

S&V FOCUS | L’Intelligenza artificiale per la selezione degli embrioni

Negli ultimi anni, con la crescita esponenziale della potenza di calcolo, la grande quantità di dati e l’uso di immagini digitali ad alta risoluzione, si utilizza l’intelligenza artificiale (AI), in particolare l’apprendimento automatico, nelle tecniche di fecondazione in vitro per la selezione degli embrioni da trasferire in utero. Le tecnologie verrebbero, così, addestrate per decidere sulla “qualità” e sul destino degli embrioni umani.

Generalmente nelle tecniche di procreazione artificiale, dopo l’unione dei gameti, gli embrioni sono tenuti in coltura per cinque giorni: dopo questo tempo, con la formazione della blastociste, si procede con il trasferimento tubarico dell’embrione. Nella prassi ordinaria il medico o il tecnico

di laboratorio sono gli addetti alla selezione, affidandosi alla osservazione di simmetria e numero delle cellule, alla valutazione morfologica e di sviluppo degli embrioni al microscopio: un processo oggi considerato eccessivamente soggettivo, che dipende dall'esperienze del personale specializzato.

La selezione degli embrioni implica l'identificazione dell'embrione "migliore", con il più alto potenziale per un impianto e una gravidanza di successo: si ritiene che l'intelligenza artificiale, e in particolare il *machine learning* (ML), offrirebbe valutazioni più obiettive e precise. L'utilizzo di macchine dotate di sistemi di intelligenza artificiale renderebbe l'analisi, pertanto, più oggettiva, migliorando, altresì, il successo delle tecniche.

L'utilizzo dell'AI nell'ambito della fecondazione in vitro ha diverse applicazioni. Prima di tutto l'AI usa immagini di embrioni catturati in varie fasi di sviluppo: il software può valutare migliaia di embrioni, distinguendo anche le più piccole differenze morfologiche che sono correlate a tassi di successo dell'impianto più elevati. L'AI è utilizzata, poi, per migliorare le tecniche di screening genetico, come i test genetici preimpianto (PGT), per identificare gli embrioni con il profilo genetico ottimale, riducendo il rischio di malattie genetiche. Inoltre, i modelli di apprendimento automatico possono essere addestrati su dati storici di fecondazione in vitro per prevedere la probabilità di successo dell'impianto: i modelli predittivi offrono una valutazione completa che tiene conto di numerosi fattori, tra cui la morfologia dell'embrione, l'età del paziente, le informazioni genetiche.

Negli ultimi anni, si è, così, sviluppata l'applicazione clinica del *deep learning* (DL) nella selezione embrionale. L'apprendimento automatico avrebbe il potenziale per ridurre al minimo la soggettività nella scelta degli embrioni. Il DL si basa prevalentemente su reti neurali artificiali con più livelli nascosti: tali strati nascosti rendono però il

processo di ragionamento non interpretabile. Si parla a tal proposito di "*scatola nera*" (*black-box*). La mancanza di trasparenza apre a problematiche etiche e sociali.

Un recente articolo pubblicato su *Human Reproduction* fornisce una breve ricostruzione storica dell'intelligenza artificiale applicata per la selezione degli embrioni nelle tecniche di procreazione artificiale, proponendo un nuovo sistema di classificazione per i sistemi di supporto decisionale (DSS) tradizionali e quelli guidati dall'IA per la selezione degli embrioni basata sulla morfologia, considerando le fasi di annotazione e classificazione degli embrioni. I DSS guidati dall'intelligenza artificiale sono ulteriormente classificati in sottogruppi "*black-box*", "*glass-box*" e "*matte-box*", con particolare attenzione alla loro interpretabilità e soggettività.

Per quanto riguarda la soggettività, la selezione embrionale dell'AI a scatola nera sarebbe più vantaggiosa dei metodi tradizionali: uno studio del 2022 ha riportato un miglioramento del 5-12% del tasso di gravidanza clinica tramite un modello di rete neurale convoluzionale rispetto alla selezione embrionale mediante classificazione manuale della blastocisti. Nell'articolo si afferma, tuttavia, che l'efficacia della maggior parte dei sistemi di supporto decisionale guidati dall'intelligenza artificiale nella selezione degli embrioni non è ancora stata convalidata mediante studi controllati randomizzati e che, pertanto, il sacrificio dell'interpretabilità non è giustificato. L'interpretabilità può essere definita come "*la capacità di spiegare o presentare in termini comprensibili a un essere umano*" o anche "*il grado in cui un essere umano può comprendere la causa di una decisione*": più un modello è interpretabile, più è facile identificare le relazioni causa-effetto all'interno dei suoi input e output. Un recente confronto metodologico tra 12 algoritmi sviluppati per la previsione della vitalità delle blastocisti ha rivelato che la

regressione logistica, come metodo ML interpretabile, ha superato gli altri 11 metodi ML.

Si afferma, pertanto, nello studio che i professionisti nell'ambito della procreazione artificiale dovrebbero forse rallentare la corsa alla *black-box* e prendere in considerazione DSS alternativi guidati dall'AI per la selezione degli embrioni, in modo da poter stabilire un'adeguata protezione in un quadro normativo più solido.

I metodi di ML più interpretabili hanno vincoli chiari e consentono di comprendere come un modello ha raggiunto il suo *output*. I DSS *glass-box* hanno, ad esempio, una fase di classificazione degli embrioni condotta da metodi di ML interpretabili e possono ricevere caratteristiche embrionali annotate manualmente (DSS *glass-box* con annotazione manuale) o annotate automaticamente (DSS *glass-box* con annotazione automatica). I metodi di ML interpretabili, che non coinvolgono metodi *black-box* nella fase di classificazione, sono per lo più orientati alla statistica. Per la fase di classificazione degli embrioni, i metodi di ML al di fuori della DL sono più interpretabili, in quanto consentono una chiara dimostrazione delle variabili coinvolte. Il successo dell'implementazione dei DSS *glass-box* richiederà una stretta collaborazione interdisciplinare, con un ruolo particolare da affidare agli embriologi, chiamati a identificare caratteristiche embrionali biologicamente più significative, ma anche nell'assistere nell'addestramento dell'annotazione automatica di queste caratteristiche.

Certamente rendere le "scatole nere" meno oscure e più trasparenti aiuterebbe quanto meno a ricostruire i criteri delle decisioni prese. Non possiamo, infatti, affidare completamente alle macchine le scelte sulla vita senza poter in alcun modo conoscere quello che fanno e perché lo fanno

Al di là dei diversi metodi di selezione degli embrioni attraverso l'AI si ricordano, in ogni caso, le gravi

problematiche etiche sottese a tali sviluppi tecnologici. Oltre alla generale problematica legata all'uso delle tecniche artificiali per la procreazione umana, vi sono questioni più specifiche.

La prima è legata alla volontà di "oggettivizzare" la selezione dell'embrione con l'uso di tali metodi, a discapito dell'esperienza e della valutazione umana del professionista, rendendo le tecniche sempre più artificiali e "asettiche".

Ma chi stabilità i criteri "oggettivi" da applicare per la selezione? Saranno applicati "oggettivamente", in un processo continuo, criteri, tutti tesi alla selezione del figlio "sano": criteri che saranno in ogni caso convenzionali, arbitrari – e, pertanto, soggettivi -, lesivi della dignità di ogni essere umano.

L'affidarsi alla tecnologia per selezionare chi è "più degno" di nascere chiaramente contiene in sé il germe della selezione eugenetica, dimenticando il destino degli embrioni scartati. La selezione embrionale assistita da ML potrebbe divenire un processo continuo di scelta su chi vivrà e chi non, capace di incidere sulla vita delle generazioni future.

In ogni caso, il fatto che la fecondazione in vitro comporti sempre l'eliminazione di embrioni non può far dimenticare il numero altissimo di embrioni scartati, considerati "prezzo da pagare" per risultati positivi delle tecniche. È interessante notare che la ricerca in questi ambiti tenta di ottenere, anche attraverso l'uso dell'AI, i migliori risultati delle tecniche, in termini di riuscita della nascita di un figlio "sano", ma non si preoccupa in alcun modo di risolvere il dramma dell'altissimo numero di embrioni scartati, che potrebbe essere quanto meno limitato, anche attraverso l'uso delle tecnologie.

Per approfondire:

1. Lee T, Natalwala J, Chapple V, Liu Y. A brief history of artificial intelligence embryo selection: from black-box to glass-box. Hum Reprod. 2024

2. Afnan MAM, Liu Y, Conitzer V, Rudin C, Mishra A, Savulescu J, Afnan M. Interpretable, not black-box, artificial intelligence should be used for embryo selection. Hum Reprod Open. 2021 Nov 2;2021