

Tutti i modelli sono sbagliati, ma alcuni sono utili

Luca Palazzolo, Ivano Eberini

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari, Università degli Studi di Milano

I modelli PBPK (*Physiologically Based Pharmacokinetic*) sono strumenti matematici multi-compartmentali che simulano i processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione (ADME) di composti chimici, utilizzando dati fisiologici e biochimici. La loro complessità varia in base alla natura del problema, partendo da approcci semplici fino a modelli più sofisticati che rappresentano in modo dettagliato le interazioni fisiologiche e anatomiche del corpo. Questi modelli sono oggi ampiamente utilizzati per prevedere le proprietà farmacocinetiche (PK) di xenobiotici, permettendo di rispondere a domande cruciali come: “*Quale sarà la concentrazione di un composto in un determinato organo nel tempo?*” o “*Come si può adattare il dosaggio di un farmaco quando si passa dai modelli animali di laboratorio agli esseri umani?*”

Una delle loro applicazioni più promettenti è nell’ambito dei Nuovi Metodi Alternativi (NAM), che mirano a ridurre l’impiego di

test *in vivo* e a migliorare la valutazione del rischio attraverso metodologie *in vitro* e *in silico*. I modelli PBPK, in questo contesto, forniscono un supporto cruciale per prevedere come una sostanza si distribuisca nel corpo umano e quale possa essere il suo impatto tossicologico. Grazie alla loro capacità di integrare dati sperimentali *in vitro* e simulare la biocinetica umana, i modelli PBPK migliorano la valutazione del rischio con un approccio più etico, efficace e accurato.

Un esempio significativo dell’uso dei modelli PBPK nei NAM è la loro integrazione con i percorsi di esito avverso (AOP). Questa combinazione consente una previsione quantitativa della tossicità a livello molecolare e cellulare, partendo dal primo evento molecolare (MIE) fino agli effetti avversi. Utilizzando dati fisiologici e biochimici, quali la distribuzione tissutale e il legame del composto a proteine e lipidi, i modelli PBPK forniscono una stima accurata della concentrazione di un composto

in organi specifici, migliorando la capacità di valutare i rischi a lungo termine per la salute umana. Questo approccio è particolarmente utile per sostanze chimiche che possono accumularsi nel tempo e causare danni solo dopo esposizioni prolungate.

Nonostante i numerosi vantaggi, sviluppare modelli PBPK richiede tempo e risorse, poiché devono essere considerati numerosi parametri fisiologici e biochimici che possono variare tra le specie, tra gli individui, e in base alle caratteristiche specifiche del composto chimico in esame. Tuttavia, grazie all'integrazione delle tecnologie di apprendimento automatico e intelligenza artificiale, è possibile automatizzare e ottimizzare molti aspetti della costruzione di questi modelli, accelerando così lo sviluppo di modelli PBPK robusti, anche con dati sperimentali limitati.

I modelli PBPK possono rappresentare esplicitamente diversi organi attraverso compartimenti. La scelta del numero di compartimenti e della loro complessità dipende dall'obiettivo dello studio, dal composto chimico in esame e dalla via di somministrazione. Solitamente, i compartimenti includono organi chiave come fegato, reni, cuore e cervello. Attraverso equazioni differenziali, si possono stimare le variazioni di concentrazione di un composto nel tempo nei diversi tessuti, permettendo di prevedere la distribuzione e l'eliminazione del composto dall'organismo. Ad esempio, un modello specifico per il cervello può includere la barriera ematoencefalica, importante per la distribuzione di farmaci destinati al trattamento di malattie neurologiche. Questa accuratezza si rivela particolarmente utile nei NAM, dove le simulazioni devono tenere conto di dettagli fisiologici specifici per sostituire i test sugli animali e fornire previsioni attendibili.

Grazie alla loro capacità di integrare dati sperimentali *in vitro* e simulazioni *in silico*,

i modelli PBPK sono un pilastro essenziale nel contesto dei NAM. Forniscono una base solida per l'estrapolazione dei dati *in vitro* all'ambiente *in vivo* (IVIVE), rappresentando accuratamente la cinetica e la dinamica di sostanze chimiche all'interno del corpo umano.

Un caso studio, per esempio, illustra come i modelli PBPK siano stati utilizzati per prevedere le concentrazioni di sostanze chimiche durante lo sviluppo fetale, un'area particolarmente sensibile dove i test sugli animali sono problematici e l'accuratezza delle previsioni è fondamentale per proteggere la salute delle popolazioni più vulnerabili. Inoltre, l'uso dei modelli PBPK nel combinare dati dose-risposta con AOP anche in sistemi biologici complessi offre nuove opportunità per migliorare la comprensione dei meccanismi alla base delle malattie e per sviluppare migliori strumenti predittivi per la tossicologia.

Ad oggi, i modelli PBPK offrono un approccio flessibile e altamente adattabile che, combinato con l'intelligenza artificiale e l'apprendimento automatico, promette di trasformare il modo in cui vengono condotti gli studi di farmaco- e tossico-cinetica. I modelli PBPK sono sempre più usati dalle agenzie regolatorie, come FDA ed EMA, che li hanno applicati per valutare l'efficacia e la sicurezza di nuovi farmaci e che ne riconoscono il valore aggiunto nella valutazione del rischio e nella determinazione dei dosaggi ottimali. Tuttavia, rimangono aperte le sfide per ottenere dati sufficientemente accurati per stimare tutti i parametri richiesti. Per questo motivo, è importante che i modelli siano ben giustificati e documentati, con un'analisi dettagliata delle equazioni utilizzate.

I modelli PBPK rappresentano quindi uno strumento chiave per i NAM, facilitando la riduzione dell'uso di metodi tradizionali basati su modelli *in vivo* e contribuendo a una scienza più avanzata, etica e accurata nella valutazione del rischio chimico e farmacologico.