

MODELO MECANÍSTICO BASADO EN INTELIGENCIA ARTIFICIAL PARA LA REUTILIZACIÓN DE FÁRMACOS CONTRA LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

El grupo de investigación de “Medicina Computacional de Sistemas”, liderado por el Dr. Joaquín Dopazo Blázquez, grupo consolidado del Instituto de Biomedicina de Sevilla – IBiS/Hospital Universitario Virgen del Rocío/US/CSIC, desarrolla recursos bioinformáticos útiles en COVID-19.



El Dr. Dopazo (segundo por la izquierda) y miembros del Grupo IBiS “Medicina Computacional de Sistemas”.

La Convocatoria Extraordinaria de Proyectos de Investigación sobre el SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19, del Instituto de Salud Carlos III, dependiente del Ministerio de Ciencia e Innovación, ha propuesto financiar el proyecto COV20_00788, presentado por el grupo de “Medicina Computacional de Sistemas” del Instituto de Biomedicina de Sevilla. Este grupo consolidado se incorporó al IBiS a primeros de año y tiene como fin dar soporte tecnológico a los programas de medicina personalizada, genómica y genética clínica que se están desarrollando en el sistema sanitario público andaluz.

La rápida expansión del SARS-CoV-2, un virus emergente, ha sorprendido a los sistemas sanitarios sin terapias adecuadas para hacer frente a esta nueva amenaza. En situaciones de emergencia como esta pandemia, en las que se necesita tener una respuesta rápida a un desafío inesperado, el desarrollo de un nuevo fármaco, con largos periodos de pruebas que conlleva, es inviable a corto plazo.

El recurso de buscar fármacos con otras indicaciones que puedan tener una actividad terapéutica contra COVID-19, conocido como reutilización de fármacos (del inglés *drug repurposing*), ofrece un atajo que permitiría acortar el tiempo necesario para disponer de nuevas terapias. Para esta compleja búsqueda, las aproximaciones computacionales han demostrado ser más rápidas, eficientes y económicas que los cribados experimentales convencionales. Dentro de estas, las basadas en redes biológicas, también han mostrado ser

más útiles que los cribados virtuales, que imitan los cribados experimentales, donde se busca el fármaco activo “a ciegas”.

La propuesta liderada por el Dr. Joaquín Dopazo constituye la última generación de este tipo de aproximaciones y está basada en tres componentes: primeramente, el incipiente, aunque ya bastante detallado, conocimiento que existe sobre los mecanismos moleculares de la infección del virus y las consecuencias que esta perturbación tiene sobre la célula, cuyas manifestaciones son los síntomas ya conocidos como las tormentas de citoquinas, coagulopatías, etc., a menudo fatales. A este conocimiento, integrado en lo que se llama el mapa de enfermedad de COVID-19, tienen un acceso permanentemente actualizado al ser parte del consorcio internacional *COVID-19 Disease Map*, que trabaja en su estudio (<https://covid.pages.uni.lu/>)

En segundo lugar, aportan al proyecto su capacidad de realizar modelos matemáticos mecanísticos de dicho mapa de enfermedad. Un modelo mecanístico permite predecir el efecto que tendrán actuaciones que se ejecuten sobre sus componentes. En este caso, el modelo mecanístico de COVID-19 se puede encontrar a disposición de la comunidad científica en: <http://hipathia.babelomics.org/covid19/>

Y en tercer lugar, la propuesta cuenta con la inteligencia artificial como la componente más innovadora, que permite usar el *big data* molecular existente - en este caso más de 17.000 experimentos de expresión génica en tejidos humanos del consorcio GTEx; para “aprender” qué proteínas, que ya son dianas de algún fármaco indicado para otra enfermedad, tienen una influencia relevante sobre el modelo mecanístico del mapa de enfermedad de COVID-19 o, en otras palabras, son capaces de predecir su comportamiento. Dichos fármacos serían buenos candidatos para su utilización en el tratamiento de la COVID-19. Este enfoque original, que tiene la componente de búsqueda de causalidad que permite la combinación de modelos mecanísticos con la inteligencia artificial, se ha usado ya con éxito para encontrar fármacos útiles en el tratamiento de una enfermedad rara, la anemia de Fanconi.