

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**Desafios e Perspectivas do uso da Bioinformática e
Inteligência Artificial na descoberta de novos fármacos**

Gabriel Luchini Bicaletto

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientadora:

Profa. Dra. Irene Satiko Kikuchi

São Paulo

2023

SUMÁRIO

	Pág.
Lista de Abreviaturas	1
RESUMO	3
ABSTRACT.....	4
1.INTRODUÇÃO.....	5
1.1 Aspectos importantes no emprego da IA e no design de medicamentos....	9
1.1.1 Interação proteína-proteína ou proteína-fármaco.....	11
1.1.2 Características Físico-Químicas e triagem virtual.....	13
1.1.3 Papel da IA na avaliação do sinergismo/antagonismo.....	14
1.1.4 Importância da IA na nanomedicina.....	15
2.OBJETIVOS	15
3.MATERIAL E MÉTODOS	16
4.RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
4.1 Utilização da IA para diagnóstico associado a eficiência do medicamento.....	16
4.2 Aceitação da IA nas indústrias farmacêuticas.....	20
5.CONCLUSÃO.....	21
5.BIBLIOGRAFIA.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

ANNs	<i>Artificial Neural Networks</i>	Redes Neurais Artificiais
ANVISA	<i>National Health Surveillance Agency</i>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CNN	<i>Convolutional Neural Network</i>	Redes Neurais Convolucionais
DAC	<i>Coronary Artery Disease</i>	Doença Arterial Coronariana
DII	<i>Inflammatory bowel disease</i>	Doença Inflamatória Intestinal
DL	<i>Deep Learning</i>	Aprendizado Profundo
DTI	<i>Drug–target Interactions</i>	Interações Droga-alvo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>	Administração de Alimentos e Medicamentos
GPCR	<i>G Protein-coupled Receptors</i>	Receptores Acoplados à Proteína G
IA	<i>Artificial Intelligence</i>	Inteligência Artificial
LDA	<i>Linear Discriminatory Analysis</i>	Análise Discriminatória Linear
LR	<i>Logistic Regression</i>	Regressão Logística
ML	<i>Machine Learning</i>	Aprendizado da máquina
MLP	<i>Multilayer Perceptron Network</i>	Redes Perceptron Multicamadas
NB	Naive Bayes	Baias íntegras
NGS	<i>Next Generation Sequencing</i>	Sequenciamento de Próxima Geração
NME	<i>New molecular entities</i>	Novas Entidades moleculares
P&D	<i>Research and Development</i>	Pesquisa e Desenvolvimento
PPI	<i>Protein-protein Interactions</i>	Interações Proteína-Proteína

PVP	<i>PhenomeNET Variant Predictor</i>	Preditor de Variante PhenomeNET
QSAR	<i>Quantitative Structure-activity relationship</i>	Relação estrutura-atividade quantitativa
RNN	<i>Recurrent Neural Networks</i>	Redes Neurais Recorrentes
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>	Polimorfismo de Nucleotídeos Único
SVM	<i>Support Vector Machine</i>	Máquina de Vetores de Suporte
TTD	<i>Therapeutic Target Database</i>	Banco de Dados de Alvos terapêuticos
VS	<i>Virtual Screening</i>	Triagem virtual

RESUMO

Bicaletto, G. L. **Desafios e Perspectivas do uso da bioinformática e inteligência artificial na descoberta de novos fármacos**, 2023. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

INTRODUÇÃO: A Inteligência Artificial em conjunto com a bioinformática (softwares), desempenham um papel importante na obtenção de novos fármacos podendo ter resultados mais eficientes e eficazes. A combinação de conhecimentos de biologia, ciência da computação e estatística para analisar e interpretar grandes volumes de dados biológicos pode acelerar o processo de descoberta de novos fármacos. **OBJETIVO:** Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico dos principais desafios e perspectivas da situação atual da bioinformática na descoberta de novos fármacos. **MATERIAL E MÉTODOS:** Para a revisão bibliográfica foram utilizadas bases eletrônicas de dados como *Pubmed*, *Scielo* e *Google Scholar*, e as palavras-chaves: Inteligência Artificial, bioinformática, descoberta de fármacos, algoritmos, redes neurais, design de medicamentos, triagem virtual. **CONCLUSÃO:** A Inteligência Artificial apresenta inúmeras possibilidades como uma abordagem inovadora, rápida e econômica. Embora essa tecnologia encontre aplicações rapidamente na indústria farmacêutica, o processo de transformação não é isento de desafios. O investimento em Pesquisa é importante, pois existe a necessidade de Cientistas de dados, engenheiros de software equipados com uma sólida compreensão das ferramentas do sistema de Inteligência artificial e uma compreensão transparente dos objetivos e foco, que permitirão os avanços e o engajamento que a plataforma de Inteligência Artificial exige.

ABSTRACT

Bicaletto, G. L. **Challenges and Perspectives of using bioinformatics and artificial intelligence in the discovery of new drugs**, 2023. Completion of Pharmacy-Biochemistry Course – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

INTRODUCTION: Artificial Intelligence, together with bioinformatics (software), plays an important role in obtaining new drugs and can have more efficient and effective results. Combining knowledge of biology, computer science and statistics to analyze and interpret large volumes of biological data can accelerate the process of discovering new drugs. **OBJECTIVE:** This work aimed to carry out a bibliographical survey of the main challenges and perspectives of the current situation of bioinformatics in the discovery of new drugs. **MATERIAL AND METHODS:** For the literature review, electronic databases such as *Pubmed*, *Scielo* and *Google Scholar* were used, and the keywords: Artificial Intelligence, bioinformatics, drug discovery, algorithms, neural networks, drug design, virtual screening. **CONCLUSION:** Artificial Intelligence presents countless possibilities as an innovative, fast and economical approach. Although this technology is quickly finding applications in the pharmaceutical industry, the transformation process is not without its challenges. Investment in Research is important as there is a need for data scientists, software engineers equipped with a solid understanding of the AI system tools and a transparent understanding of the objectives and focus, which will enable the advancements and engagement that the platform of Artificial Intelligence demands.

1. INTRODUÇÃO

A descoberta de novos fármacos, por se tratar de um esforço interdisciplinar, historicamente sempre seguiu os grandes avanços nas áreas relacionadas como as biológicas e as físicas. Esses avanços têm acontecido com a ajuda da bioinformática, com softwares capazes de estruturar moléculas através da relação estrutura-atividade e que começaram a ser utilizados em meados de 1980 e mais recentemente, com a incorporação dos avanços no aprendizado de máquina e inteligência artificial (Bender e Cortes-Ciriano, 2021).

A introdução de aprendizado de máquina e inteligência artificial (IA) nos softwares fez com que eles ficassem mais eficientes, possibilitando a identificação de uma molécula de maior qualidade através de resultados já obtidos em moléculas similares, fazendo com que o software filtre os melhores candidatos dentre um número incontável de possibilidades. Porém para que isso ocorra, resultados prévios e interações já conhecidas precisam ser inicialmente considerados pelo programa. Além disso, a molécula final precisa ser exposta às condições que ainda não podem ser replicadas com exatidão pelo software, que são, em sua maioria, sua interação com o organismo humano. Exemplos de desafios já conhecidos são as interações do fármaco no organismo humano, com seus efeitos junto às proteínas, os processos de metabolização até sua eliminação (Sahu *et al.*, 2021).

Design computacional e IA dão um novo rumo ao processo de Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) na produção de medicamentos futuros. De acordo com FDA, o número de medicamentos aprovados vem diminuindo com o surgimento de novas entidades moleculares (NME), devido aos efeitos colaterais adversos e diminuição da eficiência de muitos compostos (Kaushik e Raj, 2020).

Na figura 1, estão resumidas as aplicações da IA na indústria farmacêutica para a descoberta de fármacos.

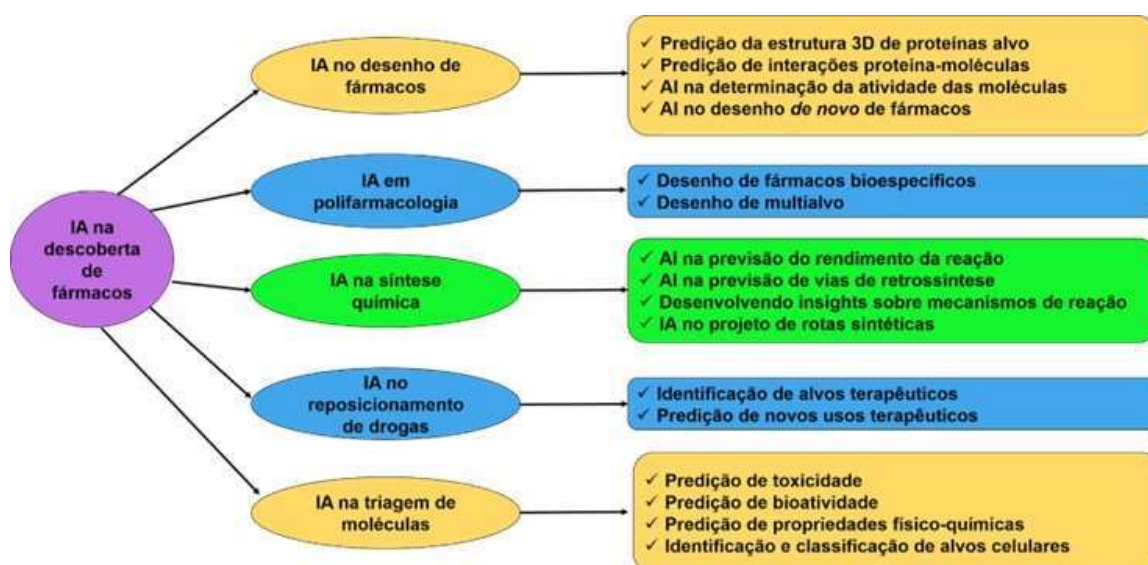


Figura 1 – Diagrama das aplicações da IA na indústria farmacêutica para a descoberta de fármacos. (Fonte: adaptado de Paul *et al.*, 2021)

A IA envolve vários domínios de métodos, como raciocínio, representação, busca de soluções e o paradigma do aprendizado da máquina (ML). Esse ML utiliza algoritmos que podem reconhecer padrões dentro de um conjunto de dados. Um subcampo do ML é o aprendizado profundo (DL), que envolve redes neurais artificiais (ANNs). Estes compreendem um conjunto de elementos de computação sofisticados e interconectados, envolvendo perceptores análogos aos neurônios biológicos humanos, imitando a transmissão de impulsos elétricos no cérebro humano (Beneke e Mackenrodt, 2019). De acordo com Casvasotto e Di Filippo (2021), tanto o ML quanto o DL são úteis para mapear automaticamente um conjunto de entradas para um conjunto de resultados (aprendizado supervisionado) e para adquirir informações implícitas em um determinado conjunto de dados (aprendizado não supervisionado). Existem vários tipos de ANNs como por exemplo, redes Perceptron multicamadas (MLP), redes neurais recorrentes (RNNs) e redes Neurais convolucionais (CNNs) (Bielecki, 2019; Kalyane *et al.*, 2020). A rede MLP tem aplicações que incluem reconhecimento de padrões, auxiliares de otimização, identificação de processos e controles. RNNs são redes com malha fechada, com capacidade de memorizar e armazenar

informações, como Boltzmann constantes e redes Hopfield (Silva *et al.*, 2017). CNNs é uma série de sistemas dinâmicos com conexões locais, caracterizados por sua topologia e são utilizados para o processamento de imagem e vídeo, modelagem de sistema biológico, processamento de funções cerebrais complexas, padrão de reconhecimento e processamento sofisticado de sinais (Haenggi e Moschytz, 2000).

Várias indústrias farmacêuticas estão investindo em IA para diminuir o custo e as chances de falhas. O mercado registrou um aumento de US\$ 200 a US\$ 700 milhões entre 2015 e 2018, e faz previsão de aumento até 2024 para US\$ 5 bilhões (Pellat e Anghelache, 2019). Um aumento estimado de 40% entre 2017 e 2024 implica que a IA possivelmente remodelará as áreas médica e farmacêutica. As principais empresas farmacêuticas e fornecedoras de IA estão especificadas na Tabela 1, conforme Sarkar *et al.* (2023).

Tabela 1: Parcerias de estabelecimentos de IA com empresas farmacêuticas.

Empresa/ Firma	Utilização de IA	Parceria com o Estabelecimento Farmacêutico	Plataforma Avançada/Agentes Líderes para Ensaios Clínicos
Numerar São Francisco, CA 94107, EUA	Um esquema para o design de medicamentos facilitado por IA abordando especialidades de oncologia e gastroenterologia	Takeda	Agente S48168 na Fase 1 do teste clínico para receptor 2 de Ryanodina
Numerar São Francisco, CA 94107, EUA	Um esquema para o design de medicamentos facilitado por IA abordando especialidades de oncologia e gastroenterologia	Servidor	Avanço de medicamentos relacionados à oncologia, sistema nervoso central e doenças gastroenterológicas
Atomwise São Francisco, CA 94103, EUA	Um esquema para modelagem estrutural habilitada por IA	Lilly	Agente BBT-401 na Fase 2 de testes clínicos
Atomwise São Francisco, CA 94103, EUA	Um esquema para modelagem estrutural habilitada por IA	Ponte Bioterapêutica	Ampliação do Pipeline Inibidor Pellino; Agente BBT-401 avaliado na Fase 2a de testes clínicos
Benevolent AI Londres, Reino Unido	Sistema de Cognição Aumentada de Julgamento facilitado por IA (JACS) para originar e promover novos	Janssen	Novo conjunto de compostos de drogas a ser avançado por meio dessa colaboração

Empresa/ Firma	Utilização de IA	Parceria com o Estabelecimento Farmacêutico	Plataforma Avançada/Agentes Líderes para Ensaios Clínicos
	agentes clínicos eficazes em doenças neurodegenerativas		
Benevolent AI Londres, Reino Unido	Esquemas auxiliados por IA para promover novos agentes clínicos eficazes em doenças renais crônicas	AstraZeneca	Candidato a medicamento avaliado em testes clínicos de Fase 2b como um agente líder eficaz em doenças renais crônicas
Exscientia Oxford, Reino Unido	Um esquema para descoberta de drogas habilitada por IA e refinamento de leads	sanofi	Pesquisa de descoberta de drogas no transtorno obsessivo-compulsivo, Agente DSP-1181 em testes clínicos de Fase I. Esquema Advance Centaur Chemist™ para descoberta de drogas habilitada por IA
IBM Watson Health Cambridge, MA 02142, EUA	Fornecer um esquema para avaliação de dados clínicos e associados à saúde	Pfizer	Acelerando os esforços de descoberta de medicamentos em imun-oncologia
IBM Watson Health Cambridge, MA 02142, EUA	Fornecer um esquema para avaliação de dados clínicos e associados à saúde	Novartis	Vigilância em tempo real de pacientes para aumentar os resultados da intervenção de pacientes com câncer de mama
Microsoft Redmond, WA 98052, EUA	Um esquema para processamento de imagens, bem como intervenções terapêuticas auxiliadas por células e genes	Novartis	Gerando um laboratório de inovação de IA para aumentar o mecanismo de descoberta de medicamentos, bem como sua comercialização
Owkin Broadway, Nova York, NY, EUA	Fornecer um esquema para testes clínicos auxiliados pela técnica de ML	roche	Plataforma Owkin's Studio originada e avançada utilizando tecnologia AI
Sensyne health Headington, Oxfordshire, Reino Unido	Uma ferramenta que serve esquemas de IA clínica	Bayer	Originado e avançado, o pacote de tecnologia de IA clínica proprietária da Sensyne Health
XtalPi Shenzhen, Guangdong, China	Um pacote que permite a identificação e validação do alvo incorporando QM, bem como esquemas de ML	Pfizer	Previsão e refinamento de entidades cristalinas de candidatos a medicamentos utilizáveis nos estágios iniciais da triagem de medicamentos
Terapia BioXcel New Haven, CT, EUA	Um esquema que facilita serviços de descoberta de medicamentos incorporando mecanismos de IA	Pfizer	Avaliação do agente principal BXCL501-in em testes clínicos de Fase 3; Avaliação do agente medicamentoso BXCL701-in na avaliação clínica de Fase 2

*Adaptado de Sarkar *et al.* (2023).

O compromisso financeiro das empresas farmacêuticas em investir na IA ajuda os provedores de IA a promoverem melhorias, tendo como exemplo, a

cooperação entre a *Deep Mind Technologies*, uma filial do *Google*, e o *Royal Free London NHS Foundation Trust* para a redução de lesões renais agudas (Sarkar *et al.*, 2023).

1.1 Aspectos importantes no emprego da IA no planejamento de medicamentos

O desenvolvimento de medicamentos é uma importante área de pesquisa para empresas farmacêuticas e químicas. A grande maioria dos alvos dos fármacos aprovados é de proteínas. Uma proteína que tem esse potencial é aquela que possui estruturas favoráveis às interações com pequenas moléculas, sejam elas endógenas ou exógenas que contenham um sítio de ligação. Espera-se que esses locais de ligação tenham certos atributos que permitam a ligação específica do local de alta afinidade com a molécula semelhante ao fármaco. Tal como acontece com todos os alvos de fármacos, um potencial alvo de proteína deve estar ligado a um processo de doença. Atualmente, há uma falta de conhecimento sobre o número de proteínas sobre as quais os produtos farmacêuticos modernos atuam e o número de proteínas como alvo para interações (Sarkar *et al.*, 2023).

A descoberta de medicamentos à base de carboidratos é uma área promissora de pesquisa em química medicinal. Os carboidratos bioativos abriram uma nova fonte para o desenvolvimento de medicamentos. Mais de 170 medicamentos à base de carboidratos foram aprovados com sucesso como anticoagulantes, agentes antitumorais, agentes antidiabéticos, antibióticos, agentes antivirais e vacinas. No entanto, a maioria dos carboidratos tem baixa capacidade de ligação específica. Novos métodos e estratégias para melhorar a interação dos carboidratos estão em alta demanda. Há também os lipídios que são essenciais para a vida com funções como armazenamento de energia, constituírem membranas celulares, servirem como moléculas sinalizadoras e modificadoras de proteínas. Assim, muitos fármacos foram desenvolvidos para tratar uma variedade de doenças, como as vias de sinalização lipídica (prostanóides, leucotrienos, ácidos graxos epóxi, esfingolipídios, lisofosfolipídios,

endocanabinóides e fosfoinositídeos) e proteínas de sinalização lipídica (aciltransferases lisofosfolipídicas, fosfoinositídeo 3-quinase e receptores acoplados à proteína G (GPCRs)), e que oferecem uma ampla gama de alvos farmacológicos (Sarkar *et al.*, 2023).

O desenvolvimento de sistemas eficientes e avançados para a entrega direcionada de agentes terapêuticos com máxima eficiência e riscos mínimos impõe um grande desafio aos cientistas químicos e biológicos. Pesquisadores em todo o mundo se envolvem em abordagens computacionais tradicionais, como triagem virtual (VS) e *docking* molecular, para identificar e caracterizar interações proteína-proteína, bem como interações fármaco-proteína. Mas essas abordagens são imprecisas. Além disso, dados complexos e grandes de genômica, proteômica, dados de *microarray* e ensaios clínicos também impõem um impedimento na descoberta de medicamentos. A tecnologia IA e ML são abordagens inovadoras que desempenham um papel crucial na descoberta e desenvolvimento de medicamentos. Os algoritmos ML e DL foram implementados em vários processos de descoberta de fármacos, como síntese de peptídeos, triagem virtual baseada em estrutura e ligante, previsão de toxicidade, monitoramento e liberação de fármacos, modelagem de farmacóforos, relação estrutura-atividade quantitativa (QSAR), reposicionamento de fármacos, polifarmacologia e atividade físico-química. Evidências do passado fortalecem a implementação de IA e DL neste campo. Além disso, novas técnicas de pesquisa, curadoria e gerenciamento de dados fornecem suporte crítico para algoritmos de modelagem desenvolvidos recentemente, tornando a ferramenta uma excelente oportunidade para um processo racional de design e descoberta de medicamentos (Sarkar *et al.*, 2023).

A Figura 2, representa a contribuição da IA no desenvolvimento de proteínas e produtos biológicos personalizados usando análise de dados, modelagem preditiva e ferramentas de reconhecimento de padrões para uma melhor improvisação no processo de desenvolvimento de proteínas e proteínas customizadas. O conhecimento de vias biológicas alteradas e a localização de alvos de doenças são necessários para o mesmo. Podem ser realizados por IA a

previsão do enovelamento de proteínas a partir de sequências de aminoácidos e o uso de aprendizagem profunda e simulação de dinâmica molecular. Também podem ser previstos em estudos, a afinidade e toxicidade de ligação da proteínas/peptídeos por IA e conjuntos de dados toxicológicos (Sharma *et al.*, 2022).

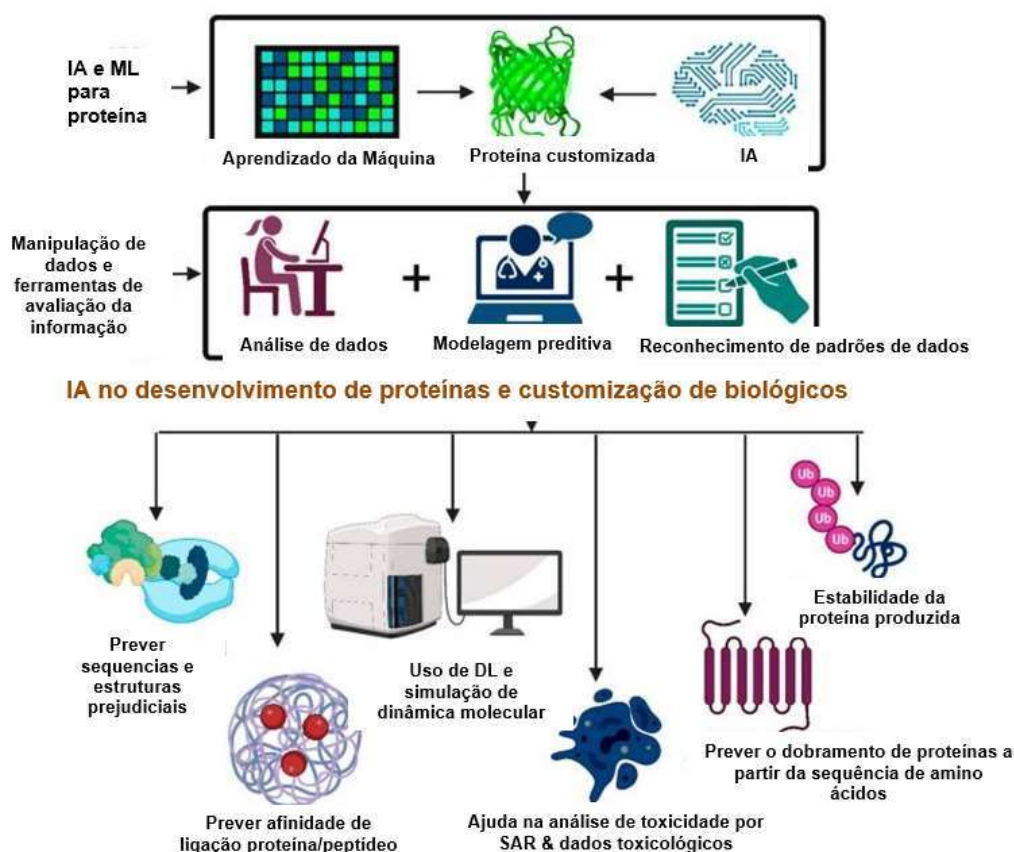


Figura 2 – Modelo da contribuição da IA no desenvolvimento de proteínas e produtos biológicos personalizados. (Adaptado de Sharma *et al.*, 2022)

1.1.1. Interação proteína-proteína ou proteína-fármaco

As interações proteína-proteína (PPIs) são vitais para vários sistemas biológicos e podem estar associadas a muitos distúrbios (Falchi *et al.*, 2014; Scott *et al.*, 2016). Um banco de dados de PPIs, ou seja, o banco de dados “Ferramenta de pesquisa para a recuperação de genes/proteínas interativas (STRING)”,

acumula cerca de 1,4 bilhão de PPIs importados de esquemas experimentais e de bioinformática por meio de curadoria de literatura (Szklarczyk *et al.*, 2015). Além disso, STRING também acumula interações computacionalmente antecipadas selecionadas de:

- pesquisa de texto de documentos científicos,
- interações estimadas a partir de atributos genômicos,
- interações transmitidas a partir de organismos modelo.

Para o conceito de design de fármacos dependente da arquitetura do complexo proteína-proteína, é importante examinar a interface PPI. Em muitos casos, as informações PPI precisas são escassas (Xue *et al.*, 2015), gerando assim uma infinidade de esquemas computacionais para prever sua interface. A abordagem IA baseada no modelo é direta e altamente confiável devido à preservação de atributos das interfaces PPI (Zhang *et al.*, 2010).

A capacidade da IA de prever associações de alvos de fármacos também foi empregado para aumentar o reaproveitamento de fármacos disponíveis e evitar a polifarmacologia. O reaproveitamento de um medicamento já disponível encaminha o processo para ensaios clínicos de Fase II (Mak e Pichika, 2018), o que reduz os gastos financeiros (Persidis, 2011). Para redes impulsionadas computacionalmente, o método ML é amplamente empregado, que envolve métodos como Máquina de Vetores de Suporte (SVM) e regressão logística, bem como DL. Algoritmos baseados em regressão logística, como “PREDICT”, “SPACE”, bem como outras técnicas de ML, levam em consideração a semelhança doença-doença e fármaco-fármaco, a comparabilidade entre compostos-alvo, estrutura química e expressão gênica pode resultar em reaproveitamento de medicamentos (Park, 2019).

A base para o reaproveitamento de um medicamento está na relação fármacos e doenças. Aspectos auxiliares também estão associados ao reaproveitamento de fármacos, como alvos para fármacos e genes para doenças. Para o design de fármacos, existem nove tipos de redes significativas: gene regulador, metabólico, proteína-proteína, fármaco-alvo, fármaco-fármaco, fármaco-doença, alvo-doença, fármaco-efeito adverso e doença-redes de doenças

(Shah reza *et al.*, 2018). Com o conhecimento de que os fármacos análogos frequentemente possuem alvos ou atividades comparáveis especificamente é feita a suposição primária do esquema dependente de rede, sendo fundamental integrar o reaproveitamento de medicamentos com a previsão do alvo do medicamento, pois o alvo pode ser concebido como uma conexão entre o medicamento e a doença (Yamanishi *et al.*, 2008; Luo *et al.*, 2017). Para citar um exemplo, esta abordagem propôs que o alendronato, a clorpropamida e o telmisartan poderiam possuir novas ações de bloqueio da ciclooxigenase. Essas atividades foram subsequentemente substanciadas experimentalmente pela avaliação da geração de componentes pró-inflamatórios, e essas três moléculas, portanto, fornecem hits de alta fidelidade para prevenir a inflamação (Sarkar, *et al.*, 2023).

1.1.2 Características Físico-Químicas e triagem virtual

O reconhecimento precoce de compostos com características físico-químicas indesejáveis diminui a possibilidade de perda. Vários algoritmos baseados em DL tiveram avanços nesta questão. O ponto alto dessa abordagem reside em sua tratabilidade (Lusci *et al.*, 2013; Sarkar, *et al.*, 2023).

O espaço químico virtual é grande e pode ser trabalhado com mapa de moléculas, onde são observadas as distribuições das moléculas e suas propriedades. A ideia da utilização de ilustração é coletar informações das posições das moléculas para buscar compostos bioativos e assim, a VS, possibilitando a seleção de moléculas apropriadas para mais testes. Vários espaços químicos podem ser acessados em sites como PubChem, ChemBank, DrugBank e ChemDB (Paul *et al.*, 2021). Muitos parâmetros como modelos preditivos, a similaridade de moléculas, o processo de geração de moléculas e aplicação *in silico* (qualquer geração e/ou análise de dados executada através de computador ou simulação computacional, sem o uso de animais ou outras matrizes biológicas), podem ser usadas para prever o produto químico desejado e a estrutura de um composto (Sellwood *et al.*, 2018; Brown, 2015). Um exemplo foi o trabalho de Firth *et al.*, (2015), que aplicou algoritmo de substituição

multiobjetivo para otimizar o perfil de potência de um inibidor quinase-2 dependente de ciclina avaliando sua semelhança de forma, atividade bioquímica e propriedades físico-químicas.

No geral, as abordagens dadas ao VS podem ser alocadas em dois tipos: baseada em estrutura e baseada em ligante. Um deles, o *docking* molecular pode ser aplicado quando a arquitetura 3D da proteína alvo é acessível (Chen, 2015). Existem desvantagens dessa técnica, como a função de pontuação do *docking* que é incapaz de prever afinidades de ligação precisamente devido à atenção incompleta à solvatação e aos aspectos entrópicos (Huang e Zou, 2010), tornando a flexibilidade da proteína uma questão ainda mais complicada (Chen, 2015).

Ao contrário dos esquemas relacionados a triagem virtual ao *docking*, as abordagens de triagem virtual baseadas em ligantes não se baseiam nos dados arquitetônicos da proteína 3D, mas sim na correlação dos atributos moleculares (descritores) com classes de bioatividade (Lavecchia e Di Giovanni, 2013). Contextualmente, algoritmos de ML como SVMs têm sido frequentemente utilizados para triagem virtual (Melville *et al.*, 2009; Leelananda e Lindert, 2016; Liew *et al.*, 2009), que demonstraram rendimentos significativos (proporção de acertos conhecidos antecipados) e frequências de acertos falsos diminuídos concomitantemente (Ma *et al.*, 2009).

1.1.3 Papel da IA na avaliação do sinergismo/antagonismo

Existem disponíveis várias combinações de fármacos para combater doenças complexas, como tuberculose e câncer, uma vez que são capazes de fornecer uma ação sinérgica para uma melhora rápida (Calzolari *et al.*, 2008; Wilson e Km, 2020). A escolha de medicamentos apropriados e promissores para combinação requer um exame minucioso de alto rendimento, levando a um mecanismo de trabalho intensivo; por exemplo, o tratamento do câncer precisa de seis ou sete agentes medicinais para quimioterapia combinada (Sarkar, *et al.*, 2023).

A IA também pode ser empregada na previsão de sinergia entre os fármacos, verificando as regiões de interação entre moléculas de fármacos e alvos de proteínas. Podem ser utilizados programas como Banco de Dados de Alvos terapêuticos (TTD) (Wang *et al.*, 2020) e Interações fármacos -alvo (DTIs) (Abbasi *et al.*, 2020) para essa finalidade. De acordo com Csermely *et al.* (2013) e Jia *et al.* (2009), a utilização de dois ou mais fármacos pode favorecer a sinergia entre os medicamentos e tornar o tratamento mais eficaz quando comparado ao uso de um só medicamento. Os efeitos colaterais, a toxicidade e a resistência a medicamentos podem ser minimizadas com doses menores quando comparados a utilização de um único agente (Chou, 2006; O'Neil *et al.*, 2016).

1.1.4 Importância da IA na nanomedicina

O emprego de fármacos modulados por nanopartículas representa grande importância na área de terapias e diagnósticos, melhorando a eficácia terapêutica. Os nanomedicamentos utilizam nanotecnologia e medicamentos para o tratamento de doenças complicadas como malária, câncer, HIV, muitas doenças inflamatórias e asma (Wilson e Km, 2020; Sacha, 2013). A fusão de nanotecnologia com IA pode fornecer respostas para várias questões no avanço da formulação (Sacha, 2013).

De acordo com Calzolari *et al.* (2008), simulações com tamanhos de partículas, em conjunto com a estimativa química, pode auxiliar na avaliação interativa do dendrímero do fármaco e em seu encapsulamento dentro desse dendrímero. Além disso, softwares como LAMMPS e GROMACS4 podem ser utilizados para sondar a influência da química de superfície na absorção celular de nanopartículas.

2.OBJETIVOS

Este trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico dos principais desafios e perspectivas da situação atual da bioinformática na descoberta de novos fármacos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão de literatura científica/especializada. A pesquisa de dados foi realizada em bancos de dados científicos como: *PubMed*, *Web of Science*, Google Scholar e *Scopus*, além de sítios eletrônicos de instituições públicas e privadas.

A pesquisa foi realizada por meio de artigos publicados no período de 2000 a 2023, utilizando as palavras-chaves, em português e inglês: Inteligência Artificial, bioinformática, descoberta de fármacos, algoritmos, redes neurais, design de medicamentos, triagem virtual.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Utilização da IA para diagnóstico associado a eficiência do medicamento

O uso da biologia computacional para prever respostas precisas a medicamentos é uma aplicação importante da medicina de precisão. Um exemplo é a seleção genômica que utiliza o polimorfismo de nucleotídeo único (SNPs) para abordagens de ML e para desvendar a base genética da doença. O SNP pode alterar a sensibilidade da proteína sintetizada, o que afeta a farmacodinâmica do medicamento. Assim, juntamente com o perfil de risco, o padrão e a frequência de SNP nos genes são importantes na mediação de respostas a medicamentos e no planejamento de medicamentos terapêuticos (Shah e Kusiak, 2004).

Além disso, algoritmos específicos podem executar funções especializadas: um algoritmo genético é usado para realizar a seleção de genes. A pré-triagem de SNPs para formulação de medicamentos e análise de alvo usando ML e IA é realizada por meio do estudo do conhecimento de domínio, farmacodinâmica, natureza da doença, farmacologia molecular e farmacocinética (Shah e Kusiak, 2004).

A análise *in silico* de SNP por ferramentas de bioinformática mostrou resultados promissores no prognóstico de toxicidade relacionada a medicamentos

e eficácia, auxiliando na redução de custos para o desenvolvimento de medicamentos. Juntamente com a eficácia do fármacos em alvos conhecidos, agora também é possível prever novos alvos de fármacos e preparar moléculas de acordo. A análise de SNP atua como um biomarcador qualitativo (funcionalmente significativo) e quantitativo (combinação de diferentes SNP presentes simultaneamente) para predição de alvo e resposta a fármacos. As ferramentas de alinhamento de sequência, como SIFT, MAPP, PANTHER, PhD-SNP e SNP e GO, realizam o alinhamento de várias sequências e a previsão de SNP baseada em sequência. Abordagens baseadas em estrutura têm mais relevância do que metodologias de predição de SNP baseadas em sequência na dinâmica de planejamento de fármacos; A predição da estrutura tridimensional baseada em SNP diagnostica o fenótipo alterado da proteína em diferentes alelos polimórficos genéticos. No entanto, ferramentas como PolyPhen, SNPs3D, LS-SNP, efeito SNP e SNAP podem integrar abordagens baseadas em estrutura e sequência e obter o maior benefício. Os SNPs identificados na enzima metabolizadora de fármacos e nas sequências-alvo do fármaco podem ser estudados simultaneamente quanto à sua capacidade de manipulação de confirmação de proteína secundária e terciária com a ajuda de ferramentas de IA (Mah *et al.*, 2011).

Diferentes métodos analíticos utilizando SNP baseados em ML é possível graças a várias ferramentas analíticas de biologia computacional: DeepPVP, PhenomeNET Variant Predictor (PVP), Genomiser, WS-SNPs & GO, FATHMM, SuSPect, Snpranker, Snat, MutPhred, PhD-SNP, PolyPhen-2, SNPeff, SparSNP, PLANET-SNP (Nayariseri, 2020).

A aplicação de IA, ML e DL na medicina de precisão mudou o setor de em direção à digitalização, teste de ponto de atendimento, criação de banco de dados e análises, desenvolvimento de biossensores. O uso de tecnologias disruptivas abriu caminho para o tratamento personalizado e estratégias de prevenção. A experiência baseada em auto-aprendizagem forneceu refinamento aos conjuntos de dados complexos usados em pesquisas translacionais (Shah e Kusiak, 2004). A hierarquia da medicina tradicional está se transformando em uma parceria de nível igual entre pacientes e cuidadores. Além do mais, entre as muitas

tecnologias disruptivas, a IA tem o maior potencial para apoiar esta transição, analisando as grandes quantidades de dados de pacientes e instituições de saúde registradas a cada momento. Diminuir as partes repetitivas do trabalho de um médico, pode levar o profissional a ter mais tempo para investir em seus pacientes, melhorando o toque humano. No entanto, a IA só cumprirá sua missão se for segura, eficiente e comprovada a ajuda no tratamento de pacientes e na melhoria dos cuidados de saúde (Mesko, 2017). Biomarcadores multifuncionais, como o SNP, e ferramentas multidiagnósticas, fornecidas pela IA, diminuem os gastos para generalizar a medicina de precisão, tornando-a mais adaptável (Shah e Kusiak, 2004).

As tentativas para diminuir a mortalidade relacionada ao câncer exigem detecção e diagnóstico precoces para benefícios terapêuticos eficazes. Assim, é essencial descobrir novos biomarcadores que estimulem a resistividade dos medicamentos e reconheçam os objetivos terapêuticos para melhorar os padrões de tratamento do cancro. O estabelecimento da Rede Metastática (MetaNet) (Jiang *et al.*, 2021), sequenciamento de próxima geração (NGS) (Dlamini *et al.*, 2020) e modelos de monitoramento de esferóides e técnica de reconhecimento baseada em IA (SMART) (Chen *et al.*, 2021) atendem a essas necessidades e, assim, transformaram as perspectivas de melhorar a precisão na classificação de tumores. Esses modelos fornecem diversas aplicações clínicas essenciais para análise de risco identificação precoce de câncer, prognóstico por meio de imagens médicas diagnóstico preciso, detecção de limites de esferóides tumorais, reconhecimento de biomarcadores e classificação de objetivos clínicos para projeto e descoberta de novos medicamentos. Usando esses aplicativos, a síndrome do câncer e a estimativa prognóstica são melhoradas em relação a esses modelos e foi demonstrado que melhoram a precisão na classificação do tumor. Apesar do avanço das tecnologias, a IA tem diversas demandas e restrições, e a utilização clínica de diversos métodos ainda precisa ser endossada. Através do constante desenvolvimento da tecnologia, o futuro da IA e da oncologia de fidelidade tornam o processo de descoberta de medicamentos

uma solução rápida com alta potência clínica e baixo custo (Pandyan e Wang, 2022).

Para o tratamento da doença inflamatória intestinal (DII) está sendo utilizada a azatioprina que é um derivado da tiopurina devido às suas propriedades imunossupressoras. O sequenciamento direcionado de alto rendimento de genes envolvidos no metabolismo da tiopurina destacou muitos candidatos a SNPs associados ao mesmo. As abordagens de ML traçaram o perfil de vários SNPs em associação com a DII, alguns dos quais pertencem ao locus HLA. Descobriu-se que o locus HLA está significativamente associado à pancreatite: um efeito colateral da tiopurina (Park e Jeon, 2019). Consequentemente, indicando a aplicação de abordagens de ML na detecção de DII e diagnóstico de medicamentos.

A doença arterial coronariana (DAC) é a mais comum e mortal entre todas as doenças cardíacas. A ML tem sido utilizada para prever inferências em DAC, associando SNP e fatores de risco cardíaco. Os modelos de ML previram SNP associados aos genes ID3, FREM1, LDLR e COMT. Essas variantes têm o poder de medir doenças vasculares. A gravidade da aterosclerose pode ser detectada anos antes pela manifestação clínica de eventos cardíacos. O diagnóstico de aterosclerose assintomática, porém grave, é possível através da análise da heterogeneidade genética e do polimorfismo associado ao gene ID3. As redes neurais podem prever escores de gravidades altos e baixos de novos SNPs, que estão associados à previsão da gravidade da DAC (níveis de cálcio na artéria coronária) e avaliação de risco auxiliando na tomada de decisão clínica (Hathaway *et al.*, 2019).

Não apenas doenças com danos diretos e mau funcionamento de componentes cardiovasculares, as abordagens de ML também contribuem para o apoio à decisão clínica destinada ao perfil do tecido cardíaco para doenças com danos cardiovasculares indiretos, como diabetes mellitus. As explicações aditivas de Shapley podem fazer classificações binárias e múltiplas; Algoritmos: Regressão Logística (LR), Análise Discriminatória Linear (LDA), Naive Bayes (NB) e SVM podem validar os resultados. Os SNPs identificados na região D-Loop do DNA

mitocondrial têm relevância funcional na previsão da frequência dos resultados do diabetes mellitus (Hathaway *et al.*, 2019). O algoritmo da árvore de classificação prevê a hipermetilação do genoma nuclear que pode atuar como um parâmetro futuro para o diagnóstico clínico de doenças (Davis *et al.*, 2008).

Os efeitos colaterais associados ao tratamento medicamentoso são muito comuns. Muitos medicamentos em altas doses usadas para tratar doenças fatais foram associados ao aumento da sensibilidade às doenças cardiovasculares. A miopatia cardíaca detectou um perfil de alta expressão do gene COX-2; A COX-2 também influencia a expressão de outros indicadores de doenças cardíacas. Além disso, tornando-o um eficiente biomarcador clínico e alvo de medicamento. Abordagens de ML, SVM e NB, são usadas para determinar os perfis de risco de fármacos inibidores de COX-2 com base nas variantes SNP do gene COX-2 (O'Callaghan *et al.*, 2009).

3.2 Aceitação da IA nas indústrias farmacêuticas

Existem algumas inseguranças em relação ao emprego dessas tecnologias no processo de descoberta de medicamentos especificamente e na indústria farmacêutica em geral. A integração de dados pode causar diversidade entre os conjuntos de dados, como dados brutos e dados processados, por não existir um método validado para fazê-lo, podendo gerar dados que não foram formatados adequadamente, causando imprecisão na saída dos algoritmos de ML. É preciso integrar bancos de dados antes que o processo de descoberta de fármacos seja iniciado para tornar os métodos mais eficientes. A utilização de profissionais especializados nesses domínios para desenvolver IA, em um contexto farmacêutico é fundamental para a origem de algoritmos relevantes. Muitas empresas aplicam seus próprios algoritmos de IA que não estão disponíveis no domínio público, desperdiçando tempo e dinheiro e impedindo a progressão da indústria em relação à eficiência. A disponibilidade de dados de vários fornecedores de banco de dados pode causar custos adicionais a uma empresa, e os dados também devem ser confiáveis e de excelente qualidade para garantir previsões precisas de resultados (Lamberti *et al.*, 2019).

As empresas farmacêuticas exigem transparência em relação à promessa de algoritmos de IA em soluções inovadoras. Para P&D há a necessidade de Cientistas de dados, engenheiros de software equipados com uma sólida compreensão das ferramentas do sistema de IA e uma compreensão transparente dos objetivos e foco, que permitirão os avanços e o engajamento que a plataforma de IA promete (Sarkar *et al.*, 2023).

4. CONCLUSÃO

Apesar dos desafios já mencionados, é reconhecido que a utilização de aprendizado de máquina e IA otimizaram o processo de descoberta de novos fármacos, o tempo necessário para a inserção de uma nova molécula no mercado pode ser reduzido em até 50% além de diminuir consideravelmente os custos desse tipo de pesquisa. Sabemos, porém, que ainda há muito a ser descoberto e melhorado para que esses softwares não precisem ser constantemente validados, e seus resultados confirmados após sua utilização (Bender e Cortes-Ciriano, 2021).

É fundamental a utilização de profissionais especializados como cientistas de dados e engenheiros de software equipados com uma sólida compreensão das ferramentas do sistema de IA. Isso possibilitará analisar grandes conjuntos de dados e auxiliará as descobertas importantes (Sarkar *et al.*, 2023).

O emprego da IA na medicina pode trazer vários benefícios como diagnósticos mais precisos através de bioindicadores, tratamentos personalizados, o que pode maximizar a eficácia e minimizar os efeitos colaterais, identificar tendências preocupantes e permitir intervenções precoces. A IA não substituirá os médicos humanos; no entanto, apoiará a utilização eficaz dos recursos e melhorará a qualidade da atual terapêutica (Joshi *et al.*, 2023).

5. BIBLIOGRAFIA

Abbasi, K., Razzaghi, P., Poso, A., Ghanbari-Ara, S., Masoudi-Nejad, A. (2020). *Deep learning in drug target interaction prediction: current and future perspective*. Curr. Med. Chem., 27, 1-14. doi: 10.2174/0929867327666200907141016.

Bender, A., Cortés-Ciriano, I. (2021). *Artificial Intelligence in drug discovery: what is realistic, what are illusions? Part 1: Ways to make na impact, and why we are not there yet.* Drug Discov. Today, 26(2), 511-524.
<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.009>

Beneke, F. and Mackenrodt, M.O. (2019) *Artificial intelligence and collusion.* IIC - Int. Rev. Intellectual Property Competition Law 50(1), 109–134, doi:10.1007/s40319-018-00773-x.

Bielecki, A. (2019) Foundations of artificial neural networks. In: *Models of Neurons and Perceptrons: Selected Problems and Challenges* (Kacprzyk, Janusz, ed.), pp. 15–28, Springer INdAM Series.

Brown, N. (2015) *Silico Medicinal Chemistry: Computational Methods to Support Drug Design.* RSC Educational, p.232.

Calzolari, D., Bruschi, S., Coquin, L., Schofield, J., Feala, J.D., Reed, J.C., McCulloch, A.D., Paternostro, G. (2008). Search algorithms as a framework for the optimization of drug combinations. *PLoS Comput Biol.*, 4(12), 1-14. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000249.

Cavasotto, N.; Di Filippo, J.I., (2021). Artificial intelligence in the early stages of drug discovery. [Archives of Biochemistry and Biophysics](#) [698](#) 1-20.
doi: [10.1016/j.abb.2020.108730](https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108730)

Chen, Y.C. (2015). Beware of docking! Trends Pharmacol Sci., 36(2):78-95. doi: 10.1016/j.tips.2014.12.001.

Chen, Z., Ma, N., Sun, X., Li, Q., Zeng, Y., Chen, F., Sun, S., Xu, J., Zhang, J., Ye, H., Ge, J., Zhang, Z., Cui, X., Leong, K., Chen, Y., Gu, Z. (2021). Automated

evaluation of tumor spheroid behavior in 3D culture using deep learning-based recognition. *Biomaterials*, ;272,:120770. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.120770.

Chou, T.C. (2006). Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol. Rev.*, 58(3), 621-81. doi: 10.1124/pr.58.3.10.

Copeland, R.A. (2010). The dynamics of drug-target interactions: drug-target residence time and its impact on efficacy and safety. *Expert Opin. Drug Discov.*, 5(4):305-10. doi: 10.1517/17460441003677725.

Csermely, P., Korcsmáros, T., Kiss, H.J., London, G., Nussinov, R. (2013) Structure and dynamics of molecular networks: a novel paradigm of drug discovery: a comprehensive review. *Pharmacol. Ther.*, 138(3):333-408. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.01.016.

Dlamini, Z., Francies, F.Z., Hull, R., Marima, R. (2020). Artificial intelligence (AI) and big data in cancer and precision oncology. *Comput. Struct. Biotechnol. J.*, 18, 2300-2311. doi: 10.1016/j.csbj.2020.08.019.

Falchi, F.; Caporuscio, F.; Recanatini, M. (2014). Structure-based design of small-molecule protein-protein interaction modulators: the story so far. *Future. Med. Chem.*, 6 , 343–357. doi: 10.4155/fmc.13.204.

Firth, N.C., Atrash, B., Brown, N., Blagg, J. (2015). MOARF, an Integrated Workflow for Multiobjective Optimization: Implementation, Synthesis, and Biological Evaluation. *J. Chem. Inf. Model.* 55, 1169–1180. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5b00073>.

Haenggi, M. and Moschytz, G.S. (2000) Cellular Neural Networks: Analysis, Design and Optimization. *Springer Sci. Rev.* doi: 10.1007/978-1-4757-3220-7.

Hathaway, Q.A., Roth, S.M., Pinti, M.V., Sprando, D.C., Kunovac, A., Durr, A.J., Cook, C.C., Fink, G.K., Cheuvront, T.B., Grossman, J.H., Aljahli, G.A., Taylor, A.D., Giromini, A.P., Allen, J.L., Hollander, J.M. (2019). Machine-learning to stratify diabetic patients using novel cardiac biomarkers and integrative genomics. *Cardiovasc. Diabetol.*, 18(1):78. doi: 10.1186/s12933-019-0879-0.

Huang, SY; Zou, X. (2010). Inclusion of Solvation and Entropy in the Knowledge-Based Scoring Function for Protein–Ligand Interactions. *J. Chem. Inf. Model.*, 50(2), 262–273. <https://doi.org/10.1021/ci9002987>

Jia J, Zhu F, Ma X, Cao Z, Cao ZW, Li Y, Li YX, Chen YZ. Mechanisms of drug combinations: interaction and network perspectives. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2009 Feb;8(2):111-28. doi: 10.1038/nrd2683.

Jia, L., Hirt, E.R., Karpen, S.C. (2009). Lessons from a Faraway land: The effect of spatial distance on creative cognition. *J. Exp. Soc. Psychol.*, 45, 1127–1131. doi:10.1016/j.jesp.2009.05.015.

Jiang B, Mu Q, Qiu F, Li X, Xu W, Yu J, Fu W, Cao Y, Wang J. (2021). Machine learning of genomic features in organotrophic metastases stratifies progression risk of primary tumors, *Nat. Commun.* 12(1), 6692. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27017>.

Kalyane, D., Sanap, G., Paul, D., Shenoy, S., Anup, N., Suryanarayana, P.Tambe, V., Tekade, R.K. (2020) Artificial intelligence in the pharmaceutical sector: current scene and future prospect. In: *The Future of Pharmaceutical Product Development and Research*, pp. 73–107, Elsevier. doi: [10.1016/B978-0-12-814455-8.00003-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814455-8.00003-7)

Kaushik, A.C., Raj, U, (2020). AI-driven drug discovery: a boom against COVID-19? *AI Open*, 1, 1-4. doi: [10.1016/j.aiopen.2020.07.001](https://doi.org/10.1016/j.aiopen.2020.07.001)

Lamberti, M.J., Wilkinson, M., Donzanti, B.A., Wohlhieter, G.E, Parikh, S., Wilkins, R.G., Getz, K. (2019). A Study on the Application and Use of Artificial Intelligence to Support Drug Development. *Clin. Ther.*;41(8):1414-1426. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.05.018.

Lavecchia, A.; Di Giovanni, C. (2013). Virtual screening strategies in drug discovery: a critical review. *Current. Med. Chem.* , 20 , 2839–2860. doi: [10.2174/09298673113209990001](https://doi.org/10.2174/09298673113209990001)

Leelananda, S. P., & Lindert, S. (2016). Computational methods in drug discovery. *Beilstein J. of Org. Chem.*, 12(1), 2694-2718. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.267>

Beilstein J. Org. Chem., 12 , 2694–2718. <https://doi.org/10.3762/bjoc.12.267>

Liew, C.Y., Ma, X.H., Liu, X., Yap, C.W. (2009). SVM model for virtual screening of Lck inhibitors. *J. Chem. Inf. Model.*, 49(4):877-85. doi: 10.1021/ci800387z.

Luo, Y.; Zhao, X.; Zhou, J.; Yang, J.; Zhang, Y.; Kuang, W.; Peng, J.; Chen, L.; Zeng, J. (2017). A network integration approach for drug-target interaction prediction and computational drug repositioning from heterogeneous information. *Nat. Commun.*, 8, 573. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00680-8>

Lusci, A.; Pollastri, G.; Baldi, P. (2013). Deep Architectures and Deep Learning in Chemoinformatics: The Prediction of Aqueous Solubility for Drug-Like Molecules. *J. Chem. Inf. Model.*, 53 , 1563–1575. <https://doi.org/10.1021/ci400187y>.

Ma X.H., Jia, J., Zhu, F., Xue, Y., Li, Z.R., Chen, Y.Z. (2009). Comparative analysis of machine learning methods in ligand-based virtual screening of large compound libraries. *Journal. Comb Chem High Throughput Screen.*;12(4):344-57. doi: 10.2174/138620709788167944.

Mah, J.T.L., Low, E.S.H., Lee, E. (2011). In silico SNP analysis and bioinformatics tools: a review of the state of the art to aid drug Discovery. *Drug. Disc. Today*, 16, 800-8-9. doi:10.1016/j.drudis.2011.07.005.

Mak K.K., Pichika M.R. (2019). Artificial intelligence in drug development: present status and future prospects. *Drug. Discov. Today*, 24(3):773-780. doi: 10.1016/j.drudis.2018.11.014.

Melville, J.L.; Burke, E.K.; Hirst, J.D. (2009). Machine Learning in Virtual Screening. *Journal. Comb Chem High Throughput Screen.*, 12(4), 332-343. doi:10.2174/138620709788167980

Mesko, B. (2017). The role of artificial intelligence in precision medicine. *Exp. Rev. Prec. Med. and Drug Dev.*, 2(5), 239-241. <https://doi.org/10.1080/23808993.2017.1380516>.

Nayarisseri, A. (2020). Experimental and Computational Approaches to Improve Binding Affinity in Chemical Biology and Drug Discovery. *Curr. T. Med. Chem.*, 20, 1651-1660. doi:10.2174/156802662019200701164759

O'Callaghan, R.M., Griffin E.W., Áine M. Kelly, A.M. (2009). Long-term treadmill exposure protects against age-related neurodegenerative change in the rat hippocampus. *Hippocampus*, 19, 1019-1029, <https://doi.org/10.1002/hipo.20591>

O'Neil, J., Benita, Y., Feldman, I., Chenard, M., Roberts, B., Liu, Y., Li, J., Kral, A., Lejnine, S., Loboda, A., Arthur, W., Cristescu, R., Haines, B.B., Winter, C., Zhang, T., Bloecher, A., Shumway, S.D. (2016). An unbiased oncology compound screen to identify novel combination strategies. *Mol. C. Ther.*, 15 (6), pp. 1155-1162. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0843.

Pandiyan, S.; Wang, L. (2022). A comprehensive review on recent approaches for cancer drug discovery associated with artificial intelligence. *Comp. in Biol. and Med.*, 150, 106140, <https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2022.106140>

Park, K. (2019). A review of computational drug repurposing. *Trans. and Clin. Pharmacol.*, 27(2): 59-63. doi:<https://doi.org/10.12793/tcp.2019.27.2.59>

Park, S.C., Jeon, Y.T. (2019). Genetic Studies of Inflammatory Bowel Disease-Focusing on Asian Patients. *Cells*, 8(5):404. doi: 10.3390/cells8050404

Paul, D., Sanap, G., Shenoy, S., Kalyane, D., Kalia, K., Tekade, R.K. (2021). Artificial intelligence in drug discovery and development. *Drug Discov. Today*, 26(1), 80-92. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.10.010>

Pellat, G.; Anghelache, C. Governance in the EU member states in the Era Big Data. 25th PGV Network Conference, Editura Economica and Romanian Statistical Society, 2019.

Persidis, A. (2011). The Benefits of Drug Repositioning. *Drug Discov. World Spring Edition*: 9-12.

Sacha, GM; Varona, P. (2013). Artificial intelligence in nanotechnology. *Nanotechnology*, 24, 1-13. doi:10.1088/0957-4484/24/45/452002.

Sahu, A., Mishra, J., & Kushwaha, N. (2021). Artificial Intelligence (AI) in Drugs and Pharmaceuticals. *Journal. Comb Chem High Throughput Screen.*, 25(11), 1818-1837. <https://doi.org/10.2174/1386207325666211207153943>.

Sarkar, C., Biswadeep Das, B., Rawat, V.S., Wahlang, J.B., Nongpiur, A., Tiewsoh, I., Lyngdoh, N.M., Das, D., Bidarolli, M., Sony, H.T. (2023). Artificial Intelligence

and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. *Int. J. Mol. Sci.*, 24, 2-40. <https://doi.org/10.3390/ijms24032026>.

Scott, D.E., Bayly, A.R; Abell, C.; Skidmore, J. (2016). Small molecules, big targets: drug discovery faces the protein-protein interaction challenge. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 15(8) , 533–550. doi: 10.1038/nrd.2016.29.

Sellwood MA, Ahmed M, Segler MH, Brown N. Artificial intelligence in drug discovery. *Future Med. Chem.* 2018 Sep 1;10(17):2025-2028. doi: 10.4155/fmc-2018-0212.

Shah, S.C; Kusiak, A. Data mining and genetic algorithm based gene/SNP selection. *Artif. Intell. Med.* (2004) 31, 183—196. doi:10.1016/j.artmed.2004.04.002.

Shahreza, ML; Ghadiri, N.; Mousavi, SR; Varshosaz, J.; Green, J. (2018). A review of network-based approaches to drug repositioning. *Brief Bioinform.*,19(5):878-892. doi: 10.1093/bib/bbx017.

Silva, I.N., Hernane Spatti, D., Andrade Flauzino, R., Liboni, L.H.B., dos Reis Alves, S.F. (2017). Introduction. In: *Artificial Neural Networks*. Springer. Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43162-8_1

Szkarczyk D, Franceschini A, Wyder S, Forslund K, Heller D, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Roth A, Santos A, Tsafou KP, Kuhn M, Bork P, Jensen LJ, von Mering C. (2015). STRING v10: protein-protein interaction networks, integrated over the tree of life. *Nucleic. Acids. Res.*,43 (Database issue): D447-52. doi: 10.1093/nar/gku1003.

Wang, Y., Song, Z.,Fengcheng, L.,Ying, Z., Zhang, Ying, Z., Wang, Z., Zhengwen, W.,Runyuan, Z., Jiang, Z., Yuxiang, R., Ying, T., Chu, Q., Yinghong, L. (2020).

Therapeutic target database 2020: Enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics. Nucleic. Acids. Res., 48, 1031-1041. doi:10.1093/nar/gkz981.

Wilson B, Km G. (2020). Artificial intelligence and related technologies enabled nanomedicine for advanced cancer treatment. Nanomedicine (Lond), 15(5):433-435. doi: 10.2217/nnm-2019-0366.

Xing J, Lu W, Liu R, Wang Y, Xie Y, Zhang H, Shi Z, Jiang H, Liu YC, Chen K, Jiang H, Luo C, Zheng M. (2017). Machine-Learning-Assisted Approach for Discovering Novel Inhibitors Targeting Bromodomain-Containing Protein 4. J. Chem. Inf. Model., 57(7):1677-1690. doi: 10.1021/acs.jcim.7b00098.

Xue LC, Dobbs D, Bonvin AM, Honavar V. (2015). Computational prediction of protein interfaces: A review of data driven methods. FEBS Lett., 30;589(23):3516-26. doi: 10.1016/j.febslet.2015.10.003.

Yamanishi,Y.; Araki,M.; Gutteridge,A.; Honda, W.; Kanehisa, M. (2008). Prediction of drug-target interaction networks from the integration of chemical and genomic spaces. Bioinformatics.,1,24(13):i232-40. doi: 10.1093/bioinformatics/btn162.

Zhang QC, Petrey D, Norel R, Honig BH. (2010). Protein interface conservation across structure space. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 15;107(24):10896-901. doi: 10.1073/pnas.1005894107.

São Paulo, 18/10/2023,



Gabriel L. Bicaletto

São Paulo, 18/10/2023.



Prof. Irene Satiko Kikuchi
Orientadora