

The research and training plan of the "Artificial intelligence for genomics and personalized medicine in myelodysplastic syndromes (MDS)" project is structured as follows:

Aim 1: to develop AI-based algorithms to investigate gene mutations and non-mutation factors that influence the development of MDS and to enable early identification of individuals at risk.

We hypothesize that a better characterization of specific mutational features (i.e., type and size of mutation, specific co-mutational patterns) in elderly people will improve the capability to identify individuals at high risk of developing MDS. We hypothesize in addition that factors other than mutations influence whether and when myeloid cancers develop. In particular, early modification of red blood-cell indices was recently reported to correlate with an increased risk of developing overt MDS phenotype. To address this issue, we will analyze genomic features of clonal dominance (CH) in elderly subjects enrolled in a large population-based study ("**Health & Anemia cohort**")

Aim 2: to develop AI-based algorithms to provide a next-generation classification and prognosis of MDS patients through integration of comprehensive morphological, clinical and genomic features

In myeloid neoplasms a progressive shift is under way, from clinical and morphologic classification schemes to those that are based on genomics. We hypothesize that computational histopathology can allow to refine specific disease entities with respect to current World Health Organization (WHO) classification of MDS, and to improve current standard for morphological diagnosis ("**Humanitas cohort for computational pathology**"). Moving to prognostication, we hypothesize that comprehensive analyses of large patient population may allow to correctly estimate the independent effect of each mutation on clinical outcome and to define accurate next-generation prognostic models ("**EuroMDS cohort**"). Finally, we will test the hypothesis that accuracy of prognostic models can benefit from incorporating multi-omics data ("**Humanitas multi-omics MDS cohort**").

Aim 3: to develop AI-based algorithms to better stratify the individual probability of response to specific treatments (stem cell transplantation)

The only curative treatment for MDS patients is HSCT. Its efficacy, however, is considerably limited by morbidity and mortality, and therefore an accurate selection of candidate patients is needed. Recently, gene mutations have been reported to influence the risk of disease progression in MDS. We hypothesized that comprehensive analyses of clinical and genomics data in large patient populations will allow to define effective methods to predict the probability of disease relapse after HSCT ("**EuroMDS transplant cohort**").

Aim 4: experimental validation of AI-based models and predictions within an independent patient population as a basis to select reliable decision-support systems in MDS

There is a plethora of AI tools that are being developed aiming at supporting clinical decision making process in medicine. It is essential to determine true clinical utility and potential weakness associated with these algorithms. We therefore plan to validate the predictive value of AI-based models within an independent, prospective patient population. This independent validation will provide a basis to define personalized medicine programs for MDS ("**Prospective FISIM-MDS cohort**")

Il piano di ricerca e di formazione del Progetto “Artificial intelligence for genomics and personalized medicine in myelodysplastic syndromes (MDS)” è articolato come segue:

Obiettivo 1: sviluppare algoritmi basati sull'intelligenza artificiale per studiare le mutazioni geniche e i fattori di non mutazione che influenzano lo sviluppo di MDS e consentire l'identificazione precoce delle persone a rischio.

Ipotizziamo che una migliore caratterizzazione di caratteristiche mutazionali specifiche (cioè, tipo e dimensione della mutazione, specifici modelli co-mutazionali) negli anziani migliorerà la capacità di identificare gli individui ad alto rischio di sviluppare MDS. Ipotizziamo inoltre che fattori diversi dalle mutazioni influenzino se e quando si sviluppano i tumori mieloidi. In particolare, è stato recentemente riportato che la modifica precoce degli indici dei globuli rossi è correlata a un aumento del rischio di sviluppare un fenotipo conclamato MDS. Per affrontare questo problema, analizzeremo le caratteristiche genomiche della dominanza clonale (CH) in soggetti anziani arruolati in un ampio studio di popolazione ("Health & Anemia cohort")

Obiettivo 2: sviluppare algoritmi basati sull'intelligenza artificiale per fornire una nuova classificazione e prognosi dei pazienti con MDS attraverso l'integrazione di caratteristiche morfologiche, cliniche e genomiche.

Nelle neoplasie mieloidi è in atto un progressivo passaggio, dagli schemi di classificazione clinica e morfologica a quelli basati sulla genomica. Ipotizziamo che l'istopatologia computazionale possa consentire di perfezionare entità patologiche specifiche rispetto all'attuale classificazione delle MDS dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e di migliorare lo standard attuale per la diagnosi morfologica ("Humanitas cohort for computational pathology"). Passando alla prognosi, ipotizziamo che analisi complete di un'ampia popolazione di pazienti possano consentire di stimare correttamente l'effetto indipendente di ciascuna mutazione sull'esito clinico e di definire modelli prognostici accurati di prossima generazione ("coorte EuroMDS"). Infine, verificheremo l'ipotesi che l'accuratezza dei modelli prognostici possa trarre vantaggio dall'incorporazione di dati multi-omici ("Humanitas multi-omics MDS coort").

Obiettivo 3: sviluppare algoritmi basati sull'IA per stratificare meglio la probabilità di risposta individuale a trattamenti specifici (trapianto di cellule staminali HSCT)

L'unico trattamento curativo per i pazienti con MDS è l'HSCT. La sua efficacia, tuttavia, è considerevolmente limitata da morbilità e mortalità, per cui è necessaria un'accurata selezione dei pazienti candidati. Recentemente, è stato segnalato che le mutazioni genetiche influenzano il rischio di progressione della malattia nelle MDS. Abbiamo ipotizzato che analisi complete dei dati clinici e genomici in ampie popolazioni di pazienti consentiranno di definire metodi efficaci per predire la probabilità di recidiva della malattia dopo HSCT ("EuroMDS coorte relativa ai trapianti").

Obiettivo 4: validazione sperimentale di modelli e previsioni basati sull'IA all'interno di una popolazione di pazienti indipendente come base per selezionare sistemi affidabili di supporto alle decisioni in MDS

C'è una pletera di strumenti di intelligenza artificiale in fase di sviluppo con l'obiettivo di supportare il processo decisionale clinico in medicina. È essenziale determinare la vera utilità clinica e la potenziale debolezza associata a questi algoritmi. Abbiamo quindi in programma di convalidare il valore predittivo dei modelli basati sull'IA all'interno di una popolazione di pazienti indipendente e potenziale. Questa convalida indipendente fornirà una base per definire programmi di medicina personalizzati per le MDS ("coorte prospettica FISIM-MDS")

