

AMBIOLOGOS DE AQUÍ

Descubrimiento de antibióticos mediante ordenadores

César de la Fuente Núñez

Tuve suerte. Desde muy chico encontré mi pasión: conocer lo desconocido para intentar mejorar nuestra sociedad. Esto me ha llevado en volandas alrededor del mundo, desde A Coruña a Philadelphia, pasando por León, Vancouver y Boston.

En A Coruña, mi tierra, estudié y me formé en el Instituto Eusebio da Guarda. Después fui parte de la primera promoción de la Licenciatura en Biotecnología en la Universidad de León. Guardo grandes recuerdos de esta etapa formativa. Posteriormente, completé mi doctorado en Microbiología e Inmunología en la University of British Columbia (2014), durante el cual tuve la suerte de contar con una beca de “la Caixa”. En este periodo, me centré en comprender desde un punto de vista de principios básicos las reglas que rigen a los sistemas biológicos para así poder programarlos. Mis objetivos a largo plazo eran 1) entender, 2) controlar, y 3) digitalizar estos sistemas. Enfoqué mi energía en los organismos vivos más simples que existen (las bacterias) y en moléculas que hacen posible la vida (proteínas y péptidos). Siempre me fascinaron las bacterias, las primeras habitantes de la Tierra, expertas absolutas en supervivencia, resiliencia, y adaptación. Aprendí cómo operan estos pequeñísimos organismos, elucidé algunos de los intrincados mecanismos que emplean para volverse dañinas para el ser humano, y comencé a construir en el laboratorio diminutas proteínas llamadas péptidos antimicrobianos para poder contrarrestarlas.

Me apasionaba la química de las proteínas por lo que nos enseñan acerca de la naturaleza de las moléculas de la vida. Con su física y su química particular, las proteínas catalizan cada reacción imaginable para que la vida suceda tal y como la conocemos. Además, las proteínas nos permiten movernos, correr, digerir la comida que comemos, construir y reparar tejidos, y son piezas fundamentales de nuestros huesos, músculos, cartílago, piel, y sangre. Nada sería posible sin ellas. Estas moléculas tienen una complejidad inigualable en cuanto a su variabilidad de secuencia, tanta que el proceso evolutivo tan solo ha explorado una fracción de todas las proteínas que pueden existir, al menos conceptualmente.

Forma de mencionar este artículo: de la Fuente Núñez, C. 2020, Descubrimiento de antibióticos mediante ordenadores. *AmbioCiencias*, 18, 99-101. ISBN: 1998-3021 (edición digital), 2147-8942 (edición impresa). Depósito legal: LE-903-07.

Tenemos la suerte, además, de que hay una familia de proteínas pequeñísimas (compuestas de 10-50 aminoácidos), llamados péptidos antimicrobianos, que están conservados a lo largo del árbol de la vida y que constituyen patrones excelentes para el desarrollo de nuevos antibióticos.

Llegó un punto en el que ya habíamos acumulado suficiente información acerca de los péptidos para dar el salto de entender estas moléculas a poder controlarlas de manera precisa, predecible, y programable en el laboratorio. El siguiente paso implicaría optimizar el control del diseño de estos péptidos, y posteriormente enseñar a los ordenadores esta información para así permitir que ellos se encargasen del descubrimiento de nuevas medicinas. Además, la biología molecular de entonces se me asemejaba demasiado a un libro de recetas que dejaba poco espacio para la creatividad. Pensé que, si conseguíamos construir máquinas capaces de diseñar moléculas nuevas, nosotros, los humanos, podríamos dedicarnos más a pensar.

Motivado por estas ideas, me fichó el MIT (2015), la meca de entonces para la implementación de la biología sintética y la ingeniería informática para el desarrollo de nuevas tecnologías. De nuevo tuve suerte durante este tiempo, ya que recibí una beca de la Fundación Ramón Areces para poder desarrollar mis ideas de manera independiente. Éstas maduraron al mismo tiempo que el poder computacional disponible, y se empezaba a vislumbrar que los ordenadores iban a revolucionar la biología por su capacidad de procesar bases de datos enormes. Había una necesidad imperiosa de aplicar estos avances tecnológicos al descubrimiento de nuevos antibióticos, un desafío monumental.

Mi primer objetivo fue conseguir controlar de manera precisa estos péptidos. Pronto progresamos en nuestro entendimiento, a nivel molecular, de la relación estructura-función de los péptidos. Habíamos conseguido un nivel de control razonable sobre un sistema biológico, en este caso una proteína diminuta. Como dijo Richard Feynman “Lo que no puedo crear, no lo entiendo”. En este caso, al crear estas moléculas en el laboratorio, de algún modo comenzamos a entenderlas de verdad.

Estábamos listos para completar el ciclo para poder entender-controlar-computerizar estas moléculas. Nos centramos en desarrollar antibióticos creados mediante ordenadores. Llegamos a la idea fundamental de emplear el algoritmo de la teoría de la evolución de Darwin para diseñar los péptidos computacionalmente, ya que pensamos que la mejor manera de diseñar e innovar nuevas moléculas era siguiendo los mismos principios que han servido para optimizar la vida durante millones de años de evolución. Los péptidos generados por ordenador no solo mataron a bacterias *in vitro* pero también en modelos animales de

interés preclínico, abriendo un campo nuevo para el diseño de antibióticos por ordenador.

Después, me reclutó la University of Pennsylvania (UPenn), que me ofreció una plaza de catedrático (Presidential Professorship Chair) para continuar progresando estas ideas y para fundar el Machine Biology Group, que actualmente lidero. Mi grupo es altamente interdisciplinar y combina nociones y conceptos de campos diversos como la microbiología, biología sintética, química, física e ingeniería informática. Uno de nuestros objetivos principales actualmente es usar ordenadores para desarrollar nuevas clases de antibióticos que puedan reemplazar a los antibióticos actuales que en muchos casos ya no funcionan. Entre otras cosas, también estamos trabajando en una nueva prueba de diagnóstico rápido y barato para Covid-19. Desde hace décadas, no se han descubierto nuevos antibióticos y las bacterias cada vez son más resistentes a los antibióticos que tenemos disponibles. La última proyección predice que las superbacterias van a matar a 10 millones de personas al año en 2050 (1 muerte cada 3 segundos) si no desarrollamos nuevas medicinas. Nuestra motivación principal es proporcionar soluciones a las infecciones resistentes a antibióticos que van camino de convertirse en la principal causa de muerte en nuestra sociedad.



Figura 1. César de la Fuente Núñez.