

Madrid, viernes 6 de junio de 2025

Diseñan con inteligencia artificial una molécula con potencial para tratar el alzhéimer y el cáncer

- Tres equipos del CSIC han participado en este trabajo, que se centra en aplicar la IA utilizando DYRK1A, una proteína implicada en diversas enfermedades
- La nueva estrategia computacional permite diseñar moléculas terapéuticas desde cero, incluso si los datos experimentales son limitados



El nuevo procedimiento acelera el diseño de nuevas moléculas para tratar enfermedades como el alzhéimer. / ISTOCK

Un equipo multidisciplinar –integrado por investigadores de tres centros del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), la Universidad Pontificia Comillas y la empresa Altenea Biotech– ha desarrollado una innovadora estrategia computacional que permite diseñar moléculas terapéuticas desde cero, incluso disponiendo de datos experimentales limitados. En concreto, los investigadores, [que publican sus resultados](#)

en la revista *Journal of Medicinal Chemistry*, han diseñado una molécula que podría usarse en futuras terapias frente al alzhéimer y ciertos tipos de cáncer.

La investigación se centra en la proteína DYRK1A, cuya sobreexpresión está implicada en enfermedades como el síndrome de Down, el alzhéimer y ciertos tipos de cáncer. “[Estudios recientes](#) sugieren que inhibir esta proteína puede ayudar a prevenir o ralentizar procesos patológicos como la acumulación de proteínas tau hiperfosforiladas, asociadas a la neurodegeneración”, indica **Nuria E. Campillo**, investigadora del Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CIB-CSIC) y autora principal del artículo junto con **Simón Rodríguez**, de la Universidad Pontificia Comillas.

Utilizando inteligencia artificial generativa y modelos predictivos, combinados con técnicas tradicionales como el acoplamiento molecular (*docking*) y cálculos de teoría del funcional de la densidad (DFT), el equipo ha diseñado y validado químicamente una nueva familia de compuestos. Uno de ellos, una pirazolil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina, mostró una potente inhibición de DYRK1A a nivel nanomolar, además de propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y una buena permeabilidad cerebral, imprescindible para atravesar la barrera hematoencefálica y poder funcionar terapéuticamente.

“Esta estrategia acelera tremadamente el proceso de diseño de nuevas moléculas que, con los métodos habituales, requería muchos años”, asegura **David Ríos Insua**, profesor de investigación del CSIC en el Instituto de Ciencias Matemáticas (ICMAT) y coautor del estudio. También han participado en este trabajo investigadores del Instituto de Química Médica (IQM-CSIC).

Miles de nuevas moléculas

El nuevo protocolo desarrollado se centra en un modelo generativo jerárquico, construido sobre representaciones moleculares en forma de *grafos*. “Este modelo integra diversos enfoques para emplear motivos estructurales flexibles y de mayor tamaño como unidades básicas de la generación de moléculas”, explica **Rodríguez**. Estos motivos son patrones recurrentes en la estructura tridimensional de las moléculas, que les permiten cumplir funciones biológicas esenciales. “Así, podemos generar miles de nuevas moléculas, incluso a partir de conjuntos de datos experimentales limitados, realizando predicciones más robustas y fiables”, añade.

Además, el equipo ha empleado los denominados modelos de relación cuantitativa estructura-actividad (QSAR), potenciados por modelos de inteligencia artificial, para predecir las propiedades biológicas de los compuestos, tanto la afinidad de las moléculas con DYRK1A como su posible toxicidad. “La combinación de estos modelos en un sistema conjunto mejoró significativamente la precisión en la predicción de la actividad biológica”, afirma **Ríos**.

Los mejores candidatos identificados con este procedimiento se han sintetizado y evaluado mediante ensayos enzimáticos y celulares. Los próximos pasos incluyen la optimización de los compuestos identificados y su evaluación en modelos preclínicos. Además, se refinarán las moléculas haciendo una integración directa de los modelos QSAR con los generativos, y se desarrollarán otros modelos para complementar la

predicción de la toxicidad y para hacer más específica la formulación, por ejemplo, evitando la afinidad con otras proteínas. También, se estudiará la posible combinación con técnicas de aprendizaje por refuerzo.

El protocolo desarrollado es adaptable a otros objetivos terapéuticos, lo que abre la posibilidad de aplicarlo en la búsqueda de tratamientos para diversas enfermedades. Este trabajo muestra cómo la integración de la inteligencia artificial con métodos tradicionales puede revolucionar el diseño de fármacos, ofreciendo nuevas vías para el tratamiento de enfermedades complejas.

Eduardo González García, Pablo Varas, Pedro González-Naranjo, Eugenia Ulzurrun, Guillermo Marcos-Ayuso, Concepción Pérez, Juan A. Páez, David Ríos Insua, Simón Rodríguez Santana, and Nuria E. Campillo. **AI-Driven De Novo Design and Development of Nontoxic DYRK1A Inhibitor.** *Journal of Medicinal Chemistry*. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c00512

CIB / ICMAT / CSIC Comunicación

comunicacion@csic.es