



INTELLIGENZA ARTIFICIALE E MEDICINA DI PRECISIONE A SALVAGUARDIA DEL BENESSERE UMANO

L'intelligenza artificiale (IA) nella medicina di precisione (MP) consente l'individuazione di trattamenti personalizzati per singoli pazienti considerando la loro genetica e il loro stile di vita. L'IA, analizzando complessi big data, identifica correlazioni sottili fra i dati, fondamentali per lo sviluppo di terapie personalizzate, ottimizzando le strategie di trattamento e i risultati per i pazienti.

IA: Origine ed evoluzione

Probabilmente, i lettori saranno un po' confusi dalle affermazioni che seguiranno, poiché, quando si parla di IA, si tende a pensare a concetti moderni, come androidi-umanoidi e *tool* informatici in grado di elaborare complessi risultati in pochi secondi. In realtà, se volessimo citare i primi lavori in cui veniva introdotto il concetto di IA, dovremmo impostare la *timeline* agli inizi del XVIII secolo, dove i primi studi di IA furono iniziati da B. Bouchon, J.B. Falcon, J. Vaucanson. Nei decenni successivi, C. Babbage, A.A. King, A.M. Turing forniranno tutte le basi teoriche-pratiche che porteranno alla moderna IA [1].

La prima definizione moderna di IA è attribuita al Prof. John McCarthy (1956), il quale descriveva l'IA come "la scienza e l'ingegneria per realizzare macchine intelligenti". Parafrasando J. McCarthy, potremmo dire che l'IA è il termine usato per rappresentare l'uso di computer e tecnologia per simulare un comportamento intelligente e un pensiero critico paragonabili a quelli di un essere umano [2].

A questo punto, è lecito che il lettore si chieda: "Come fa un algoritmo di IA a simulare un comportamento intelligente paragonabile a quello umano?" Chiariamo il concetto di algoritmo.

L'algoritmo può essere definito come un processo o un insieme di regole da seguire nei calcoli o in

altre operazioni di risoluzione dei problemi tramite un computer. Se il lettore è confuso, basti pensare a una serie di operazioni che quotidianamente facciamo utilizzando il nostro PC o smartphone, come ordinare i file in una cartella in base alla dimensione o sbloccare lo smartphone attraverso le impronte digitali.

Mentre un algoritmo generale può essere semplice, gli algoritmi di IA sono per natura più complessi, poiché sono in grado di acquisire e immagazzinare dati (dati di *training*) al fine di apprendere e migliorare. Il modo in cui tali dati vengono acquisiti, elaborati ed etichettati determina la differenza fondamentale tra i vari tipi di algoritmi di IA.

Per comprendere facilmente il funzionamento dell'IA, l'autore vi invita a paragonarla al primo giorno di scuola di una scolaro, che inizialmente è priva di nozioni. Tuttavia, nel corso della sua carriera scolastica ed accademica, acquisendo nuove conoscenze (dati di *training*) fornite dal/la docente (sviluppatore), sarà in grado di elaborare complesse operazioni (richiesta dell'utente) utilizzando un pensiero critico e fornendo un risultato (algoritmo di IA).

Esistono differenti algoritmi di IA e le differenze principali risiedono nel modo in cui vengono addestrati per apprendere i dati e nel modo di elaborarli.



In questo articolo verranno introdotti solo alcuni fra i più popolari e comunemente utilizzati nel campo della medicina di precisione (MP).

MP: Origine ed evoluzione

L'autore vorrebbe nuovamente sorprendere il lettore, in quanto il concetto di MP fu introdotto per la prima volta oltre mille anni fa da Avicenna (medico persiano). Avicenna, nel primo volume della sua opera più importante, "Il Canone della Medicina", introduceva il concetto di MP, affermando che "ogni farmaco avrà effetti diversi su diversi corpi e organi di una persona", anticipando di mille anni ciò che oggi viene definito "fenotipo" nella medicina moderna e i concetti che tuttora guidano la MP [3].

La MP si basa sul concetto che la scelta del farmaco più appropriato per un paziente dipende dalle sue caratteristiche personali e differenze individuali offrendo molti vantaggi poiché la maggior parte delle malattie è multifattoriale, causata dall'interazione di fattori genetici e ambientali, che variano notevolmente da paziente a paziente.

Tra i pionieri della moderna MP troviamo Sir William Osler (medico canadese), che all'inizio del secolo scorso affermava: "È molto più importante sapere che tipo di paziente ha una malattia piuttosto che il tipo di malattia ha un paziente" [4].

La MP ha vissuto un lungo periodo di latenza, per essere portata poi alla ribalta nel 2015 da Barack Obama, quando, durante il suo discorso sullo stato dell'Unione, ha affermato: "Stasera lancio una nuova iniziativa di MP per avvicinarci alla cura di malattie come il cancro e il diabete", portando a un enorme aumento di interesse verso la MP rispetto alla medicina tradizionale (MT).

Mentre la MT utilizza un approccio generico, in cui un farmaco specifico viene utilizzato per curare tutti i pazienti affetti da una determinata malattia (approccio limitato poiché trascura la variabilità soggettiva e la multifattorialità patologica), la MP mira a risolvere questo problema tenendo conto della variabilità della sottopopolazione in fattori genetici e socio-ambientali, per proporre terapie mirate (Fig. 1).

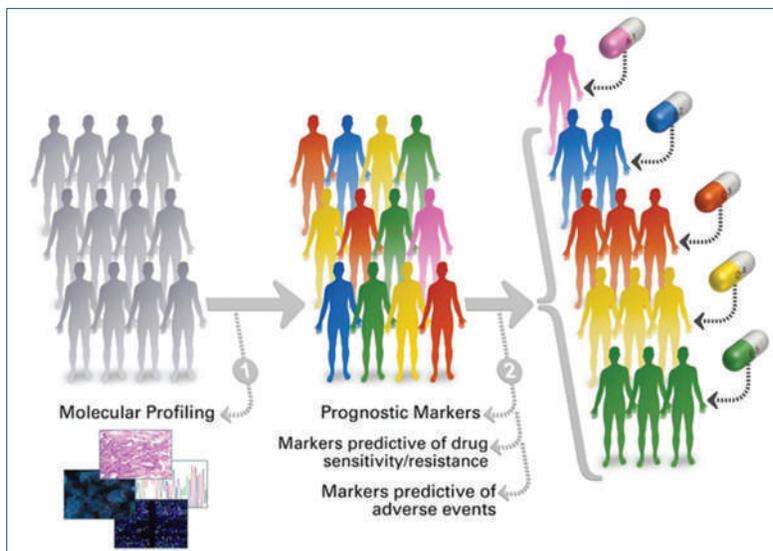


Fig. 1 - Approccio MP (da MD Anderson Cancer Center, <https://www.colorectalcancer.ca/blog/asco-names-molecular-profiling-of-gastrointestinal-cancer-advance-of-the-year/>)

Gli strumenti con cui la MP cerca di raggiungere i suoi obiettivi sono molteplici, tra cui le scienze *-omics* e l'IA.

In questo numero de "La Chimica e l'Industria", verranno trattati casi studio su come l'IA viene applicata nel campo della MP, i vantaggi, i risultati ottenuti e l'impatto sulla salute umana.

Algoritmo di IA Decision Tree

Uno degli algoritmi più comuni è il *Decision Tree* (albero decisionale), che prende il nome dalla sua struttura ad albero. In termini semplici, possiamo rappresentare questo algoritmo come un albero (capovolto), dove le radici dell'albero, man mano che acquisiscono acqua e nutrienti (dati di *training*), consentono alla pianta di crescere (elaborazione delle informazioni) e diramarsi in più rami e ramoscelli (diverse soluzioni del problema elaborato). Infine, ogni ramo e ramoscello termina con delle foglie (possibili soluzioni e conclusioni del problema) (Fig. 2).

Decision Tree e ipertensione: un caso studio di MP

Nello studio condotto da Tayefi *et al.* [5] l'algoritmo *Decision Tree* era utilizzato per individuare possibili correlazioni fra fattori di rischio associati alla condizione patologica dell'ipertensione. In questa

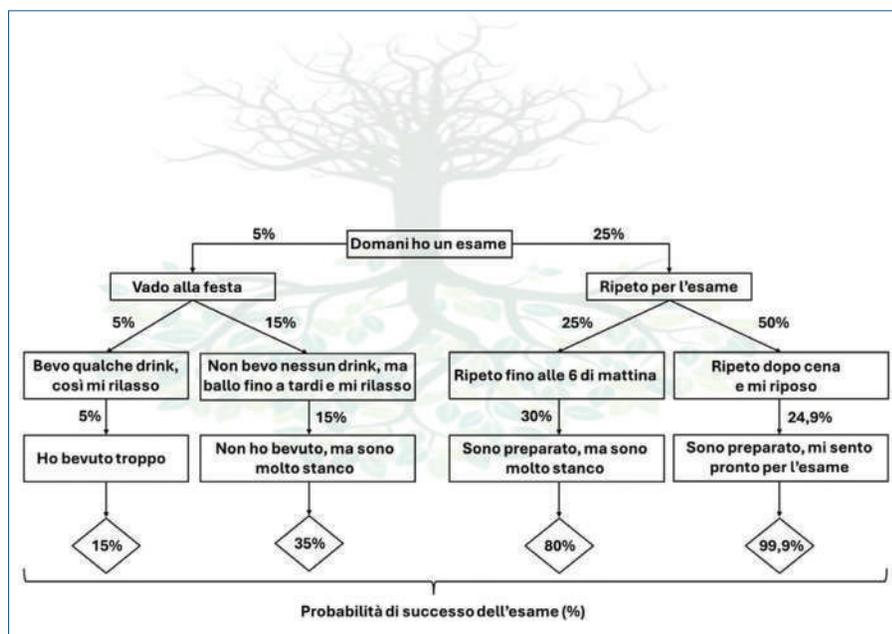


Fig. 2 - Workflow dell'algoritmo "Decision Tree"

ricerca sono stati esaminati 9078 soggetti, il 70% dei quali è stato utilizzato come dataset di *training* per la costruzione dell'algoritmo, mentre il restante 30% è stato utilizzato come dataset di *test* per valutare l'efficacia dell'algoritmo. Sono stati costruiti due modelli. Nel modello I, le variabili di input includevano età, sesso, indice di massa corporea, stato civile, livello di istruzione, stato occupazionale, depressione, ansia, livello di attività fisica, stato di fumatore, colesterolo LDL, trigliceridi nel siero (TG), colesterolo totale (TC), glucosio nel sangue (FBG), proteina C reattiva (PCR) e acido urico. Nel modello II, le variabili di input includevano età, sesso, WBC (globuli bianchi), RBC (globuli rossi), HGB (emoglobina), HCT (ematocrito), MCV (volume corpuscolare medio dei globuli rossi in un volume di sangue), MCH (contenuto medio di emoglobina nei globuli rossi), PLT (numero di piastrine per volume di sangue), RDW (ampiezza della distribuzione eritrocitaria) e PDW (grado di variabilità della dimensione delle piastrine).

L'algoritmo di IA, confrontando tutti i parametri del modello I, ha identificato per la prima volta la PCR come nuovo marcatore e fattore di rischio per l'ipertensione. Nel modello II, invece, ha rilevato l'RDW come un importante marcatore correlato all'età. In particolare, se l'età era superiore a 58 anni in entrambi i sessi, l'RDW classificava i sog-

getti come ipertesi o non ipertesi. Un altro aspetto del secondo modello era che, per i soggetti di età compresa tra 48 e 58 anni, i fattori variavano ampiamente in base al genere. Negli uomini, RBC e PDW erano indicatori di ipertensione. Al contrario, nelle donne di età compresa tra 48 e 58 anni, RDW, WBC, RBC, HCT e PLT erano fattori associati all'ipertensione.

Questo studio dimostra l'importanza dell'IA nella MP per identificare fattori di rischio associati all'ipertensione, utili per sviluppare programmi di gestione dell'ipertensione mirati per specifici sottogruppi della popolazione.

Regressione lineare

La regressione lineare è un algoritmo che stabilisce una relazione lineare tra una variabile indipendente e una variabile dipendente, al fine di prevedere l'esito di eventi futuri, quindi, questo metodo di analisi è particolarmente utile quando sono disponibili almeno due variabili nei dati.

Regressione lineare e prevalenza dell'HIV/AIDS: un caso studio di MP

Nello studio di Madigan *et al.* [6] l'algoritmo di regressione lineare veniva utilizzato per l'individuazione di possibili correlazioni fra condizioni socio-sanitarie e prevalenza di HIV/AIDS. L'algoritmo di IA è stato istruito con variabili come il numero di: 1) infermieri; 2) ostetriche; 3) medici; 4) enti di regolamentazione e associazioni infermieristiche a livello nazionale; 5) anni di scuola per laurea in infermieristica; 6) spesa pubblica per la salute; 7) tasso di alfabetizzazione degli adulti maschi e 8) femmine.

L'algoritmo aveva l'obiettivo di identificare i fattori che maggiormente influivano sulla percentuale del tasso di prevalenza di HIV/AIDS tra gli adulti di età compresa tra 15 e 49 anni.

I risultati della regressione lineare hanno dimostrato che la densità di infermieri e medici e l'alfabetizzazione femminile (ma non maschile) era inversamen-

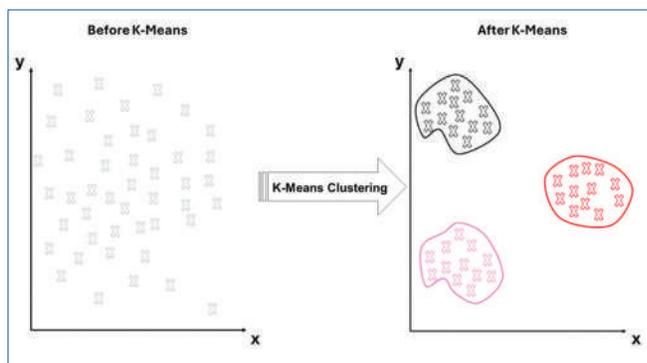


Fig. 3 - Workflow dell'algorithmo "K-Means"

te associata ai tassi di prevalenza dell'HIV/AIDS. Questo esempio dimostra come l'IA possa identificare variabili apparentemente non correlate (come l'alfabetizzazione femminile ma non maschile) e proporre nuovi modelli di MP applicabili su intere popolazioni o nazioni per prevenire patologie e salvaguardare la salute umana.

K-means

Il *K-means clustering* (raggruppamento significativo di dati) è stato sviluppato per dividere un insieme di dati non etichettati in un certo numero di gruppi (K) in modo che i dati all'interno di ciascun gruppo siano più simili tra loro e diversi dai punti dati degli altri gruppi. Essenzialmente, si tratta di raggruppare elementi in base alla loro somiglianza o differenza (Fig. 3).

K-means e diabete: un caso studio di MP

Nello studio di Ahlqvist *et al.* [7] l'algorithmo *K-means* era utilizzato per l'individuazione di potenziali correlazioni fra informazioni cliniche e la condizione patologica del diabete. L'algorithmo di IA è stato addestrato con un dataset di 8.980 pazienti con una recente diagnosi di diabete. Il processo di clustering ha incorporato sei variabili: anticorpi anti-glutamato decarbossilasi, emoglobina glicata, età alla diagnosi, indice di massa corporea, modello omeostatico 2 della funzione delle cellule beta e della resistenza all'insulina. Collegando questi cluster con le cartelle cliniche dei pazienti, l'algorithmo è riuscito a identificare informazioni significative e una forte correlazione tra l'incidenza del problema e le prescrizioni di farmaci. Questa ricerca rappresenta un progresso significativo nella MP per il diabete, integrando dati diagnostici e informazioni del siste-

ma sanitario, contribuendo a una classificazione dei pazienti più accurata e clinicamente rilevante.

Rete neurale

La rete neurale è una classe di algoritmi di IA che imita le funzioni del cervello umano. Questi algoritmi tendono a essere più complessi rispetto a quelli discussi in precedenza e trovano applicazioni che vanno oltre quelle già trattate.

Una rete neurale è un sistema di apprendimento automatico che prende decisioni imitando il cervello umano, utilizzando processi simili a quelli dei neuroni biologici. Ogni rete neurale è composta da strati di nodi, o neuroni artificiali: uno strato di input (dove vengono immagazzinati i dati, etichettati o non etichettati), uno o più strati nascosti (dove i dati vengono elaborati e le decisioni vengono prese) e uno strato di output (dove viene fornito il risultato). Ogni nodo si connette agli altri e ha un peso e una soglia associati, simili alla capacità dell'essere umano di valutare razionalmente diverse opzioni. Se l'output di un nodo supera la soglia specificata, il nodo viene attivato, inviando dati allo strato successivo; altrimenti, il dato non viene trasmesso (Fig. 4).

Rete neurale e malattie rare

(Alkaptonuria -AKU-): un caso studio di MP

Nello studio condotto da A. Visibelli *et al.* [8] un algoritmo di rete neurale era utilizzato per l'identificazione della patologia Alkaptonuria (AKU) dall'analisi di immagini. In questa ricerca, una rete neurale (AKUImg) è stata sviluppata per elaborare immagini standard, (vetrini istopatologici AKU) e discriminare la presenza della malattia confrontando le immagini istopatologiche.

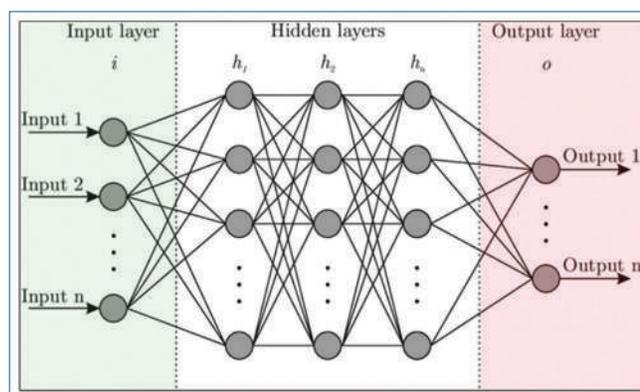


Fig. 4 - Workflow dell'algorithmo "Rete Neurale"

Data la rarità della patologia e la conseguente scarsità di immagini disponibili, il modello di rete neurale è stato istruito e implementato con una classificazione binaria della cartilagine del ginocchio (analisi comparativa degli istogrammi di colore dei tre canali), rivelando che le cartilagini affette da Alkaptonuria e sane sono facilmente distinguibili. Per ogni nuova immagine da classificare, veniva valutata la regione di intersezione tra l'istogramma correlato e tutti gli istogrammi nel dataset. Infine, l'immagine di prova veniva assegnata alla classe con la regione di intersezione più grande.

In conclusione, l'algoritmo può eseguire la classificazione delle immagini con un'elevata accuratezza, rendendolo un potente strumento per ricercatori e clinici, anche nel caso di malattie rare come AKU.

Conclusioni

L'IA svolge un ruolo cruciale nel potenziare la MP, un approccio che mira a personalizzare i trattamenti medici basandosi sulle caratteristiche individuali dei pazienti. Alcuni aspetti fondamentali dell'importanza dell'IA sono:

- analisi dei *big data* in grado di analizzare enormi quantità di dati, inclusi genomica, dati clinici, immagini mediche e dati provenienti da dispositivi indossabili, permettendo di identificare *pattern* complessi e relazioni difficili da rilevare con metodi tradizionali;
- identificazione di biomarcatori per diagnosticare malattie o per predire la risposta ai trattamenti, migliorando la precisione diagnostica e la personalizzazione delle cure;
- ottimizzazione dei piani di trattamento in base alle caratteristiche specifiche del paziente, migliorando l'efficacia del trattamento e riducendo il rischio di complicazioni;
- prevenzione e diagnosi precoce per prevedere il rischio di sviluppare determinate malattie e per rilevare segni di malattia nelle fasi iniziali, quando il trattamento è più efficace.

Le attuali e future applicazioni dell'IA sono e saranno ottimizzate in molti campi, quali:

- terapie genetiche e modifiche del DNA con tecnologie di editing genetico, come CRISPR, per sviluppare terapie altamente personalizzate che correggono direttamente le mutazioni genetiche responsabili di malattie;
- medicina preventiva e salute pubblica per per-

mettere una medicina preventiva su larga scala e personalizzare programmi di prevenzione per gruppi specifici di popolazione;

- medicina rigenerativa e terapie cellulari per accelerare lo sviluppo della medicina rigenerativa, ottimizzando le condizioni per la crescita e il differenziamento delle cellule, migliorando l'efficacia delle terapie cellulari;
- accesso democratizzato alla cura dove i trattamenti personalizzati potrebbero diventare più accessibili anche in aree meno sviluppate, riducendo le disuguaglianze nell'accesso alle cure.

L'integrazione dell'IA nella MP ha già dimostrato un enorme potenziale nel migliorare la diagnosi, il trattamento e la prevenzione delle malattie portando a una rivoluzione nel modo in cui le scienze mediche vengono oggi praticate.

BIBLIOGRAFIA

- [1] S.J. Russell, P. Norvig, *Artificial Intelligence: A Modern Approach*, 4th Ed., Pearson (Hoboken, New Jersey), 2021, ISBN 978-0134610993.
- [2] M.P. Amisha, M. Pathania, V.K. Rathaur, *J. Family Med. Prim. Care*, 2019, **8**(7), 2328.
- [3] R. Moeini, Z. Memariani *et al.*, *Daru.*, 2017, **25**(1), 7.
- [4] N. Naithani, S. Sinha *et al.*, *Med. J. Armed Forces India*, 2021, **77**(3), 249.
- [5] M. Tayefi, H. Esmaeili *et al.*, *Comput. Methods Programs Biomed.*, 2017, **139**, 83.
- [6] E.A. Madigan, O.L. Curet, M. Zrinyi, *Hum. Resour. Health*, 2008, **31**(6), 2.
- [7] E. Ahlqvist, P. Storm *et al.*, *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2018, **6**(5), 361.
- [8] A. Visibelli, V. Cicaloni *et al.*, *Front. Mol. Med.*, 2022, **2**, 827340.

Artificial Intelligence and Precision Medicine to Improve the Human Health Care

Artificial intelligence (AI) in precision medicine (PM) enables the identification of personalized treatments for individual patients by considering their genetics and lifestyle. By analysing complex big data, AI identifies subtle correlations among the data, which are critical for developing personalized therapies and optimizing treatment strategies and patient outcomes.