

USO DE *MACHINE LEARNING* PARA IDENTIFICAR NUEVOS FÁRMACOS Y NUTRACÉUTICOS CON POTENCIAL CONTRA LAS EPILEPSIAS

Using machine learning to identify new drugs and nutraceuticals with potential against epilepsy

Alan TALEVI 

Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Bioactivos (LIDeB), Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Blvd. 120 1489, B1904 La Plata, Provincia de Buenos Aires, Argentina

* Correo-e: atalevi@biol.unlp.edu.ar

Palabras clave: aprendizaje automático; epilepsia; inteligencia artificial; machine learning; nutracéuticos; tamizado virtual.

El proceso de descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos suele comenzar con la identificación de un núcleo químico activo (en inglés, *active scaffold*), es decir, un núcleo químico que posea la actividad farmacológica de interés. El hallazgo de tales núcleos químicos puede proceder de distintas maneras: por serendipia, mediante aportes de la etnofarmacología, mediante diseño *de novo* a partir de la estructura del blanco farmacológico de interés, o mediante cribado sistemático masivo de quimiotecas (ya sea través del cribado farmacológico de alto rendimiento, *high-throughput screening*, o recurriendo a su versión *in silico*: *virtual screening*). En este último caso, se utilizan modelos o algoritmos computacionales para cribar, con alta eficiencia, grandes quimiotecas o bases de datos químicas, y seleccionar qué compuestos podrían tener el perfil farmacológico deseado. Subsecuentemente, los llamados *hits in silico* (compuestos seleccionados por los modelos computacionales) se enviarán a validación experimental *in vitro*.

Ocasionalmente, el cribado *in silico* puede ser utilizado para guiar el reposicionamiento terapéutico (*drug repurposing*), es decir, la búsqueda de nuevos usos médicos de fármacos ya conocidos o, cuando se enfoca en componentes alimentarios, la búsqueda de nutraceuticos.

En la conferencia, se presentaron dos ejemplos de *virtual screening* aplicando aproximaciones híbridas de *machine learning* basadas en métodos supervisados y no supervisados, y en aproximaciones basadas en la estructura. En el primer ejemplo, se discutió la búsqueda de compuestos *multi-target* que modularan, simultáneamente, canales de sodio dependientes de voltaje (un blanco farmacológico clásico para medicamentos anticonvulsivos) y el receptor de potencial transitorio vaniloide, tipo 1 (un canal catiónico menos específico, propuesto más recientemente como blanco farmacológico para el tratamiento de las epilepsias). Se seleccionaron mediante *virtual screening* tres compuestos reposicionados, montelukast, cinarizina y novobiocina, que corroboraron la actividad predicha tanto *in vitro*, en modelos de *patch clamp*, como *in vivo*, en modelos de crisis epiléptica aguda y en el modelo GASH/Sal (Llanos et al. 2022; Llanos et al. 2023). En el segundo ejemplo, se describió el uso de *virtual screening* para identificar ácidos grasos y derivados de ácidos grasos con acción anticonvulsiva basada en bloqueo de canales de sodio y canales de calcio dependientes de voltaje (Barrionuevo et al. 2024). En ambos casos, los métodos computacionales empleados demostraron muy alta capacidad predictiva.

BIBLIOGRAFÍA

- BARRIONUEVO EM, PERALTA E, MANZUR DE NARDI A, MONAT J, FALLICO MJ, LLANOS MA et al. In silico screening identification of fatty acids and fatty acid derivatives with antiseizure activity: In vitro and in vivo validation. *Pharmaceutics*. 2024;16(8):996.
- LLANOS MA, ENRIQUE N, SBARAGLINI ML, GAROFALO FM, TALEVI A, GAVERNET L et al. Structure-based virtual screening identifies novobiocin, montelukast, and cinnarizine as trpv1 modulators with anticonvulsant activity in vivo. *J Chem Inf Model*. 2022;62(12):3008-3022.
- LLANOS MA, ENRIQUE N, ESTEBAN-LÓPEZ V, SCIOLI-MONTOTO S, SÁNCHEZ-BENITO D, RUIZ ME et al. A combined ligand- and structure-based virtual screening to identify novel NaV1.2 blockers: In vitro patch clamp validation and in vivo anticonvulsant activity. *J Chem Inf Model*. 2023;63(22):7083-7096.