

Algoritmi, molecole e pazienti virtuali

Come il *machine learning* sta accelerando lo sviluppo farmaceutico

Sandra Sigala

Farmacologa Medica, Dipartimento di Medicina Molecolare e Traslazionale, Università degli Studi di Brescia, Clinical Trial Center e Unità di Fase I, ASST Spedali Civili di Brescia

L'Intelligenza Artificiale (comunemente indicata con l'acronimo AI) sta ridefinendo la Farmacologia, riducendo i tempi della fase di *drug discovery*, mitigando potenzialmente i tassi di insuccesso.

Una AI affidabile (*trustworthy AI*) è sempre più un pilastro nel moderno percorso di identificazione e sviluppo di farmaci (doi: 10.3390/ph18091271) e, attraverso il *Deep Learning* e le reti neurali convoluzionali, ha trasformato questo processo in una disciplina predittiva. Per esempio, la ricostruzione in 3D della maggior parte delle proteine umane accelera il *virtual screening*, consentendo di testare milioni di composti tramite bioinformatica (*in silico*) in pochi giorni.

Inoltre, l'AI generativa (*Artificial Intelligence/Machine Learning/Deep Learning, AI/ML/DL*) può progettare molecole con proprietà farmacocinetiche ottimizzate, che sono studiate con la *Quantitative Systems Pharmacology* (QSP), specialità interdisciplinare che combina la Farmacologia sperimentale con la biologia dei sistemi computazionali, utilizzando modelli matematici e simulazioni per analizzare come un farmaco influenzi non solo il suo bersaglio diretto, ma l'intera rete di processi fisio-

“ Il rischio principale risiede nell'eccessiva fiducia nei modelli computazionali.

logici dell'organismo. La QSP riduce i fallimenti precoci per tossicità nella fase I di sperimentazione clinica, permettendo di estrapolare la dose ideale ed i regimi di somministrazione. Questo approccio può essere sfruttato anche in gruppi di pazienti fragili, quali per esempio i pazienti pediatrici. Anche gli Enti Regolatori utilizzano sempre più spesso modelli di QSP per supportare le decisioni sull'approvazione di nuove terapie. Questo approccio permette la riduzione della durata delle fasi di sviluppo preclinico in vitro ed in vivo da anni a mesi, con risparmio non solo di tempo, ma anche di spesa.

Il rischio principale risiede nell'eccessiva fiducia nei modelli computazionali. Senza una robusta validazione biologica, se i dati di addestramento sono scarsi, incompleti o non completamente corretti, le previsioni dell'AI generativa possono risultare

cl clinicamente irrilevanti. La criticità del popolamento del database e dell'addestramento degli algoritmi alla base delle interpretazioni fornite da AI sono criticità condivise anche quando questo approccio viene applicato nelle fasi di sviluppo clinico del farmaco.

Infatti, nelle fasi di sperimentazione clinica che portano, se completate con successo, alla richiesta di autorizzazione all'immissione in commercio alle Autorità Regolatorie, l'AI generativa permette la fenotipizzazione accurata dei pazienti, stratificando i pazienti in base alle loro diverse caratteristiche. Una delle innovazioni più dirompenti è l'introduzione dei *digital twins*, ovvero modelli digitali di pazienti reali. I *digital twins* sono definiti come "un insieme di costrutti informativi virtuali che imitano la struttura, il contesto e il comportamento di un sistema naturale, ingegnerizzato o sociale (o di un sistema di sistemi), vengono aggiornati dinamicamente con i dati del loro gemello fisico, hanno capacità predittive e guidano le decisioni che generano valore. L'interazione bidirezionale tra virtuale e fisico è fondamentale per il gemello digitale" (doi: 10.1016/j.landig.2025.01.007). Tuttavia, i dati clinici che popolano i database con i quali vengono addestrati gli algoritmi possono essere per esempio frammentati, raccolti non in modo rigoroso e schematico, con dati incompleti e, soprattutto in alcuni ambiti, con aspetti di tipo sociale, culturale ed etnico che possono introdurre variabili importanti nell'elaborazione dell'algoritmo. Basti so-

“Una delle innovazioni più dirompenti è l'introduzione dei *digital twins*, ovvero modelli digitali di pazienti reali.

lo pensare al concetto di dolore e di percezione e significato del segno dolore nelle diverse culture, età e stato sociale. Se l'algoritmo viene addestrato su bias importanti, i risultati di sicurezza ed efficacia ottenuti potrebbero poi non essere riproducibili nella popolazione reale, quando il farmaco sarà in commercio.

Validare i dati sintetici e garantire che riflettano accuratamente la diversità del mondo reale è essenziale per evitare risultati distorti o inconcludenti. Per esempio, una limitazione all'uso dei dati dei pazienti virtuali negli studi clinici è l'incapacità di prevedere eventi avversi che non sono stati riportati nei database con il quale è stato addestrato l'algoritmo di AI generativa. La biologia umana è complessa e tutte le interazioni e gli esiti di una nuova molecola o di un intervento sono impossibili da prevedere. Pertanto, con i dati dei pazienti virtuali potrebbero sfuggire gravi effetti avversi. Inoltre, l'effetto placebo negli studi clinici sui pazienti è reale e porta a migliori risultati per il paziente



anche nel braccio di controllo, ad oggi effetto difficile da simulare nei *digital placebo patients* (doi: 10.1016/j.landig.2025.01.007).

Un'applicazione interessante per AI è il cosiddetto *drug repositioning* o *drug repurposing*, ovvero il riposizionamento di farmaci già esistenti, riducendo i tempi della ricerca. Il baricitinib costituisce un caso di successo emblematico di *drug repurposing* mediato da AI. Il baricitinib, inibitore delle JAK per il trattamento dell'artrite reumatoide, è stato identificato nel 2020 dall'AI *Pharma Benevolent* come potenziale agente terapeutico contro il COVID-19, attraverso l'analisi della letteratura scientifica e delle reti di interazione farmaco-bersaglio condotta mediante algoritmi di AI, sulla base delle sue proprietà antinfiammatorie ed antivirali. Sono stati quindi attivati diversi trial clinici internazionali che hanno portato nel settembre 2021 all'autorizzazione EMA/AIFA per l'uso di baricitinib in soggetti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave.

Parallelamente ai traguardi tecnici, i quadri normativi ed etici della FDA e di EMA stanno iniziando a regolamentare aspetti quali trasparenza, bias, responsabilità, proprietà intellettuale e privacy dei dati. In un recente documento congiunto (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-fda-set-common-principles-ai-medicine-development-0>), EMA e FDA hanno individuato dieci principi per le buone pratiche di AI nel ciclo di vita dei farmaci. I principi forniscono indicazioni generali sull'uso della AI nella generazione di evidenze e nel monitoraggio in tutte le fasi di un farmaco, dalla ricerca iniziale e dagli studi clinici alla produzione e al monitoraggio della sicurezza. Le Aziende dovranno incorporare tali principi, garantendo che i modelli di AI generativa siano ben documentati, privi di pregiudizi e riproducibili per gli Enti regolatori.

Sfide e incognite rimangono: l'AI generativa sta chiaramente accelerando la scoperta precoce e potenzialmente migliorando i tassi di successo delle sperimentazioni cliniche di fase I, con molecole che mostrano un successo di circa l'80%-90% rispetto a circa il 52% di quanto avviene con il disegno di uno studio di fase I con "metodi tradizionali". Ad oggi, non ci sono ancora dati che di-

“ Saranno sempre più importanti le competenze differenziate e la collaborazione interdisciplinare tra esperti di AI, chimici farmaceutici, biologici, farmacologi e clinici.

mostrino una percentuale di successo migliore nelle fasi II e III, ovvero quando, si valuta la sicurezza e l'efficacia nei pazienti arruolati. Ci vorranno alcuni anni per sapere se le scelte della AI si tradurranno in una maggiore efficacia o in un minore abbandono negli studi registrativi di fase III.

Per concludere, un paio di riflessioni:

1. saranno sempre più importanti le competenze differenziate e la collaborazione interdisciplinare, poiché una scoperta di successo guidata dalla AI generativa richiede che esperti di AI, chimici farmaceutici, biologi, farmacologi e clinici lavorino insieme, condividendo le competenze ed il *know-how* di ciascuno.
2. La AI generativa promette grandi potenzialità per il miglioramento di tutte le fasi del ciclo di vita del medicinale. In diversi aspetti (gestione dei dati, informativa e consenso, rigore statistico), la normativa europea di *drug development* attualmente in vigore è direttamente applicabile anche alla AI. Tuttavia, l'uso di modelli di AI generativa con un numero eccezionalmente elevato di parametri addestrabili, organizzati in architetture non trasparenti, introduce nuovi rischi che devono essere mitigati, sia durante lo sviluppo che durante l'implementazione del modello, per garantire la sicurezza dei pazienti e l'integrità dei risultati degli studi clinici. Saranno quindi fondamentali quadri etici, normativi e di sicurezza appropriati, sviluppando regolamenti chiari sulla privacy e sulla proprietà dei dati.