

Machine Learning e applicazioni computazionali nell'ambito della Medicina Rigenerativa

Studentessa:

Sonia Sapia

Sapienza Università di Roma

Mentore:

Simona Ester Rombo

Università degli Studi di Palermo

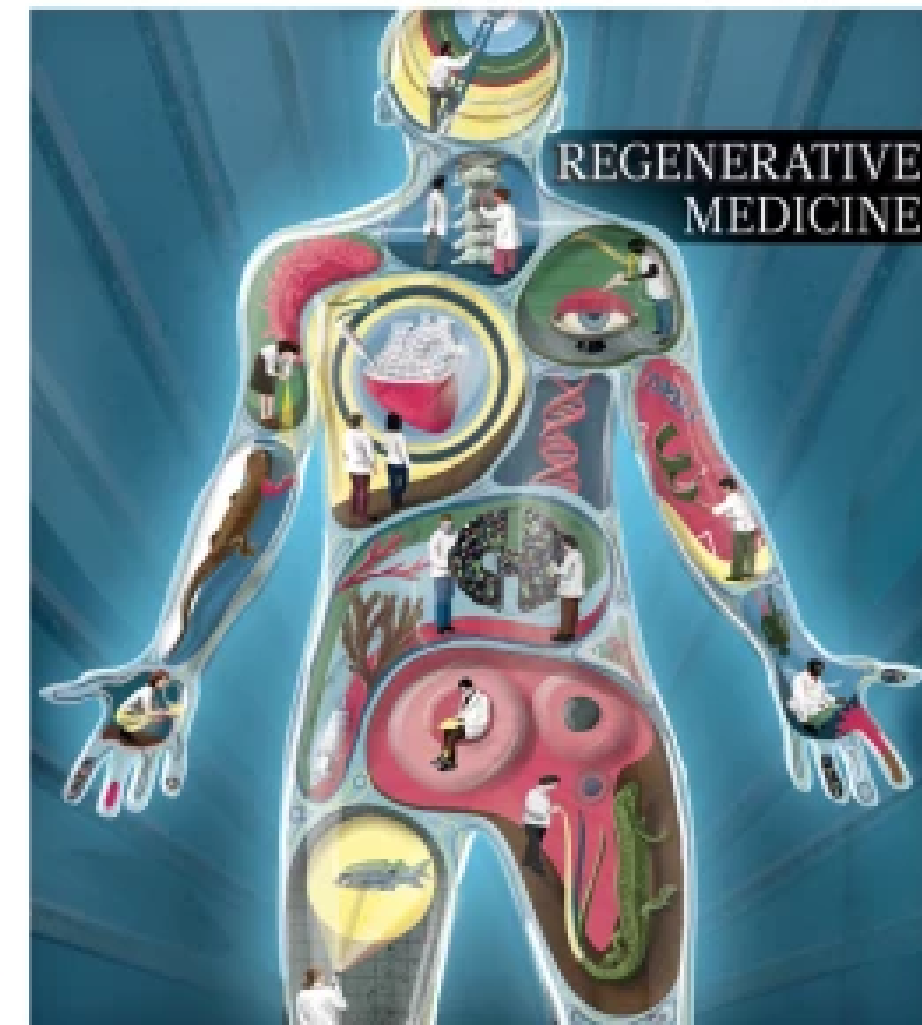


Medicina Rigenerativa

Obiettivo: ricostruire o riparare tessuti e organi

McNamara et al., (2015). Systems biology approaches applied to regenerative medicine. *Current Pathobiology Reports*, 3 (1), 37–45.

natureOUTLOOK



Produced with support from:

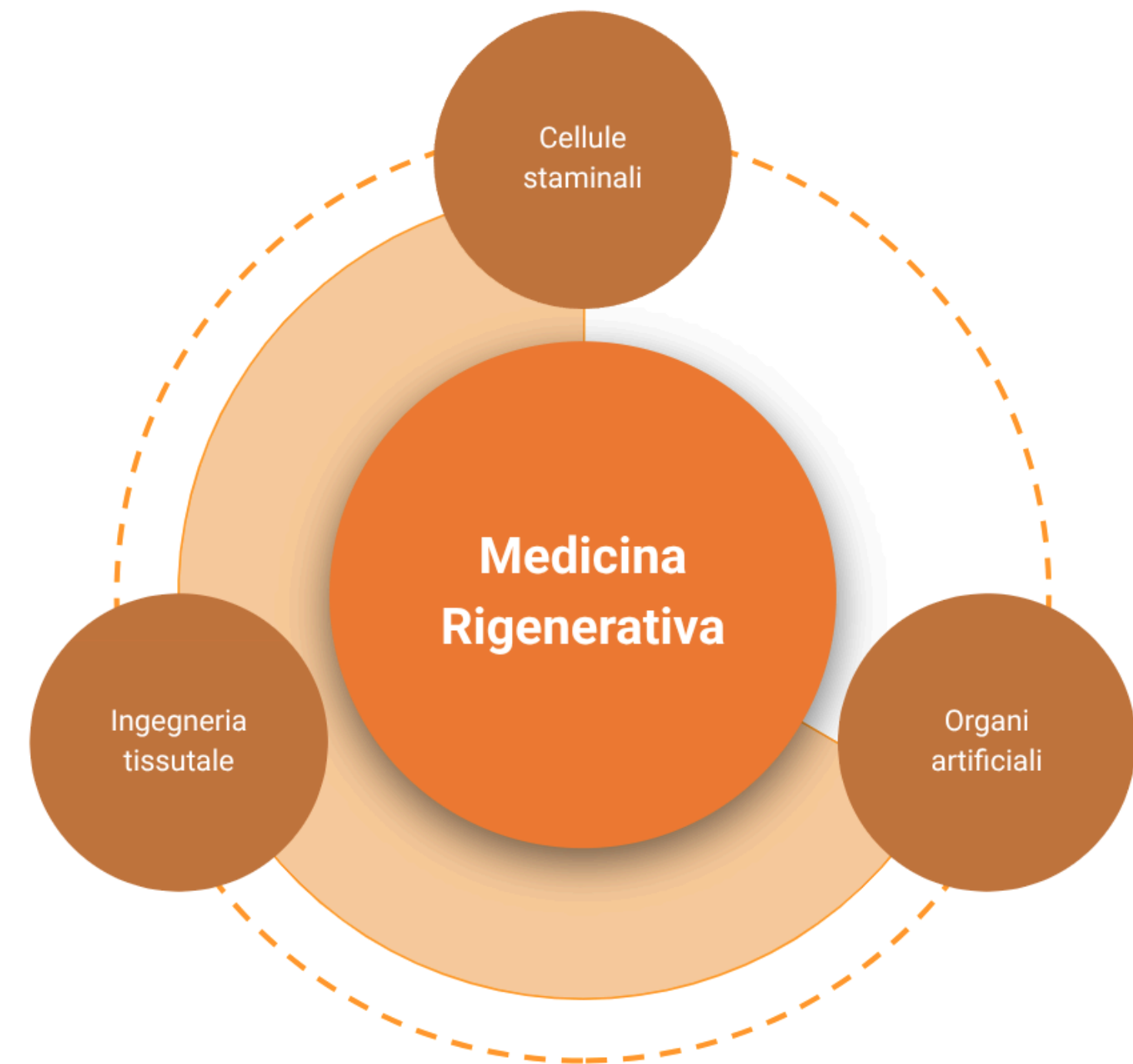


Rebuilding
the body



Medicina Rigenerativa

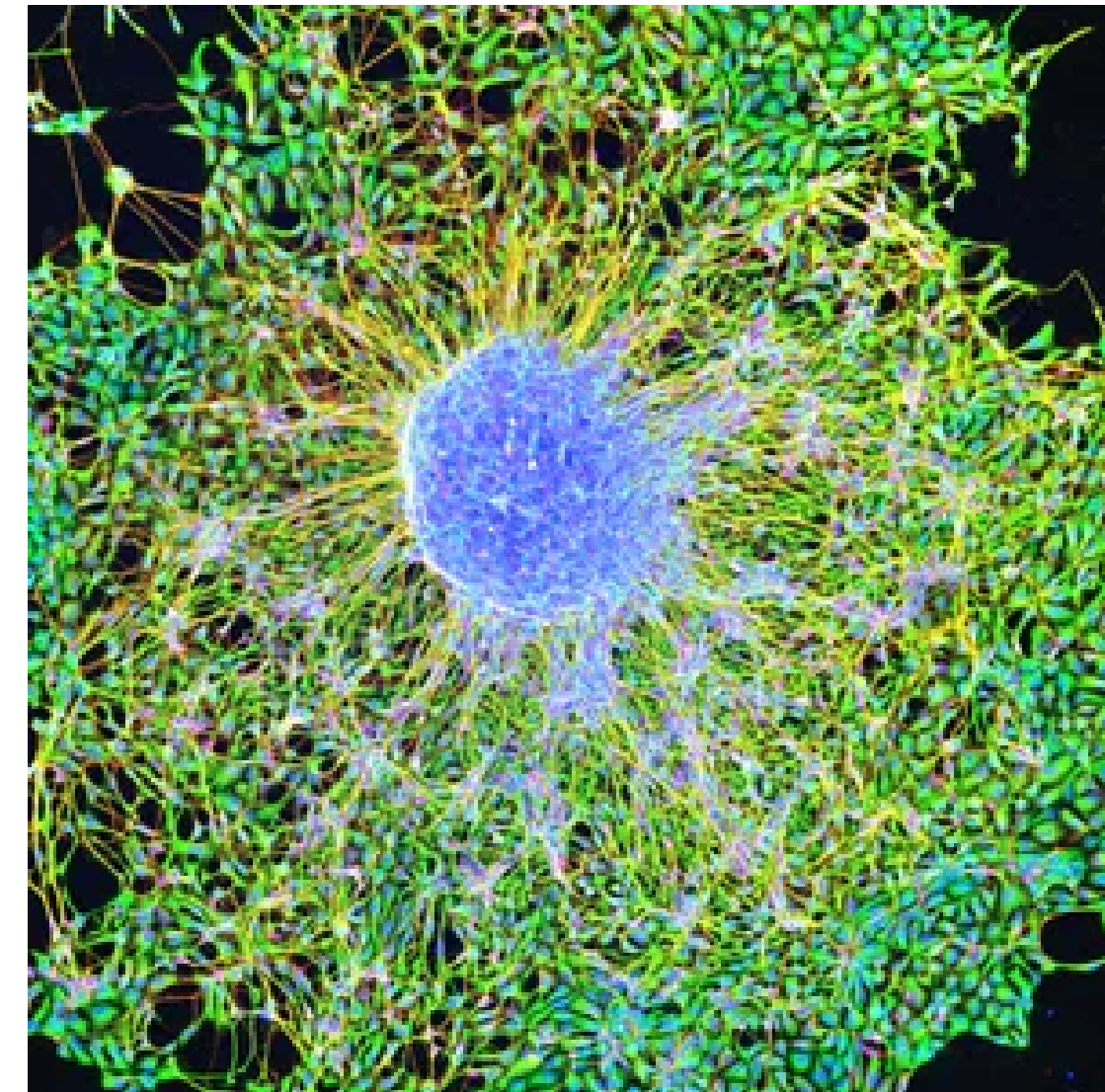
Tre approcci principali con diversi livelli di complessità



Cellule staminali

Cellule immature che hanno la capacità di **autorinnovarsi** e di generare **diversi tipi** di cellule mature

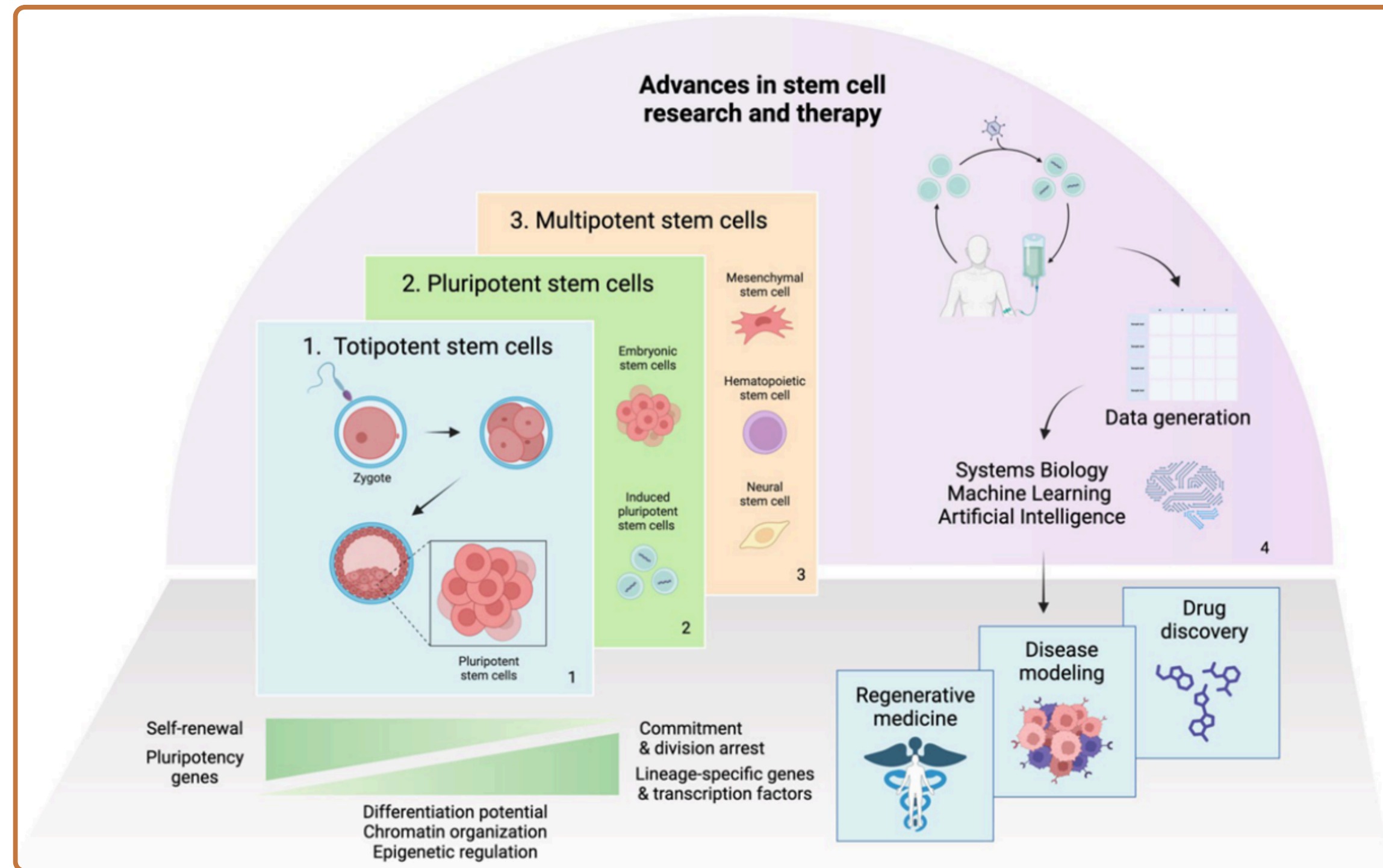
Chagastelles, P. C., & Nardi, N. B. (2011). Biology of stem cells: an overview. *Kidney international supplements*, 1(3), 63–67. <https://doi.org/10.1038/kisup.2011.15>



Cellule embrionali che si differenziano in neuroni.
Slack, J.M. (2026, April 6). stem cell. *Encyclopedia Britannica*.



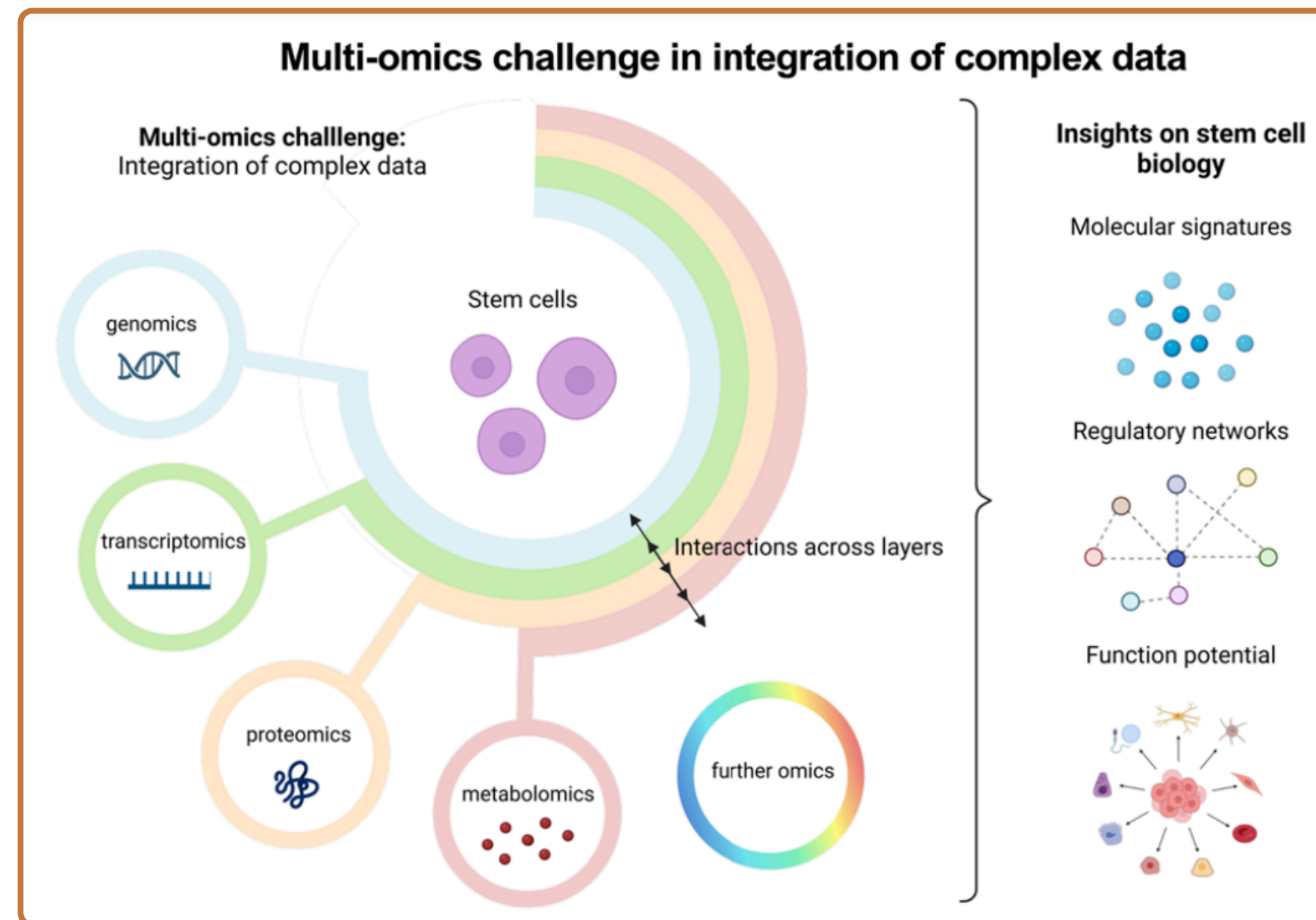
Tipi di cellule staminali



Silva-Sousa et al.. (2025). Artificial intelligence and systems biology analysis in stem cell research and therapeutics development. *Stem Cells Translational Medicine*, 14 (10)



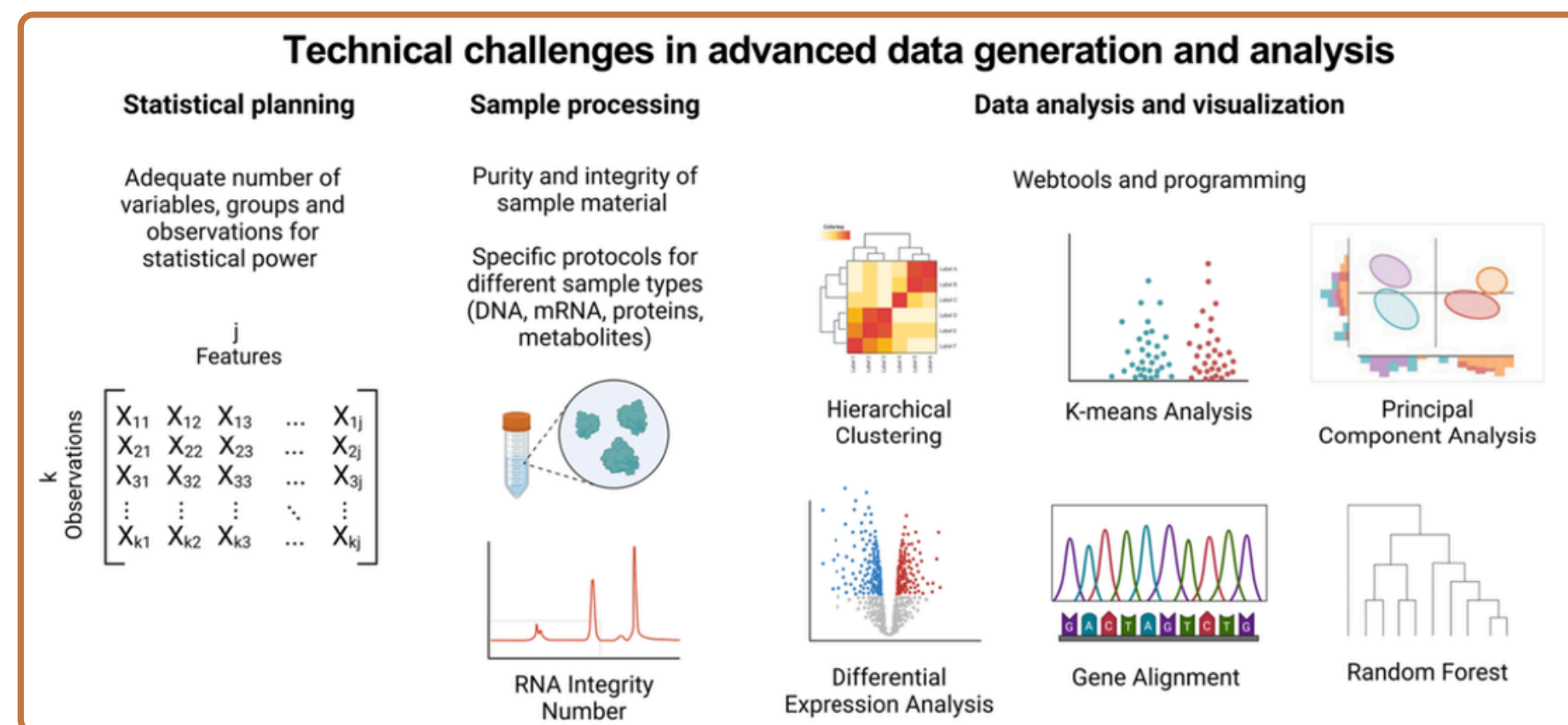
- Complessità e dinamicità
- Moltitudine di fattori che influenzano il comportamento delle cellule



Silva-Sousa et al.. (2025). Artificial intelligence and systems biology analysis in stem cell research and therapeutics development. *Stem Cells Translational Medicine*, 14 (10)



1. Standardizzazione dei dati
 2. Integrazione di dati di natura diversa
 3. Alta dimensionalità
- Inoltre: dati incompleti e rumorosi, privacy, interpretazione...

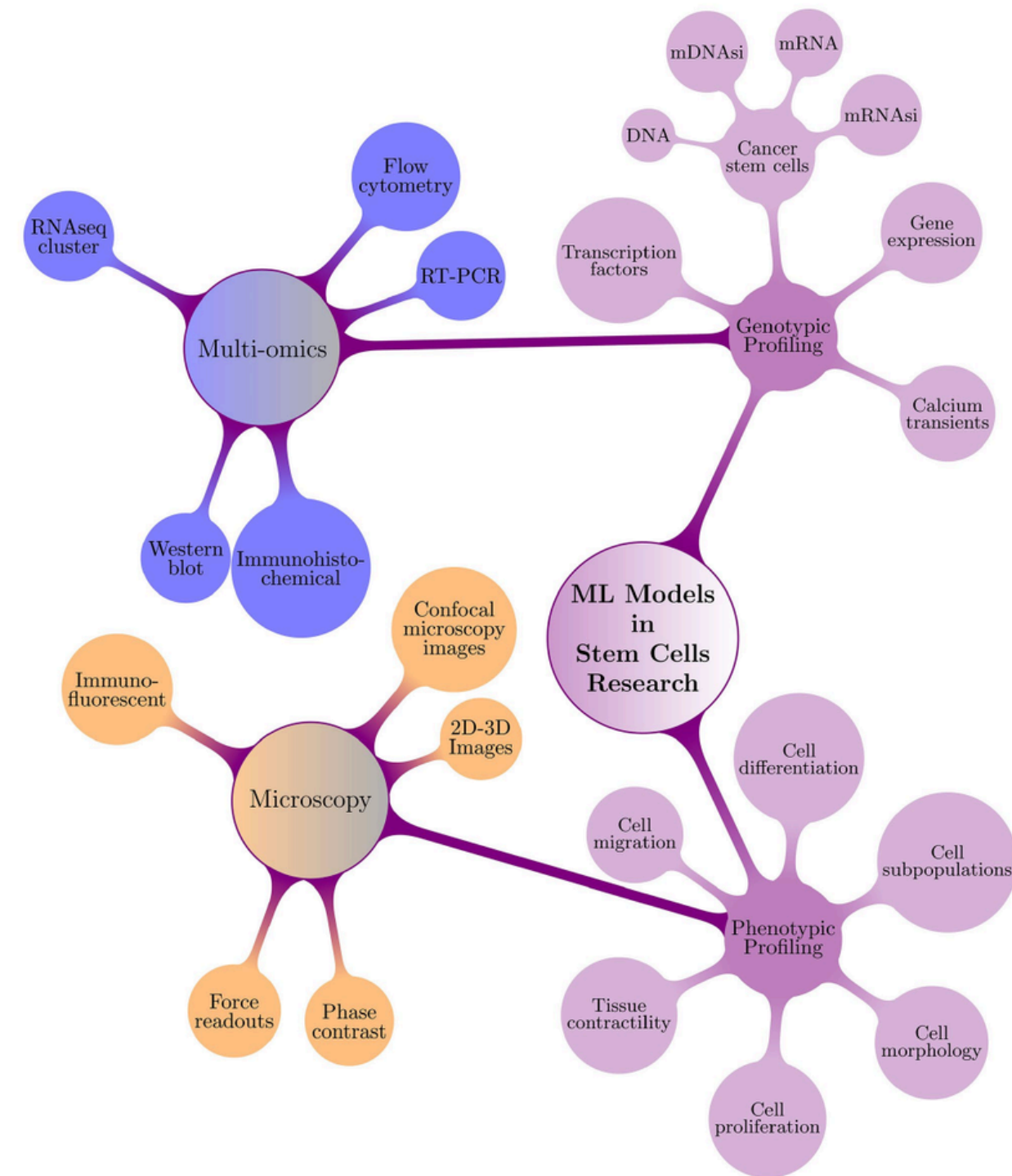


Silva-Sousa et al.. (2025). Artificial intelligence and systems biology analysis in stem cell research and therapeutics development. *Stem Cells Translational Medicine*, 14 (10)



Il Machine Learning e le cellule staminali

- Analisi di dati ad alta dimensionalità
- Predizione del comportamento delle cellule
- Studio dei meccanismi biologici delle cellule staminali

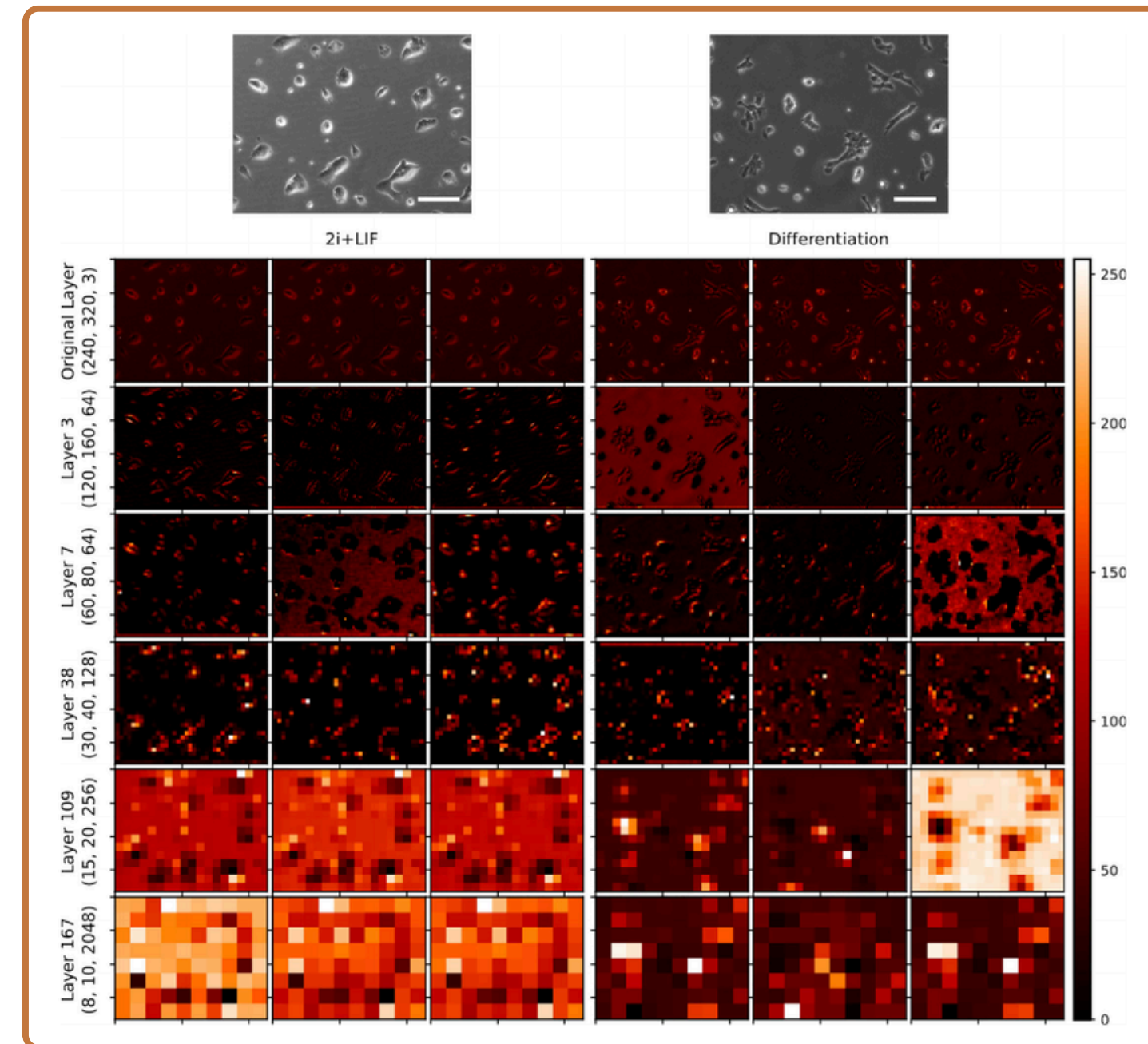


Mazalan et al. (2015). Machine learning approaches for stem cells. *Current Stem Cell Reports*, 9 (1), 43–56



1. Utilizzo di CNN per individuare precocemente la differenziazione delle cellule

Waisman et al. (2019). Deep learning neural networks highly predict very early onset of pluripotent stem cell differentiation. *Stem Cell Reports*, 12, 845-859

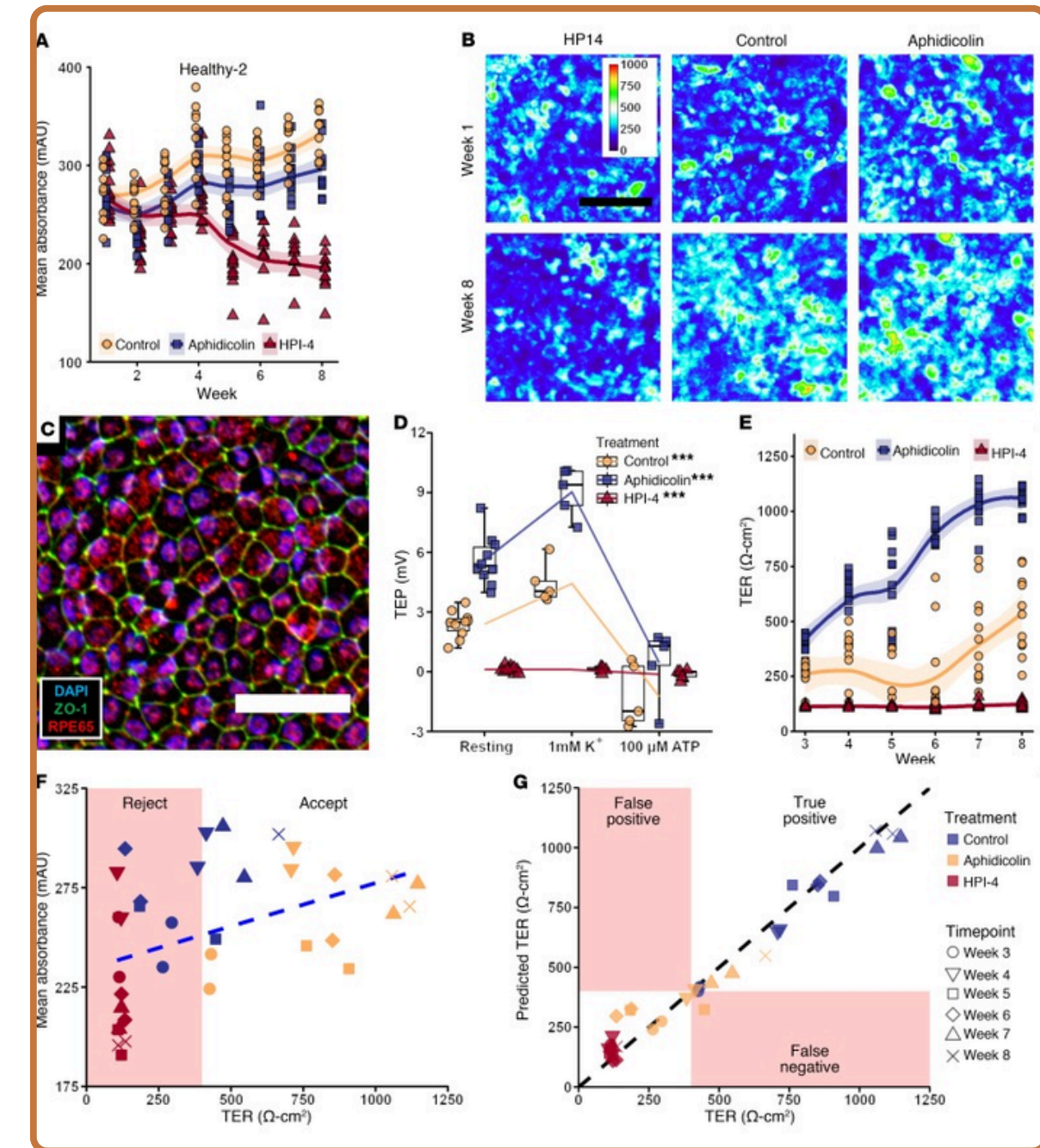


Rappresentazione delle immagini nei vari layer della CNN



2. Utilizzo di DNN per predire la funzionalità del tessuto e l'identità del donatore

Schaub et al. (2020). Deep learning predicts function of live retinal pigment epithelium from quantitative microscopy. *The Journal of Clinical Investigation*. 130(2):1010-1023.

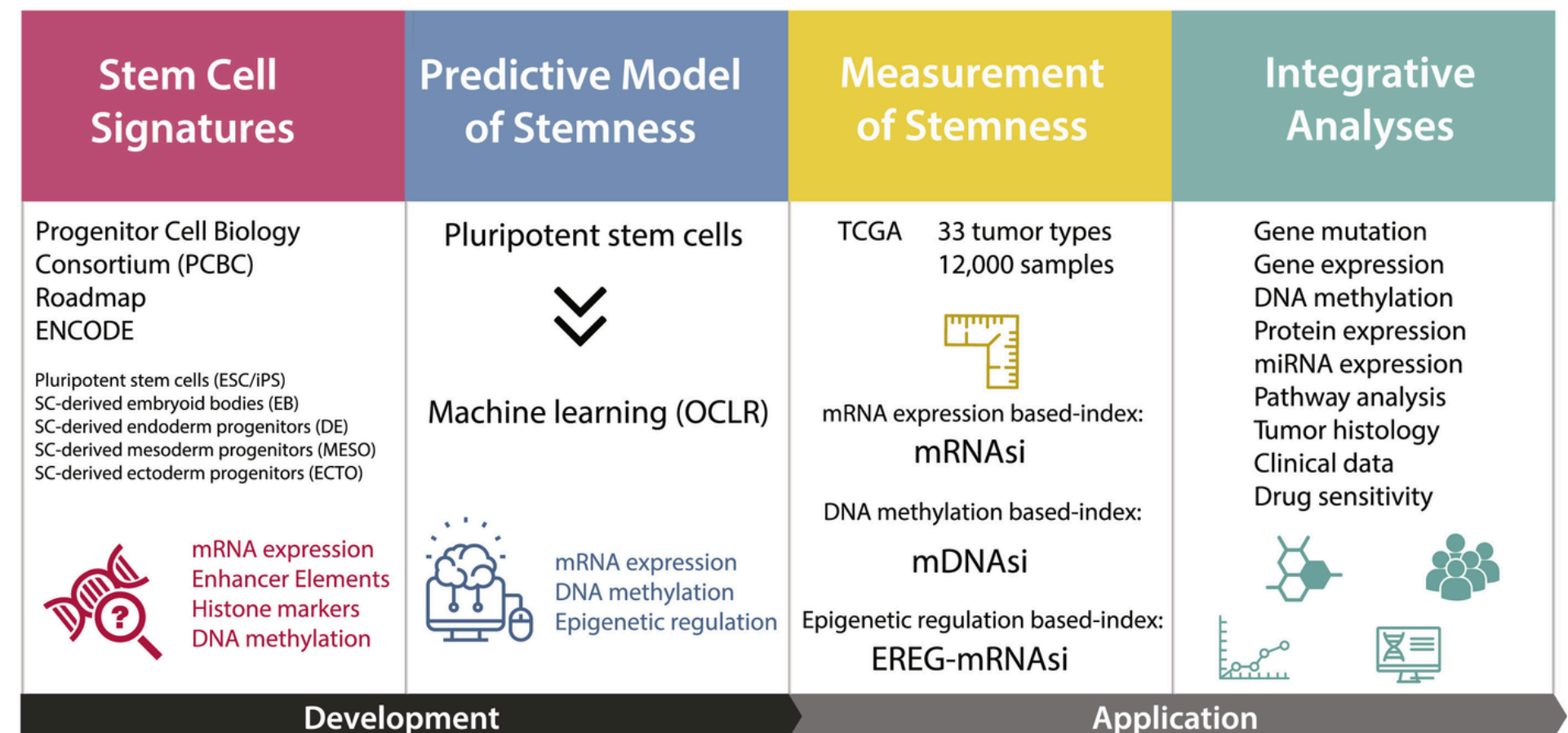


Predizione della funzionalità delle cellule da immagini QBAM



3. Utilizzo di OCLR per studiare i meccanismi biologici associati allo stato oncogenetico di dedifferenziazione

Malta et al. (2018). Machine learning identifies stemness features associated with oncogenic dedifferentiation, *Cell*, 173, 338-354.e15.

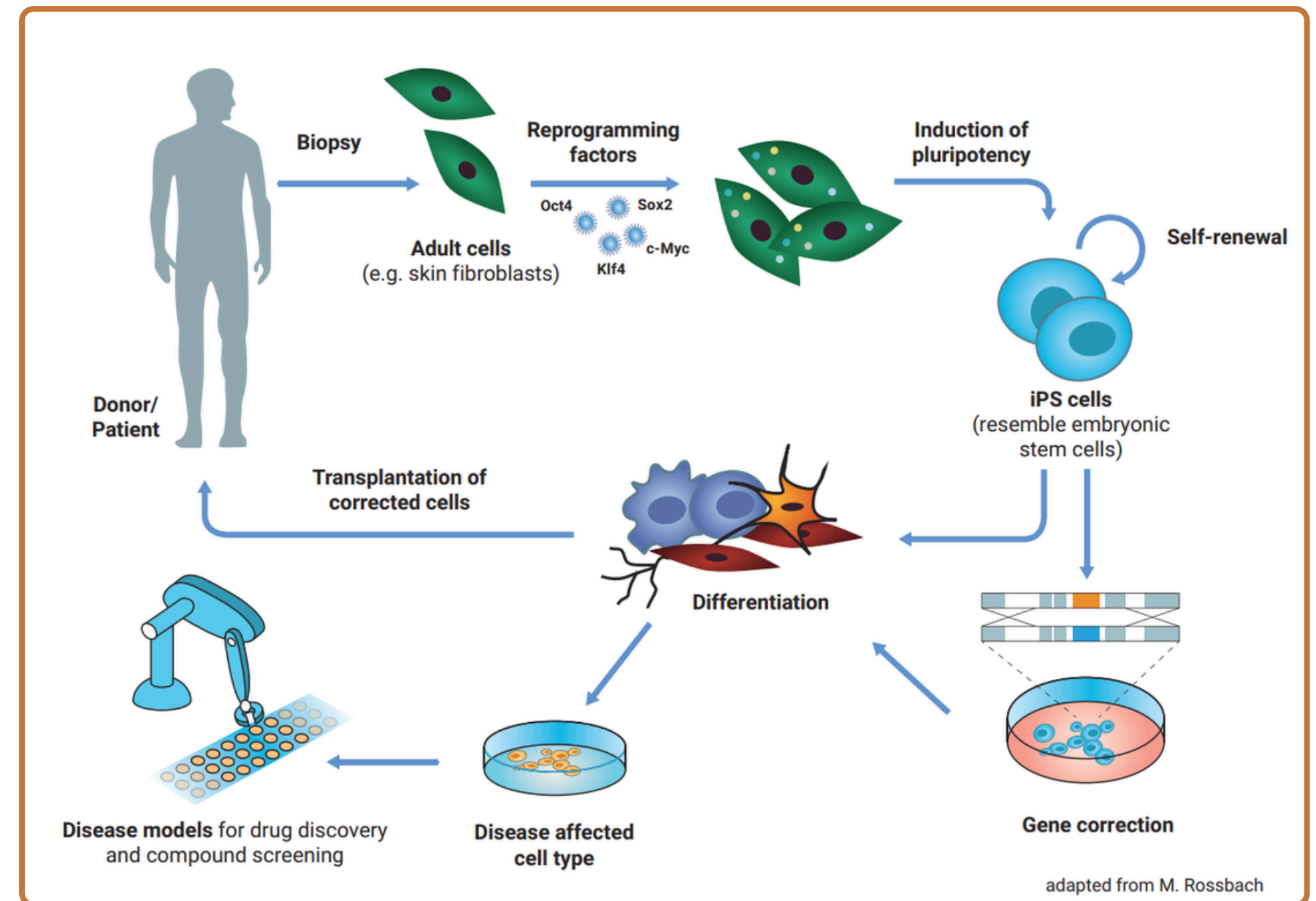


Cellule staminali pluripotenti indotte

Stesso materiale genetico del donatore

Utilizzi:

- studio di cellule altrimenti difficili da ottenere (ad es. neuroni)
- ricerca di farmaci e test di efficacia sul paziente

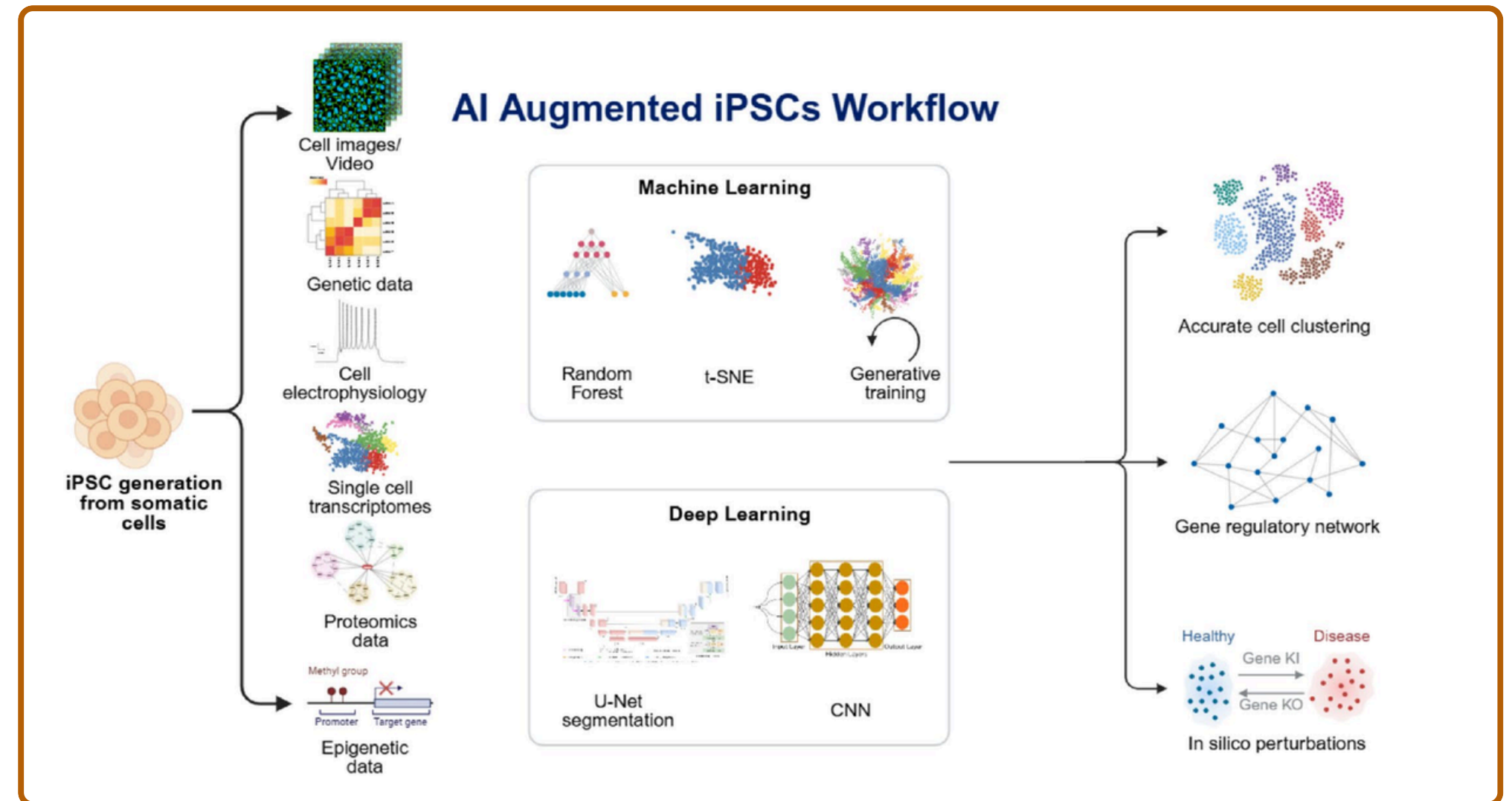


EuroStemCell, "Understanding Stem Cells - Conference for Schools"



Machine Learning e iPSC

- Disease modeling e drug discovery
- Personalizzazione delle cure
- Migliore accuratezza nella differenziazione delle cellule



Marei (2025). Smarter stem cells: how AI is supercharging iPSC technology, *Cell and Tissue Research*, 402:283–301



Obiettivo: Valutare la risposta farmacologica nella Sindrome di Brugada



Dati: Segnali dei picchi dei transienti del calcio

Origine: Cardiomiociti derivati da iPSC


Focus clinico: Identificare differenze tra individui sintomatici e asintomatici

Informatics in Medicine Unlocked 54 (2025) 101631

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

 **Informatics in Medicine Unlocked** 

journal homepage: www.elsevier.com/locate/imu

 Machine learning approach to study drug effects and identification of signals from symptomatic and asymptomatic mutation carries using iPSC-derived cardiomyocytes

Martti Juhola ^{a,*}, Henry Joutsijoki ^a, Kirsi Penttinen ^b, Katriina Aalto-Setälä ^{b,c}

^a Faculty of Information Technology and Communication Sciences, Tampere University, Tampere, Finland
^b Faculty of Medicine and Health Technology, Tampere University, Tampere, Finland
^c Heart Center, Tampere University Hospital, Tampere, Finland

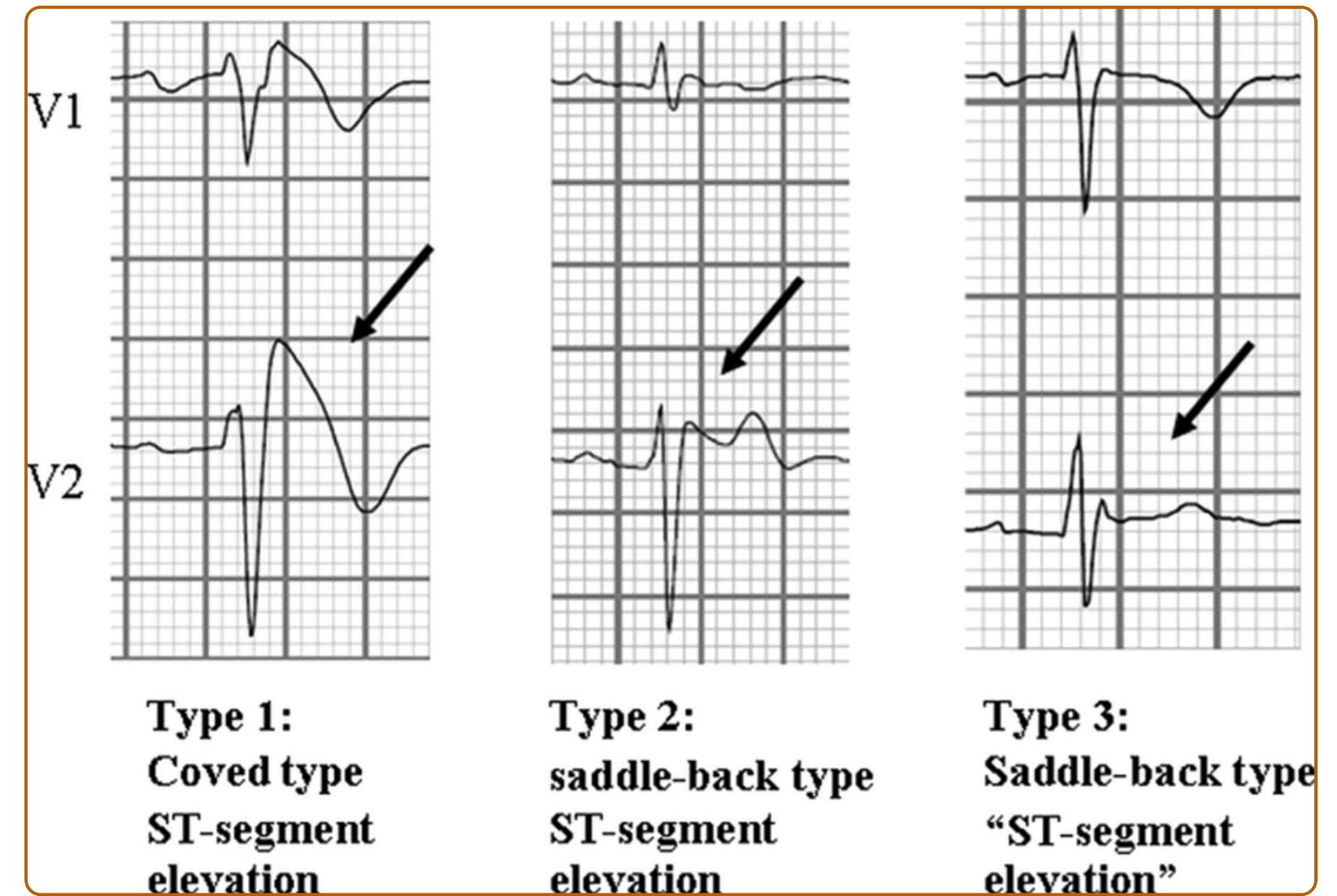


La sindrome e i suoi pattern tipici

La **Sindrome di Brugada** è un'aritmia cardiaca genetica

Farmaci antiaritmici come la **flecainide** possono essere usati per indurre i segni tipici nell'ECG

Ci sono tre pattern tipici



<https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964577>

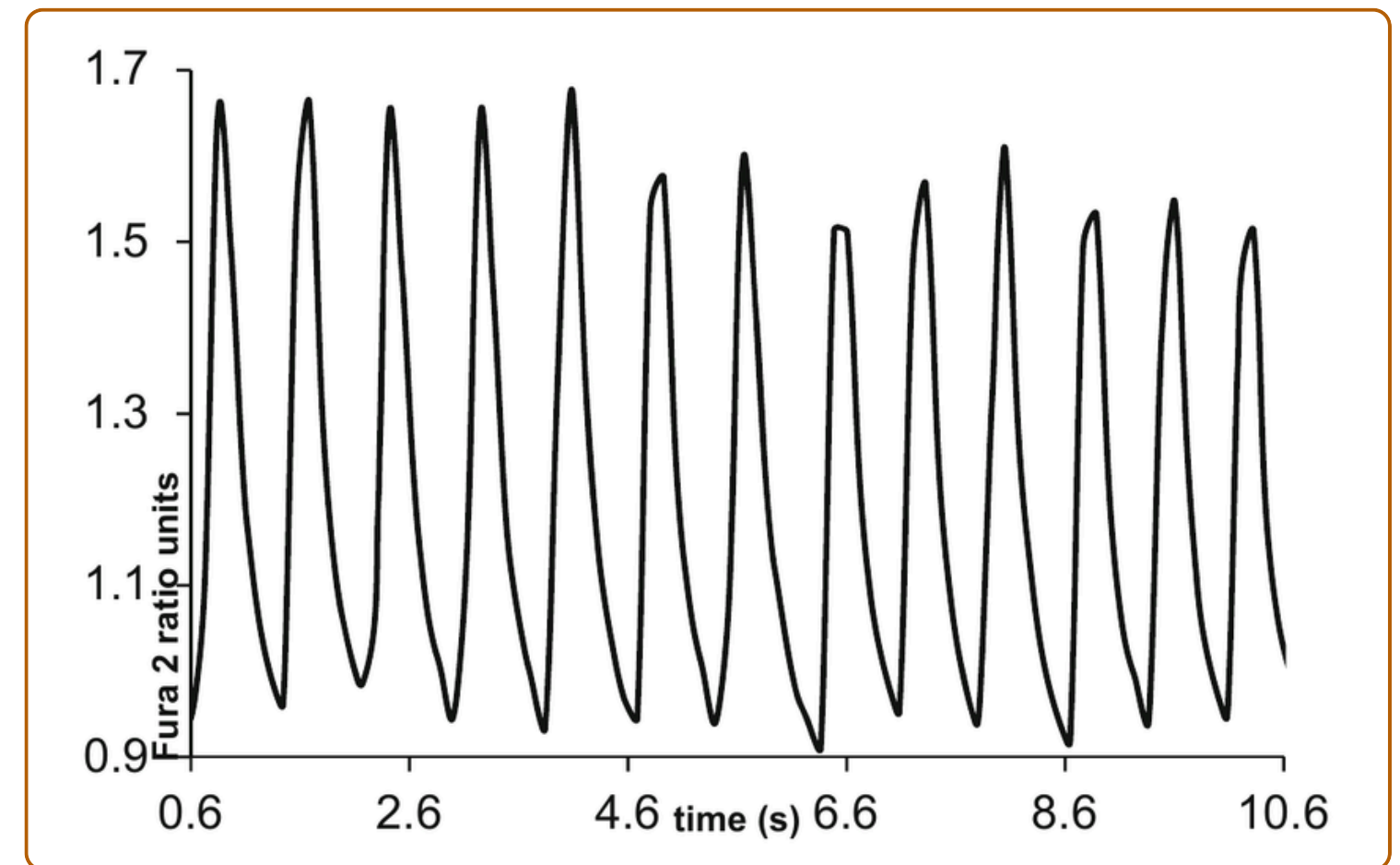


Transienti del calcio

Gli ioni di calcio (Ca^{2+}) connettono l'attività elettrica e l'attività meccanica del battito cardiaco

Anomalie nei segnali di calcio sono associate a varie malattie

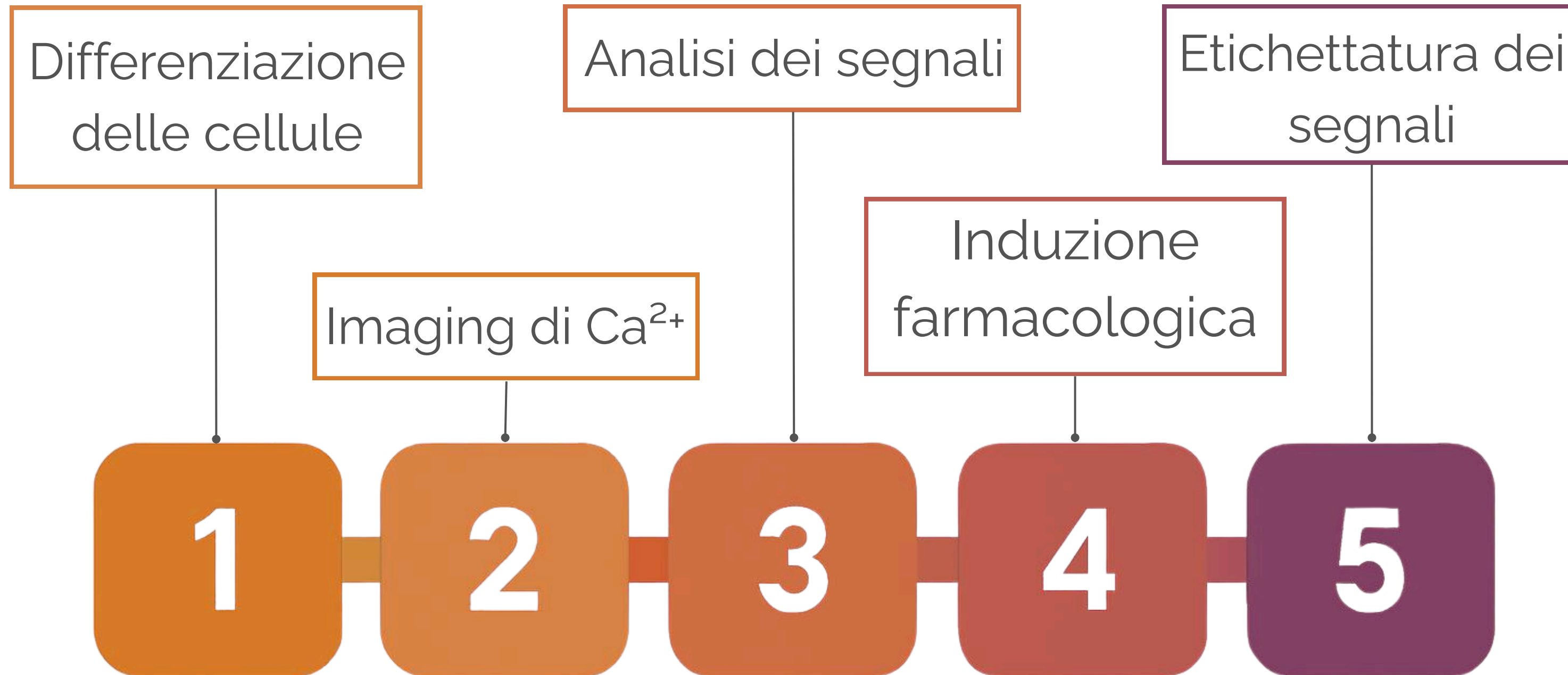
I cambiamenti nei transienti del calcio possono essere monitorati per valutare l'efficacia e la sicurezza dei candidati farmaci



Un segmento di segnale dei transienti del calcio (baseline).
<https://doi.org/10.1007/s10439-020-02521-0>



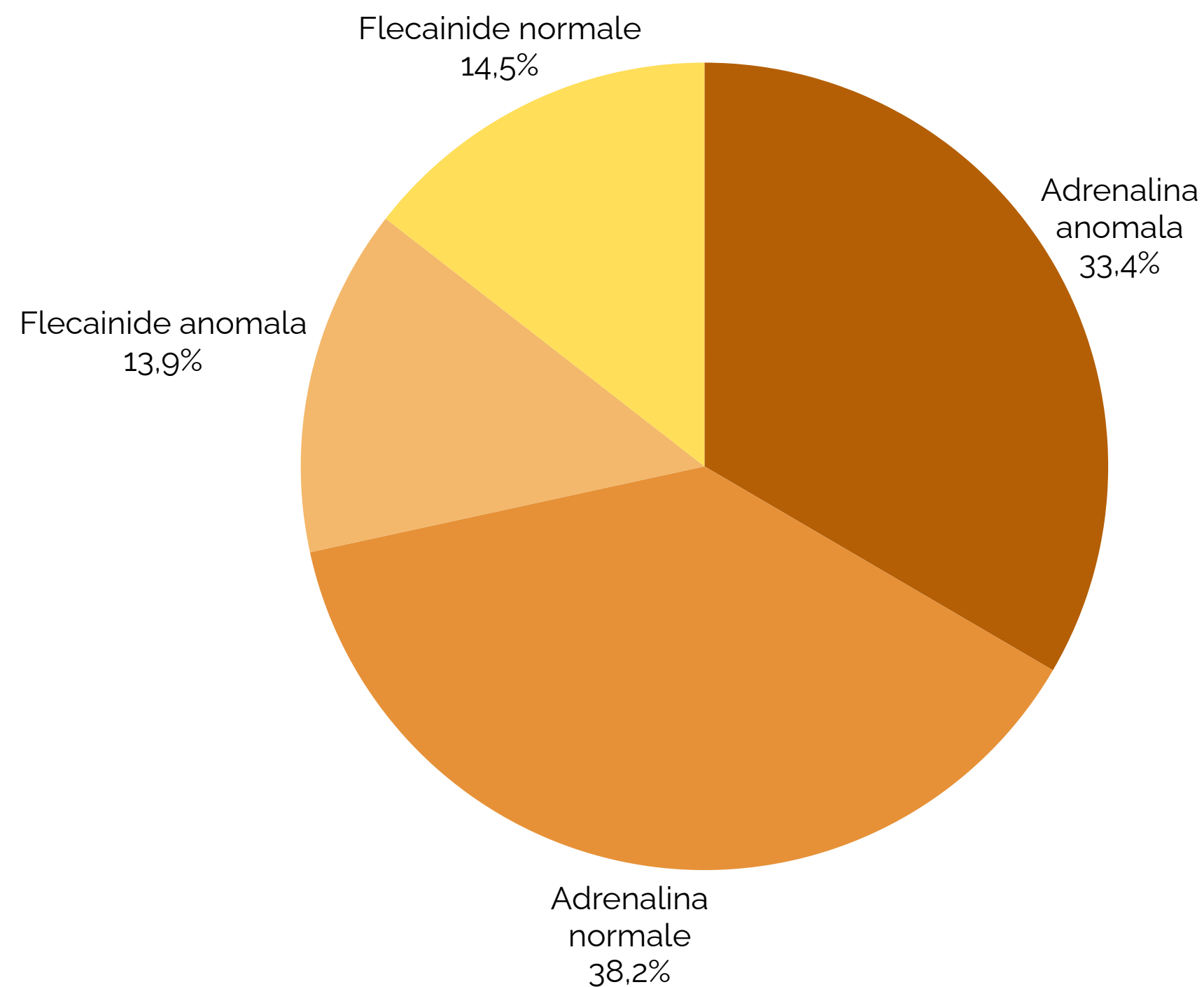
Raccolta dei dati



Due linee cellulari di **pazienti**
(asintomatico e sintomatico)

Totale: **359 segnali** con
farmaci

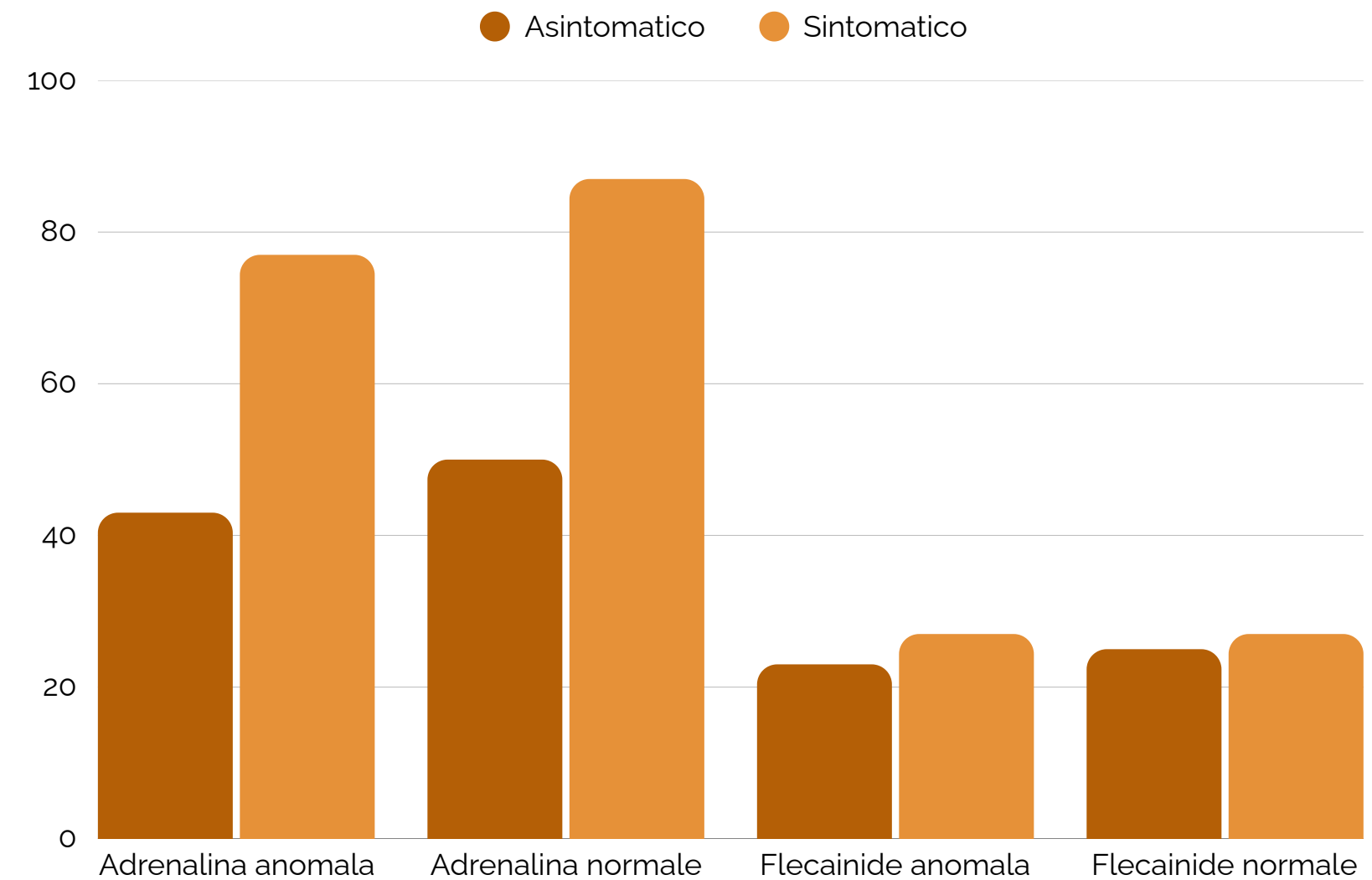
Dataset estremamente
sbilanciato



Distribuzione dei segnali da adrenalina e flecainide tra le due linee cellulari di pazienti.



Differenze nel numero di segnali anche tra le due linee cellulari di pazienti

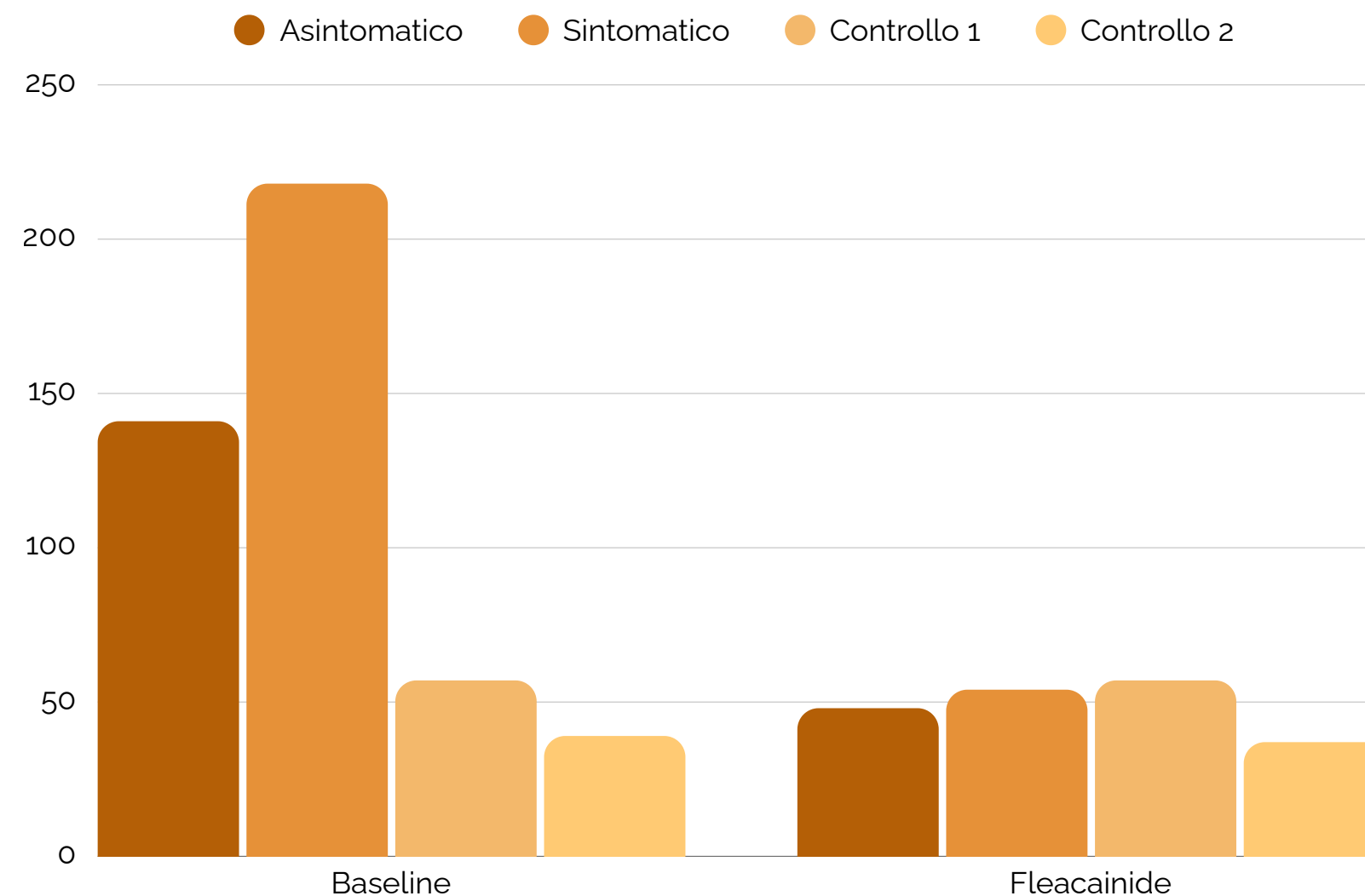


Differenze tra linea cellulare del paziente asintomatico e del paziente sintomatico



Due linee cellulari di **controllo**

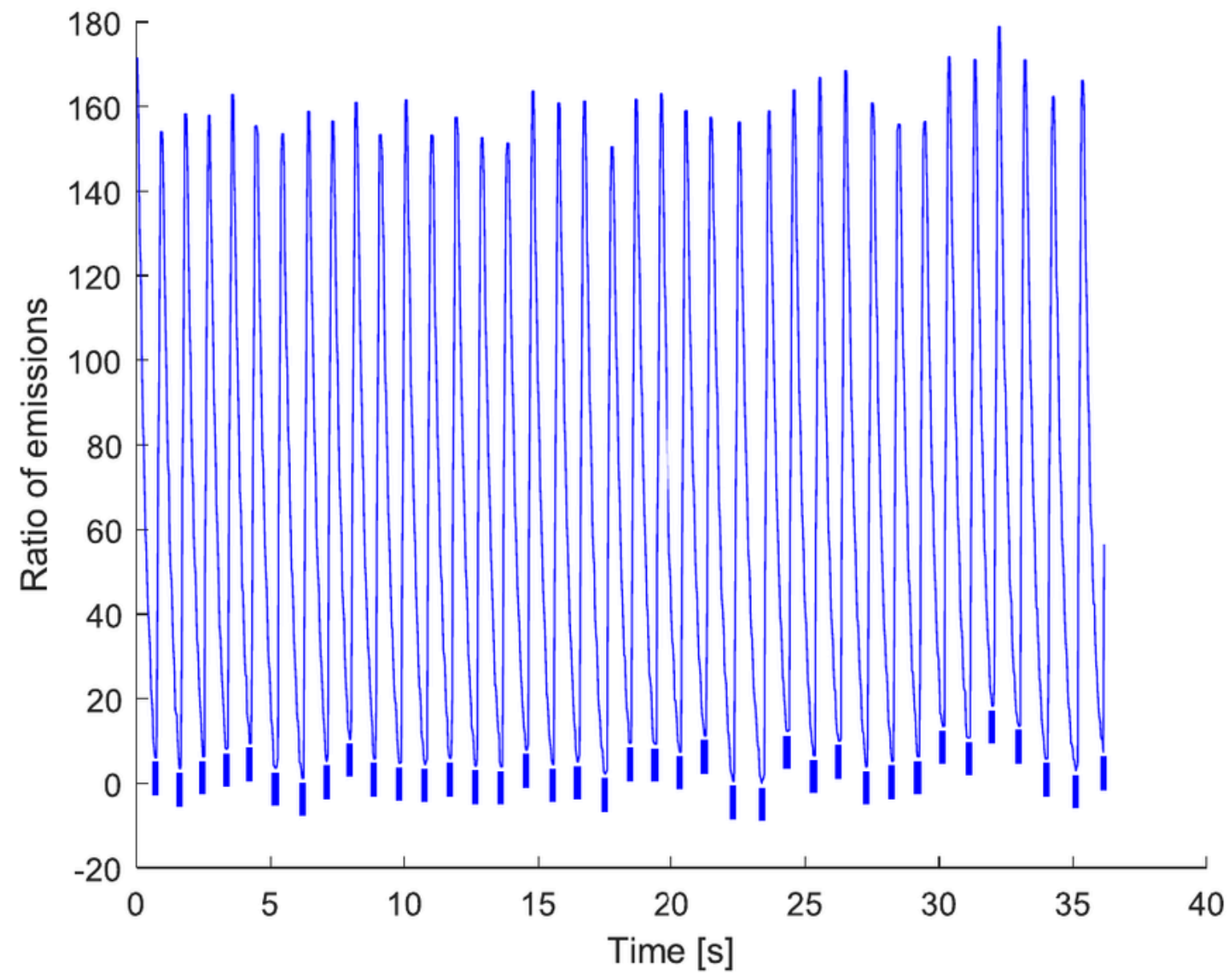
Anche qui dati estremamente **sbilanciati**



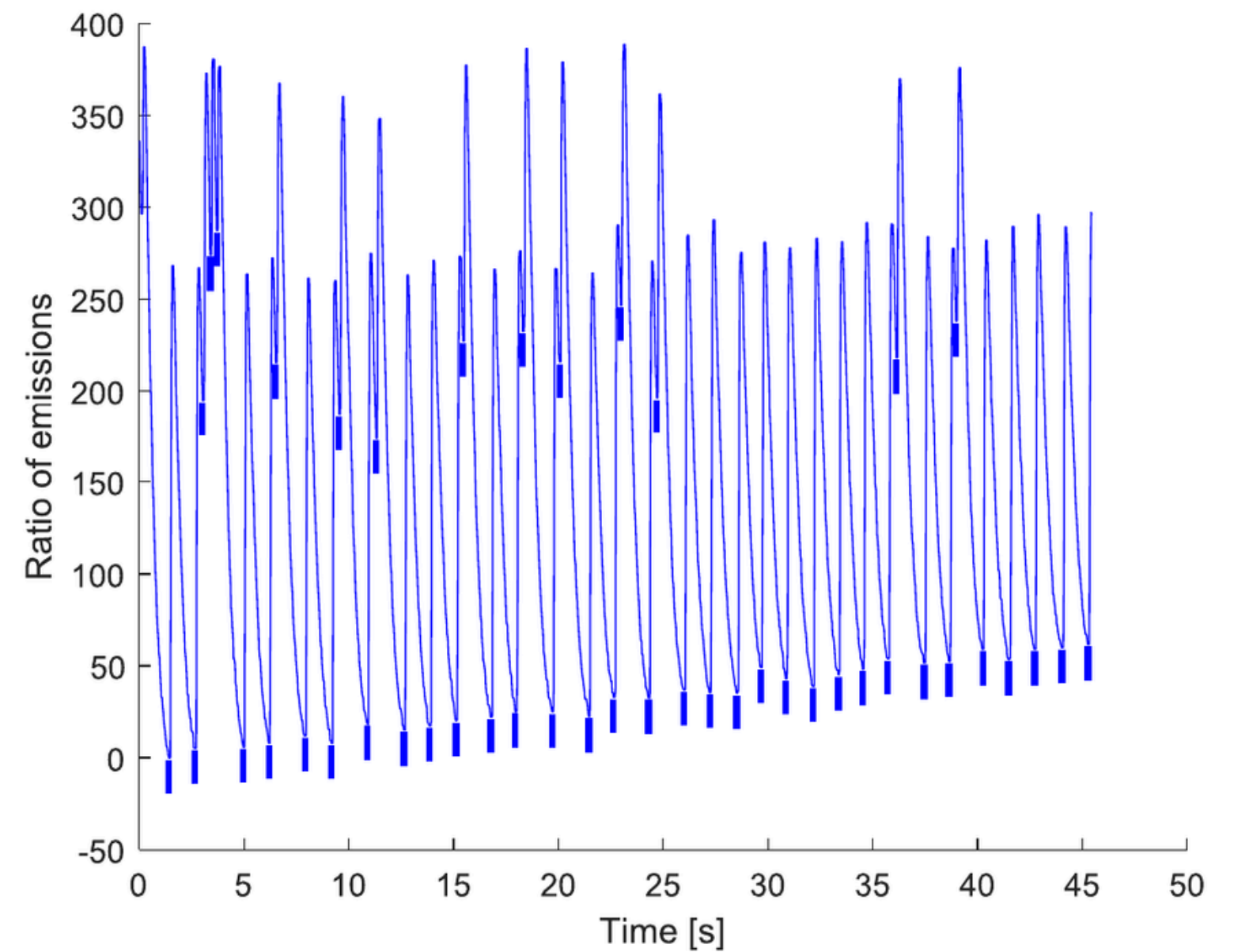
Distribuzione di segnali baseline e dopo flecainide tra le due linee cellulari di pazienti e le due di controllo



I segnali



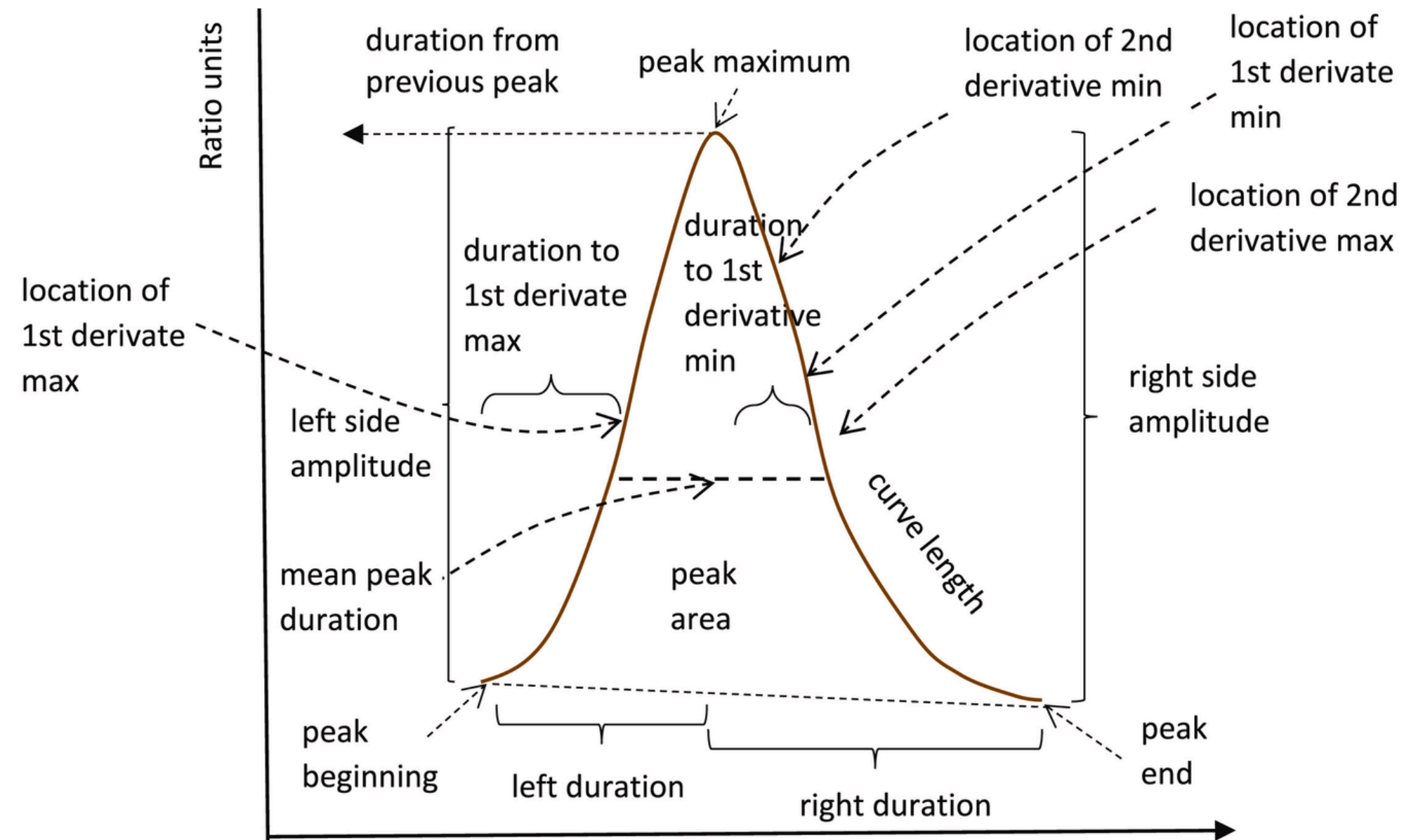
Un segnale baseline **normale** di una linea cellulare di controllo.



Un segnale baseline **anomalo** della linea cellulare del paziente asintomatico.



I parametri dei picchi



Juhola et al. (2022). Data analytics for cardiac diseases, *Computers in Biology and Medicine*, 42, Article 105218.



Metodi utilizzati

01

k-Nearest Neighbor Classifier (KNN)

k value, metrica di distanza, coefficienti

02

Classification and Regression Tree (CART)

03

Random Forest

Numero di alberi

04

Support Vector Machines (SVM)

Kernel, parametro box constraint.

05

Adaboost

06

Logitboost

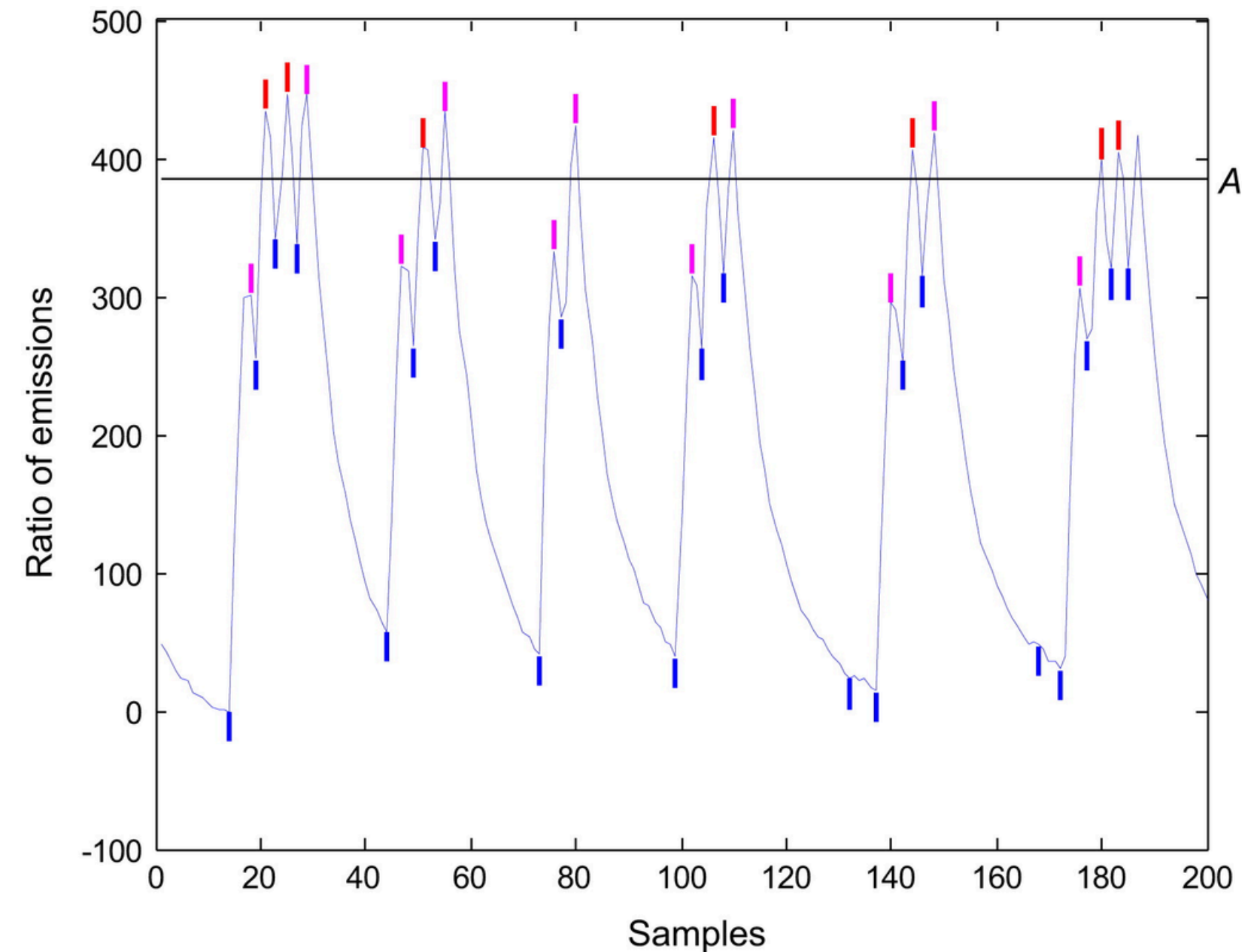


Valutazione

Strategia «leave-one-signal data-out»

Classificazione

Ogni picco classificato individualmente, segnale intero classificato prendendo la moda delle predizioni dei suoi picchi



Juhola et al. (2021). Analysis of drug effects on iPSC Cardiomyocytes with machine learning. *Annals of Biomedical Engineering*, 49(1), 129–138.



Conclusioni principali:

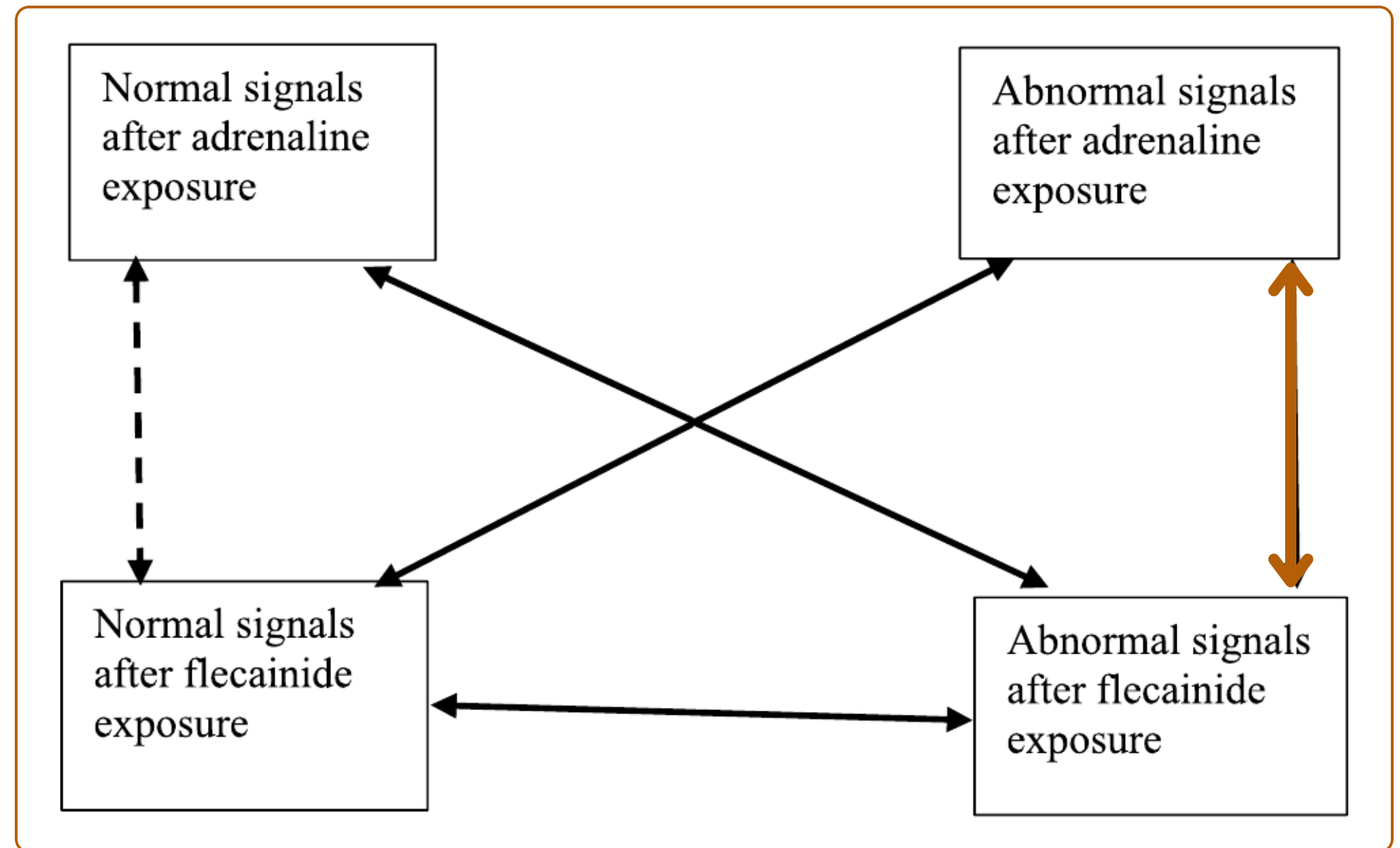
- Significantive differenze nei transienti del calcio tra pazienti e controllo
- Significantive differenze nella risposta al farmaco tra pazienti sintomatici e asintomatici



Adrenalina anomala vs. Flecainide anomala

Migliore accuratezza:
89% con SVM (kernel
quadratico) e Adaboost

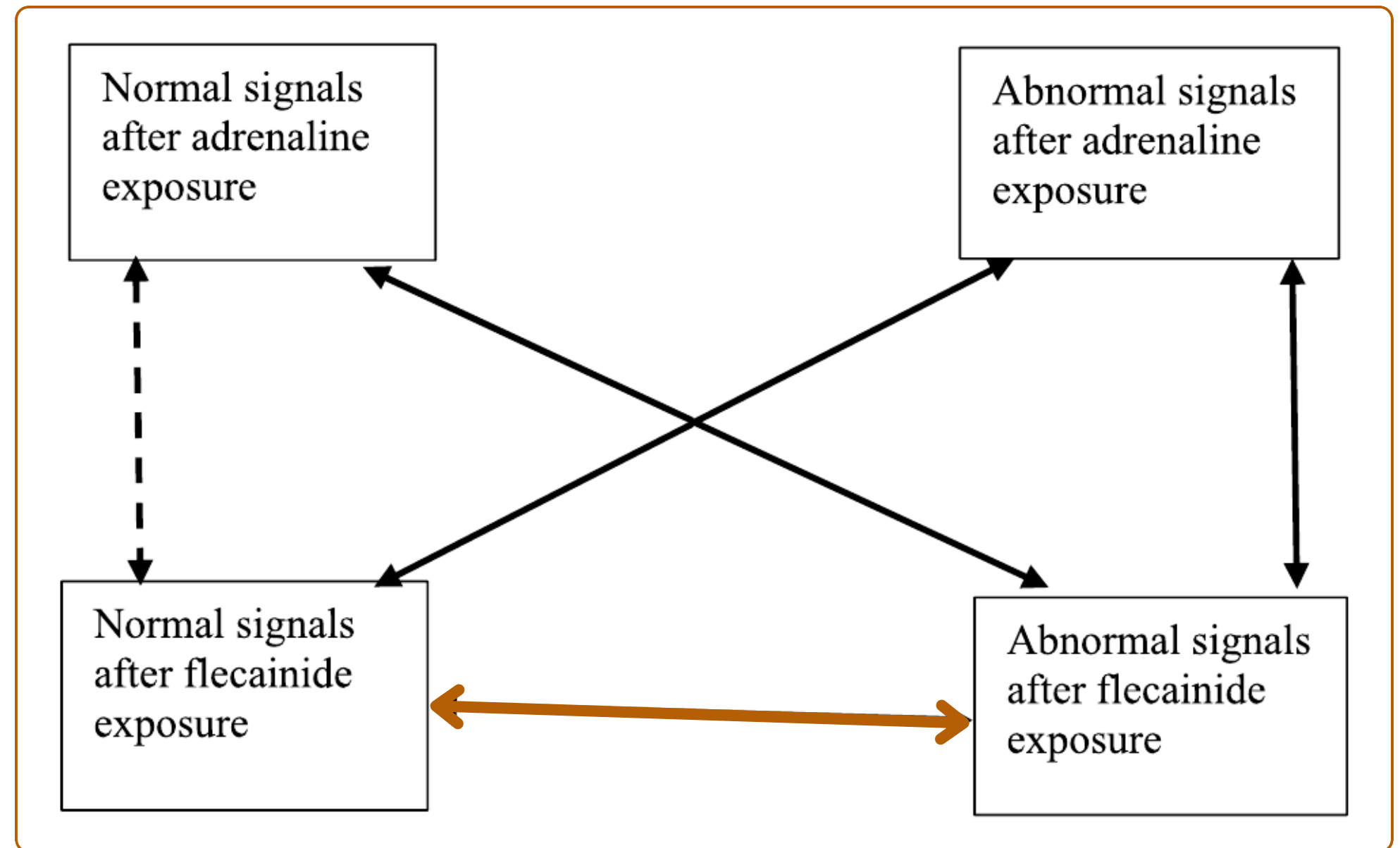
TP rate sbilanciata: risultati
migliori su adrenalina anomala



Flecainide normale vs. Flecainide anomala

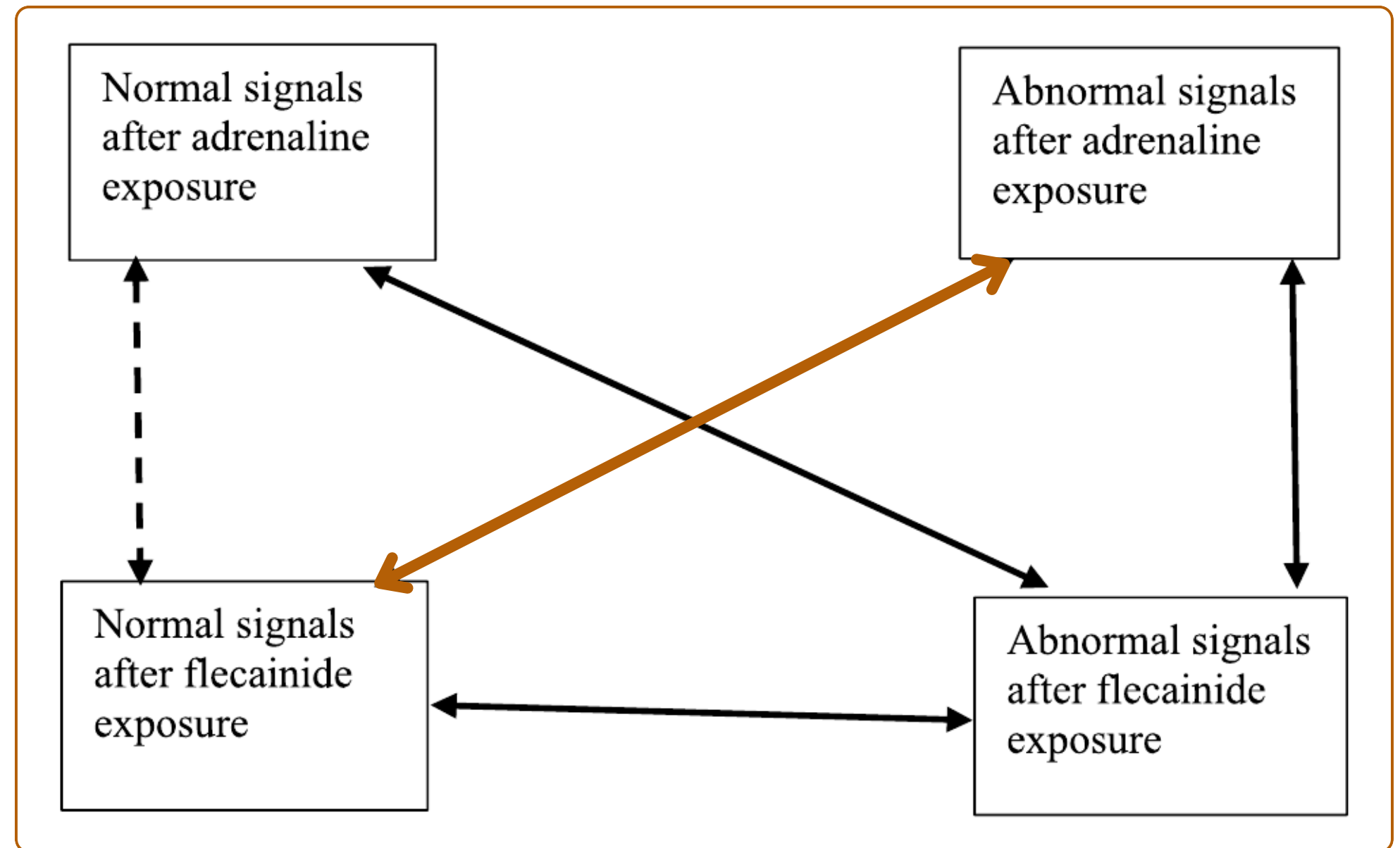
Migliore accuratezza:
72% con SVM (kernel
quadratico) e Adaboost

Differenze significative tra
individui sintomatici e
asintomatici (acc. di 82% vs.
67%)



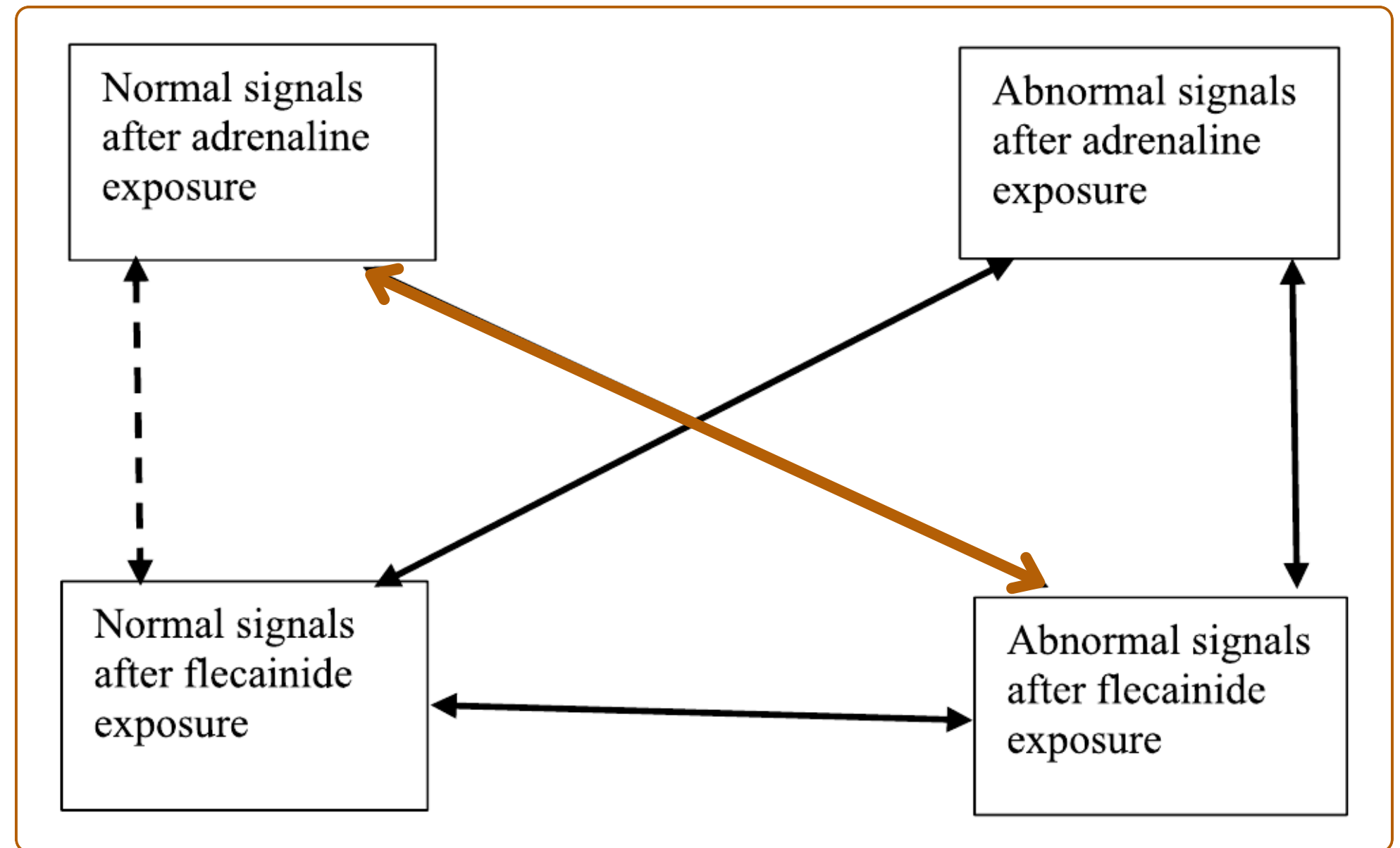
Flecainide normale vs. Adrenalina anomala

*Migliore accuratezza: **91%** con SVM (kernel quadratico e RBF)*



Adrenalina normale vs. Flecainide anomala

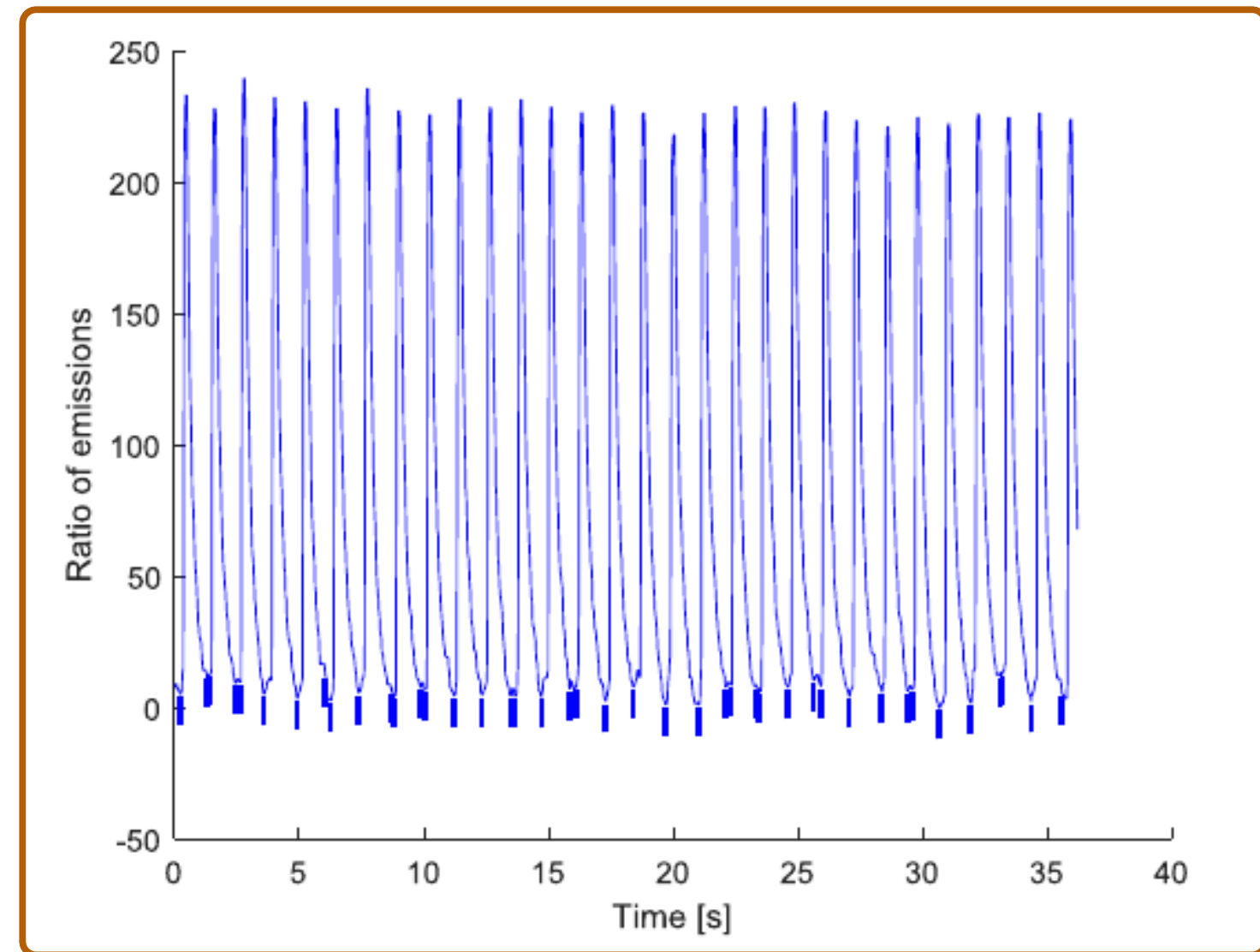
Migliore accuratezza:
92% con SVM (kernel lineare)



Paziente asintomatico vs. sintomatico

Baseline:

Migliore accuracy **71%**
(numero di segnali
sbilanciato per il paziente
sintomatico)



Un segnale baseline **normale** della linea cellulare del paziente asintomatico.

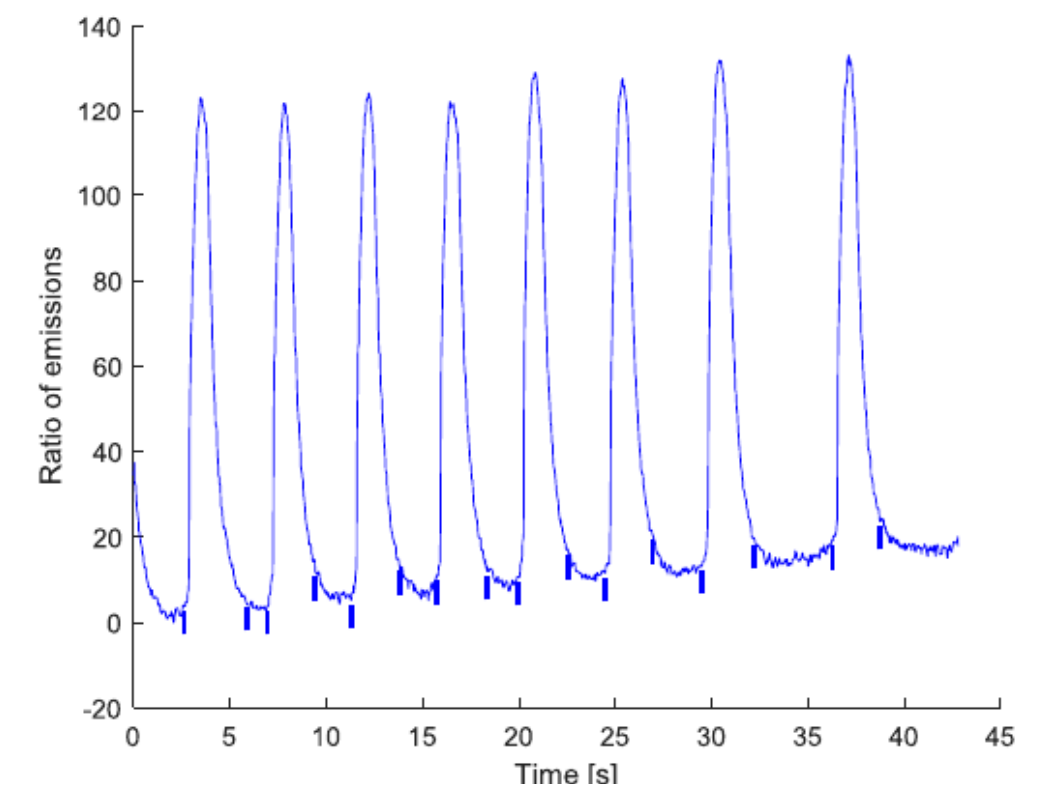
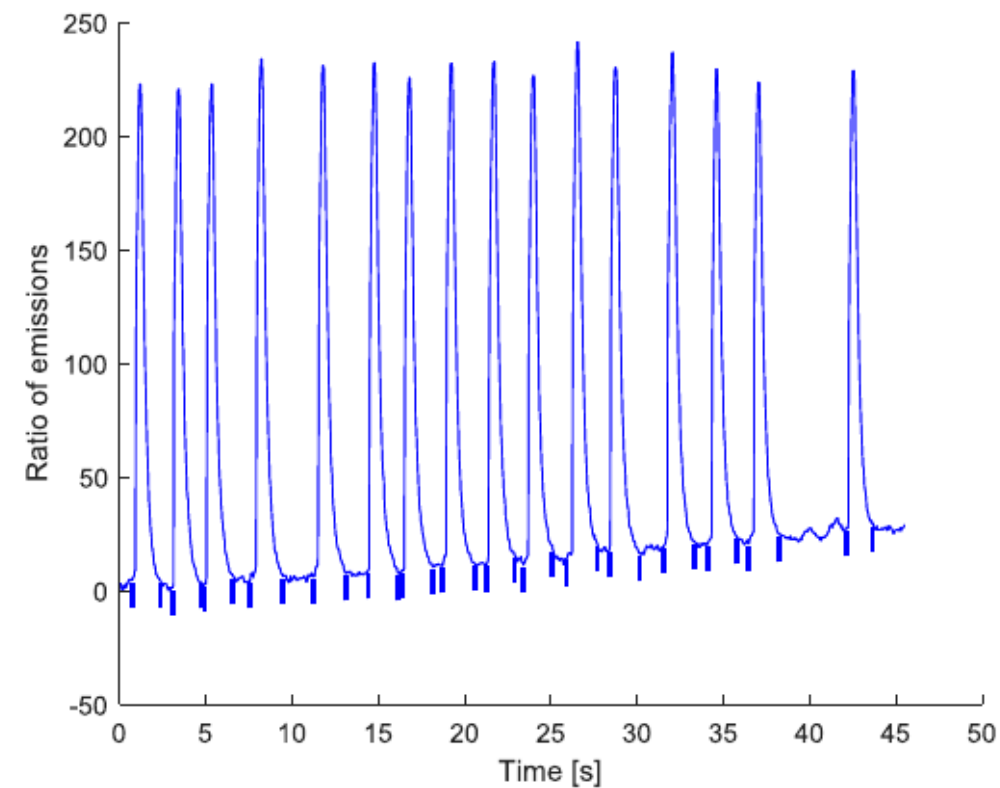


Paziente asintomatico vs. sintomatico

Flecainide:

Migliore accuracy **88%**

La risposta al farmaco è diversa tra paziente sintomatico e asintomatico



Segnali di flecainide normali rispettivamente del paziente asintomatico e sintomatico



Controllo vs. pazienti

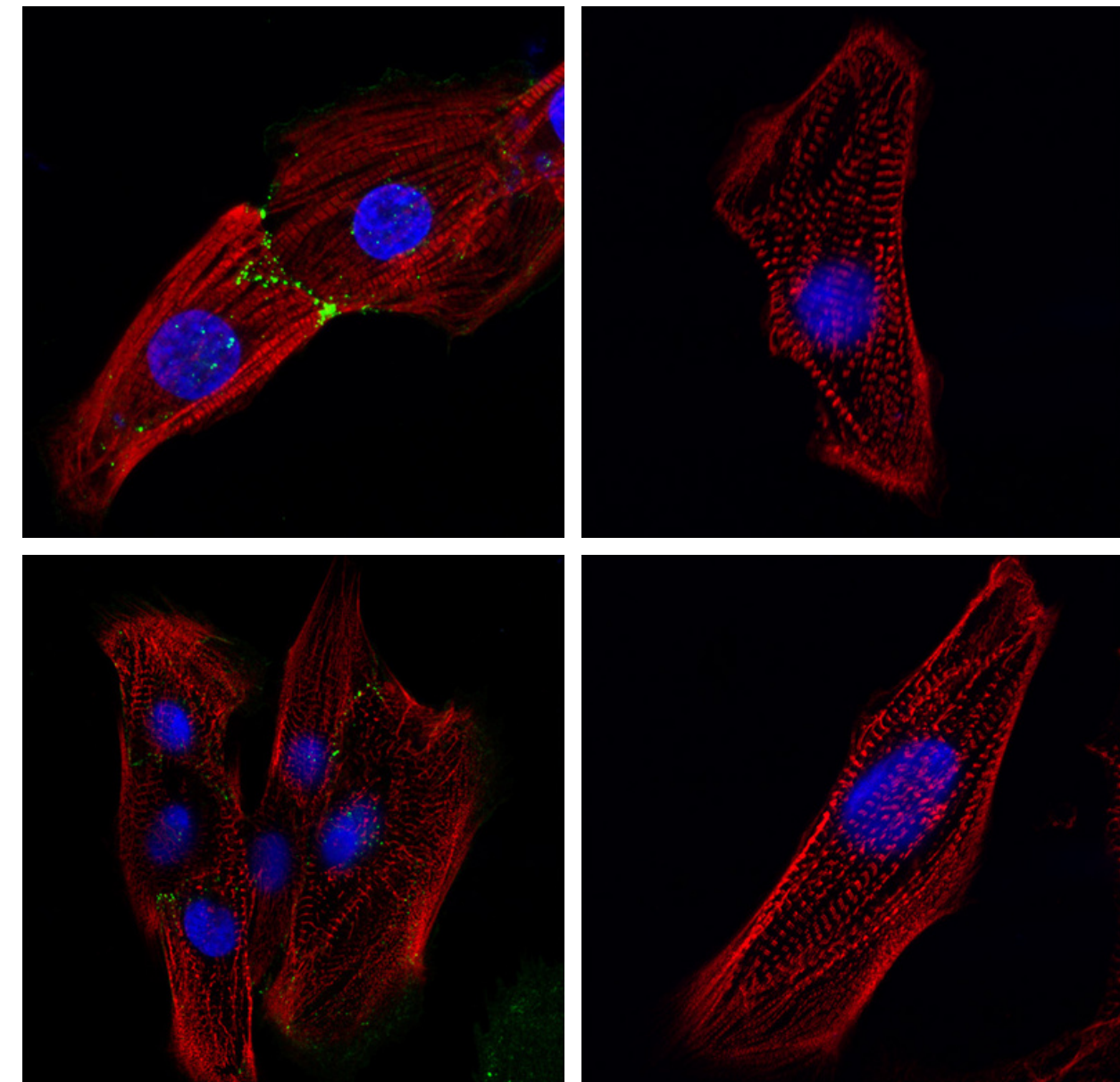
Buona distinzione tra controllo e pazienti

Differenze tra una linea cellulare e l'altra dovute al numero di sample

Linea cellulare di controllo	Baseline (vs. asintomatico)	Baseline (vs. sintomatico)	Flecainide (vs. asintomatico)	Flecainide (vs. sintomatico)
04511	90%	86%	84%	74%
04602	94%	97%	95%	91%



- Nessuna tecnica per dataset sbilanciati
- Parametri scelti limitati ai singoli picchi, nessuna informazione sull'intero segnale
- Algoritmi di classificazione standard e non studiati per il caso specifico
- Accuratezza migliorabile



NEXEL, iPSC differenziate in cardiomiociti umani

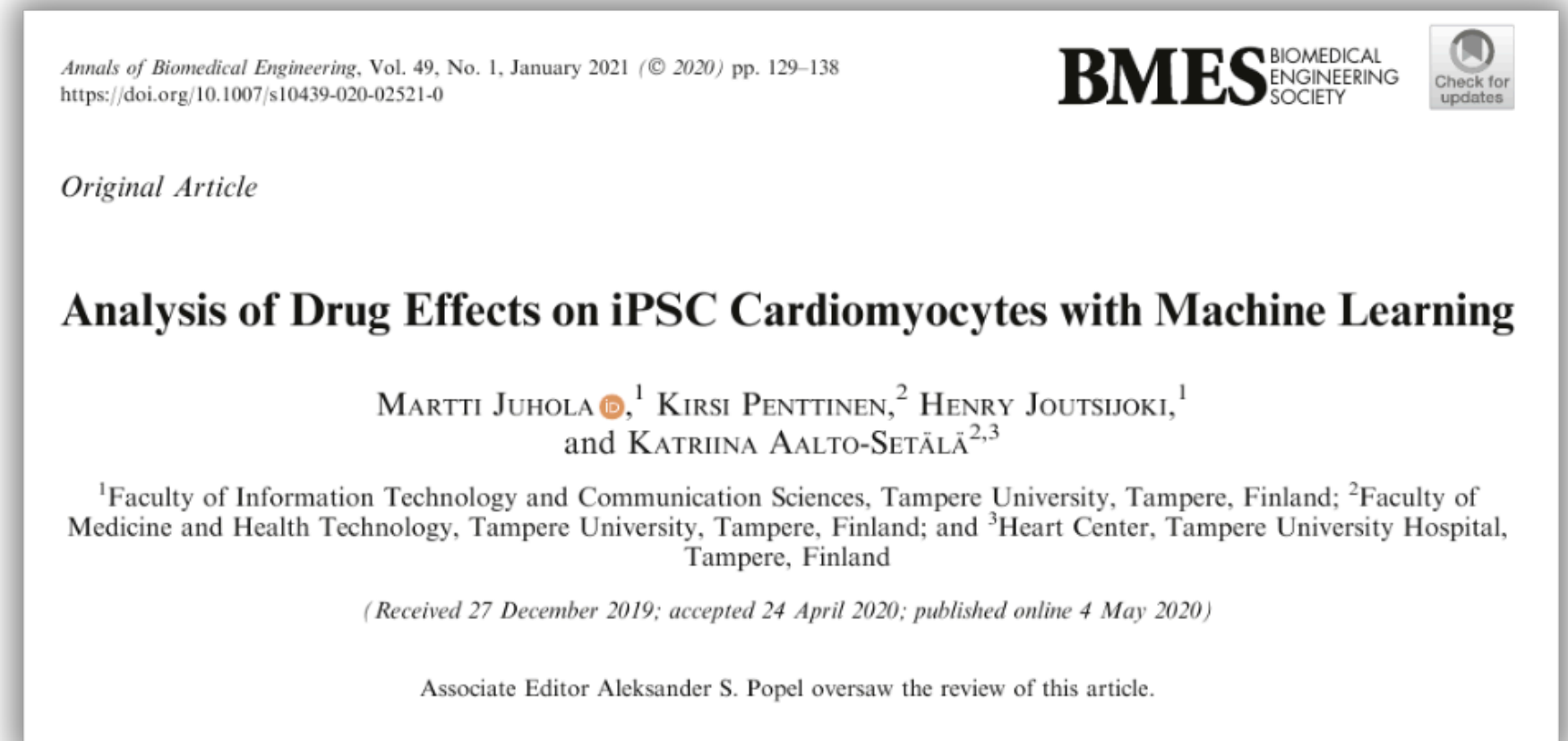


Stessa pipeline, obiettivi diversi

Obiettivo: Valutare l'efficacia del dantrolene (antiaritmico) sui pazienti in modo non invasivo

Dati: Segnali dei picchi dei transienti del calcio

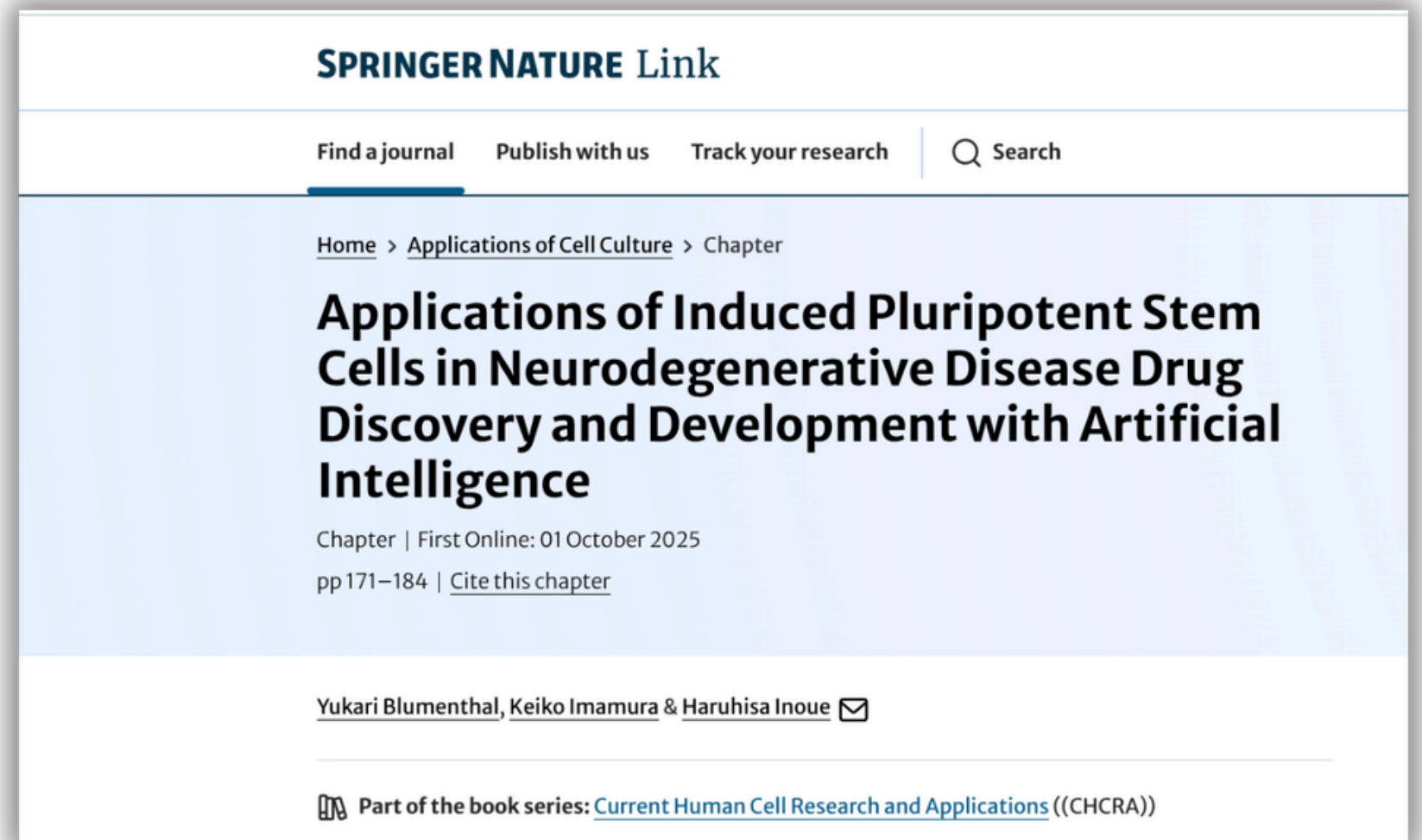
Origine: Cardiomiociti derivati da iPSC



Stessa pipeline, cellule diverse

Pipeline iPSC + AI per le malattie neurodegenerative:

- modelli predittivi del progredire della malattia da dati di iPSC dei pazienti
- identificazione dei geni coinvolti e di possibili target terapeutici
- supporto alla diagnosi e all'individuazione dei sottotipi della malattia



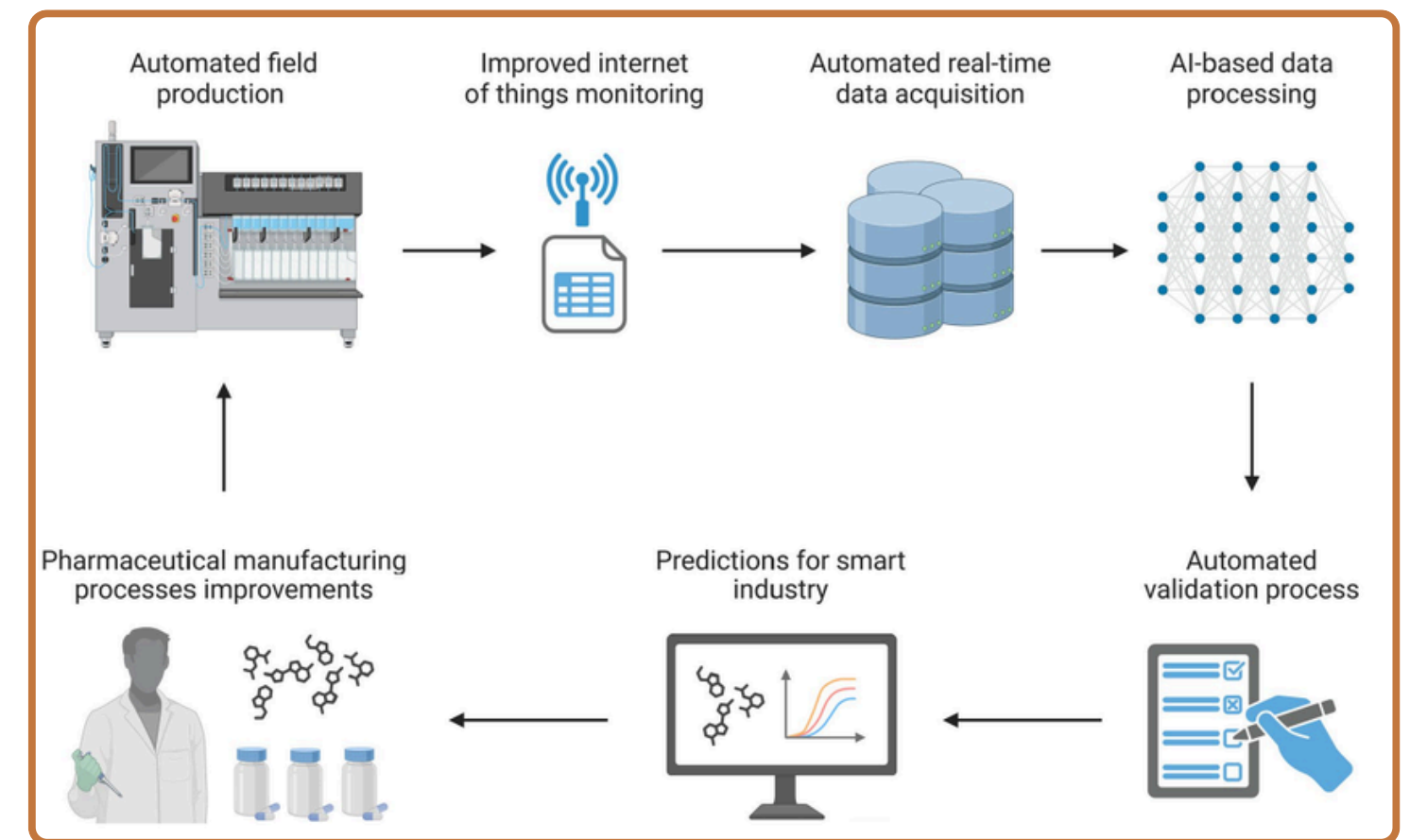
The screenshot shows the Springer Nature Link interface. At the top, it says "SPRINGER NATURE Link". Below that are navigation links: "Find a journal", "Publish with us", "Track your research", and a search bar with a magnifying glass icon and the word "Search". The breadcrumb trail reads "Home > Applications of Cell Culture > Chapter". The main title of the chapter is "Applications of Induced Pluripotent Stem Cells in Neurodegenerative Disease Drug Discovery and Development with Artificial Intelligence". Below the title, it says "Chapter | First Online: 01 October 2025" and "pp 171–184 | Cite this chapter". The authors listed are "Yukari Blumenthal, Keiko Imamura & Haruhisa Inoue" with an envelope icon. At the bottom, it indicates "Part of the book series: Current Human Cell Research and Applications ((CHCRA))".



Conclusioni

Ruolo cruciale del ML prima, durante e dopo i trattamenti con cellule staminali:

- previsione del comportamento delle cellule
- controllo qualità delle linee cellulari
- studio della patofisiologia delle malattie
- sperimentazioni cliniche in vitro



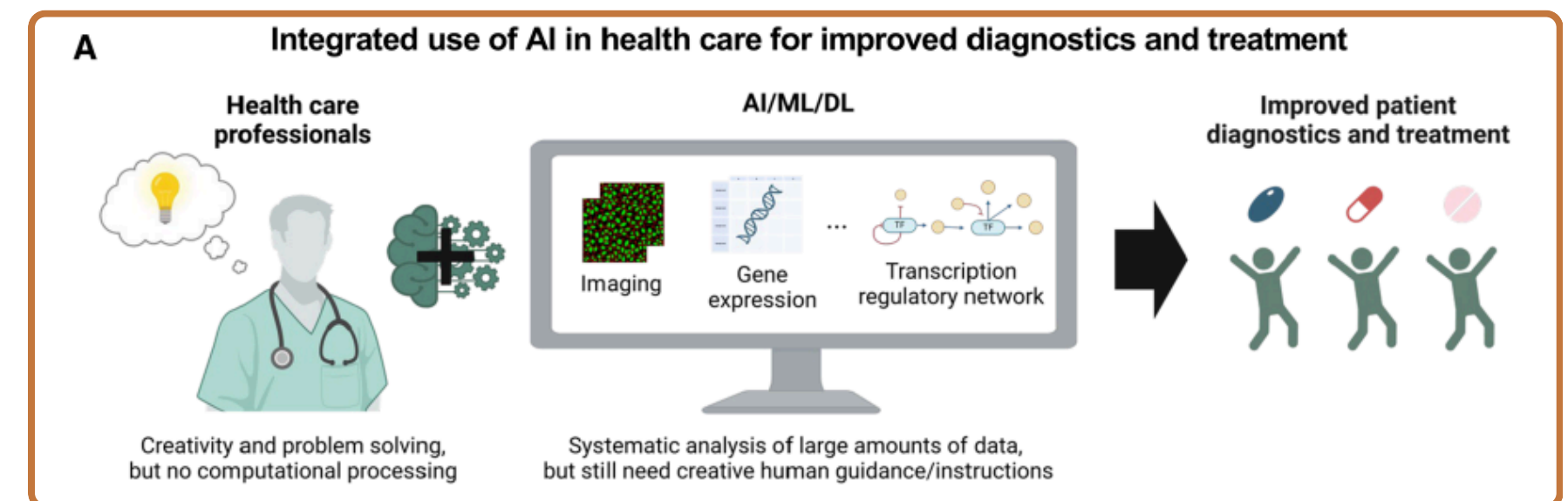
Vantaggi dell'AI nei processi di produzione dei farmaci (Marei, 2025)



Conclusioni

Limiti e sfide:

- interpretabilità dei modelli di ML
- disponibilità e qualità dei dati
- sviluppo di tecniche specifiche



(Silva-Sousa et al., 2025)



Grazie per l'attenzione!

