เอไอ ตัวพลิกสถานการณ์ในการค้นหายาและนวัตกรรมทางเภสัชกรรม

สุภา หารหนองบัว[๑,๒]

[๑]ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์

[๒]ภาคีสมาชิก สาขาวิชาเคมี ประเภทวิชาวิทยาศาสตร์ธรรมชาติ สำนักวิทยาศาสตร์ ราชบัณฑิตยสภา, fscisph@ku.ac.th

บทนำ

ในระยะ ๒๐ ปีที่ผ่านมา ภัยคุกคามที่เกิดจากการติดเชื้อจากไวรัส เช่น โรคเอดส์ที่มีสาเหตุจากเชื้อเอชไอวี โรคไข้เลือดออก รวมทั้งโรคอุบัติใหม่ เช่น โรคซาร์ส (๒๐๐๒) โรคไข้หวัดนกที่เกิดจากเชื้อเอช ๕ เอ็น ๑ (๒๐๐๙) โรคเมอร์ส (๒๐๑๒) และโดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคโควิด-๑๙ ที่เกิดจากเชื้อ SARS-CoV-2 (๒๐๐๒) ทำให้มีผู้ติดเชื้อทั่วโลกไม่น้อยกว่า ๕๐๐ ล้านคนและเสียชีวิตมากกว่า ๖ ล้านคน จึงเป็นความท้าทายในการวิจัยและพัฒนาเพื่อค้นหายาที่สามารถยับยั้งไวรัสทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการค้นหายาด้วยวิธีเคมีคอมพิวเตอร์มีส่วนช่วยลดระยะเวลาและค่าใช้จ่ายจำนวนมากที่นำมาช่วยในการคัดสรรสารออกฤทธิ์จากสมุนไพร สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ สารสังเคราะห์ หรือจากตัวยาที่มีจำหน่ายอยู่แล้ว ในปัจจุบันการพัฒนาเทคโนโลยีการคำนวณด้วยคอมพิวเตอร์สมรรถนะสูง (high performance computing technology) ซึ่งเป็นเครื่องมือสำคัญของวิทยาการเชิงคำนวณ ทำให้การค้นหายาใหม่เกิดความก้าวหน้าอย่างมาก มีผู้คาดการณ์ว่าในอนาคตจะเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างก้าวกระโดดในการค้นหายาด้วยปัญญาประดิษฐ์ (artificial intelligence, AI) การเรียนรู้ของเครื่อง (machine learning) และควอนตัมคอมพิวเตอร์ (quantum computing) ซึ่งจะนำไปสู่ความเข้าใจสาเหตุของการเกิดโรคและการรักษาเฉพาะบุคคล (personalized medicine) ได้ในอนาคตอันใกล้

AI สาขาวิจัยที่เติบโตอย่างรวดเร็ว อาจกล่าวได้ว่า **AI for drug discovery** เป็นสาขาวิจัยที่เติบโตอย่างรวดเร็วด้วยวัตถุประสงค์ที่มุ่งใช้ AI เพื่อเร่งรัดกระบวนการค้นหายาใหม่ให้ทันกับความต้องการในการรักษาโรค โดยเฉพาะเมื่อเกิดโรคอุบัติใหม่ ในปัจจุบันได้มีการนำ AI เข้ามาช่วยกระบวนการค้นหายาในเกือบทุกขั้นตอน เช่น การค้นหาเป้าหมายของยา การออกแบบโครงสร้างยาใหม่ การทำนายสมบัติของยา และการทดสอบในระดับคลินิก ที่สำคัญที่สุดคือ AI ช่วยทำให้เกิดโมเดลธุรกิจแบบใหม่ เกิดความร่วมมือในกลุ่มของอุตสาหกรรมเภสัชกรรมและเกิดการสร้างนวัตกรรม

AI มีส่วนสำคัญในการยกระดับการค้นหายาใหม่ โดยมีแนวทางที่สำคัญ ๔ ประเด็น คือ

๑. การเข้าถึงชีววิทยาใหม่

การค้นพบรหัสพันธุกรรมมนุษย์นับตั้งแต่ ค.ศ. ๒๐๐๐ ทำให้เกิดศาสตร์ใหม่ คือ ชีวสารสนเทศ (bioinformatics) ซึ่งต้องอาศัยการวิเคราะห์ข้อมูลที่มีขนาดใหญ่และความสัมพันธ์ของข้อมูลที่ซับซ้อน ส่งผลให้มีความก้าวหน้าของสาขาวิชาต่าง ๆ เช่น จีโนมิกส์ โพรทีโอมิกส์ และข้อมูลฟีโนไทป์ ซึ่งนำไปสู่ความเข้าใจ

กลไกการทำงานในระดับโมเลกุลที่มีความซับซ้อน และองค์ความรู้ที่ยังไม่เคยทราบกันมาก่อน AI ยังสามารถช่วยค้นหาโมเลกุลเป้าหมาย หรือการตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ ได้รวดเร็ว ในปัจจุบันได้มีรายงานแล้วว่า AI สามารถทำนายโครงสร้างของโปรตีนที่มีอยู่กว่า ๒๐๐ ล้านโครงสร้าง ต้องใช้เครื่องคำนวณสมรรถนะสูง การวิเคราะห์ด้านคณิตศาสตร์ สถิติ และวิทยาการคอมพิวเตอร์ที่มีความสลับซับซ้อน เช่น ความรู้เชิงกราฟ (knowledge graphs) และการประมวลผลภาษาธรรมชาติ (natural language processing) ทำให้บุคลากรในสาขาวิชาเหล่านี้เป็นที่ต้องการอย่างมาก

๒. พัฒนาวิทยาการใหม่ทางเคมี

จากความก้าวหน้าของวิทยาการเชิงคำนวณ ได้มีผู้นำ AI มาช่วยในการวิจัยและพัฒนาการออกแบบโมเลกุลเคมีให้มีสมบัติทางโครงสร้างและการทำงานที่ต้องการ (desired structures and functions) โดยการทำนายโครงสร้างของโมเลกุลจากการวิเคราะห์ด้วยวิธีเครือข่ายประสาท (neural network) และการใช้แนวทางการเรียนรู้ของ AI ที่เลียนแบบการเรียนรู้ของมนุษย์ นอกจากนี้ AI ยังช่วยในการทำนายเส้นทางการสังเคราะห์สารทางเคมี ช่วยในการวางแผนการดำเนินงานให้มีประสิทธิภาพ รวดเร็ว ปลอดภัยและประหยัดค่าใช้จ่าย การทำนายการเกิดปฏิกิริยาทางเคมีมีความก้าวหน้าอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะการเกิดงานวิจัยใหม่ โดยอาศัยการเรียนรู้ด้วยเครื่อง และกราฟอัลกอริทึม (graph algorithms)

๓. อัตราความสำเร็จที่ดีขึ้น

AI ช่วยเพิ่มอัตราความสำเร็จในการทดสอบทางคลินิก ซึ่งมีต้นทุนที่สูงมาก โดยช่วยลดจำนวนตัวอย่างในการทดสอบ ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการทดสอบโดยใช้แบบจำลองเพื่อการทำนายผล เช่น การจำลองรูปแบบการประมวลผลของสมองมนุษย์ (deep learning) และการอนุมานแบบเบย์ (Bayesian inference) เพื่อช่วยในการทำนายค่าต่าง ๆ ในกระบวนการทดสอบประสิทธิภาพของยา เช่น สมบัติคล้ายยา เภสัชจลนศาสตร์ เภสัชพลศาสตร์ ความเป็นพิษ และอาการที่ไม่พึงประสงค์

๔. กระบวนการค้นหาที่รวดเร็วและประหยัด

AI ทำงานได้รวดเร็วและช่วยประหยัดงบประมาณในการค้นหายาที่มีต้นทุนสูง โดยอาศัยระบบการทำงานแบบอัตโนมัติและมีขั้นตอนการทำงานที่ต่อเนื่อง เช่น การคัดสรรสารออกฤทธิ์ การพัฒนาวิธีการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพ การปรับปรุงโครงสร้างของสารต้นแบบ และการเลือกสารต้นแบบ AI ยังช่วยลดการทดสอบในสัตว์ทดลองและในมนุษย์โดยการคัดสรรเสมือนจริง (virtual screening) และเทคนิคการจำลอง (simulation techniques)

การค้นหายาโดยใช้ AI ในปัจจุบันถือว่าเป็นธุรกิจที่มีความเติบโตอย่างมาก มีบริษัท AI หลายแห่งที่ประสบความสำเร็จในการค้นพบสารต้นแบบและเข้าสู่ระยะการทดสอบความปลอดภัยทางคลินิก มีอัตราการเติบโตต่อปีสูงถึงกว่า ๔๐% ซึ่งถือว่าเป็นอัตราที่สูงกว่าบริษัทยาชั้นนำ และมีการวางแผนกลยุทธ์ในการดำเนินธุรกิจระยะยาว

อย่างไรก็ตาม AI for drug discovery ยังอยู่ในช่วงเริ่มต้น จึงมีความท้าทาย เช่นในประเด็นต่อไปนี้

๑. คุณภาพของข้อมูลและแหล่งข้อมูล

เนื่องจาก AI ขึ้นอยู่กับข้อมูลจำนวนมาก (big data) และกลุ่มข้อมูลที่ครอบคลุมกลุ่มตัวอย่างที่หลากหลาย เพื่อนำไปสู่การสร้างแบบจำลองและการตรวจสอบความถูกต้อง ปัญหาที่พบมากคือข้อมูลมีไม่เพียงพอที่จะเป็นตัวแทนของกลุ่มตัวอย่างข้อมูลที่ซ้ำซ้อนหรือไม่สมบูรณ์ แนวทางที่แก้ไขปัญหานี้ได้คือการแบ่งปันข้อมูล (data sharing) และการทำให้ข้อมูลมีมาตรฐานเดียวกัน (standardization) ซึ่งจำเป็นต้องมีความร่วมมือกันระหว่างผู้ที่ต้องการใช้ข้อมูลและสร้างนวัตกรรมใหม่ร่วมกัน ในปัจจุบัน มีองค์กรสมาคมวิชาชีพ เช่น International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) ได้ตั้งคณะกรรมการ Committee on Publications and Cheminformatics Data Standards (CPCDS) เพื่อการพัฒนามาตรฐานดิจิทัล และสร้างเครือข่ายของสมาชิกสมาคมเคมีทั่วโลก เริ่มการแบ่งปันข้อมูลให้เกิดประโยชน์ร่วมกัน เป็นต้น

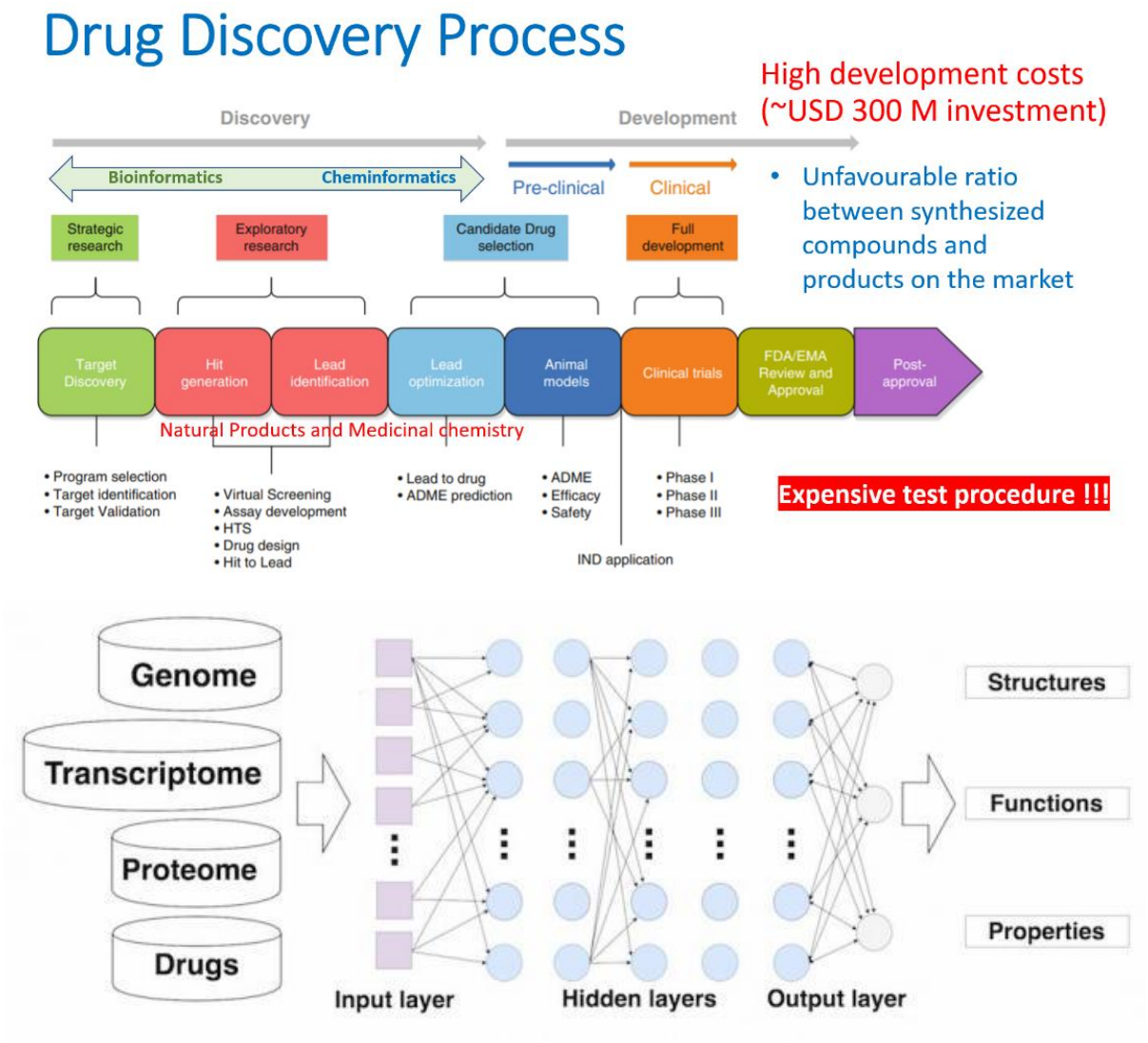
๒. การตีความหมายของแบบจำลองและความน่าเชื่อถือ

แบบจำลองของ AI มีความซับซ้อน ทำให้ไม่ง่ายนักที่จะเข้าใจการทำงานของ AI รวมทั้งยังมีข้อจำกัดต่าง ๆ การอธิบายแบบจำลองและการตรวจสอบความถูกต้องจึงเป็นขั้นตอนสำคัญที่จะทำให้เกิดความเชื่อมั่นในการใช้ AI

๓. ข้อบังคับและประเด็นจริยธรรม

การใช้ AI ในการค้นหายาทำให้เกิดคำถามและความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับข้อบังคับและประเด็นจริยธรรม เช่น ข้อมูลความเป็นส่วนตัว ทรัพย์สินทางปัญญา ความรับผิดชอบ การให้ความยินยอมของคนไข้ และด้านสวัสดิภาพ คำกำหนดแนวทางและคำแนะนำด้านกฎระเบียบและหลักการด้านจริยธรรมจึงมีความจำเป็นแก่การที่จะนำ AI มาใช้ประโยชน์ในการค้นหายาอย่างมีความรับผิดชอบและความปลอดภัย

AI for drug discovery จึงเป็นเรื่องที่น่าสนใจและมีศักยภาพสูงมากที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการพัฒนายาในอนาคต อย่างไรก็ตาม แม้ว่าการใช้ AI จะช่วยให้การวิจัยและพัฒนาการค้นหายามีความรวดเร็วและประหยัดค่าใช้จ่าย แต่กระบวนการพัฒนายาเองนั้นยังมีปัญหาอื่น ๆ อีกมากที่ต้องดำเนินการ ปรับปรุงและแก้ไข จึงอาจกล่าวได้ว่า AI เป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพสูงแต่ต้องใช้อย่างเหมาะสม และยังต้องการความร่วมมือในการวิจัยและพัฒนาของนักวิทยาศาสตร์หลากหลายสาขา ซึ่งควรเป็นผู้ที่มีประสบการณ์ ความคิดสร้างสรรค์ และความสามารถ เพื่อให้การใช้ AI ในการค้นหายาเกิดความก้าวหน้า ประสบความสำเร็จ ได้ยาใหม่ที่มีคุณภาพ ประสิทธิภาพสูง ช่วยป้องกันและรักษาโรคให้แก่มนุษย์

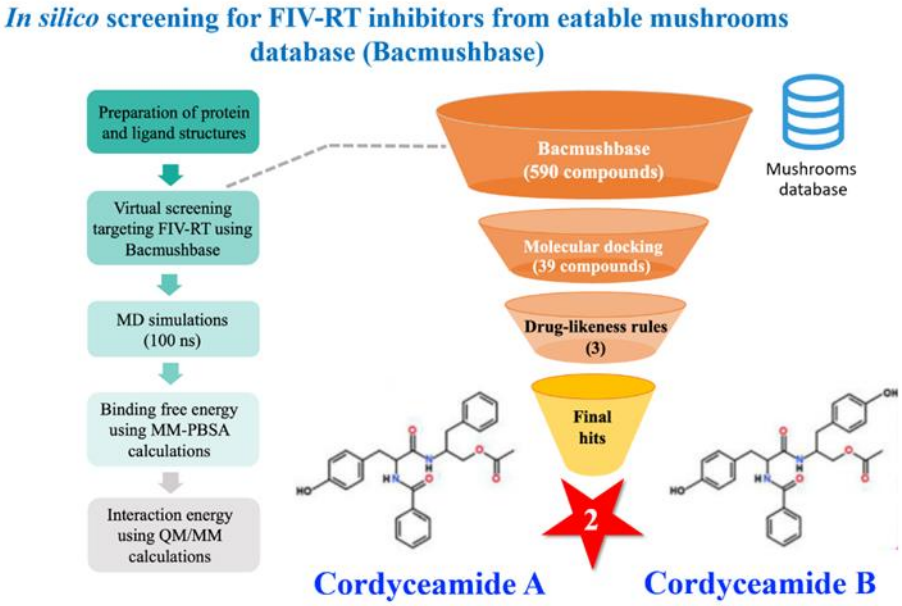


ภาพที่ ๑ กระบวนการค้นหายา ซึ่งใช้เวลาและการลงทุนสูง (ภาพบน) การใช้ Deep neural networks for drug discovery (ภาพล่าง) มีความสำคัญในทุกขั้นตอนของกระบวนการค้นหายาและลดต้นทุนค่าใช้จ่าย (ที่มา: Duelen et al., 2019; Insilico Medicine, Inc.)

AI กับสมุนไพรไทย : โอกาสในการค้นหายา

ประเทศไทยมีความหลากหลายทางชีวภาพ ทำให้มีโอกาสในการวิจัยและพัฒนายาและสารเสริมสุขภาพจากสมุนไพรไทย รวมถึงองค์ความรู้จากภูมิปัญญาไทย จะเห็นได้ว่าเมื่อเกิดโรคระบาดโควิด-๑๙ สมุนไพรไทยที่ได้รับการยอมรับและใช้กันอย่างแพร่หลายคือฟ้าทะลายโจร ทำให้เกิดการส่งเสริมการปลูก วิจัยและพัฒนาการผลิตวัตถุดิบให้ได้คุณภาพและการแปรรูปผลิตภัณฑ์ ก่อให้เกิดการเติบโตทางเศรษฐกิจของภาคการเกษตรอย่างมากอีกทั้งยังเป็นสมุนไพรทางเลือกในการรักษาโรคได้เป็นอย่างดี การใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติกำลังได้รับความสนใจอย่างแพร่หลายและยังมีแนวโน้มความต้องการที่เพิ่มขึ้นอีกด้วย ส่งผลให้ปัจจุบันมีผู้นำพืชสมุนไพรมาใช้เป็นวัตถุดิบในการพัฒนาผลิตภัณฑ์ในอุตสาหกรรมหลากหลายประเภท เช่น อุตสาหกรรมการผลิตยาสมุนไพร ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เครื่องสำอาง ตลอดจนอาหารและเครื่องดื่มเพื่อ

สุขภาพ จากการศึกษาวิจัยและรวบรวมข้อมูลที่ผ่านมาพบว่า แม้จะมีงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับพืชสมุนไพรอยู่เป็นจำนวนมากในหลากหลายมิติ แต่การเก็บรวบรวมข้อมูลสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากสมุนไพรยังจำเป็นต้องจัดทำอย่างเป็นระบบ โดยอิงอาศัยเทคโนโลยีดิจิทัล โดยเฉพาะฐานข้อมูลทางโครงสร้างของสารออกฤทธิ์ที่มีในพืชสมุนไพรแต่ละชนิด เพื่อให้การนำ AI มาประยุกต์ใช้ในการค้นหายาใหม่ในประเทศไทยเกิดความก้าวหน้าและสามารถใช้ประโยชน์จากสมุนไพรไทยได้อย่างมีประสิทธิภาพ หรือการใช้สมุนไพรเพื่อการป้องกันรักษาสุขภาพของคนไทยจากโรคอุบัติใหม่ที่อาจเกิดขึ้นในอนาคต



ภาพที่ ๒ ขั้นตอนการคัดสรรสารออกฤทธิ์เพื่อเป็นตัวยับยั้ง Feline Immunodeficiency Virus (FIV) จากฐานข้อมูลโครงสร้างสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพจากสมุนไพรเห็ดกินได้ (Bacmushbase) โดยใช้วิธีการทางเคมีคอมพิวเตอร์ (ที่มา: Saparpakorn et al., 2022)

บรรณานุกรม

Callaway, E. (2022) The Entire Protein Universe: AI Predicts Shape of Nearly Every Known Protein. Nature 608, 15–16.

Clyde, A., Liu, X., Brettin, T., Yoo, H., Partin, A., Babuji, Y., Blaiszik, B., Mohd-Yusof, J., Merzky, A., Turilli, M., Jha, S., Ramanathan, A. and Stevens, R. (2023) AI-accelerated Protein-ligand Docking for SARS-CoV-2 is 100-fold Faster with No Significant Change in Detection. Sci. Rep. 13, 2105.

Duelen, R., Corvelyn, M., Tortorella, I., Leonardi, L., Chai, Y.C. and Sampaolesi, M. (2019) Medicinal Biotechnology for Disease Modeling, Clinical Therapy, and Drug Discovery and Development. In: Matei, F., Zirra, D. (eds) Introduction to Biotech Entrepreneurship: From Idea to Business. Springer, Cham. pp. 89–128.

Gao, Z., Jiang, C., Zhang, J., Jiang, X., Li, L., Zhao, P., Yang, H., Huang, Y. and Li, J. (2023) Hierarchical Graph Learning for Protein–protein Interaction. Nat. Commun. 14, 1093.

José Jiménez-Luna, J., Grisoni, F., Weskamp, N. and Schneider, G. (2021) Artificial Intelligence in Drug Discovery: Recent Advances and Future Perspectives. Expert Opin. Drug Discov. 16(9), 949–959.

Mullard, A. (2019) Machine Learning Brings Cell Imaging Promises into Focus. Nat. Rev. Drug Discov. 18(9), 653–655.

Saparpakorn, P., Chimprasit, A., Jantarat, T. and Hannongbua, S. (2022) Insight Investigation of Rilpivirin and Compounds from Mushrooms as Feline Immunodeficiency Virus Reverse Transcriptase Inhibitors Using Molecular Dynamics Simulations and Quantum Chemical Calculations. Mol. Simul. 48(6), 463–476.

Wills, T. (2022) AI Drug Discovery: Assessing the First AI-designed Drug Candidates to Go into Human Clinical Trials. Nat. Rev. Drug Discov. 21, 175–176.