

¿Cómo puede ayudar la inteligencia artificial a combatir la resistencia a los antibióticos?

La resistencia antibiótica ya es un riesgo de salud pública a nivel global, del cual nadie está exento. El uso de la inteligencia artificial (IA) permite desde el desarrollo de nuevas moléculas hasta la posibilidad de revivir otras de animales extintos hace millones de años.



César de la Fuente

Catedrático e Investigador
Principal del Machine
Biology Group,
University of Pennsylvania
(Estados Unidos)

Se estima que, para el año 2050, las superbacterias podrían ser responsables de hasta 10 millones de muertes anuales, por lo que superaría a cualquier otra causa de mortalidad en el mundo. Esto implicaría una muerte causada por la resistencia a los antibióticos aproximada-

mente cada tres segundos. Sin embargo, no se trata de un problema del futuro, sino que sus consecuencias ya son notables en la actualidad, con más de un millón de decesos al año, y una cifra que sigue en aumento.

Podemos decir que la resistencia a los antibióticos se ha convertido en un desafío de salud pública a escala mundial, que afecta a todas las regiones del planeta y disminuye la eficacia de los antibióticos convencionales frente a las infecciones bacterianas comunes. Esta situación, que se ha visto agravada por el estancamiento que la investigación y el descubrimiento de nuevos antibióticos han sufrido durante décadas, provoca que las bacterias se vuelvan cada vez más resistentes a los tratamientos disponibles.

Cuando, en 2019, creé el laboratorio De la Fuente Lab en la Universidad de Pensilvania, me propuse reunir a un equipo multidisciplinar de investigadores e investigadoras cuyo trabajo se centrara en abordar algunos de los desa-

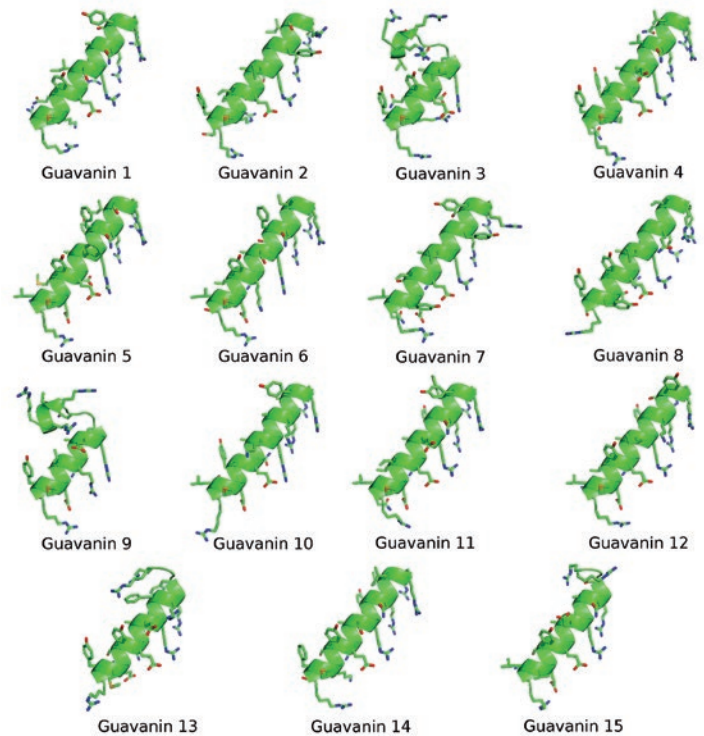


ños más apremiantes relacionados con la resistencia a los antibióticos. Así, desde el inicio, el Machine Biology Group ha recurrido al uso de máquinas y ordenadores para acelerar los descubrimientos en biología y medicina. Esta decisión vino motivada por el potencial que intuía en la IA para realizar avances moleculares. Su poder de procesamiento ha ido aumentando de manera exponencial en los últimos años, permitiendo manejar grandes volúmenes de información de manera extremadamente rápida, algo sin precedentes en la historia. Además, los avances en automatización y en experimentación biológica de alto rendimiento han incrementado su capacidad para generar enormes cantidades de datos, que luego se utilizan para alimentar los sistemas computacionales. De esta manera, el análisis de dicha información posibilita la creación de modelos predictivos y generativos, capaces de identificar y diseñar nuevas moléculas, lo que constituye la base de nuestro trabajo en el laboratorio.

La IA, una nueva herramienta para combatir la resistencia a los antibióticos

Hasta hace relativamente poco, la idea de aplicar la IA en biología parecía inalcanzable, debido a la meticulosidad y complejidad inherentes a este campo. Sin embargo, esto no me frenó cuando, hace más de una década, comencé a explorar las posibilidades que la computación podría ofrecer en este ámbito, ya que tenía la convicción de que era posible aprovechar sus múltiples capacidades para tareas como explorar el espacio de secuencias de manera muy eficiente, generar moléculas completamente nuevas y minar el material biológico con eficacia. Con esto en mente, pusimos en marcha un proyecto para comprobar si la IA podría ser una herramienta útil para el desarrollo de nuevos antibióticos.

“Descubrimos la guavanina, que resultó ser una molécula altamente eficaz contra patógenos bacterianos, ya que mataba bacterias en dosis muy bajas.”



Moléculas generadas por el ordenador que podían funcionar como posibles antibióticos. (Fuente: Porto et al. *Nature Communications*, 2018, 9:1490).

El primer reto que se nos planteó fue buscar la manera de poder diseñar algo nuevo a nivel molecular con un ordenador. Basándonos en los procesos de la evolución de Darwin, entrenamos al ordenador para aplicar el algoritmo evolutivo, sabiendo que contábamos con la ventaja de que no habría que esperar mucho tiempo para comprobar si la noción que estábamos planteando podría tener éxito. Las máquinas acelerarían el proceso de tal manera que, en lugar de esperar millones de años para que una molécula evolucionara, lo lograrían en cuestión de horas. Para constatarlo, partimos de una población inicial de péptidos (moléculas formadas por la unión de varios aminoácidos), codificamos su complejidad en un lenguaje binario y entrenamos al ordenador para ejecutar los pasos evolutivos de mutación, selección y recombinación. Además, usamos una función de aptitud que nos permitió identificar secuencias antimicrobianas, creando un ciclo iterativo (de repetición) que optimizaba

las moléculas en tiempo real. A medida que aumentaban las iteraciones, el algoritmo generaba moléculas más eficaces en cuanto a la actividad antibiótica prevista. Así mismo, se adentró en secuencias inéditas, generando moléculas con combinaciones de aminoácidos no presentes en la naturaleza, lo que contribuyó a incrementar la diversidad.

Una vez identificadas esas secuencias con potencial antimicrobiano, procedimos a sintetizar químicamente las moléculas para probar su eficacia en bacterias clínicas. Entre las secuencias detectadas por la IA en este primer proyecto, descubrimos la guavanina, que resultó ser una molécula altamente eficaz contra patógenos bacterianos ya que mataba bacterias en dosis muy bajas. Probamos la guavanina en un modelo de ratón para comprobar su aplicabilidad y observamos que la infección se reducía significativamente en comparación con el grupo de control de ratones no tratados. Así corroboramos nuestra idea de que los ordenadores y la IA podían utilizarse para crear nuevos tipos de antibióticos.

Después de verificar el potencial de la IA para el desarrollo de nuevos antibióticos, nos enfrentamos al siguiente desafío: identificar el material biológico que emplearíamos para buscar nuevas secuencias con propiedades antimicrobianas a través de la minería de datos biológicos.

Minería de datos biológicos

Sin duda, una de las principales ventajas que proporciona el uso de la IA en este ámbito es su enorme potencia de cálculo, que permite generar algoritmos que han llevado la extracción de datos a otro nivel: del análisis de proteínas individuales al análisis de proteomas, que es el grupo completo de proteínas elaboradas por un organismo. La minería de datos biológicos es un proceso que facilita la identificación de patrones relevantes en bases de datos muy extensas y la creación de modelos.

Tras el primer acercamiento con una muestra de péptidos, nos propusimos minar el proteoma humano completo en busca de antibióticos y conseguimos explorar las 20.000 proteínas prototípicas y sus isoformas (las distintas formas que puede adquirir una proteína) en solo unas horas. El al-

goritmo analizó 42.000 proteínas, es decir, alrededor de 100 millones de péptidos del cuerpo humano, y descubrimos miles de antibióticos encriptados, ocultos en nuestras propias secuencias. Tras caracterizar y sintetizar algunas de estas moléculas, realizamos experimentos que demostraron un amplio espectro de actividad antimicrobiana. También evaluamos tanto su eficacia antiinfecciosa como su seguridad en dos modelos preclínicos de infección en ratones. Los resultados mostraron efectos bactericidas y buenos perfiles de seguridad en estos compuestos.

Esta investigación dio lugar a nuevos enfoques y nos planteamos que, si estas moléculas con potencial antimicrobiano estaban presentes en el proteoma humano, era probable que también se encontrasen en otros organismos a lo largo del árbol de la vida. Esto nos llevó a proponer un nuevo concepto, el de la “desextinción molecular”, que implica la posibilidad de revivir moléculas de épocas pasadas o de etapas evolutivas anteriores para abordar problemas contemporáneos, como la resistencia a los antibióticos.



Desextinción molecular

Para poder llevar a cabo la desextinción molecular, fue necesario crear un nuevo algoritmo más potente, al que llamamos panCleave. Esta herramienta informática de aprendizaje automático facilitó la proteólisis computacional, es decir, la fragmentación de secuencias de proteínas humanas en péptidos. Estos fragmentos proporcionados por la máquina pasaban luego por filtros de aprendizaje automático y evaluación humana para predecir su potencial antimicrobiano. Es importante señalar que la toma de decisiones realizada por el algoritmo siempre está supervisada por un ser humano.

En los primeros trabajos de desextinción molecular, encontramos secuencias con potencial antibiótico en los neandertales. La proteína a la que bautizamos como Neandertalina fue la primera molécula terapéutica descrita en un organismo extinto, ya que se demostró su eficacia en modelos preclínicos de ratón.

Este avance nos llevó a tomar la decisión de explorar los organismos extintos conocidos por la ciencia, que exigió un

nuevo modelo de aprendizaje automático más avanzado (APEX). Este sistema nos permitió analizar el extintoma, el proteoma de todos los organismos extintos registrados en la literatura, entre los que se encontraban especies como antiguos pingüinos, elefantes prehistóricos, mamuts lanudos y perezosos gigantes. Además, investigamos otras criaturas del pasado, algunas extintas desde hace cientos de miles de años.

Tras el muestreo de todo el extintoma, sintetizamos muchas de las sustancias identificadas con métodos químicos y las probamos *in vitro* y en modelos preclínicos de ratón. Los animales extintos que proporcionaron los antimicrobianos más prometedores fueron el mamut lanudo, la antigua vaca marina, el perezoso gigante y el alce gigante. Para nombrar a estas nuevas moléculas, hemos establecido la convención de denominarlas en función del organismo que las produce; por ejemplo, Mamutusina para la molécula identificada en el mamut.

Hemos podido comparar el funcionamiento de estas moléculas con el de las modernas y hemos descubierto que tienen mecanismos de acción distintos, lo que sugiere que el análisis de moléculas a lo largo de la evolución puede brindarnos una comprensión más profunda de la biología pasada. Intuimos que muchas de estas moléculas podrían desempeñar un papel en la inmunidad a lo largo de la evolución. En este sentido, esto puede ayudarnos a aprender más sobre el sistema inmunitario en el tiempo y cómo podría evolucionar en el futuro en respuesta a patógenos, brotes y pandemias.

Cabe señalar también que, cuando comenzamos a descubrir algunas de estas moléculas de organismos antiguos, nos planteamos qué podría significar a nivel ético y legal resucitar estas moléculas. Por eso, decidimos asesorarnos con personas expertas para asegurarnos de que cualquier innovación que propongamos se haga con responsabilidad.

Dónde estamos

La aplicación de la IA en el desarrollo de nuevos antibióticos ha abierto nuevas vías de investigación. Desde que, en 2018,



Guavanina 2

(2018 Nature Communications): primer antibiótico diseñado por IA con eficacia en modelos de ratón



Creación de base de datos (2019):

creación de una base de datos estandarizados propios para aplicaciones de IA



Proteoma humano (2021 Nature Biomedical Engineering): primera exploración del proteoma humano como fuente de antibióticos



Desextinción molecular (2024

Nature Biomedical Engineering; 2024 Nature Biotech; 2023 Cell Host Microbe; 2022, 2023 bioRxiv): descubiertas las primeras moléculas terapéuticas en organismos antiguos

Neanderthalin-1
Mammuthusin-2



Extracción del árbol de la vida (2023):

bacterias extraídas como fuente de antibióticos (2024 Cell)

Principales hitos de De la Fuente Lab.

presentamos la primera molécula con potencial antibiótico diseñada con ordenador (guavanina 2), se han producido muchos avances tanto en el desarrollo de nuevas herramientas como en el análisis del material biológico disponible. En la actualidad, ya está disponible AMPSPHERE (Santos-Júnior et al. 2024 y Torres et al. 2024), un catálogo abierto de los péptidos antimicrobianos identificados en el microbioma global, que incluye casi un millón de moléculas con potencial antibiótico. Esto ha sido posible gracias a la colaboración de De la Fuente Lab con el laboratorio de Luis Coelho.

Los avances que hemos logrado en el último lustro con la utilización de la IA han conseguido acelerar de manera sustancial el proceso de detección de moléculas antimicrobianas y han demostrado que se pueden descubrir cientos de miles de candidatos en cuestión de horas.

Hacia dónde vamos

Tenemos previsto explorar toda la información biológica disponible en el mundo para tratar de encontrar nuevas moléculas antibióticas u otras que pudieran ser de utilidad para combatir los desafíos globales en el ámbito de la salud. De hecho, estamos iniciando colaboraciones en el ámbito del cáncer y también en otras áreas.

Las investigaciones realizadas en el seno de nuestro laboratorio han supuesto un avance muy prometedor para el futuro del descubrimiento de antibióticos con ayuda de la IA, y en nuestro equipo nos sentimos muy orgullosos de seguir contribuyendo en este campo tan apasionante.

Referencias:

Santos-Júnior CD, Torres MDT, Duan Y, Rodríguez Del Rio Á, Schmidt TSB, Chong H, Fullam A, Kuhn M, Zhu C, Houseman A, Somborski J, Vines A, Zhao XM, Bork P, Huerta-Cepas J, de la Fuente-Núñez C, Coelho LP. Discovery of antimicrobial peptides in the global microbiome with machine learning. *Cell*. 2024 Jul 11;187(14):3761-3778.e16. doi: 10.1016/j.cell.2024.05.013. Epub 2024 Jun 5. PMID: 38843834.

Torres MDT, Brooks EF, Cesaro A, Sberro H, Gill MO, Nicolaou C, Bhatt AS, de la Fuente-Núñez C. Mining human microbiomes reveals an untapped source of peptide antibiotics.

Cell. 2024 Aug 16;S0092-8674(24)00802-X. doi: 10.1016/j.cell.2024.07.027