

# La ricerca e sviluppo di nuovi farmaci nell'era dell'intelligenza artificiale

Come le compagnie farmaceutiche stanno esplorando e applicando l'intelligenza artificiale

Il progresso scientifico ha fornito negli ultimi decenni informazioni senza precedenti sulle basi molecolari delle malattie e consentito di identificare nuovi target per la scoperta di farmaci. Nella gran parte dei casi, queste conoscenze non sono state trasformate in nuove terapie, a causa dei limiti che tuttora gravano sulla ricerca & sviluppo (R&S) dei farmaci. Questa rappresenta un processo costoso, lungo e inefficiente, che richiede fino a 15 anni per trasferire al mercato un nuovo farmaco, con un costo medio di 2,5 miliardi di dollari statunitensi e un rischio di fallimento elevato. Solo il 10 per cento dei composti che entrano nella fase 1 di sviluppo clinico arriva alla fase successiva e il tasso di fallimento nelle fasi 2 e 3 è intorno al 50 per cento, invariato da oltre due decenni. Metà dei fallimenti è dovuta a mancanza di efficacia, espressione della difficoltà di selezionare il giusto target per la malattia in studio<sup>1</sup>.

Per superare questi limiti, molte compagnie farmaceutiche stanno esplorando e, in alcuni casi, applicando l'utilizzo di intelligenza artificiale nelle diverse fasi della R&S del farmaco. Un razionale alla base di tale utilizzo è rappresentato dalla possibilità oggi di produrre e accedere a molti più dati rispetto a quanti possano essere effettivamente usati per la scoperta e lo sviluppo di nuovi farmaci. Si tratta di dati eterogenei, strutturati e non strutturati, pubblici e privati, che derivano da fonti diverse quali *high throughput screening*, sequenziamento genomico, spettrometria di massa, metabolomica e trascrittomica, fenotipizzazione, studi e sperimentazioni cliniche, social network, database sanitari. Fanno parte dei cosiddetti big data che per le loro dimensioni e complessità potrebbe consentire di studiare i legami tra fenomeni diversi, generare nuove ipotesi da sottoporre a verifica sperimentale e prevedere l'accadimento di fenomeni futuri (compresi efficacia e tossicità associati ai farmaci), grazie alle capacità computazionali e alle metodologie dell'informatica e delle tecniche di apprendimento automatico e approfondito. A seconda dei diversi obiettivi, l'intelligenza artificiale applicata alla R&S del farmaco, integrata con le capacità di machine learning e data mining, permette operazioni basate sul *reasoning* (abilità di risolvere i problemi sulla base della logica deduzione), *knowledge* (comprensione di specifiche entità nell'ambito del contesto), *planning* (abilità di raggiungere un obiettivo), *communication* (capacità di comprendere il linguaggio scritto e verbale), *perception* (capacità di dedurre sulla base di input sensoriali visivi o uditivi)<sup>2</sup>.

## I nuovi servizi offerti dalle startup

Per utilizzare nella R&S del farmaco tali tecnologie a fini commerciali, sono state ad

oggi costituite 47 startup di intelligenza artificiale<sup>3</sup> che, pur con eccezioni, forniscono alle compagnie farmaceutiche una serie di servizi classificabili nelle seguenti finalità<sup>4</sup>:

1. aggregazione e sintesi di informazioni,
2. *repurposing* di farmaci,
3. generazione di nuovi farmaci candidati,
4. validazione di farmaci candidati,
5. drug design,
6. pianificazione delle sperimentazioni precliniche,
7. esecuzione di sperimentazioni precliniche,
8. pianificazione di sperimentazioni cliniche,
9. reclutamento di pazienti per sperimentazioni cliniche,
10. ottimizzazione delle sperimentazioni cliniche,
11. pubblicazione di dati.

Una delle aree di maggior interesse è il *repurposing*, ovvero il riposizionamento di farmaci già sviluppati verso nuove indicazioni terapeutiche e, più in generale, il riutilizzo dei dati e delle informazioni di varia natura (dati di studi preclinici, sperimentazioni cliniche, ecc.) per identificare nuove opportunità di uso. A tal fine, per esempio, BenevolentAI ha recentemente acquisito il diritto di sviluppo, produzione e commercializzazione di composti in fase precoce di sviluppo clinico: con i propri sistemi di intelligenza artificiale la startup si prefigge di individuare nuovi bersagli e nuovi utilizzi, con l'opportunità - trattandosi di composti che hanno già superato la fase preclinica, le valutazioni di safety e la fase 1 - di accelerare il processo di sviluppo e portare direttamente i composti candidati alla fase 2. La prima sperimentazione clinica di fase 2 per uno di tali composti, il bavisant, è già stata avviata per il trattamento dei pazienti con malattia di Parkinson.

## I programmi delle aziende del farmaco

Sono attualmente almeno 16 le compagnie farmaceutiche che hanno avviato programmi di intelligenza artificiale per la R&S del farmaco, sia all'interno della propria organizzazione sia attraverso collaborazioni con startup: Abbvie, AstraZeneca, Astellas, Boehringer Ingelheim, Evotec, Genentech, GSK, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer, Sanofi, Santen, Servier, Sumitomo Dainippon Pharma, Takeda<sup>4</sup>. L'obiettivo primario è da una parte l'identificazione di nuovi target biologici e nuovi composti, dall'altra la predizione di potenziali tossicità e la ottimizzazione della sperimentazione clinica<sup>5</sup>.

GSK è considerata tra le più attive società farmaceutiche nell'applicazione della intelligenza artificiale ai processi di scoperta dei farmaci<sup>4</sup>, avendo istituito una specifica unità



**Alberto Malva**  
GlaxoSmithKline,  
Verona



**Chiara Andreoli**  
GlaxoSmithKline,  
Verona



**Giuseppe Recchia**  
GlaxoSmithKline,  
Verona  
Fondazione  
Smith Kline, Verona

interna denominata "Medicines discovered using artificial intelligence" e collaborando con diverse startup. La partnership con Exscientia in particolare ha l'obiettivo di scoprire nuove e selettive piccole molecole per un massimo di dieci target biologici correlati a diverse malattie. La collaborazione con Insilico intende identificare nuovi target biologici e nuove vie molecolari. GSK fa anche parte del consorzio pubblico-privato Atom che impiega l'intelligenza artificiale per accelerare i processi di R&S dalla fase di identificazione del target biologico alla disponibilità del farmaco per il paziente in meno di un anno. A tale scopo GSK sta fornendo al consorzio dati biologici in vitro e chimici relativi a oltre 2 milioni di composti già sottoposti a screening farmaco tossicologico.

Pfizer ha avviato una collaborazione per utilizzare la piattaforma IBM Watson nella ricerca di nuovi farmaci in immunoncologia. La capacità di analisi predittiva da parte dell'intelligenza artificiale del contenuto - in continuo autoaggiornamento - di 25 milioni di abstract presenti su Medline, un milione di articoli scientifici e 4 milioni di brevetti depositati potrà consentire di individuare connessioni molecolari non ancora esplorate e di combinare in modo appropriato i trattamenti nel contesto della medicina di precisione.

## Le grandi aspettative

Per quanto riguarda lo sviluppo, accanto alla predizione di possibili tossicità dei nuovi composti, le applicazioni della intelligenza artificiale alla sperimentazione clinica dei farmaci sono ancora in fase iniziale e interessano il disegno, il reclutamento e la ottimizzazione di sperimentazioni cliniche (vedi tabella su [www.forward.recentprogress/intelligenza-artificiale](http://www.forward.recentprogress/intelligenza-artificiale)).

In conclusione, l'intelligenza artificiale ha la potenzialità di intervenire potenziando la capacità di identificare nuovi target potenziali, scoprire nuove molecole, predire il funzionamento dei composti e la tossicità, creare un utilizzo personalizzato dei composti sulla base di marcatori genici. La sua maggiore aspettativa interessa la riduzione della principale criticità della R&S del farmaco, ovvero il tasso di fallimento nello sviluppo clinico. Ma prima che qualsiasi tecnologia di intelligenza artificiale possa dominare i processi di scoperta e sviluppo del farmaco è necessario che uno o più progetti mantengano le proprie promesse. Non è la prima volta infatti che le compagnie farmaceutiche si affidano a soluzioni high tech per aumentare la produttività di R&S. L'introduzione dello *high throughput screening*, con l'uso di robot per testare rapidamente milioni di molecole, ha generato enormi quantità di composti nei primi anni del 2000 ma non è ancora riuscita a risolvere le inefficienze nel processo di ricerca.

L'intelligenza artificiale cambierà e avrà la capacità di trasformare la R&S dei farmaci? Nel corso dei prossimi tre anni avremo la risposta. ▣

**“ Sono almeno 16 le compagnie farmaceutiche impegnate in programmi di intelligenza artificiale per la R&S del farmaco. ”**

1. Hunter J. Adopting AI is essential for a sustainable pharma industry. Drug Discovery World online, dicembre 2016.
2. Chen Y, Argentinis E, Weber G. IBM Watson: how cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. Clin Ther 2016; 38:688-701.
3. Smith S. 40 startups using artificial intelligence in drug discovery. The BechSci blog, 8 novembre 2017.
4. Smith S. 16 pharma companies using artificial intelligence in drug discovery. The BechSci blog, 13 dicembre 2017.
5. Smalley E. AI-powered drug discovery captures pharma interest. Nat Biotechnol 2017; 35:604-5.