

A05



Vai al contenuto multimediale

Manuela Cassotta, Valentina Marchi

Le nuove frontiere della scienza

Modelli sperimentali per la ricerca biomedica del XXI secolo

Prefazione di
Costanza Rovida





Aracne editrice

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

Copyright © MMXIX
Giacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

www.giacchinoonoratieditore.it
info@giacchinoonoratieditore.it

via Vittorio Veneto, 20
00020 Canterano (RM)
(06) 4551463

ISBN 978-88-255-1406-3

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: aprile 2019

Indice

- 9 *Presentazione*
- 11 *Prefazione*
di Costanza Rovida
- 13 *Introduzione*
- 15 *Capitolo I*
L'approccio dell'intelligenza artificiale: metodi in silico, modelli matematici, modelli informatici
- 1.1. Introduzione, 15 – 1.1.1. *Il progetto fegato virtuale*, 17 – 1.1.2. *Il progetto cuore virtuale: iHEART*, 17 – 1.2. *Intelligenza artificiale: panoramica descrittiva e applicativa in ambito medico-sperimentale*, 18 – 1.2.1. *Definizione di intelligenza umana*, 18 – 1.2.2. *Definire l'intelligenza è possibile?*, 18 – 1.2.3. *La nascita dell'AI*, 21 – 1.2.4. *Applicazioni pratiche dell'AI*, 24 – 1.3. *Le reti neurali artificiali*, 27 – 1.3.1. *Introduzione*, 27 – 1.3.2. *Il sistema nervoso centrale umano*, 27 – 1.3.3. *Le reti neurali artificiali*, 28 – 1.3.4. *Applicazioni delle Reti Neurali Artificiali*, 30 – 1.4. *Big Data*, 32 – 1.4.1. *La rivoluzione dei Big Data*, 32 – 1.4.2. *Applicazioni pratiche dei Big Data: il settore sanitario*, 34.
- 41 *Capitolo II*
Modelli in vitro e in chemico
- 2.1. *Modelli in vitro*, 41 – 2.1.1. *Introduzione*, 41 – 2.2. *Colture cellulari*, 42 – 2.2.1. *Colture cellulari primarie e linee cellulari immortalizzate*, 43 – 2.2.2. *Applicazioni delle colture cellulari come modelli per la ricerca*, 44 – 2.2.3. *Vantaggi delle colture cellulari*, 44 – 2.2.4. *Colture cellulari tridimensionali (3D)*, 45 – 2.2.5. *Co-colture cellulari*, 45 – 2.2.6. *Colture organotipiche*, 45 – 2.2.7. *I problemi delle colture cellulari*, 45 – 2.2.8. *Good cell culture practice (GCCP)*, 50 – 2.3. *Colture cellulari tridimensionali*, 51 – 2.3.1. *Introduzione*, 51 – 2.3.2. *Morfologia*, 51 – 2.3.3. *Vitalità cellulare*, 51 – 2.3.4. *Risposta agli stimoli*, 52 – 2.3.5. *Metabolismo dei farmaci*, 53 – 2.3.6. *Espressione genica e sintesi proteica*, 53 – 2.3.7. *Funzione cellulare*, 53 – 2.3.8. *I metodi di coltura in 3D*, 53 – 2.4. *Gli sferoidi*, 54 – 2.4.1. *Sferoidi tumorali umani come modelli di studio in oncologia*, 54 – 2.5. *Organoidi umani*, 56 – 2.5.1. *Esempi di applicazioni degli organoidi come modelli per la ricerca*, 57 – 2.5.2. *Limiti degli organoidi e sviluppi futuri*, 60 – 2.6. *Cellule staminali umane*, 61 – 2.6.1. *Introduzione*, 61 – 2.6.2. *Potenziatori di cellule staminali*, 63 – 2.7. *Cellule staminali pluripotenti indotte (iPSCs) e ricerca biomedica*, 65 – 2.7.1. *Medicina rigenerativa*, 66 – 2.7.2. *Modelli per la ricerca*, 67 – 2.7.3. *Prospettive future e sfide*, 67 – 2.8. *Tessuti umani ricostituiti*

come modelli sperimentali per la ricerca, 70 – 2.8.1. *Epidermide umana*, 70 – 2.8.2. *Epitelio corneale*, 71 – 2.8.3. *Epitelio orale e gengivale*, 71 – 2.8.4. *Epitelio vaginale*, 71 – 2.8.5. *Tessuti delle vie respiratorie ricostituiti in 3D*, 71 – 2.8.6. *Modello in vitro 3D di cancro al polmone*, 72 – 2.9. Modelli *in vitro* di ultima generazione, 73 – 2.9.1. *Introduzione*, 73 – 2.10. Bioreattori multicompartimentali modulari (BMM), 74 – 2.10.1. *Un esempio di studio fatto con BMM: modello di diabete di tipo 2*, 75 – 2.11. Sistemi microfisiologici: organi umani su chip, sistemi multiorgano su chip e *human on a chip*, 76 – 2.11.1. *Polmone su chip*, 77 – 2.11.2. *Cuore su chip*, 79 – 2.11.3. *Sistema vascolare su chip*, 79 – 2.11.4. *Sistema gastrointestinale su chip*, 80 – 2.11.5. *Placenta su chip*, 81 – 2.11.6. *Cervello e barriera ematoencefalica*, 82 – 2.11.7. *Il futuro: paziente su chip e medicina personalizzata*, 83 – 2.12. Modelli in *chamico*, 83 – 2.12.1. *Un esempio di test in chamico per la sensibilizzazione cutanea: il DPRA (e la sua evoluzione)*, 85.

87 Capitolo III *Modelli ex vivo*

3.1. *Introduzione*, 87 – 3.1.1. *Usò dei cadaveri in bio–medicina, donazione organi e tessuti umani per la ricerca, biobanche e loro utilizzo per lo stoccaggio del materiale biologico donato*, 88 – 3.2. *Donazione di organi e tessuti umani*, 90 – 3.2.1. *Ambiti applicativi della donazione degli organi*, 92 – 3.3. *Potenzialità applicative delle biobanche per la Ricerca*, 93 – 3.3.1. *Il Consenso informato*, 95 – 3.3.2. *Tipologie di biobanche*, 97 – 3.3.3. *Applicazione clinica delle biobanche*, 98.

101 Capitolo IV *Tecnologie chimiche e biomolecolari*

4.1. *Cromatografia*, 101 – 4.2. *Spettrometria di massa*, 102 – 4.3. *Applicazioni della cromatografia e spettrometria di massa alla ricerca biomedica del XXI secolo*, 103 – 4.3.1. *Rivelazione di biotossine algali*, 103 – 4.3.2. *Spettrometria di massa ultrasensibile e microdosing*, 105 – 4.4. *Editing genomico*, 105 – 4.4.1. *Editing genomico di ultima generazione: CRISPR/Cas9*, 106 – 4.4.2. *CRISPR/Cas9 e cellule staminali pluripotenti indotte come modelli per la ricerca*, 107 – 4.4.3. *Organoidi umani ingegnerizzati con CRISPR/Cas9*, 107 – 4.5. *Anticorpi monoclonali*, 108 – 4.5.1. *Produzione degli anticorpi monoclonali*, 108 – 4.5.2. *Anticorpi monoclonali ricombinanti*, 109 – 4.5.3. *I problemi degli anticorpi*, 109 – 4.5.4. *Affermeri: una valida alternativa agli anticorpi*, 110.

III Capitolo V *L'uomo come modello sperimentale*

5.1. *Introduzione*, III – 5.2. *Epidemiologia: definizione, scopi perseguiti e applicazione nelle scienze umane*, III – 5.2.1. *Che cos'è l'epidemiologia*, 112 – 5.2.2. *I parametri utilizzati negli studi epidemiologici*, 115 – 5.2.3. *Gli scopi sanitari dell'epidemiologia*, 118 – 5.2.4. *Alcuni esempi dei contributi forniti dall'epidemiologia*, 120 – 5.2.5. *Epidemiologia della Sclerosi Multipla*, 123 – 5.2.6. *Epidemiologia della Malattia di Parkinson*, 125 – 5.2.7. *Conclusioni*, 128 – 5.3. *Le nuove frontiere nella comprensione del cervello: le tecniche di neuroimaging e di neuro–stimolazione*, 128 – 5.3.1. *Introduzione*, 128 – 5.3.2. *Tomografia assiale computerizzata*, 130 – 5.3.3. *Ri-*

- sonanza magnetica nucleare e Risonanza magnetica funzionale, 131 – 5.3.4. Tomografia a emissione di positroni (PET) e Tomografia a emissione di un singolo fotone (SPECT), 138 – 5.3.5. Elettroencefalogramma multicanale (EEG), 141 – 5.3.6. Magnetoencefalografia (MEG), 143 – 5.3.7. Spettroscopia a infrarossi (NIRS), 145 – 5.4. Tecniche di stimolazione cerebrale, 148 – 5.5. Gli studi clinici e lo sviluppo di nuovi farmaci, 154 – 5.5.1. *Microdosing in Fase 0*, 155.
- 157 **Capitolo VI**
Scienze –omiche
- 6.1. Introduzione, 157 – 6.2. Genomica, 157 – 6.2.1. *Genomica strutturale*, 158 – 6.2.2. *Progetto genoma umano*, 158 – 6.2.3. *Genomica funzionale*, 159 – 6.2.4. *Progetto HapMap*, 159 – 6.2.5. *Progetto 1000 genomi*, 161 – 6.3. Proteomica, 162 – 6.4. Trascrittomica, 164 – 6.5. Metabolomica, 164 – 6.6. Esposomica, 166 – 6.7. Implicazioni delle scienze –omiche, 167 – 6.8. Tecnologia *Microarray* (DNA–chip), 168 – 6.8.1. *I Microarray a DNA: una tecnologia per studiare l'espressione dei geni*, 168 – 6.8.2. *Microarrays proteici*, 170.
- 171 **Capitolo VII**
Bio–printing: la rivoluzione dell'ingegneria dei tessuti fornisce nuove speranze per la ricerca biomedica e per i trapianti d'organo
- 7.1. Le stampanti 3D, 171 – 7.1.1. *L'uso del Bio–printing in medicina*, 172 – 7.2. Applicazioni pratiche del *Bio–printing*, 177.
- 183 **Bibliografia**

Presentazione

O.S.A. Oltre la Sperimentazione Animale è un'associazione senza scopo di lucro, il cui nucleo dirigente è formato da esperti in vari settori scientifici e biomedici, quali medici, biologi, medici veterinari, farmacisti, ingegneri, psicologi, chimici ecc.

Tra gli scopi principali dell'associazione vi è quello di promuovere e diffondere la conoscenza e l'utilizzo di metodologie e modelli sperimentali innovativi per la ricerca biomedica, che promettono cure reali per i pazienti poiché basati sullo studio della malattia umana in condizioni fisiologicamente e biologicamente più rilevanti.

Questo testo nasce grazie al contributo economico di O.S.A. con l'intento di favorire la conoscenza di modelli sostitutivi, rispetto alla sperimentazione animale, già ora fruibili e validati o in fase di sviluppo.

Oggi ci troviamo infatti di fronte a due tipologie di problematiche: da una parte metodologie già validate e fruibili che tendono a non essere utilizzate poiché poco note e dall'altra, tecnologie potenzialmente fruibili ma che non ricevono adeguate attenzioni né fondi ai fini di ulteriori sviluppi, diffusione e validazione.

Sebbene il libro sia principalmente rivolto a un pubblico con un background scientifico a indirizzo biomedico, è scritto in termini non eccessivamente specialistici e risulta quindi comprensibile a un pubblico molto ampio. L'intenzione è di dare un'idea di quelle che sono le nuove tecnologie e le loro potenzialità, nell'ottica di un approccio integrato, e soprattutto di invogliare il lettore ad approfondire le varie tematiche, che sono sempre accompagnate da una ricca bibliografia.

Contatti

Sito internet: www.oltrelasperimentazioneanimale.eu

E-mail: oltrelasperimentazioneanimale@gmail.com

Prefazione

COSTANZA ROVIDA*

Sono semplicemente onorata di poter presentare quello che si può definire il primo libro in italiano che parla di tutte le tecnologie d'avanguardia che possono costruire la scienza del futuro.

Una volta si parlava di metodi alternativi, intendendo con questo termine tutti quei metodi sperimentali che rispettano il principio delle 3R e più precisamente *Replacement* (Sostituzione), *Reduction* (Riduzione), *Refinement* (Perfezionamento). Il concetto delle 3R era stato definito dai professori Russels e Burch nel 1959 secondo un nobile principio squisitamente etico. Per questo si parlava di alternative e si auspicava una riduzione del numero di animali, un utilizzo per cui li si facesse soffrire meno e un tentativo di trovare nuove tecniche per sostituirne l'uso. Da allora sono passati quasi 60 anni e siamo in un nuovo secolo. La scienza progredisce in tutti i settori e sempre di più ci si rende conto che nel XXI secolo c'è bisogno di qualcosa di più incisivo, qualcosa che possa dare delle risposte ai tanti problemi dei giorni nostri. I primi ad accorgersene sono stati il Prof. Alan Goldberg, fondatore del centro CAAT (Centro per le Alternative ai Test sugli Animali) e il Prof. Thomas Hartung, all'epoca direttore di ECVAM (Centro Europeo per la validazione dei Metodi Alternativi) che insieme hanno pubblicato un articolo nel 2005 in cui si ipotizza che gli sforzi della ricerca scientifica per limitare l'uso di animali e inizialmente fatti per motivi etici avrebbero portato a un nuovo impulso scientifico. L'anno dopo, negli Stati Uniti, la National Research Council, su commissione di EPA (Environmental Protection Agency) riunisce un gruppo di esperti per fare una revisione critica dei metodi utilizzati nelle valutazioni tossicologiche e nel 2007, viene pubblicato il libro *Toxicity Testing in the 21st Century: a Vision and a Strategy* in cui si auspicava l'utilizzo sempre più massiccio di test basati su cellule umane, volti a capire il reale meccanismo d'azione per cui una certa sostanza può avere un determinato effetto sull'organismo umano. Da qui l'origine del termine "Tossicologia del XXI secolo" evolutosi poi nel termine generico di scienza del XXI secolo.

* Responsabile del Regulatory Affairs presso il Center for Alternatives to Animal Testing (CAAT).

Da allora sono passati 10 anni, ed è incredibile osservare il fermento degli ambienti scientifici in questa direzione. Purtroppo rattrista vedere che forse l'Italia sta rimanendo indietro, ancora troppo ancorata a schemi più tradizionali, anche a causa della scarsità di fondi dedicati alla ricerca. Inutile dire che queste tecnologie avanzate richiedono investimenti importanti, che devono iniziare con la formazione dei giovani scienziati.

Questo libro che avete tra le mani, scritto in maniera brillante e piacevole da leggere, fornisce al lettore una presentazione dei principali approcci moderni al servizio della ricerca per affrontare al meglio le sfide del XXI secolo. Riuscendo in maniera semplice e brillante a sintetizzare un argomento complesso e innovativo, è un libro utile, piacevole da leggere e che stimola la curiosità. Ogni argomento trattato è molto affascinante e il testo regala lo stimolo giusto per invogliare ad un maggiore approfondimento.

Konstanz, 6 aprile 2018

Introduzione

La ricerca biomedica del XXI secolo è multidisciplinare, e spesso utilizza approcci integrati che si servono di modelli sperimentali molto diversi. Per limitarci all'ambito farmacologico, l'attività biologica di una sostanza è indagabile ad almeno tre livelli: molecolare, cellulare e organismico. Ciascuno di questi livelli si caratterizza per l'utilizzo di propri modelli in grado di dare risposte specifiche ai problemi che di volta in volta lo sperimentatore si pone. In generale è possibile raggruppare i moderni paradigmi sperimentali impiegati in biologia e medicina in tre grandi categorie: metodi *in silico* (*dry lab*), basati sull'utilizzo del computer e dell'informatica, metodi biologici (*wet lab*), basati sull'utilizzo di molecole purificate, colture cellulari, organi isolati e perfusi, nonché l'organismo umano nella sua interezza e metodi *in chemico* che non utilizzano né cellule né organismi ma misurano la reattività chimica. I metodi biologici sono a loro volta distinti in modelli *in vitro* e *in vivo*. Nell'accezione più ampia, che è anche quella qui impiegata, gli esperimenti *in vitro* sono tali perché non richiedono l'utilizzo dell'organismo intero (esperimenti *in vivo*). I modelli *ex-vivo* si riferiscono all'utilizzo di tessuti ed organi prelevati dai pazienti, sia *post mortem* che in seguito ad interventi chirurgici o biopsie.

I sistemi biologici sono complessi, ed è quindi importante ricordare che soltanto l'uso integrato e complementare di differenti modelli sperimentali e delle tecnologie più avanzate consente di ottenere informazioni utili e globali per la ricerca di base ed applicata alla medicina umana. Tutti i modelli sono intrinsecamente caratterizzati da vantaggi e limitazioni, di cui lo sperimentatore dovrebbe sempre essere consapevole.

Secondo i dati della Federal Drug Administration statunitense (FDA), meno del 5% dei farmaci risultati efficaci durante i test preclinici, sia *in vitro* che su modelli animali superano le successive fasi cliniche su volontari umani per motivi di inefficacia e/o tossicità. Nel 2004, attraverso la pubblicazione di un report, *Innovation/Stagnation: Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products*, l'FDA ha lanciato un'iniziativa per analizzare le cause del fallimento e portare l'innovazione nella ricerca e nel processo di sviluppo dei farmaci ad uso umano. Le principali cause di fallimento sono state attribuite all'inadeguatezza dei modelli di ricerca preclinici tradizionali, incapaci di predire adeguatamente la tossicità e l'efficacia dei farmaci negli esseri umani. Il report conclude che è necessaria un'azione

collettiva per modernizzare gli attuali modelli, strumenti ed approcci per la valutazione dell'efficacia e della tossicità dei farmaci. Nel 2006 è stato stilato un documento *FDA's Critical Path Opportunities List* in cui vengono descritte le criticità nel processo di sviluppo dei farmaci e si forniscono degli esempi di come le nuove scoperte nel campo della genomica, i più recenti progressi nella bioinformatica e le moderne tecnologie di *imaging*, possano essere applicate alla ricerca per migliorare l'accuratezza e l'affidabilità dei dati di efficacia e tossicità dei farmaci¹. La necessità di focalizzare la ricerca sulla biologia umana ed utilizzare dati provenienti dalla nostra specie è stata riconosciuta come una priorità dalla comunità scientifica.

Anche con la pubblicazione, nel 2007, del rapporto *Tossicologia del XXI secolo, una visione e una strategia* da parte del NRC, Consiglio Nazionale delle Ricerche USA, è stato avviato un cambio di paradigma scientifico che prevede nuovi approcci basati sullo studio dei meccanismi molecolari di tossicità nelle cellule e nei tessuti umani.

Lo scopo di questo testo è offrire una panoramica generale sui principali e più recenti approcci e tecnologie basati sulla biologia umana che possono essere utilizzati per la ricerca di base ed applicata, in modo integrato, in linea con i più recenti sviluppi conoscitivi nel campo della biologia e della genetica e con gli obiettivi della tossicologia del XXI secolo.

1. FDA 2004, <https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/ucm076689.htm>.

L'approccio dell'intelligenza artificiale

Metodi *in silico*, modelli matematici, modelli informatici

1.1. Introduzione

I progressi dell'informatica a partire dalla metà degli anni Novanta hanno rivoluzionato il nostro modo di vivere. È chiaro che gli sviluppi di questa disciplina hanno avuto un forte impatto anche nell'ambito della biologia e della medicina. La quantità di informazioni e di dati che può essere immagazzinata e analizzata è infinitamente superiore a ciò che ci si poteva aspettare anche solo pochi anni fa. L'accesso pubblico a questa massa di dati è ora molto più facile, soprattutto in conseguenza dell'avvento di internet e della creazione di banche dati on-line di ogni genere. Grazie a quelle pubbliche di tipo genetico e proteico, oggi è estremamente facile avere a disposizione la struttura primaria di qualsiasi gene o proteina di interesse biologico nell'uomo e in diverse specie animali. Inoltre, la cristallizzazione di un certo numero di proteine permette di visualizzare una ragionevole quantità di strutture tridimensionali sulle quali effettuare esperimenti al computer.

Lo sviluppo di hardware e di software adeguati ha oggi reso possibile simulare, in maniera statica o dinamica, processi cellulari o fisiologici anche complessi. Si pensi, per esempio, ai modelli matematici che permettono di studiare la meccanica dei fluidi del sistema cardiovascolare e del microcircolo. Si pensi ancora all'implementazione di modelli al computer che permettono di predire la cinetica, la distribuzione tissutale, le proprietà biologiche e la tossicità di un farmaco sulla base di pochi punti sperimentali e/o della struttura chimica della molecola.

La relazione quantitativa struttura-attività, nota anche come QSAR dall'inglese *Quantitative structure-activity relationship*, a cui talvolta ci si riferisce anche mediante il termine relazione quantitativa struttura-proprietà (QSPR), è una relazione matematica che esprime quantitativamente l'attività biologica di un farmaco in funzione di determinate caratteristiche chimico-fisiche o strutturali della molecola (ad esempio polarità, ingombro sterico, differenza di energia tra gli orbitali di frontiera ecc).

Questo approccio si fonda sul presupposto che il comportamento di una molecola quando si trova a dover oltrepassare una membrana cellulare o a instaurare un legame con uno specifico recettore, è influenzato dalle sue proprietà peculiari che a sua volta differenziano tale comportamento rispetto a quello che può assumere un altro tipo di molecola.

In tal modo, sulla base di modelli elaborati al computer grazie ad ausili bioinformatici sempre più potenti, è possibile concepire nuovi farmaci e prevedere le proprietà biologiche e la tossicità di specie chimiche. Il *read-across* permette di stimare le proprietà di composti chimici utilizzando informazioni su composti simili. Il raggruppamento in categorie consente di valutare le proprietà di un gruppo di sostanze chimiche con caratteristiche simili tali da poter essere valutate in modo comune. Si tratta dei così detti metodi *in silico*, che rivestono un certo interesse poiché sono segnalati nel regolamento REACH come possibili strade da percorrere per colmare le lacune sulla caratterizzazione delle sostanze chimiche senza ricorrere all'uso di animali per gli esperimenti.

In ambito biomedico e farmacologico più specificamente, i metodi *in silico* hanno una grande importanza soprattutto per gli studi di tipo molecolare. Alcune categorie di questi possono essere largamente completate *in silico*, anche se la valutazione dei risultati ottenuti richiede quasi sempre esperimenti di tipo *wet lab*.

Esiste un certo numero di proteine per le quali sono conosciute le coordinate cristallografiche e per le quali è disponibile la struttura tridimensionale. Queste informazioni permettono di avere a disposizione modelli predittivi ragionevolmente accurati anche della disposizione nello spazio di proteine a struttura primaria (sequenza amminoacidica) simile. La disponibilità di modelli tridimensionali consente di effettuare esperimenti di interazione molecolare di tipo sia statico sia dinamico. Con questo tipo di tecniche (*docking* molecolare) è possibile, per esempio, disegnare molecole organiche in grado di interagire con il sito catalitico di un enzima. È possibile, inoltre, individuare farmacofori (potenziali farmaci) capaci di interagire con il sito di legame di recettori cellulari di interesse. Il *docking* molecolare ha portato allo sviluppo di alcuni inibitori delle proteasi che vengono attualmente utilizzati per il trattamento dell'AIDS. La modellistica al computer è ampiamente utilizzata anche per migliorare le caratteristiche chimiche di composti attivi su determinati bersagli molecolari. Queste metodologie permettono notevoli risparmi in termini di tempo e di lavoro, favorendo un disegno più mirato e razionale di molecole farmacologicamente attive.

È utile anche ricordare quanto la computeristica sia importante nel campo del *video-imaging* e della ricostruzione tridimensionale delle immagini che sono alla base di molte tecnologie usate in diagnostica umana.

Prima di essere analizzati i dati devono essere raccolti, e per esserlo devono essere generati nei modelli biologici più adeguati allo specifico problema che si propone allo sperimentatore.

1.1.1. *Il progetto fegato virtuale*

Il progetto *Virtual liver Network* rappresenta il più grande investimento del governo tedesco focalizzato sulla biologia e medicina dei sistemi. La biologia dei sistemi è una disciplina che studia gli organismi viventi in quanto sistemi che si evolvono nel tempo, ossia nell'interazione dinamica delle parti di cui sono composti.

La biologia dei sistemi, che tenta di fornire un'unica chiave di lettura del fenomeno vita, di fatto non è un concetto nuovo, poiché il tentativo di guardare a un sistema vivente in maniera globale per comprenderne appieno il funzionamento è insito nella ricerca scientifica degli ultimi decenni. Tuttavia, esso non era stato ancora sviluppato pienamente per la mancanza di strumenti computazionali e tecnologici adeguati che consentano di valutare simultaneamente più variabili dello stesso sistema.

Il progetto fegato virtuale rappresenta una delle più grandi sfide nel campo delle scienze della vita: integrare la grandissima mole di dati che abbiamo acquisito sul fegato umano a tutti i diversi livelli di investigazione durante l'era post-genomica, dagli studi biomolecolari a quelli clinici. Questo modello dinamico sarà composto da quelle vie, reti, funzioni i cui dettagli sono necessari e sufficienti a generare una visione dinamica delle funzioni del fegato umano, validate nel contesto dell'anatomia e funzione d'organo, e capaci di generare previsioni sperimentalmente verificabili e rilevanti sulla fisiologia e la patologia del fegato.

Questo progetto sta contribuendo in modo significativo allo sviluppo di un nuovo paradigma in biologia e medicina¹.

1.1.2. *Il progetto cuore virtuale: iHEART*

Alfio Quarteroni, matematico italiano che insegna all'Ecole Polytechnique Fédérale di Losanna, ha messo a punto iHEART, un modello matematico completo per studiare il comportamento del cuore umano e delle sue patologie che, grazie ad equazioni complesse, si può adattare ad ogni singolo paziente.

Lo scopo di iHEART è quello di realizzare un modello realistico completo del cuore umano, basandosi su equazioni fisiche e dati biologici di *imaging* come ecografia, risonanza magnetica e tomografia assiale, da un archivio di migliaia di pazienti.

1. <http://www.virtual-liver.de/>.

Il cuore virtuale consentirà ai medici di capire meglio il funzionamento del cuore, di prevenire alcune patologie senza bisogno di indagini invasive, di migliorare l'intervento terapeutico e chirurgico quando necessari e di effettuare indagini e ottenere informazioni su campi che fino ad ora non erano indagabili dai medici. Si potrà studiare dettagliatamente il flusso del sangue all'interno dei ventricoli, capire quali sono e come si comportano le forze che agiscono sulle valvole cardiache, studiare il potenziale elettrico durante la fibrillazione e l'infarto².

1.2. Intelligenza artificiale: panoramica descrittiva e applicativa in ambito medico-sperimentale

1.2.1. Definizione di intelligenza umana

Gli esseri umani hanno sempre pensato che quello che li distingue maggiormente dagli altri esseri viventi siano le loro capacità mentali, facoltà che nel loro insieme possono essere riassunte con il termine intelligenza. Prima di descrivere che cos'è l'intelligenza artificiale (*Artificial Intelligence*, AI), cerchiamo di capire e definire cos'è l'intelligenza umana. Su questo tema sono stati scritti interi manuali. Da secoli infatti che psicologi, biologi, filosofi, sociologi e studiosi di ogni genere tentano di dare una definizione corretta, esaustiva ed universalmente accettata di cosa sia l'intelligenza. Secoli di studi non hanno portato ai risultati speranti, infatti ad oggi non esiste ancora una spiegazione univoca di cosa sia l'intelligenza, ma ognuna risente dell'orientamento di pensiero di chi l'ha formulata; questo bias cognitivo, probabilmente è dovuto al fatto che ognuno di noi ha una concezione soggettiva dell'intelligenza, basata su esperienze personali, legate a ciò che riteniamo importante o meno; tali credenze sono facilmente soggette al cambiamento e risentono del *hic et nunc*: per un occidentale un comportamento intelligente equivale per esempio alla soluzione di un difficile problema matematico, per un Boscimano, popolo indigeno che vive prevalentemente di caccia, può essere considerato intelligente costruire uno strumento il più consono possibile all'uccisione di prede. Infine, va sottolineato che quello che è ritenuto intelligente oggi, potrebbe non esserlo più domani.

1.2.2. Definire l'intelligenza è possibile?

Secondo Jean Piaget (1896–1980), l'intelligenza rappresenta la capacità crescente della mente di ragionare su entità astratte e sull'adattamento dell'individuo

2. https://cordis.europa.eu/project/rcn/210537_en.html.

all'ambiente; lo sviluppo dell'intelligenza è quindi collegato alla capacità di pensare in maniera logica, passando dal concetto concreto a quello astratto; per Charles Spearman (1863–1945) l'intelligenza è composta da due fattori: il fattore G, che interviene in tutte le prestazioni cognitive ed è comune a diverse abilità specifiche, e il fattore S, specifico di una particolare abilità cognitiva, come quella linguistica o quella spaziale; Louis Leon Thurstone (1887–1955) propose una definizione dell'intelligenza basata su sette abilità primarie: comprensione verbale, fluidità verbale, capacità numerica, visualizzazione spaziale, memoria, ragionamento, velocità percettiva; Howard Gardner (1943–in vita) introdusse all'interno del mondo scientifico la Teoria delle intelligenze multiple, secondo la quale non esiste una facoltà comune di intelligenza, bensì diverse forme di essa, ognuna indipendente dalle altre. Robert Sternberg (1949–in vita) ha avanzato una teoria tripartita basata su: capacità analitiche, creative, sintetiche e pratiche, includendo anche motivazione e personalità. Secondo questo modello alla base dei meccanismi mentali si trovano tre processi basilari: metacomponenti, processi esecutivi che pianificano e controllano l'elaborazione dell'informazione; componenti di performance, che eseguono le strategie pianificate attraverso un'operazione di codifica e di inferenza; componenti di conoscenza, le quali regolano l'acquisizione di conoscenze e quindi, apprendono, memorizzano e coordinano l'azione.

Quelle appena citate, sono solo alcune delle innumerevoli definizioni di intelletto definite nei secoli; come si può vedere la questione intelligenza non è facile da risolvere. Inoltre, oltre al modo di definirla, un altro problema riguarda il modo in cui questa si origina: in che misura l'intelligenza dipende dal corredo genetico di una persona e in che misura può essere attribuita all'ambiente in cui questa è cresciuta? Anche in questo caso sono state formulate una miriade di ipotesi, che a seconda del momento storico in cui venivano postulate, ponevano l'accento sull'aspetto genetico o su quello ambientale. Secondo Platone (427 a.C.–347 a.C.), il livello di intelligenza dipendeva dalla classe sociale a cui si apparteneva; per Aristotele (384 a.C.–322 a.C.), al contrario, il grado di intelligenza era collegato all'insegnamento e alle esperienze individuali; C. Darwin (1809–1882) postulò una Teoria genetica dell'intelligenza secondo la quale esistono livelli diversi di intelligenza tra nazioni, classi, razze e singoli individui. Oggi, per determinare quanto l'intelligenza sia da attribuire alla cultura e quanto alla natura, ci si concentra in particolare sulle differenze che si possono riscontrare in gemelli omozigoti, quindi con un patrimonio genetico quasi identico, divisi alla nascita e cresciuti in ambienti diversi; nonostante gli sforzi, anche in questo caso non si è arrivati a una conclusione unanime, anche perché condurre esperimenti di questo genere non rappresenta di certo una impresa facile.

Gli interrogativi relativi a questa capacità non finiscono qui. Per quante definizioni di intelligenza esistono, esistono altrettanti modi per misurarla. Il primo test finalizzato alla quantificazione intellettuale si deve allo psicologo

francese Alfred Binet (1857–1911). Nel 1904 gli fu affidato l'incarico di costruire dei test capaci di individuare quei bambini incapaci di affrontare una normale istruzione elementare; grazie alla collaborazione con T. Simons (1872–1961) nacque, nel 1905, la prima scala metrica dell'intelligenza, detta scala di Binet–Simon (1905). Nel 1912 lo psicologo William Stern, coniò il termine quoziente intellettivo (Q.I.), un punteggio ottenuto dalla divisione tra l'età mentale di una persona e la sua età cronologica, il tutto moltiplicato per cento; altre scale di misurazione ancor oggi molto utilizzate sono le Scale Wechsler, che comprendono la WAI, la WISC–R e la WIPPSI, le Matrici progressive di Raven, i Test di profitto e i Test attitudinali (Eysenck *et al.*, 2006).

Quindi, come può essere definita oggi l'intelligenza? Se si prova a digitare questa parola in rete per trovarne il significato, le possibilità di scelta sono illimitate; il sito Wikipedia definisce l'intelligenza come:

[...] la capacità di un agente di affrontare e risolvere con successo situazioni e problemi nuovi o sconosciuti; nel caso dell'uomo e degli animali l'intelligenza pare inoltre identificabile anche come il complesso di tutte quelle facoltà di tipo cognitivo o emotivo che concorrono o concorrerebbero a tale capacità.

Questa breve descrizione storica è servita per rendere il lettore consapevole dell'estrema difficoltà che hanno incontrato, e che incontrano tutt'ora, studiosi di tutto il mondo nel definire sia dal punto di vista pratico sia concettuale, tale capacità. Il discorso non può far altro che complicarsi quando si tenta di avvicinarsi al mondo delle intelligenze artificiali.

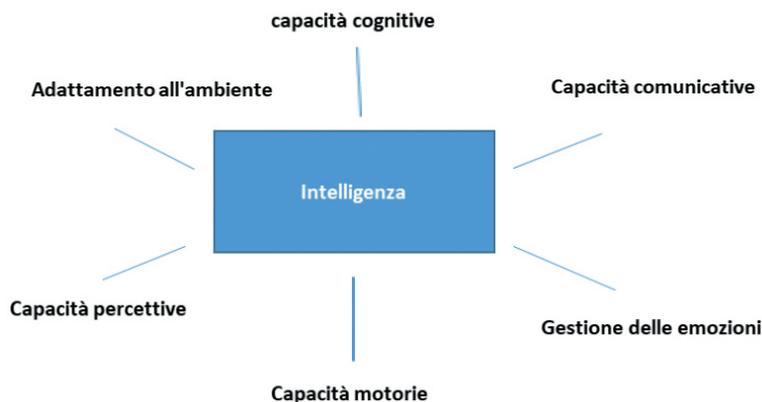


Figura 1.1. Le capacità principali che dovrebbe presumibilmente possedere un agente dotato di intelligenza.