

Digitaaliset kaksoset biolääketieteessä

Henna Karhunen

Luonnontieteen kandidaatin tutkielma

Turun yliopisto

Biolääketieteen koulutusohjelma

Lääketieteellinen tiedekunta

Biolääketieteen laitos 22.4.2025

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä

Kandidutkielma

Oppiaine: Biolääketieteen koulutusohjelma

Tekijä: Henna Karhunen

Otsikko: Digitaaliset kaksoset biolääketieteessä

Ohjaaja: Leena Strauss, Yliopistonlehtori, Dosentti

Sivumäärä: 20 sivua

Päivämäärä: 9.5.2025

Digitaaliset kaksoset ovat virtuaalisia malleja, jotka jäljittelevät reaaliaikaisesti fyysisen kohteen –kuten ihmisen kehon tai sen osien– rakennetta ja toimintaa. Alun perin teollisuudessa kehitetty teknologia on löytänyt tiensä myös biolääketieteen alalle, missä sen avulla pyritään tarkempaan, yksilöllisempään ja ennakoivampaan lääketieteeseen. Digitaalinen kaksonen yhdistää monilähteistä dataa omiikoista, fysiologisista mittauksista ja ympäristöaltisteista, ja niitä hyödynnetään laskennallisten mallien, tekoälyn ja sensorien avulla yksilön terveydentilan mallintamiseen ja ennustamiseen. Näin voidaan mallintaa esimerkiksi sairauden etenemistä, hoitovaihtoehtojen vaikutuksia tai uusien lääkkeiden turvallisuutta ennen kliinistä testausta.

Biolääketieteessä digitaalisten kaksosten sovellusmahdollisuudet ovat laajat. Ne tarjoavat keinoja sairauksien ennustamiseen, diagnostiikkaan, hoitopäätösten tukemiseen ja lääkekehityksen tehostamiseen. Potilaskohtaiset digitaaliset kaksoset voivat esimerkiksi simuloida sydänsairauksien fysiologiaa, testata syövän hoitovaihtoehtoja tai arvioida diabeteksen hoitovastetta. Lääkekehityksessä kaksosia voidaan hyödyntää prekliinisistä vaiheista kliinisiin tutkimuksiin, mikä vähentää eläinkokeiden tarvetta ja nopeuttaa kehitysprosessia. Kliinisissä tutkimuksissa digitaaliset kaksoset voivat toimia esimerkiksi kontrolliryhmänä ja siten helpottaa harvinaisten sairauksien lääkekehitystä. Täsmälääketieteessä digitaaliset kaksoset voivat auttaa valitsemaan potilaille juuri sopivimman hoidon.

Tutkielmassa tarkastellaan lisäksi synteettisen biologian ja synteettisen datan roolia digitaalisten kaksosten kehityksessä. Synteettisen biologian avulla luodaan uusien biologisten rakenteiden ja organismien suunnitteluun työkaluja, joita voidaan hyödyntää digitaalisten kaksosten mallinnuksessa. Synteettinen data puolestaan tarjoaa keinotekoista, mutta realistista aineistoa mallien koulutukseen ja testaukseen, erityisesti silloin kun oikeaa potilasdataa ei ole saatavilla tai sen käyttö on yksityisyysyistä rajoitettua. Nämä teknologiat mahdollistavat digitaalisten kaksosten kehittämisen entistä tarkemmiksi. Esimerkiksi tekoälymalleja voidaan kouluttaa synteettisellä datalla harvinaisten sairauksien tunnistamiseen ja yksilöllisten hoitopolkujen arviointiin.

Lopuksi tutkielmassa pohditaan digitaalisten kaksosten tulevaisuuden mahdollisuuksia, kuten reaaliaikaista terveysseurantaa ja täsmälääketiedettä. Tällä hetkellä digitaalisten kaksosten käyttöönottoa edeltää kuitenkin vielä useita haasteita teknologiassa, eettisyydessä ja yhteiskunnallisissa kysymyksissä. Esimerkiksi tietoturva, sukupuolten ja etnisten ryhmien edustavuus, datan laatu sekä laskennallisten mallien läpinäkyvyys ovat kysymyksiä, jotka on ratkaistava, jotta digitaalisista kaksosista voidaan rakentaa luotettava ja yhdenvertainen työkalu tulevaisuuden lääketieteeseen. Digitaaliset kaksoset edustavat suurta askelta kohti ennaltaehkäisevää, jatkuvasti päivittyvää ja tarkasti kohdennettua terveydenhuoltoa.

Asiasanat: digitaalinen kaksonen, synteettinen biologia, synteettinen data, täsmälääketiede

Sisällys

| | |
|---|-----------|
| 1. Johdanto | 1 |
| 2. Digitaaliset kaksoset | 2 |
| 2.1. Konsepti ja teknologiset perusteet..... | 2 |
| 2.2. Digitaaliset kaksoset biolääketieteessä..... | 3 |
| 3. Synteettinen biologia ja data | 5 |
| 3.1. Synteettinen biologia | 5 |
| 3.2. Synteettinen data | 6 |
| 3.3 Synteettinen biologia ja data digitaalisissa kaksosissa | 7 |
| 4. Potilaskohtaiset digitaaliset kaksoset | 8 |
| 4.1. Digitaalisen kaksosen luominen | 8 |
| 4.2. Mallit diagnostiikassa ja hoidossa | 10 |
| 4.2.1. Sydän- ja verisuonitaudit | 10 |
| 4.2.2. Syöpä..... | 11 |
| 4.2.3. Bakteeri- ja virusinfektiot/immuunipuolustus | 12 |
| 4.2.4. Diabetes | 13 |
| 5. Lääketutkimus ja lääkekehitys | 14 |
| 5.1. Digitaaliset kaksoset prekliinisessä lääkekehityksessä | 14 |
| 5.2. Digitaaliset kaksoset kliinisissä kokeissa..... | 15 |
| 5.3. Täsmälääketiede | 16 |
| 6. Tulevaisuuden näkymät..... | 18 |
| 6.1. Haasteet ja mahdollisuudet..... | 18 |
| 6.3. Eettiset ja yhteiskunnalliset kysymykset..... | 19 |
| 7. Yhteenveto ja johtopäätökset | 20 |

1. Johdanto

Lääketiede siirtyy jatkuvasti kohti entistä yksilöllisempää, tarkempaa ja ennakoivampaa hoitoa. Täsmälääketiede on tämän kehityksen ytimessä ja sen tavoitteena on tarjota hoitoa, joka on räätälöity potilaan geneettisen taustan, elintapojen ja sairaushistorian mukaan. Tähän pyritään yhdistämällä biolääketieteellistä dataa, kehittyneitä mittaustekniikoita ja laskennallisia malleja, jotka mahdollistavat sairauden kulun ymmärtämisen ja hoitopäätösten tukemisen uudella tavalla.¹

Yksi lupaavimmista täsmälääketieteen työkaluista on digitaalinen kaksonen, jonka käyttöönotolla voi olla mullistava vaikutus lääketieteeseen. Digitaalinen kaksonen on reaaliaikainen *in silico*-mallinnus joko koko ihmisestä tai useimmin tietyistä elinjärjestelmästä, elimestä, solusta tai sairaudesta. Digitaalinen kaksonen luo ennustuksia tulevasta ja auttaa siten personoitujen ja tarkempien hoitopäätöksien tekemisessä. Lisäksi ne mahdollistavat myös lääkekehityksen tehostamisen. Digitaaliset kaksoet hyödyntävät suuria tietomääriä sekä edistyneitä laskentamenetelmiä, ja niiden kehitys kytkeytyy vahvasti tekoälyn ja synteettisen datan hyödyntämiseen.²

Lääkkeiden tehottomuus ja vakavat sivuvaikutukset ovat yleisiä ongelmia tämän hetken sairaanhoidossa, sillä sairaudet ja niiden yhdistelmät ovat monimutkaisia³. Digitaaliset kaksoet mahdollistavat hoitovaihtoehtojen paremman arvioinnin juuri kyseiselle potilaalle jo ennen hoidon aloittamista ja mahdollistavat siirtymisen reaktiivisesta hoidosta kohti yksilöllisempää ja tarkempaa täsmälääketiedettä. Täsmälääketiede perustuu ajatukseen, että ei ole olemassa tiettyjä sairauksia, on vain potilas. Sairaudet etenevät jokaisella potilaalla hieman eri tavalla ja erilaisilla oireilla, eivätkä syntymekanismitkaan ole aina samoja.¹

Tämän työn tarkoituksena on tarkastella erilaisia mahdollisuuksia, joita digitaaliset kaksoet luovat biolääketieteelle. Perehdyn digitaalisen kaksosen perustamiseen vaadittaviin tekniikoihin ja edellytyksiin, kuten synteettiseen biologiaan ja dataan. Lisäksi käsittelen erilaisia sovellusmahdollisuuksia, kuten potilaskohtaisia ja lääkekehityksen digitaalisia kaksosia. Erityisesti sydän- ja verisuonitaudeissa sekä diabeteksessä digitaalisten kaksosten kehitys on jo ottanut

askeleita kohti tulevaisuutta. Digitaalisten kaksosten kehitys on vielä melko alkuvaiheessa lääketieteen osalta, joten käsittelen myös, millaisia haasteita laajemman käyttöönoton edellä on. Vaikka digitaaliset kaksoset vähentävät koe-eläinten käyttöä, niin ongelmia tulee muun muassa datan yksityisyydessä ja tietoturvassa, mallin validoinnissa sekä ympäristön kuormituksessa.

2. Digitaaliset kaksoset

2.1. Konsepti ja teknologiset perusteet

Digitaalinen kaksonen perustuu ideaan siitä, että fyysisestä järjestelmästä voitaisiin luoda digitaalinen informaation perustuva kokonaisuus, eli kaksonen. Tämä konstruoitu kaksonen olisi yhteydessä siihen fyysiseen järjestelmään/systemiin/elimistöön, josta sen tiedot ovat peräisin ja yhteys jatkuisi koko elinkaaren ajan.⁴ Digitaalinen kaksonen siis päivittyy ja muuttaa toimintaansa isäntäorganismista saamansa informaation mukaan. Digitaalisen kaksosen avulla voidaan seurata, analysoida ja optimoida järjestelmää koko sen elinkaaren ajan. Digitaalisen kaksosen peruskonsepti ja määritelmä on pysynyt lähes samana sen keksimisestä lähtien, mutta sovelluksien ja käyttömahdollisuuksien määrä on kasvanut runsaasti.⁵

NASA eli Yhdysvaltain liittohallituksen alainen ilmailu- ja avaruushallintovirasto on ensimmäisenä esittänyt ja käyttänyt kaksosstrategiaa 1960-luvulla Apollo 13 -avaruuslennolla. Siinä rakennettiin kaksi identtistä avaruusaluusta, joista toinen jäi maapallolle jäljittelemään avaruudessa olevan olosuhteita.⁶ Digitaalinen kaksonen -termiä on ensimmäisen kerran käyttänyt yhdysvaltalainen tutkija Michael Grieves, joka opetti Michiganin yliopistossa tuotteen elinkaaren hallintaan liittyvää kurssia vuonna 2003. Tämän jälkeen digitaalisten kaksosten konseptia on aloitettu käyttämään ja soveltamaan laajasti eri teollisuudenaloilla.⁷ Tällä hetkellä käytössä olevia teollisuuden sovelluksia ovat esimerkiksi reaaliaikaiset valvontajärjestelmät vuotojen havaitsemiseksi sekä satelliittien ja avaruusasemien kauko-ohjaus ja huolto. Kehitys jatkuu edelleen ja digitaalisille kaksosille keksitään jatkuvasti uusia sovelluskohteita.⁸

Digitaalinen kaksonen koostuu kolmesta komponentista: todellisesta tilasta, virtuaalisesta tilasta ja yhteydestä näiden kahden tilan välillä. Digitaalinen kaksonen itsessään on teknologia, joka yhdistää monia eri systeemejä ja teknologioita uuden tiedon luomiseksi⁴. Näitä teknologioita ovat

esimerkiksi koneoppiminen ja tekoäly, erilaiset laskentamallit ja data-analyysi, esineiden internet ja älysensorit⁹.

Esineiden internet (IoT) mahdollistaa sen, että suuri määrä dataa voidaan siirtää älykkäiltä sensoreilta langattoman yhteyden välityksellä tietokoneelle digitaaliselle kaksoselle. Datan siirto vaatii 5G-yhteyden, jotta suuren datamäärän siirtäminen on nopeaa ja tehokasta. Tietokoneella on oltava mahdollisuus tallentaa suuri määrä dataa pilvipalvelimeen ja teho laskea dataa.⁹ Laskentamallina voidaan käyttää pilvilaskentaa, sumulaskentaa tai reunalaskentaa¹⁰.

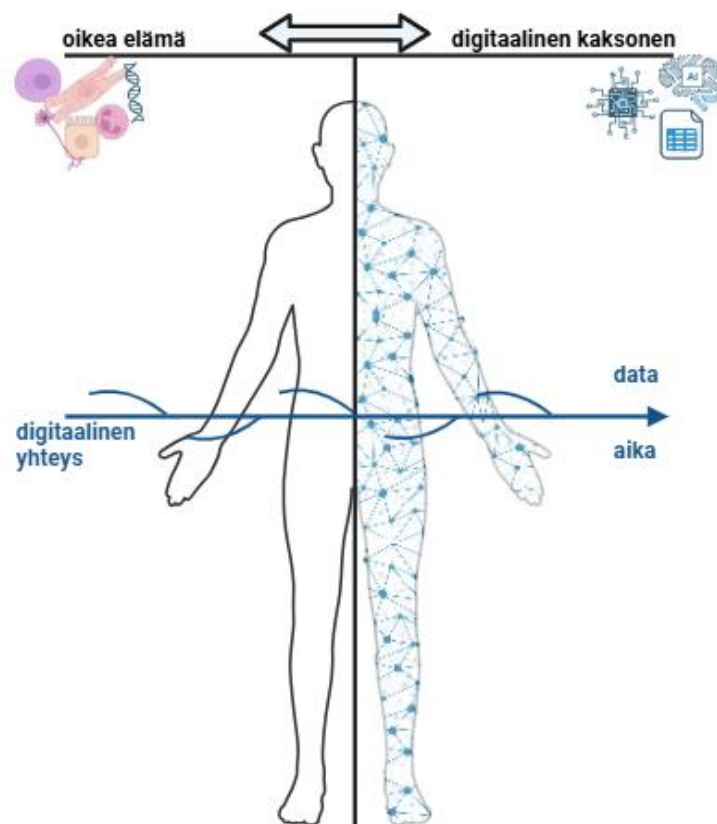
Tekoälyn avulla datan perusteella voidaan tehdä analyyskejä ja johtopäätöksiä, koska se pystyy tunnistamaan erilaisia korrelaatioita ja trendejä datasta sekä yhdistelemään dataa eri lähteistä tai ajanhetkiltä⁹. Tekoäly pystyy myös kehittymään koneoppimisen periaatteilla. Tekoäly käyttää algoritmeinaan syväoppimista ja neuroverkkoja. Lohkoketjuteknologia ja muut salausten menetelmät takaavat tietoturvan digitaalisille kaksosille. Tietokoneavusteisen mallinnuksen, virtuaalitodellisuuden, lisätyn todellisuuden ja sekoitetun todellisuuden keinoilla voidaan imitoida oikean elämän tilanteita, esimerkiksi sairautta ja sen aiheuttamia muutoksia.¹¹

2.2. Digitaaliset kaksoset biolääketieteessä

Biolääketieteen alalla pyritään siihen, että digitaalinen kaksonen kuvaa virtuaalisesti henkilöä ja hänen terveydentilaansa (Kuva 1.). Kaksonen pystyy luomaan uutta dataa perustuen organismista saatuihin tietoihin ja siten ennustamaan erilaisten muuttujien vaikutuksia. Digitaalisella kaksosella pystyttäisiin tekemään virtuaalisia tutkimuksia esimerkiksi lääkkeen vaikutuksista tai kirurgisista toimenpiteistä ja niiden vaikutuksista molekylaarisella, solu- tai elimistötasolla. Koska digitaalinen kaksonen on virtuaalinen, voitaisiin tutkia jopa geenimuuntelun vaikutuksia.⁹ Digitaalisen biologisen kaksosen luominen on kuitenkin vaikeaa verrattuna esimerkiksi erilaisiin laitteisiin ja tehtäisiin, sillä muuttujia on paljon enemmän. Digitaalisen kaksosen luominen vaatiikin monitasomallinnusta solunsisäisellä-, solu-, monisolun-, kudoksen-, elin-, elimistö- ja eliötasolla.¹²

Nykyisin lääketieteen digitaalisten kaksosten edistystä viivyyttää ensisijaisesti tarvittavan datan hankinnan haasteellisuus, mutta myös datan laatu ja sen standardointi. Ihminen on monimutkainen eliö, eikä mikään yksilö ole täysin samanlainen kuin toinen. Perintötekijöiden lisäksi myös

ympäristötekijät ja sattuma vaikuttavat erilaisten sairauksien syntyyn ja kehittymiseen.¹³ Jotta sairauksien syntyä voidaan ennakoida, on digitaalisen kaksosen pystyttävä tunnistamaan niissä esiintyvät biomarkkerit tai biologiset reitit, jotka liittyvät taudin patogeneesiin. Tämän mahdollistamiseksi biologiset signalointiketjut, metaboliareitit ja fysiologiset reitit on yhdistetty kattavaksi kartaksi, joka kuvaa tunnettujen sairauksien syntymekanismeja.¹⁴ On kuitenkin myös tärkeä huomioda, että kaikkien sairauksien syntymekanismeja ei vielä täysin ymmärretä. Sairausmekanismien kartoitus on kuitenkin keskeinen edellytys digitaalisten kaksosten tarkkuuden ja hyödyntämismahdollisuuksien kehittämiseksi.¹⁵



Kuva 1. Digitaalinen kaksonen biolääketieteessä. Digitaalinen kaksonen on virtuaalinen malli ihmiskehosta tai sen osista, joka toimii dynamisessa kaksisuuntaisessa yhteydessä reaali maailmaan.

Luotu Biorenderillä (<https://BioRender.com>)

Digitaalisten kaksosten toiminnan kannalta keskeistä on reaaliaikainen datan keräys ja sen siirto virtuaaliselle kaksoselle¹³. Biosensoriteknologian kehitys mahdollistaa jo useiden markkereiden

mittaamisen ja analysoinnin. Esimerkiksi pienet laajakaistaiset akustiikkaan tai mekaaniseen havainnointiin perustuvat anturit mittaavat jatkuvasti hengitysilman virtausta, suoliston liikkuvuutta tai sydämen minuuttitilavuutta.¹⁶ Sen sijaan omiikoihin tai esimerkiksi immuunisolujen toimintaan liittyvän datan kerääminen reaaliaikaisesti on huomattavasti haastavampaa. Kehitteillä on kuitenkin jo ratkaisuja, kuten t-solujen toiminnan jäljittäminen molekulaaristen sormenjälkien avulla ei-invasiivisessa kuvantamisessa¹⁷.

Potilaasta kerättyä dataa on myös pystyttävä vertaamaan muuhun väestöön, minkä takia on tärkeää kerätä tietoa laajasti eri populaatioilta. Esimerkiksi Yhdysvaltain terveysviraston käynnistämä All of Us-projekti kerää terveystietoja yli miljoonasta yksilöstä ja auttaa ymmärtämään, millaiset eri tekijät vaikuttavat terveyteen ja sairauksiin¹⁸. Tällaisista projekteista saatua dataa käsitellään genomiikan, epigenomiikan, transkriptomiikan, proteomiikan ja metabolomiikan menetelmillä, mikä mahdollistaa kattavan ja monimuotoisen vertailuaineiston luomisen potilaskohtaista analyysia varten.¹³

3. Synteettinen biologia ja data

3.1. Synteettinen biologia

Synteettinen biologia on biologisten järjestelmien tutkimista keinotekoisien organismien avulla¹⁹. Synteettinen biologia yhdistää biologiaa ja insinööritieteitä tavoitteenaan suunnitella ja muokata eläviä organismeja tai luoda kokonaan uusia biologisia järjestelmiä sekä rakenteita. Tiedot bioteknologiasta, biomateriaaleista ja molekyylibiologiasta ovat olennaisia.²⁰

Konsepti synteettisestä biologiasta on esitetty ensimmäisen kerran jo 1910-luvulla²¹ ja kehitystä on tapahtunut 1900-luvun aikana jatkuvasti uusien menetelmien syntyessä. Oleellisia synteettisen biologian mahdollistamiselle ovat olleet menetelmät, kuten yhdistelmä-DNA-tekniikka, PCR ja DNA:n sekvensointi. 2000-luvulla synteettisen biologian kehitys on jatkanut kasvuaan yhä nopeammin. Uusia kehitettyjä tekniikoita ovat olleet genomien muokkaustekniikat, kuten CRISPR/Cas9²², edullinen DNA-synteesi²³, uuden sukupolven DNA-sekvensointi, korkeakapasiteettiset seulontamenetelmät²⁴ sekä insinööritieteiden määrän yhä suurempi soveltaminen biologiaan. Nykyään tärkeimpiä sovelluksia ovat biologisten piirien ja niiden

komponenttien luominen. Nämä komponentit voivat olla esimerkiksi geenien osia, proteiineja, metabolisia reittejä ja solukomponentteja. Komponenteista kootaan monimutkaisia järjestelmiä, joiden avulla tutkitaan niiden välisiä vuorovaikutuksia ja ominaisuuksia samalla minimoiden häiriötekijät.²⁵

Yksi synteettisen biologian sovelluksista on tehokkaiden tuotantojärjestelmien kehittäminen lääkemolekyyleille²⁵. Synteettinen biologia on mullistanut myös syövän hoidon erityisesti CAR-T-soluterapian avulla. Tässä menetelmässä potilaan omia T-soluja muokataan geneettisesti niin, että ne tunnistavat ja tuhoavat syöpäsoluja.²⁶ Kehitteillä on myös uusia synteettisiä reseptoreita, kuten synNotch, joiden avulla voidaan kohdentaa immuunivaste tarkemmin ja hallita hoidon sivuvaikutuksia²⁷. Muokatut bakteerit ja solut voivat toimia elävinä sensoreina, jotka havaitsevat taudinaiheuttajia, syöpämarkkereita tai metabolisten sairauksien biomarkkereita. Esimerkiksi synteettiset DNA-pohjaiset biosensorit voivat havaita spesifisiä molekyylejä verenkierrosta ja mahdollistaa varhaisen diagnoosin. Synteettistä biologiaa hyödynnetäänkin kudosis- ja elinvaurioiden korjaamiseen.²⁵ Indusoidut pluripotentit kantasolut (iPSC) mahdollistavat uusien kudosten kasvattamisen ja sairauksien mallintamisen²⁸. Bakteerien synteettinen manipulointi mahdollistaa uudenlaisten antimikrobisten aineiden kehittämisen²⁹. CRISPR/Cas9:n ja muiden geenieditointitekniikoiden avulla voidaan tarkasti muokata soluja lääketieteellisiin tarkoituksiin³⁰. Tulevaisuudessa DNA-pohjaiset hoidot voivat tarjota ratkaisuja geneettisiin sairauksiin ja mahdollistavat yksilöllistetyn lääketieteen³¹.

Synteettinen biologia on avannut uusia mahdollisuuksia lääketieteessä ja lääketieteellisyydessä. Sen avulla voidaan kehittää räätälöityjä hoitoja, uusia diagnostisia työkaluja ja kestävämpiä lääkkeiden tuotantomenetelmiä. Alalla on kuitenkin yhä haasteita, kuten eettiset kysymykset ja biologisten järjestelmien monimutkaisuus, jotka vaativat lisää tutkimusta ja kehitystä.²⁵

3.2. Synteettinen data

Synteettinen data on algoritmien ja matemaattisten mallien avulla luotua tietoa, joka jäljittelee oikean maailman datan rakenteellisia ja tilastollisia ominaisuuksia ilman, että se sisältää todellisten henkilöiden tietoja³². Sitä voidaan hyödyntää lääketieteessä monella tavalla, kuten potilastietojen yksityisyyden suojaamiseen, datan saatavuuden parantamiseen sekä koneoppimisen ja ennustavan

analytiikan kehittämiseen. Synteettinen data mahdollistaa potilastietojen hyödyntämisen tutkimuksessa ilman, että yksityisyyteen liittyvät riskit rajoittavat datan saatavuutta. Sen avulla on mahdollista tehdä laajoja terveystutkimuksia esimerkiksi harvinaisten sairauksien tai pitkäaikaisseurannan osalta, joissa oikean potilasdatan kerääminen voi olla haastavaa.^{33,34}

Synteettistä dataa voidaan hyödyntää jatkuvasti kehittyvien koneoppimismallien kouluttamisessa. Ne vaativat suuria määriä dataa tarkkuuden ja luotettavuuden parantamiseksi ja erityisesti silloin, kun oikean maailman dataa on vähän tai se on epätasapainoista, on synteettinen data apuna.³³ Monien sairauksien hoitamisessa ja diagnosoinnissa voidaan hyödyntää synteettistä dataa. Esimerkiksi syöpädiagnoosin parantamiseksi kehitetyt tekoälymallit voidaan kouluttaa synteettisten lääketieteellisten kuvien avulla³⁵.

Vaikka synteettinen data tarjoaa monia etuja, siihen liittyy myös haasteita. Datan laatu ja mahdollinen harha voivat vaikuttaa sen hyödyllisyyteen. Jos alkuperäinen data on vinoutunut, myös synteettiseen dataan voi periä nämä virheet. Lisäksi synteettisen datan käyttö vaatii luottamusta ja tarkkaa sääntelyä, sillä väärinkäytökset tai huolimattomasti tuotettu data voivat johtaa virheellisiin päätöksiin potilashoidossa. Tietosuoja on keskeinen huolenaihe synteettisen datan kehittämisessä. Vaikka synteettinen data ei suoraan sisällä potilastietoja, huonosti tuotettu data voi silti altistaa yksilöitä tunnistettavuudelle.^{36,37}

Synteettinen data tarjoaa lupaavia mahdollisuuksia lääketieteellisessä tutkimuksessa, kliinisessä päätöksenteossa ja terveydenhuollon resurssien optimoinnissa. Sen avulla voidaan kehittää tarkempia ja yksilöllisempiä hoitomenetelmiä, suojella potilaiden yksityisyyttä ja parantaa tekoälymallien suorituskykyä. Kuitenkin sen eettinen ja tekninen toteutus vaatii huolellista suunnittelua ja sääntelyä, jotta sen käyttö voi todella hyödyttää potilaita ja terveydenhuoltoa turvallisesti ja vastuullisesti.

3.3 Synteettinen biologia ja data digitaalisissa kaksosissa

Biolääketieteen tarkoitukseen luotavien digitaalisten kaksosten kehityksessä ja toiminnassa voidaan hyödyntää synteettistä biologiaa ja dataa. Synteettisen biologian avulla luodut yksiköt voisivat olla

yhteydessä digitaaliseen kaksoseen ja tuottaa sille dataa.¹⁹ Lisäksi synteettinen biologia mahdollistaa biologisten prosessien mallintamisen ja keinotekoisien organismien kehittämisen, mikä tukee digitaalisten kaksosten fysiologista tarkkuutta. Synteettinen biologia auttaa selvittämään uutta biologista tietoa, jota voidaan sitten soveltaa digitaalisessa kaksosessa.¹³ Myös synteettisesti luoduista organismeista voidaan luoda digitaalisia kaksosia. Silloin voidaan kokeilla digitaalisen kaksosen toimintaa ja jatkuvan yhteyden vahvuutta.

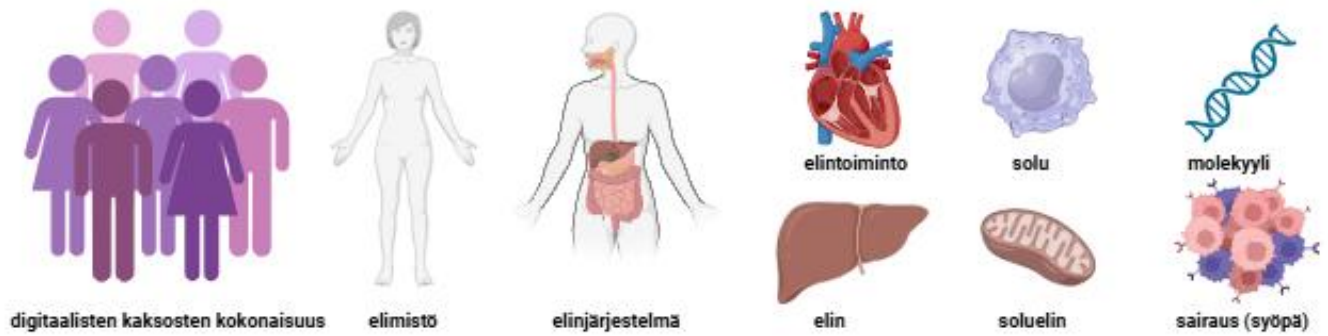
Synteettinen data on keskeisessä roolissa digitaalisten kaksosten kehityksessä, jossa potilaasta luodaan virtuaalinen malli hoidon optimointia varten. Synteettinen data on keinotekoisesti luotua dataa, joka mukailee oikeaa dataa. Sitä voidaan käyttää digitaalisten kaksosten rakentamisessa ja testauksessa, sillä tällöin ei tarvitse käyttää aitoja potilastietoja. Digitaalisen kaksosen luomiseen vaadittava datamäärä on suuri, joten synteettistä dataa voidaan hyödyntää osana kokonaisuuteen vaadittavaa dataa. Ainakin harvinaisissa sairauksissa synteettinen data on hyödyksi, kun dataa ei ole saatavilla.³³ Synteettisellä datalla luodulla mallilla voidaan simuloida eri hoitovaihtoehtoja ja niiden vaikutuksia ennen varsinaisen hoidon toteuttamista, mikä mahdollistaa entistä yksilöllisemmän ja tehokkaamman lääketieteen.³⁸

4. Potilaskohtaiset digitaaliset kaksoset

4.1. Digitaalisen kaksosen luominen

Digitaalisen kaksosen luomiseen voidaan käyttää useita eri menetelmiä, laskennallisia tai mekaanisia malleja tai niiden yhdistelmiä. Kaikille näille on yhteistä se, että käsiteltävän datan määrä on suurta. Digitaaliselle kaksoselle määritetään tarkka käyttötarkoitus ennen luomista, sillä se ei läheskään aina kuvaa koko elimistöä ja kaikkea siellä tapahtuvaa (kuva 2.). Luomiseen tarvitaan dataa monilta eri tasoilta, DNA:n muutoksista aina ulkoisiin ympäristön tekijöihin. Tarvitseekin määrittää juuri halutulle mallille tarvittavat syötteet ja ulostulot, eli millaista dataa digitaalisen kaksosen luomiseen tarvitaan.³⁹ Data saadaan esimerkiksi älykelloista tai -mittareista, potilastietojärjestelmän aikaisemmista lääkärikäynneistä sekä erilaisista tutkimuksista. Tulevaisuudessa on mahdollista käyttää esimerkiksi bluetoothilla toimivia verenpaine- tai glukoosimittareita, jotka välittävät tiedon suoraan digitaaliselle kaksoselle.⁴⁰

Esimerkkejä digitaalisten kaksosten sovellusmahdollisuuksista



Kuva 2. Esimerkkejä digitaalisten kaksosten sovellusmahdollisuuksista. Digitaaliset kaksoset voidaan yhdistää myös kokonaisuudeksi, joka luo ennustuksia populaatiotasolla. Luotu Biorenderillä (<https://BioRender.com>)

Ilmiön ja mahdollisten hoitovaihtoehtojen selvittämiseksi elimistön biologinen käyttäytyminen ja vuorovaikutukset tulee kuvata tarkasti digitaalisessa kaksosessa⁴¹. Digitaalisen kaksosen malli voi toimia esimerkiksi siten, että oireet ja merkit sairaudesta yhdistetään kartaksi, josta tunnistetaan sairaus oireiden perusteella. Tämä kartta taas yhdistetään tietoon solu- ja molekyylitason muutoksista. Myös tiedot ympäristötekijöistä voidaan yhdistää tähän malliin, jolloin luodaan monitasoinen kokonaisuus sairauden synnystä, kulusta ja toipumisesta. Malliin syötetyt tiedot parametroidaan, jotta malli toimii laskennallisesti. Digitaalinen kaksos voi siten päätellä yksilökohtaisesti sopivimman lääkkeen tai hoitotavan mallin perusteella tekoälyn ja syväoppimisen avulla.³ Malli täytyy myös validoida kliinisesti ja tehdä epävarmuusanalyysi⁴¹. Tämänkaltaista menetelmää käytetään esimerkiksi The Virtual Child-projektissa. Projektin tavoitteena on luoda laskennallisia malleja yksittäisten lasten syöpien kehittymisestä ja tämän perusteella ennustaa, ehkäistä ja hoitaa tautia.⁴²

Yleinen digitaalisen kaksosen malli voidaan perustaa kenen tahansa ihmisen datalla, ja jotta siitä saadaan potilaskohtainen, se yksilöllistetään henkilökohtaisilla syötteillä ja niiden perusteella saatavilla tuloksilla. Potilaskohtaisille parametreille asetetaan arvot tai arvovälit ja liitetään malliin.⁴¹ Mallia validoidaan ja testataan potilaan tiedoilla ja ominaisuuksia säädetään tarpeen mukaan tarkkuuden parantamiseksi. Koska potilas muuttuu ajan mittaan, täytyy mallia päivittää

jatkuvasti uudella datalla. Digitaalinen kaksonen ei siten ole koskaan valmis, vaan se parantuu ja kehittyy potilaan mukana.²

Tällä hetkellä suurin ongelma digitaalisten kaksosten luomisessa on datan keruun ja analysoinnin vaikeus. Sairauksista pitäisi saada dataa jatkuvasti mallin päivittämiseksi, mutta tällaista pitkäaikaista dataa ei juurikaan ole saatavilla. Näytteenottoa sekä sensorien kehitystä tulisikin tehostaa ja keksiä uusia ratkaisuja.³⁹ Ongelmana on myös se, että kaikkia signaalintietokoneita ja sairauksien mekanismeja ei vielä tunneta. Apuna voivat toimia esimerkiksi sirutekniikat (engl. on-the-chip technologies), joilta digitaalinen kaksonen saa puuttuvaa tietoa.²

4.2. Mallit diagnostiikassa ja hoidossa

Digitaalisia kaksosia on kehitteillä jo monille sairauksille ja malleille. Vaikka mallit ovat vielä puutteellisia ja vaativat kehitystyötä, niin edistysaskelia on jo otettu. Pisimmällä kehitystyö on sydän- ja verisuonitautissa. Myös esimerkiksi syövässä ja bakteeri- ja virusinfektioissa erilaisia malleja on jo kehitteillä. Lisäksi keinotekoinen haima auttaa tyypin I diabetesta sairastavia insuliinin annostelussa⁴³. Digitaalisten kaksosten menetelmää voidaan kuitenkin soveltaa lähes kaikkiin sairauksiin, kunhan niiden tausta ja syntymekanismi tunnetaan. Esittelen seuraavissa kappaleissa edistyneimpiä sovelluksia ja mahdollisuuksia digitaalisten kaksosten käytöstä diagnostiikassa ja hoidossa.

4.2.1. Sydän- ja verisuonitaudit

Tällä hetkellä sydäimestä voidaan luoda fysiologisesti tarkkoja digitaalisia kaksosia, joiden luomiseen käytetään monilähteistä dataa. Sydämen digitaaliseen kaksoseen tarvitaan dataa useasta lähteestä: terveystietokoneista ja itse tehtävistä mittauksista (esimerkiksi verenpaine), sydänsähkökäyrätutkimuksista, sydämen kuvantamistutkimuksista (kuten ultraäänestä tai tietokonetomografiasta), sähköisistä potilastietojärjestelmistä, omiikkadatatista, ja lisäksi ympäristötekijöistä, joilla voi olla suurikin vaikutus sydän- ja verisuonisairauden kehittymiseen.⁴⁴

Esimerkiksi The Living Heart-projektissa luodaan yksityiskohtainen malli koko nelilohkoisesta sydäimestä, joka kuvaa sydämen toimintaa, kuten sähköimpulssien etenemistä, veren virtausta ja

supistumista. Projektissa mallinnetaan sydäntä käyttäen tietokonetomografiaa, magneettikuvausta sekä sydänsähkökäyrätutkimusta.⁴⁵ Myös Siemens kehittää digitaalista mallia sydäimestä. Tässä mallissa tekoäly vertaa potilaan dataa vertailukelpoiseen kontrolliryhmään, jonka avulla se luo ennustuksia. Siemensin teknologiaa voidaan käyttää sydämen resynkronisaatiohoitoon.⁴⁶ Digitaalisissa kaksosissa voidaan soveltaa esimerkiksi Sim&Size-simulaatio-ohjelmiston kaltaista työkalua, joka auttaa valitsemaan optimaalisen stentin aivoaltimoaneurysman hoidossa⁴⁷. Lisäksi on tutkittu sydämen vaajatoimintapotilaiden vastetta lääkahoitoon ja saatiin parannusta hoitotuloksiin verrattuna tavanomaiseen hoitoon⁴⁴.

Datan käsittelyyn käytetään tällä hetkellä erilaisia tilastollisia malleja ja kasvavissa määrin tekoälyyn perustuvia menetelmiä. Kehitetyt mallit eivät ole kuitenkaan vielä täydellisiä, sillä suurin osa malleista on luotu hetkellisesti mitatun tiedon perusteella, eikä yksilön ja digitaalisen kaksosen välillä ole kehittyvälle kaksoselle oleellista jatkuvaa yhteyttä. Digitaalinen kaksonen ei voi siis parantaa toimintaansa ja kehittyä, vaan se perustuu aiemmin mitattuun dataan ja siitä tehtyihin mallinnuksiin.⁴⁰ Tämän hetken malleja hyödynnetään ennustamaan erilaisten hoitojen tehokkuutta, sairauden piirteitä ja suunnittelemaan hoitovaihtoehtoja, kuten tahdistimen tehokkuutta tai lääkkeen vaikutuksia. Tulevaisuudessa sovellusmahdollisuudet ovat laajat ja tavoitteena on esimerkiksi pystyä tunnistamaan sydämen sairauksien oireita, kuten vajaatoimintaa, ja siten määrittää parhaat hoitovaihtoehdot sekä ennustaa äkillisten tapahtumien, kuten infarktien riskiä.⁴⁴

4.2.2. Syöpä

Syöpätaudeissa digitaalisia kaksosia on sovellettu erityisesti rinta-, keuhko- ja ruoansulatuskanavan syöpien diagnosoimisessa, hoidossa ja seurannassa. Kehitys on melko alussa, eikä nykyisiä malleja ole validoitu kliinisesti.⁴⁸ Erilaisia malleja on kuitenkin kehitetty ja ne näyttävät, että potentiaalia digitaalisten kaksosten käytöstä syöpähoidossa on. Esimerkiksi Yhdysvaltojen syöpäinstituutin vuonna 2020 tekemät projektit todistavat tämän, siinä luotiin hieman erilaisia digitaalisia kaksosia viidessä eri projektissa. Tulokset eivät olleet vielä täydellisiä, mutta ne näyttivät kehityssuuntaa tulevaisuudelle. Projekti osoitti, että tekoälyä ja koneoppimista voidaan käyttää biologisen tiedon kanssa kehyksinä syövän digitaalisille kaksosille. Haasteita riittää vielä esimerkiksi laajan ja pitkäaikaisen datan vähyydessä ja mallien yksilöinnissä puutteellisella kliinisellä tiedolla.⁴⁹ Vuonna 2024 tehdyssä tutkimuksessa onnistuttiin tuottamaan yksilöllisiä ennusteita kasvaimen kasvusta, hoitovasteesta ja hoidon optimaalisesta ajoituksesta monialaisen hypermallin avulla. Digitaalisen

kaksosen hypermalli yhdisti viisi erilaista mallia solujen jakautumisesta, solusignaloinnista, metaboliasta, verisuonituksesta ja mekaanisista vaikutuksista ympäröivään kudokseen. Hypermallia voidaan käyttää digitaalisen kaksosen ytimenä, mutta se vaatii vielä validointia.⁵⁰

Tällä hetkellä digitaalisten kaksosten kehityksessä käytetään jo genomiikkaa melko hyvin ja tietoa on paljon. Voidaan esimerkiksi tunnistaa driver-mutaatioita datasta. Olisi kuitenkin tärkeää saada myös proteomiikka, metabolomiikka ja yksisoluumiikka yhdistettyä malleihin. Tähän liittyy kuitenkin haasteita, sillä tietoa ja dataa näistä on vähemmän ja ne ovat heterogeenisempää verrattuna genomiikkaan.⁵¹ Tulevaisuudessa digitaaliset kaksoset voisivat olla apuna oikean hoitovaihtoehdon löytämisessä ja syöpätyypin analysoimisessa. Virtuaalisen simulaation kautta lääkäri voi kokeilla useita hoitovaihtoehtoja, annoksia ja annosväliä ja siten määrätä tehokkaimman hoidon kyseiselle potilaalle. Hyödyntämällä digitaalista kaksosta syöpä voitaisiin myös mahdollisesti tunnistaa jo ennen oireiden ilmaantumista.⁴⁸

4.2.3. Bakteeri- ja virusinfektiot/immuunipuolustus

Immuunipuolustukseen liittyviä tauteja on useita, kuten infektiot, autoimmuunitaudit, ikääntymiseen liittyvät muutokset sekä akuutit vammat. Tulehdusreaktiot ja vastustuskyky ovat kuitenkin osittain mukana lähes kaikissa sairauksissa, minkä takia on tärkeää yhdistää immuunijärjestelmän käyttäytyminen mukaan digitaalisiin kaksosiin.⁴¹ Digitaalisen kaksosen tulisi yhdistää taudin patologia ja immuunisysteemin reaktio näihin muutoksiin. Koska immuunijärjestelmä on niin monimutkainen, digitaaliseen kaksoseen on vaikea yhdistää kaikki tieto. Jokaisen sairauden kohdalla tulee tehdä valinta, mitä haluaa kuvata kaksosessa.^{52,53}

Kokonaisesta immuunijärjestelmästä ei ole vielä luotu digitaalista kaksosta, mutta erilaisista sairauksista on ehdotettu malleja. Keuhkokuumetta kuvaava digitaalinen kaksosen voi auttaa lääkäreitä hoitopäätöksien, kuten antibioottien valinnan, tekemisessä. Digitaalisen kaksosen tulee sisältää tieto myös patogeenin ominaisuuksista. Autoimmuunisairaus nivelreumassa, hyödyntäen digitaalista kaksosta, voidaan kuvata nivelen ja immuunipuolustuksen solujen vuorovaikutuksia. Tämä antaa tietoa luueroosiosta, ruston hajoamisesta ja tulehduksesta, jolloin digitaalisen kaksosen avulla ehdotetaan hoitoa ja voidaan löytää uusia hoitomekanismeja tai lääkevaikutuskohteita.⁵² Nivelreumasta on jo tehty dynaamisia malleja, jotka yhdistävät tautispesifisiä signaalintiketjuja

solun sisäisesti ja ulkoisesti.⁵⁴ Samoin sepsikseen liittyvässä digitaalisessa kaksosessa yhdistetään elin-spesifiset tekijät elimistön immuunipuolustukseen ja voidaan määrittää sopivat lääkkeet ihmisen parantamiseen⁵⁵.

4.2.4. Diabetes

Diabeteksessa digitaalinen kaksonen mahdollistaa personoidun mallin, jonka avulla hoitoa voidaan suunnitella ja muuttaa esimerkiksi lääkityksen, ruokavalion tai liikunnan mukaan. Malliin saadaan dataa verensokerimittauksista, insuliinipumpusta, aikaisemmista tutkimuksista ja tarvittaessa esimerkiksi älykellosta, jolloin digitaalinen kaksonen voi muuttaa lääkemannosta esimerkiksi sydämen sykkeen mukaan. Aikaisempien mittausten perusteella kaksonen voi ennustaa ja estää hypo- tai hyperglykemia-tiloja.⁵⁶ Digitaalisia kaksosia on sovellettu jo paljon sekä tyypin 1, että tyypin 2 diabeteksessa parantamaan hoitotasapainoa.

Tyypin 1 diabeteksessa digitaalisen kaksosen avulla on esimerkiksi pystytty parantamaan insuliinin annostelua urheilusuoritukseen liittyen. Tutkimuksen perusteella hyperglykeeminen aika väheni huomattavasti.⁵⁷ Näissä digitaalisissa kaksosissa käytettiin tekoälyä ja laskennallisia malleja ennustuksien luomiseen. Myös aterianjälkeistä glukoosipitoisuutta on ennustettu ja testattiin lisäksi vaihtoehtoisia insuliini- ja hiilihydraatti-hoitomuotoja⁵⁸. Digitaalisten kaksosten avulla yönaikaista insuliinin laskua pystyttiin välttämään käyttäen neuroverkko-tekniikkaa⁵⁹. Myös koneoppimisen avulla on ehkäisty ja ennakoitu yönaikaista hypoglykemiaa⁶⁰.

Tällä hetkellä digitaalisia kaksosia on hyödynnetty tyypin 2 diabeteksessa esimerkiksi taudin etenemisen ennakoimiseen. Tutkimuksessa käytettiin koneoppimista, multiomiikkadataa, tietograafia ja mekanistisia malleja, joiden perusteella pystyttiin myös tutkimaan omiikkojen ja taudin yhteyttä⁶¹. Myös taudin biomarkkereita on identifioitu käyttäen digitaalisia kaksosia⁶². Lisäksi voidaan pyrkiä lisäämään aikaa terapeuttisessa ikkunassa eli oikeassa glukoosipitoisuudessa⁶³. Digitaalisia kaksosia pystytään käyttämään myös parempiin terveysvalintoihin kannustamisessa, joka on erityisen tärkeää tyypin 2 diabeteksen hoidossa. Esimerkiksi seuraavassa tutkimuksessa tyypin 2 diabetes-potilaiden ruokavalio-valintoja ohjattiin terveellisemmäksi. Jatkuvan glukoosinseurannan ja ravinnon perusteella luotiin suosituksia, jotka

auttoivat potilaita estämään suuren glukoosin nousua. Tutkimuksessa olleiden henkilöiden paino laski ja useampi oli pystynyt lopettamaan diabetes-lääkkeiden käytön.⁶⁴

5. Lääketutkimus ja lääkekehitys

5.1. Digitaaliset kaksoset prekliinisessä lääkekehityksessä

Digitaalisten kaksosten sovellusmahdollisuuksia on lähes jokaisessa lääkekehityksen vaiheessa, jolloin lääkekehitysprosessia voitaisiin helpottaa, nopeuttaa ja tehdä halvemmaksi.⁶⁵ Digitaaliset kaksoset tuovat tietämystä lääkkeiden vaikutusmekanismeista sekä ennustavat tehoa, toksisuutta ja mahdollisia sivuvaikutuksia jo ennen kliinisiä kokeita⁶⁶. Kliinisiin kokeisiin pääsee hyvin pieni määrä potentiaalisista lääkeaineista ja myös suuri osa epäonnistuu niissä. Yleisimmät epäonnistumisen syyt ovat ongelmat tehossa ja turvallisuudessa.⁶⁷ Digitaalisten kaksosten populaatioista saatavan tiedon perusteella voidaan tunnistaa mahdollisia lääkevaikutuskohteita, jolloin voidaan kehittää parempia lääkeaihoita, jotka todennäköisemmin pääsevät markkinoille saakka.⁶⁸

Digitaalisten kaksosten avulla voidaan luoda tautimalleja, jotka auttavat ymmärtämään taudin taustaa ja syntymekanismia paremmin sekä löytämään uusia lääkevaikutuskohteita.⁶⁹ Digitaaliset kaksoset simuloivat proteiinien ja lääkeaineiden vuorovaikutuksia, sekä ennustavat molekyylien sitoutumista kohdeproteiineihin. Uuden lääkkeen rakenne voidaan luoda käyttäen muita tekoälyn keinoja, kuten generatiivista tekoälyä, mutta lääkkeen toimintaa ja vaikutuksia voidaan kokeilla digitaalisessa kaksosessa.^{66,68} Lääkekehityksen kohteen löytämiseen on jo kaupallisia sovelluksia. Esimerkiksi Deeplife-yritys luo digitaalisia kaksosia yksittäisistä ihmisoluista käyttäen yksisoluomiikkadataa. Nämä digitaaliset kaksoset ennustavat soluvasteita erilaisiin molekyyliin, jolloin niistä voidaan nopeasti tunnistaa potentiaalisia lääkemolekyyliä lääkekehitykseen.⁷⁰

Yksi mahdollisuus lääketutkimukseen kehitettävästä digitaalisesta kaksosesta hyödyntää sirutekniikoita. Siruilla voidaan kuvata yksittäisen solun, elimen tai kudoksen toimintaa. Kun digitaaliset kaksoset ja sirutekniikat yhdistetään, ne parantavat toistensa toimintaa.² Digitaalisten kaksosten avulla on mahdollista esimerkiksi määrittää ja luoda sellainen solukasvatusliuos, joka sisältää kaikki soluille tarpeelliset ravintoaineet ja kasvutekijät⁷¹. Sirut imitoivat solujen, elinten tai

kudosten oikeaa toimintaa, joten niiltä voidaan kerätä digitaalisille kaksosille olennaista multiomiikkadataa. Digitaalinen kaksonen voi ottaa sirulta saatavaa tietoa, käsitellä sitä ja siten kehittää omaa toimintaansa ja ennustuksiaan.² Esimerkiksi DigiLoCS on yhdistänyt maksasirun digitaaliseen kaksoseen kuvaamaan maksan kykyä metaboloida lääkkeitä. Mallin avulla tutkitaan lääkkeen farmakokinetiikkaa ja voidaan arvioida esimerkiksi ensimmäisten kliinisten kokeiden annoksia tai lääkkeen toksisuutta ja tehoa. Digitaalinen kaksonen osoittautui paremmaksi arvioimaan maksapuhdistumaa kuin nykyisin käytössä olevat mallit.⁷²

Käyttämällä digitaalisia kaksosia voitaisiin vähentää tai lopulta jopa luopua eläintautimallien käytöstä. Eläintautimallit harvoin kuvaavat ihmisen biologiaa täydellisesti, jolloin ne eivät myöskään ennusta lääkevaikutuksia oikein.⁷³ Esimerkiksi DigiLoCS:in maksa-sirua mallintavan digitaalisen kaksosen avulla saatiin ennustettua lääkkeiden farmakokinetiikkaa paremmin verrattuna soluviljelmiin tai eläinmalleihin, joita tavallisesti käytetään prekliinisissä lääketutkimuksissa.⁷² Digitaalisia kaksosia voitaisiinkin hyödyntää ennen faasin 1 kliinisiä kokeita selvitettyä oikea annoskoko tai mahdolliset merkittävät sivuvaikutukset⁷⁴.

5.2. Digitaaliset kaksoset kliinisissä kokeissa

Kliinisissä kokeissa digitaaliset kaksoset vähentävät tarvittavien koehenkilöiden määrää, sillä ne vähentävät kliinisistä kokeista johtuvia kustannuksia⁶⁶. Digitaaliset kaksoset voivat esimerkiksi luoda kontrollituloksia, jotka perustuvat tutkimusryhmän potilaiden dataan siitä, mikä tulos olisi ollut, mikäli potilaat olisivat olleet kontrolliryhmässä⁶⁵. Suureen osaan, varsinkin faasin 1, kliinisistä tutkimuksista on vaikeaa saada riittävästi koehenkilöitä. Ongelma korostuu erityisesti harvinaisissa sairauksissa ja syöpätaudeissa, joissa potilaat eivät halua päätyä kontrolliryhmään. Digitaaliset kaksoset voisivatkin olla osana tutkimusjoukkoa oikeiden potilaiden lisäksi tai kontrolliryhmänä, jolloin kliinisten tutkimusten hinta pienenee ja niihin tarvittava aika vähenee.⁶⁹

Esimerkin mahdollisesta käyttötavasta on esittänyt Unlearn.Ai-yritys, joka kehittää koneoppimispohjaisia digitaalisten kaksosten kliinisiä tutkimuksia. He loivat Alzheimerin taudin potilaiden kognitiivisista testeistä ja laboratoriotuloksista digitaalisia kaksosia, joiden avulla luotiin synteettisiä potilastietoja simuloimaan taudin etenemistä. Tätä käytettiin siis kontrollidatana, joka oli tilastollisesti erottamatonta potilailta kerätystä datasta.⁷⁵ Sama yritys loi digitaalisia kaksosia

myös multippeliskleroosille ja tulokset olivat taas lupaavia⁷⁶. Edistyksellisemmällä syväoppimismallilla on tutkittu aivohalvauspotilaiden sairauden etenemistä. Tutkijat simuloivat aivohalvauspotilaiden erilaisia hoitopolkuja ja vertasivat niitä hypoteettiseen kontrollitilanteeseen, jossa potilaat olisivat saaneet lumelääkettä. Malli ennusti tehokkaasti aivohalvauksesta palautumista, joko käyttäessä lääkettä tai ilman sitä. Mallia käyttämällä voitaisiin arvioida lääkkeen tehokkuutta tai sen hyötyä yksittäiselle potilaalle.⁷⁷

Digitaalisten kaksosten mallit kliinisissä kokeissa ovat kuitenkin vielä kehitysvaiheessa ja niihin liittyy merkittäviä ongelmia. Mallit on kehitetty melko pienellä määrällä potilaita, mikä rajoittaa niiden sovellusmahdollisuuksia.⁷⁷ Suurin osa tämän hetken tutkimusten kliinisten kokeiden digitaalisista kaksosista on kontrolliryhmiä, joissa jokaisesta tutkimushenkilöstä luodaan digitaalinen kaksonen, mutta muitakin sovellusmahdollisuuksia olisi. Lisäksi käytetyt tekniikat ovat joiltain osin kehittymättömiä. Esimerkiksi Alzheimerin taudin ja MS-taudin mallit on kehitetty käyttäen laskentatapaa, jolla on rajoittunut kyky oppia ja laskea uutta. Kliinisten kokeiden digitaalisiin kaksosiin olisi tarpeellista käyttää syväoppimismalleja.^{66,76}

Tulevaisuudessa digitaalisille kaksosille on useita erilaisia sovellusmahdollisuuksia kliinisissä kokeissa. Digitaaliset kaksoset, jotka simuloivat tai ennustavat potilaan tulevaa tilaa aiempien terveystietojen perusteella, olisivat käytössä kliinisten tutkimusten väliarvioinneissa. Näissä selvitetään, tulisiko koetta mukauttaa tai jopa keskeyttää se. Digitaalinen kaksonen voi myös ennustaa, mitä potilas on kokenut käyntien tai mittauksen välillä ja siten esimerkiksi tunnistaa, jos kriittisiä raja-arvoja on ylitetty käyntien välissä. Digitaalisten kaksosten avulla voidaan myös luoda väestötason analyysijä, joita käytetään kliinisten tutkimusten suunnitteluun. Simulaatioita voidaan tehdä virtuaalisille potilasryhmille, jotta voidaan määrittää tutkimuksen sisäänottokriteerit tai optimaaliset tutkimusolosuhteet.⁶⁶

5.3. Täsmälääketiede

Digitaalisten kaksosten avulla tehtävän lääkekehityksen ja hoidon päämääränä on täsmälääketiede, joka on potilaslähtöistä, eli yksilöllistä lääkehoitoa. Tähän käytetään potilaskohtaisia digitaalisia kaksosia². Tällä hetkellä käytössä olevat lääkkeet on suunniteltu keskivertopotilaalle, minkä takia ne eivät ole läheskään kaikille optimaalisia⁷⁸. Täsmälääketieteen menetelmin lääkäri voisi vertailla

eri lääke-/hoitovaihtoehtojen etuja tietyille potilaalle ja valita sellaisen lääkkeen, joka aiheuttaa mahdollisimman vähän sivuvaikutuksia ja parhaimman tehon⁷⁹. Täsmälääketieteen onnistumiseksi on tärkeää ymmärtää sairauden tausta ja sen aiheuttavat tekijät, missä digitaalinen kaksonen on apuna. Sairauksien syiden ja aiheuttajien ymmärtämiseksi on tärkeää analysoida dataa populaatiotasolla. Kun ympäristön aiheuttamat ja geneettiset riskitekijät tunnistetaan, voidaan luoda digitaalisia kaksosia, jotka mallintavat tautia ja sen eri muotoja. Digitaalisilla kaksosilla voidaan kokeilla eri lääkevaihtoehtoja tai hoitomuotoja ja valita se, joka vastaa parhaiten hoidettavaa potilasta.^{3,80}

Sama sairaus voi esiintyä ja usein esiintyykin samalla ihmisellä erilaisilla oireilla. Sairaudet ovat monitaustaisia ja niiden geneettinen luonne sekä ympäristön vaikutus on jokaisella potilaalla erilainen.⁷⁹ Digitaalinen kaksonen voitaisiin luoda niin, että se yhdistää eri tasoilla taudin oireet ja diagnoosin solu- ja molekyylylitasolle, sekä siellä tapahtuviin signaloinnin muutoksiin. Myös ympäristötekijöiden aiheuttamat muutokset, kuten vaihtoehtoiset proteiinien translaation jälkeiset muokkaukset tai epigeneettinen vaihtelu sidottaisiin malliin. Malli pystyy ottamaan huomioon myös liitännäissairaudet. Näiden kaikkien muuttujien avulla digitaalinen kaksonen voi ennustaa potilaalle parhaiten sopivan ja toimivan lääkkeen tai hoitomuodon. Digitaalinen kaksonen luo myös tarkkoja ennustuksia taudin etenemisestä ja hoidon vaikutuksista, jolloin potilaan koko hoitopolku on helppo ennustaa.^{3,78,80}

Digitaalisia kaksosia on teorisoitu käytettävän Alzheimerin taudin täsmähoidossa. Huolimatta vuosikymmenten laajamittaisesta ja kalliista tutkimuksesta, tehokkaat hoidot Alzheimerin tautia sairastaville potilaille ovat edelleen erittäin rajallisia⁸¹ Digitaaliset kaksoset voisivat olla tukena monessa Alzheimerin taudin hoitoon ja lääkekehitykseen liittyvissä ongelmissa. Digitaalinen kaksonen pystyisi diagnosoimaan taudin aikaisemmin hyödyntäen tietokantoja esimerkiksi aivojen tilavuusmuutoksista. Multiomiikkamenetelmien ja digitaalisten kaksosten avulla voidaan tunnistaa uusia biomarkkereita, joita seuraamalla tunnistetaan taudin etenemisen vaiheet. Alzheimerin tautia sairastavan aivoista luodun digitaalisen kaksosen avulla ymmärretään paremmin aivojen toimintaa ja muutoksia. Digitaalisen kaksosen perusteella voidaan kehittää uusia terapioiden ja lääkkeitä. Lisäksi ne myös helpottavat koko lääkekehitysprosessia. Taudin hoidosta tulee siis entistä yksilöllisempää, koska digitaalisen kaksosen avulla voidaan saada yksilöllinen jatkuvasti kehittyvä ennuste taudin kulusta ja mahdollisuus testata eri hoitovaihtoehtoja.⁸²

6. Tulevaisuuden näkymät

6.1. Haasteet ja mahdollisuudet

Digitaaliset kaksoset ovat menetelmänä lupaava ja toteutuessaan mullistavat tavan, miten ihmisiä hoidetaan ja uusia lääkkeitä kehitetään. Tekniikan käyttöönottoa edellyttää kuitenkin monia haasteita. Suurimmat haasteet liittyvät datan jatkuvan keräämiseen ja tiedon välittämiseen tietokoneelle.⁶⁵ Kaikkia sairauksia aiheuttavia molekyylimuutoksia ei myöskään vielä tunneta. Toisaalta digitaalinen kaksonen voi myös auttaa selvittämään aukkoja molekyylimekanismeissa ja sairauksien syntymekanismeissa, sillä digitaalisella kaksosella on käytössään laaja datasetti, sekä mahdollisuus verrata yksilöä toisiin digitaalisiin kaksosiin. Yksisoluomiikkaan perustuvat menetelmät ovat oleellisia potilaskohtaisten digitaalisten kaksosten luomisessa. Digitaalinen kaksonen mahdollistaa myös monisairaiden ihmisten paremman hoidon ja sairauksien ennakoinnin. Digitaalisten kaksosten populaatioista voidaan yhdistää tauteja joukkoihin, jotka esiintyvät usein yhdessä. Voidaan myös löytää uusia sairauden aiheuttajia geneettisistä tai ympäristötiedoista.³

Datan laatu ja yhteensopivuus on tärkeä tekijä. Toimivaan ja jatkuvasti kehittyvään digitaaliseen kaksoseen tarvitaan dataa monesta eri lähteestä, mutta data on yleensä varastoitu eri paikkoihin ja erilaisissa, yhteensopimattomissa muodoissa.¹¹ Erittäin haasteellista on reaaliaikaisen datan siirto ja käsittely. Datan täytyy myös olla korkealaatuista ja sitä pitää olla tarpeeksi paljon, sillä liian pieni määrä dataa voi johtaa vääristyneisiin tuloksiin.⁴⁸ Tällä hetkellä pitkän aikavälin dataa on vain vähän, jolloin yleistä terveyttä kuvaavan digitaalisen kaksosen perustaminen on vaikeaa. Toisaalta sensoriteknologian ja omiikkatekniikoiden kehittyessä korkealaatuisen datan määrä lisääntyy jatkuvasti.⁶⁵ Laskennalliset menetelmät eivät myöskään ole vielä tarpeeksi kehittyneitä ja lisäksi tarvitaan tarpeeksi tehokkaita tietokoneita, jotka voivat käsitellä suurta määrää tietoa. Tietokoneet kehittyvät kuitenkin jatkuvasti, jolloin ne pystyvät käsittelemään moniulotteista dataa mallintamallaan komplekseja digitaalisia kaksosia.¹¹ On tärkeää ottaa huomioon myös se, että digitaalisten kaksosten käyttöliittymät ovat tarpeeksi helppokäyttöisiä ja ymmärrettäviä, jotta terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden on helppo käyttää niitä.³

Tässä tutkielmassa on esitetty laajasti tulevaisuuden kehityksen suuntaa ja uusia sovelluskohteita. Digitaalisten kaksosten periaatetta voidaan soveltaa kaikkiin sairauksiin tulevaisuudessa ja luoda

myös koko elimistön malleja. Koko elimistön/elinjärjestelmien mallien avulla on mahdollista käyttää digitaalisia kaksosia esimerkiksi kokonaisvaltaiseen lääkehoidon arviointiin tai laajasti sairauksien ennaltaehkäisemiseen. Lisäksi digitaalisia kaksosia voidaan soveltaa laajemmin terveydenhuollossa esimerkiksi sairaaloiden toiminnan optimointiin⁸³.

6.3. Eettiset ja yhteiskunnalliset kysymykset

Digitaalinen kaksonen edustaa hyvin vain niitä ihmistyyppisiä, joita käytetään sen luomiseen. Suuri osa aikaisemmin tehdystä tutkimuksesta on tehty pääasiassa ensin miehillä. Kun digitaalisia kaksosia kehitetään nykyaikaisessa maailmassa, jossa paremmin tiedetään, että sukupuoli ja etniset ominaisuudet vaikuttavat esimerkiksi lääkkeiden metaboliaan, voitaisiin niitä lähteä kehittämään edustaen kaikkia ihmisryhmiä.⁶⁵ Digitaalisen kaksosen luominen on kallista, joten täytyy varmistaa, että tekniikan käyttö ei lisää epätasa-arvoisuutta yhteiskunnassa. Kaikilla pitäisi olla yhdenvertainen mahdollisuus hyötyä tekniikasta, eikä vain rikkailla.¹¹ Jotta digitaaliset kaksoset eivät jää vain akateemiseen tutkimukseen, täytyy yritysten lähteä innovoimaan niitä suurella tasolla.

Tulevaisuuden tekniikka on kuitenkin kiinnostava sijoituskohte, ja esimerkiksi Suomessa Orion on jo lähtenyt mukaan digitaalisten kaksosten kehitykseen.⁸⁴

Digitaalisten kaksosten avulla on mahdollista vähentää eläinkokeiden tarvetta. Esimerkiksi prekliinisissä kokeissa voidaan kokeilla potentiaalisia lääkemolekyylejä ensin digitaalisessa kaksosessa ja mikäli esiintyy epäspesifisiä vaikutuskohteita tai muita haittavaikutuksia, lääkkeet voidaan heti hylätä tai kehittää paremmiksi. Myös toksisuutta voidaan tutkia digitaalisen kaksosen avulla.⁶⁶

Digitaaliset kaksoset perustuvat yksilöllisiin terveystietoihin, joten on tärkeää varmistaa digitaalisen kaksosen yksityisyys ja turvallisuus. Pääsy digitaalisen kaksosen tietoihin täytyy olla luottamuksellista ja turvallista, jotta tiedot eivät päädy väärin käsiin.⁴⁰ Seuraava haaste liittyy vastuuseen. Digitaalisissa kaksosissa hoitoennustuksen tekee tietokone. Tämä saa aikaan huolen siitä, että kuka ottaa vastuun, jos jokin hoidossa menee pieleen. Tämän takia lääkärin onkin tärkeää tarkistaa hoitosuunnitelma ja arvioida sen luotettavuutta, sillä algoritmeissa, sensoreissa tai tietokoneissa voi olla virheitä.⁴⁸ Digitaaliset kaksoset tuleekin validoida huolellisesti kliinisesti ennen niiden käyttöönottoa potilaissa, jotta vältetään mahdollisimman monilta vääriltä johtopäätöksiltä.³

Digitaalisiin kaksosiin ja tekoölyyn liittyy myös näkökulma ympäristöstä ja kestävästä kehityksestä. Digitaalisissa kaksosissa käsitellään suurta määrää dataa, mikä vaatii paljon energiaa. Erityisesti suuriin kielimalleihin ja generatiiviseen tekoölyyn, joita digitaaliset kaksokset käyttävät, tarvitaan paljon energiaa. Tekoölyn generoimisen lisäksi datakeskusten jäähdyttämiseen tarvitaan myös vettä, jonka saatavuus muuttuu jatkuvasti haastavammaksi ilmastonmuutoksen vaikutuksesta. Datakeskusten tulisikin pyöriä uusiutuvalla energialla fossiilisen energian sijaan, jotta ilmastopäästöt eivät kasva valtaviksi. Toisaalta digitaaliset kaksokset tehostavat terveydenhuoltoa ja ennaltaehkäisevät tehokkaasti sairauksia, mikä on tarpeellista maailmassa, jossa luonnon resurssit ovat väheneviä.⁸⁵

7. Yhteenveto ja johtopäätökset

Biolääketieteen digitaaliset kaksokset tarjoavat merkittäviä mahdollisuuksia yksilölliseen hoitoon ja sairauksien mallintamiseen. Teknologian ytimessä ovat suuret tietomassat, synteettinen data, tekoöly ja biologisten prosessien tarkka mallinnus. Digitaaliset kaksokset voivat mullistaa esimerkiksi lääkekehityksen ja kliinisen päätöksenteon, mutta niiden laajamittainen käyttöönotto vaatii vielä teknologisia ja eettisiä ratkaisuja. Vaikka haasteita on monia, digitaalisten kaksosten tutkimus ja kehitys etenee nopeasti ja niillä on potentiaalia muuttaa tulevaisuuden terveydenhuoltoa merkittävästi.

LÄHDELUETTELO

1. Goetz LH, Schork NJ. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952-963. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.006
2. Akbarialiabad H, Seyyedi MS, Paydar S, Habibzadeh A, Haghighi A, Kvedar JC. Bridging silicon and carbon worlds with digital twins and on-chip systems in drug discovery. *Npj Syst Biol Appl*. 2024;10(1):150. doi:10.1038/s41540-024-00476-9
3. Li X, Loscalzo J, Mahmud AKMF, et al. Digital twins as global learning health and disease models for preventive and personalized medicine. *Genome Med*. 2025;17(1):11. doi:10.1186/s13073-025-01435-7
4. Sun T, He X, Li Z. Digital twin in healthcare: Recent updates and challenges. *Digit Health*. 2023;9:20552076221149651. doi:10.1177/20552076221149651
5. Grieves M. Digital Twin: Manufacturing Excellence through Virtual Factory Replication. Published online 2015.
6. Voigt I, Inojosa H, Dillenseger A, Haase R, Akgün K, Ziemssen T. Digital Twins for Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:669811. doi:10.3389/fimmu.2021.669811
7. Grieves M. Origins of the Digital Twin Concept. Published online 2016. doi:10.13140/RG.2.2.26367.61609
8. Tao F, Qi Q. Make more digital twins. *Nature*. 2019;573(7775):490-491. doi:10.1038/d41586-019-02849-1
9. Alsalloum GA, Al Sawaftah NM, Percival KM, Hussein GA. Digital Twins of Biological Systems: A Narrative Review. *IEEE Open J Eng Med Biol*. 2024;5:670-677. doi:10.1109/OJEMB.2024.3426916
10. Mihai S, Yaqoob M, Hung DV, et al. Digital Twins: A Survey on Enabling Technologies, Challenges, Trends and Future Prospects. *IEEE Commun Surv Tutor*. 2022;24(4):2255-2291. doi:10.1109/COMST.2022.3208773
11. Ghatti S, Yurish LA, Shen H, et al. Digital Twins in Healthcare: A Survey of Current Methods. *Arch Clin Biomed Res*. 2023;07(03). doi:10.26502/acbr.50170352
12. Emmert-Streib F, Yli-Harja O. What Is a Digital Twin? Experimental Design for a Data-Centric Machine Learning Perspective in Health. *Int J Mol Sci*. 2022;23(21):13149. doi:10.3390/ijms232113149
13. Zhang K, Zhou HY, Baptista-Hon DT, et al. Concepts and applications of digital twins in healthcare and medicine. *Patterns*. 2024;5(8):101028. doi:10.1016/j.patter.2024.101028
14. Voskamp M, Vinhoven L, Stanke F, Hafkemeyer S, Nietert MM. Integrating Text Mining into the Curation of Disease Maps. *Biomolecules*. 2022;12(9):1278. doi:10.3390/biom12091278
15. Selvarajoo K, Giuliani A. Systems Biology and Omics Approaches for Complex Human Diseases. *Biomolecules*. 2023;13(7):1080. doi:10.3390/biom13071080

16. Yoo JY, Oh S, Shalish W, et al. Wireless broadband acousto-mechanical sensing system for continuous physiological monitoring. *Nat Med*. 2023;29(12):3137-3148. doi:10.1038/s41591-023-02637-5
17. Haruki T, Yonezawa S, Koizumi K, et al. Application of the Dynamical Network Biomarker Theory to Raman Spectra. *Biomolecules*. 2022;12(12):1730. doi:10.3390/biom12121730
18. The All of Us Research Program Investigators. The “All of Us” Research Program. *N Engl J Med*. 2019;381(7):668-676. doi:10.1056/NEJMSr1809937
19. Zhang XE, Liu C, Dai J, et al. Enabling technology and core theory of synthetic biology. *Sci China Life Sci*. 2023;66(8):1742-1785. doi:10.1007/s11427-022-2214-2
20. Karlsson M, Weber W. Therapeutic synthetic gene networks. *Curr Opin Biotechnol*. 2012;23(5):703-711. doi:10.1016/j.copbio.2012.01.003
21. Leduc S. *The Mechanism of Life*. Rebman Company; 1914.
22. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. *Cell*. 2014;157(6):1262-1278. doi:10.1016/j.cell.2014.05.010
23. Tian J, Ma K, Saaem I. Advancing high-throughput gene synthesis technology. *Mol Biosyst*. 2009;5(7):714. doi:10.1039/b822268c
24. Zeng W, Guo L, Xu S, Chen J, Zhou J. High-Throughput Screening Technology in Industrial Biotechnology. *Trends Biotechnol*. 2020;38(8):888-906. doi:10.1016/j.tibtech.2020.01.001
25. Yan X, Liu X, Zhao C, Chen GQ. Applications of synthetic biology in medical and pharmaceutical fields. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):199. doi:10.1038/s41392-023-01440-5
26. Feins S, Kong W, Williams EF, Milone MC, Fraietta JA. An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. *Am J Hematol*. 2019;94(S1). doi:10.1002/ajh.25418
27. Choe JH, Watchmaker PB, Simic MS, et al. SynNotch-CAR T cells overcome challenges of specificity, heterogeneity, and persistence in treating glioblastoma. *Sci Transl Med*. 2021;13(591):eabe7378. doi:10.1126/scitranslmed.abe7378
28. Patel M, Yang S. Advances in Reprogramming Somatic Cells to Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2010;6(3):367-380. doi:10.1007/s12015-010-9123-8
29. Hwang IY, Koh E, Wong A, et al. Engineered probiotic Escherichia coli can eliminate and prevent Pseudomonas aeruginosa gut infection in animal models. *Nat Commun*. 2017;8(1):15028. doi:10.1038/ncomms15028
30. Hsu PD, Lander ES, Zhang F. Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. *Cell*. 2014;157(6):1262-1278. doi:10.1016/j.cell.2014.05.010
31. Angell C, Xie S, Zhang L, Chen Y. DNA Nanotechnology for Precise Control over Drug Delivery and Gene Therapy. *Small*. 2016;12(9):1117-1132. doi:10.1002/sml.201502167
32. Jordon J, Szpruch L, Houssiau F, et al. Synthetic Data -- what, why and how? Published online 2022. doi:10.48550/ARXIV.2205.03257

33. Giuffrè M, Shung DL. Harnessing the power of synthetic data in healthcare: innovation, application, and privacy. *Npj Digit Med*. 2023;6(1):186. doi:10.1038/s41746-023-00927-3
34. Loong B, Zaslavsky AM, He Y, Harrington DP. Disclosure control using partially synthetic data for large-scale health surveys, with applications to CanCORS. *Stat Med*. 2013;32(24):4139-4161. doi:10.1002/sim.5841
35. Das HP, Tran R, Singh J, et al. Conditional Synthetic Data Generation for Robust Machine Learning Applications with Limited Pandemic Data. Published online 2021. doi:10.48550/ARXIV.2109.06486
36. Rajotte JF, Bergen R, Buckeridge DL, El Emam K, Ng R, Strome E. Synthetic data as an enabler for machine learning applications in medicine. *iScience*. 2022;25(11):105331. doi:10.1016/j.isci.2022.105331
37. Tewari A. mHealth Systems Need a Privacy-by-Design Approach: Commentary on “Federated Machine Learning, Privacy-Enhancing Technologies, and Data Protection Laws in Medical Research: Scoping Review.” *J Med Internet Res*. 2023;25:e46700. doi:10.2196/46700
38. Cockrell C, Schobel-McHugh S, Lisboa F, Vodovotz Y, An G. Generating synthetic data with a mechanism-based Critical Illness Digital Twin: Demonstration for Post Traumatic Acute Respiratory Distress Syndrome. Published online November 24, 2022. doi:10.1101/2022.11.22.517524
39. An G, Cockrell C. Drug Development Digital Twins for Drug Discovery, Testing and Repurposing: A Schema for Requirements and Development. *Front Syst Biol*. 2022;2:928387. doi:10.3389/fsysb.2022.928387
40. Thangaraj PM, Benson SH, Oikonomou EK, Asselbergs FW, Khera R. Cardiovascular care with digital twin technology in the era of generative artificial intelligence. *Eur Heart J*. 2024;45(45):4808-4821. doi:10.1093/eurheartj/ehae619
41. Laubenbacher R, Niarakis A, Helikar T, et al. Building digital twins of the human immune system: toward a roadmap. *Npj Digit Med*. 2022;5(1):64. doi:10.1038/s41746-022-00610-z
42. Gilbertson RJ, Behjati S, Böttcher AL, et al. The Virtual Child. *Cancer Discov*. 2024;14(4):663-668. doi:10.1158/2159-8290.CD-23-1500
43. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(9):836-845. doi:10.1056/NEJMoa2004736
44. Corral-Acero J, Margara F, Marciniak M, et al. The ‘Digital Twin’ to enable the vision of precision cardiology. *Eur Heart J*. 2020;41(48):4556-4564. doi:10.1093/eurheartj/ehaa159
45. Baillargeon B, Rebelo N, Fox DD, Taylor RL, Kuhl E. The Living Heart Project: A robust and integrative simulator for human heart function. *Eur J Mech - ASolids*. 2014;48:38-47. doi:10.1016/j.euromechsol.2014.04.001
46. Siemens. A digital twin of the heart. <https://www.siemens.com/global/en/company/about/history/specials/175-years/digital-twin-of-the-heart.html>.

47. Mantilla D, Ferreira-Prada CA, Galvis M, et al. Clinical impact of Sim & Size[®] simulation software in the treatment of patients with cerebral aneurysms with flow-diverter Pipeline stents. *Interv Neuroradiol.* 2023;29(1):47-55. doi:10.1177/15910199211068668
48. Ștefăniță SA, Cordoș AA, Ivascu T, et al. Advancing Precision Oncology with Digital and Virtual Twins: A Scoping Review. *Cancers.* 2024;16(22):3817. doi:10.3390/cancers16223817
49. Stahlberg EA, Abdel-Rahman M, Aguilar B, et al. Exploring approaches for predictive cancer patient digital twins: Opportunities for collaboration and innovation. *Front Digit Health.* 2022;4:1007784. doi:10.3389/fdgth.2022.1007784
50. Kolokotroni E, Abler D, Ghosh A, et al. A Multidisciplinary Hyper-Modeling Scheme in Personalized In Silico Oncology: Coupling Cell Kinetics with Metabolism, Signaling Networks, and Biomechanics as Plug-In Component Models of a Cancer Digital Twin. *J Pers Med.* 2024;14(5):475. doi:10.3390/jpm14050475
51. Shen S, Qi W, Liu X, et al. From virtual to reality: innovative practices of digital twins in tumor therapy. *J Transl Med.* 2025;23(1):348. doi:10.1186/s12967-025-06371-z
52. Niarakis A, Laubenbacher R, An G, et al. Immune digital twins for complex human pathologies: applications, limitations, and challenges. *Npj Syst Biol Appl.* 2024;10(1):141. doi:10.1038/s41540-024-00450-5
53. Laubenbacher R, Adler F, An G, et al. Forum on immune digital twins: a meeting report. *Npj Syst Biol Appl.* 2024;10(1):19. doi:10.1038/s41540-024-00345-5
54. Aghakhani S, Soliman S, Niarakis A. Metabolic reprogramming in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts: A hybrid modeling approach. Faeder JR, ed. *PLOS Comput Biol.* 2022;18(12):e1010408. doi:10.1371/journal.pcbi.1010408
55. An G, Cockrell C. A design specification for Critical Illness Digital Twins to cure sepsis: responding to the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine Report: Foundational Research Gaps and Future Directions for Digital Twins. Published online 2024. doi:10.48550/ARXIV.2405.05301
56. Mosquera-Lopez C, Jacobs PG. Digital twins and artificial intelligence in metabolic disease research. *Trends Endocrinol Metab.* 2024;35(6):549-557. doi:10.1016/j.tem.2024.04.019
57. Young G, Dodier R, Youssef JE, et al. Design and In Silico Evaluation of an Exercise Decision Support System Using Digital Twin Models. *J Diabetes Sci Technol.* 2024;18(2):324-334. doi:10.1177/19322968231223217
58. Cappon G, Vettoretti M, Sparacino G, Favero SD, Facchinetti A. ReplayBG: A Digital Twin-Based Methodology to Identify a Personalized Model From Type 1 Diabetes Data and Simulate Glucose Concentrations to Assess Alternative Therapies. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2023;70(11):3227-3238. doi:10.1109/TBME.2023.3286856
59. Mosquera-Lopez C, Roquemen-Echeverri V, Tyler NS, et al. Combining uncertainty-aware predictive modeling and a bedtime *Smart Snack* intervention to prevent nocturnal hypoglycemia in people with type 1 diabetes on multiple daily injections. *J Am Med Inform Assoc.* 2023;31(1):109-118. doi:10.1093/jamia/ocad196

60. Mosquera-Lopez C, Dodier R, Tyler NS, et al. Predicting and Preventing Nocturnal Hypoglycemia in Type 1 Diabetes Using Big Data Analytics and Decision Theoretic Analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(11):801-811. doi:10.1089/dia.2019.0458
61. Zhang Y, Qin G, Aguilar B, et al. A framework towards digital twins for type 2 diabetes. *Front Digit Health.* 2024;6:1336050. doi:10.3389/fgth.2024.1336050
62. Herrgårdh T, Simonsson C, Ekstedt M, et al. A multi-scale digital twin for adiposity-driven insulin resistance in humans: diet and drug effects. *Diabetol Metab Syndr.* 2023;15(1):250. doi:10.1186/s13098-023-01223-6
63. Thamocharan P, Srinivasan S, Kesavadev J, et al. Human Digital Twin for Personalized Elderly Type 2 Diabetes Management. *J Clin Med.* 2023;12(6):2094. doi:10.3390/jcm12062094
64. Shamanna P, Saboo B, Damodharan S, et al. Reducing HbA1c in Type 2 Diabetes Using Digital Twin Technology-Enabled Precision Nutrition: A Retrospective Analysis. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2703-2714. doi:10.1007/s13300-020-00931-w
65. Katsoulakis E, Wang Q, Wu H, et al. Digital twins for health: a scoping review. *Npj Digit Med.* 2024;7(1):77. doi:10.1038/s41746-024-01073-0
66. Bordukova M, Makarov N, Rodriguez-Esteban R, Schmich F, Menden MP. Generative artificial intelligence empowers digital twins in drug discovery and clinical trials. *Expert Opin Drug Discov.* 2024;19(1):33-42. doi:10.1080/17460441.2023.2273839
67. Venkatesh KP, Brito G, Kamel Boulos MN. Health Digital Twins in Life Science and Health Care Innovation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2024;64(1):159-170. doi:10.1146/annurev-pharmtox-022123-022046
68. Cheng F, Desai RJ, Handy DE, et al. Network-based approach to prediction and population-based validation of in silico drug repurposing. *Nat Commun.* 2018;9(1):2691. doi:10.1038/s41467-018-05116-5
69. Mariam Z, Niazi SK, Magoola M. Unlocking the Future of Drug Development: Generative AI, Digital Twins, and Beyond. *BioMedInformatics.* 2024;4(2):1441-1456. doi:10.3390/biomedinformatics4020079
70. Deeplife. How digital twins of human cells are accelerating drug discovery. Published online 2022. Accessed February 21, 2025. <https://www.nature.com/articles/d43747-022-00108-3>
71. Silberberg Y. Development of Advanced Feed Media and Supplements (tiivistelmä webinaarista). 2024. Published online 2024. Accessed March 7, 2025. <https://www.bioprocessintl.com/cell-culture-media/development-of-advanced-feed-media-and-supplements>
72. Aravindakshan MR, Mandal C, Pothen A, Maass C. DigiLoCS: A Leap Forward in Predictive Organ-on-Chip Simulations. *bioRxiv.* Published online January 1, 2024:2024.03.28.587123. doi:10.1101/2024.03.28.587123
73. Stanford SC. Some Reasons Why Preclinical Studies of Psychiatric Disorders Fail to Translate: What Can Be Rescued from the Misunderstanding and Misuse of Animal 'Models'? *Altern Lab Anim.* 2020;48(3):106-115. doi:10.1177/0261192920939876

74. Moingeon P, Chenel M, Rousseau C, Voisin E, Guedj M. Virtual patients, digital twins and causal disease models: Paving the ground for in silico clinical trials. *Drug Discov Today*. 2023;28(7):103605. doi:10.1016/j.drudis.2023.103605
75. Fisher CK, Smith AM, Walsh JR, et al. Machine learning for comprehensive forecasting of Alzheimer's Disease progression. *Sci Rep*. 2019;9(1):13622. doi:10.1038/s41598-019-49656-2
76. Walsh JR, Smith AM, Pouliot Y, Li-Bland D, Loukianov A, Fisher CK. Generating Digital Twins with Multiple Sclerosis Using Probabilistic Neural Networks. Published online 2020. doi:10.48550/ARXIV.2002.02779
77. Allen A, Siefkas A, Pellegrini E, et al. A Digital Twins Machine Learning Model for Forecasting Disease Progression in Stroke Patients. *Appl Sci*. 2021;11(12):5576. doi:10.3390/app11125576
78. Kamel Boulos MN, Zhang P. Digital Twins: From Personalised Medicine to Precision Public Health. *J Pers Med*. 2021;11(8):745. doi:10.3390/jpm11080745
79. *Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*. National Academies Press; 2011:13284. doi:10.17226/13284
80. Björnsson B, Borrebaeck C, Elander N, et al. Digital twins to personalize medicine. *Genome Med*. 2020;12(1):4. doi:10.1186/s13073-019-0701-3
81. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13954. doi:10.3390/ijms232213954
82. Ren Y, Pieper AA, Cheng F. Utilization of precision medicine digital twins for drug discovery in Alzheimer's disease. *Neurotherapeutics*. Published online February 2025:e00553. doi:10.1016/j.neurot.2025.e00553
83. Vallée A. Digital twin for healthcare systems. *Front Digit Health*. 2023;5:1253050. doi:10.3389/fgth.2023.1253050
84. Cord DJ. Hope in cancer care – How digital twins could improve cancer research and treatment. <https://www.orionpharma.com/newsroom/all-news/articles/science-and-partnering/toivoa-syovanhoiton--digitaaliset-kaksoset-voivat-parantaa-syovan-tutkimusta-ja-hoitoa/>.
85. Doo FX, Voshenrich J, Cook TS, et al. Environmental Sustainability and AI in Radiology: A Double-Edged Sword. *Radiology*. 2024;310(2):e232030. doi:10.1148/radiol.232030