

27. settembre

KDM6B è un potenziale bersaglio terapeutico nel trattamento del glioblastoma

*Quando si mira alla perfezione,
si scopre che è un bersaglio in movimento.*
George Fishe

Il **glioma** è il tumore cerebrale primario più comune e la metà dei pazienti presenta una diagnosi di **glioblastoma (GBM)**, la sua forma più aggressiva e letale.

Le terapie convenzionali, inclusa la chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia, non hanno portato a miglioramenti significativi nell'esito della sopravvivenza del **GBM**, che rimane estremamente scarso.

I recenti miglioramenti dell'immunoterapia per altri tumori, insieme alla crescente conoscenza delle complesse interazioni tra le cellule maligne del **glioma e il sistema immunitario**, hanno portato a un aumento esponenziale della ricerca **sull'immunoterapia del glioma**.

Tuttavia, le strategie immunoterapeutiche nel **GBM** non hanno ancora raggiunto il loro pieno potenziale, principalmente a causa della limitata comprensione del forte **microambiente immunosoppressivo (TME)** che caratterizza questo tumore.

I **macrofagi** e le **microglia associati al glioma (GAM)** sono fattori chiave dell'immunosoppressione locale che promuove la progressione del tumore e la sua resistenza alle strategie terapeutiche immunomodulanti.

Insieme ad altre cellule mieloidi, come le **cellule dendritiche** e i **neutrofili**, **i GAM** modellano attivamente il **glioma TME**, modulano la risposta immunitaria antitumorale e supportano l'angiogenesi, l'invasione e la proliferazione delle cellule tumorali.

Una sintesi esaustiva è quella del team del *Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano*,

Locarno CV et al
**Role of myeloid cells in the
immunosuppressive microenvironment in gliomas.**
Immunobiology. 2020

Che analizza il ruolo delle cellule mieloidi nella complessa **TME del glioma** e i dati clinici disponibili sulle strategie terapeutiche concentrando su approcci che influenzano l'attività delle cellule mieloidi nel **GBM**. modulano la risposta immunitaria antitumorale e supportano l'angiogenesi, l'invasione e la proliferazione delle cellule tumorali.



Recentemente, nel mese di agosto, è stato pubblicato il report del *Department of Immunology, dell'Università del Texas* coordinato da **Sangeeta Goswami**

Goswami S et
Myeloid-specific KDM6B inhibition sensitizes glioblastoma to PD1 blockade.
Nat Cancer. 2023 Aug 31.

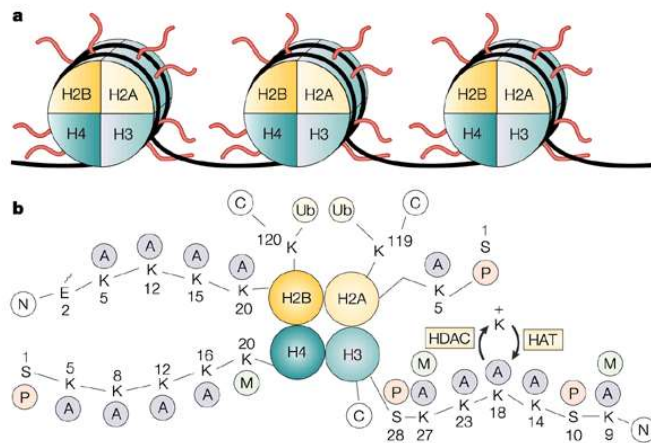
che ha eseguito analisi trascrittomiche spaziali e unicellulari di **tumori GBM umani** con l'obiettivo di identificare nuove strategie terapeutiche.

Dopo aver esaminato il panorama epigenetico dei tumori cerebrali, si è scoperto che l'enzima istone

h3 lisina 27 demetilasi (KDM6B)



è sovra espresso nelle cellule mieloidi umane associate alla **GBM**.



Gli enzimi KDM6A e KDM6B della sottofamiglia 6 catalizzano specificamente la demetilazione della lisina di- e trimetilata sull'istone 3 lisina 27 (H3K27me3/2) e svolgono un ruolo importante nella repressione dei geni dello sviluppo

Utilizzando un sistema modello, l'inattivazione genetica o l'inibizione farmacologica di KDM6B ha potenziato i percorsi proinfiammatori, ridotto la crescita di tumori sperimentali e migliorato la sensibilità all'immunoterapia anti-PD-1.

È importante sottolineare che la **delezione Kdm6b specifica delle cellule mieloidi** ha migliorato le vie proinfiammatorie e ha migliorato la sopravvivenza nei topi portatori di tumore GBM.

Studi meccanicistici hanno dimostrato che **l'assenza di Kdm6b** migliora la presentazione dell'antigene, la risposta all'interferone e la fagocitosi nelle cellule mieloidi mediante l'inibizione dei mediatori della soppressione immunitaria tra cui **Mafb, Socs3 e Sirpa.**

Inoltre, **l'inibizione farmacologica di KDM6B** rispecchiava il fenotipo funzionale delle **cellule mieloidi delete da Kdm6b** e migliorava l'efficacia **anti-PD1.**

Questo studio quindi identifica **KDM6B** come regolatore epigenetico del fenotipo funzionale dei sottoinsiemi di cellule mieloidi e un potenziale bersaglio terapeutico per una migliore risposta alle terapie antitumorali.

Lecture utili per un miglior inquadramento della terapia del glioblastoma

Liau BB et al Adaptive Chromatin Remodeling Drives Glioblastoma Stem Cell Plasticity and Drug Tolerance. Cell Stem Cell. 2017 Feb 2;20(2):233-246.e7.

Il glioblastoma, il tumore cerebrale maligno più comune e aggressivo, si propaga da cellule tumorali staminali refrattarie alle terapie esistenti. Comprendere i meccanismi molecolari che controllano la proliferazione delle cellule staminali del glioblastoma (GSC) e la resistenza ai farmaci può rivelare opportunità per interventi terapeutici. Qui mostriamo che le GSC possono passare in modo reversibile a uno stato persistente a ciclo lento in risposta agli inibitori mirati della chinasi. In questo stato, le GSC sovraregolano i programmi di sviluppo primitivi e dipendono dalla segnalazione di Notch. Questa transizione è accompagnata da un'ampia redistribuzione della metilazione repressiva dell'istone. **Di conseguenza, le GSC persistenti sovraregolano e dipendono dalle istone demetilasi KDM6A/B.** Cellule a ciclo lento con elevata attività Notch ed espressione di istone demetilasi sono presenti nei glioblastomi primari prima del trattamento, contribuendo potenzialmente alla recidiva. I nostri risultati illustrano come le cellule tumorali possano dirottare aspetti dei programmi di sviluppo nativi per proliferazione, adattamento e tolleranza squilibrati. Suggestiscono anche strategie per eliminare le cellule tumorali refrattarie prendendo di mira i percorsi epigenetici e di sviluppo.

Romani M et al. Targeting of Histone Demethylases KDM5A and KDM6B Inhibits the Proliferation of Temozolomide-Resistant Glioblastoma Cells. Cancers (Basel). 2019 Jun 24;11(6):878.

Le lisine istone demetilasi (KDM) sono considerate potenziali bersagli terapeutici in diversi tumori, incluso il glioblastoma (GB). In particolare, KDM5A è coinvolto nell'acquisizione della resistenza alla temozolomide (TMZ) nelle cellule GB adulte e UDX/KDM6B regola la metilazione di H3K27, che è coinvolta nel glioma pontino intrinseco diffuso pediatrico (DIPG). Gli inibitori sintetici di KDM5A (JIB 04 e CPI-455) bloccano efficacemente la proliferazione di cellule native e resistenti a TMZ e l'inibitore di KDM6B GSK J4 migliora la sopravvivenza in un modello di DIPG. Lo scopo del nostro lavoro era determinare se GSK J4 potesse essere efficace contro le cellule GB che hanno acquisito resistenza a TMZ e se potesse sinergizzare con TMZ o JIB

04 per aumentare l'utilità clinica di queste molecole. Sono state utilizzate procedure analitiche funzionali e farmacologiche standard per determinare l'efficacia delle molecole in studio quando utilizzate da sole o in combinazione contro le cellule GB native e in un modello di resistenza ai farmaci. I risultati di questo studio hanno indicato che, sebbene GSK J4 sia attivo contro le cellule native e resistenti a TMZ, lo fa con un'efficacia inferiore rispetto a JIB 04. Studi di combinazione di farmaci hanno rivelato che GSK J4, a differenza di JIB 04, non ha sinergia con TMZ. È interessante notare che GSK J4 e JIB 04 hanno una forte sinergia e sono una potente combinazione contro le cellule resistenti alla TMZ. Saranno necessari ulteriori studi su modelli animali per determinare se questa combinazione di molecole possa favorire lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici per il glioblastoma. Io fa con un'efficacia inferiore rispetto a JIB 04. Studi di combinazione di farmaci hanno rivelato che GSK J4, a differenza di JIB 04, non ha sinergia con TMZ.

Lu VM, Alvi MA, McDonald KL, Daniels DJ. Impact of the H3K27M mutation on survival in pediatric high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis. J Neurosurg Pediatr. 2018 Nov 30;23(3):308-316.

OBIETTIVO I gliomi pediatrici ad alto grado (pHGG), compreso il glioma pontino intrinseco diffuso, rappresentano una sfida prognostica data la loro letalità e rarità. È stato dimostrato che una mutazione sostitutiva della lisina con la metionina in posizione 27 nell'istone H3 (H3K27M) è altamente specifica per questi tumori. Si stanno accumulando dati riguardanti gli scarsi risultati dei pazienti affetti da questi tumori; tuttavia, la quantificazione dei risultati complessivi deve ancora essere effettuata, il che potrebbe aiutare a stabilire le priorità di gestione. Lo scopo di questo studio era di mettere insieme quantitativamente i dati presenti nella letteratura attuale sulla mutazione H3K27M come fattore prognostico indipendente nel pHGG.

METODI Le ricerche di sette database elettronici dal loro inizio fino a marzo 2018 sono state condotte secondo le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). I dati sono stati estratti e raggruppati utilizzando una meta-analisi delle proporzioni. La meta-regressione è stata utilizzata per identificare potenziali fonti di eterogeneità.

RISULTATI Sei studi osservazionali hanno soddisfatto i criteri di selezione per l'inclusione. Hanno riportato i risultati di sopravvivenza di una coorte aggregata di 474 pazienti con pHGG, con 258 (54%) e 216 (46%) pazienti positivi e negativi, rispettivamente, per la mutazione H3K27M. Nel complesso, la presenza della mutazione era associata in modo indipendente e significativo a una prognosi peggiore (HR 3,630, $p < 0,001$). La sopravvivenza globale è stata significativamente più breve (di 2.300 anni; $p = 0,008$) quando la mutazione H3K27M era presente nel pHGG. La meta-regressione non ha identificato alcuna covariata di studio di interesse eterogeneo.

CONCLUSIONI Secondo la letteratura attuale, i pazienti pHGG positivi per la mutazione H3K27M sono più di 3 volte più suscettibili a soccombere a questa malattia per più di 2 anni, rispetto ai pazienti negativi per la mutazione. Sono necessari dati sugli esiti più affidabili per migliorare la nostra comprensione quantitativa di questa entità patologica al fine di aiutare a dare priorità alla gestione clinica. Sono necessari futuri studi prospettici più ampi per superare i pregiudizi intrinseci nella letteratura attuale per convalidare i risultati quantitativi di questo studio.

ABBREVIAZIONI CI = intervallo di confidenza; GRADE = Gradi di valutazione, sviluppo e valutazione delle raccomandazioni; HR = rapporto di rischio; MD = differenza media; NAS = scala Newcastle-Ottawa; OS = sopravvivenza globale; pHGG = glioma pediatrico ad alto grado; PRISMA = Elementi di reporting preferiti per revisioni sistematiche e meta-analisi; RE = effetti casuali. rispetto ai pazienti negativi per la mutazione. Sono necessari dati sugli esiti più affidabili per migliorare la nostra comprensione quantitativa di questa entità patologica al fine di aiutare a dare priorità alla gestione clinica. Sono necessari futuri studi prospettici più ampi per superare i pregiudizi intrinseci nella letteratura attuale per convalidare i risultati quantitativi di questo studio.

L'intelligenza artificiale ci farà impazzire?



di Dawn Stower

I critici dell'intelligenza artificiale, e anche alcuni dei suoi più grandi sostenitori, hanno recentemente lanciato avvertimenti urgenti sul fatto che un sistema di intelligenza artificiale malevolo e disallineato potrebbe sopraffare e distruggere l'umanità. Ma non è questo che tiene sveglio la notte **Jaron Lanier, il "padrino della realtà virtuale"**.

In un'intervista di marzo con *The Guardian*, Lanier ha affermato che il vero pericolo dell'intelligenza artificiale è che gli esseri umani "usino la nostra tecnologia per diventare reciprocamente incomprensibili". In mancanza della comprensione e dell'interesse personale necessari per la sopravvivenza, gli esseri umani "moriranno essenzialmente per follia", ha avvertito Lanier (Hattenstone 2023). I social media e l'eccessivo tempo trascorso davanti allo schermo sono già accusati di un'epidemia di ansia, depressione, suicidio e malattie mentali tra i giovani americani. Si prevede che i chatbot e altri strumenti e applicazioni di intelligenza artificiale porteranno il coinvolgimento online a livelli ancora maggiori.

Ma non sono solo i giovani la cui salute mentale può essere minacciata dai chatbot. Anche gli adulti fanno sempre più affidamento sull'intelligenza artificiale per ricevere aiuto in una vasta gamma di attività quotidiane e interazioni sociali, anche se gli esperti, compresi i creatori di intelligenza artificiale, hanno avvertito che i chatbot non sono solo inclini agli errori ma anche alle "allucinazioni". In altre parole, i chatbot inventano cose. Ciò rende difficile per i loro utenti umani distinguere i fatti dalla finzione.

Mentre ricercatori, reporter e decisori politici stanno concentrando un'enorme quantità di attenzione sulla sicurezza e sull'etica dell'intelligenza artificiale, c'è stato relativamente poco esame – o trepidazione – sui modi in cui una crescente dipendenza dai chatbot può avvenire a scapito dell'intelligenza artificiale. gli esseri umani utilizzano le proprie facoltà mentali e la propria creatività. Nella misura in cui gli esperti di salute mentale sono interessati all'intelligenza artificiale, è principalmente come strumento per identificare e trattare i problemi di salute mentale. Pochi nei settori sanitario o tecnologico – Lanier è una notevole eccezione – stanno pensando se i chatbot potrebbero far impazzire gli umani.

Una crisi di salute mentale

La malattia mentale è in aumento negli Stati Uniti da almeno una generazione.

Un sondaggio del 2021 condotto dalla **Substance Abuse and Mental Health Services Administration** ha rilevato che il **5,5%** degli adulti di età pari o superiore a 18 anni, più di 14

milioni di persone, ha avuto gravi malattie mentali nell'ultimo anno (SAMHSA 2021). Tra i giovani tra i 18 ei 25 anni il tasso era ancora più alto: 11,4%.

Gli episodi depressivi maggiori sono ormai comuni tra gli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni. Oltre il 20% ha avuto un episodio depressivo maggiore nel 2021 (SAMHSA 2021).

Secondo i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie, i tassi di suicidio sono aumentati di circa il 36% tra il 2000 e il 2021 (CDC 2023). Più di 48.000 americani si sono tolti la vita nel 2021, ovvero circa un suicidio ogni 11 minuti. "Il numero di persone che pensano o tentano il suicidio è ancora più alto", riferisce il CDC. **"Nel 2021, circa 12,3 milioni di adulti americani hanno pensato seriamente al suicidio, 3,5 milioni hanno pianificato un tentativo di suicidio e 1,7 milioni hanno tentato il suicidio"**.

Il suicidio è l'undicesima causa di morte principale negli Stati Uniti per persone di tutte le età. Per le persone di età compresa tra 10 e 34 anni, è la seconda causa di morte (McPhillips 2023).

Le visite al pronto soccorso per i giovani con disagio mentale sono aumentate vertiginosamente e nel 2019 l'**American Academy of Pediatrics** ha riferito che **"i disturbi di salute mentale hanno superato le condizioni fisiche come motivo più comune per cui i bambini hanno menomazioni e limitazioni"** (Green et al. 2019).

Molti esperti hanno indicato gli smartphone e la vita online come fattori chiave nelle malattie mentali, in particolare tra i giovani. A maggio, il **Surgeon General degli Stati Uniti** ha emesso un avvertimento di 19 pagine secondo cui *"sebbene i social media possano apportare benefici ad alcuni bambini e adolescenti, vi sono ampi indicatori del fatto che i social media possono anche comportare un profondo rischio di danno alla salute mentale e al benessere"*. *l'essere dei bambini e degli adolescenti"* (Surgeon General, 2023).

Uno studio condotto su adolescenti di età compresa tra 12 e 15 anni ha rilevato che coloro che trascorrevano più di tre ore al giorno sui social media correvano "il doppio del rischio di sperimentare scarsi risultati in termini di salute mentale, inclusi sintomi di depressione e ansia". La maggior parte degli adolescenti riferisce di utilizzare i social media e almeno un terzo afferma di farlo "quasi costantemente" (Surgeon General 2023).

Sebbene il **Surgeon General** non abbia menzionato i chatbot, gli strumenti basati sull'intelligenza artificiale generativa vengono già utilizzati sulle piattaforme dei social media. In una recente lettera pubblicata sulla rivista *Nature*, David Greenfield del Center for Internet & Technology Addiction e Shivan Bhavnani del **Global Institute of Mental & Brain Health** Investment hanno osservato che questi strumenti di intelligenza artificiale *"possono potenziare l'apprendimento attraverso la ludicizzazione ed evidenziando contenuti personalizzati, Per esempio. Ma potrebbero anche aggravare gli effetti negativi dei social media sulla salute mentale degli individui predisposti. Le linee guida e i regolamenti per gli utenti devono tenere conto di questi forti rischi negativi"* (Green e Bhavnani 2023).

I chatbot possono apprendere gli interessi e gli stati emotivi di un utente, hanno **scritto Greenfield e Bhavnani**, *"il che potrebbe consentire ai social media di prendere di mira gli utenti vulnerabili attraverso la pseudo-personalizzazione e imitando il comportamento in tempo reale"*. Ad esempio, un chatbot potrebbe consigliare un video con avatar di amici fidati e familiari che sostengono una dieta non sana, che potrebbe mettere l'utente a rischio di cattiva alimentazione o di disturbi alimentari. *"Contenuti personalizzati così potenti rischiano di rendere i social media basati sull'intelligenza artificiale generativa particolarmente avvincenti, portando ad ansia, depressione e*

disturbi del sonno a causa dello spostamento dell'esercizio fisico, del sonno e della socializzazione in tempo reale" (Greenfield e Bhavnani 2023).

Molti giovani non vedono alcun problema nel fatto che l'intelligenza artificiale generi contenuti che li tengono incollati allo schermo. A giugno, **Chris Murphy**, un senatore americano del Connecticut che sta sponsorizzando un disegno di legge che vieterebbe l'uso del potenziamento algoritmico da parte dei social media per gli adolescenti, ha twittato di una "recente conversazione agghiacciante con un gruppo di adolescenti". *Murphy ha detto ai ragazzi che il suo disegno di legge potrebbe significare che i ragazzi "dovranno lavorare un po' di più per trovare contenuti rilevanti. Erano preoccupati per questo. Hanno difeso con forza gli algoritmi TikTok/YouTube/come essenziali per le loro vite" (Murphy 2023)*

Murphy era allarmato dal fatto che gli adolescenti "non vedessero alcun valore nell'esercizio dell'esplorazione. Erano perfettamente contenti di avere una macchina che forniva loro informazioni, intrattenimento e connessione. Murphy ha ricordato che quando la conversazione si interruppe, un insegnante gli sussurrò: "Questi ragazzi non si rendono conto di quanto siano dipendenti. È spaventoso." "Non è solo che i ragazzi si stanno ritirando dalla vita reale sui loro schermi", ha scritto Murphy. *Stanno anche perdendo i rituali di scoperta dell'infanzia, che vengono sostituiti da algoritmi.*

Ascesa dei chatbot

L'intelligenza artificiale generativa è esplosa nell'ultimo anno. I chatbot di oggi sono molto più potenti degli assistenti digitali come Siri e Alexa e sono rapidamente diventati alcune delle applicazioni tecnologiche più popolari di tutti i tempi. Entro due mesi dal suo rilascio nel novembre 2022, ChatGPT di Open AI contava già circa 100 milioni di utenti. La crescita di ChatGPT ha iniziato a rallentare a maggio, ma Bard di Google e Bing di Microsoft stanno accelerando e anche diverse altre società stanno introducendo chatbot.

Un chatbot è un'applicazione che imita la conversazione o la scrittura umana e in genere interagisce con gli utenti online. Alcuni chatbot sono progettati per compiti specifici, mentre altri sono destinati a chattare con gli esseri umani su una vasta gamma di argomenti.

Come ha parlato l'insegnante con cui Murphy, molti osservatori hanno usato la parola "coinvolgente" per descrivere chatbot e altre applicazioni interattive. Uno studio recente che ha esaminato le trascrizioni di interviste approfondite con 14 utenti di un chatbot associato all'intelligenza artificiale chiamato Replika ha riferito che *"in condizioni di disagio e mancanza di compagnia umana, gli individui possono sviluppare un attaccamento ai chatbot sociali se percepiscono le risposte dei chatbot offrire supporto emotivo, incoraggiamento e sicurezza psicologica. Questi risultati suggeriscono che i chatbot sociali possono essere utilizzati per scopi terapeutici e di salute mentale, ma hanno il potenziale di causare dipendenza e danneggiare le relazioni intime nella vita reale" (Xie e Pentina 2022).*

Parallelamente alla diffusione dei chatbot, i timori sull'intelligenza artificiale sono cresciuti rapidamente. Ad un estremo, alcuni leader ed esperti tecnologici temono che l'intelligenza artificiale possa diventare una minaccia esistenziale al pari della guerra nucleare e delle pandemie. La copertura mediatica si è concentrata fortemente anche sul modo in cui l'intelligenza artificiale influenzerà l'occupazione e l'istruzione.

Ad esempio, gli insegnanti si preoccupano se gli studenti potrebbero utilizzare i chatbot per scrivere documenti che sono sostanzialmente plagiati, e alcuni studenti sono già stati ingiustamente accusati di fare proprio questo. A maggio, un professore della **Texas A&M**

University ha distribuito i voti negativi a un'intera classe quando ChatGPT, utilizzato in modo errato, ha affermato di aver scritto tutti i compiti consegnati dai suoi studenti. E all'Università della California, a Davis, uno studente è stato costretto a difendersi quando il suo articolo è stato erroneamente contrassegnato come scritto dall'intelligenza artificiale da un software di controllo del plagio (Klee 2023).

Il filosofo indipendente **Robert Hanna** afferma che imbrogliare non è il problema principale che i chatbot pongono all'istruzione. La preoccupazione di Hanna è che gli studenti "ora semplicemente rifiutano – e rifiuteranno sempre più nel prossimo futuro – di pensare e scrivere per se stessi". Affidare compiti come pensare e scrivere ai chatbot è come assumere farmaci per essere felici invece di raggiungere la felicità facendo da soli cose "difficili", dice Hanna.

Ci si può fidare dei chatbot?

In definitiva, il rifiuto di pensare con la propria testa potrebbe causare un deterioramento cognitivo. Se i futuri esseri umani non avessero più bisogno di acquisire conoscenze o di esprimere pensieri, alla fine potrebbero trovarsi nell'impossibilità di capirsi a vicenda. Questo è il tipo di "follia" di cui parlava Lanier.

Il rischio di incomprendibilità è accresciuto dalla tendenza dei chatbot a fornire risposte occasionali imprecise o fittizie. I chatbot vengono addestrati "raschiando" enormi quantità di contenuti da Internet, alcuni dei quali presi da fonti come articoli di notizie e voci di Wikipedia che sono state modificate e aggiornate da esseri umani, ma molti dei quali raccolti da altre fonti meno affidabili e degne di fiducia. . Questi dati, selezionati più per quantità che per qualità, consentono ai chatbot di generare risposte dal suono intelligente basate sulle probabilità matematiche di come le parole vengono tipicamente messe insieme.

In altre parole, i chatbot sono progettati per produrre testo che suoni come qualcosa che un essere umano direbbe o scriverebbe. Ma anche quando i chatbot vengono addestrati con informazioni accurate, a volte commettono errori inspiegabili o mettono insieme le parole in un modo che sembra accurato ma non lo è. E poiché l'utente in genere non è in grado di capire dove il chatbot ha ottenuto le informazioni, è difficile verificarne l'accuratezza.

Tuttavia, i chatbot generalmente forniscono informazioni affidabili, quindi gli utenti potrebbero fidarsi di loro più di quanto dovrebbero. I bambini potrebbero avere meno probabilità degli adulti di rendersi conto quando i chatbot danno risposte errate o non sicure.

Quando condividono informazioni errate, i chatbot sembrano completamente fiduciosi nelle loro risposte. E poiché non hanno espressioni facciali o altri segnali umani, è impossibile capire quando un chatbot ti sta prendendo in giro.

Gli sviluppatori di intelligenza artificiale hanno avvertito il pubblico di queste limitazioni. Ad esempio, OpenAI riconosce che ChatGPT "*a volte scrive risposte plausibili ma errate o prive di senso*". Questo problema è difficile da risolvere, perché i chatbot non sono addestrati a distinguere la verità dalle bugie, e addestrare un chatbot a renderlo più cauto nelle sue risposte lo renderebbe anche più propenso a rifiutarsi di rispondere (OpenAI senza data).

Gli sviluppatori tecnologici si riferiscono eufemisticamente alle falsità dei chatbot come "allucinazioni". Ad esempio, tutti e tre i principali chatbot (ChatGPT, Bard e Bing) hanno ripetutamente fornito risposte dettagliate ma imprecise a una domanda su quando *il New York Times* ha riferito per la prima volta sull'intelligenza artificiale. "*Sebbene false, le risposte sembravano plausibili poiché confondevano e fondevano persone, eventi e idee*", ha riferito il giornale (Weise e Metz 2023).

Gli sviluppatori di intelligenza artificiale non capiscono perché i chatbot a volte inventano nomi, date, eventi storici, risposte a semplici problemi di matematica e altre risposte apparentemente definitive che sono imprecise e non basate su dati di addestramento. Sperano di eliminare queste allucinazioni nel tempo, ironicamente, facendo affidamento sugli esseri umani per mettere a punto i chatbot in un processo chiamato **“apprendimento per rinforzo con feedback umano”**.

Ma man mano che gli esseri umani fanno sempre più affidamento sui chatbot ottimizzati, le risposte generate da questi sistemi potrebbero iniziare a eliminare le informazioni legacy create dagli umani, compreso il contenuto originale utilizzato per addestrare i chatbot. Già molti americani non riescono a mettersi d'accordo sui fatti fondamentali, e alcuni sono pronti ad uccidersi a vicenda per queste differenze. Se a questo brodo tossico aggiungiamo l'intelligenza artificiale, con la sua capacità di creare video falsi e storie che sembrano più realistiche che mai, alla fine potrebbe diventare impossibile per gli esseri umani distinguere i fatti dalla finzione, il che potrebbe rivelarsi esasperante. Letteralmente.

Potrebbe anche diventare sempre più difficile distinguere tra esseri umani e chatbot nel mondo online. Al momento non esistono strumenti in grado di distinguere in modo affidabile tra contenuti generati dall'uomo e quelli generati dall'intelligenza artificiale, e le distinzioni tra esseri umani e chatbot rischiano di diventare ulteriormente sfumate con il continuo sviluppo dell'intelligenza artificiale emotiva, un sottoinsieme dell'intelligenza artificiale che rileva, interpreta e risponde alle emozioni umane. Un chatbot con queste capacità potrebbe, ad esempio, leggere le espressioni facciali e le inflessioni della voce degli utenti e adattare di conseguenza il proprio comportamento. L'intelligenza artificiale emotiva potrebbe rivelarsi particolarmente utile per il trattamento delle malattie mentali. Ma anche l'IA sta già creando molto entusiasmo tra i professionisti della salute mentale e le aziende tecnologiche.

Il chatbot ti vedrà adesso

Cercando su Google “intelligenza artificiale” più “salute mentale” si ottengono numerosi risultati sul promettente futuro dell'intelligenza artificiale per la ricerca e il trattamento dei problemi di salute mentale. Tralasciando l'evidente pregiudizio di Google nei confronti dell'intelligenza artificiale, i ricercatori e i fornitori di servizi sanitari vedono l'intelligenza artificiale principalmente come un vantaggio per la salute mentale, piuttosto che come una minaccia.

Usare i chatbot come terapisti non è un'idea nuova. Lo scienziato informatico del MIT Joseph Weizenbaum creò il primo terapeuta digitale, **Eliza**, nel 1966. Lo costruì come una parodia e si allarmò quando la gente lo accolse con entusiasmo. **“La sua stessa segretaria gli ha chiesto di lasciare la stanza in modo da poter trascorrere del tempo da sola con Eliza”, ha riferito il New Yorker all'inizio di quest'anno (Khullar 2023).**

Milioni di persone utilizzano già il “compagno AI” personalizzabile Replika o altri chatbot destinati a fornire conversazione e comfort. Negli ultimi anni le startup tecnologiche focalizzate sulla salute mentale si sono assicurate più capitali di rischio rispetto alle app per qualsiasi altra questione medica.

I chatbot presentano alcuni vantaggi rispetto ai terapisti umani. I chatbot sono bravi ad analizzare i dati dei pazienti, il che significa che potrebbero essere in grado di segnalare modelli o fattori di rischio che gli esseri umani potrebbero non notare. Ad esempio, uno studio della Vanderbilt University che ha combinato un algoritmo di apprendimento automatico con lo screening faccia a faccia ha scoperto che il sistema combinato ha fatto un lavoro migliore nel prevedere tentativi di suicidio e pensieri suicidi nei pazienti adulti in un grande ospedale rispetto allo screening faccia a faccia. solo screening (Wilimitis, Turer e Ripperger 2022).

Alcune persone si sentono più a loro agio a parlare con i chatbot che con i medici. I chatbot possono vedere un numero virtualmente illimitato di clienti, sono disponibili per parlare a qualsiasi ora e sono più convenienti rispetto a consultare un medico. Possono fornire un monitoraggio e un incoraggiamento frequenti, ad esempio ricordando a un paziente di assumere i farmaci.

Tuttavia, la terapia con chatbot non è priva di rischi. Cosa succede se un chatbot “ha allucinazioni” e fornisce a un paziente informazioni o consigli medici errati? Cosa succederebbe se gli utenti che necessitano di aiuto professionale cercassero chatbot non addestrati a questo scopo?

Questo è quello che è successo a un uomo belga di nome Pierre, che era depresso e ansioso per il cambiamento climatico. Come riportato dal quotidiano *La Libre*, Pierre ha utilizzato un'app chiamata Chai per alleviare le sue preoccupazioni. Nel corso delle sei settimane in cui Pierre ha inviato messaggi a uno dei personaggi del chatbot di Chai, di nome Eliza, le loro conversazioni sono diventate sempre più inquietanti e si sono trasformate in suicidio. La moglie di Pierre crede che non si sarebbe tolto la vita senza l'incoraggiamento di Eliza (Xiang 2023).

Sebbene Chai non sia stato progettato per la terapia della salute mentale, le persone lo usano come cassa di risonanza per discutere problemi come la solitudine, i disturbi alimentari e l'insonnia (Ricerca Chai senza data). La startup che ha creato l'app prevede che “tra due anni il 50% delle persone avrà una migliore amica basata sull'intelligenza artificiale”.

Riferimenti

- Centri per il controllo delle malattie (CDC). 2023. “Facts About Suicide”, ultima revisione 8 maggio. <https://www.cdc.gov/suicide/facts/index.html>
- Ricerca Chai. Senza data. “Ricerca Chai: costruire la piattaforma per l'amicizia con l'intelligenza artificiale”. <https://www.chai-research.com/>
- Green, CM, JM Foy, MF Earls, Comitato sugli aspetti psicosociali della salute del bambino e della famiglia, Gruppo di lavoro sulla leadership della salute mentale, A. Lavin, GL Askew, R. Baum et al. 2019. *Raggiungimento delle competenze di salute mentale pediatrica*. Rapporto tecnico dell'American Academy of Pediatrics, 1 novembre. <https://publications.aap.org/pediatrics/article/144/5/e20192758/38253/Achieving-the-Pediatric-Mental-Health-Competencies>
- Greenfield, D. e S. Bhavnani. 2023. “Social media: l'intelligenza artificiale generativa potrebbe danneggiare la salute mentale”. *Natura*, 23 maggio. <https://www.nature.com/articles/d41586-023-01693-8>
- Hanna, R. 2023. “Dipendente dai chatbot: ChatGPT come sostanza D.” *Medio*, 10 luglio. <https://bobhannahbob1.medium.com/addicted-to-chatbots-chatgpt-as-substance-d-3b3da01b84fb>
- Hattenstone, T. 2023. “Guru della tecnologia Jaron Lanier: 'Il pericolo non è che l'intelligenza artificiale ci distrugga. È che ci fa impazzire.’” *The Guardian*, 23 marzo. <https://www.theguardian.com/technology/2023/mar/23/tech-guru-jaron-lanier-the-danger-isnt-that-ai-destroys-us-its-that-ci-fa-impazzire>
- Khullar, D. 2023. “L'intelligenza artificiale può trattare le malattie mentali?” *The New Yorker*, 27 febbraio. <https://www.newyorker.com/magazine/2023/03/06/can-ai-treat-mental-illness>
- Klee, M. 2023. “È stata falsamente accusata di barare con l'intelligenza artificiale e non sarà l'ultima.” *Rolling Stone*, 6 giugno. <https://www.rollingstone.com/culture/culture-features/student-accused-ai-cheating-turnitin-1234747351/>
- McPhillips, D. 2023. “Il suicidio sale all'undicesima causa di morte negli Stati Uniti nel 2021, invertendo due anni di declino”. CNN, 13 aprile.
- Murphy, C. 2023. Discussione su Twitter, 2 giugno. <https://twitter.com/ChrisMurphyCT/status/1664641521914634242>
- OpenAI. Senza data. “Vi presentiamo ChatGPT.”

Amministrazione per l'abuso di sostanze e i servizi di salute mentale (SAMHSA). 2022. *Indicatori chiave sull'uso di sostanze e sulla salute mentale negli Stati Uniti: risultati dell'indagine nazionale 2021 sull'uso di droghe e sulla salute*. Centro per le statistiche e la qualità della salute comportamentale, l'abuso di sostanze e l'amministrazione dei servizi di salute mentale. <https://www.samhsa.gov/data/report/2021-nsduh-annual-national-report>

Chirurgo generale. 2023. *Social media e salute mentale dei giovani: consulenza del Surgeon General degli Stati Uniti*. <https://www.hhs.gov/sites/default/files/sg-youth-mental-health-social-media-advisory.pdf>

Wilimitis, D., RW Turer e M. Ripperger. 2022. "Integrazione dello screening faccia a faccia con l'apprendimento automatico in tempo reale per prevedere il rischio di suicidio tra gli adulti". *JAMA Network Open*, 13 maggio. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2792289>

Weise, K. e C. Metz. 2023. "Quando i chatbot AI hanno allucinazioni". *The New York Times*, 1 maggio. <https://www.nytimes.com/2023/05/01/business/ai-chatbots-hallucination.html>

Xiang, C. 2023. "'Sarebbe ancora qui': un uomo muore per suicidio dopo aver parlato con un chatbot AI, dice la moglie." *Scheda madre*, 30 marzo. <https://www.vice.com/en/article/pkadgm/man-dies-by-suicide-after-talking-with-ai-chatbot-widow-says>

Xie, T. e I. Pentina. 2022. "La teoria dell'attaccamento come quadro per comprendere le relazioni con i chatbot sociali: un caso di studio di Replika". In: *Atti della 55a Conferenza internazionale delle Hawaii sulle scienze dei sistemi*. <https://scholarspace.manoa.hawaii.edu/items/5b6ed7af-78c8-49a3-bed2-bf8be1c9e465>

Dawn Stover è una collaboratrice editoriale del *Bulletin of the Atomic Scientists*. Ha iniziato la sua carriera presso la rivista *Harper's* e ha lavorato per 20 anni come redattrice presso *Popular Science*, allora la rivista di scienza dei consumi con la più grande diffusione al mondo. Il suo lavoro è apparso anche su *Appalachia*, *Appalachian Voices*, *Backpacker*, *Columbia Insight*, *Conservation Magazine*, *Earth 3.0*, *Foreign Policy*, *High Country News*, *Indian Country Today*, *Indianz.com*, *Mind*, *Men's Journal*, *MIT Technology Review*, *MSN.com*, *New Scientist*, *Outside*, *Science Digest*, *Science Illustrated*, *Scientific American*, *The Oregonian*, *The New York Times* e *Underscore*. È stata docente a contratto nel programma di reporting su scienza, salute e ambiente presso la New York University per cinque anni.

