



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI BRESCIA



**FAST**

Federazione delle associazioni  
scientifiche e tecniche

*fondata nel 1897*



# Tecnologie digitali nella ricerca sui farmaci

**Marina Pizzi**

Farmacologia, Dip. Medicina Molecolare e Traslazionale  
Università degli Studi di Brescia

L'aumento dei costi di R&D e gli alti tassi di fallimento nel processo di sviluppo dei farmaci pongono enormi sfide all'industria farmaceutica.

Uno studio pubblicato su JAMA nel 2020 ha stimato **l'investimento in ricerca e sviluppo** necessario per portare sul mercato un nuovo agente terapeutico utilizzando i dati pubblicamente disponibili per **63 farmaci** sviluppati da 47 aziende e **approvati dalla FDA** tra il **2009 e il 2018**.

[JAMA. 2020;323\(9\):844-853. doi:10.1001/jama.2020.1166](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1166) - Corrected on September 20, 2022

**Il costo medio per lo sviluppo di un prodotto farmaceutico è circa 1 miliardo e 600 milioni di dollari. I farmaci antitumorali e immunomodulatori presentano i costi maggiori.**

**Table 4. Mean And Median Expected Research and Development Expenditure on New Therapeutic Agents Approved by the US Food and Drug Administration (2009-2018) by Therapeutic Area**

Therapeutic Area <sup>a</sup>	Sample Size	Expenditure in US\$, Millions (95% CI) <sup>b</sup>	
		Median	Mean
Antineoplastic and immunomodulating agents	20	2771.6 (2051.8-5366.2)	4461.2 (3114.0-6001.3)
Alimentary tract and metabolism	15	1217.6 (613.9-1792.4)	1430.3 (920.8-2078.7)
Nervous system	8	765.9 (323.0-1473.5)	1076.9 (508.7-1847.1)
Antiinfectives for systemic use	5	1259.9 (265.9-2128.3)	1297.2 (672.5-1858.5)
Dermatologicals	4	747.4	1998.3
Cardiovascular system	3	339.4	1152.4
Musculoskeletal system	3	1052.6	937.3
Blood and blood-forming organs	2	793.0	793.0
Sensory organs	2	1302.8	1302.8
Other <sup>c</sup>	1	1121.0	1121.0

Highest costs:  
Antineoplastic drugs

# Durata della sperimentazione di un farmaco per arrivare al mercato è 10-12 anni

## Il processo di Drug Discovery : 5-6 anni

**Stadio I:** identificazione di una potenziale classe di farmaci,

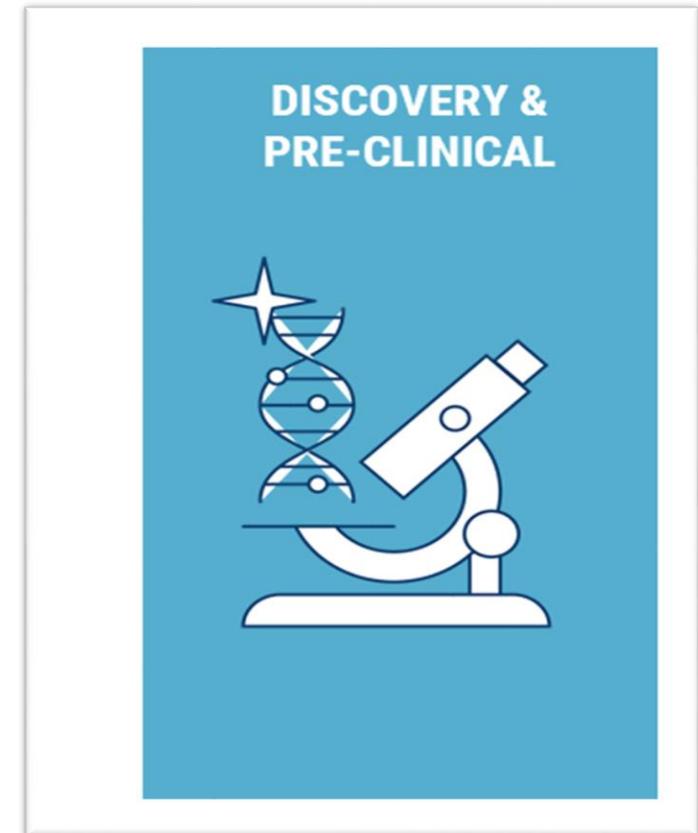
**stadio II:** sintesi di cluster di molecole affini per la selezione di composti a affinità e attività farmacologica

**Stadio III** Ottimizzazione chimica dei lead compounds per lo studio «in vivo»

**Stadio IV:** studio preclinico attraverso test di farmacodinamica, farmacocinetica e tossicità **eseguiti negli animali.**

**1 su 1000** molecole passano dallo stadio I al IV,

**1 su 25 farmaci** testati in preclinica viene selezionato per il successivo studio clinico di fase 1.



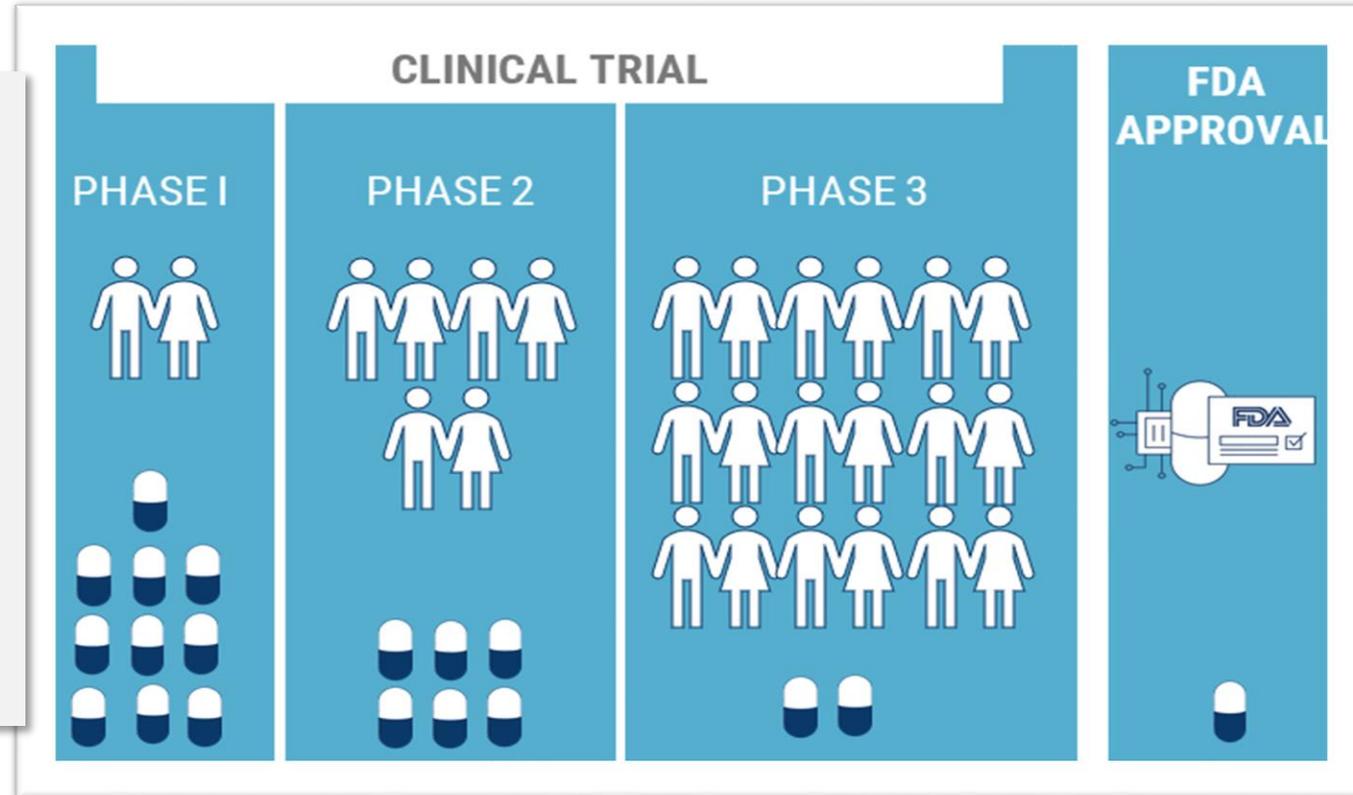
# Durata della sperimentazione di un farmaco per arrivare al mercato è 10-12 anni

## Il clinical trial : 5-6 anni

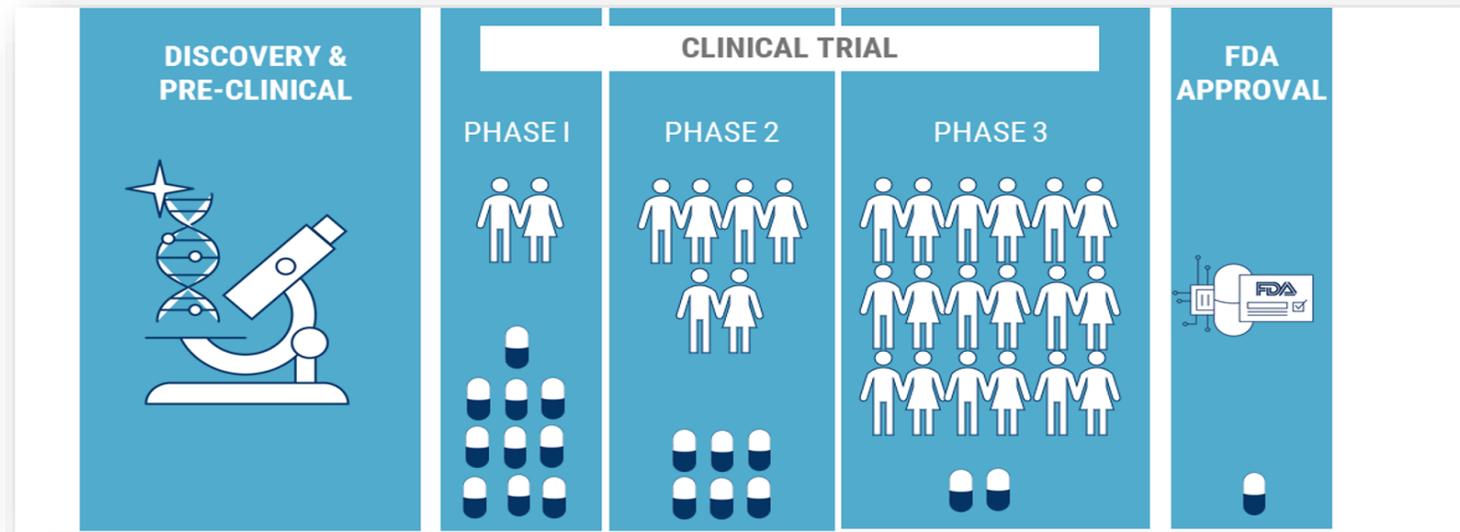
**Fase 1** < 100 soggetti sani sui quali viene testata la sicurezza del farmaco.

**Fase 2** 100-500 soggetti, valuta l'efficacia, la dose e la sicurezza del farmaco

**Fase 3** da 300 ai 5.000 pazienti ed è volta a determinare gli effetti a lungo termine del farmaco



# Percentuali di successo della sperimentazione clinica analizzato per fase (su dati aggregati e per area terapeutica)



**Table 1. Clinical Trial Success Rates by Phase (on Aggregate and by Therapeutic Area)<sup>a</sup>**

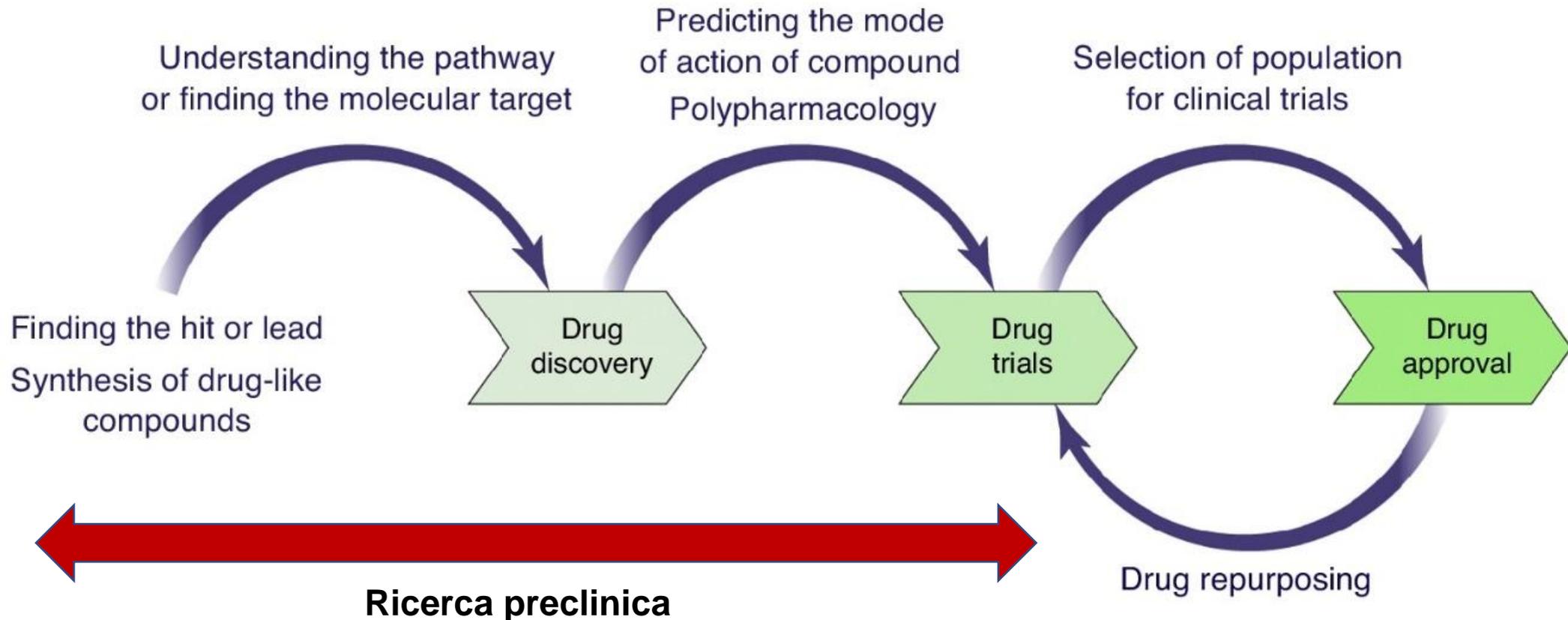
Source	Phase 1 to Approval, % <sup>b</sup>	Phase 2 to Approval, % <sup>c</sup>	Phase 3 to Approval, % <sup>d</sup>
Aggregate rates			
Wong et al <sup>18</sup>	13.8	21.0	59.0
Thomas et al <sup>19</sup>	9.6	15.3	49.6
Hay et al <sup>20</sup>	10.4	16.2	50.0



# Scoperta di nuovi farmaci: il ruolo dell'Intelligenza Artificiale

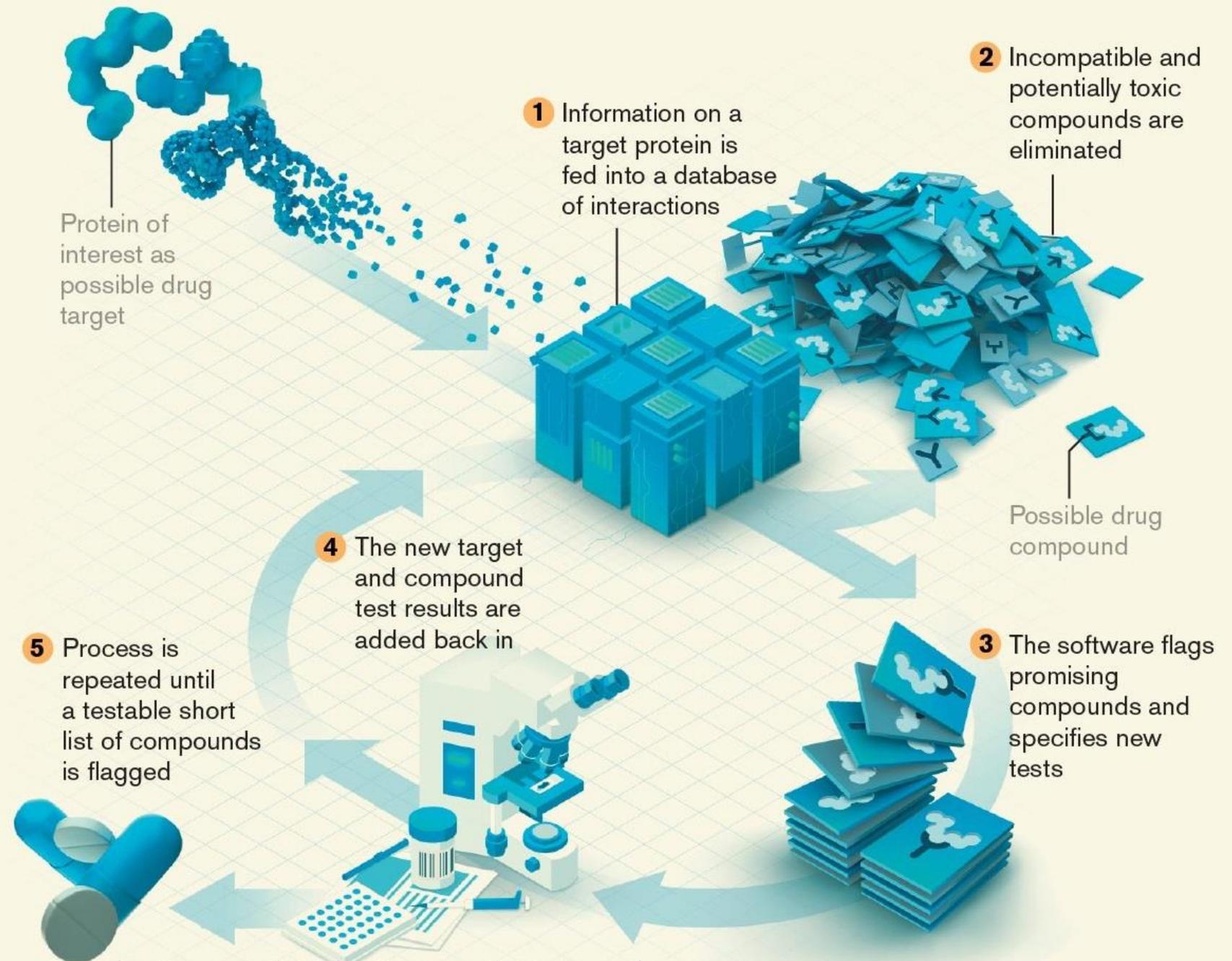
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644618300916?via%3Dihub#fig0015>

## AI in drug development



# Scoperta di nuovi farmaci: il ruolo dell'Intelligenza Artificiale

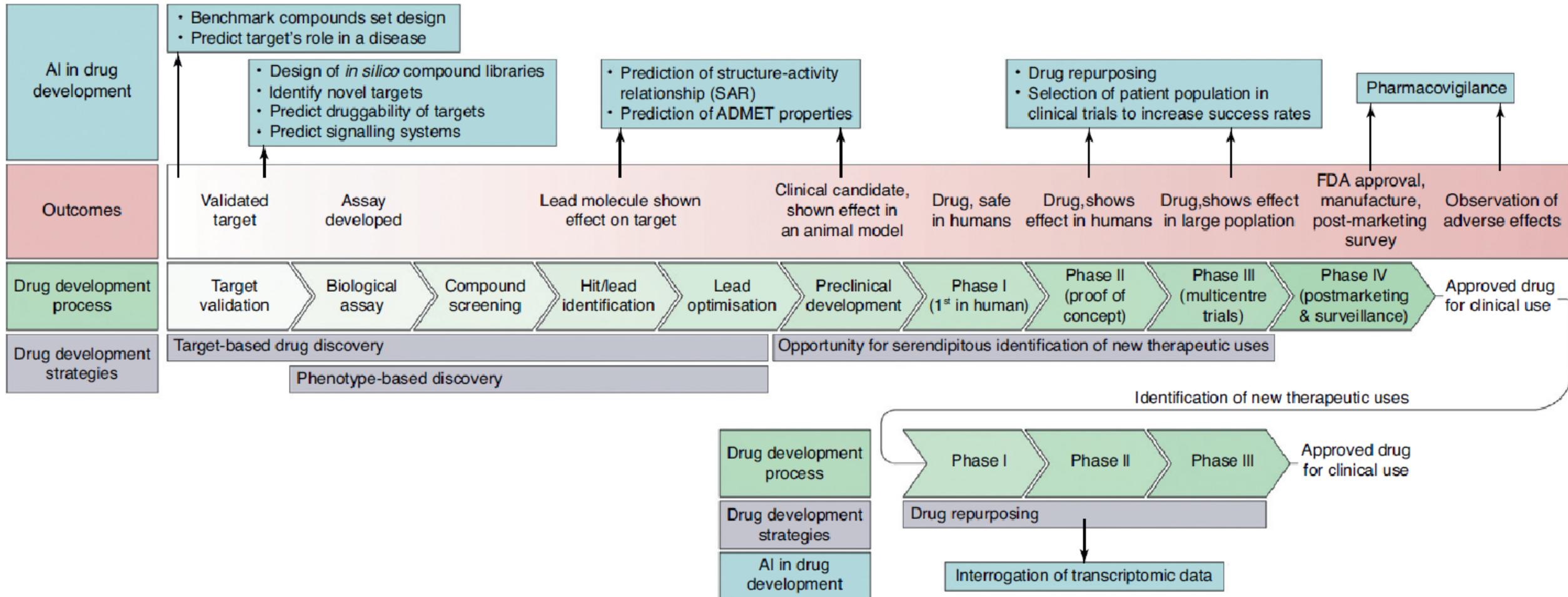
Il processo di sviluppo del farmaco basato sul feedback parte dai **risultati esistenti** ottenuti da varie fonti come lo screening di composti e frammenti ad alto rendimento, la **modellazione computazionale** e le **informazioni disponibili in letteratura**. Questo processo alterna induzione e deduzione.



# Applicazioni dell'IA in ogni fase dello sviluppo dei farmaci.

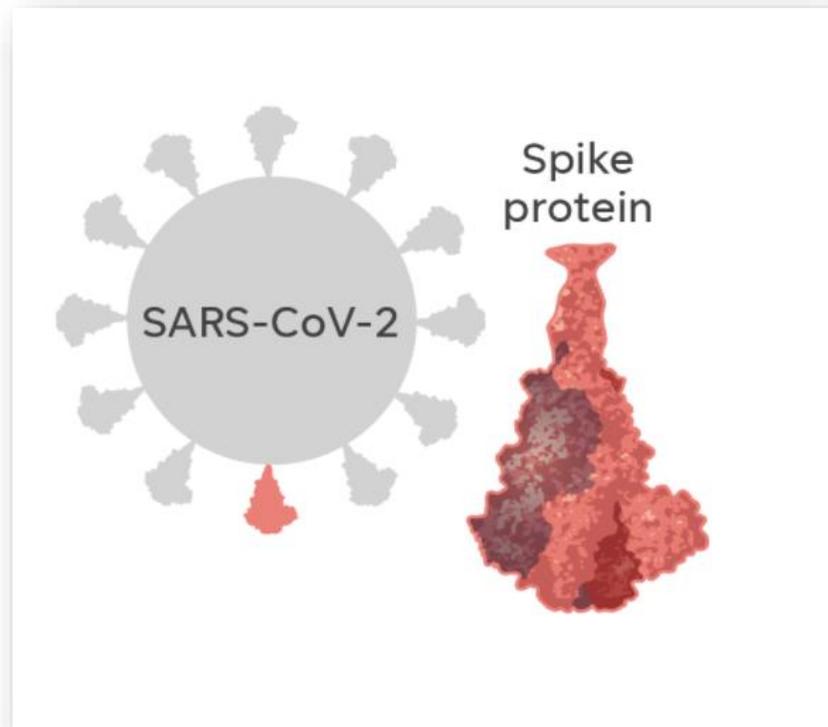
## Fasi precliniche

## Fasi cliniche



## Casi noti:

# Lo sviluppo dei vaccini anti-covid19



## Reverse vaccinology and Immunoinformatics

*Identificazione accelerata di vaccini grazie alla sinergia tra ingegneria genetica, genomica, big data, bioinformatica e intelligenza artificiale*

*Questo approccio dalla sequenza genomica, predice gli antigeni che hanno maggiori probabilità di essere candidati al vaccino.*

# Il migliore immunogeno: la prefusion spike

Identificano la conformazione di prefusione **della proteina spike virale** come altamente immunogenica e generano mutazioni per stabilizzare quella conformazione per un uso efficace come immunogeno.

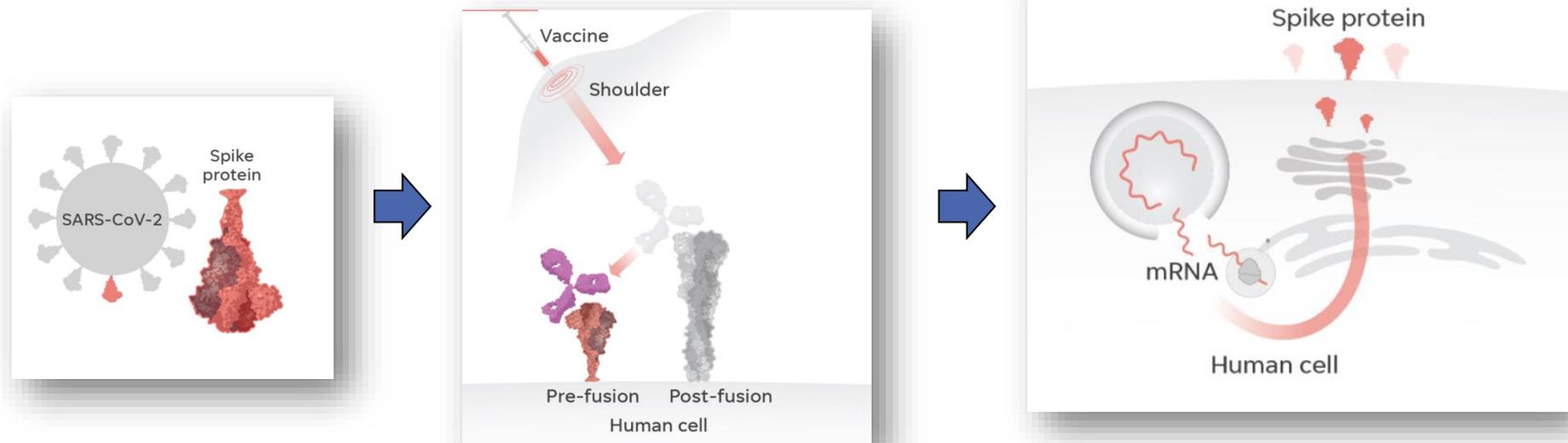
**Disegnano per Moderna la sequenza di RNAm che codifica l'immunogeno corrispondente alla proteina spike di prefusione stabilizzata. La stessa sequenza verrà adottata per gli altri vaccini genetici**



**Barney Graham**  
Vaccine Research Center, NIH



**Jason McLellan**  
University of Texas



# mRNA in terapia: la tecnologia dei nucleosidi modificati

Scoprono **come eliminare la risposta infiammatoria indotta dalla inoculazione di mRNA esogeno.**

**La tecnologia si basa sulla sostituzione di alcuni nucleosidi con nucleosidi modificati.**

Uridina viene sostituita con pseudouridina o N1-metil-pseudouridina e la citosina con 5-metilcitosina .

La sostituzione con **nucleosidi modificati** altera la struttura secondaria del mRNA. Si riduce l'attivazione del sistema immunitario innato senza alterare il processo di traduzione del mRNA

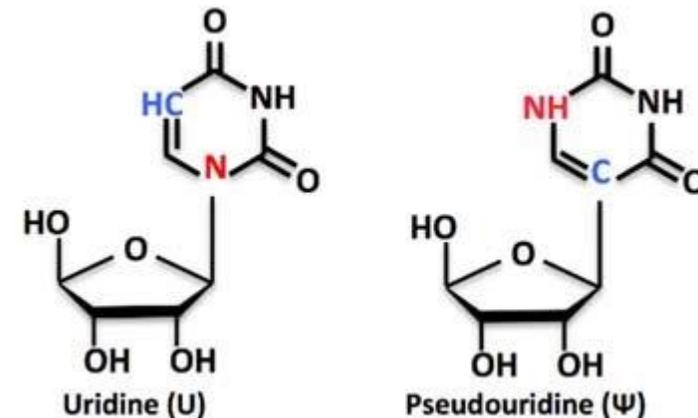
Immunity, Vol. 23, 165–175, August, 2005



**Katalin Karikó**  
BioNTech RNA  
Pharmaceuticals.

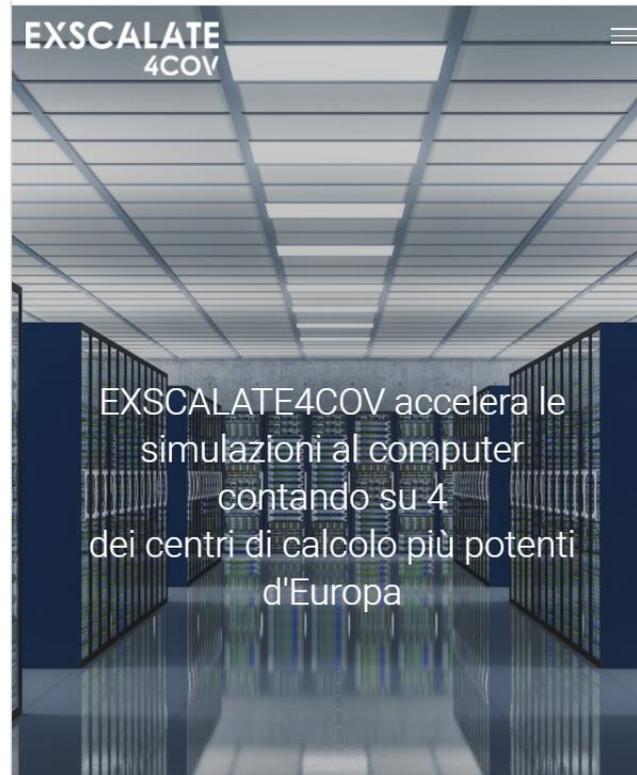


**Derw Weissman**  
University of Pennsylvania.



# Casi noti:

## Studio di riposizionamento del raloxifene



La piattaforma Excalate4Cov coordinata da **Dompè Farmaceutici** sostenuta dalla Commissione Europea Coordina centri di supercalcolo in Italia, Germania e Spagna con aziende farmaceutiche e centri di ricerca, tra cui l'Università di Lovanio, il Fraunhofer Institut, il Politecnico di Milano e l'Ospedale Spallanzani.

# Quando biotecnologie innovative e AI si incontrano

## Applicazioni: il riposizionamento di farmaci

### Exscalate4Cov

A partire da una libreria chimica di 500 miliardi di molecole di interesse in ambito virologico e farmacologico, utilizzando quattro supercomputer di oltre 122 Petaflop, può elaborare 3 milioni di molecole al secondo

Vengono generati modelli basati sulla mappatura funzionale dell'intera sequenza di SARS-CoV-2, la mappatura sistematica delle cavità raggiungibili dai farmaci all'interno delle proteine di SARS-CoV-2 terapeuticamente rilevanti

STRATEGIA DEL RIPOSIZIONAMENTO: identificato il farmaco **raloxifene**, un modulatore dei recettori per gli estrogeni in uso per la cura dell'osteoporosi, quale promettente candidato al riposizionamento per la terapia anti-COVID 19. **Interagendo con proteina S, a valle dell'ingresso del virus, raloxifene inibisce l'induzione genica di ADAM17 (mediatore di infiammazione e fibrosi polmonare) mediata da proteina S.**

In soli quattro mesi Raloxifene è riuscito a passare dall'identificazione agli studi clinici di Fase 3.

# Casi noti:

## Identificazione di nuovi farmaci guidata da AI

### **EXS21546**

Nel dicembre 2020, il farmaco di Exscientia , EXS21546, ha avviato una sperimentazione clinica di **fase 1 nel Regno Unito** come trattamento immuno-oncologico per diversi tipi di **tumori**. EXS21546 è un **antagonista del recettore dell'adenosina A2a** scoperto nell'ambito di una collaborazione tra Exscientia ed Evotec.

### **DSP-0038**

L'inizio di uno studio clinico di **fase 1 negli Stati Uniti** su DSP-0038 è stato annunciato nel maggio 2021. DSP-0038 è **agonista del recettore 5-HT1a** e **antagonista del recettore 5-HT2a** scoperto come parte di una collaborazione tra Exscientia e Sumitomo Dainippon Pharma. Attualmente è in fase di studio come **trattamento per la psicosi del morbo di Alzheimer**.

### **DSP-1181**

L'inizio di uno studio **clinico di fase 1 in Giappone** sul DSP-1181 è stato annunciato nel gennaio 2020. DSP-1181 è un **agonista pieno del recettore della serotonina 5-HT1a** scoperto nell'ambito di una collaborazione tra Exscientia e Sumitomo Dainippon Pharma . Attualmente è in fase di studio come trattamento per il **disturbo ossessivo-compulsivo (DOC)**.

# Modernization Act 2.0 della FDA degli Stati Uniti. L'obbligo di adottare la sperimentazione animale viene rimosso



La FDA Modernization Act 2.0, intitolata «Animal Testing Alternatives», il **23 Dicembre 2022** modifica la guida normativa della FDA che richiede la sperimentazione animale per farmaci e biosimilari. Il disegno di legge modifica il Federal Food, Drug, and Cosmetics Act (FFDCA) per:

- Introduce il termine «**test non clinici**» al posto dell'attuale «**test preclinici**» o «**su animali**»
- Autorizza l'uso di **metodi alternativi** all'uso di animali che includono test cellulari (organ on-chip) e **modelli AI-based** per studiare sicurezza ed efficacia di un farmaco.



Finanziato  
dall'Unione europea  
NextGenerationEU



# Avviso Infrastrutture Tecnologiche di Innovazione

CODICE PROGETTO ITEC 000011

Avviso per la concessione di finanziamenti destinati alla realizzazione o ammodernamento di Infrastrutture Tecnologiche di Innovazione – Missione 4 «Istruzione e Ricerca» – Componente 2 «Dalla

**1** Il bando

# LIGHT: il progetto finanziato

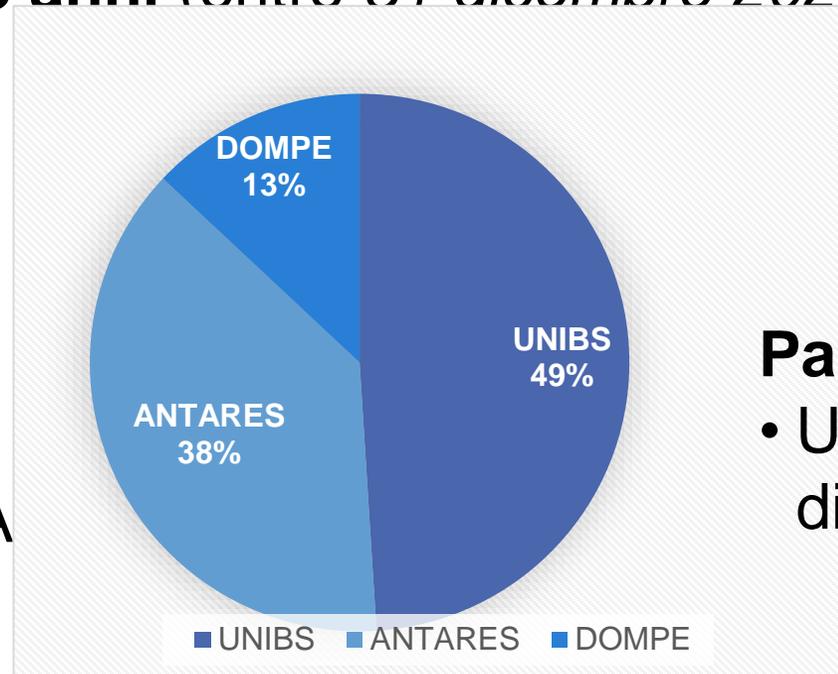


- **Modalità di partecipazione:** Partenariato Pubblico Privato
- **Quota di finanziamento pubblico MUR:** 49% (9.551.295,60 €)
- **Quota di finanziamento privato:** 51% (9.941.144,39 €)
- **Costo totale:** 19.492.439,99 €
- **Tempo di realizzazione:** 3 anni (entro 31 dicembre 2025)

## • Soci di LIGHT s.c.a.r.l.

### Partner privati:

- Antares Vision S.p.A.
- Dompè Farmaceutici S.p.A.



### Partner pubblico:

- Università degli Studi di Brescia

# ***LIGHT: un Centro di Sviluppo e Trasferimento Tecnologico per la Sanità Digitale***

## **Finalità:**

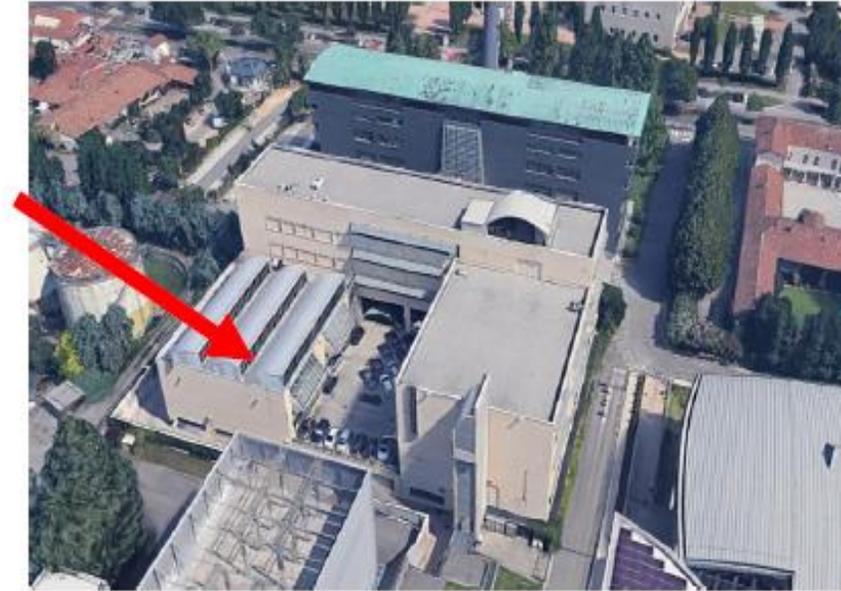
- a) Combinare ed ampliare risorse tecnologiche esistenti per realizzare una nuova infrastruttura aperta a ricercatori e aziende, formata da 3 hub
- b) Promuovere ricerca e innovazione tecnologica sviluppando progetti e sinergie tra enti pubblici nazionali e internazionali con il mondo industriale
- c) Fornire servizi e sperimentazioni per imprese e organizzazioni sanitarie

# ***LIGHT: la sede principale***

La sede principale sarà localizzata a Brescia all'interno degli **edifici del CSMT**

I lavori porteranno alla realizzazione di tre piani (600 mq per piano, **tot. 1.800 mq**) che ospiteranno gli uffici dell'infrastruttura ed i laboratori di

- AI and Big Data
- Digital Healthcare
- AI Biopharma



# LIGHT: LE LINEE DI RICERCA

## AI Big Data Main Hub

- AI per la analisi su larga scala di dati generati e acquisiti in remoto, e piattaforma web-based per la condivisione FAIR di dati e servizi di LIGHT
- **Supporto alle azioni regolatorie per medical device, algoritmi, AI**
- Trasferimento e comunicazione delle conoscenze, supporto ad attività interdisciplinari (dottorati di ricerca / industriale, stage)
- Gestione della offerta di accesso alle risorse dell'Infrastruttura di LIGHT

## Digital Health Care Hub

- **Telemedicina, virtual care, tecnologie digitali e sensoristica per la medicina preventiva, partecipata e personalizzata, e per l'innovazione dei servizi sanitari**
- Ospedale del futuro, AI per diagnostica di precisione e ingegneria clinica per l'innovazione organizzativa e la gestione dei servizi sanitari
- Controlli avanzati e soluzioni di Track & Trace e Quality Inspection, per proteggere i farmaci lungo tutto il loro ciclo di vita.

## AI Biopharma Hub

- **Progettazione, sintesi e caratterizzazione dell'attività guidata dalla AI di nuovi farmaci e biofarmaci attraverso la piattaforma Dompè EXCALATE;**
- Validazione dei nuovi farmaci e della loro attività su potenziali bersagli farmacologici in sistemi biologici per generare nuovi dati che alimentano il database.
- Nuove risorse sperimentali

*Grazie !*