

Big Data: la Medicina delle 4P (preventiva, predittiva, personalizzata e partecipata)

Summary

From reactive medicine to proactive: the '4P Medicine' is a scientific revolution favored by three contemporary trends: the development of systems medicine, the explosion of user generated data (IOT, social networks) and the innovation of information technology.

Rita Zilich¹, Nicoletta Musacchio²,
Gerardo Medea³, Gaudenzio Stagno⁴

¹ Partner della Società Mix-x; ² Presidente Nazionale AMD; ³ Area di interesse metabolica, endocrinologica e diabetologica della SIMG; ⁴ Dirigente Medico Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale "Giovanni XXIII", Gioia Tauro, ASP di Reggio Calabria

Big Data: un universo digitale in continua espansione, dove la galassia salute è protagonista

Nel 2013 l'universo digitale in espansione ci ha messo di fronte a una consapevolezza travolgente: il 90% di tutta l'informazione digitale era stata generata nei 2 anni precedenti. Nel 2000 le informazioni digitali rappresentavano il 25% di tutta l'informazione prodotta al mondo: nel 2013 quel 25% è schizzato alla quasi totalità, raggiungendo il 98%¹.

Gli esseri umani, nel bene e nel male, saranno sempre più misurabili: quando navighiamo in internet, scriviamo sui social o facciamo delle scelte generiamo continuamente nuove informazioni che vengono setacciate, analizzate, interpretate. L'indelebile traccia digitale dei nostri comportamenti. In ambito sanitario, secondo IDC Healthcare², il tasso di crescita dei dati generati è molto superiore alla media: 48% d'incremento annuo, rispetto al 40% degli altri settori.

La fonte primaria di questa proliferazione si può ricercare nell'evoluzione delle applicazioni medicali: la diffusione dei fascicoli sanitari elettronici, i programmi di diagnostica con immagini ad altissima risoluzione, i programmi di bioinformatica, le NGS (*Next Generation Sequencing*, le nuove tecniche di sequenziamento parallelo del DNA), oltre all'enorme mole di dati "non strutturati", come video, audio o testi, che spesso sono anche integrati nelle cartelle cliniche informatizzate. Ma un altro fenomeno che sta per riversarsi prepotentemente nel fiume in piena dei *Big Data* è rappresentato dall'IOT, l'Internet Delle Cose, che si riferisce agli oggetti di uso comune, in grado di raccogliere dati dal contesto in cui si trovano e mandarli in rete. Solo per fare qualche esempio: smartphone, componenti di domotica, tecnologie installate sugli autoveicoli, capi d'abbigliamento intelligenti. In medicina l'IOT riguarda i dispositivi dotati di sensori che possono rilevare informazioni dall'organismo e trasmetterle sul web: battito cardiaco, livelli di glucosio, pressione arteriosa, saturazione di ossigeno, temperatura corporea... ed è un elenco destinato ad allungarsi a dismisura, con apparecchiature che per oggi sono solo *indossabili* ma, in un futuro prossimo, saranno anche *installabili*, con chip elettronici inseriti all'interno del corpo umano (Fig. 1).

Parole chiave

Big Data
Medicina delle 4P

Indirizzo per la corrispondenza

RITA ZILICH
rita.zilich@mix-x.com

GAUDENZIO STAGNO
gaudenzio.stagno@tin.it

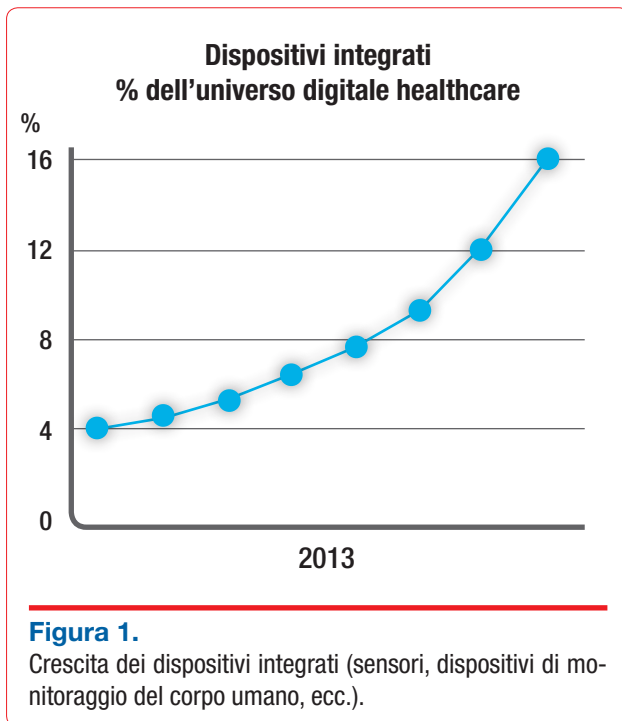


Figura 1.

Crescita dei dispositivi integrati (sensori, dispositivi di monitoraggio del corpo umano, ecc.).

Tanti dati, tanta tecnologia: un circolo virtuoso inarrestabile

La materia prima crea l'occasione: il dilagare delle informazioni digitali ha alimentato il vorace settore dell'innovazione tecnologica.

Big Data è un argomento plurimo, che implica problematiche di archiviazione, elaborazione, analisi e visualizzazione. Ognuno di questi aspetti apre un capitolo tecnologico a sé, coinvolgendo migliaia di aziende *high tech* a livello globale. L'ambito dell'analisi è il cuore della *business intelligence*: esistono oggi potenti strumenti informatici, i più avanzati sono i sistemi di *cognitive analytics* e *machine learning*, soluzioni software che utilizzano algoritmi matematici molto sofisticati e possono interpretare moli enormi di informazioni digitali, in base a relazioni che il cervello umano, nonostante abbia capacità logiche superiori a quelle delle macchine, non potrebbe catturare, perché la quantità di dati che può esaminare un computer è superiore di svariati ordini di grandezza rispetto alle capacità umane.

Ma, se i *Big Data* cambiano le regole del gioco dal lato dell'offerta di soluzioni tecnologiche, anche la prospettiva degli utilizzatori non sarà più la stessa. Qualcuno sostiene che i *Big Data* provocheranno un cambiamento così radicale per la nostra società, da paragonarlo a ciò che è successo un quarto di secolo fa con l'avvento del *World Wide Web*. Per ora, quello che è certo è l'impatto previsto sulle competenze richieste ai professionisti di molti settori: perché non è la mera esistenza del dato a rap-

presentare un valore di per sé – ormai sappiamo tutti che i dati non sono informazioni... – col dato bisogna poterci fare qualcosa. Certo, li maneggiamo con le tecnologie, ma dobbiamo avere le idee chiare sul loro utilizzo e su quali tipologie di informazioni vogliamo estrarre.

E qui veniamo al regno di un nuovo sovrano che nei prossimi anni dominerà la nostra società: la *Data Science*. È un termine ampio, che abbraccia i principi e le tecniche che consentono di ottenere *actionable data*, dati che possono guidare le decisioni. Chi saprà comprendere come generare valore dalla conoscenza annegata nei dati (non a caso si parla dei futuri database in termini di *Data Lake*) si garantirà un vantaggio competitivo incontestabile. Non a caso le aziende cominciano a cercare avidamente una figura professionale, ancora poco diffusa per ora, chiamata *data scientist*: il *trait d'union* fra la tecnologia e la conoscenza di settore. Nella scienza dell'informazione, tecnologia e business andranno sempre più a braccetto. Anche la professione medica, come tante altre, verrà attraversata da questa trasformazione: i medici cominceranno sempre più a masticare concetti di *data science* e, in un futuro nemmeno troppo lontano, il loro bagaglio di competenze includerà il significato (se non addirittura l'effettuazione) di analisi descrittiva, predittiva o prescrittiva, oltre alle nozioni legate alla "medicina di precisione".

I dati come motore di prevenzione a 360°³

La medicina è stata storicamente sia generatore, sia primario consumatore di dati. Nel passato, però, lo studio dei dati e l'analisi statistica erano tipicamente collegate all'ambito della ricerca. E ora, cosa sta cambiando? Non gli obiettivi: prevedere le epidemie, curare le malattie, migliorare la qualità e aumentare l'aspettativa di vita rimangono fra le finalità più importanti della scienza medica. Però, fenomeni come l'aumento della popolazione mondiale e l'allungamento della vita media nei paesi sviluppati, stanno costringendo a una revisione dei modelli assistenziali. E molte delle decisioni che caratterizzeranno questa trasformazione saranno guidate dai dati. Con l'ambizione di sapere sempre di più su ogni singolo paziente, con più anticipo possibile, cercando di intercettare precocemente la presenza o la predisposizione verso malattie che potrebbero – forse – svilupparsi successivamente, cercando di agire in una fase in cui il trattamento è più semplice e meno costoso, o magari con l'obiettivo di evitarlo proprio, impedendo alla patologia di manifestarsi attraverso l'adozione di uno stile di vita più appropriato.

La medicina sistemica è il driver del cambiamento

La medicina sta attraversando una vera e propria rivoluzione scientifica; ciò che viene definito un salto di paradigma. Da un approccio reattivo, con una diagnostica basata sugli organi e un

sistema orientato alla gestione della malattia, a una medicina proattiva, con un approccio molecolare e sistemico.

Questi fondamenti teorici prendono origine da una nuova materia in rapido sviluppo: la biologia dei sistemi, che studia gli esseri viventi in quanto strutture in evoluzione, la cui natura è definita dall'interazione dinamica delle parti di cui sono composte. Questo approccio integra le conoscenze di genomica, proteomica, trascrittomica e di teoria dei sistemi dinamici.

Per questa disciplina il punto di partenza è l'identificazione dei geni e delle proteine presenti in un organismo e la loro evoluzione nel tempo, al fine di valutare i cambiamenti dinamici provocati da una perturbazione del sistema. È una disciplina che sfrutta tecniche di bioinformatica e di matematica-statistica per disegnare dei modelli di funzionamento dei sistemi biologici (Fig. 2). Possiamo anche leggere lo scenario di trasformazione della medicina considerando il ruolo chiave dell'innovazione tecnologica quale elemento abilitante, che spinge in avanti tre scenari in rapida evoluzione⁴:

1. la super-convergenza delle discipline biomolecolari, identificate col neologismo "omica", che raggruppa tutte le dottrine che hanno questo suffisso;
2. una popolazione sempre più connessa, dove gli individui imparano gli uni dagli altri e riversano continuamente dati sulla rete e sui social network;
3. l'esplosione dell'IOT, o internet delle cose.

Senza la recente accelerazione nell'industria dell'informatica, la confluenza di questi tre scenari non avrebbe rappresentato un fenomeno di questa magnitudo e probabilmente non si sareb-

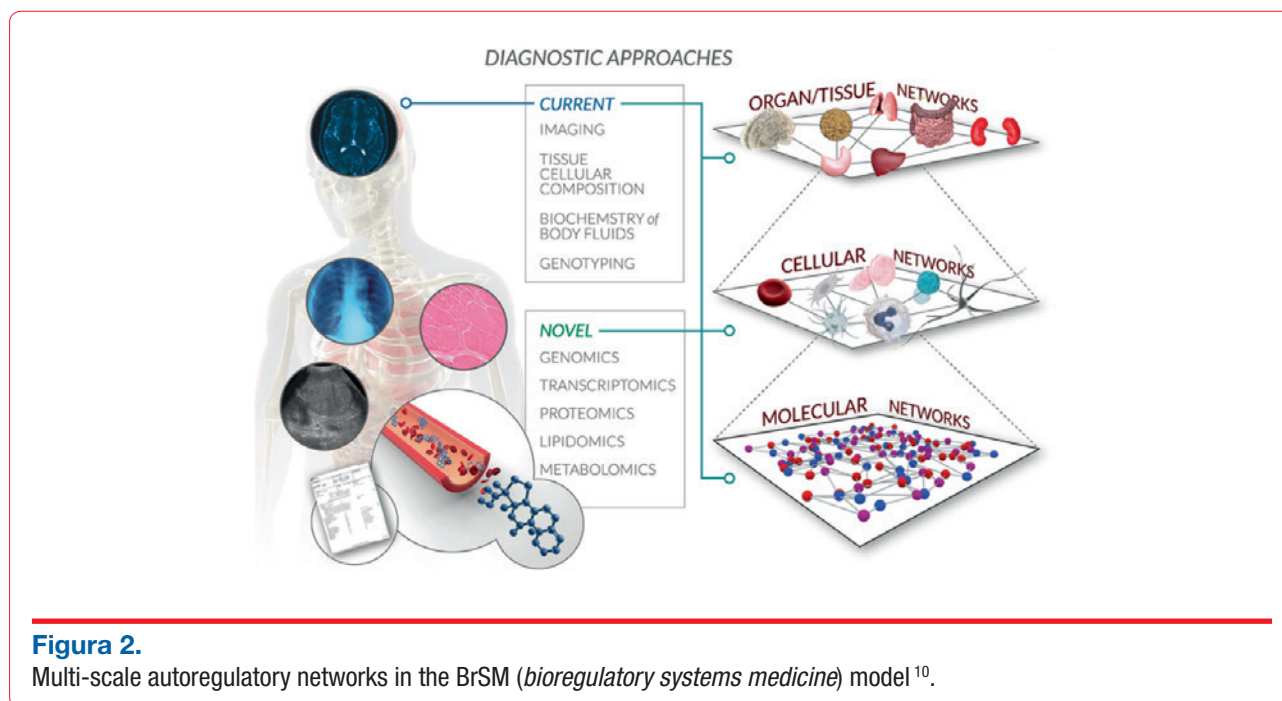
bero nemmeno messi in discussione i modelli di cura attuali. La trasformazione digitale mette in circolazione un'enormità di dati che devono essere analizzati, gestiti, conservati e utilizzati ogni volta che servono, e questo è reso possibile solo attraverso nuovi approcci e nuove tecnologie, semantiche e/o algoritmiche, per poter interpretare le informazioni e dare loro "un senso", ricercare coerenze e arrivare alla costruzione di veri e propri modelli.

Leroy Hood e la Medicina delle 4P (predittiva, preventiva, personalizzata e partecipata)

Il termine *4P Medicine* è stato coniato dallo scienziato Leroy Hood⁵, esperto di biotecnologie, uno dei principali protagonisti di questa trasformazione, convinto assertore del passaggio culturale dalla "cura delle malattie" alla "gestione complessiva del benessere degli individui".

Hood, inoltre, sostiene che il concetto di paziente standard fra qualche anno verrà sostituito da quello di "individuo geneticamente unico", su cui cucire su misura l'approccio più corretto per preservare la sua salute o, meglio, il suo benessere. L'affermazione di questo modello sarà favorita, e dipenderà, dallo sviluppo delle 3 tendenze: medicina sistemica, dati generati dagli individui (IoT, social network) e rivoluzione digitale (Fig. 3).

Le 4P di Hood si riferiscono a quattro aspetti che caratterizzeranno la medicina del futuro:



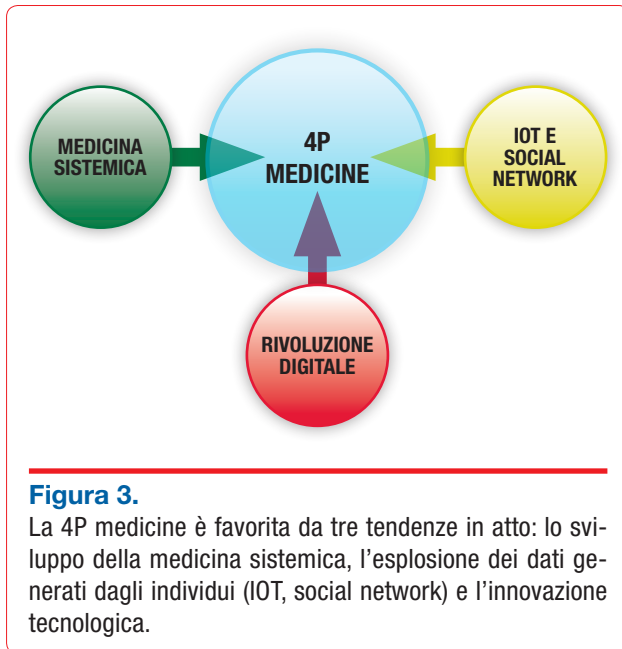


Figura 3.

La 4P medicine è favorita da tre tendenze in atto: lo sviluppo della medicina sistemica, l'esplosione dei dati generati dagli individui (IOT, social network) e l'innovazione tecnologica.

- **Preventiva:** fra qualche anno le informazioni che riguardano il genoma faranno parte della cartella clinica di ciascun individuo. Sarà possibile individuare subito le patologie a rischio per quella specifica persona e pianificare le contromisure più adatte per cercare di evitarle o allontanarne l'insorgere.
- **Predittiva:** saranno svelati i misteri del sistema immunitario e sarà possibile creare vaccini anche per patologie come, per esempio, malaria e HIV. Inoltre, ci sarà una forte rifocalizzazione di prospettiva: dall'essere concentrati all'agire sul "presente", all'obiettivo d'influire sulla situazione "futura", ovvero, mantenere lo stato di benessere invece che – o per evitare il più possibile – di dover curare le malattie una volta che esse si siano già conclamate.
- **Personalizzata:** gli individui sono geneticamente differenti o meglio "geneticamente unici": non saranno più considerati degli elementi rappresentativi di gruppi di popolazioni "standard". Questo significa anche che il paziente stesso svolgerà un ruolo ancora più determinante di ciò che succede oggi per evitare (o peggio, favorire) la transizione da uno stato di salute a quello di malattia.
- **Partecipata:** con un alto grado di cooperazione da parte degli individui (ossia la popolazione, sia sana, sia malata) considerando l'infinità di informazioni fornite più o meno volontariamente, attraverso dispositivi, sensori, social network, ecc.

Lo scenario delineato da Hood sarà ulteriormente ampliato e arricchito dalle nuove tecnologie che permettono di unire ambiti d'informazione che tradizionalmente erano separati e che adesso, invece, potranno essere analizzati contemporaneamente

te: per esempio, dati sul paziente uniti a informazioni di tipo ambientale e sociale.

Medicina stratificata e medicina personalizzata: talvolta usati come sinonimi, indicano due cose diverse⁶

Il termine *stratificazione* riguarda la suddivisione di pazienti in sottopopolazioni, a seconda del "sottotipo" di malattia che è stata diagnosticata a ciascuno di essi. Per esempio, il cancro della mammella può essere "positivo al recettore ormonale", oppure "HER-2 positivo", e talvolta non è né l'uno né l'altro. Anche nello studio del diabete ci si è posti l'obiettivo di indagare su come e quanto in questo modo si possano ottenere migliori risultati di salute⁷. Il termine *personalizzazione*, invece, si riferisce a una modalità di trattamento per cui le decisioni terapeutiche vengono definite in base a tutte le caratteristiche individuali del paziente: aspetti clinici, dati genetici, stile di vita e dati ambientali. La medicina personalizzata, pertanto, si basa su tutte le informazioni dettagliate di un individuo, compresa la sottopopolazione a cui appartiene un determinato paziente.

Qualche esempio: l'approccio "4P" è già visibile in molte realtà

Leroy Hood ha riportato in un'intervista⁸ quelli che secondo lui sono 2 importanti esempi di medicina personalizzata. Il primo riguarda il sequenziamento del genoma tumorale, con l'individuazione delle mutazioni genetiche e le conseguenti alterazioni nella trasduzione del segnale cellulare, che danno l'opportunità al medico di scegliere la terapia in base a quello specifico tumore. Questa è già una realtà nel cancro al seno, nel melanoma e nel cancro al colon.

Un altro esempio interessante riguarda il fenomeno delle persone che raccolgono i loro dati personali per preservare la salute e migliorare il proprio benessere. A questo proposito Hood cita una pubblicazione (che definisce *wonderful paper*) di Larry Smarr⁹ (direttore-fondatore del California Institute for Telecommunications and Information Technology, Calit2) intitolata *Quantified Health*. In questo documento Smarr, convinto fautore e pioniere dell'utilità di catturare i *self data*, racconta i risultati di un esperimento personale in cui ha raccolto e analizzato per 10 anni tutta una serie di parametri e segnali del suo organismo, in modo da individuare le correlazioni fra il contesto esterno (ambiente, cibo, farmaci, stile di vita, ecc.) e le reazioni del suo corpo.

Infine, ci abitueremo anche a collaborazioni che oggi ci colpiscono per la loro peculiarità, come quella fra McLaren e un'azienda farmaceutica. Il team di Formula Uno, che ha un sofisticato sistema di raccolta dati al *pit stop*, sta contribuendo al

miglioramento degli inalatori per asmatici. L'azienda farmaceutica utilizza infatti tecnologie online e un algoritmo sviluppato dal team *Applied Technologies* di McLaren per eliminare i rischi di dispersione dell'erogatore di un farmaco broncodilatatore: l'utilizzo di centinaia di sensori e le migliaia di dati raccolti hanno consentito di ottenere una dispersione vicina allo zero.

Conclusioni

La medicina ha sempre trattato le malattie nel momento in cui queste si manifestano, la diagnosi e la terapia si sono sempre basate su "pazienti standard" e le scelte dei malati sono sempre state limitate alle alternative proposte dal medico.

Proprio per questo la sanità è uno dei settori che beneficeranno maggiormente dai nuovi orizzonti aperti dalle tecnologie di analisi dei dati: anche solo la possibilità di stratificare milioni di pazienti in "coorti" sempre più precise, in base a biomarcatori che indicano l'appartenenza a un determinato sottotipo di patologia, diventerà una possibilità concreta per il medico che debba individuare specifiche condizioni di diagnosi e terapia per un singolo paziente.

Anche il rapporto medico paziente e la pratica clinica si modificheranno: al termine *Big Data*, ormai onnipresente, si aggiungerà quello di *Long Data* (i dati che riguardano l'arco temporale della vita di un individuo). Tutto questo, oltre che definire nuove modalità di esercizio della pratica medica, produrrà anche un paziente più autonomo e competente, o *Empowered*, titolato a possedere e gestire i propri dati clinici.

La *data science*, la scienza di gestione dei dati, è il campo su cui si giocheranno le nuove sfide per migliorare il benessere delle persone e la cura delle malattie.

Solo fino a una decina di anni fa, l'idea che l'approccio della medicina potesse, da reattivo, diventare predittivo, preventivo,

personalizzato e partecipato, era considerata un'utopia. Oggi, invece, i fondamenti di questa visione sono largamente condivisi e sono stati anche articolati in una serie di report del US Institute of Medicine.

Possiamo concludere dicendo che tutta questa rivoluzione sembra andare nella direzione di ciò che sosteneva Ippocrate: "è più importante sapere che tipo di persona abbia una malattia, che sapere che tipo di malattia abbia una persona".

Bibliografia

- ¹ <https://insnerds.com/what-is-big-data/>.
- ² <https://www.emc.com/analyst-report/digital-universe-healthcare-vertical-report-ar.pdf>.
- ³ <https://www.forbes.com/sites/bernardmarr/2015/04/21/how-big-data-is-changing-healthcare/#2087f2c92873>.
- ⁴ Flores M, Glusman G, Brogaard K, et al. *P4 medicine: how systems medicine will transform the healthcare sector and society*. *Per Med* 2013;10:565-76.
- ⁵ Hood L. *Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future*. *Rambam Maimonides Med J* 2013;4:e0012.
- ⁶ eupati.eu/it/medicina-personalizzata/medicina-stratificata-e-medicina-personalizzata/A2-1.08.3-V1.3 2015 June.
- ⁷ Emami-Riedmaier A, Schaeffeler E, Nies AT, et al. *Stratified medicine for the use of antidiabetic medication in treatment of type II diabetes and cancer: where do we go from here?*. *J Intern Med* 2015;277:235-47.
- ⁸ <https://blog.23andme.com/health-traits/listening-to-leroy-hood/>.
- ⁹ <http://lsmarr.calit2.net>.
- ¹⁰ Goldman A, Burmeister Y, Cesnulevicius, Herbert M, et al. *Bioregulatory systems medicine: an innovative approach to integrating the science of molecular networks, inflammation, and systems biology with the patient's autoregulatory capacity?* *Front Physiol* 2015;6:225.

SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE



La medicina delle 4P, secondo il suo ideatore, Leroy Hood, è caratterizzata da:

- Prevedibile, Prescrittiva, Personalizzata, Produttiva
- Proattiva, Precisa, Partecipata, Personalizzata
- Personalizzata, Proattiva, Puntuale, Precisa
- Preventiva, Predittiva, Personalizzata, Partecipata

Il concetto di Medicina Personalizzata, secondo la medicina delle 4P, significa:

- Medicina Stratificata, che suddivide i pazienti in sottopopolazioni a seconda del sottotipo di malattia
- Medicina che considera l'unicità di un individuo tenendo conto degli aspetti clinici, dei dati genetici, dello stile di vita e dei dati ambientali
- Medicina Sistemica che considera l'individuo nella sua unicità genetica
- Medicina Fenotipizzata che si preoccupa dell'appropriatezza prescrittiva

I termini *cognitive analytics* e *machine learning* si riferiscono a:

- Tecnologie di *Business Intelligence* basate su algoritmi matematici sofisticati che possono analizzare e interpretare enormi moli di dati
- Tecnologie che verranno sostituite dall'Intelligenza Artificiale per l'analisi dei dati
- Tecnologie simili al cervello umano che, tramite algoritmi di *Business Intelligence*, creano utili reportistiche
- Grossi database che usano algoritmi sofisticati e generano dati

Le tre tendenze che stanno favorendo l'affermarsi della medicina delle 4P sono:

- La medicina stratificata, la medicina personalizzata, la partecipazione del paziente
- La rivoluzione digitale, gli algoritmi matematici per l'analisi dei dati, i sensori dei dispositivi medici
- La biologia molecolare, l'analisi genetica, la rivoluzione digitale
- La medicina sistemica, l'IOT e i dati dei social network, l'innovazione tecnologica



Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it