

AI APPLICATA ALL'APPROPRIATEZZA DEI PERCORSI CLINICI

AI e genomica

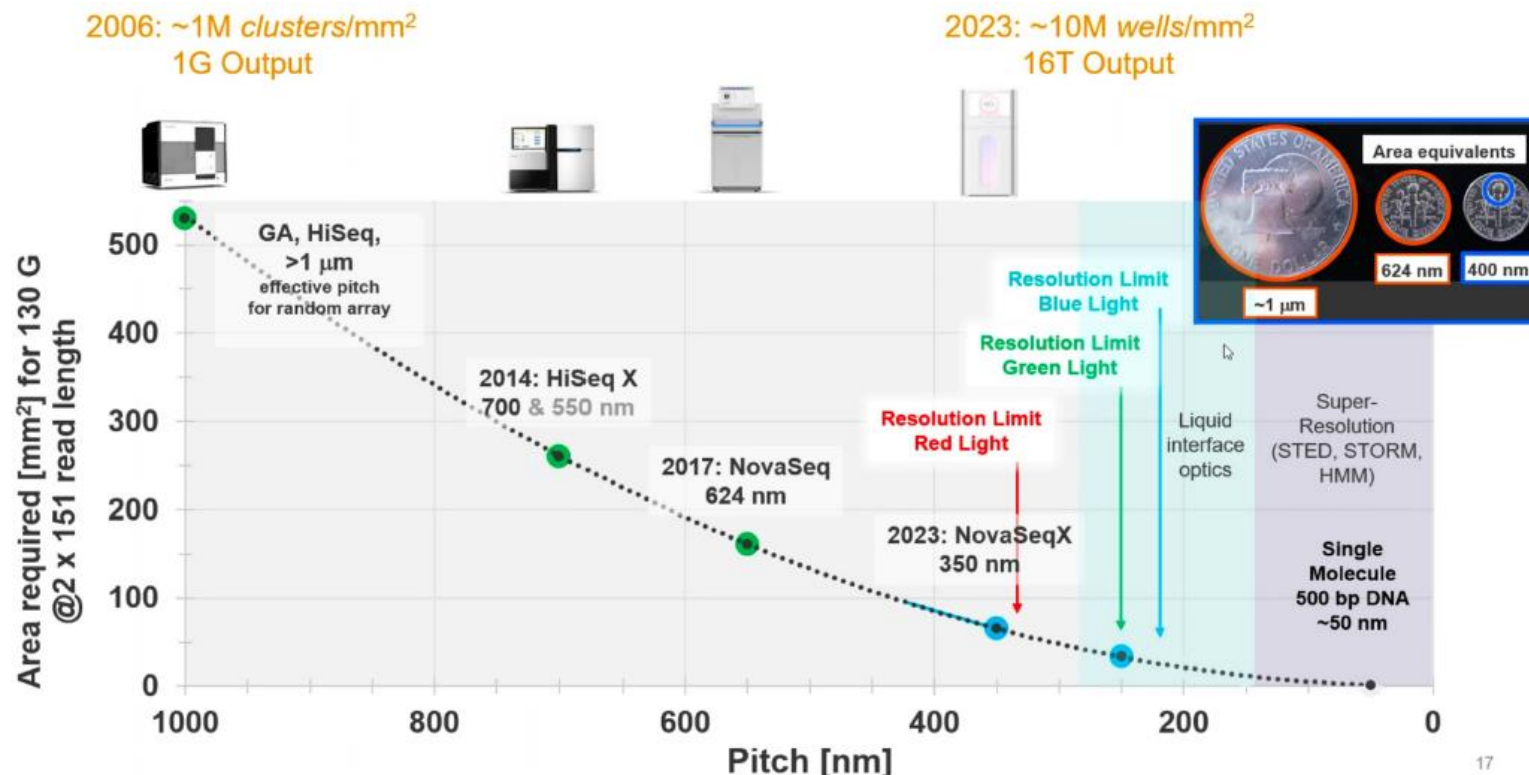
Prof. Antonio Novelli

*Director of the Medical Genetics Laboratory Unit
Bambino Gesù Children's Hospital – Research Center
Associate Professor of Medical Genetics
Departmental Faculty of Medicine
UniCamillus — International Medical University in Rome*

La densità è il fattore di scala più influente per i costi di sequenziamento

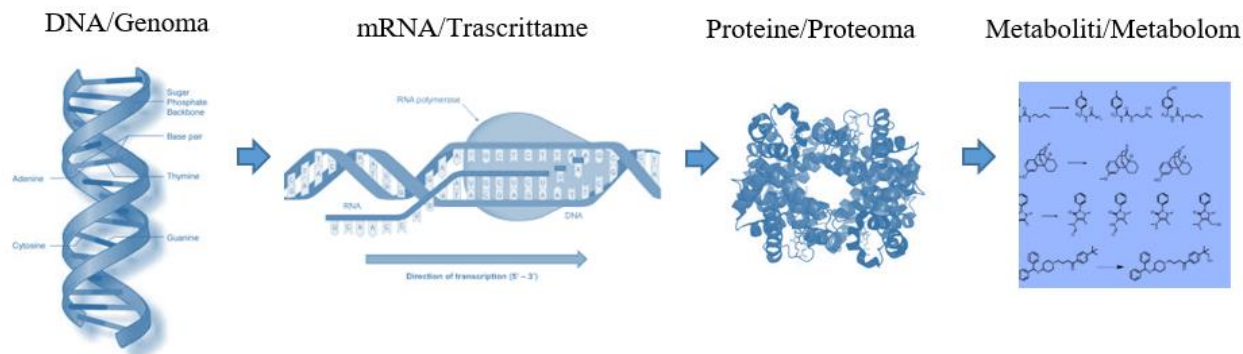
L'avanzamento tecnologico ci ha permesso di passare dalla lettura del DNA alla comprensione dei sistemi biologici.

La sequenza del DNA è il punto di partenza, non il punto di arrivo della comprensione biologica.



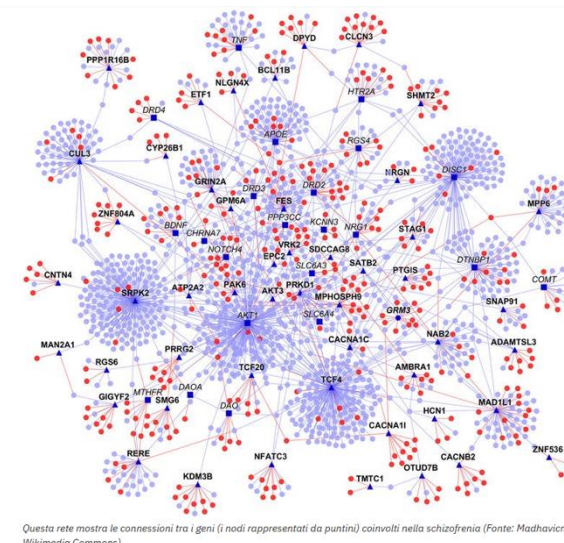
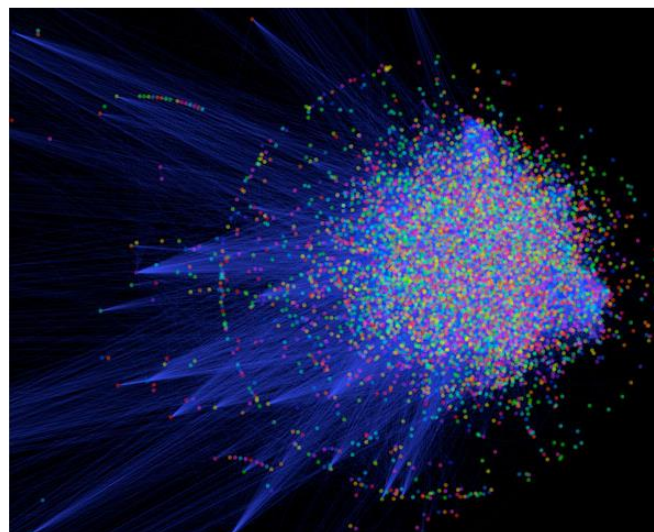
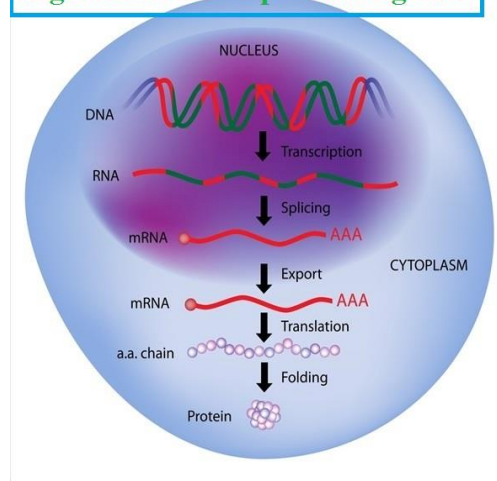
Le procedure di sequenziamento ci hanno permesso di generare un quantitativo di dati risultati in **+62% all'anno** in media dal 2006, e che si stima cresceranno esponenzialmente nei prossimi anni.

Dalla genomica alla biologia dei sistemi



la vita è una rete dinamica di interazioni, non una lista di geni.

Regolazione dell'espressione genica



Il Problema: Volume e Rumore nei Dati WES/CES

~80.000

varianti per WES

di cui 99% polimorfismi benigni

~4 M

varianti per WGS

sfida di filtraggio per la successiva prioritizzazione

~3–5%

VUS irrisolte

rimangono senza una classificazione definitiva

All'aumentare dei dati di sequenziamento, ci sarà un drastico aumento delle varianti VUS irrisolte

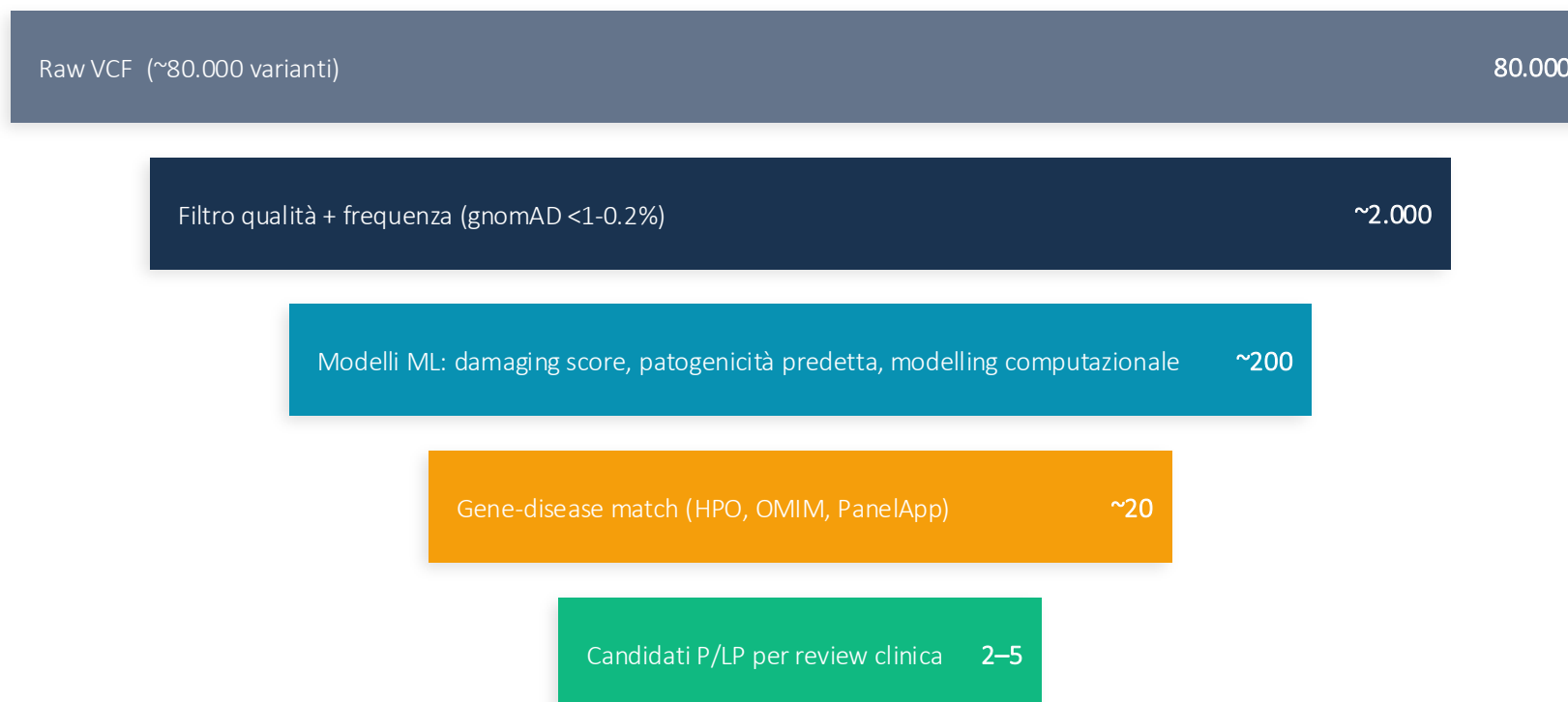
Limiti e sfide dell'analisi manuale

Tempo: revisione manuale di centinaia di varianti per ogni caso

Variabilità inter-osservatore: discordanza nella classificazione delle variant ad effetto borderline

Scalabilità: all'aumentare del volume dei test e della tipologia di test è complesso mantenere la performance

Filtraggio mediante IA: da ~80.000 varianti fino ai geni selezionati come possibili candidati clinici

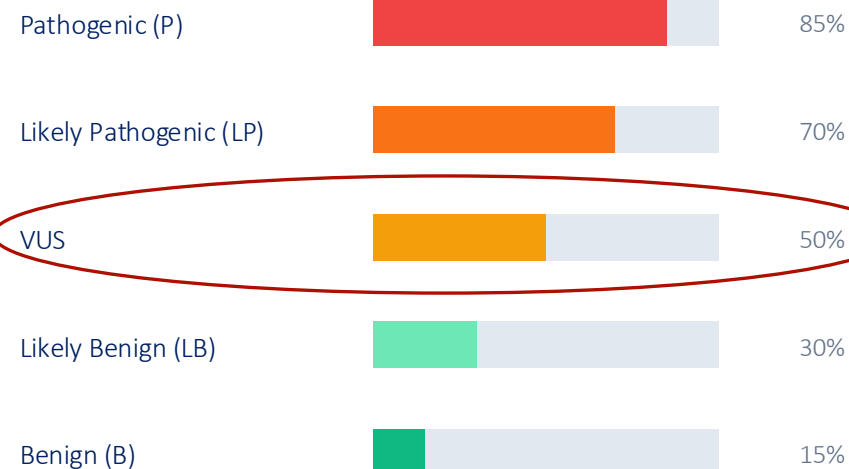


Prioritizzazione: da B/LB a P/LP con modelli di Machine Learning

Input Features per i Modelli IA

- Frequenza allelica (gnomAD, ClinGen)
- Score funzionali: REVEL, BayesDel, CADD
- Impatto splicing: SpliceAI, MaxEntScan
- Conservazione evolutiva (PhyloP, GERP)
- Dati ClinVar / LOVD esistenti
- Fenotipo paziente (HPO terms)
- Segregazione familiare e co-segregazione
- Espressione tessuto-specifica (GTEx)

Output: classificazione ACMG-Guidata



Dato che tenderà ad aumentare

I modelli IA (es. PrimateAI-3D, AlphaMissense, EVE) assegnano probabilità di patogenicità assistendo nella stratificazione dei criteri ACMG con evidenza quantitativa.

IA per la Caratterizzazione delle VUS

Come trasformare, per mezzo di IA, l'incertezza in evidenza classificabile



Struttura Proteica (AF2)

AlphaFold2 predice l'impatto strutturale della variante missense: distorsione del sito attivo, interruzione di interfacce proteina-proteina, destabilizzazione dei processi di folding.



Modelli Funzionali in silico

Saturation genome editing (SGE) e deep mutational scanning guidati da IA. Questi modelli integrano coevoluzione evolutiva per predire la possibile perdita di funzione.



Aggregazione Multi-Source

Sistemi IA aggregano ClinVar, gnomAD, LOVD, fonti di letteratura (PubMed NLP) e dati di co-segregazione per aggiornare automaticamente la classificazione VUS.



Supporto al Genetista

Sistemi di linguaggi di programmazione clinici (es. PhenoBERT, GPT-4 + RAG su OMIM) propongono criteri ACMG applicabili, suggeriscono ulteriori test funzionali e identificano casi simili in letteratura.

L'IA non sostituisce il genetista : fornisce evidenze strutturate per decisioni cliniche più rapide, riproducibili e difendibili!!!

Applicazione di IA per le malattie genetiche rare

Oltre 7.000 malattie rare conosciute, il 72% delle quali di origine genetica; ritardo diagnostico medio: 4-7 anni senza intelligenza artificiale.

Analisi fenotipica (Face2Gene)

Gli algoritmi di apprendimento profondo analizzano le caratteristiche del viso per suggerire sindromi genetiche con una precisione di circa il 91%, riducendo i tempi di diagnosi.

LIRICAL and Phenomizer

Strumenti di intelligenza artificiale correlano gli HPO (Human Phenotype Ontology) con le varianti genomiche, classificando le diagnosi differenziali in base alla probabilità.

GPT-4 e Clinical LLMs

I modelli linguistici analizzano automaticamente i dati clinici non strutturati, estraggono i fenotipi e interrogano database come OMIM/ClinVar.

Analisi in trio (probando + genitori)

Gli algoritmi di prioritizzazione delle varianti trio (DeNovoCNN, Exomiser) aumentano la resa diagnostica al 40-50% rispetto al 25% dei metodi tradizionali o delle analisi eseguite in singolo.

Casi clinici risolti per mezzo di IA

- 01 Marfan Syndrome
- 02 Breast Cancer — NGS + AI for targeted therapy

Caso Clinico 01 | Sindrome di Marfan (OMIM: #154700)

Diagnosi mediante IA

Gene: *FBN1*

Presentazione clinica

Bambina di 8 anni. Statura elevata (>97° percentile), arachnodattilia, scoliosi 24°, miopia grave -7 diottrie, lassità articolare, soffio cardiaco.

Tool IA + NGS



Face2Gene

Analisi morfometrica: Marfan 87%, Loeys-Dietz 9%



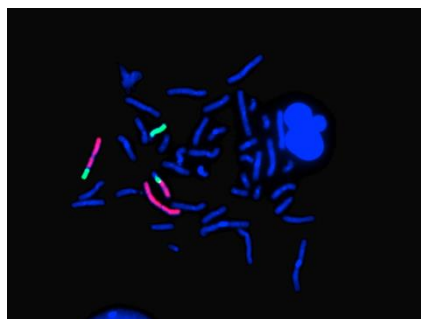
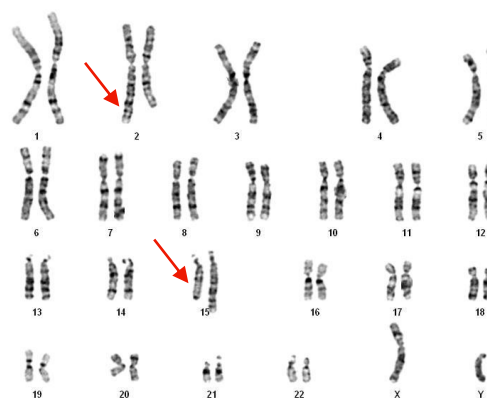
LIRICAL/HPO

14 HPO impiegati per la diagnosi: condizione *FBN1*-relata

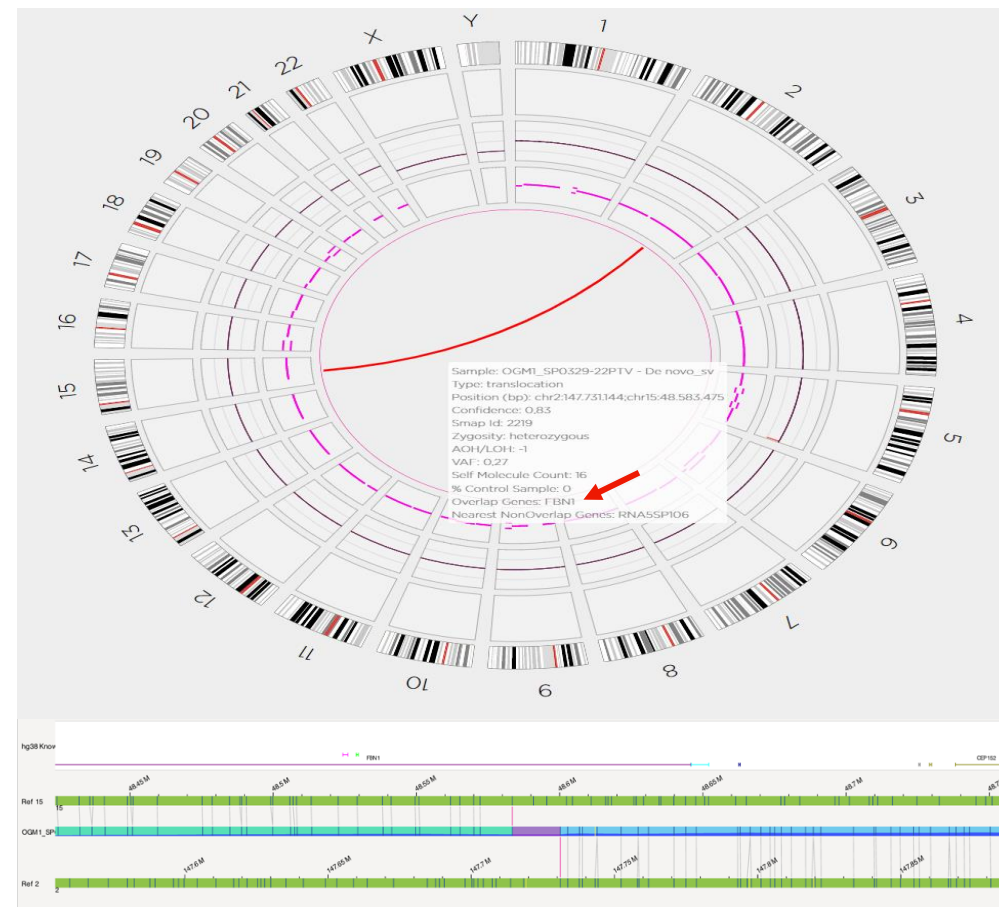


WES Trio 120x

Analisi non informativa



Impiego del cariotipo tradizionale identifica una traslocazione t(2;15)



L'utilizzo dell'Optical Genome Mapping (OGM), ha permesso di confermare come i breakpoints della traslocazione interrompessero il gene *FBN1* responsabile della malattia.

Caso Clinico 02 | Tumore alla mammella — NGS + IA per terapia mirata

Oncologia di precisione

Geni: *BRCA1*, *PIK3CA*, *ESR1*

Donna, 48 anni. Carcinoma mammario HER2⁻ ER⁺ in progressione dopo terapia ormonale. Richiesta analisi NGS con pannello di 500 geni per la rivalutazione molecolare dello stadio.

BRCA1

c.[5266dup];[=]
p.[Gln1756fs];[=]

Classe:
Patogenetica

VAF 48%

Implicazione clinica:

Sensibilità agli inibitori di PARP (Olaparib).
Risposta attesa: 60-70% secondo lo studio
OlympiAD.

Suggerimento terapeutico fornito da IA:

Olaparib 300 mg BID

PIK3CA

c.[3140A>G];[=]
p.[His1047Arg];[=]

Classe:
Patogeneica

VAF 31%

Implicazione clinica:

Sensibilità ad Alpelisib + Fulvestrant.
Biomcatore predittivo approvato dalla FDA
(studio SOLAR-1).

Suggerimento terapeutico fornito da IA:

Alpelisib + Fulvestrant

ESR1

c.[1610A>C];[=]
p.[Tyr537Ser];[=]

Classe:
Patogenetica

VAF 12%

Implicazione clinica:

Resistenza al Tamoxifene e agli inibitori
dell'aromatasi. Indicato il passaggio a
Elaestrant (studio EMERALD, tasso di risposta
obiettiva 25%).

Suggerimento terapeutico fornito da IA:

Elaestrant 345 mg/day

Grazie per l'attenzione