

La medicina di precisione come opera d'arte collettiva

Marco Filetti^{1,2}, Manuela Petti³, Lorenzo Farina³.

¹Phase 1 Unit, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, IRCCS, Rome, Italy.

²Department of Experimental Medicine, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.

³Department of Computer, Control, and Management Engineering, Sapienza University of Rome, Rome, Italy.

Abstract:

Per approfondire la nostra comprensione delle malattie complesse è necessario instaurare un dialogo interdisciplinare che vada oltre l'intelligenza artificiale (AI) nel campo della medicina. A due decenni dal completamento del Progetto Genoma Umano, il sequenziamento genetico ha reso possibili terapie mirate per le malattie correlate a mutazioni genetiche. Tuttavia, questo risultato ha evidenziato le immense lacune nella nostra comprensione dei meccanismi della vita e delle malattie. Le malattie complesse, tra cui il cancro, il diabete e le patologie autoimmuni, rimangono sfuggenti a causa della loro natura multifattoriale. Di conseguenza, diventa imperativo adottare un approccio più olistico che integri l'AI con diverse discipline scientifiche. Questo editoriale sottolinea l'urgenza di favorire la collaborazione tra genetica, biologia molecolare, biologia computazionale e ricerca clinica per svelare le complessità intricate alla base di queste malattie. Unendo competenze e dati provenienti da diverse aree, possiamo compiere progressi significativi nel decifrare la rete intricata delle malattie complesse, migliorando la diagnosi, il trattamento e, in definitiva, la prognosi per i pazienti.

Advancing our understanding of complex diseases necessitates an interdisciplinary dialogue beyond artificial intelligence (AI) in the field of medicine. Two decades after the completion of the Human Genome Project, genetic sequencing has facilitated targeted therapies for gene mutation-related ailments. However, this achievement has unveiled the immense gaps in our comprehension of life and disease mechanisms. Complex diseases, including cancer, diabetes, and autoimmune disorders, remain elusive due to their multifactorial nature. Consequently, a more holistic approach integrating AI with diverse scientific disciplines becomes imperative. This article emphasizes the urgency of fostering collaboration among genetics, molecular biology, computational biology, and clinical research to unravel the intricate complexities underlying these diseases. By synergizing expertise and data from various domains, we can make significant strides towards unraveling the intricate web of complex diseases, leading to improved diagnosis, treatment, and ultimately, patient outcomes.

Sono passati vent'anni dal completamento del progetto genoma, da quando cioè è stata sequenziata la parte codificante del DNA umano (1). Le ricadute cliniche di questa impressionante impresa collettiva sono oggi testimoniate, solo per fare un esempio, da una serie di nuove terapie mirate in grado di colpire proteine malformate, a causa di mutazioni nel gene corrispondente. Ma non possiamo nemmeno dimenticare però che la strada è molto, molto più lunga di quanto si credesse un tempo. Forse – paradossalmente – il grande merito del progetto genoma è stato quello di aumentare considerevolmente la consapevolezza della nostra ignoranza sui meccanismi della vita e della malattia. Ma questo non è necessariamente un male, anzi.

Il percorso dal genotipo al fenotipo, patologico o meno, è ancora tutto da esplorare perché ne conosciamo forse solo qualche sporadico minuscolo tratto, qua e là. La conoscenza della sequenza del DNA e delle sue mutazioni rappresenta una piccolissima parte della storia, un importante ma timido inizio. Non sappiamo ancora infatti quali siano le mutazioni più penetranti, cioè quelle la cui sola presenza determini un alto rischio di malattia. Siamo ormai tutti consapevoli, inoltre, del fatto che identiche mutazioni in pazienti diversi possono determinare percorsi prognostici del tutto differenti che vanno, dallo sviluppo della malattia in tenera età, fino alla comparsa in età avanzata o, alla sua totale assenza. Sappiamo anche molto bene che colpire le proteine portatrici di alterazioni può in alcuni casi risolvere un tumore ma che, in seguito ad un trattamento personalizzato, si possano sviluppare resistenze in cloni cancerosi in rapida mutazione in grado di eludere l'attacco "mirato" e di generarne di nuovi, più aggressivi dei primi. Come spesso accade, però, da una disillusione possono nascere nuove consapevolezze e nuove direzioni di ricerca del tutto inaspettate e sorprendenti.

Una storia complessa

Ciò che emerso in questi anni di esplosioni di dati e analisi molecolari, è che la stragrande maggioranza delle malattie è un fenomeno "complesso", cioè multifattoriale, come i tumori, il diabete, le malattie autoimmuni o quelle cardio-vascolari. Malattie purtroppo in crescita e molto diffuse che hanno spesso in comune la presenza di moltissime "cause" concomitanti e interdipendenti (la complessità multifattoriale appunto) legate fortemente alla "storia" del paziente. Pensate alla Paltrow in *sliding doors* e avrete un'idea molto chiara del fenomeno. Queste malattie, purtroppo, estremamente comuni e spesso resistenti ai trattamenti, si sviluppano lentamente nel corso di molti anni, se non decenni. Sono cioè malattie di "lungo corso", che nascono molto lontano nel tempo e si sviluppano nel nostro corpo che cambia a causa di molti fattori, come assetti genetici ereditati, abitudini alimentari sbagliate, malattie concomitanti, stress ambientali, invecchiamento dei nostri organi e dei sistemi di difesa immunitaria.

Uno studio recente, TracerX, che ha coinvolto più di 400 pazienti affetti da tumore al polmone, ha monitorato nel tempo le caratteristiche delle cellule tumorali. "Mi ha sorpreso la capacità di adattamento dei tumori" – ha dichiarato il direttore del progetto, il Prof. Swanton, alla BBC (2,3) – "Non voglio sembrare troppo pessimista" ha commentato, "ma credo che, date le possibilità quasi infinite che ha un tumore di evolversi ed il numero estremamente elevato di cellule – diverse centinaia di miliardi – riuscire a guarire tutti i pazienti in fase avanzata sia un compito straordinariamente difficile". E si potrebbero citare molti altri lavori ed ascoltare la voce di molti ricercatori di ogni parte del mondo raccontare la loro esperienza con la "diabolica" capacità multiforme di una cellula tumorale, in grado di modificarsi e di rispondere colpo su colpo a tutti gli ostacoli che incontra lungo il suo cammino. Il messaggio è quindi forte e chiaro: ciascuna malattia complessa che, come i tumori, ha una lunga storia ed un percorso tortuoso di cause e di effetti incrociati che interferiscono fra loro nei modi più intricati, si presenta al traguardo con la caratteristica tipica di un organismo vivente: la sua assoluta e disarmante *unicità*.

L'unico e le sue proprietà

La caratterizzazione molecolare e clinica di questa complessa *unicità* è proprio il sogno originario della “medicina di precisione”, e cioè – nelle parole del Presidente Barack Obama – di quella nuova medicina in grado di “offrire il giusto trattamento, al momento giusto, ogni volta alla persona giusta” (4). Nonostante le delusioni e le difficoltà, il sogno è ancora vivo. La ragione è che oggi abbiamo a disposizione molti più dati che nel passato: non solo la sequenza del DNA, ma tutta una serie di misure molecolari in grado di vedere ogni singolo dettaglio di una cellula malata. Sono dati che vanno dalla misura su singola cellula delle quantità di decine di migliaia di RNA, alle centinaia di migliaia di proteine e piccole molecole, dalle decine di milioni di interazioni fra proteine, sequenze di DNA, RNA liberi di varie dimensioni e forma, alle centinaia di milioni di batteri che popolano gli ecosistemi del nostro organismo, come l'intestino o i polmoni o la bocca. Veri e propri “big data”, come li chiamiamo oggi, che cambiano da individuo a individuo, da cellula a cellula, nel tempo e nello spazio. Questa vertigine di misure – e moltissime altre – a livello microscopico nel nostro organismo, prendono il nome di “omiche” e rappresentano un salto quantitativo e qualitativo immenso verso la complessità, rispetto alla sola sequenza del DNA (5). Ecco perché il sogno della medicina di precisione è oggi vivo più che mai: l'idea è che avendo così tanti e diversi dati su ciascun singolo paziente – dal livello molecolare a quello clinico – e utilizzando algoritmi estremamente efficienti e risorse di calcolo sempre più potenti, se ne possa estrarre informazione utile a definire con precisione – appunto – le irriducibili unicità e proprietà di un paziente e della sua cura, che può essere così personalizzata al massimo grado.

Il punto di svolta

Siamo quindi arrivati ad un punto di svolta davvero potenzialmente rivoluzionario: la consapevolezza della complessità delle malattie da una parte e, la grande quantità ed eterogeneità di dati clinici e molecolari, dall'altra. Ma per trasformare dati in informazione, e cioè numeri in terapie, è necessaria l'enorme potenza, adattabilità ed efficienza dei moderni sistemi di calcolo. Le parole chiave sono quindi: *complessità* delle malattie, *quantità* e *eterogeneità* dei dati e *potenza* degli strumenti di calcolo. Ed ecco allora che l'unione di questi quattro concetti chiave apre lo scenario perfetto per rivitalizzare il vecchio sogno di macchine computazionali intelligenti che possano affrontare la complessità delle malattie. L'intelligenza artificiale (IA) ha già un ottimo curriculum alle spalle e ogni giorno vediamo nuovi risultati sempre più sorprendenti, come per esempio nell'IA generativa dell'ormai famosissimo chatGPT o per il riconoscimento automatico dello spam nelle e-mail. Ma le applicazioni sono infinite e pervadono ogni tipo di tecnologia, dall'automobile all'aspirapolvere.

Anche il settore della salute non è certo rimasto estraneo a questa tendenza. L'IA sembra infatti aver ormai conquistato medici e investitori di tutto il mondo a causa della sua utilità per applicazioni quali, per esempio, l'assistenza virtuale in telemedicina, la diagnostica per immagini, la generazione automatica di riassunti di storie cliniche, e moltissime altre ancora (6-8). Si tratta quindi di strumenti estremamente interessanti e promettenti, anche se ancora da verificare nella pratica clinica e sui grandi numeri, ma il potenziale c'è senz'altro. Fin qui, tutto bene. Ma possiamo davvero affidarci esclusivamente all'IA per la diagnosi e cura quando si tratta di malattie complesse? In altre parole, crediamo davvero che i tanti, tantissimi dati su di noi ed il nostro “male” possano caratterizzarne la sua irriducibile unicità, e cioè il suo essere qualcosa per cui si possa affermare di non aver “mai visto prima nulla di simile”? È solo un problema di dimensione ed eterogeneità dei dati, di algoritmi sofisticati e strumenti di calcolo abbastanza potenti? Niente di più?

Calcoliamo!

Questo è il punto cruciale: se una malattia è come un puzzle o un cubo di Rubik, i cui pezzi sono i nostri dati, allora la cura diventa un mero problema di “calcolo” o di “protocollo”, e, come diceva Leibniz, tutto quello che ci serve è: “*calculemus!*”. Ma se invece abbiamo a che fare con una malattia che sia unica in modo essenziale, possiamo usare dati e calcoli per immaginare l’ignoto che abbiamo davanti? In realtà, è diffusa l’idea che “il veramente nuovo” non esista e che la presunta novità sia solo frutto della nostra ignoranza e quindi, avendo più dati e più risorse di calcolo, alla fine riusciremmo comunque a finire il puzzle, non importa quanto grande. Certo, è possibile che sia così, ma purtroppo abbiamo a che fare con una affermazione non falsificabile, un atto di fede, perché non sapremo mai se abbiamo a disposizione “abbastanza” dati e “abbastanza” potenza di calcolo. Basti pensare alle previsioni del tempo o dei terremoti o degli indici finanziari, per i quali abbiamo immense disponibilità di dati ma che però non sembrano bastare mai.

Questo problema era ben chiaro a David Hume, già nella prima metà del 700, che criticava il “principio di uniformità della natura”, e cioè la credenza che il futuro debba necessariamente ricalcare il passato: oggi lo stesso Hume direbbe “Potete apprendere quanto volete dai dati passati, ma questo non vi autorizza a pensare che i dati futuri gli assomiglieranno”. In poche parole “il nuovo che avanza” non è mai interamente contenuto nei dati vecchi, per quanto immensi e comprensivi possano essere, e questo significa che il paradigma “rassicurante” dell’IA – cioè imparare dai dati passati per prevedere il futuro – non può essere sufficiente di fronte all’ineludibile, essenziale e complessa unicità in qualche modo “creativa” di malattie complesse ed imprevedibili. In un certo senso (tragico) i tumori per sopravvivere devono diventare creativi e sorprenderci con sempre nuove tattiche che ci spiazzano e ci lasciano senza fiato.

Se vogliamo dirla tutta, dietro questo sogno (o incubo) computazionale, si nasconde un’idea di universo e di tutto quanto in esso contenuto, come “grande algoritmo”, dove ogni evento – dalla particella elementare alla cellula cancerosa – sia alla fine nient’altro che il prodotto di un calcolo di qualche genere. Spesso, però, si dice che la medicina non sia “puro calcolo” ma anche una vera e propria “arte”, perché richiede l’uso di una serie di competenze non scientifiche per prendere decisioni, come la capacità di comunicare e interagire con i pazienti in modo empatico. E questo non può che avere un impatto importante soprattutto nelle malattie complesse. Nella medicina di precisione, infatti, e cioè nella medicina della complessità, quantità, eterogeneità e potenza, per comprendere in pieno la storia del paziente è però altrettanto necessaria la capacità di interagire in maniera empatica con gli analisti dei dati, cioè con gli esperti di “numeri”, per poter includere anche i “big data” nel percorso diagnostico e terapeutico.

Un’opera d’arte interdisciplinare

«Le opere d’arte creano le regole; le regole non creano le opere d’arte.» scriveva Claude Debussy (9), il grande compositore francese. Non sarà forse, allora, che il percorso di diagnosi e cura di una malattia complessa sia del tutto simile ad un’opera d’arte, e cioè ad un’attività che ha bisogno del “fattore umano” e non solo della “competenza” per poter funzionare? Certo, bisogna intendersi su cosa sia una “opera d’arte”, ma l’ingrediente principale che qui ci interessa è l’aspetto “creativo” del processo di diagnosi e cura. È evidente che questo processo non potrà che prendere le mosse da “regole” o “protocolli” ma che da questi, poi, dovrà necessariamente deviare proprio per gestire quella caratteristica di essenziale “unicità” di una malattia complessa.

Si tratta quindi di far incontrare due creatività: quella della natura che crea la malattia e quella degli esseri umani che devono, a loro volta, creare in maniera unica un percorso che parta dai numeri (i

dati) e vada verso la terapia (e ritorno), passando per tutta quella massa oscura di conoscenze che costituisce il peculiare bagaglio di ciascun esperto umano: i suoi studi, ma anche gli incontri magari casuali con colleghi, i libri, gli articoli scientifici in anteprima, le sue riflessioni in spiaggia guardando i figli giocare a palla, la sua innata attitudine al lavoro di squadra, alla collaborazione, a quella capacità di far entrare dentro al suo mondo una parte degli altri per espandere il proprio se verso un collettivo molto più ampio e multi-dimensionale.

In altre parole, il medico di precisione non può fare a meno di una medicina narrativa che includa, come attore co-protagonista, anche i dati complessi nella costruzione della storia del paziente. Per poter ottenere tutte le informazioni di cui ha bisogno dovrà necessariamente includere nel suo mondo anche l'analista dei dati, cioè lo specialista dei numeri. Ma non finisce qui. Bisogna considerare anche il versante opposto della storia, e quindi lo stesso analista dei dati dovrà essere coinvolto in quella realtà clinica che nei numeri non troverà mai, e diventare un "artista" anche lui, oltre che un macina-numeri. Serve quindi una vera e propria contaminazione reciproca, e questa si potrà realizzare solo "coinvolgendo i data scientist direttamente nella vita degli ospedali: i reparti clinici dovrebbero accoglierli, evitando uffici esterni". Ma come abbiamo anticipato, serve un passo in più: bisogna far entrare i medici di precisione nella vita degli analisti dei dati, coinvolgerli nei loro problemi e ascoltare anche le nuove possibili strade indicate dall'analisi dei dati.

È assolutamente necessaria una contaminazione a due vie, dove il medico faccia ipotesi sulla base della sua esperienza clinica e, l'analista dei numeri, trovi le evidenze nei dati disponibili per supportarle. Oppure, può accadere che i dati indichino delle direzioni nuove, magari non immediatamente evidenti al clinico, che possano poi diventare delle nuove "piste" da approfondire sul piano medico e, eventualmente, ritornare alla prova dei dati. E così via, in un percorso circolare che investa nella loro totalità il medico di precisione e l'analista dei dati, in una interazione che faccia emergere la terapia come una vera e propria "opera d'arte collettiva". Per fare questo abbiamo bisogno di nuovi linguaggi di comunicazione che permettano il difficile dialogo medico/analista dei dati, come per esempio il linguaggio delle reti (10). Ma abbiamo anche bisogno di una nuova educazione, dal livello universitario a quello post-universitario di formazione e discussione continua, per e tra entrambe le figure professionali. Questa è la vera rivoluzione della medicina, una rivoluzione senza dubbio principalmente scientifica e tecnologica, ma che ha bisogno di un cambiamento radicale nel nostro modo di essere "medico" e "analista dei dati", nella sua essenza più profonda. Tutto questo implica una sfida con noi stessi per permettere l'ingresso dell'altro, del "diverso", nel nostro percorso cognitivo. Ed è questa la sfida più difficile, che passa attraverso di noi e non da un algoritmo, per quanto "intelligente" possa essere.

Bibliografia

1. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001 Feb 16;291(5507):1304-51. PMID: 11181995.
2. <https://www.bbc.com/news/health-65252510>
3. Frankell AM, Dietzen M, Al Bakir M, et al. The evolution of lung cancer and impact of subclonal selection in TRACERx. *Nature*. 2023 Apr;616(7957):525-533. PMID: 37046096
4. <https://obamawhitehouse.archives.gov/the-press-office/2015/01/30/remarks-president-precision-medicine>
5. Marx V. Biology: The big challenges of big data. *Nature*. 2013 Feb 28;498(7454):255-260. doi: 10.1038/498255a.
6. Current and Future State of AI Interpretation of Medical Images. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1981-1990.
7. Haug CJ, Drazen JM. Artificial Intelligence and Machine Learning in Clinical Medicine, 2023. *N Engl J Med*. 2023 Mar 30;388(13):1201-1208.
8. Lee P, Bubeck S, Petro J. Benefits, Limits, and Risks of GPT-4 as an AI Chatbot for Medicine. *N Engl J Med*. 2023 Mar 30;388(13):1233-1239.
9. L'attribuzione a Debussy è del matematico Marcus Du Sautoy nel suo libro "Il codice della creatività", Rizzoli (2019)
10. Farina L. Network as a language for precision medicine. *Ann Ist Super Sanità*. 2021 Oct-Dec;57(4):330-342