

La medicina sistemica come metodo scientifico per la personalizzazione delle cure in cardiologia

Systems medicine as a scientific method for individualizing therapies in cardiology

Christian Pristipino

Dipartimento Cardiovascolare; A.C.O. San Filippo Neri, Roma.

Corresponding author: Christian Pristipino; Dipartimento Cardiovascolare; A.C.O. San Filippo Neri; Via Alessandro Poerio, 140; I-00152 Roma, Italy; E-mail adress: pristipino.c@gmail.com; Tel. +390633062481; Fax +390633062516;

Democrito pensava che “Una persona vale quanto tutto il popolo e il popolo quanto una sola persona”. La cardiologia tende a questo ideale secondo il quale, trattare in modo appropriato ogni individuo, corrisponderebbe a trattare bene tutta la popolazione. Questa realtà è però ancora lontana dal realizzarsi. L'evidence-based medicine, nata con i grandi studi cardiologici degli anni '80, ha consentito di formulare linee guida che, è stato dimostrato, migliorano la prognosi delle popolazioni trattate [1, 2]. Quest'approccio ha fornito ai medici un valido strumento a livello di popolazione e/o di comunità. Tuttavia, noi medici di fronte ad un singolo individuo ci troviamo senza mezzi: non possiamo, infatti, predire se egli beneficerà di un dato trattamento, se lo stesso non servirà a nulla o se sarà addirittura controproducente. Questa impotenza è irrilevante dal punto di vista statistico ma non lo è per un clinico che deve curare persone con una storia, un nome e un cognome, con attese, auspici e desideri che il medico deve servire, rispettare e indirizzare in quella che è la relazione terapeutica e che porta con sé anche conseguenze medico-legali. Il medico, quindi, sotto la pressione del paziente, della deontologia e del buon senso clinico, è obbligato a individualizzare le terapie, discostandosi anche sensibilmente dalle linee guida che sono per definizione massimaliste e universaliste. Per esempio la scelta di uno stent medicato o non medicato deve prevedere una stima dell'affidabilità del paziente nell'assumere la doppia terapia antiaggregante. La valutazione di tale compliance è però arbitraria e l'arbitrarietà rientra in quello che da sempre è definito da secoli l'“arte del curare” [3]. Tuttavia da questo punto in poi, spesso i medici si sentono disorientati tra scienza e intuizione, tra generale e particolare, tra universale e singolare, tra statistica e individualità, tra ripetibile e unico, tra la semantica medica e quella dei pazienti [4]. Nonostante i costanti progressi,

quello che ancora manca in questa polarizzazione del sapere è uno strumento scientifico che consenta di affrontare il singolo caso, o almeno piccolissime popolazioni molto omogenee tra di loro, con una base di evidenza sufficiente.

Per affrontare la questione purtroppo non basterà aspettare un numero adeguato di studi randomizzati che prendano in esame tutte le situazioni cliniche teoricamente possibili, perché lo stato di un paziente varia anche nel tempo e quello che era vero all'ingresso di una cura può non esserlo più in seguito. Inoltre esistono variabili, come quelle ambientali, sociologiche e psicologiche, che difficilmente possono essere prese in considerazione dagli studi classici simultaneamente alle altre co-variate.

Il livello di complessità del “sistema paziente” quindi aumenta al diminuire della dimensione del campione che osserviamo, diventando massimo nel singolo individuo, perché mano a mano che un dato sistema riduce la sua stabilità (i campioni numerosi sono tendenzialmente stabili) aumenta il peso relativo di singoli eventi o elementi che possono perturbare l'equilibrio. Paradossalmente l'individuo pur essendo singolo, è un sistema instabile perché denso di variabili che lo distinguono anche transitoriamente da tutti gli altri, quindi deve essere descritto da sistemi complessi o caotici, che richiedono l'utilizzo di specifici strumenti matematici e scientifici [5]. In un sistema caotico, a differenza di un sistema lineare, uno stesso processo (per esempio un infarto miocardico) può portare a outcome sostanzialmente diversi pur partendo da situazioni iniziali molto simili. Semplificando si potrebbe dire che in un sistema complesso il risultato finale sia diverso dalla somma delle risposte delle singole parti, perché ci sono processi iterativi e reciproci tra sottosistemi che modificano profondamente la risposta complessiva in modo non predicibile e non necessariamente riproducibile.

Queste caratteristiche impongono di uscire dalle classificazioni classiche in cui un paziente è considerato per la sua diagnosi cosiddetta “principale” e marginalmente da co-morbidity. È invece opportuno considerare un “fenotipo complesso” che metta insieme pressoché paritariamente tutti gli aspetti di un singolo individuo anche nella loro evoluzione temporale o, scientificamente parlando, del sistema in oggetto. Questo è quello che si chiama “systems medicine” [6 7]. Considerando il quadro complessivo dei fattori noti a tutt'oggi con le possibili interferenze reciproche, l'impresa di ottenere una previsione potrebbe sembrare disperante, anche rimanendo confinati alla sola persona ed escludendo gli aspetti sociali ed ambientali (Fig. 1). Esistono tuttavia strumenti che aiutano a ridurre i sistemi da caotici a deterministici, in cui è possibile fare previsioni, anche perché il caos – matematicamente parlando – non è disordine ma complessità non ancora prevedibile. Questi strumenti prendono il nome di modellizzazione [8]. Alcuni rudimentali tentativi di comporre sinteticamente la complessità del paziente sono stati perseguiti con l'ideazione di indici per predire alcuni eventi (per esempio gli score per il rischio di morte nelle sindromi coronariche acute, gli score per il rischio di stroke in fibrillazione atriale o quelli per il

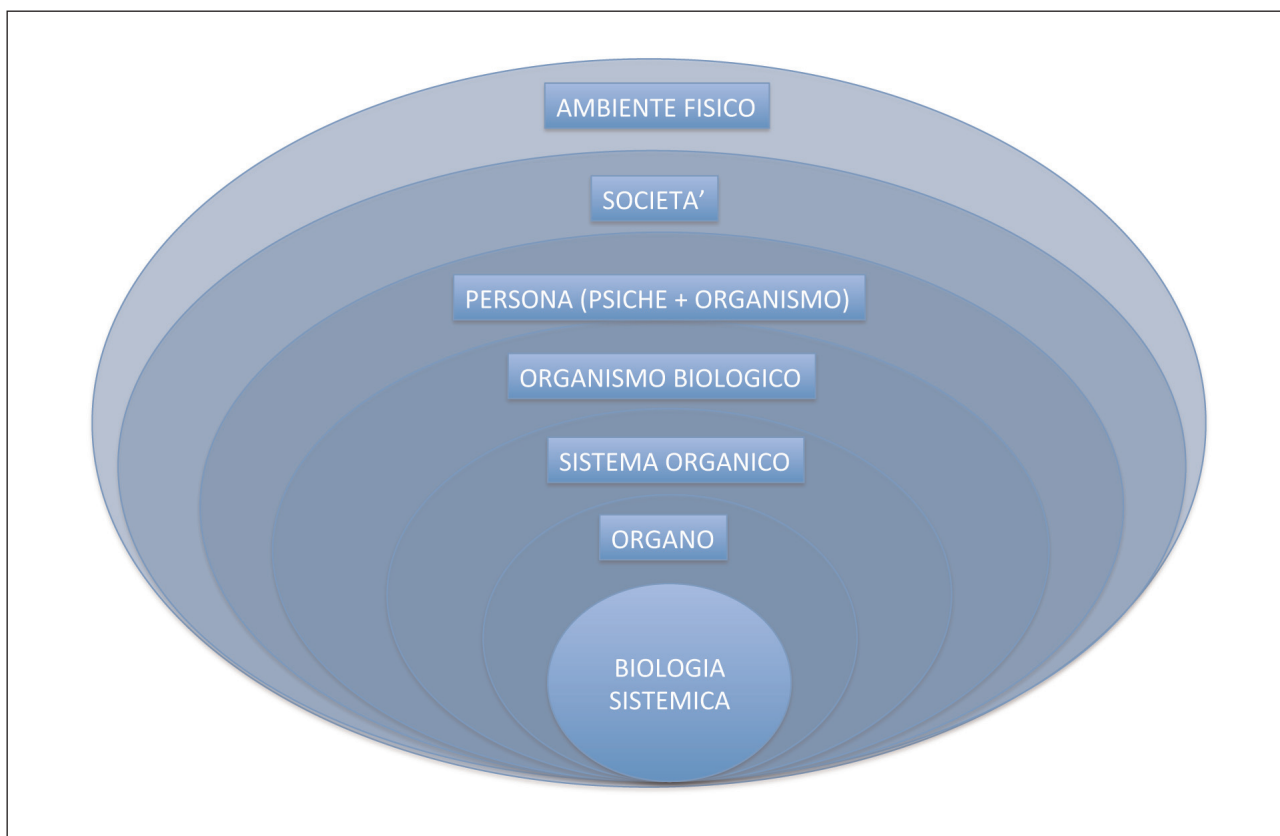


Figura 1.

sanguinamento da terapia anticoagulante). Tuttavia questi indici soffrono del fatto che pazienti con punteggio uguale, ma con origini diverse di tale punteggio, sono classificati nello stesso gruppo. Purtroppo la qualità delle interferenze è un elemento fondamentale quanto la loro quantità quando si considerano sistemi caotici. Altro tentativo di approccio alla complessità è stato quello di definire un concetto di “fragilità” dell’anziano, in cui si possano in qualche modo pesare le comorbidità. Nondimeno, in questo pur interessante tentativo ancora non è stato trovato un accordo, perché mancano gli strumenti per scegliere e pesare i singoli elementi.

Di fatto quello che serve è un cambiamento radicale di paradigma e di strumenti che possano abbracciare l’intera complessità di un paziente. Altri settori della medicina hanno già cominciato a modellizzare le malattie croniche multifattoriali con una prospettiva sistemica e nello specifico la cardiologia, pur all’avanguardia in tanti campi, si trova in ritardo [9]. Questa strategia complessiva prevede l’applicazione della biologia sistemica (genomica, epigenetica, proteomica, transcriptomica, metabolomica e metagenomica) alla ricerca e alla medicina clinica. Quest’applicazione viene realizzata mediante l’integrazione di dati derivati da database biologici, clinici, psicologici e sociologici in modelli computazionali e matematici che consentano di capire i meccanismi, la prognosi, la diagnosi e il trattamento delle malattie ricercate in popolazioni omogenee da punti di vista multi-parametrici. Prevede l’evoluzione a una medicina basata su 4 pilastri (P4 Medicine): predizione, prevenzione, personalizzazione e partecipazione (dei pazienti) [10].

Include infatti la considerazione delle preferenze individuali e di popolazione in merito a interventi e stati di salute accettabili, oltre che perseguibili. La modellizzazione e la nuova tassonomia che ne consegue può consentire di identificare nuovi marker biologici, clinici, comportamentali e sociologici di malattia oppure di individuare segnali di allarme precoci che predicano lo stato della progressione di una malattia o di un brusco cambiamento di fase nell’individuo [11]. La bioinformatica, l’informatica medica e la loro interazione saranno la chiave per strutturare, integrare e l’accesso necessario all’enorme quantità di dati necessari per individuare nuovi fenotipi complessi multiparametrici [12, 13, 14]. Tentativi di questo tipo sono già stati effettuati nella ricerca per esempio sull’asma, sulle allergie e sul cancro [15, 16, 17, 18].

Ben diversamente da quanto immaginabile, l’individualizzazione scientifica delle cure deve quindi passare attraverso l’accettazione della complessità del sistema paziente, dalla biologia alla clinica, ai suoi aspetti psicologici, motivazionali e sociologici, prendendo in conto tutti gli aspetti ed integrarli in un nuovo approccio che consenta di considerare ogni individuo nel proprio evolvere nel tempo e nelle aspettative di salute. Questo richiede un importante sforzo innovativo perché necessita di un cambiamento di prospettiva nella classificazione dei nostri pazienti e nel nostro modo di osservare i vari stati di malattia per come si alternano nel divenire di ciascuno. I pazienti ed i cardiologi stessi necessitano di questo sforzo che porterà nuove risposte e un nuovo salto di qualità della medicina, associata ad un uso più oculato e mirato delle risorse.

Bibliografia

1. Vikman S, Airaksinen KE, Tierala I, *et al.* Improved adherence to practice guidelines yields better outcome in high-risk patients with acute coronary syndrome without ST elevation: findings from nationwide FINACS studies. *J Intern Med* 2004; 256: 316-23.
2. Kudenchuk PJ, Redshaw JD, Stubbs BA, *et al.* Impact of Changes in Resuscitation Practice on Survival and Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest Resulting From Nonshockable Arrhythmias. *Circulation* 2012; 125: 1787-94.
3. Brink JA. The art and science of medical guidelines: what we know and what we believe. *Radiology* 2010; 254: 20-1.
4. Charon R, Wyer P. NEBM Working Group. Narrative evidence based medicine. *Lancet* 2008; 371: 296-7.
5. Naylor S, Chen JY. Unraveling human complexity and disease with systems biology and personalized medicine. *Per Med* 2010; 7: 275-289.
6. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med* 2009, 1: 2.
7. Price N, Edelman L, Lee I, Yoo H, Hwang D, Carlson G, *et al.* Genomic and Personalized Medicine: from Principles to Practice. Edited by Ginsburg G, Willard H. New York: Elsevier; 2008.
8. Auffray C, Balling R, Benson M, *et al.* From Systems Biology to Systems Medicine, European Commission, DG Research, Directorate of Health. Brussels 14-15 June 2010. Workshop report; 2010. [ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/health/docs/final-report-systems-medicine-workshop_en.pdf]
9. Bousquet J, Anto JM, Sterk PJ, *et al.* Systems medicine and integrated care to combat chronic noncommunicable diseases. *Genome Med* 2011; 3: 43.
10. Auffray C, Charron D, Hood L. Predictive, preventive, personalized and participatory medicine: back to the future. *Genome Med* 2010, 2: 57.
11. Scheffer M, Bascompte J, Brock WA, Brovkin V, Carpenter SR, Dakos V, Held H, van Nes EH, Rietkerk M, Sugihara G. Early-warning signals for critical transitions. *Nature* 2009, 461: 53-59.
12. Kuhn KA, Knoll A, Mewes HW, Schwaiger M, *et al.* Informatics and medicine - from molecules to populations. *Methods Inf Med* 2008, 47: 283-295.
13. Ullman-Cullere MH, Mathew JP. Emerging landscape of genomics in the electronic health record for personalized medicine. *Hum Mutat* 2011, 32: 512-516.
14. Maojo V, Martin-Sanchez F: Bioinformatics: towards new directions for public health. *Methods Inf Med* 2004, 43: 208-214.
15. Muskulus M, Slats AM, Sterk PJ, Verduyn-Lunel S. Fluctuations and determinism of respiratory impedance in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 2010, 109: 1582-1591.
16. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, Taylor DR, Town GI, Silverman M, Suki B. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005, 438: 667-670.
17. Bousquet J, Anto J, Auffray C, *et al.* MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy* 2011, 66: 596-604.
18. Agustí A, Sobradillo P, Celli B. Addressing the complexity of chronic obstructive pulmonary disease: from phenotypes and biomarkers to scale-free networks, systems biology, and p4 medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183: 1129-1137.