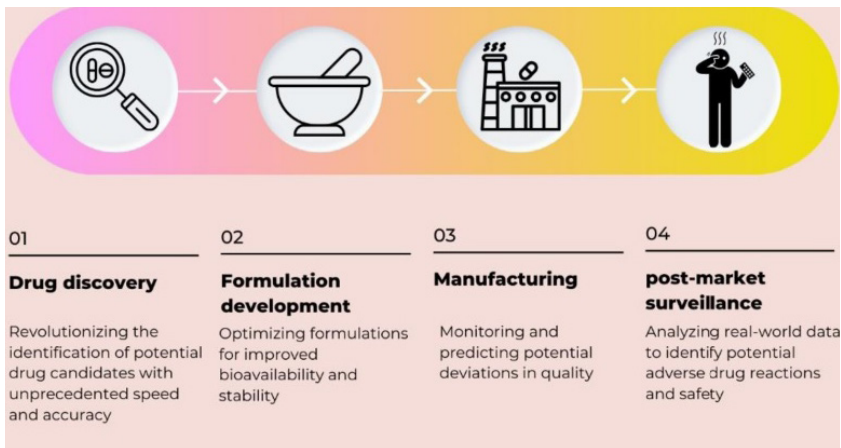
بودجه دولت‌های ایالات متحده و بریتانیا و ایجاد «زمستان هوش مصنوعی» شد. در دهه ۱۹۸۰ با سرمایه‌گذاری‌های قابل توجه از سوی دولت ژاپن، علاقه تازه‌ای پدیدار شد، اگرچه به دلیل سرخوردگی بعدی کوتاه مدت بود. در قرن بیست و یکم، تحقیقات هوش مصنوعی را که ناشی از پیشرفت در ML، مجموعه داده‌های بزرگ و سخت‌افزار پیشرفته بود، احیا شد و دوره جدیدی از نوآوری و رشد تجربه کرد (۱۰).

هوش مصنوعی بر صنایع متعددی مانند مراقبت‌های بهداشتی تأثیر می‌گذارد، جایی که به کشف دارو (۱۱)، تشخیص پزشکی (۱۲)، جراحی رباتیک (۱۳) و یادگیری شخصی‌سازی شده (۱۴) کمک می‌کند. توسعه دارو را تسریع می‌سازد و از برنامه‌های درمانی شخصی پشتیبانی می‌کند (۱۵). در امور مالی، هوش مصنوعی تشخیص

تولید، هوش مصنوعی با پیش‌بینی انحرافات کیفیت و اطمینان از کیفیت محصول ثابت، کنترل درون فرآیند را افزایش می‌دهد (۳۲) و همچنین با تشخیص عیوب و اطمینان از ایمنی و اثربخشی، تضمین کیفیت محصول نهایی را بهبود می‌بخشد (۳۳). علاوه بر این، هوش مصنوعی مدیریت زنجیره تامین، تدارکات و توزیع برای تضمین دارو رسانی به موقع را بهینه می‌سازد (۳۴). در نظارت پس از بازار، هوش مصنوعی داده‌های دنیای واقعی را برای تشخیص واکنش‌های نامطلوب دارویی تجزیه و تحلیل می‌کند و ایمنی محصولات دارویی را در طول چرخه عمر آن‌ها حفظ می‌کند (۳۵). این بررسی پتانسیل هوش مصنوعی را برای مدرن‌سازی توسعه و دارورسانی، پیشرفت به سمت مراقبت‌های بهداشتی شخصی، مؤثر و در دسترس نشان می‌دهد.

یافت که برای غلبه بر محدودیت‌های بالینی مواد مؤثره دارویی (APIs) یا کنترل میزان آزادسازی آن‌ها در دستگاه گوارش طراحی شده‌اند (۲۵،۲۶). هوش مصنوعی بیشتر در توسعه سیستم‌های دارورسانی از نوع میکرو و نانوذرات به دلیل ظرفیت آن برای مدیریت پارامترهای پیچیده درگیر در بهینه‌سازی فرمولاسیون‌ها مورد استفاده قرار گرفته است (۲۹-۲۷).

این بررسی تأثیر دگرگون‌کننده هوش مصنوعی بر صنعت داروسازی را برجسته می‌کند و کاربردها را در طول چرخه عمر توسعه و دارورسانی پوشش می‌دهد (شکل ۲). هوش مصنوعی انقلابی در طراحی و توسعه دارو، از تسریع در شناسایی نامزدهای دارویی با دقت بالا (۳۰) تا بهینه‌سازی داروهای برای فراهمی زیستی و پایداری بهتر، ایجاد می‌کند (۳۱). در



شکل ۲- کاربرد هوش مصنوعی در افزایش چرخه عمر توسعه و توزیع دارو.

در عصر حاضر، هوش مصنوعی به‌عنوان یک کاتالیزور پیشگام ظاهر شده و اساساً روش‌های مرسوم مورد استفاده در شناسایی، توسعه و ارزیابی درمان‌های بالقوه را تغییر داده است. این تغییر ناشی از توانایی هوش مصنوعی در تجزیه و تحلیل حجم عظیمی از داده‌ها است. با این حال، رشد نمایی داده‌ها چالش‌هایی را برای روش‌های سنتی تجزیه و تحلیل داده‌ها نیز ایجاد می‌کند. از این رو، تأثیر رو به رشد هوش مصنوعی قابل توجه می‌شود، زیرا رویکردهای پیچیده‌ای را برای پیمایش و تجزیه و تحلیل مجموعه داده‌های گسترده معرفی می‌کند. در نتیجه، محققان می‌توانند الگوهای اساسی را کشف کنند، اهداف بالقوه دارویی را مشخص نمایند و مسیر کشف دارو را تسریع کنند.

شناسایی و اعتبارسنجی هدف

شناسایی و اعتبارسنجی اهداف بالقوه دارویی گامی حیاتی در کشف دارو می‌باشد. الگوریتم‌های هوش مصنوعی می‌توانند داده‌های بیولوژیکی گسترده‌ای مانند داده‌های ژنومیک، پروتئومیکس و رونویسی را برای شناسایی اهداف مولکولی درگیر در فرآیندهای بیماری تجزیه و تحلیل کنند. هوش مصنوعی می‌تواند چنین مجموعه داده‌های پیچیده‌ای را هدایت کند، در نتیجه دقت در شناسایی هدف را افزایش می‌دهد و خطر توسعه داروهای بی‌اثر را کاهش می‌دهد.

نقش هوش مصنوعی در کشف دارو

یک خط تولید معمولی کشف دارو از چند مرحله تشکیل شده است. مرحله اولیه شامل شناسایی اهداف جدیدی است که نشان دهنده ارتباط با یک بیماری خاص می‌باشد. در مرحله بعد، ترکیباتی که به‌طور بالقوه با این اهداف تعامل دارند، از طریق غربالگری با کارایی بالا (HTS) در کتابخانه‌های ترکیبات کشف می‌شوند. سپس، این ترکیبات برای تقویت خواص دارویی مانند آن‌ها بهینه می‌شوند و متعاقباً، قبل از تأیید مقامات نظارتی تحت آزمایشات دقیق پیش بالینی و بالینی قرار می‌گیرند (۳۶). در دهه‌های اخیر، صنعت داروسازی به‌طور گسترده‌ای از کشف دارو به کمک کامپیوتر [computer-aided drug discovery (CADD)] استفاده کرده و از هر دو رویکرد طراحی مبتنی بر ساختار و لیگاند بهره می‌جوید. توسعه روش‌هایی مانند مدل‌سازی مولکولی، غربالگری مجازی و تجزیه و تحلیل کمی رابطه ساختار-فعالیت (QSAR)، محققان را قادر ساخته تا فعالیت بیولوژیکی ترکیبات را با دقت بیشتری پیش‌بینی کنند (۳۷-۳۹). با این حال، CADD با چالش‌ها و محدودیت‌های متعددی روبرو می‌باشد، از جمله پیچیدگی سیستم‌های بیولوژیکی، مشکلات در نمایش دقیق انعطاف‌پذیری هدف و دامنه محدود تجزیه و تحلیل با استفاده از روش‌های سنتی، که اغلب به یک سری باریک از ترکیبات نزدیک به هم محدود می‌شود (۴۰، ۴۱).

انواع داده‌ها برای کشف و اولویت‌بندی اهداف امیدوارکننده برای توسعه دارو استفاده می‌شوند. این رویکردها شامل روش‌های مبتنی بر تجزیه و تحلیل آماری است که از داده‌های omics، مانند مطالعات ارتباط گسترده ژنوم و تصادفی‌سازی مندلی مبتنی بر داده‌های خلاصه، برای آشکار کردن ژن‌های هدف نامزد مرتبط با بیماری استفاده می‌کند (۴۸). علاوه بر این، فناوری‌های مبتنی بر شبکه، ارتباطات بیولوژیک پیچیده را از طریق بیان ژن و شبکه‌های بیماری mirRNA تشخیص می‌دهند (۵۰)، در حالی که روش‌های مبتنی بر ML از طبقه‌بندی کننده‌ها و مدل‌های رگرسیون برای پیش‌بینی اهداف دارویی بالقوه بهره می‌جویند (۵۱). PandaOmics، یک پلت‌فرم DL، نمونه‌ای از یک ابزار هوش مصنوعی پیشرفته می‌باشد که برای کشف هدف درمانی جامع و توسعه نشانگر زیستی طراحی شده است. با ادغام داده‌های پویا omics با الگوریتم‌های پیچیده، این پلت‌فرم از کاوش داده‌ها، تجزیه و تحلیل مسیر و متاآنالیز استفاده می‌کند و در نتیجه، بینش‌های به دست آمده از مجموعه داده‌های مختلف را عمیق‌تر می‌کند. علاوه بر این، PandaOmics دارای یکپارچه‌سازی آزمایشگاه رباتیک برای بهبود کارایی اعتبارسنجی هدف و غربالگری مرکب می‌باشد. این پلت‌فرم در زمینه‌های درمانی کلیدی از جمله آنکولوژی، التهاب، بیماری‌های قلبی و متابولیک و فیروز بسیار موثر بوده است. با این وجود،

هوش مصنوعی با استفاده از مجموعه داده‌های گسترده و در دسترس عموم، شناسایی اهداف را با ایجاد رابطه علی بین هدف و بیماری تسهیل می‌کند و در نتیجه، اهداف را برای نشانه‌های خاص اولویت‌بندی می‌کند. داده‌های Omics، از جمله ژنومیک، رونوشت، پروتئومیکس، اپی‌ژنومیک و متابولومیکس، بینش‌های ارزشمندی را در مورد مسیرهای سیگنالینگ تغییر یافته و اقدامات مولکولی ارابه می‌دهند و به‌عنوان ورودی‌های اضافی برای اولویت‌بندی هدف عمل می‌کنند. علاوه بر این، داده‌های مبتنی بر متن از گزارش‌های بودجه، حق ثبت اختراع، نشریات و کارآزمایی‌های بالینی در این فرآیند ادغام می‌شوند (۴۲). به دلیل در دسترس بودن مجموعه داده‌های دارویی متعدد از پلت‌فرم‌هایی مانند DrugBank (۴۳) و ChEMBL (۴۴)، انتخاب دقیق مجموعه داده‌های مربوطه ضروری شد. ابزارهای داده کاوی مبتنی بر هوش مصنوعی مانند ANN متعاقباً برای این منظور به کار گرفته شدند (۴۵،۴۶).

پس از فرآیند داده کاوی، هوش مصنوعی اهداف را براساس معیارهای مختلف مانند طبقه‌بندی خانواده پروتئین، مرحله رشد، قابلیت دارویی، سمیت و جدید بودن شناسایی می‌کند و هدف آن محدود کردن فهرست اهداف مبتنی بر هوش مصنوعی برای دستیابی به اهداف تحقیقاتی خاص است (۴۷). الگوریتم‌های ML و DL برای تجزیه و تحلیل

آزمایشگاهی برای شناسایی آن‌هایی که دارای اثرات درمانی بالقوه در برابر اهداف خاص هستند و غربالگری کتابخانه‌های ترکیبات مجازی و پیش‌بینی فعل و انفعالات آن‌ها با مولکول‌های هدف انجام می‌شود (۵۶). هوش مصنوعی با افزایش دقت، به حداقل رساندن موارد مثبت کاذب و تسریع در کشف ترکیبات کاندیدای جدید با خواص فیزیکی و شیمیایی خاص به این فرآیند کمک می‌کند (۵۷-۵۹). Deep Docking (DD)، یک پلت‌فرم مبتنی بر DL، برای تسریع VS با اتصال انتخابی زیرمجموعه‌ای از یک کتابخانه شیمیایی توسعه یافته می‌باشد. این رویکرد، همراه با همگام‌سازی تکراری و پیش‌بینی‌های مبتنی بر لیگاند از امتیازات داکینگ باقیمانده، به‌طور قابل توجهی روند غربالگری را تسریع می‌کند. این روش بدون به خطر انداختن نامزدهای دارویی بالقوه به غنی‌سازی قابل توجهی دست یافت، بنابراین، امکان غربالگری کتابخانه‌های شیمیایی حاوی میلیاردها مولکول را بدون نیاز به منابع محاسباتی بیش از حد فراهم می‌کند (۶۰). پلت‌فرم DD در دسترس عموم است (۶۱) و می‌تواند همراه با QSAR و سایر برنامه‌های Docking استفاده شود (۶۲).

علاوه بر شناسایی مولکول‌های فعال از کتابخانه ترکیب، طراحی دارویی جدید شامل توسعه ترکیبات شیمیایی جدیدی است که می‌توانند به مولکول‌های هدف خاص بدون تکیه بر الگوهای

اثربخشی آن در شرایطی که توسط عوامل خارجی هدایت می‌شوند، مانند عفونت‌های ویروسی و قارچی، که در آن مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی به خوبی تعریف نشده‌اند، تا حدودی محدود می‌شود (۵۲).

اعتبارسنجی هدف یکی دیگر از گام‌های مهم در کشف دارو است. فرآیند اعتبارسنجی، مدل بهینه را تعیین می‌سازد و عملکرد آن را در پیش‌بینی‌های دقیق در مجموعه داده‌های مختلف ارزیابی می‌کند و از قابلیت اطمینان و اثربخشی آن در کاربردهای عملی اطمینان حاصل می‌کند (۵۳). مدل‌های هوش مصنوعی می‌توانند این اهداف را با پیش‌بینی قابلیت دارویی و مناسب بودن آن‌ها برای مداخله درمانی، کاهش وابستگی به فرضیه‌های معتبر تجربی و تسهیل ارزیابی اهداف ناشناخته قبلی تأیید کنند. مدل‌های پیش‌بینی هدف متعددی در حال حاضر از طریق وب سرویس‌های عمدتاً رایگان در دسترس هستند (۵۴، ۵۵). با این حال، دقت اعمال شده در ارزیابی این روش‌ها به‌طور قابل توجهی متفاوت است و بیشتر آن‌ها به تجزیه و تحلیل‌های آماری متکی هستند.

تولید و بهینه‌سازی کاندیدای دارو

پس از شناسایی اهداف، جستجو برای ترکیبات جدید با قابلیت تعامل با پروتئین‌های هدف انجام می‌شود. به‌طور سنتی، HTS و غربالگری مجازی (VS) برای آزمایش ترکیبات متعدد در محیط‌های

از قبل موجود متصل شوند (۶۳). این فرآیند از الگوریتم‌های محاسباتی برای فرموله کردن ترکیباتی استفاده می‌کند که معیارهای مورد نظر را برآورده می‌کنند و رویکرد امیدوارکننده‌ای برای کشف و توسعه دارو ارایه می‌دهند. نمونه‌ای از فناوری مبتنی بر هوش مصنوعی که در طراحی داروی جدید و بهینه‌سازی ترکیب استفاده می‌شود، شبکه‌های زیای رودرو (GANs) است (۶۴). GANs دارای یک معماری مبتنی بر ML متشکل از دو شبکه عصبی، مولد و تمایز دهنده هستند که به‌طور همزمان برای تولید نمونه‌های داده جدید شبیه یک مجموعه داده معین آموزش دیده‌اند (۶۵). GANs در کشف دارو برای اهداف مختلفی از جمله تولید ساختارهای مولکولی جدید با خواص مورد نظر (۶۶)، جستجوی مولکول‌های جدید (۶۷) و طراحی پپتید و پروتئین جدید (۶۸) استفاده شده‌اند.

یک نمونه از کاندیدای داروی تولید شده توسط هوش مصنوعی، INS018_055، یک مهارکننده کیناز TRAF2 و NCK- interacting (TNIK) است. این مولکول کوچک ویژگی‌های امیدوارکننده شبیه دارو را نشان می‌دهد و بیانگر فعالیت ضدفیروتیک می‌باشد و آن را به یک گزینه درمانی بالقوه برای درمان فیروز ریوی ایدیوپاتیک (IPF) تبدیل می‌کند (۷۳). INS018_055 از طریق هوش مصنوعی تولید شد که کل فرآیند از کشف هدف تا ایجاد مولکول دارو را در بر می‌گیرد. پلتفرم کشف هدف PandaOmics برای اولین بار برای شناسایی اهداف بالقوه روی مجموعه داده‌های فیروز ریه و کلیه استفاده گردید که منجر به تولید TNIK به‌عنوان یک فرضیه هدف شد. به‌دنبال آن، پلتفرم Chemistry42 (۷۴)، یک ابزار

پس از شناسایی ترکیب ابتدایی با ویژگی‌های مطلوب، توسعه دارو وارد مرحله بهینه‌سازی ابتدایی می‌شود. بهینه‌سازی ابتدایی یک مرحله محوری در کشف دارو است که بر پالایش ساختار ترکیب ابتدایی برای افزایش قدرت، انتخاب پذیری و خواص فارماکوکینتیک آن و در نهایت، شناسایی امیدوارکننده‌ترین کاندیدای دارویی برای استفاده بالینی تمرکز دارد (۶۹). ادغام هوش مصنوعی در بهینه‌سازی ابتدایی مزایای قابل توجهی را در کاهش تعصب انسانی،

پیش‌بینی فارماکوکینتیک کاندیداهای دارویی

برای بهبود میزان موفقیت کارآزمایی‌های بالینی، الگوریتم‌های هوش مصنوعی برای مدل‌سازی پیش‌بینی کننده و شبیه‌سازی استفاده می‌شوند. این ابزارها امکان ارزیابی اثربخشی و ایمنی بالقوه یک کاندیدای دارو را در مراحل اولیه، قبل از انجام کارآزمایی‌های بالینی جامع فراهم می‌کنند. مدل‌های مبتنی بر هوش مصنوعی می‌توانند ویژگی‌های فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک کاندیداهای دارویی را پیش‌بینی کنند، رفتار دارویی را در بدن شبیه‌سازی کرده و عوارض جانبی بالقوه را شناسایی کنند. بینش‌های پیش‌بینی ایجاد شده به مسیرهای بهینه توسعه دارو کمک می‌کند.

ابزارهای مختلف هوش مصنوعی برای پیش‌بینی جذب، توزیع، متابولیسم، دفع و سمیت (ADMET) داروهای کاندید با هدف کاهش هزینه‌ها و زمان مورد نیاز که مشخص کننده مطالعات حیوانی مرسوم در داخل بدن می‌باشد، استفاده شده است. گردش کار معمولی برای ساخت مدل‌های پیش‌بینی شامل جمع‌آوری داده‌های فارماکوکینتیک غلظت - زمان (PK) و یا پارامترهای ADME، توسعه روش‌های ML یا AI برای پیش‌بینی پارامترهای ADME و ادغام این مدل‌های ML/AI در مدل‌های فارماکوکینتیک مبتنی بر فیزیولوژی (PBPK) برای برآورد آمار خلاصه فارماکوکینتیک است (۷۷). بنابراین، دستیابی

طراحی و بهینه‌سازی مولکول‌های کوچک مبتنی بر DL، برای تولید سرنخ‌های مولکول‌های کوچک به‌ویژه TNiK مورد استفاده قرار گرفت. با کمک هوش مصنوعی، فرآیند از کشف هدف تا نامزدی کاندید پیش‌بینی در ۱۸ ماه تکمیل شد، یک جدول زمانی قابل توجه در مقایسه با روش‌های سنتی کشف دارو، که معمولاً به بیش از یک دهه نیاز دارد. به دنبال نتایج امیدوارکننده فاز اول، INS018_055 اکنون به آزمایشات بالینی فاز دوم برای ارزیابی ایمنی، تحمل، فارماکوکینتیک و اثربخشی اولیه یک درمان خوراکی ۱۲ هفته‌ای در بیماران مبتلا به IPF پیشرفت کرده است (۷۵).

اگرچه هوش مصنوعی روند کشف دارو را تسریع کرده و میزان موفقیت شناسایی نامزدهای دارویی جدید را افزایش داده است، شکست‌های کارآزمایی بالینی همچنان ادامه دارد. گزارش‌ها حاکی از نرخ شکست حدود ۱۰ درصد در فاز اول و نرخ شکست ۳۵ تا ۶۰ درصد در کارآزمایی‌های بالینی فاز دوم است (۷۶). برای بهبود نتایج، تعمیق درک مکانیسم‌های بیماری و افزایش شناسایی و اعتبارسنجی هدف دارو ضروری است. این امر را می‌توان با تمرکز بر OMiCs و تولید داده‌های فنوتیپی، ترجمه معکوس، مدل‌های جدید مشتق شده از بیمار و استفاده از مدل‌های زبانی بزرگ (large language) برای تجزیه و تحلیل موثرتر داده‌های بیماری به دست آورد.

شبهه‌سازی‌های داکینگ و دینامیک مولکولی می‌باشند. با این حال، این روش‌ها می‌توانند زمان بر و نیاز به استفاده از ساختارهای پروتئینی شناخته شده دارند. روش‌های مبتنی بر ویژگی به توصیف کننده‌های صریح لیگاندها و پروتئین‌ها متکی هستند (۸۸) که شامل بردارهای مشخصه‌ای می‌باشند که جفت‌های دارو-هدف را نشان می‌دهند و سپس برای آموزش مدل‌های ML/DL استفاده می‌شوند. هنگامی که شبکه‌های عصبی به اندازه کافی آموزش دیده باشند، می‌توانند به‌طور موثر موانع متعددی مانند مدیریت مجموعه داده‌های گسترده را برطرف کنند و در نتیجه، به کارایی بیشتری نسبت به روش‌های سنتی دست یابند. تکنیک‌های DL مورد استفاده در ارزیابی DTBA شامل:

DeepDTA (۸۹)،

WideDTA (۹۰)،

PADME (۹۱)،

DeepAffinity (۹۲) و

GraphDTA (۹۳) می‌باشند.

به غیر از داروهای جدید، داروهای ژنریک می‌توانند از هوش مصنوعی در پیش‌بینی فارماکوکینتیک خود بهره‌مند شوند. مدل‌های هوش مصنوعی می‌توانند مجموعه داده‌های گسترده، از جمله خواص فیزیکوشیمیایی، داده‌های تاریخی داروها و نتایج کارآزمایی بالینی را تجزیه و تحلیل کنند تا دقیقاً جذب، توزیع، متابولیسم و دفع (ADME) داروها را پیش‌بینی کنند (۹۴). به خاطر این

به دقت بالا در پیش‌بینی‌ها، به حجم قابل توجهی داده برای مدل‌سازی هوش مصنوعی نیاز دارد. با استفاده از پایگاه‌های داده‌ای از ویژگی‌های ADMET اندازه‌گیری شده تجربی، ابزارهای هوش مصنوعی از مدل‌های رابطه ساختار-فعالیت/ساختار-خاصیت (QSAR/OSPR) برای پیش‌بینی خواص مختلف ADMET جهت واحدهای شیمیایی جدید استفاده می‌کنند (۷۸). علاوه بر این، پیش‌بینی‌های ADMET نیز برای ارزیابی شباهت دارویی ترکیبات استفاده شده است (۷۹،۸۰). در حالی که برخی از مدل‌ها با استفاده از مجموعه داده‌های اختصاصی در بسته‌های نرم‌افزاری تجاری ادغام شده‌اند، روند قابل توجهی به سمت نرم‌افزارهای منبع باز و خدمات وب مشاهده گردیده است (۸۵-۸۱).

پیش‌بینی فعالیت زیستی یک کاندید دارویی جدید با تعیین برهمکنش‌های دارو-هدف با استفاده از میل ترکیبی دارو-هدف (DTBA) انجام می‌شود که نشان دهنده قدرت برهم‌کنش یا پیوند بین یک دارو و هدف آن است. ابزارهای مبتنی بر هوش مصنوعی می‌توانند میل ترکیبی دارو را با استفاده از روش‌های مبتنی بر ساختار یا ویژگی ارزیابی کنند. روش‌های مبتنی بر ساختار، ساختارهای سه بعدی مولکول‌ها و پروتئین‌های کوچک را برای کشف مکان‌های اتصال بالقوه تجزیه و تحلیل می‌کنند (۸۶،۸۷). نمونه‌های برجسته شامل

هدف این است که درمان سرطان مقرون به صرفه‌تر و در دسترس‌تر شود، در حالی که از دولت نیز جهت بودجه دادن برای حمایت از کارآزمایی‌های بالینی ضروری برای بازطراحی دارو حمایت می‌کند (۹۶).

پیش‌بینی سمیت کاندیداهای دارویی

هوش مصنوعی همچنین برای پیش‌بینی سمیت کاندیداهای دارویی در فرآیند توسعه دارو با تجزیه و تحلیل مجموعه داده‌های بزرگ برای شناسایی اثرات جانبی بالقوه در مراحل اولیه استفاده می‌شود. مدل‌های ML را می‌توان روی داده‌های تاریخی از مطالعات سم شناسی، کارآزمایی‌های بالینی و پایگاه‌های داده شیمیایی آموزش داد تا الگوها را تشخیص دهد و احتمال ایجاد سمیت یک ترکیب را پیش‌بینی کند. به‌طور کلی، تخمین زده می‌شود که بیش از ۳۰ درصد از کاندیداهای دارویی به دلیل سمیت کنار گذاشته می‌شوند. رویکرد هوش مصنوعی به محققان اجازه می‌دهد تا ترکیبات مضر را قبل از رسیدن به کارآزمایی‌های بالینی پرهزینه و وقت‌گیر غربالگری کنند و در نتیجه، در منابع صرفه‌جویی کنند و ایمنی را بهبود بخشند (۹۷).

روش‌های مختلفی برای غربالگری سمیت دارویی پیشنهاد شده که هر کدام نقاط قوت، محدودیت‌ها، دامنه کاربرد و ویژگی تفسیر خاص خود را دارند (۹۸). در میان ابزارهای مختلف، DeepTox عملکرد

توانایی، هوش مصنوعی می‌تواند در شناسایی بیوسیمیلارها، تحقیق در مورد ساختارهای بلوری ترکیبات دارویی و انجام غربالگری نمک و چند شکلی بودن تأثیرگذار باشد. این برنامه‌ها می‌توانند با استفاده از ML و تجزیه و تحلیل پیش‌بینی کننده به افزایش کارایی و دقت توسعه داروهای ژنریک کمک کنند (۹۵). علاوه بر این، هوش مصنوعی همچنین می‌تواند برای یافتن موارد مصرف جدید داروهای ژنریک استفاده شود. Reboot RX، یک استارت‌آپ فناوری که توسط لورا کلیمن (Laura Kleiman) تأسیس شده، یک ابزار هوش مصنوعی برای شناسایی داروهای ژنریک با خواص ضدسرطانی بالقوه، به‌طور خاص سرطان پروستات را هدف قرار داده است. کلیمن با الهام از نبرد مادرش با مولتیپل میلوما، قصد دارد تا داروهای ژنریک غیرسرطانی مورد تایید FDA را برای درمان سرطان تغییر کاربری دهد و از ML برای تجزیه و تحلیل ادبیات علمی موجود جهت کاندیداهای امیدوار کننده استفاده کند. با وجود در دسترس بودن بیش از ۱۰۰۰ دارو از این دست، در حال حاضر تعداد کمی از آنها در مراقبت از سرطان به دلیل فقدان تحقیقات هدفمند استفاده می‌شوند. با همکاری براین مک کلوسکی (یک فرد مدافع بیمار) Reboot RX هوش مصنوعی خود را برای ارزیابی کیفیت و ارتباط مطالعات با تمرکز بر شواهد دقیق برای حمایت از استفاده از این داروها در محیط‌های بالینی آموزش می‌دهد.

پزشکی شخصی شده و تغییر کاربری دارو

در عمل بالینی، انتخاب مناسب‌ترین درمان و مقدار مصرف برای بیماران پیچیده است. اگرچه نتایج کارآزمایی بالینی راهنمایی‌هایی اریه می‌دهند، پاسخ‌های فردی اغلب متفاوت می‌باشد. درمان‌های ترکیبی و شرایط متغیر بیمار این پیچیدگی را تشدید می‌کند. در نهایت، تشخیص‌ها بر اساس پروتکل‌های پزشکی و تخصص تیم مراقبت‌های بهداشتی انجام می‌گردند. هوش مصنوعی می‌تواند با تنظیم درمان‌ها با ویژگی‌های فردی بیمار، پزشکی شخصی‌سازی شده را دوباره تعریف کند. با تجزیه و تحلیل داده‌های ژنتیکی و مولکولی خاص بیمار، الگوریتم‌های هوش مصنوعی می‌توانند به شناسایی موثرترین گزینه‌های درمانی برای هر فرد، بهینه‌سازی نتایج و به حداقل رساندن واکنش‌های جانبی کمک کنند.

CURATE.AI نمونه‌ای از کاربرد هوش مصنوعی در تجویز داروهای شخصی‌سازی شده برای بیماران خاص است. این ابزار با ترسیم پاسخ‌های فردی آن‌ها به ورودی‌های درمان، مانند دوزهای دارو و نتایج قابل اندازه‌گیری، یک پروفایل منحصر به فرد برای هر بیمار ایجاد می‌کند. پروفایل‌های ایجاد شده می‌توانند موثرترین شدت مداخله را برای دستیابی به نتایج مطلوب تعیین کنند. با تغییر شرایط بیماران، پلت‌فرم به صورت پویا بازتنظیم می‌شود تا از اثربخشی

برتری در چالش داده Tox21 نسبت به سایر روش‌های محاسباتی نشان داد (۹۹). DeepTox که از DL استفاده می‌کند، با استانداردسازی نمایش‌های شیمیایی، محاسبه توصیف‌کننده‌های شیمیایی متنوع و استفاده از آن‌ها در الگوریتم‌های ML و آموزش، ارزیابی و ادغام کارآمدترین مدل‌ها در گروه‌ها برای پیش‌بینی سمیت ترکیبات جدید عمل می‌کند. یک پروژه دیگر، ProCTOR، احتمال سمیت و سمیت دارویی جدید را با بررسی خواص مولکولی ارزیابی می‌کند. این امر امتیازی برای ProCTOR به وجود می‌آورد تا تعیین کند که آیا یک مولکول براساس سطح سمیت آن در کارآزمایی‌های بالینی موفق می‌شود یا شکست می‌خورد (۱۰۰). Toxtree، یک ابزار مبتنی بر وب منبع باز موجود در وب سایت توسعه دهنده (۱۰۱)، به دلیل انعطاف پذیری و رابط کاربری پسند شناخته شده است. Toxtree مواد شیمیایی را دسته‌بندی می‌کند و اثرات سمی مختلف را با استفاده از رویکردهای درخت تصمیم پیش‌بینی می‌کند. یکی از جنبه‌های قابل توجه Toxtree گزارش شفاف آن است که بینش‌هایی را در مورد منطق پشت هر پیش‌بینی ارائه می‌دهد. علاوه بر این، طرح‌های طبقه‌بندی را برای سمیت سیستمیک، جهش‌زایی و سرطان‌زایی عرضه می‌کند (۱۰۲).

در نهایت بهبود نتایج بیمار، برای پیش‌بینی اثربخشی ترکیبات دارویی شخصی‌سازی شده جهت درمان لنفوم عودکننده / مقاوم به درمان با استفاده از حداقل نمونه‌های تومور بیوپسی تومور کم‌حجم به کار گرفته شده است (۱۰۷).

علاوه بر این، هوش مصنوعی تغییر کاربری دارو را تسهیل می‌کند، که شامل استفاده مجدد از یک داروی موجود برای یک کاربرد دارویی جایگزین است. به دلیل پیشرفت در بیوانفورماتیک و در دسترس بودن داده‌های omics در مقیاس بزرگ، تغییر کاربری دارو، توسعه دارو را با کاهش آن به چهار مرحله ساده کرده است: شناسایی ترکیب، تهیه ترکیب، توسعه و نظارت بر ایمنی پس از بازار توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) یا دیگر سازمان‌های رگولاتوری (۱۰۸). به‌طور خاص، تغییر کاربری دارو، ارزیابی ایمنی را در مدل‌های پیش‌بالینی و در انسان دور می‌زند که به‌طور بالقوه هزینه‌های کلی توسعه را کاهش می‌دهد. هوش مصنوعی می‌تواند به مدیریت انواع مختلف داده در مورد روابط بیماری-دارو کمک کند و ترکیب این مجموعه داده‌ها را برای رویکردهای تغییر کاربری دارو تسهیل کند. در بحبوحه همه‌گیری بیماری کرونا (COVID-19)، استفاده از هوش مصنوعی برای تغییر کاربری دارو به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. بسیاری از تحقیقات کاربردهای جدید درمان‌های موجود کووید ۱۹ را بررسی کرده‌اند (۱۰۹). علاوه بر

درمانی مداوم اطمینان حاصل گردد. برخلاف مدل‌های سنتی که بر عوامل مرتبط با دارو تمرکز دارند، CURATE.AI برای بهینه‌سازی نتایج بیمار طراحی شده است. این ابزار پدیده‌های مختلفی مانند تداخلات دارویی را در رابطه ورودی-خروجی خود گنجانده است و بنابراین، مستقل از مکانیسم عمل می‌کند و در نهایت، مراقبت از بیمار را افزایش می‌دهد (۱۰۳). مطالعات متعدد اثربخشی CURATE.AI را برای بهینه‌سازی دوز دارو برای بیماری‌های مزمن مانند فشار خون بالا و دیابت شیرین (۱۰۴، ۱۰۵) و همچنین برای تعیین دوز تاکرولیموس برای بیماران اطفال تحت پیوند کبد ارزیابی کرده‌اند.

یکی دیگر از پلتفرم‌های مبتنی بر هوش مصنوعی که در داروهای شخصی‌سازی شده استفاده می‌گردد، پلت‌فرم بهینه‌سازی فنوتیپی درجه دوم (QPOP) می‌باشد. این برنامه از داده‌های تجربی خاص سیستم برای شناسایی ترکیبات دارویی بهینه متناسب با مدل‌های بیماری خاص یا نمونه‌های بیمار استفاده می‌کند. QPOP در ابتدا برای مقابله با چالش مقاومت چندگانه میلوم به بورتزومایب (Bortezomib) توسعه یافته است، از سطوح درجه دوم برای توصیف اثرات بیولوژیک مستقل از مکانیسم‌های مولکولی یا داده‌های هم‌افزایی از پیش تعیین شده استفاده می‌کند (۱۰۶). QPOP با هدف شناسایی درمان‌های مناسب با استفاده از نمونه‌های بیمار خارج از بدن (ex vivo) برای

مدیریت سرطان مقابله کند. توانایی‌های هوش مصنوعی در حال متحول کردن چشم‌انداز داروسازی است و امکانات را برای راه‌حل‌های مراقبت‌های بهداشتی سریع‌تر، مؤثرتر و شخصی‌سازی شده فراهم می‌کند.

این، تحقیقات قابل توجهی در مورد تغییر کاربری دارو در درمان سرطان انجام شده است (۱۱۰). تغییر کاربری دارو در انکولوژی می‌تواند کشف راه‌های درمانی جدید را تسهیل کند، پیش‌آگهی بیمار را افزایش دهد و با مقاومت دارویی و کمبود گزینه‌های درمانی برای

منابع

1. Fanni SC. Febi M. Aghakhanyan G. Neri E. Natural Language processing, Introduction to Artificial Intelligence. Springer; 2023: 87–99.
2. Kakani V. Nguyen VH. Kumar BP. Kim H. A critical review on computer vision and artificial intelligence in food industry. *J Agric Food Res* 2020;2:100033.
3. Van Roy V. Vertesy D. Damioli G.. AI and robotics innovation. In: Zimmermann K(Ed.), Handbook of labor, Human Resources and Population Economics. Springer, 2020; 1–35.
4. Lee JG. Jun S. Cho, YW. Lee H. Kim GB. Deep learning in medical imaging: general overview. *Korean J Radiol* 2017; 18: 570.
5. Liu X. He P. Chen W. Gao J. Multi-task deep neural networks for natural language understanding. *arXiv* 2019:1-10.
6. Badjatiya P. Gupta S. Gupta M. Varma V. Deep Learning for Hate Speech Detection in Tweets. In: Proceedings of the 26th international conference on World Wide Web companion 2017;759–760.
7. Kaplan A. Haenlein M. Siri, Siri, in my hand: who's the fairest in the land? On the interpretations, illustrations, and implications of artificial intelligence. *Bus Horiz* 2019; 62: 15–25.
8. Newquist HP. Brain Makers. Editors & Engineers, Limited; 1994.
9. Anyoha R. The history of artificial intelligence. *Sci. News*. <https://sitn.hms.harvard.edu/flash/2017/history-artificial-intelligence/> (accessed 9 July 2024).
10. Toosi A. Bottino AG. Saboury B. Siegel E. Rahmim A. A brief history of AI: how to prevent another winter (a critical review). *PET Clin* 2021; 16: 449–469.
11. Paul D. Sanap G. Shenoy S. Kalyane D. Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov Today* 2021;26: 80–93.
12. Szolovits P. Patil RS. Schwartz WB. Artificial intelligence in medical diagnosis. *Ann Intern Med* 1988;108: 80–87.
13. Chang TC. Seufert C. Eminaga O. Shkolyar E. Current trends in artificial intelligence application for endourology and robotic surgery. *Urol Clin* 2021;48: 151–160.
14. Pataranutaporn P. Danry V. Leong J. Punpongson P. AI-generated characters for supporting personalized learning and well-being. *Nat Mach Intell* 2021;3: 1013–1022.
15. Boniolo F. Dorigatti E. Ohnmacht AJ. Saur D. Artificial intelligence in early drug discovery enabling precision medicine. *Expert. Opin. Drug Discov* 2021;16: 991–1007.
16. Bartram SM. Branke J. Motahari M. Artificial Intelligence in Asset

- Management. CFA Institute Research Foundation. <https://www.cfainstitute.org/-/media/documents/book/rf-lit-review/2020/rflr-artificial-intelligence-in-asset-management.ashx>; 2020.
17. Lugano G. Virtual assistants and self-driving cars. In: 2017 15th International Conference on ITS Telecommunications (ITST) ;2017: 1–5.
 18. Sukhadia A. Upadhyay K. Gundeti M. Shah S. Shah M. Optimization of smart traffic governance system using artificial intelligence. *Augmented Hum Res* 2020; 5: 13.
 19. Ghobadpour A. Monsalve G. Cardenas A. Mousazadeh H. Off-road electric vehicles and autonomous robots in agricultural sector: trends, challenges, and opportunities. *Vehicles* 2022;4: 843–864.
 20. Kabudi T. Pappas I. Olsen DH. AI-enabled adaptive learning systems: a systematic mapping of the literature. *Comput Educ Artif Intell* 2021;2: 100017.
 21. Chui M. Francisco S. Artificial intelligence the next digital frontier. *McKinsey Company Glob. Institute* 2017; 47: 6–8.
 22. Bourquin J. Schmidli H. van Hoogevest P. Leuenberger H. Comparison of artificial neural networks (ANN) with classical modelling techniques using different experimental designs and data from a galenical study on a solid dosage form. *Eur J Pharm Sci* 1998b;6: 287–300.
 23. Kesavan JG. Peck GE. Pharmaceutical granulation and tablet formulation using neural networks. *Pharm Dev Technol* 1996; 1: 391–404.
 24. Turkoglu M. Aydin I. Murray M. Sakr A. Modeling of a roller-compaction process using neural networks and genetic algorithms. *Eur J Pharm Biopharm* 1999; 48: 239–245.
 25. Bannigan P., Aldeghi M. Bao Z. Machine learning directed drug formulation development. *Adv Drug Deliv Rev* 2021;175: 113806.
 26. Barmpalexis P. Kanaze FI. Kachrimanis K. Artificial neural networks in the optimization of a nimodipine controlled release tablet formulation. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;74: 316–323.
 27. Asadi H. Rostamizadeh K. Salari D. Hamidi M. Preparation of biodegradable nanoparticles of tri-block PLA–PEG–PLA copolymer and determination of factors controlling the particle size using artificial neural network. *J. Microencapsul* 2011;28:406–416.
 28. Mitchell MJ. Billingsley MM. Haley RM. Wechsler ME. Engineering precision nanoparticles for drug delivery. *Nat Rev Drug Discov* 2021; 20: 101–124.
 29. Shalaby KS. Soliman ME. Casettari L. Bonacucina G. Determination of factors controlling the particle size and entrapment efficiency of nescapine in PEG/PLA nanoparticles using artificial neural networks. *Int J Nanomed* 2014;9: 4953–4964.
 30. Vatansever S. Schlessinger A. Wacker D. Kaniskan HÜ. Artificial intelligence and machine learning-aided drug discovery in central nervous system diseases: state-of-the-arts and future directions. *Med Res Rev* 2021; 41: 1427–1473.

در نگارش این مقاله از ۱۱۰ منبع استفاده شده است. همکاران علاقه‌مند به دریافت کامل منابع، با دفتر نشریه تماس حاصل نمایند.