

Tổng quan vai trò sự trợ giúp của máy tính vào phát triển thuốc chữa bệnh

A review on the role of computer-aided drug design in drug discovery

Phạm Thị Ly^a, Lê Quốc Chon^{a,b*}
Pham Thi Ly^a, Le Quoc Chon^{a,b*}

^b*Viện Nghiên cứu và Phát triển Công nghệ Cao, Trường Đại học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam*

^b*Institute of Research and Development, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam*

^a*Faculty of Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam*

^a*Khoa Dược, Trường Đại Học Duy Tân, Đà Nẵng, Việt Nam*

(Ngày nhận bài: 12/12/2020, ngày phân biên xong: 21/12/2020, ngày chấp nhận đăng: 18/02/2021)

Tóm tắt

Phương pháp mô phỏng và tính toán trên máy tính có đóng góp quan trọng trong quá trình thiết kế và phát triển thuốc chữa bệnh. Thực tế cho thấy, quá trình phát triển thuốc truyền thống tốn nhiều thời gian, chi phí và công lao động. Số liệu thống kê cho thấy để phát triển được một loại thuốc chữa bệnh tốn từ 12 đến 14 năm, tiêu tốn vài trăm triệu đến một tỉ đô la Mỹ (USD). Sự trợ giúp của máy tính có thể tiết kiệm được hơn 50% chi phí này, rút ngắn thời gian phát triển thuốc chữa bệnh, góp phần đáp ứng hiệu quả hơn nhu cầu chăm sóc sức khỏe của cộng đồng. Bài báo này tóm tắt tình hình phát triển, những thành công, hạn chế của phương pháp tính toán hỗ trợ phát triển thuốc đồng thời nêu bật các xu hướng ứng dụng công cụ máy tính vào hỗ trợ quá trình phát triển thuốc trong tương lai.

Từ khóa: Khám phá thuốc; thiết kế thuốc; phát triển thuốc; sàng lọc ảo; gán phân tử.

Abstract

Computer-aided drug design (CADD) has made great contributions to drug design and discovery for disease treatments. Traditional method to develop new drugs is not efficient, expensive and time-consuming. It normally takes about 12 to 14 years to bring a new drug to patients and costs hundreds of millions to a billion of USD. CADD is able to save 50% of this cost, shortens the time needed to develop new drugs, thus more diseases are treated. This article briefs the current status of CADD, focusing on the successes, limitations, and trends of application of this research approach on the future drug discovery.

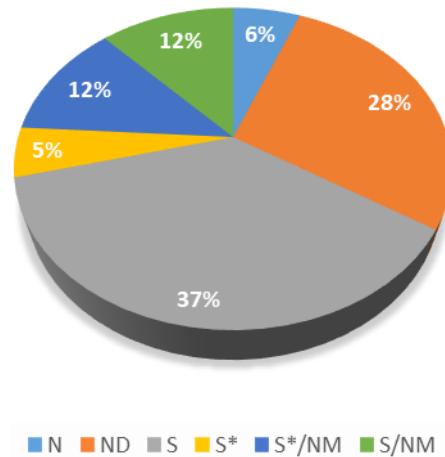
Keywords: Drug discovery; computer-aided drug design; drug development; virtual screening; molecular docking.

1. Giới thiệu

Thuốc chữa bệnh phần lớn là các phân tử hóa chất nhỏ (small molecule entities) và các phân tử sinh học (biologics). Trong lịch sử,

thuốc chữa bệnh được tìm kiếm và phát triển từ nhiều nguồn khác nhau, có thể đến từ tự nhiên (động và thực vật) hay tổng hợp (hình 1).

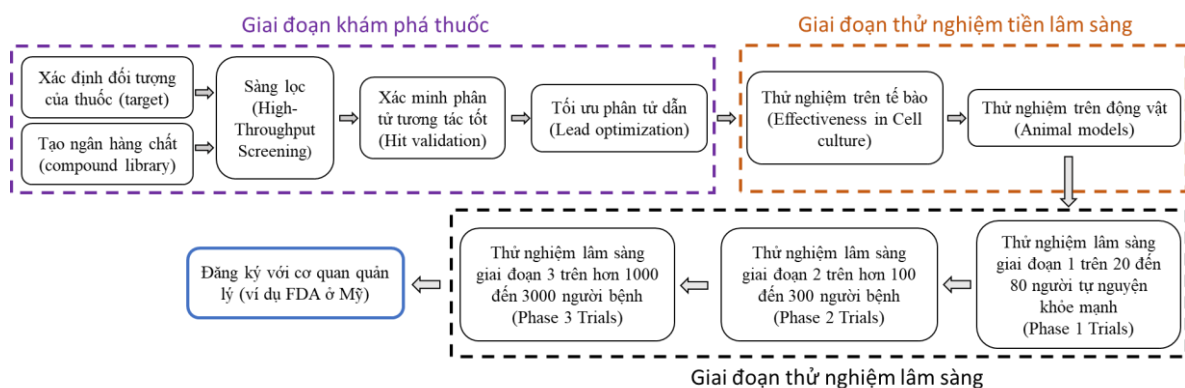
* *Corresponding Author:* Le Quoc Chon; Institute for Research and Training in Medicine, Biology and Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang; Department of Pharmacy, Duy Tan University, Da Nang, 550000, Vietnam
Email: lequocchon@duytan.edu.vn



Hình 1: Nguồn gốc xuất xứ của thuốc chữa bệnh (thống kê từ 1981 đến 2006). Hình được vẽ lại từ Newman và Gragg [1]. Trong đó N là thuốc từ thiên nhiên, ND là thuốc được tổng hợp từ chất ban đầu đến từ thiên nhiên, S là thuốc tổng hợp hoàn toàn, S* là thuốc tổng hợp hoàn toàn nhưng có mô phỏng theo một số tính chất của hợp chất thiên nhiên, S*/NM là thuốc tổng hợp như chất đến từ thiên nhiên, S/NM là thuốc tổng hợp bắt chước theo hợp chất thiên nhiên.

Việc tìm kiếm, thiết kế và phát triển thuốc chữa bệnh là quá trình lâu dài, phức tạp, tốn kém và tỉ lệ thành công thấp [2], [3]. Quy trình truyền thống trải qua nhiều giai đoạn (Hình 2), và mất 12 đến 15 năm. Giai đoạn đầu tiên trong quá trình phát triển thuốc bắt đầu với nhiệm vụ tìm kiếm và xác minh đối tượng thuốc, thực hiện sàng lọc trên ngân hàng chất để tìm phân tử hit và dẫn (hit and lead compounds). Sau đó

các phân tử dẫn này được tối ưu qua quá trình tổng hợp hóa học để hoạt tính thuốc tốt hơn, tồn tại được lâu trong hệ tiêu hóa và có khả năng hòa tan trong dòng máu của hệ tuần hoàn. Tiếp theo, thuốc sẽ được thử nghiệm trên tế bào và trên động vật sống để kiểm tra tính hiệu quả và tính an toàn của thuốc, trước khi được thử nghiệm trên người ở giai đoạn lâm sàng.



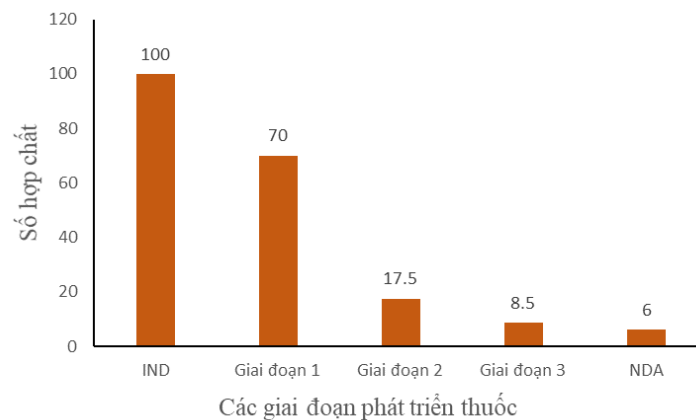
Hình 2: Các bước trong quá trình phát triển thuốc

Theo thống kê tại Mỹ, chi phí để đưa một thuốc chữa bệnh từ phòng thí nghiệm đến với người bệnh dao động trung bình từ tám trăm triệu đến hơn 1.5 tỉ đô la Mỹ (USD) [4]. Con số này phụ thuộc vào từng loại thuốc và tùy vào chi phí đầu tư của từng doanh nghiệp được.

Mặc dù chi phí đầu tư cho nghiên cứu và phát triển rất cao, nhưng tỉ lệ thành công lại thấp. Ước tính chưa đến 10% số thuốc được thử nghiệm lâm sàng đến được với người bệnh (Hình 3). Nếu xét từ đầu quá trình nghiên cứu phát triển thuốc thì tỉ lệ thất bại là 96% [5].

Tỉ lệ thành công tùy thuộc vào loại thuốc hướng đến đối tượng bệnh nào. Ví dụ với thuốc chống ung thư thì chỉ 5% số chất có hoạt tính chống ung thư ở giai đoạn tiền lâm sàng được chấp

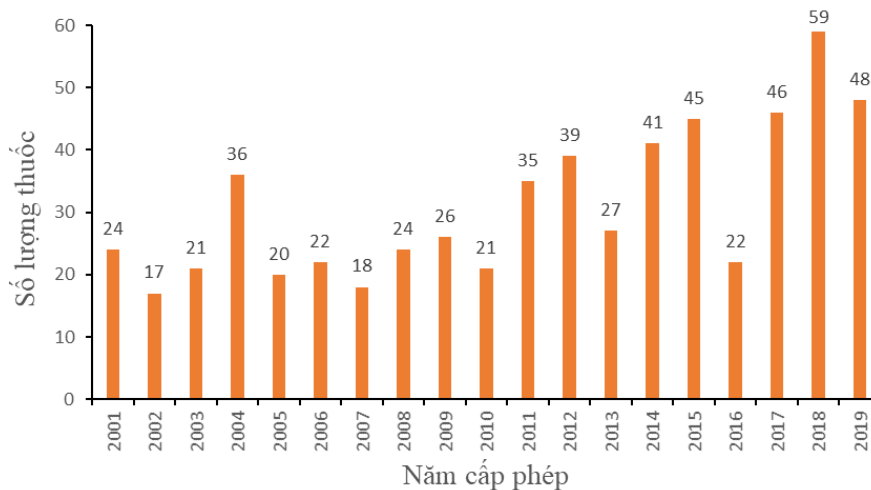
thuận thử nghiệm tiếp sau giai đoạn thử nghiệm lâm sàng giai đoạn III, trong khi đó với thuốc trị tim mạch thì con số lớn hơn, tầm 20% [6].



Hình 3: Hiệu quả phát triển thuốc qua các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng tính từ lúc được cấp phép thử nghiệm (IND) cho đến khi được cấp phép bán cho bệnh nhân (NDA). Số liệu năm từ 2009 đến 2010 [3]

Tính từ 2001 đến 2019, mỗi năm FDA cấp phép từ 17 đến 59 thuốc (Hình 4) [7]–[11]. Số lượng thuốc được cấp phép thay đổi theo năm, cao nhất là năm 2018 với số lượng lên đến 59

và thấp nhất là năm 2002 với 17 thuốc. Trung bình mỗi năm trong giai đoạn này FDA cấp phép 31 thuốc.



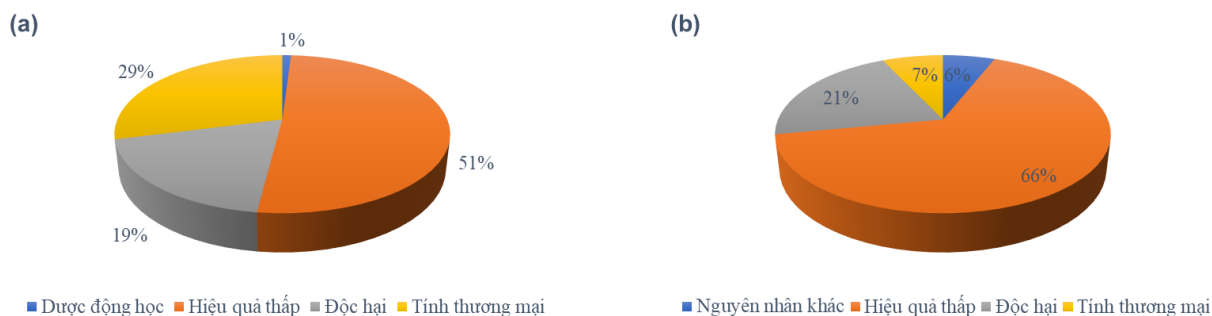
Hình 4: Số thuốc được USFDA chấp thuận qua thời gian [8], [10], [11]

Quá trình nghiên cứu phát triển thuốc kéo dài, một phần vì thuốc phải trải qua quy trình kiểm tra tính hiệu quả và độ an toàn dài hạn nghiêm ngặt từ cơ quan quản lý [12].

2. Nguyên nhân quá trình phát triển thuốc tốn kém và tỉ lệ thành công thấp

Nghiên cứu và phát triển thuốc trong ngành dược được biết là rủi ro cao. Số liệu thống kê

cho thấy 75% chi phí là do các thất bại trong nghiên cứu [13]. Trong quá trình thử nghiệm lâm sàng, hai nguyên nhân quan trọng dẫn đến thất bại là (1) thuốc không thể hiện được tính như yêu cầu và (2) thuốc gây hiệu ứng phụ độc hại (Hình 5) [3], [14], [15].



Hình 5: Nguyên nhân thất bại trong quá trình phát triển thuốc từ năm 2007 đến 2010 ở các giai đoạn thử nghiệm lâm sàng: (a) giai đoạn II và (b) giai đoạn III [3]

2.1. Do xác định đối tượng thuốc chưa chính xác

Phần lớn các thuốc chữa bệnh có hoạt tính nhờ tác động lên hay làm rối loạn hoạt động của phân tử đích (drug target). Khó khăn thứ nhất đến từ quá trình tìm kiếm, xác định và khẳng định đối tượng đích (target) như protein, enzyme, gene, DNA và RNA [16]. Đối tượng thuốc phổ biến nhất là protein, nhưng chỉ tầm 10% các protein trong cơ thể người là đối tượng thuốc [9].

Việc xác định chính xác đối tượng thuốc là vô cùng quan trọng, quyết định đến sự thành công của quá trình tìm kiếm và phát triển thuốc [17]–[19]. Đối tượng thuốc cần thể hiện mối liên hệ nguyên nhân hệ quả rõ ràng với bệnh thông qua các thử nghiệm sinh hóa thực tế. Khi đối tượng thuốc xác định không chính xác, hay không có mối liên hệ rõ ràng với bệnh, dù thuốc có tương tác vào đối tượng này cũng sẽ không làm cải thiện bệnh. Đây chính là một trong các lí do thất bại ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng. Một yếu tố khác là các đối tượng thuốc không bị tác động hiệu quả bởi phân tử thuốc thử nghiệm nên không tạo nên hiệu ứng thuốc hoặc gây hiệu ứng phụ độc hại (hiện tượng này gọi là not druggable) [20].

Một số tác giả đã chỉ ra rằng nhiều công ty dược theo đuổi cùng một đối tượng thuốc trong quá trình nghiên cứu và phát triển thuốc và khi đối tượng thuốc không chính xác hay không tối

ưu dẫn đến hiệu quả nghiên cứu phát triển thấp, tỉ lệ thất bại nhiều nên chi phí lớn [18]. Nghiên cứu mới đây chỉ ra rằng các công ty dược còn thử nghiệm phân tử thuốc tiềm năng trên các phân tử đích không rõ ràng trong giai đoạn lâm sàng [21], [22], điều này là vô cùng rủi ro. Một phần vì thuốc có thể gây độc hại lên tế bào bình thường và khả năng được cơ quan cấp phép là thấp vì cơ chế tác dụng thuốc không rõ ràng [22].

Tại sao việc xác định đối tượng thuốc và khẳng định (validation) là vô cùng khó khăn? Có thể chúng ta đã không hiểu đủ sâu về cơ chế gây bệnh và các quá trình hóa sinh diễn ra bên trong tế bào vì tính phức tạp của hiện tượng sinh học [23]. Thêm vào đó là các tiêu chí đánh giá mục tiêu chưa đủ chắc chắn dẫn đến các sai sót ở giai đoạn sau [23], [24].

2.2. Thiếu cơ sở dữ liệu về hóa chất để phát triển thuốc (ligand database)

Một nguyên nhân khác liên quan đến cơ sở dữ liệu chất thử. Ước lượng trong tự nhiên và tổng hợp tồn tại rất nhiều phân tử hóa chất và phân tử sinh học có thể làm thuốc nhưng vì không gian hóa chất này là vô cùng lớn, lên đến 10^{60} hay 10^{200} phân tử trong khi số hóa chất mà chúng ta dùng đến trong quá trình sàng lọc hiệu suất cao (high-throughput screening) hay sàng lọc ảo (virtual screening) chỉ dừng lại ở vài chục đến trăm nghìn chất nên xác suất tìm ra thuốc là vô cùng thấp [25], [26]. Nhiều chất

trong dữ liệu đó chỉ là những thay đổi nhỏ từ các phân tử thuốc đã biết trước [27].

Quá trình xây dựng ngân hàng chất và sàng lọc rất tốn kém cả thời gian và chi phí [28]. Mới đây, số lượng chất dùng cho sàng lọc ảo đã được nhóm tác giả Shoichet và cộng sự sử dụng lên đến vài trăm triệu chất [27], và nhóm này cũng dự tính phát triển ngân hàng chất lên đến con số hàng tỉ với hi vọng có thể tìm kiếm được nhiều phân tử tiềm năng chữa bệnh.

Thêm vào đó, chất lượng của ngân hàng dữ liệu chất có liên quan mang tính quyết định chứ không phải số lượng [29]. Bằng máy tính có thể tạo ra ngân hàng chất với số lượng lớn, nhưng chọn dữ liệu các chất có tiềm năng chữa bệnh và tương thích tốt với cơ thể người đảm bảo an toàn và đáp ứng tốt các tiêu chí dược động học để dễ dàng sử dụng trong điều trị. Việc áp dụng một số nguyên tắc, như nguyên tắc 5 tiêu chí của Lipinski, để sàng lọc các phân tử trong ngân hàng chất có nhiều ưu điểm, làm giảm thời gian và chi phí trong quá trình sàng lọc. Tuy nhiên, số liệu thống kê các thuốc chữa bệnh được cấp phép cho thấy nếu áp dụng các nguyên tắc này một cách cứng nhắc sẽ bỏ sót các chất tiềm năng.

2.3. Nguyên nhân đến từ mô hình thử nghiệm trên động vật

Chỉ tầm 10% thuốc được thử nghiệm lâm sàng được cơ quan cấp phép dùng chữa bệnh vì hiệu quả chữa trị thấp và do hiệu ứng phụ độc hại. Hiệu quả chữa trị thấp được phát hiện chậm - ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng vì khi thử nghiệm tính hiệu quả chữa bệnh của thuốc trên động vật làm cơ sở chưa hoàn toàn chính xác. Nhiều nghiên cứu cho thấy biểu hiện tính

hiệu quả chữa bệnh trên động vật có sự khác biệt với người [15], [30]–[32].

Một nguyên nhân khác là thiết kế quá trình thử nghiệm trên động vật chưa đủ chặt chẽ để khẳng định kết quả hay các điều kiện thử nghiệm trên động vật và người không lặp lại nên kết quả có sự sai lệch.

3. Vai trò của sự trợ giúp của máy tính (CADD) trong nghiên cứu tìm kiếm và phát triển thuốc

Để giúp phát triển thuốc chữa bệnh nhanh và hiệu quả hơn, đồng thời giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân, những hạn chế như trên gắn với quy trình truyền thống cần phải được giải quyết [33]. Đó là lí do công cụ máy tính được đưa vào sử dụng [34]. Từ những năm 1970 máy tính bắt đầu được ứng dụng cho phát triển thuốc trong phòng thí nghiệm, và bắt đầu phổ biến 10 năm sau đó khi việc mô phỏng dự đoán cấu trúc protein và khảo sát sự tương tác giữa các hợp chất với protein được nhiều nhà khoa học quan tâm [35]. Bắt đầu từ 1988 cho đến nay thì CADD có nhiều thành công, đóng góp tích cực vào tạo ra các loại thuốc mới chữa bệnh [36], [37]. Hiện tại các công ty dược và viện nghiên cứu, nhiều trường đại học trên thế giới đã và đang áp dụng rộng rãi máy để trợ phát triển thuốc [36]–[38].

CADD tham gia vào các giai đoạn quan trọng của khám phá thuốc như giai đoạn xác định và xác minh đối tượng thuốc, sàng lọc ảo để tìm kiếm và tối ưu chất dẫn để đưa vào thử nghiệm trên động vật (Hình 6). Ngoài ra CADD cũng giúp ích trong việc đánh giá dược động học của các chất thử, đánh giá độ tương thích của thuốc với môi trường sinh lý của cơ thể người.



Hình 6: Vai trò của CADD trong quá trình phát triển thuốc [39]

4. Một số thành công và hạn chế của CADD

Các thông kê cho thấy CADD góp phần làm giảm đáng kể thời gian và chi phí trong quá trình khám phá và phát triển thuốc. Chi phí giảm đến tầm 50% và thời gian ngắn hơn nhiều so với quy trình truyền thống. Ví dụ để phát triển thuốc statin ức chế enzyme trong quá trình tổng hợp cholesterol mất 40 năm theo quy trình

truyền thống. Trong khi đó, nhờ sự trợ giúp của CADD để hiểu được cơ chế tác dụng ở mức độ phân tử, thì chỉ trong 3 năm đã phát triển thành công thuốc Herceptin để trị ung thư vú [35]. Nhiều thành tựu tương tự có sự đóng góp của CADD được nêu trong bảng 1.

Bảng 1: CADD tham gia vào phát triển một số thuốc đã được cấp phép [37]

Loại thuốc	Năm cấp phép	Hoạt tính sinh học
Captopril	1981	Chống cao huyết áp
Dorzolamide	1995	Ức chế enzym anhydrase carbonic
Indinavir	1996	Kháng vi rút HIV
Ritonavir	1996	Kháng vi rút HIV
Saquinavir	1995	Kháng vi rút HIV
Triofiban	1998	Chống nghẽn mạch máu
Raltegravir	2007	Kháng vi rút HIV
Zanamivir	1999	Ức chế Neuraminidase
Aliskiren	2007	Ức chế renin người
Nolatrexed	Đang thử nghiệm giai đoạn 3	Chữa ung thư gan
Oseltamivir	1999	Chống vi rút cúm A và B
LY-517717	Đang thử nghiệm	Chống tụ máu
NVP-AUY922	Đang thử nghiệm	Chống sốt nhiệt

Nói như vậy không phải CADD đã giải quyết được các vấn đề của hành trình khám phá và phát triển thuốc. Đây là vấn đề phức tạp, đòi

hỏi sự đóng góp của các lĩnh vực chuyên môn khác nhau trong đó có các giai đoạn thực nghiệm và ứng dụng mô phỏng máy tính. Riêng

đối với CADD, vẫn còn nhiều hạn chế mà hiện nay đang được cải thiện. Ví dụ như mô phỏng toàn bộ tương tác sinh học của cơ thể với thuốc điều trị là chưa thực hiện được trên máy tính. Ngay cả việc mô phỏng ở mức độ tế bào mới được nghiên cứu ở giai đoạn sơ khai [40].

Cần phát triển phương pháp tính toán chính xác hơn, mô phỏng được quá trình tương tác của thuốc trong môi trường cơ thể sinh vật và con người. Tiến đến xây dựng quy trình tiêu chuẩn (standard protocol) để đánh giá in silico được tính tiềm năng của phân tử hóa chất. Đặc biệt hướng đến phát triển phương pháp đánh giá hoạt tính của thuốc lên sinh vật, giúp giảm số thí nghiệm trên động vật.

Phát triển ngân hàng phân tử liệu pháp tiềm năng (potential therapeutic molecules) đạt đến số lượng lớn và mang tính thực nghiệm để sàng lọc trên máy tính. Ví dụ nhóm tác giả Lyu, Shoichet và Irwin tạo ngân hàng dữ liệu phân tử từ hơn 70.000 cấu trúc thành phần (building block) đã được chứng thực qua hơn 130 phản ứng hóa học [27] và qua đó đã phát hiện ra nhiều phân tử có dược tính tốt để thử nghiệm sâu hơn.

5. Xu hướng phát triển CADD

Sử dụng công cụ tính toán trong hỗ trợ xác định đối tượng thuốc và thiết kế thuốc sẽ vẫn là xu thế. Việc ứng dụng công nghệ trí tuệ nhân tạo cũng là một xu hướng đang phát triển và mang nhiều tiềm năng làm thay đổi tốc độ và hiệu quả quá trình nghiên cứu tìm kiếm và phát triển thuốc chữa bệnh [41]–[43]. Nhiều công ty dược danh tiếng đang đầu tư theo hướng này. Ví dụ công ty dược Pfizer đang sử dụng hệ thống trí tuệ nhân tạo IBM Watson để tìm kiếm thuốc chống ung thư. Tương tự, công ty Sanofi sử dụng công nghệ trí tuệ nhân tạo Exscientia của Anh Quốc vào tìm kiếm phương thuốc điều trị các bệnh liên quan tiêu hóa. Một xu hướng hiện nay đang được quan tâm là sử dụng mô

phỏng máy tính để thay thế một phần và toàn bộ thử nghiệm trên động vật [40], [44], [45]. Tuy nhiên, việc ứng dụng phương pháp CADD cần được kết hợp với thực nghiệm để kiểm chứng kết quả, bổ trợ cho nhau trong quá trình phát triển thuốc [26].

6. Kết luận

Đến thời điểm hiện tại, CADD đã có nhiều đóng góp quan trọng trong quá trình phát triển thuốc chữa bệnh. Tuy nhiên, CADD cần đi song hành với thực nghiệm. Đồng thời, các phương pháp tính toán cần được cải thiện để dự đoán chính xác hơn mối quan hệ giữa cấu trúc và tính chất của phân tử, từ đó đánh giá đúng sự tương tác phức tạp của thuốc trong cơ thể sinh vật, nhất là giai đoạn thử nghiệm trên động vật trước khi thử nghiệm lâm sàng trên người.

Tài liệu tham khảo

- [1] D. J. Newman and G. M. Cragg, "Natural products as sources of new drugs over the last 25 years," *J. Nat. Prod.*, vol. 70, no. 3, pp. 461–477, 2007, doi: 10.1021/np068054v.
- [2] J. P. Hughes, S. S. Rees, S. B. Kalindjian, and K. L. Philpott, "Principles of early drug discovery," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 162, no. 6, pp. 1239–1249, 2011, doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x.
- [3] I. Khanna, "Drug discovery in pharmaceutical industry: Productivity challenges and trends," *Drug Discov. Today*, vol. 17, no. 19–20, pp. 1088–1102, 2012, doi: 10.1016/j.drudis.2012.05.007.
- [4] N. A. M. Tamimi and P. Ellis, "Drug development: From concept to marketing!," *Nephron - Clin. Pract.*, vol. 113, no. 3, pp. 125–131, 2009, doi: 10.1159/000232592.
- [5] A. D. Hingorani *et al.*, "Improving the odds of drug development success through human genomics: modelling study," *Sci. Rep.*, vol. 9, no. 1, pp. 1–25, 2019, doi: 10.1038/s41598-019-54849-w.
- [6] D. Hutchison and J. C. Mitchell, "Lecture Notes in Computer Science," *Imp004*, 2006, doi: 10.1007/3-540-68339-9_34.
- [7] FDA, "Is it true FDA is approving fewer new drugs lately?," 2010. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/transparency/basics/ucm247465.pdf>.
- [8] A. Batta, B. S. Kalra, and R. Khirasaria, "Trends in FDA drug approvals over last 2 decades: An observational study," *J. Fam. Med. Prim. Care*, vol.

- 6, no. 2, pp. 169–170, 2020, doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc.
- [9] Sebastian Rower, “Modern Drug Discovery: Why is the drug development pipeline full of expensive failures?,” *Harvard-SITN Boston*, 2020.
- [10] FDA 2018, “Advancing Health Through Innovation New Drug Therapy Approvals 2018,” 2019. [Online]. Available: https://www.fda.gov/files/drugs/published/New-Drug-Therapy-Approvals-2018_3.pdf.
- [11] F. 2019, “Through Innovation New Drug Therapy Approvals 2019,” 2020. [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/134493/download>.
- [12] FDA, “The FDA’s Drug Review Process: Ensuring Drugs Are Safe and Effective,” 2017. <https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/fdas-drug-review-process-ensuring-drugs-are-safe-and-effective>.
- [13] National Academies Press, “Conflict of Interest in Medical Research, Education and Practice,” 2009. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22930/>.
- [14] C. Smith, “Hitting the target,” *Nature*, vol. 422, no. AUTUMN, pp. 44–48, 2003, doi: 10.5694/j.1326-5377.1992.tb126485.x.
- [15] A. Ocana, A. Pandiella, L. L. Siu, and I. F. Tannock, “Preclinical development of molecular-targeted agents for cancer,” *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 4, pp. 200–209, 2011, doi: 10.1038/nrclinonc.2010.194.
- [16] M. A. Lindsay, “Target discovery,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 2, no. 10, pp. 831–838, 2003, doi: 10.1038/nrd1202.
- [17] K. Guiliano, R. L. Debiasio, R. T. Dunplay, and A. Gough, “High-Content Screening: A New Approach to Easing Key Bottlenecks in the Drug Discovery Process,” *J. Biomol. Screen.*, vol. 2, no. 4, pp. 249–259, 1997.
- [18] F. Sams-Dodd, “Target-based drug discovery: Is something wrong?,” *Drug Discov. Today*, vol. 10, no. 2, pp. 139–147, 2005, doi: 10.1016/S1359-6446(04)03316-1.
- [19] D. E. Szymkowski, “Too many targets, not enough target validation,” *Drug Discov. Today*, vol. 6, no. 8, pp. 398–399, 2001, doi: 10.1016/S1359-6446(01)01769-x.
- [20] K. Earm and Y. E. Earm, “Integrative approach in the era of failing drug discovery and development,” *Integr. Med. Res.*, vol. 3, no. 4, pp. 211–216, 2014, doi: 10.1016/j.imr.2014.09.002.
- [21] H. Ledford, “Many cancer drugs aim at the wrong molecular targets,” *Nature*, 2019. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02701-6> (accessed Dec. 11, 2020).
- [22] A. Lin *et al.*, “Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials,” *Sci. Transl. Med.*, vol. 11, no. 509, 2019, doi: 10.1126/scitranslmed.aaw8412.
- [23] D. Lowe, “Widening the bottleneck,” *ChemistryWorld*, 2019.
- [24] N. A. of Sciences, “Target Validation,” in *Improving and Accelerating Therapeutic Development for Nervous System Disorders: Workshop Summary.*, Washington, DC: National Academies Press (US), 2014.
- [25] R. Lahana, “How many leads from HTS?,” *Drug Discov. Today*, vol. 4, no. 10, pp. 447–448, 1999, doi: 10.1016/S1359-6446(99)01393-8.
- [26] B. K. Shoichet, “Virtual screening of chemical libraries,” *Nature*, vol. 432, no. 7019, pp. 862–865, 2004, doi: 10.1038/nature03197.
- [27] J. Lyu *et al.*, “Ultra-large library docking for discovering new chemotypes,” *Nature*, vol. 566, no. 7743, pp. 224–229, 2019, doi: 10.1038/s41586-019-0917-9.
- [28] S. Adam, “Screening for drug discovery :,” *Nature*, vol. 418, no. 6896, p. 453, 2002.
- [29] E. Lionta, G. Spyrou, D. Vassilatis, and Z. Cournia, “Structure-Based Virtual Screening for Drug Discovery: Principles, Applications and Recent Advances,” *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 14, no. 16, pp. 1923–1938, 2014, doi: 10.2174/1568026614666140929124445.
- [30] L. Hutchinson and R. Kirk, “High drug attrition rates - Where are we going wrong?,” *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, vol. 8, no. 4, pp. 189–190, 2011, doi: 10.1038/nrclinonc.2011.34.
- [31] M. B. Bracken, “Why animal studies are often poor predictors of human reactions to exposure,” *J. R. Soc. Med.*, vol. 102, no. 3, pp. 120–122, 2008, doi: 10.1258/jrsm.2008.08k033.
- [32] T. Denayer, T. Stöhrn, and M. Van Roy, “Animal models in translational medicine: Validation and prediction,” *New Horizons Transl. Med.*, vol. 2, no. 1, pp. 5–11, 2014, doi: 10.1016/j.nhtm.2014.08.001.
- [33] A. A. Seyhan, “Lost in translation: the valley of death across preclinical and clinical divide – identification of problems and overcoming obstacles,” *Transl. Med. Commun.*, vol. 4, no. 1, pp. 1–19, 2019, doi: 10.1186/s41231-019-0050-7.
- [34] S. J. Y. Macalino, V. Gosu, S. Hong, and S. Choi, “Role of computer-aided drug design in modern drug discovery,” *Arch. Pharm. Res.*, vol. 38, no. 9, pp. 1686–1701, 2015, doi: 10.1007/s12272-015-0640-5.
- [35] J. Augen, “The evolving role of information technology in the drug discovery process,” *Drug Discov. Today*, vol. 7, no. 5, pp. 315–323, 2002, doi: 10.1016/S1359-6446(02)02173-6.
- [36] W. L. Jorgensen, “The Many Roles of Computation in Drug Discovery,” *Science (80-.)*, vol. 303, no. 5665, pp. 1813–1818, 2004, doi: 10.1126/science.1096361.
- [37] M. Hassan Baig *et al.*, “Computer Aided Drug Design: Success and Limitations,” *Curr. Pharm.*

Des., vol. 22, no. 5, pp. 572–581, 2016, doi: 10.2174/1381612822666151125000550.

- [38] I. M. Kapetanovic, “Computer-aided drug discovery and development (CADD): In silico-chemico-biological approach,” *Chem. Biol. Interact.*, vol. 171, no. 2, pp. 165–176, 2008, doi: 10.1016/j.cbi.2006.12.006.
- [39] S. S. Ou-Yang, J. Y. Lu, X. Q. Kong, Z. J. Liang, C. Luo, and H. Jiang, “Computational drug discovery,” *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 33, no. 9, pp. 1131–1140, 2012, doi: 10.1038/aps.2012.109.
- [40] E. Passini *et al.*, “Human in silico drug trials demonstrate higher accuracy than animal models in predicting clinical pro-arrhythmic cardiotoxicity,” *Front. Physiol.*, vol. 8, no. SEP, pp. 1–15, 2017, doi: 10.3389/fphys.2017.00668.
- [41] N. Fleming, “How artificial intelligence is changing drug discovery,” *Nature*, vol. 557, no. 7707, pp. S55–S57, 2018, doi: 10.1038/d41586-018-05267-x.
- [42] J. Bajorath, S. Kearnes, W. P. Walters, N. A. Meanwell, G. I. Georg, and S. Wang, “Artificial intelligence in drug discovery: Into the great wide open,” *J. Med. Chem.*, vol. 63, no. 16, pp. 8651–8652, 2020, doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c01077.
- [43] G. Schneider, “Automating drug discovery,” *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 17, no. February, 2018.
- [44] J. K. Dinesh K Badyal, Vikas Modgill, “Computer simulation models are implementable as replacements for animal experiments,” *Alternatives to Lab. Anim.*, vol. 37, no. 2, pp. 191–195, 2009, doi: 10.1177/026119290903700208.
- [45] M. Ketchell, “Why computer simulations should replace animal testing for heart drugs,” *The Conversation*, Mar. 2018.