

EL MODERNO PROMETEO:

La IA en el desarrollo de fármacos

A partir de este número, *Mercurio Volante* tiene el agrado de recibir a dos notables expertos de la ciencia de las transformaciones, quienes, en su calidad de protagonistas de este mundo fascinante de las moléculas químicas con interés para la vida, nos ofrecerán noticias de primera mano y reflexiones pertinentes.



CARLOS NARANJO CASTAÑEDA
EUSEBIO JUARISTI

¿Podría la inteligencia artificial ser el “monstruo” que revolucione el desarrollo de nuevos fármacos, más efectivos que los disponibles en la actualidad? La creación de la vida artificial, ya sea en el ámbito de la ciencia-ficción o mediante la tecnología del momento, ha sido un tema fascinante durante muchos años. El “monstruo” creado por el doctor Víctor Frankenstein en la novela de Mary Shelley, es un ejemplo clásico de la creatividad y el esfuerzo que se requieren para lograr un objetivo tan ambicioso.

En la actualidad, el desarrollo de la vida artificial se está realizando a través de la inteligencia artificial (IA), que se está constituyendo como una herramienta poderosa para ayudar a la humanidad en diversas áreas, incluyendo el desarrollo de fármacos. Entiéndase como fármaco la sustancia química que se utiliza para prevenir o tratar enfermedades.

El “monstruo” de Frankenstein y la IA pueden parecer dos conceptos muy diferentes, pero ambos comparten numerosas características en común. Por una parte, la capacidad que tienen las máquinas inteligentes de aprender a través de la exposición a nuevos estímulos, así como la capacidad de adaptarse y cambiar su constitución en respuesta a ellos.

Tanto las máquinas inteligentes como el humano artificial, construido a partir de miembros sin vida, comienzan siendo un sistema básico y torpe que se puede programar a fin de realizar tareas complejas. Sin embargo, a medida que se entrenan, pueden desarrollar destrezas inimaginables, hasta tomar decisiones propias, y, eventualmente, quién sabe, quizás hasta alcanzar la perfección y la inmortalidad tan anhelada.



Una pregunta obligada es: ¿cómo aprenden estos seres potencialmente inteligentes y autosuficientes?

En el campo de la IA las estrategias de aprendizaje pueden ser muy variadas e involucran tecnicismos complicados, de difícil comprensión. A continuación explicaremos los conceptos básicos. Para facilitar esta introducción te invitamos a imaginar algunas situaciones relacionadas con el aprendizaje que debe superar el “monstruo”.

Aprendizaje supervisado

Trata de imaginar que le quieres enseñar al “monstruo” de Frankenstein a diferenciar cosas. Por ejemplo, le muestras un mango y le dices: “Ponme atención, ¡este es un mango!”. Luego le muestras una manzana y le dices: “¡Esta es una manzana!”.

En consecuencia, el monstruo retendrá en su memoria lo aprendido, y lo mejor es que enriquecerás aún más su aprendizaje y capacidad para diferenciar objetos mientras más variedades de mangos y manzanas le muestras. Se volverá un experto en esas frutas, ya que, además, aprenderá a diferenciar entre variantes de éstas.

Algo muy similar ocurre con los algoritmos computacionales. Los algoritmos consisten en una serie de instrucciones para realizar una tarea específica. Los algoritmos asociados con la IA aprenden a partir de información proporcionada por sus entrenadores humanos. Es decir, de la misma forma como aprende el “monstruo” de Frankenstein a identificar los patrones o características del mundo humano que lo rodea, la IA puede aprender y reconocer los objetos que se le presentan.

Aprendizaje no supervisado

Ahora imagina que al “monstruo” le muestras una caja llena de diferentes objetos, como lápices, libros, gomas, plumas, colores, tijeras. De pronto, ves que el monstruo explora y juega con las cosas; pasado un tiempo, observas que comienza a ordenarlas como él considera adecuado. Seguramente lo hará con base en sus formas, colores, olores. De manera similar, un algoritmo de IA que utiliza aprendizaje no supervisado, sin ninguna instrucción o ayuda humana, puede analizar grandes cantidades de datos, encontrar patrones y agrupaciones que no son necesariamente obvias para uno a primera vista.

Aprendizaje por refuerzo

Ahora vamos a enseñarle al "monstruo" a jugar con una pelota. La regla es que tiene que repetir todo lo que hagamos con la pelota. Le daremos un premio cada vez que lo haga bien. Para las máquinas es muy similar, los algoritmos computacionales aprenden a realizar tareas mediante la obtención de recompensas o penalizaciones. El programa intenta realizar una tarea, y si lo hace correctamente, recibe una recompensa. Si no lo hace correctamente, recibe una sanción. Con el tiempo, el programa aprenderá a realizar las tareas de manera correcta.

Con las formas de aprendizaje antes mencionados surge la pregunta: ¿Será posible que la IA pueda encontrar la cura para enfermedades mortales en un plazo de semanas, en lugar de los años que toma actualmente a la industria farmacéutica?

Es un tanto complicado alcanzar tal objetivo, pero no imposible. Al igual que para Víctor Frankenstein, quien ambicionaba crear un ser perfecto e inmortal, para los desarrolladores de la IA la meta es que la máquina inteligente sea, mediante IA, una herramienta infalible que pueda aumentar la eficiencia en la búsqueda y desarrollo de fármacos.

Una de las actividades humanas más importantes es la comunicación, ya que es el principal vínculo entre el inventor y su invención. En este sentido, Víctor Frankenstein tenía clara tal necesidad, y aunque entendía el potencial de su creación, también era consciente de las limitaciones iniciales y de la complejidad de las dificultades que había que superar antes de poder comunicarse con el "monstruo" que había creado.

De la misma manera, los investigadores en la actualidad saben que, para comunicarse con los sistemas de cómputo, los algoritmos y modelos deben de gozar de una excelente capacidad de interacción. Asimismo, se requiere contar con suficientes datos de calidad para llevar a cabo un entrenamiento eficaz que evite en lo posible torpezas y errores de comunicación.

En este sentido, en la investigación farmacéutica los pasos determinantes para desarrollar modelos predictivos precisos y relevantes son: (1) la preparación de datos, lo que implica la acumulación, el preprocesamiento y la transformación con la finalidad de traducirlos en representaciones legibles por las máquinas, y (2) el entrenamiento, el proceso por el cual la máquina inteligente aprende a buscar patrones y relaciones entre los datos que le son proporcionados mediante algoritmos.

Esto podría entenderse como la forma de ayudar, ya sea al "monstruo" o a la máquina inteligente, a depurar y ordenar una caja llena de pequeñas piezas de rompecabezas que tienen diferentes formas y colores, para que, en un futuro, puedan armar por sí solas diferentes imágenes completas de manera rápida.

Dicho lo anterior, cabe resaltar que se tienen altas expectativas por la IA y su potencial para analizar grandes cantidades de datos científicos. Conforme avancemos te explicaremos otros conceptos, como son los repositorios de dianas farmacológicas, moléculas con actividad biológica, el manejo de los resultados de ensayos clínicos; es decir, información de moléculas o sustancias que pueden ser útiles para el tratamiento de las enfermedades.

En la práctica, la máquina inteligente arma el rompecabezas a partir de la identificación de patrones de similitud en actividad farmacológica de diversos fármacos, lo que puede llevar al descubrimiento de nuevas moléculas químicas con el potencial terapéutico deseado de manera rápida y eficiente. Compréndase como potencial terapéutico la posibilidad de tratar la enfermedad de manera exitosa.

¿En qué consisten las tareas que realiza la IA?

Tal como narra en su historia Mary Shelley, el "monstruo" de Frankenstein aprendió a hablar, caminar e interactuar con el entorno a través de la observación de los humanos y la imitación de sus acciones. De la misma manera, la IA aprende a realizar tareas cada vez más complejas mediante la aplicación de algoritmos de aprendizaje automatizado.

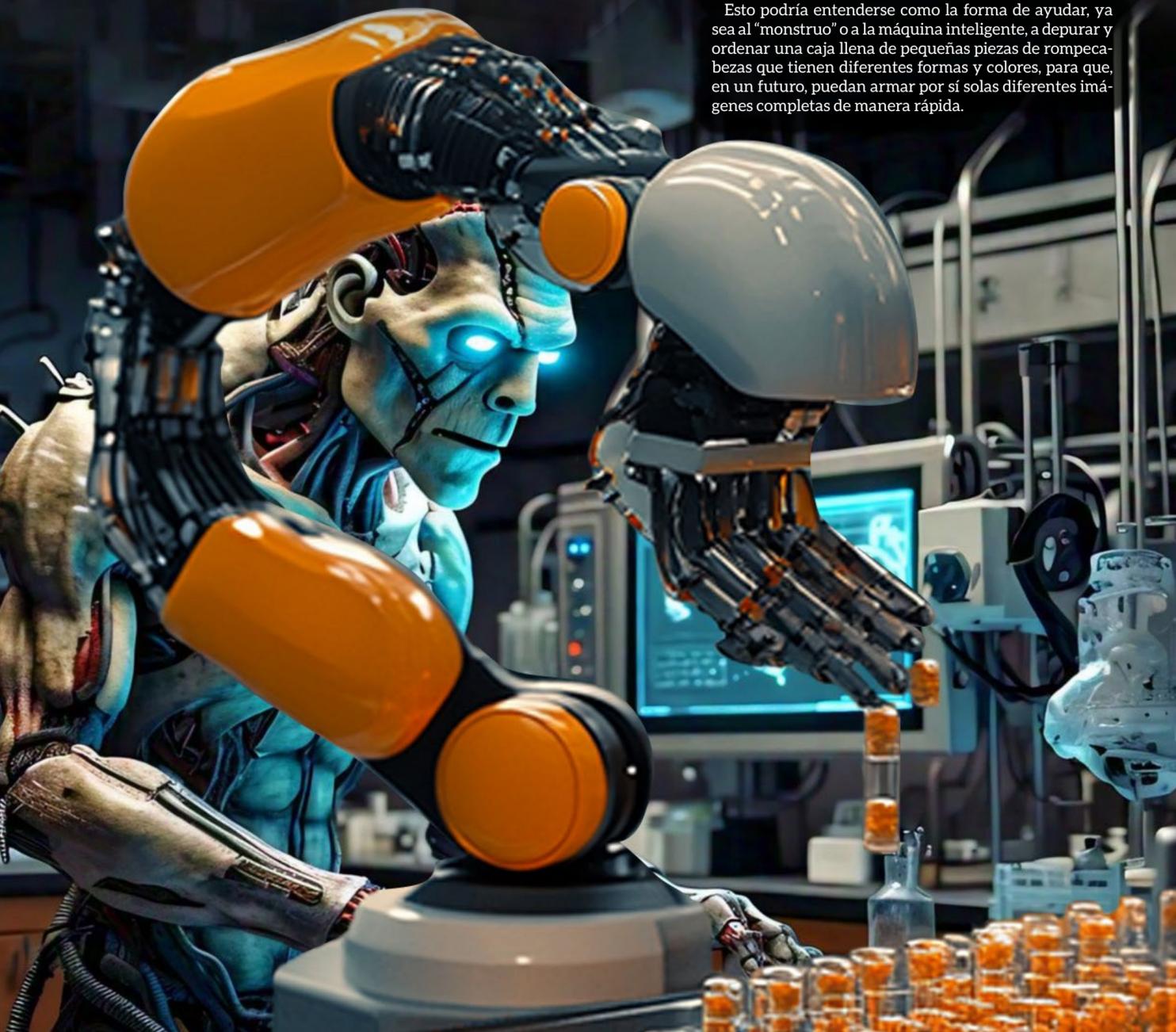
Existen diferentes tecnologías que pueden facilitar los procesos que llevan al desarrollo de nuevos fármacos. A continuación te hablaremos de los principales campos en el desarrollo de nuevos fármacos:

Una de las tareas más relevantes es la denominada cribado virtual "inteligente", que consiste en la exploración de diferentes bases de datos de compuestos o fragmentos moleculares a fin de identificar y seleccionar un número de compuestos que presenten el potencial farmacológico deseado sobre una diana farmacológica específica con base en características y similitudes. Una diana farmacológica es el sitio del cuerpo humano en donde los medicamentos pueden curar la enfermedad.

Por otro lado, una tarea fundamental en el diseño de fármacos asistido por computadora consta en predecir la mejor ruta para la síntesis de los compuestos químicos de interés. La ruta de síntesis describe cómo se pueden combinar diferentes sustancias químicas, en uno o varios pasos, para crear un fármaco, es decir, una molécula con la actividad farmacológica de interés. Con base en criterios que evalúan la viabilidad de la ruta sintética y los costos de inversión para la realización de dicha síntesis, los directivos de una empresa farmacéutica podrán decidir si es factible proceder a fabricarla o no.

Cabe aquí señalar el desarrollo de los laboratorios autónomos, donde se aplican algoritmos que controlan robots para realizar los procedimientos experimentales requeridos en las reacciones químicas involucradas. Una reacción química, no es otra cosa más que el proceso de combinar sustancias químicas para formar una sustancia nueva. Las condiciones de reacción son importantes para que ocurra dicha reacción: temperatura, presión, concentración, tiempo de reacción.

Una de las tareas más relevantes es la denominada cribado virtual "inteligente", que consiste en la exploración de diferentes bases de datos de compuestos o fragmentos moleculares a fin de identificar y seleccionar un número de compuestos que presenten el potencial farmacológico deseado sobre una diana farmacológica específica con base en características y similitudes.



Cribado virtual "inteligente"

La experimentación y el método de prueba y error que empleaba el doctor Víctor Frankenstein para crear un organismo vivo se hubieran beneficiado con la tecnología de nuestros días. En particular, el cribado virtual permite predecir la eficacia de un fármaco o la probabilidad de una reacción adversa como consecuencia de la administración de dicho fármaco.

Esta técnica ofrece un valor considerable para enfocar la búsqueda y aumentar la tasa de aciertos mediante la selección inteligente de moléculas, reduciendo el tiempo y los costos para llegar a una pista satisfactoria.

La idea del cribado virtual consiste en recopilar información estructural de las numerosas moléculas registradas en diversas bases de datos de química orgánica y química farmacéutica.

Esta estrategia se basa en la exploración de la información de las moléculas que prometen tener un potencial terapéutico como ligandos de las dianas de interés. Entiéndase como ligandos aquellas moléculas promisorias cuya eficiencia no ha sido confirmada y están siendo diseñadas por computador. También utiliza información estructural de las dianas farmacológicas, o la combinación de ambos. En la ciencia a esta combinación se le conoce como quimiogenómica.

Los supuestos básicos de la quimiogenómica son: (1) los ligandos que presentan cierta similitud química probablemente actúan sobre las mismas dianas farmacológicas, y (2) las dianas farmacológicas que aceptan ligandos semejantes desde el punto de vista estructural probablemente presenten similitudes estructurales



La experimentación y el método de prueba y error que empleaba el doctor Víctor Frankenstein para crear un organismo vivo se hubieran beneficiado con la tecnología de nuestros días. En particular, el cribado virtual permite predecir la eficacia de un fármaco o la probabilidad de una reacción adversa como consecuencia de la administración de dicho fármaco.

en los sitios receptores correspondientes.

Un receptor es un lugar específico en una diana farmacológica donde un fármaco puede unirse y dar lugar a una respuesta farmacológica. Trata de entenderlo de esta manera: Imagina que nuestro amigo Franky quiere entrar a su castillo, pero tiene ante sí diferentes puertas y un puñado de llaves.

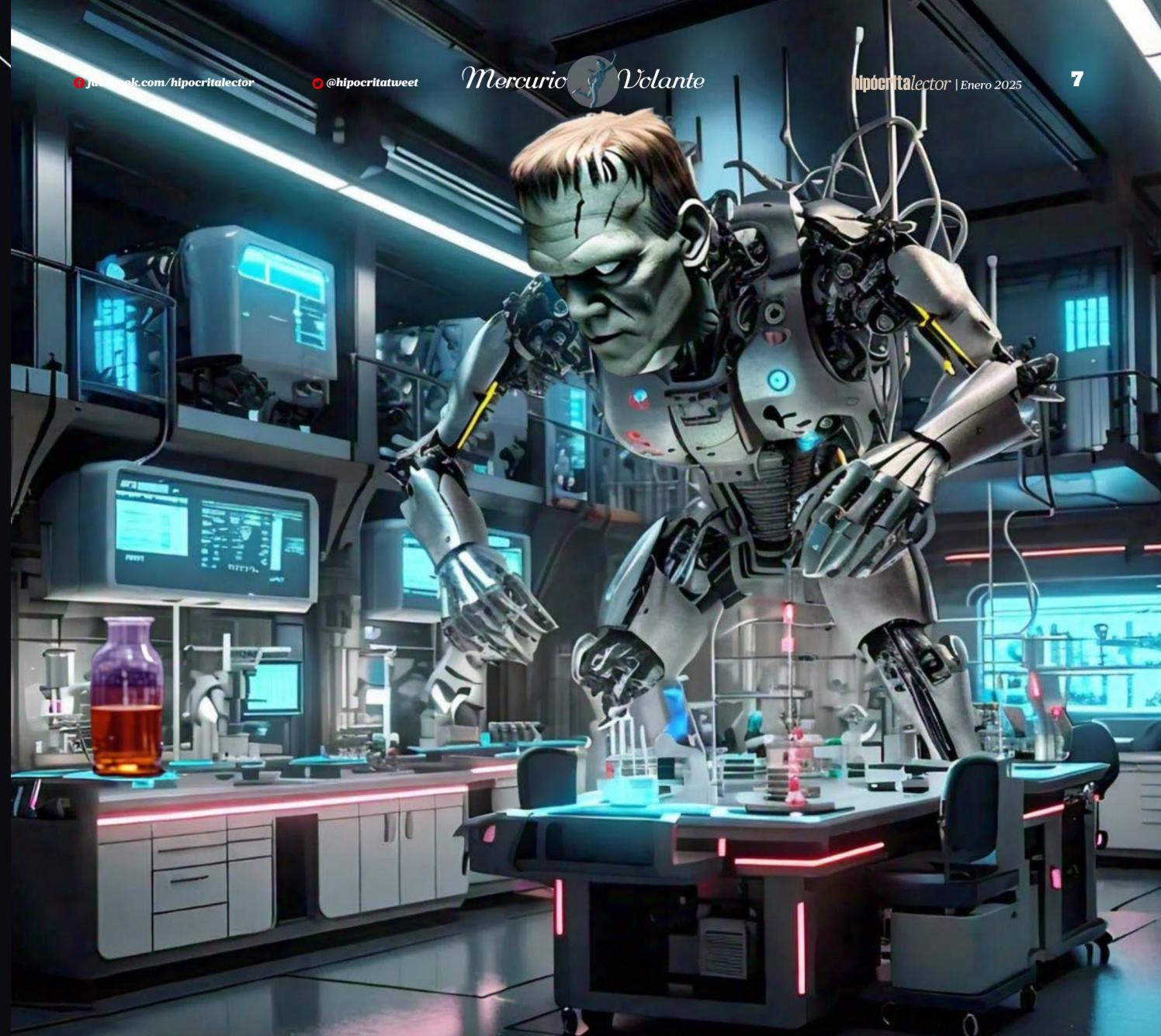
La diana farmacológica es la cerradura y el ligando es una llave; el sitio de unión es el lugar específico en la cerradura donde la llave debe ajustarse para abrir su cerradura correspondiente.

La tarea para Franky es encontrar la llave adecuada, o bien la cerradura correcta para que puedan unirse de manera eficiente y la puerta se abra. Hablando de fármacos, al ocurrir esta unión, en respuesta se obtiene un efecto terapéutico. Pero ¿qué significa un efecto terapéutico? Te damos un ejemplo, si la diana farmacológica es un receptor que está relacionado al dolor, un ligando con potencial terapéutico de ser un analgésico (sustancia que disminuye el dolor), la cual, al unirse al sitio receptor en la diana farmacológica, su efecto terapéutico será la disminución del dolor.

Diseño de fármacos

En la época del doctor Frankenstein el desarrollo tecnológico era más artesanal, dada la escasa información científica disponible. En contraste, los métodos en síntesis química actuales son más racionales y menos empíricos. Se basan en la comprensión de la reactividad molecular y aprovechan la disponibilidad de enormes cantidades de información, así como en los grandes avances instrumentales que facilitan la planificación de la síntesis de los fármacos de interés asistida por IA.

Las nuevas técnicas de síntesis asistida por algoritmos tienen como objetivo minimizar las manipulaciones experimentales realizadas por humanos y lograr la máxima fiabilidad y eficiencia en los experimentos requeridos para llevar a cabo la síntesis química correspondiente.



Además, la síntesis química asistida por IA ofrece otros beneficios, como son el ahorro de recursos, el aumento de los rendimientos en las reacciones químicas, así como el potencial para desarrollar rutas de síntesis automatizadas. El *rendimiento químico* representa el porcentaje de la cantidad de producto químico que se obtiene en una reacción química.

Nos hemos referido a la hipotética creación del doctor Víctor Frankenstein de un organismo viviente a partir de cadáveres, uniendo los restos humanos con técnicas quirúrgicas y eléctricas. Por su cuenta, la IA puede asistir a los investigadores en la creación de rutas de síntesis para obtener fármacos nuevos, aunque no precisamente a partir de cuerpos en descomposición!

Así pues, para el diseño de fármacos asistido por IA se aprovecha información que se ha recolectado a lo largo del tiempo en las bases de datos. En efecto, la información disponible comprende una colección impresionante y está vinculada con las reacciones químicas que conducen a su preparación, las propiedades de reactividad de las sustancias, las condiciones experimentales y los rendimientos de la reacción, entre otros datos significativos.

Un sistema de diseño de fármacos mediante IA típico consta de cuatro módulos:

(1) La base de datos de plantillas de reacción, que almacena reacciones químicas conocidas (la base de datos se

desarrolla mediante entradas manuales y depuraciones automáticas de diferentes bases de datos ya sea comerciales o de acceso libre), de modo que sea más factible elaborar una ruta de síntesis óptima.

(2) El módulo de retrosíntesis. ¿Retro qué? Suena complicado, ¿no? Te explicamos: La retrosíntesis consiste en investigar cómo se puede formar una molécula nueva, y a partir de qué otras moléculas puede llevarse a cabo. En este sentido, una habilidad que quizás no tiene el "monstruo", pero sí las computadoras, es que pueden aprender "en retrospectiva". Imaginemos que el "monstruo" y la computadora tienen ante sí un rompecabezas ya armado, la tarea es que ahora tienen que desarmarlo para entender cómo se armó en un principio. Para realizar un análisis de retrosíntesis se requiere de un programa que compare la estructura de una sustancia química objetivo con las reacciones químicas reportadas al paso de los años y que han sido registradas en las bases de datos.

(3) El módulo de guía que busca predecir las mejores rutas de síntesis química mediante discriminación y correlaciones matemáticas, evaluando sustancias precursoras potenciales, así como la viabilidad de varias vías sintéticas.

Por último, (4) el módulo de acceso a las bases de datos de compuestos disponibles comercialmente; esto permite verificar la disponibilidad y los costos de los materiales.

Aplicaciones de IA en el laboratorio

La creación de un sistema de aprendizaje robusto para la síntesis de moléculas es un objetivo ambicioso que ha estado presente en el horizonte de la química durante décadas. Sin embargo, con los avances recientes en la IA y la robótica es posible que este objetivo se vuelva realidad en un futuro no muy lejano.

Como en la novela, Víctor Frankenstein sabía que un órgano fundamental en un organismo vivo es el cerebro, ya que éste le permitiría al monstruo moverse, aprender, adaptarse y, por supuesto, tomar decisiones propias.

¿Te imaginas que en un futuro puedan existir laboratorios completamente autónomos para diseñar y preparar cada uno de los fármacos que ayudan a curar enfermedades?

Efectivamente, nos encontramos en una época apasionante, en la que la tecnología y la automatización están haciendo posible lo que antes parecía ficción. Muchos químicos e ingenieros químicos sueñan con la disponibilidad de una máquina inteligente que tenga

la capacidad de sintetizar los fármacos de interés, sin la intervención humana.

Aunque los recientes avances en la automatización han reducido el tiempo y el esfuerzo necesario para realizar operaciones químicas, el desarrollo de rutas sintéticas para la preparación de nuevos fármacos sigue siendo un proceso manual, que requiere una gran inversión de tiempo y talento. Sin embargo, se espera que las más recientes innovaciones tecnológicas en automatización, robótica e informática, los avances actuales en la comprensión de la química, así como en la síntesis y caracterización de las sustancias químicas sean el catalizador que permita el desarrollo autónomo de la síntesis química de fármacos.

Un catalizador puede entenderse como un moderador o un coordinador, que ayuda a las moléculas a comunicarse y trabajar juntas de manera eficiente para lograr la reacción química, pero no significa que sea parte del producto final. Por lo tanto, no debe consumirse en la reacción.

Dado que la investigación en laboratorios químicos siempre ha generado una gran cantidad de datos experimentales relacionados con propiedades químicas y físicas de las moléculas, reacciones, estructuras químicas y sus actividades biológicas, los laboratorios autónomos prometen acelerar drásticamente el proceso de descubrimiento al mejorar la experimentación y disminuir los errores de medición. Además, la aplicación de procedimientos estandarizados con apoyo robótico pretende mejorar la reproducibilidad de los experimentos, reducir costos, tiempos de síntesis y pruebas de análisis.

Una vez explicados los principales procedimientos en el desarrollo de fármacos mediante la IA, esperamos presentarte ejemplos ilustrativos en los siguientes números de *Mercurio Volante* que, estamos seguros, te van a sorprender.

En tanto, como puedes darte cuenta, la ilusión de crear vida artificial ya parece ser una realidad. En el contexto del descubrimiento y desarrollo de fármacos, la IA representa una herramienta de gran importancia para los investigadores en el desarrollo de nuevos fármacos que puedan salvar vidas.

Sin embargo, Mary Shelley, a través de su novela *El moderno Prometeo*, nos advierte que no debemos cegarnos ante todas las promesas que involucran la IA y la automatización, sino que debemos ser ahora más que nunca conscientes de las posibles consecuencias de nuestras creaciones y tomar medidas para asegurarnos de que sean utilizadas de manera responsable y ética, y no se conviertan en un nuevo "monstruo" amenazante para la humanidad.

CARLOS NARANJO CASTAÑEDA
Alumno de doctorado del departamento de Química en el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav).

EUSEBIO JUARISTI
Profesor-investigador titular de dicho departamento, pertenece a El Colegio Nacional.



LECTURAS RECOMENDADAS:

- Naranjo-Castañeda C, Coello-Coello CA, Juaristi, E. "Application of artificial intelligence and machine learning methods in drug discovery and development". *Arkivoc* 2024; 1: 202412195.
- DOI: <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p012.195>

