

Network medicine, l'approccio contemporaneo alle malattie

Una nuova disciplina destinata a cambiare la medicina così come l'abbiamo conosciuta da oltre un secolo

“L'organismo è uno stato cellulare nel quale ogni cellula è un cittadino. La malattia non è altro che il conflitto dei cittadini dello stato sostenuto dall'azione di forze esterne.” — Rudolf Virchow

L'approccio scientifico con cui tutti siamo stati formati ha le sue origini nei filosofi presocratici, Leucippo e Democrito. Piuttosto che attribuire significato o finalità agli oggetti nel loro ambiente, questi atomisti hanno cercato di comprendere la struttura di quegli oggetti decostruendoli nei loro componenti (atomi). La funzione attribuita seguiva quindi la forma riduzionista. Per quanto attraente sembrasse ad alcuni filosofi della natura, questo approccio riduzionista non fu unanimemente accolto nell'antica Grecia e non si evolse ulteriormente fino al materialismo di René Descartes. Sin dal XVII secolo, l'analisi cartesiana del mondo naturale ha dominato tutti i rami della scienza e, sicuramente, ci ha portato a una comprensione molto più profonda dei fenomeni osservabili rispetto a tutti i precedenti approcci epistemologici.

Il riduzionismo in biologia e medicina

Il riduzionismo ha, naturalmente, anche svolto un ruolo chiave nel progresso della biologia e della medicina moderna. A partire dal lavoro fondamentale di Marcello Malpighi nel XVII secolo, che utilizzò la nuova tecnologia della microscopia per decostruire gli elementi funzionali di piante e animali, e proseguendo nel XIX secolo con il lavoro di William Osler, che utilizzò il nuovo metodo dell'autopsia per correlare le anomalie strutturali con la malattia che precede la morte (la cosiddetta correlazione clinico-patologica), la complessità della biologia e della malattia è stata progressivamente ridotta a elementi verificabili per una comprensione più profonda dei meccanismi.

Una considerazione più formale del riduzionismo nella filosofia della scienza fu chiaramente delineata da Thomas Nagel nel suo saggio *Il significato del riduzionismo nelle scienze naturali*, in cui lo descrisse in termini moderni come la chiarificazione di un campo usando gli strumenti di un altro. Il riduzionismo nella scienza e nella pratica medica è, tuttavia, spesso equiparato a concezioni più antiche della malattia come un'entità che può essere dissociata dalla "persona malata" ed esplorata in dettaglio utilizzando strumenti analitici sempre più fini. Questo approccio ontologico alla malattia servì come base dell'approccio di osservazione empirica sostenuto da Thomas



Joseph Loscalzo
Direttore
Department of
medicine
Brigham & women's
hospital
Harvard medical
school

L'articolo è la trascrizione della *lectio magistralis* tenuta dal professor Loscalzo il 16 maggio 2019 alla Sapienza università di Roma, al termine della cerimonia per il conferimento del titolo di dottore di ricerca *honoris causa* in tecnologie biomediche innovative in medicina clinica "per il suo fondamentale contributo alla comprensione della biomedica e della fisiologia dell'ossido nitrico e per il suo contributo determinante alla definizione di *network medicine*".

Sydenham nel XVII secolo, il quale riteneva che, per scoprire cure specifiche per malattie specifiche, "è necessario che tutte le malattie siano ridotte a certe e determinate specie... (come) esposte dai botanici nelle loro fitologie".

Gli storici della medicina hanno descritto la storia della specificità di una malattia come una progressiva riduzione della gravità delle lesioni. Negli ultimi tre secoli, questo lungo arco di riduzionismo in medicina ha portato al paradigma scientifico operativo moderno: man mano che l'analisi diventa più articolata e ristretta, l'efficacia delle spiegazioni e degli interventi biomedici aumenta. In questo modo si possono individuare collegamenti tra le nosologie botaniche della malattia di Sydenham e Malpighi e il lavoro di Giambattista Morgagni, che descrisse l'organo affetto da lesione come "sede della malattia", e quello di Marie Francois Xavier Bichat, che caratterizzò la patologia come infiammazione all'interno di specifici tessuti o organi. Nel XIX secolo, la disciplina della patologia cellulare riduceva ancora il quadro osservazionale della lesione, e nel XX secolo le basi molecolari della malattia occupavano il centro della scena. Allo stesso modo la logica del riduzionismo fu applicata alle terapie, guidate per la prima volta da Ehrlich, la cui visione del XX secolo di "proiettili [terapeutici] magici" che erano altamente selettivi per malattie specifiche e specifici tessuti malati contribuì a definire il settore della farmacologia e dello sviluppo di farmaci. Il paradigma di Ehrlich fu facilitato dall'iniziale visione di specifici recettori dei farmaci attraverso i quali questi proiettili avrebbero agito, una visione che fu recepita dalla metà del XX secolo quando i primi recettori proteici furono isolati e caratterizzati. Con lo sviluppo dell'industria farmaceutica e, parallelamente, dell'organizzazione della regolamentazione dei farmaci, l'attenzione rivolta ai singoli bersagli farmacologici e ai singoli farmaci (o un numero limitato di combinazioni di farmaci) divenne il principio guida per lo sviluppo, la progettazione delle sperimentazioni cliniche e l'approvazione dei farmaci.

Per quanto queste strategie riduzioniste siano state efficaci nella classificazione della malattia, nella comprensione dei meccanismi specifici della malattia e nello sviluppo di trattamenti specifici per la malattia, in questo secolo i ricercatori biomedici hanno sempre più incontrato i limiti nell'approccio biomedico riduzionistico come metodologia per comprendere la biologia e le malattie. Ad esempio, il clamore che circonda

il Progetto genoma umano ha incoraggiato la comunità scientifica e il pubblico a credere che la semplice conoscenza riduzionista della variazione genomica ci informasse anche di per sé sulla suscettibilità alla malattia guidandoci verso trattamenti personalizzati. Sia i media sia i leader nel campo della genomica hanno perpetuato questo mito catalogando le varianti genomiche associate a fenotipi di malattie complesse come se queste liste formassero una "stele di Rosetta" di cause delle malattie. Che le dimensioni dell'effetto della maggior parte di questi loci genetici siano piccole, e molte esistono in regioni non codificanti con funzione o importanza sconosciute, non dissuadono molti scienziati del genoma dal perpetuare l'idea che un singolo o limitato numero di determinanti genetici possa essere la causa di ogni malattia complessa.

Fortunatamente, l'opinione della comunità scientifica è cambiata negli ultimi dieci anni quando è diventato più evidente il riconoscimento della natura complessa della maggior parte delle malattie e dei loro determinanti genetici e ambientali.

“Una singola variante genetica raramente predice con precisione un vero e proprio fenotipo patologico.”

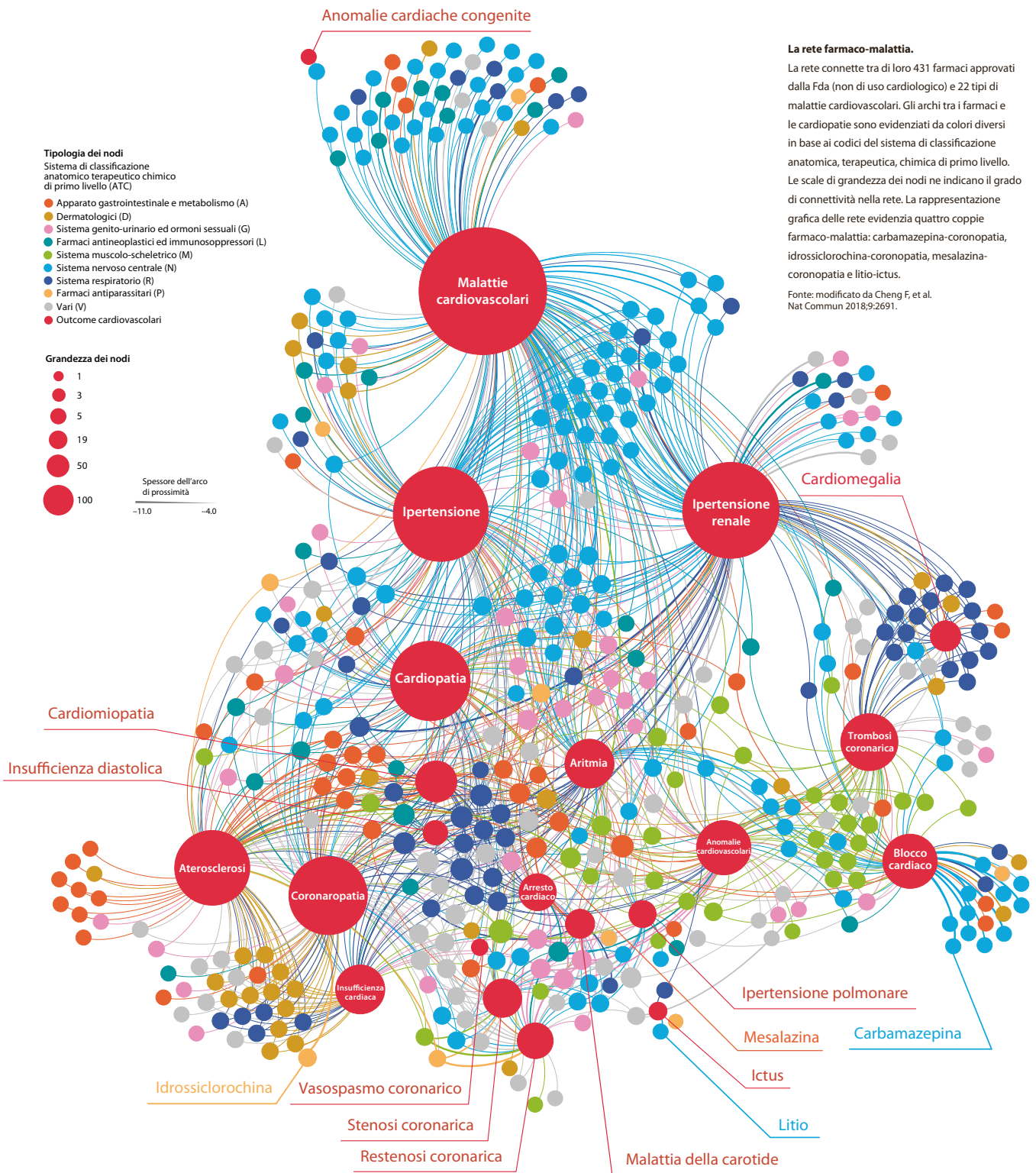
Anche per le classiche malattie mendeliane, un approccio riduzionista su una o poche varianti genetiche è fuorviante dal momento che una singola variante genetica raramente (o forse mai) predice con precisione uno specifico fenotipo patologico. Il disturbo monogenico prototipo dell'anemia falciforme, ad esempio, si presenta con fenotipi multipli: i pazienti possono apparire asintomatici, presentare anemia lieve, anemia aplastica o sindromi da ictus, tra gli altri. Chiaramente, altri fattori genetici e ambientali contribuiscono al fenotipo patologico anche in malattie lineari e monogeniche, modulandone la forma, il decorso della malattia e la risposta alla terapia.

Mentre alcuni geni in grado di modificare la malattia contribuiscono alle variazioni fenotipiche, molti altri fattori ambientali, epigenetici e proteomici (modificazioni post-traduzionale, forme di *splicing* alternativi) influenzano l'espressione della malattia. La comunità biomedica, pronta a sfruttare un certo numero in espansione di informazioni biomediche è, quindi, ostacolata da approcci riduzionistici la cui applicazione alla malattia è ripetutamente scompagnata dalla complessità biologica.

Dalla complessità alle reti molecolari

Il declino della pipeline di prodotti dell'industria farmaceutica illustra ulteriormente i limiti del riduzionismo. Nonostante il miglioramento delle strategie per

“Più l'analisi diventa articolata e ristretta, più l'efficacia delle spiegazioni e degli interventi biomedici aumenta.”



La rete farmaco-malattia.

La rete connette tra di loro 431 farmaci approvati dalla Fda (non di uso cardiologico) e 22 tipi di malattie cardiovascolari. Gli archi tra i farmaci e le cardiopatie sono evidenziati da colori diversi in base ai codici del sistema di classificazione anatomica, terapeutica, chimica di primo livello. Le scale di grandezza dei nodi ne indicano il grado di connettività nella rete. La rappresentazione grafica delle rete evidenzia quattro coppie farmaco-malattia: carbamazepina-coronaropatia, idrossiclorochina-coronaropatia, mesalazina-coronaropatia e litio-ictus.

Fonte: modificato da Cheng F, et al. Nat Commun 2018;9:2691.

l'estrazione di librerie di dati e nonostante le elevate prestazioni dell'analisi computazionale di piccole molecole in grado di inibire o attivare specifici bersagli molecolari, il numero di nuovi farmaci approvati ogni anno è rimasto piuttosto modesto (da venti a trenta) per quasi tre decenni. Il fallimento dei progressi nell'individuazione di obiettivi (target) molecolari "druggable" riflette, in parte, una riduzione inappropriata delle complesse reti molecolari che governano le interazioni farmaci-target verso un singolo target proteico responsabile della malattia.

I bersagli farmacologici operano all'interno di una rete di strutture biologiche intera-

genti. Un focus troppo ristretto sull'obiettivo non considera altri potenziali effetti a valle del trattamento. Molti effetti "off-target" riflettono l'incapacità di considerare tutte le possibili interazioni farmaco-proteina (verificabili) all'interno dell'universo di tutte le proteine e le vie di interazione in una cellula e le loro conseguenze funzionali. Senza la consapevolezza del più ampio contesto di conoscenza del network

La scienza delle reti ha radici nel campo della sociologia e in quello matematico della teoria dei grafi.

della malattia e dei farmaci, non è possibile sviluppare approcci rilevanti per affrontare percorsi di malattia complessi, come lo sviluppo di resistenza alla terapia di precisione da parte di una cellula tumorale. Cercare proiettili magici che colpiscano obiettivi distanti senza considerare gli effetti off-target di un farmaco (o le conseguenze che si osservano inibendo un bersaglio del farmaco per altre vie in cui può agire) non è una strategia ottimale per lo sviluppo di farmaci o per approcci farmacologici per malattie complesse.

Per continuare con i successi della biomedicina nella comprensione e a p.10 →

da p. 9 → nella lotta alle malattie nel XXI secolo, è quindi essenziale ricostituire i fenomeni biologici e patobiologici in termini di reti complesse di geni o di proteine interagenti e dei loro modulatori ambientali. La scienza delle reti, lo studio delle reti, ha radici nel campo della sociologia e della sua analisi del comportamento dei social network, e nel campo matematico della teoria dei grafi. Qualsiasi insieme di elementi interagenti in modi complessi, inclusi geni, proteine o metaboliti, può essere rappresentato topologicamente come un insieme di nodi (elementi) e dei loro collegamenti (processi che governano le loro interazioni). La distribuzione dei collegamenti tra i nodi in tali sistemi può variare da "casuale" a "raggruppata" (*cluster*). La maggior parte dei sistemi biologici presentano distribuzioni raggruppate o a invarianza di scala (*scale-free*): alcuni nodi sono altamente collegati ad altri, mentre la maggior parte di essi è debolmente connessa alla rete. Questa architettura ha alcune conseguenze interessanti per i sistemi biologici, compresa la capacità di facilitare la diversità biochimica a costi energetici minimi. Mutazioni o polimorfismi in nodi (geni) debolmente connessi spiegano la normale variabilità biologica e la malattia complessa, mentre quelli in geni intensamente connessi (*hub*) portano alla morte precoce di un organismo (letalità embrionale). Queste strutture di rete cluster sono d'aiuto per spiegare la capacità dell'organismo di accogliere la maggior parte delle perturbazioni metaboliche e molti errori biologici nella replicazione o trascrizione del dna con conseguenze funzionali minime.

“Come il comportamento di un circuito elettrico, quello di una rete biologica dipende dalle connessioni tra i suoi elementi.”

Un'altra proprietà delle reti biologiche è l'"emergenza", cioè il loro comportamento non può essere previsto sulla base di una comprensione riduzionista delle loro parti componenti. Come il comportamento di un circuito elettrico, quello di una rete biologica dipende dalle connessioni tra i suoi elementi. Per decenni, i biologi hanno concentrato la loro attenzione su un gene, un fattore di trascrizione o un enzima, accumulando iterativamente una comprensione approfondita della sua funzione, ma raramente nel contesto generale in cui normalmente opera. Prima della rivoluzione -omica, questo approccio rifletteva la nostra conoscenza limitata degli elementi della rete biologica e le limitazioni dei metodi quantitativi e di calcolo. Nell'ultimo decennio, tuttavia, queste limitazioni sono diminuite e uno studio integrativo e olistico delle reti biologiche è diventato più realizzabile.

La network medicine in risposta ai limiti del riduzionismo

Da oltre dieci anni abbiamo sviluppato il nuovo campo della *network medicine* come soluzione ai limiti del riduzionismo nella moderna biomedicina. La *network medicine* combina le metodologie della biologia dei sistemi e le scienze della rete come un approccio alla patologia complessa, definendo la malattia come la sequela di perturbazioni genetiche o ambientali di più componenti della rete molecolare. Le reti molecolari su

“Un attento esame dell'organizzazione di ciascun modulo di malattia è profondamente informativo sui nuovi meccanismi che regolano la stessa.”

cui si focalizza la *network medicine* sono reti di interazione proteina-proteina (o reti ppi, *protein-protein interaction*), poiché queste reti riflettono le vere associazioni fisiche tra gli effettivi effettori del fenotipo cellulare e patologico. Nelle reti ppi, i nodi rappresentano le proteine e gli archi (collegamenti) riflettono le interazioni fisiche tra le proteine. È interessante notare che nella rete ppi attualmente utilizzata (che contiene 16.677 prodotti genici e 243.604 interazioni) ci sono, in media, circa quindici proteine eterologhe associate a ciascuna proteina, che riflettono la complessa interazione tra proteine nel contesto di una cellula intatta. Come base essenziale per la disciplina, abbiamo esplorato la rete ppi completa per la localizzazione di sottoreti associate a malattie specifiche. Lo abbiamo fatto mappando i prodotti genici associati alle malattie alla rete ppi e analizzando la loro posizione per determinare se questi prodotti genici mappati fossero o meno raggruppati all'interno della rete. Inaspettatamente, abbiamo scoperto che la grande maggioranza delle 299 malattie studiate comprendeva sottoreti discrete o moduli di malattia all'interno della rete ppi globale. Molti di questi specifici moduli di malattia si sovrappongono ad altri moduli patologici, illustrando nei segmenti di sovrapposizione percorsi che sono comuni a entrambe le malattie.

La mappatura di prodotti genici noti della patologia nella rete ppi migliora la nostra conoscenza della patobiologia perché la rete ppi riempie i legami proteici mancanti tra prodotti genici precedentemente noti per essere associati a una malattia, ma che non sono noti essere associati l'uno con l'altro. Un attento esame dell'organizzazione di ciascun modulo di malattia e dei percorsi meccanicistici al suo interno è profondamente informativo sui nuovi meccanismi che regolano la malattia. Di conseguenza, noi e molti altri gruppi abbiamo identificato nuovi meccanismi per malattie come l'asma, la pre-eclampsia, la calcificazione della valvola aortica e la stenosi, la malattia polmonare ostruttiva cronica e l'ipertensione arteriosa polmonare.

Più recentemente, abbiamo iniziato a esplorare la nozione di "reticolotipo", o moduli di malattia specifici, per ciascuna malattia. Più precisamente, mappiamo le varianti genetiche e i geni differenzialmente espressi da un individuo specifico con una malattia specifica al modulo di malattia per quella malattia, creando un "reticolotipo" personalizzato che evidenzia le caratteristiche molecolari uniche che governano l'espressione della malattia per quel paziente. Con questo approccio, ci aspettiamo di essere in grado di spiegare l'eterogeneità dei patofenotipi per ogni malattia. I reticolotipi individuali definiti in questo modo possono anche potenziare le terapie di precisione per ciascun paziente.

La capacità di raccogliere le informazioni

“Questo approccio perfezionerà e ridefinirà le malattie umane, migliorerà l'accuratezza della diagnosi e guiderà la terapia di precisione.”

più utili dalla rete ppi, dai moduli di malattia e dai reticolotipi è limitata dalla nostra capacità di caratterizzare con precisione il fenotipo della malattia. Sin dai tempi di William Osler, le diagnosi sono state guidate dalle caratteristiche fenotipiche comuni più probabili da trovare in un gruppo di pazienti all'interno di quella categoria di malattia. Aderendo al riduzionismo di Guglielmo di Ockham, siamo il più equilibrati possibile nel semplificare l'individuazione di una causa dei sintomi di ciascun paziente. Mentre questo metodo, infatti, semplifica l'approccio alla diagnosi delle malattie, lo fa a costo di minimizzare o trascurare quelle sfumate differenze che rappresentano l'ampia varietà di manifestazioni anche delle più comuni malattie. Inoltre, sono proprio queste differenze a guidare terapie più precise che migliorano in modo ottimale un dato paziente. Per questo motivo, noi e altri abbiamo effettuato sforzi importanti per definire le reti fenotipiche per ogni paziente con una data malattia o sindrome, analizzando attentamente le differenze tra i pazienti e tentando di correlare tali differenze con le variazioni del reticolotipo molecolare. In definitiva, questo approccio perfezionerà e ridefinirà le malattie umane, migliorerà l'accuratezza della diagnosi e guiderà la terapia di precisione.

Infine, passando alle terapie, l'analisi della rete ppi, il modulo della malattia e il suo reticolo individuale in un paziente specifico promettono di identificare obiettivi terapeutici unici che possono ottimizzare le conseguenze funzionali di qualsiasi intervento. Il ripristino del normale comportamento (dinamico) del modulo di malattia è l'obiettivo di questo esercizio, e per farlo è necessario comprendere i potenziali bersagli farmacologici, i loro partner proteici interagenti, i percorsi funzionali all'interno dei quali avvengono tali interazioni e l'importanza delle combinazioni di terapie dirette a più di un obiettivo, la cosiddetta politerapia razionale, per massimizzare il beneficio terapeutico e minimizzare gli effetti avversi. La rete ppi e i moduli di malattia possono anche guidare il ricollocamento dei farmaci: un medicinale il cui target è collegato a un modulo di malattia, per il quale ancora non è stato approvato, potrebbe essere riproposto per questa stessa malattia.

“Il futuro della medicina visto attraverso la lente della network medicine è davvero eccitante e pieno di grandi promesse.”

Considerati insieme, questi dati suggeriscono che la *network medicine* non è semplicemente una nuova strategia per analizzare i meccanismi della biologia e della malattia, ma un approccio unificante che interroga la complessità della biologia e della malattia in modo informativo a fini diagnostici e terapeutici. La *network medicine* promette di essere una nuova disciplina destinata a rivedere radicalmente il nostro approccio alla biologia e alle malattie, cambiando il vero volto della medicina così come l'abbiamo conosciuta da oltre un secolo. Il futuro della medicina visto attraverso la lente della *network medicine* è davvero eccitante e pieno di grandi promesse. ■