

# Inteligencia Artificial Generativa en Farmacología: Revolucionando la Interacción Fármaco-Proteína

Ángel Canal-Alonso<sup>1</sup>, Noelia Egado<sup>1</sup>, Pedro Jiménez<sup>1</sup>, Juan Manuel Corchado

<sup>1</sup> Departamento de Bioinformática y Biología Computacional, AIR Institute, Carbajosa de la Sagrada, España

E-mail: acanal@air-institute.com

## Abstract

En la era moderna de la medicina, la inteligencia artificial (IA) está desempeñando un papel cada vez más prominente en la farmacología. Este artículo destaca la influencia transformadora de la IA generativa en el estudio y optimización de interacciones fármaco-proteína. A través del análisis detallado de modelos como las Redes Generativas Adversariales (GANs) y los Transformers, se ilustra cómo la IA puede predecir y refinar las interacciones entre medicamentos y proteínas, llevando a terapias más eficientes y seguras. Además, se discute la capacidad de la IA generativa para prever interacciones cruzadas entre fármacos, reduciendo así el potencial de efectos secundarios y complicaciones relacionadas con la polifarmacia. La conclusión subraya la sinergia entre la investigación farmacológica tradicional y la IA, delineando un futuro optimista para el diseño y optimización de medicamentos en la medicina del siglo XXI.

Keywords: Inteligencia Artificial Generativa, Diseño de Fármacos, Interacción molecular

## 1. Introducción

En la intersección de la biología y la farmacología, el estudio de las interacciones entre fármacos y proteínas ha emergido como una piedra angular para comprender la eficacia y seguridad de los medicamentos. Estas interacciones son fundamentales para determinar cómo un medicamento ejerce su efecto terapéutico, cómo se metaboliza y qué efectos secundarios podría tener.

Tradicionalmente, la exploración de la interacción entre los fármacos y las proteínas se ha basado en ensayos bioquímicos y técnicas de imagen, como la cristalografía de rayos X y la resonancia magnética nuclear (RMN). Estas técnicas permiten visualizar las estructuras tridimensionales de las proteínas y cómo se unen a los fármacos, ofreciendo información valiosa sobre el sitio de unión y la afinidad del fármaco por la proteína.

Adicionalmente, las técnicas *in vitro*, como los ensayos de unión y actividad, han sido utilizadas para determinar

directamente la afinidad y la eficacia de un fármaco hacia una proteína específica. Estos ensayos se complementan con estudios *in vivo*, donde se examina la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco en organismos vivos.

La razón principal para investigar las interacciones entre fármacos y proteínas radica en la necesidad de diseñar medicamentos que sean efectivos y seguros. Un fármaco que se une específicamente a su objetivo deseado (proteína diana) con alta afinidad será probablemente más eficaz y tendrá menos efectos secundarios no deseados, ya que es menos probable que interactúe con otras proteínas en el cuerpo.

Además, entender estas interacciones es crucial para predecir y evitar posibles interacciones medicamentosas que pueden ocurrir cuando dos o más fármacos se administran simultáneamente. Estas interacciones pueden potenciar o inhibir el efecto de los medicamentos, lo que puede llevar a resultados terapéuticos no deseados o incluso peligrosos.

En el contexto de la resistencia a los medicamentos, comprender cómo los fármacos interactúan con las proteínas

también es esencial. Con el tiempo, las proteínas diana pueden mutar y cambiar su afinidad por un fármaco, lo que puede resultar en una disminución de la eficacia del medicamento.

En conclusión, mientras que las técnicas tradicionales han proporcionado una comprensión detallada de las interacciones fármaco-proteína, hay limitaciones inherentes en términos de velocidad, coste y capacidad de predicción. En este escenario, la inteligencia artificial, y en particular la IA generativa, está emergiendo como una herramienta revolucionaria para transformar la forma en que se estudian y se predice estas interacciones. A lo largo de este artículo, exploraremos cómo la IA generativa está cambiando el paradigma del diseño de fármacos y qué promete para el futuro.

### *¿Qué es la IA Generativa?*

La inteligencia artificial generativa se refiere a algoritmos y modelos que pueden generar datos nuevos que son coherentes con los datos existentes. En lugar de simplemente predecir una etiqueta o una categoría basada en la información de entrada (como en la mayoría de los modelos de IA supervisados), estos modelos generativos son capaces de producir salidas nuevas, a menudo con un grado de creatividad, manteniendo la coherencia con lo que han aprendido.

Los modelos generativos funcionan capturando y aprendiendo las distribuciones probabilísticas subyacentes de los datos con los que se entrenan. Una vez entrenados, pueden muestrear de estas distribuciones para generar nuevas instancias de datos.

Un subconjunto prominente de la IA generativa es el de las Redes Generativas Adversarias (GANs, por sus siglas en inglés). Una GAN consta de dos redes neurales, una generadora y una discriminadora, que se entrenan conjuntamente. La red generadora intenta producir datos que sean indistinguibles de los datos reales, mientras que la discriminadora intenta distinguir entre los datos reales y los generados. A través de este juego "adversario", las GANs pueden, con el tiempo, generar datos que son casi indistinguibles de los reales.

El concepto de modelos generativos no es nuevo y ha estado en la literatura estadística y de machine learning durante décadas. Sin embargo, la adopción y el éxito recientes de la IA generativa, especialmente de las GANs, comenzaron alrededor del 2014 con un artículo seminario de Ian Goodfellow y sus coautores. Propusieron el marco de las GANs y demostraron su capacidad para generar imágenes que eran sorprendentemente realistas para la época.

Desde entonces, el campo ha experimentado un crecimiento explosivo. Las GANs se han perfeccionado y adaptado para diversas aplicaciones, desde la generación de arte y música hasta la creación de videojuegos y, relevante para nuestro tema, el diseño y predicción en el ámbito bioquímico.

A medida que avanzaba el tiempo, surgieron variantes de la GAN original, como las DCGANs (Redes Generativas Adversarias Convolucionales Profundas), CycleGANs, y muchas otras, cada una adaptada a desafíos y aplicaciones específicas.

La capacidad de los modelos generativos para 'imaginar' y crear instancias de datos basadas en lo que han aprendido los hace particularmente atractivos para el diseño de fármacos. Imagina poder introducir la estructura de una proteína diana y recibir como salida una serie de moléculas candidatas que podrían interactuar eficazmente con ella. Estos modelos pueden acelerar enormemente el proceso de descubrimiento de fármacos, reduciendo costes y tiempos.

En resumen, la IA generativa, con sus raíces en teorías antiguas pero revitalizada con tecnologías modernas y enfoques innovadores, está posicionándose como una herramienta esencial en la vanguardia del diseño y predicción en áreas críticas como la farmacología. En las siguientes secciones, profundizaremos en cómo la IA generativa está transformando específicamente el estudio de las interacciones entre fármacos y proteínas.

## **2. Aplicaciones directas**

En el amplio y complejo panorama del diseño y descubrimiento de fármacos, la aplicación de modelos de inteligencia artificial generativa, como las Redes Generativas Adversarias (GANs) y los Transformers, está revolucionando la forma en que los científicos comprenden y predicen las interacciones entre fármacos y proteínas. Estos avanzados modelos de IA, dotados de una capacidad inigualable para analizar, aprender y generar, están marcando un antes y un después en la biomedicina y la farmacología.

### *Un Análisis de Estructuras y Secuencias*

Los modelos generativos, como las GANs, trabajan al capturar y aprender las distribuciones inherentes de los datos. En el contexto del diseño de fármacos, esto implica analizar en profundidad la estructura tridimensional y la secuencia de aminoácidos de las proteínas, así como la conformación y propiedades químicas de las moléculas de los fármacos. No

solo identifican características superficiales, sino que también capturan interacciones sutiles y relaciones espaciales que son cruciales para la actividad biológica.

Por otro lado, los Transformers, que originalmente revolucionaron el procesamiento del lenguaje natural, han demostrado ser extremadamente útiles en la interpretación de secuencias biológicas. Gracias a su capacidad para manejar relaciones a largo plazo y su flexibilidad en el manejo de secuencias, pueden desentrañar patrones y características en las secuencias de proteínas que podrían haber pasado desapercibidas con técnicas tradicionales.

### *Descubrimiento con Predicciones Precisas*

La verdadera magia de estos modelos radica en su capacidad para predecir interacciones y afinidades potenciales entre un fármaco y una proteína. Al alimentar estos modelos con datos relevantes, pueden generar hipótesis sobre cómo una molécula de fármaco puede interactuar con una proteína diana. Estas predicciones, basadas en vastas cantidades de datos y aprendizaje profundo, pueden ser sorprendentemente precisas.

El impacto de esto en el proceso de descubrimiento de fármacos es transformador. Tradicionalmente, los investigadores necesitaban realizar una serie extensa de ensayos experimentales para validar las interacciones potenciales, un proceso que era costoso, lento y, a menudo, plagado de errores y falsos positivos. Sin embargo, con las predicciones proporcionadas por estos modelos de IA, el número de ensayos experimentales puede reducirse drásticamente. En lugar de disparar en la oscuridad, los científicos pueden ahora centrarse en validar las interacciones más prometedoras, acelerando y afinando todo el proceso.

En conclusión, al combinar la potencia de los modelos generativos con un entendimiento profundo de la biología molecular, estamos entrando en una nueva era de descubrimiento de fármacos, más eficiente, precisa y revolucionaria. Las herramientas de IA, como las GANs y los Transformers, están demostrando ser aliados invaluable en esta noble búsqueda.

### *IA Generativa y el Auge del Diseño de Fármacos Dirigidos*

La inteligencia artificial, en especial la IA generativa, ha irrumpido en el campo de la farmacología con una promesa transformadora: la capacidad de diseñar fármacos dirigidos con precisión. Estos medicamentos, también conocidos como

fármacos específicos o personalizados, representan la vanguardia del tratamiento médico, y la IA está jugando un papel fundamental en su desarrollo y perfección.

### *Los Fármacos Dirigidos*

Los fármacos dirigidos se distinguen por su habilidad para interactuar selectivamente con proteínas específicas que están involucradas en la patogénesis de enfermedades particulares. A diferencia de los medicamentos convencionales, que pueden afectar a múltiples sistemas y causar una variedad de efectos secundarios, estos fármacos apuntan directamente al corazón del problema. Esta especificidad se traduce en tratamientos más eficaces, con menos efectos adversos y una mejor adaptación al perfil genético y bioquímico del paciente.

En este escenario de especificidad y precisión, la IA generativa entra como un arquitecto de vanguardia. Al ser entrenados con vastas cantidades de datos bioquímicos y farmacológicos, los modelos generativos pueden simular y predecir con gran precisión cómo las moléculas de un fármaco interactuarán con proteínas específicas. Estos modelos no solo se basan en datos estructurales, sino que también pueden considerar aspectos dinámicos y contextuales de las interacciones moleculares.

Utilizando esta capacidad de predicción, los modelos generativos pueden proponer moléculas candidatas que se ajusten óptimamente a las características de una proteína diana. Estas moléculas son diseñadas desde cero, teniendo en cuenta las necesidades terapéuticas específicas del paciente y la enfermedad en cuestión. Esta metodología contrasta con el enfoque tradicional de "ensayo y error", permitiendo una eficiencia sin precedentes en el proceso de descubrimiento y diseño de fármacos.

La combinación del diseño de fármacos dirigidos con la potencia predictiva y generativa de la IA está sentando las bases para una nueva era de medicina. Una era donde los tratamientos no son simplemente genéricos, sino que están meticulosamente diseñados para abordar las particularidades de cada enfermedad y paciente. Esto no solo significa una mayor eficacia terapéutica, sino también una esperanza renovada para condiciones que anteriormente eran difíciles de tratar.

En resumen, la IA generativa está redefiniendo el panorama de la farmacología, ofreciendo herramientas y técnicas que aceleran y refinan el proceso de diseño de fármacos dirigidos. Con esta revolución en marcha, la medicina personalizada se está convirtiendo en una realidad tangible, prometiendo un futuro más saludable y adaptado para todos.

## *Papel de la IA Generativa en la Predicción de Efectos Secundarios de Medicamentos*

La farmacología es una disciplina de precisión y equilibrio. Mientras que el objetivo primordial de cualquier medicamento es beneficiar al paciente aliviando una enfermedad o síntoma, la realidad compleja es que a menudo vienen acompañados de efectos secundarios, algunos de los cuales pueden ser severos o incluso peligrosos. La interacción entre fármacos y proteínas está en el centro de esta dualidad: si bien es esencial para la eficacia del medicamento, también puede ser la fuente de reacciones adversas. Aquí es donde la inteligencia artificial generativa, con su capacidad para analizar y predecir a partir de vastos conjuntos de datos, está demostrando ser una herramienta invaluable.

Cada fármaco introducido en el organismo tiene el potencial de interactuar con una multitud de proteínas, no solo con su objetivo terapéutico deseado. Algunas de estas interacciones son benignas, pero otras pueden causar efectos no deseados en el cuerpo. Tradicionalmente, el proceso de identificación de estos efectos secundarios ha sido reactivo, detectándolos después de que se han manifestado en ensayos clínicos o en la población general tras la comercialización.

Con la IA generativa, este paradigma está cambiando. Al entrenar modelos en grandes conjuntos de datos que contienen información sobre interacciones conocidas entre fármacos y proteínas, la IA puede identificar patrones y correlaciones que son difíciles, si no imposibles, de detectar mediante análisis tradicionales.

Una vez entrenados, estos modelos generativos pueden prever cómo un nuevo fármaco o una molécula candidata interactuará con el vasto repertorio de proteínas en el cuerpo humano. Esto significa que, antes de que un fármaco llegue a ensayos clínicos, los investigadores pueden tener una idea clara de sus posibles efectos secundarios, permitiendo una preparación adecuada, ajustes en el diseño del fármaco, o incluso la decisión de no continuar con un compuesto particular si los riesgos son demasiado altos.

## *Impacto en la Investigación y Salud del Paciente*

Este enfoque proactivo tiene implicaciones profundas para la seguridad del paciente. En lugar de descubrir efectos secundarios después de que un medicamento ha sido administrado, los investigadores y médicos pueden estar armados con información anticipada. Esto no solo mejora la seguridad, sino que también puede acelerar el desarrollo de

fármacos al reducir la cantidad de fallos costosos en etapas avanzadas de ensayos clínicos.

Además, al identificar y entender mejor las interacciones adversas, es posible desarrollar estrategias de mitigación, como ajustes de dosis, regímenes de medicación combinada, o protocolos de monitorización específicos.

En conclusión, la IA generativa está allanando el camino hacia una farmacología más informada y centrada en el paciente. Al proporcionar predicciones precisas sobre las interacciones fármaco-proteína y sus posibles efectos secundarios, estamos entrando en una era donde los medicamentos no solo son más eficaces, sino también más seguros.

## *Optimizando Tratamientos con la IA Generativa*

En el mundo del cuidado médico, la eficacia y la seguridad son dos pilares esenciales. Mientras que el descubrimiento de nuevos medicamentos sigue siendo una parte vital de la farmacología, mejorar y refinar los tratamientos existentes es una misión igualmente importante. Aquí, la inteligencia artificial generativa está desempeñando un papel revolucionario, potenciando las terapias actuales al proporcionar análisis y predicciones detallados de las interacciones fármaco-proteína.

Cada fármaco en el mercado tiene un objetivo terapéutico: una proteína o un conjunto de proteínas con las que interactúa para ejercer su efecto beneficioso. Sin embargo, no todas estas interacciones son perfectas desde el principio. Con el tiempo, a medida que se acumula más conocimiento y datos, surge la oportunidad de optimizar estos medicamentos.

Es aquí donde la IA generativa muestra su fuerza. Al analizar vastos conjuntos de datos sobre cómo un fármaco interactúa con su proteína objetivo, los modelos generativos pueden identificar áreas donde la interacción podría ser mejorada. Esto podría traducirse en un medicamento que se une con más fuerza a su objetivo, que actúa de manera más específica, o que tiene una mayor duración de acción. El resultado final es un tratamiento optimizado que ofrece una mayor eficacia, lo que significa mejores resultados para el paciente.

## *Previniendo Interacciones No Deseadas*

Más allá de mejorar la eficacia, la IA generativa también puede jugar un papel crucial en la seguridad del medicamento. Los pacientes a menudo toman múltiples medicamentos, y la

posibilidad de interacciones cruzadas entre ellos es una preocupación real. Estas interacciones pueden reducir la eficacia de uno o ambos medicamentos, o peor aún, causar efectos secundarios no deseados.

Los modelos generativos, con su capacidad para analizar y predecir cómo diferentes medicamentos interactuarán entre sí y con múltiples proteínas en el cuerpo, pueden ayudar a identificar estas interacciones potenciales antes de que ocurran. Esto permite a los médicos y farmacéuticos hacer recomendaciones informadas sobre qué medicamentos se pueden tomar juntos y cuáles deben evitarse, mejorando así la seguridad general del tratamiento.

La aplicación de la IA generativa en el análisis y optimización de las interacciones fármaco-proteína está redefiniendo el paradigma del tratamiento médico. Estamos pasando de una era de intervenciones basadas en el "mejor intento" a una donde los tratamientos son meticulosamente afinados y optimizados mediante algoritmos avanzados. Esto no solo promete mejores resultados para los pacientes, sino que también abre la puerta a terapias más seguras y personalizadas, allanando el camino hacia un futuro de medicina verdaderamente centrada en el paciente.

## Arquitecturas de IA en la Predicción de Interacciones Fármaco-Proteína

El campo de la farmacología computacional ha visto una rápida adopción de técnicas avanzadas de inteligencia artificial para el análisis y predicción de interacciones fármaco-proteína. Las siguientes son arquitecturas de IA específicas que han demostrado ser particularmente útiles en esta aplicación:

1. **Redes Generativas Adversariales (GANs):** Las GANs consisten en dos redes, un generador y un discriminador, que trabajan en tándem. El generador crea muestras, mientras que el discriminador evalúa su autenticidad. En el contexto farmacológico, las GANs pueden ser entrenadas para generar estructuras moleculares de fármacos que optimicen la interacción con una proteína específica. Estas redes son especialmente útiles para descubrir nuevas moléculas que podrían servir como candidatas a fármacos.

2. **Transformers:** Originalmente diseñados para tareas de procesamiento del lenguaje natural, los Transformers han encontrado aplicaciones en bioinformática. La capacidad de esta arquitectura para manejar secuencias la hace adecuada para analizar cadenas de aminoácidos en proteínas o secuencias de moléculas en fármacos. Los Transformers, como el modelo BERT específico para bioinformática

(BioBERT), se utilizan para entender y predecir la afinidad de unión entre fármacos y proteínas.

3. **Redes Neuronales Convolucionales (CNNs):** Las CNNs son ampliamente utilizadas en el análisis de imágenes. En farmacología, las estructuras tridimensionales de las proteínas y los fármacos pueden ser consideradas "imágenes" en un espacio abstracto. Las CNNs pueden analizar estas estructuras para identificar características importantes que determinan cómo un fármaco se une a una proteína.

4. **Redes Neuronales Recurrentes (RNNs):** Dado que tanto las proteínas como los fármacos pueden ser representados como secuencias, las RNNs, que son expertas en el manejo de datos secuenciales, se aplican para predecir cómo una secuencia (fármaco) interactuará con otra (proteína). Las variantes de RNNs, como LSTM (Long Short-Term Memory) y GRU (Gated Recurrent Units), han demostrado ser particularmente eficaces en estas tareas.

5. **Autoencoders:** Estos son redes neuronales utilizadas para aprender representaciones codificadas de datos. En el diseño de fármacos, los autoencoders pueden ser empleados para reducir la dimensionalidad de grandes conjuntos de datos moleculares y descubrir representaciones latentes que son cruciales para las interacciones fármaco-proteína.

6. **Graph Neural Networks (GNNs):** Las proteínas y los fármacos pueden ser representados como gráficos, donde los átomos son nodos y los enlaces son aristas. Las GNNs están diseñadas para trabajar con datos estructurados como gráficos, lo que las hace ideales para modelar y predecir interacciones en este contexto.

En resumen, varias arquitecturas de IA, desde GANs hasta GNNs, están siendo aplicadas en la predicción y análisis de interacciones fármaco-proteína. Estas herramientas, combinadas con técnicas de bioinformática y datos experimentales, están llevando a avances significativos en el descubrimiento y optimización de fármacos.

## Conclusiones

A medida que avanzamos en el siglo XXI, la integración de la inteligencia artificial en la farmacología se ha convertido en un factor transformador, y particularmente, la IA generativa ha demostrado ser una herramienta invaluable en este campo. La capacidad de analizar, predecir y optimizar interacciones fármaco-proteína ha revolucionado el proceso de diseño, desarrollo y optimización de medicamentos, acercándonos a terapias más precisas, personalizadas y seguras.

Una de las principales ventajas de estos modelos generativos es su habilidad para identificar y mejorar las interacciones entre medicamentos y proteínas objetivas. Esta optimización se traduce en terapias más eficientes y potentes, maximizando los beneficios terapéuticos para los pacientes y reduciendo los riesgos asociados con los efectos secundarios.

Asimismo, el potencial de la IA para prever interacciones cruzadas entre fármacos es un avance significativo en la seguridad farmacológica. Estas predicciones proactivas pueden minimizar las complicaciones derivadas de la polifarmacia, un problema creciente en poblaciones envejecidas y en pacientes con enfermedades crónicas complejas.

Sin embargo, es esencial reconocer que, aunque la IA generativa ofrece muchas ventajas, debe ser utilizada como una herramienta complementaria en el desarrollo de fármacos. Los resultados proporcionados por estos modelos, aunque son altamente informados y precisos, deben ser validados con ensayos clínicos y pruebas en el mundo real. La sinergia entre la inteligencia artificial y la investigación farmacológica tradicional es donde radica el verdadero potencial para el avance terapéutico.

En conclusión, la IA generativa está marcando el comienzo de una nueva era en la farmacoterapia. A través de su capacidad para analizar y predecir con precisión, esta tecnología está acelerando el camino hacia tratamientos más seguros, eficientes y personalizados. A medida que la ciencia y la tecnología continúen avanzando de la mano, el futuro de la medicina se vislumbra más prometedor que nunca.

## References

García-Retuerta D, Canal-Alonso A, Casado-Vara R, Rey AM, Panuccio G, Corchado JM. Bidirectional-Pass Algorithm for Interictal Event Detection. In Practical Applications of Computational Biology & Bioinformatics, 14th International Conference (PACBB 2020). PACBB 2020. Advances in Intelligent Systems and Computing, vol 1240. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-54568-0\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-030-54568-0_20)

Castillo Ossa LF, Chamoso P, Arango-López J, Pinto-Santos F, Isaza GA, Santa-Cruz-González C, Ceballos-Marquez A, Hernández G, Corchado JM. A Hybrid Model for COVID-19 Monitoring and Prediction. Electronics. 2021; 10(7):799.

<https://doi.org/10.3390/electronics10070799>

Intelligent Platform Based on Smart PPE for Safety in Workplaces. Márquez-Sánchez S, Campero-Jurado I, Herrera-

Santos J, Rodríguez S, Corchado JM. Sensors (Basel). 2021 Jul 7;21(14):4652

<https://doi.org/10.3390/s21144652>

A. Canal-Alonso, R. Casado-Vara and J. Manuel Corchado, "An affordable implantable VNS for use in animal research," 2020 27th IEEE International Conference on Electronics, Circuits and Systems (ICECS), 2020, pp. 1-4, doi: 10.1109/ICECS49266.2020.9294958

An Agent-Based Clustering Approach for Gene Selection in Gene Expression Microarray. Ramos J, Castellanos-Garzón JA, González-Briones A, de Paz JF, Corchado JM. Interdiscip Sci. 2017 Mar;9(1):1-13

DOI 10.1007/s12539-017-0219-6

## Agradecimientos

El presente estudio ha sido financiado por el proyecto AIR Genomics (con número de expediente CCTT3/20/SA/0003), mediante la convocatoria 2020 PROYECTOS I+D ORIENTADOS A LA EXCELENCIA Y MEJORA COMPETITIVA DE LOS CCTT por el Instituto de Competitividad Empresarial de Castilla y León y fondos FEDER.