Desarrollo de fármacos liderado a través de inteligencia artificial

De la especulación a una realidad de poder transformacional

Inmaculada Martínez
Pionera en IA y profesor invitado en Imperial College London
@inma_martinez

En 1997, cuando la súper computadora de inteligencia artificial de IBM, Big Blue, le ganó en una competición de ajedrez de revancha al campeón mundial y gran maestro Garry Kasparov, al año siguiente de que este le ganara a la súper máquina en el primer encuentro, una batalla a tres partidas ganadas, una perdida y dos empatadas, el mundo dio un vuelco. De repente, el famoso baremo de superioridad humana, el IQ, o coeficiente de inteligencia, se fue al garete como cuando Copérnico demostró que era el Sol y no la Tierra el astro alrededor del cual todos los planetas giraban, de que esta enorme masa ardiente era el motor de la creación y la vida y muerte en la galaxia. Charlando con Kasparov en Copenhague, en una conferencia de la firma Deloitte a la que nos habían invitado a ambos para hablar de inteligencia artificial, le pregunté por aquella segunda partida. *"La máquina me ganó porque vio mi error"*, me dijo con una sonrisa de aceptación, a regañadientes. Desde entonces Kasparov ha dedicado el resto de su actividad a hablar de "la fuerza bruta" de la computación y de por qué esta no es la actividad verdadera de un cerebro humano, sino de las máquinas. En eso los dos nos encontramos trabajando por una causa común porque yo me he pasado haciendo lo mismo en el campo del *Deep Learning* –cuando a una máquina se la enseña a pensar como un cerebro biológico, dotado de neuronas digitales, en vez de a través de algoritmos matemáticos, como se hace en Machine Learning–. En *Deep Learning* incentivamos a la red neural de la máquina a que aprenda descubriendo, explorando posibilidades, reforzando el aprendizaje como cuando se le enseña a un niño a resolver un puzle o a un perrito a hacer sus necesidades en la calle y no en la casa. Con premios, por hacerlo bien, y por explorar cómo hacerlo mejor. En lo segundo es donde nos encontramos con un nuevo universo desconocido hasta ahora para el ser humano, porque cuando una máquina inteligente se aventura a explorar, las multidimensiones en las que las computadoras operan, superiores a las del ser humano, que solo puede visualizar en dos y tres pero no en más, se albergan en una caja negra que nadie puede entender. El cerebro cognitivo de una red neural artificial, esa neocorteza digital es, igual que el humano, un mundo incógnito. No es un programa de software en el que uno se puede meter a revisar el código línea por línea y por fin descubrir dónde se le olvidó poner al codificador un parentesis ( ), u horquilla { } [ ]. Aunque hoy, gracias a la neurociencia, podemos ver claramente cómo las neuronas se encienden y crecen una hacia la otra hasta formar

> "La máquina me ganó porque vio mi error", me dijo Kasparov con una sonrisa de aceptación

una sinapse, una raíz que las une cada vez que un pensamiento consciente se forma, hay conocimientos que se fundamentan por acción química cerebral, y ahí ya nos perdemos. Por eso el Alzheimer no se puede operar, ni la demencia. Por eso la caja negra de una máquina tampoco se puede maniobrar.

En este punto es en el que hemos de saber distinguir para qué vamos a utilizar el poder inteligente de las máquinas, si vamos a crear el bien y el progreso para la humanidad sin alienarla, o si vamos a crear un mundo cruel en donde a los seres humanos se les abuse y anule. Por desgracia, compañías como Facebook y Google se han visto embrolladas en lo segundo, y, por ello, los medios se han saciado en crear paranoia y malestar en la sociedad describiendo la negatividad de estas prácticas. La inteligencia artificial, como herramienta que es, no tiene una existencia propia: está creada por humanos al servicio de las intenciones de estos. Y, afortunadamente, se está usando para crear el bien y los avances innovadores de muchas industrias. Lo que ha conseguido en la industria farmacéutica es completamente transformador: de pasar de gastarse una media de 2.000 millones de dólares americanos en desarrollar una terapia a través de fármaco y casi diez años en el proceso que conllevan sus varias fases de desarrollo, análisis clínicos y la aprobación del regulador, a acortar los plazos a cuatro o cinco años y a sólo millones de costes, al hacerlo digitalmente en un ordenador utilizando programas de inteligencia artificial. Este es el objetivo y ha habido de todo en este gran afán científico. Algunos lo han conseguido, otros no tan bien como apuntaban, pero la tormenta perfecta se acerca y en esta década lo veremos nacer en todo su esplendor. La farmacia, al igual que la medicina, llegarán a un nivel de innovación jamás soñado por sus participantes, pero si concebido por nosotros, los científicos de IA, los que nos hemos pasado décadas enseñando a las máquinas a pensar, a ser brillantes, pero, sobre todo, a explorar científicamente.

IBM no se quedó quieto después de ganarle a Kasparov. De hecho, esto fue el pistoletazo a décadas de aprendizaje para Big Blue, su máquina inteligente, que unos trece años después se convirtió en Watson, y se "cargó" otro gran pasatiempo americano: el juego de televisión de preguntas y respuestas Jeopardy, derrotando en 2011 a sus campeones absolutos, Ken Jennings and Brad Rutter. A partir de este hito, Watson ha pasado años aprendiendo a hacer de todo, desde cosas triviales, como cocinar recetas espectaculares, a la predicción del tiempo –por eso IBM adquirió la empresa de televisión The Weather Channel: no porque se iban a meter en el mundo televisivo, sino porque a Watson había que alimentarle de nuevos algoritmos ya entrenados. Paso a paso, Watson crecía en habilidades adquiridas y desarrolladas y ampliadas para ponerse a disposición de las súper industrias: la medicina y la farmacia. Con dos décadas de aprendizaje, Watson

IBM no se quedó quieto después de ganarle a Kasparov. De hecho, esto fue el pistoletazo a décadas de aprendizaje para Big Blue, su máquina inteligente, que unos trece años después se convirtió en Watson

logró crear un banco de inteligencia tal, que cuando en 2016 la farmacéutica Pfizer le propuso a IBM involucrar los procesos cognitivos de Watson en su I+D en inmunooncología, la puerta se abrió hacia un futuro en el que otras compañías de farmacia se lanzaron también.

Las terapias inmunológicas, aquellas en las que se modifica el sistema inmunológico del paciente para que sepa reconocer a las células cancerígenas de las que no lo son, utilizan una serie de vacunas denominadas inmunomoduladores y moléculas de tamaños pequeños y grandes. Este es el campo de batalla de Pfizer y con el que intentan innovar de forma exponencial el campo de la oncología. Estas terapias solo se pueden desarrollar analizando miles de miles de datos varios, desde genómicos a inmunólogicos, y permiten a los farmacéuticos desarrollar hipótesis que se pueden demostrar en cuestión de horas, no días o años. Un investigador de fármacos humano es capaz de leer unos 200 y hasta 300 artículos científicos en un año, mientras que Watson ha procesado ya unos 25 millones de artículos médicos, más de un millón de textos provenientes de publicaciones de investigación médica, además de unos 4 millones de solicitudes de patentes relacionadas con el cáncer, datos todos que se continúan renovando a diario y a los que se les pueden añadir resultados de laboratorio de miles de pacientes y otras fuentes de datos médicos. EL objetivo de Pfizer busca una futura terapia contra el cáncer que devendrá de cómo los investigadores, con la ayuda de Watson, identifiquen nuevos parámetros y combinaciones que anteriormente no se habían podido verificar. A los casi cinco años, se ha conseguido algo, pero no todo lo propuesto. Una de las mayores barreras a las que se enfrentaron ambos, Pfizer e IBM, fue el de catalogar los datos adecuadamente y lograr digitalizar bancos de datos analógicos –en papel, ficheros, y otras formas imposibles de analizar con una computadora–. Es una metodología que ahora IBM está migrando al mundo de los tratamientos de pacientes y análisis clínicos. La respuesta a esto es muy común en el mundo de la tecnología punta: el primer invento siempre se suele quedar atrás en innovación y agilidad para responder a las complejidades que surgen por el camino. Los analistas de industria deno-

Lo que la IA aporta es agilidad, márgenes de error casi nulos, abarcar mayores fuentes de información, contrastarlas, expandirlas, barajarlas de mil y una maneras

minan a este periodo de "intentos" la fase de "hype" –al que se le da demasiado "bombo y platillo"–, de la curva de evolución hacia una tecnología puntera que funciona y que disrumpe un sector. Es un apelotonamiento en la parrilla de salida y su primera curva en donde todos los pilotos se cortan los unos a otros, y a unos les va bien, y otros se salen de la pista. Estamos ahí ahora mismo en lo que se refiere a lo que la IA está consiguiendo para unos y otros.

Hay otros a quienes les va de maravilla. Un consorcio entre investigadores del Massachussetts Institute of Technology (M.I.T.) y empresas farmacéuticas han desarrollado con éxito un programa de IA para predecir las propiedades de materiales y sintetización de sustancias para farmacopea. En estos momentos están trabajando en un proyecto común para diseñar moléculas sintetizables con propiedades especiales al que han bautizado como "generación molecular". Otros proyectos también se han desarrollado en Europa. La compañía Janssen, en Bélgica, ha logrado ciertos avances en la predicción de compuestos y espera ampliar hasta cubrir reacciones químicas de mayor espectro, con la intención de predecir cómo ocurren ciertas reacciones y cómo se pueden crear artificialmente. En el Reino Unido, una compañía de IA, BenevolentAI, se ha aliado con una farmacéutica, AstraZeneca, para analizar enfermedades de biología compleja e identificar nuevos objetivos para el tratamiento de enfermedades debilitadoras como la esclerosis múltiple. Este tipo de alianzas logra resultados cuando los datos se logran clasificar correctamente y los objetivos se van alcanzando en fases de dificultad controlable. Hay cientos de enfermedades sin cura que se han aparcado de la farmacopea por la imposibilidad y el coste de desarrollar terapias. BenevolentAI se lanza a alcanzar objetivos en esta área con la ayuda de inteligencia computacional. Sanofi ha decidido trabajar con otra empresa de IA británica, Excientia, para investigar y descubrir terapias para enfermedades metabólicas, y una subsidiaria de Roche, Genentech, está usando un sistema de IA creado por la empresa americana GNS Healthcare para asistir a su I+D en tratamientos para el cáncer. Novartis usa sus avances en IA para implementar los procesos de cuidado de pacientes con cardiopatías con un aplicativo que involucra a todos los integrantes de un proceso de terapia de monitorización de por vida –no sólo el médico y las enfermeras sino también al propio paciente–, algo que hasta ahora era casi imposible, así como mejorar el diagnóstico de lepra a través de imagen, con márgenes de errores casi nulos comparados con los que los médicos humanos suelen producir.

A día de 24 de junio de 2020, BenchSci, un blog sobre los avances en farmacia, ha contabilizado alrededor de unas 230 *startups* que desarrollan sistemas de IA para la creación de fármacos. Cuando la lista se empezó en 2017 había tan solo 37. Lo magistral de este blog es que clasifica los esfuerzos en desarrollar IA según las diferentes áreas de actuación: agregar y sintetizar información; comprender los mecanismos de la enfermedad; establecer biomarcadores; generar datos y modelos; reutilizar drogas existentes para otras terapias –lo que estamos intentando desesperadamente en la lucha contra el Covid-19–; generar, validar y optimizar nuevos candidatos a fármacos; diseñar fármacos; diseñar y administrar experimentos preclínicos; reclutar candidatos apropiados para ensayos clínicos; analizar pruebas en entornos reales, etcétera.

Conforme se va entendiendo mejor lo que la IA puede conseguir, las expectativas se ensanchan y se abarcan confines que antes se consideraban casi imposibles. Es lo que yo misma llevo denominando "alquimia digital", el poder hasta incluso crear moléculas nuevas. Esto, precisamente, es lo que han conseguido Excientia y la farmacéutica japonesa Sumitomo Dainippon al desarrollar, en tan solo 12 meses, un nuevo fármaco para tratar a pacientes con desordenes de comportamiento compulsivo-obsesivo, un tiempo récord de lo que normalmente conlleva unos cinco años en llegar a la fase de ensayos clínicos. La molécula en cuestión –denominada DSP-1181– se creó utilizando algoritmos que barajaban los posibles compuestos, comparándolos con una enorme base de datos de parámetros, con el objetivo de contrastar los miles de millones de decisiones que se tienen que tomar al elegir las moléculas adecuadas en la composición de un fármaco nuevo.

Lo que la IA aporta es agilidad, márgenes de error casi nulos, abarcar mayores fuentes de información, contrastarlas, expandirlas, barajarlas de mil y una maneras. La fuerza bruta, que describía Kasparov, puesta al servicio de la humanidad y no a las banalidades de pretender que ganar al ajedrez, o a concursos de la tele, son prueba de que la humanidad está derrotada. Todo lo contrario: con esta herramienta en nuestras manos, la cuestión ya no es si podemos, sino si debemos, y de qué mejor manera somos capaces de crear progreso y un mundo mejor, quizás erradicando enfermedades de maneras más sofisticadas, cargadas de menos contraindicaciones, más biológicamente aptas para ser absorbidas por un ser humano. En definitiva, un mundo mejor, como describía Aldoux Huxley, pero sin sarcasmos: una nueva civilización de la que nos podamos sentir orgullosos.