Medicina 4.0. Un'introduzione

Medicine 4.0. An introduction

Piero Cappelletti¹

Ricevuto: 30 luglio 2018 / Accettato: 2 agosto 2018 / Pubblicato online: 7 agosto 2018
© Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio 2018

Riassunto La Medicina 4.0 è il corrispettivo nella scienza e nella pratica medica della Quarta Rivoluzione Industriale che è caratterizzata dalla fusione di tecnologie fisiche, digitali e biologiche in grado di impattare tutte le discipline economiche e industriali e di sfidare l'idea comune di che cosa significhi essere umani. Il futuro prossimo della Medicina può essere descritto come un evolvere tecno-scientifico lungo almeno tre assi portanti: la medicina riparativa/integrativa, la medicina rigenerativa e la medicina di precisione. Le tre prospettive di sviluppo hanno diversi punti in comune, ma soprattutto sono strettamente legate alle possibilità offerte dalla rivoluzione informatica, legata all'intelligenza artificiale. In verità, il vortice dell'accelerazione della Medicina 4.0 ha effetti profondi sulla ricerca medica, sulla pratica assistenziale e sulla cultura della Medicina. Le potenzialità dell'intelligenza artificiale (AI) in campo diagnostico e terapeutico, d'altra parte, mettono in crisi i fondamenti e le prospettive stesse della professione. Le prospettive di cambiamento per medici e pazienti sono rivoluzionarie sia in termini di "personalizzazione" dell'assistenza che di precisione diagnostico-terapeutica, accompagnate da questioni etiche riguardanti la concezione di "umano" e da problemi di responsabilità e di dominio delle attività. Poiché toccano ciascuno di noi, tutti dovrebbero avere un'adeguata base di conoscenza per decidere sulle questioni emergenti. E, in quest'opera d'informazione/formazione in tempi così difficili per la scienza, i professionisti della Medicina devono fare la loro parte.

Parole chiave Medicina 4.0 · Medicina integrativa · Medicina rigenerativa · Medicina di precisione · Intelligenza artificiale

Summary *Medicine 4.0 is the corresponding event in medicine of Fourth Industrial Revolution, characterized by fusion of physical, digital and biological worlds, impacting all disciplines, economies and industries, and even challenging ideas about what it means to be human. Three are the main trends in the near future of medicine: Integrative Medicine, Regenerative Medicine, and Precision Medicine. The informatics revolution and artificial intelligence (AI) are crucial in the development of the three perspectives. The acceleration of Medicine 4.0 determines big changing in medical research, in healthcare organization, and in idea itself of medicine. AI challenges medicine and physicians from practical and theoretical points of view, with revolutionary ways for medical assistance, diagnosis, therapeutics, and physician-patient relationship. Physicians and medical professionals have the duty of information and education of patients and public about the future changing, for helping understanding and aware democratic decisions.*

Keywords *Medicine 4.0 · Integrative medicine · Regenerative medicine · Precision medicine · Artificial intelligence*

Medicina 4.0: definizioni

Il termine Medicina 4.0 è sempre più utilizzato nella letteratura scientifica e profana e immediatamente rimanda all'idea di una quarta stagione/età/era della Medicina e, con il linguaggio informatico del punto zero, al ruolo dell'informazione nella sua determinazione. Tuttavia, i passaggi necessari per raggiungere lo stadio 4 e i contenuti degli stessi, in particolare dell'ultima fase, non sono concordemente definiti. Se interpelliamo Wikipedia, spesso un ircocervo tra l'Enciclopedia di Diderot e una *biblia pauperum* ma comunque

✉ P. Cappelletti
pie.cappelletti@gmail.com

¹ SIPMeL, Castelfranco Veneto, TV, Italia

un quasi indispensabile strumento di sapere prontamente disponibile, otteniamo le seguenti sintetiche risposte: Medicina 1.0 è la medicina tradizionale; Medicina 2.0 è l'*e-Health* caratterizzata dallo scambio on-line tra pazienti (*blog, social network*) e tra pazienti e clinici; Medicina 3.0 è correlata al Web 3.0 (il cosiddetto *Semantic Web*) con la possibilità di interfaccia interattiva dell'utilizzatore e la personalizzazione di dati e informazione; Medicina 4.0 è la somma di digitalizzazione e di *social networking* [1]. Nella letteratura scientifica, viceversa, un recente articolo di provenienza informatico-biologica [2] puntualizza in modo diverso tappe e contenuti: Medicina 1.0 è la medicina tradizionale che per centinaia di anni si è basata sulle competenze di medici che disponevano di poco più dei cinque sensi per diagnosticare e di un ristretto numero di farmaci, per lo più da sostanze presenti in natura, e di una limitata scelta di interventi chirurgici per curare; Medicina 2.0 è la medicina tecnologica novecentesca con le innovazioni principali legate all'introduzione dei raggi X in campo diagnostico e degli antibiotici in campo terapeutico; Medicina 3.0 è quella caratterizzata dalla miniaturizzazione (microsistemi) e dall'elettronica (chirurgia computer-assistita, riconoscimento d'immagini, robotica); Medicina 4.0 è l'integrazione di ICT (*Information and Communication Technology*), elettronica e tecnologia delle microstrutture per nuove forme di terapia come la chemioterapia personalizzata e la telemedicina terapeutica. Le definizioni differiscono in relazione al livello di conoscenze di base degli estensori e degli interessi degli utilizzatori e sono caratterizzate dalla predominanza del *social networking* da un lato e dalla *tecnoscienza* dall'altro (rappresentando un esempio delle tensioni tra la cultura postmoderna e quella scientifica, moderna per definizione) ma concordano sull'importanza della digitalizzazione per determinare l'ultimo passaggio dell'evoluzione medica. Tuttavia, intendere la Medicina 4.0 come la somma di digitalizzazione e genomica, come spesso viene suggerito, sarebbe un errore. La Medicina 4.0 è il corrispettivo nella scienza e nella pratica medica della Quarta Rivoluzione Industriale (vapore, elettricità, informatica, multi-tecnologie) che è caratterizzata dalla fusione di tecnologie fisiche, digitali e biologiche in grado di impattare tutte le discipline economiche e industriali e di sfidare l'idea comune di che cosa significhi essere umani [3]. Anche in Medicina 4.0 la fusione, non la somma e nemmeno la sinergia, di tecnologie diverse è l'elemento essenziale, impatta tutte le discipline e sfida il concetto stesso di "umano".

Prospettive tecnologiche della Medicina

La Medicina nasce come gesto terapeutico (un "saper fare") che tende a diventare un "sapere", cioè un quadro sistemico di spiegazione e interpretazione dei "casi" del suo

"oggetto-soggetto", l'uomo. Oggi, il futuro prossimo della Medicina può essere descritto come un evolvere tecnoscientifico lungo almeno tre assi portanti: la Medicina riparativa/integrativa, la Medicina rigenerativa e la Medicina di precisione.

La *Medicina integrativa* è in origine una medicina "riparativa", tradizionalmente protesica (dispositivi artificiali atti a sostituire una parte del corpo mancante—un arto, un organo o un tessuto—o a integrarne una danneggiata—gamba di legno, uncino, occhiali, protesi odontoiatriche, amplificatore acustico ecc.) e più recentemente bionica, branca dell'ingegneria biomedica che applica la cibernetica alla riproduzione di funzioni degli organismi viventi (*i-Limb Hand*, esoscheletri ecc.). Oggi guarda alle stampanti 3D e alla robotica, per la creazione di organi artificiali: un pancreas artificiale, tendenzialmente impiantabile come un pace-maker cardiaco, è già in fase di sperimentazione; il fegato è già stato riprodotto con stampanti 3D. La frontiera è rappresentata dalle neuro-protesi sensitivo-motorie e cognitive [4], che integrano e autonomizzano sistemi di sostituzione funzionale dell'interfaccia sensoriale neurologica (*replacement*) e di riattivazione di circuiti neuronali attraverso modulazioni terapeutiche (*restoration*) da un lato e arti bionici, "soft" neuro-robot (*smaller, softer, safer, smarter*) e tessuti artificiali (per esempio, "muscoli" da polimeri di molecole pirrolidiche) dall'altro. La prospettiva di realizzare *cyborg*, crasi di elementi umani e artificiali in evoluzione da esseri umani potenziati ad androidi, e *fyborg* (*functional cyborg*), individui potenziati tramite estensioni meccaniche ed elettroniche non innestate nel corpo, spinge la riflessione e il dibattito sul "postumano/transumano" [5]. La Medicina riparativa, inoltre, si spinge ai livelli biologici più fini, cellulari e molecolari, alla ricerca dei danni dell'invecchiamento, mitocondriali e telomerici, con l'obiettivo di "ripulire" le strutture anatomo-funzionali per un loro buon funzionamento indefinito, come si propone la fondazione SENS (strategie per l'ingegnerizzazione di una senescenza trascurabile) [6].

La *Medicina rigenerativa*, termine utilizzato compiutamente da William A Haseltine nel 2001 per intendere il ripristino funzionale di cellule, tessuti e organi, si basa sui principi dell'ingegneria genetica—isolare un gene dall'organismo che lo possiede e inserirlo in un ospite anche di una specie diversa (DNA ricombinante) grazie alle endonucleasi di restrizione e alle DNA ligasi—e si sviluppa come terapia genica (ricondizionamento di cellule *in vivo*), uso di cellule staminali (rigenerazione cellulare *ex vivo* e *in vivo*) e ingegneria dei tessuti (combinazione di cellule e materiali artificiali) per il ripristino anatomo-funzionale di tessuti e organi [7]. Mentre l'ingegneria dei tessuti, su *scaffold* che mimano la matrice extracellulare fatta di fibre collageniche talvolta sostituite da nuovi materiali (nanomateriali) con compiti non solo passivi (sostegno) ma attivi (stimoli chimici) e offrono una struttura tridimensionale e di orientamento cellulare, sviluppa tessuti miocardici su strutture lineari parallele

per una crescita allineata, epatici su fibre interconnesse per la polarizzazione delle cellule epatiche, e ossei su strutture porose, resistenti e flessibili per favorire vascolarizzazione e impianto cellulare, la terapia genica è avanzata lentamente per la cura di malattie OMIM (monogeniche), ma oggi la recentissima tecnica CRISPR-Cas9, che consente di tagliare e ricucire il DNA in punti determinati della sequenza, ne rilancia le potenzialità. La più promettente, e controversa anche sotto il profilo etico, tecnica di medicina rigenerativa è quella basata sulle cellule staminali (CS)—embrionali, adulte e “indotte” (iPS)—con la possibilità di ri-produrre tessuti e organismi. La possibilità di rintracciare *in situ* le CS e di indurre la differenziazione cellulare a fini riparativi resta uno degli obiettivi principali della Medicina rigenerativa, ma ancora distante nel tempo: il campo di applicazione oggi è ristretto a emopatie, pelle artificiale, cornea e a interessanti ricerche per infarto del miocardio, diabete, Parkinson, retinopatie e alcuni organi (timo, trachea, vescica) [8]. Tuttavia, la clonazione ha aperto il campo a una montante sindrome di Frankenstein e dato ulteriori argomenti alla discussione sul “postumano/transumano” e al futuro della specie.

La *Medicina di precisione* tende al trattamento e prevenzione delle malattie sulla base della variabilità individuale dei geni, ambiente e stili di vita (personalizzazione) e si basa sulla comprensione deterministica delle malattie, diagnosi di fattori causali, abilità di trattare le cause profonde della malattia, utilizzando strumenti come i database biologici genomici e post-genomici, metodi di caratterizzazione quali “omiche”, analisi cellulari e tecnologia “mobile”, e la bioinformatica. Le armi principali saranno l’immunoterapia e la nanomedicina. Spesso la medicina di precisione viene ridotta a una somma di genomica più informatica, ma la lettura attenta della definizioni ci fa comprendere che, seppure le omiche e la bioinformatica siano fondamentali, è l’approccio di biologia e medicina sistemica (connettere i network a livello genico con quelli molecolare, cellulare, tissutale e organico e con ambiente e stili di vita) che caratterizza questo nuovo modo di intendere la Medicina. La Medicina di precisione tiene in sé il concetto di medicina 4(5)P e corregge l’interpretazione banale della dizione “Medicina personalizzata” [9].

Le tre prospettive di sviluppo hanno diversi punti in comune, ma soprattutto sono strettamente legate alle possibilità offerte dalla rivoluzione informatica, legata all’*intelligenza artificiale* (*artificial intelligence*, AI). Se John McCarthy, uno dei padri fondatori, nel 1955 poteva descriverla come “un processo consistente nel far sì che una macchina si comporti in modi che sarebbero definiti intelligenti se fosse un essere umano a comportarsi così”, oggi l’essenza di AI può essere definita come “la capacità [di una macchina] di fare generalizzazioni appropriate in modo tempestivo e su una base di dati limitata” [10]. In altre parole, non si tratta solo di passare il test di Turing (il computer inganna l’esaminatore e sembra umano), anche attraverso il *machine learning*

(riconoscimento di pattern e algoritmi di riconoscimento) o il *deep learning* (reti neurali ad imitazione cerebrale), ma di sviluppare capacità cognitive, caratterizzate dall’integrazione di informazioni, contesto, influenze e intuizioni, attraverso l’analisi del linguaggio naturale e l’uso di computer “semantici” (in grado di collegare significati e vocabolario). L’AI è particolarmente interessante nella gestione veloce e sicura dei *big data* da un lato e di funzioni algoritmiche particolarmente complesse, come è sempre più emergente nella Biologia e nella Medicina di oggi.

Sfide

Il vortice dell’accelerazione, come lo chiama Paul Virilio, della 4^a rivoluzione industriale, caratterizzata dalla fusione multi-tecnologica, spinge quello della Medicina 4.0 che si sviluppa in un mondo caratteristicamente tecno-scientifico. Secondo Gilbert Hottois [11], “tecnoscienza” è il termine più adeguato per indicare la ricerca scientifica in atto, della quale la tecnica costituisce l’ambiente “naturale” di sviluppo. Alla tecnoscienza vengono attribuiti due caratteri fondamentali: l’indissolubilità del polo tecnico-operativo con quello teorico, e il primato ultimo della tecnoscienza sulla teoria della scienza. Questo ambiente tecnico, che cresce visibilmente attorno a noi, ha assunto la forma di un “universo”, un tecnocosmo, che diventa ora la chiave d’accesso all’universo della natura, che resta ancora l’obiettivo della ricerca.

In verità, la Medicina 4.0 ha effetti profondi sulla ricerca medica, sulla pratica assistenziale e sulla cultura della Medicina e AI ne è oggi l’elemento emblematico.

L’uso dei *big data* e di AI, infatti, cambia i modelli di ricerca, non più ipotetico-deduttivi ma per correlazione (*basket trial*, *umbrella trial*), le tassonomie (per esempio, la classificazione dei tumori non per istotipo ma per caratteristiche omiche comuni) e la visione generale, non riduzionistica ma secondo i principi della complessità della Biologia e della Medicina (*System Biology*, *System Medicine*) che enfatizzano correlazioni e proprietà emergenti piuttosto che nessi causa-effetto e interpretazioni unificanti [12].

I progressi tecnologici diagnostici e terapeutici descritti e in divenire, i mutamenti demografici dominati dall’invecchiamento delle popolazioni con l’aumento delle malattie croniche, le difficoltà all’accesso e la frammentazione delle cure richiedono un’assistenza “centrata sul paziente” secondo modelli come il *Chronic Care Model*, nuove organizzazioni sanitarie periferizzate e territorializzate ed *empowerment* del paziente. Il nuovo paziente “digitale” che consulta i tanti dottori Google, Smartphone e altri, la crisi della Medicina “ufficiale” con le cosiddette medicine alternative, l’emergere di “stranieri morali” rispetto ai temi etici, pongono laceranti problemi alla classica relazione medico-paziente

duale, asimmetrica, unidimensionale e univettoriale. Secondo la definizione di Ivan Cavicchi, il paziente è oggi un “esigente” individualizzato e perfettamente cosciente dei suoi “diritti” e restio alla “negoiazione” di un patto terapeutico. I vecchi (e nuovi) medici non sono in grado di trovare empatia diversificata per le tante tipologie di pazienti che incontrano e non riescono a stabilire un canale efficace di *empowerment* del paziente su basi scientificamente provate [13].

Tutto questo, insieme alla progressiva disumanizzazione dell’assistenza sanitaria tra burocrazia e limiti di bilancio, alla discussione etica sui limiti della vita, alla postmoderna convinzione di sapienze populiste e all’emergere della sindrome di Frankenstein (il terrore del progresso scientifico), mette in crisi la percezione stessa della Medicina, stretta tra scientismo e riduzionismo da un lato e antiscienza e animismo dall’altro [14]. Le potenzialità dell’AI in campo diagnostico e terapeutico, d’altra parte, mettono in crisi i fondamenti e le prospettive stesse della professione: secondo Vinod Khosla *venture capitalist* di Silicon Valley, robot e AI renderanno in breve obsoleto più dell’80% dei medici attuali [15].

Fine della Medicina?

Una domanda emblematica, infatti, del momento attuale della Medicina è se davvero AI sarà meglio di un medico. Geoffrey Hinton, padrino del *deep learning*, riferendosi agli algoritmi di riconoscimento d’immagine già oggi più efficienti dell’uomo, ha paragonato i radiologi al coyote della Warner Bros: “sono già oltre l’orlo del baratro, ma non hanno ancora guardato in basso” [16].

A questo proposito è istruttivo il dibattito con commenti assai contrastanti sul rapporto “*Artificial Intelligence (AI) in healthcare and research*” [17], recentissimamente pubblicato dal *Nuffield Council of Bioethics*, che fa il punto dei progressi e dei rischi di AI, indicando che gli algoritmi hanno comunque un’origine “umana” e che è tempo di stabilire regole e responsabilità (umane!) anche per le attività cognitive “artificiali”. La giornalista scientifica Francesca Cerati [18] ha ricordato che secondo un rapporto dell’Università di Oxford [19] le attività sanitarie sono molto diversificate e che se alcuni compiti sono facilmente computerizzabili (referti vocali, cartelle cliniche, attività ripetitive tecniche, attività amministrative e burocratiche ecc.) le attività prettamente mediche contemplano empatia nel rapporto medico-paziente; creatività non lineare nel *problem solving* del singolo caso; negoziazione e scelta dei trattamenti tenendo conto di valori e preferenze dei pazienti; specifiche manovre diagnostico-terapeutiche impossibili per un computer, anche per il celebre Watson IBM. La conclusione è che un gioco

di squadra AI/medico potrà potenziare capacità diagnostiche e terapeutiche e diminuire drasticamente le possibilità di errore.

L’interpretazione di Gilberto Corbellini [20], epidemiologo e filosofo della Medicina, è di tutt’altra impronta. È ben vero che al momento nessun robot o algoritmo è in grado di affrontare sfide cognitive e operative a più livelli, come riesce a fare una mente umana progettata dalla selezione naturale, ma le capacità di perfezionamento degli algoritmi e di autoapprendimento avanzano sempre più velocemente. È ben vero che oggi i computer non possono fare alcune manovre diagnostico-terapeutiche del medico, ma intanto che si progettano robot *ad hoc* basta istruire altre figure sanitarie. Quanto all’empatia, ammesso che essa esista e che sia cruciale nel rapporto medico-paziente, vi sono esperimenti di ottime interazioni paziente-robot o paziente-*chatboat* (tipo Siri) in particolare in situazioni con difficoltà psichiche o psicologiche come nell’autismo. Infine, l’evoluzione di AI consentirà di ottenere risultati “creativi” nella diagnostica e terapeutica utilizzando percorsi cognitivi non necessariamente “umani”; in ogni caso fin d’ora consente riduzione degli errori (anche fino all’85% in alcuni settori specifici) e maggiore precisione clinica. Il punto è che gli algoritmi, impostati da umani e poi autoproducentesi, contengono le limitazioni di conoscenza (niente letteratura grigia) e i *bias* cognitivi dei “creatori”; la loro capacità predittiva e quella normativa cambieranno con il *feed* di linee guida e raccomandazioni della comunità scientifica. Quanto alla responsabilità, AI sarebbe equiparabile a uno studente di medicina che risponde della propria condotta ma insieme con il medico supervisore.

Mentre noi ci facciamo le domande sbagliate (se AI è una minaccia per il medico), il mondo va per la sua strada. Bartelan Meskó, animatore del blog *The Medical Futurist*, sintetizza: AI non è pensata primariamente per sostituire il medico, ma il medico che usa AI finirà per sostituire chi non lo fa [21].

Conclusioni (?)

Parliamo del futuro perché non ci piace il presente, ma in modo “mitico”: a differenza degli antichi che parlavano del passato, dai lumi in poi e in letteratura da Verne siamo affascinati dal progresso delle scienze ma, dopo “Frankenstein” di Mary Shelley, lo pensiamo in termini distopici, forse perché tentiamo di esorcizzare le nostre paure. In realtà, secondo McLuhan, “quando parliamo del futuro, parliamo di quello che è già qui”, ma le neuroscienze ci avvertono che usiamo un sistema di previsione neandertaliano, sovrastimando il futuro a 2–3 anni e sottostimando quello a 5–10 anni. Abbiamo, cioè, un’alterata percezione del rischio.

Nel caso della Medicina 4.0, le prospettive di cambiamento per medici e pazienti sono rivoluzionarie, sia in termini di “personalizzazione” dell’assistenza legata all’uso di “app” e di altri strumenti digitali che di precisione diagnostico-terapeutica, accompagnate da questioni etiche riguardanti la concezione di “umano” e da problemi di responsabilità e di dominio delle attività che andranno risolte e normate contestualmente. Poiché tocca a ciascuno di noi prendere posizione, tutti dovrebbero avere un’adeguata base di conoscenza per decidere sulle questioni emergenti. E, in quest’opera d’informazione/formazione in tempi così difficili per la scienza, i professionisti della Medicina devono fare la loro parte [22].

Conflitti di interesse Nessuno.

Studi condotti su esseri umani e animali Per questo tipo di studio non è richiesto l’inserimento di alcuna dichiarazione relativa agli studi effettuati su esseri umani e animali.

Bibliografia

1. <https://www.wikipedia.org/> (Accesso 21 luglio 2018)
2. Wolf B, Scholze C (2017) Medicine 4.0. *Current Directions in Biomedical Engineering* 3:183–186
3. Schwab K (2017) *The fourth industrial revolution*. Penguin Books, London
4. Borton D, Micera S, Millán J del R et al (2013) Personalized Neuroprosthetics. *Sci Transl Med* 5:210rv2. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005968>
5. Kurzweil R (2006) *La singolarità è vicina*. Apogeo Editore, Milano
6. de Gray A, Rae M (2016) *La fine dell’invecchiamento*. D Editore, Ladispoli, Roma
7. Jessop ZM, Al-Sabah A, Francis WR et al (2016) Transforming healthcare through regenerative medicine. *BMC Med* 14:115
8. Monti M, Battifoglia E, Redi CA (2015) *Staminali. Dai cloni alla medicina rigenerativa*. Carocci editore, Roma
9. Cappelletti P (2016) Medicina di precisione e medicina di laboratorio. *Riv Ital Med Lab* 12:129–133
10. Kaplan J (2018) *Intelligenza artificiale. Guida al futuro prossimo*. LUISS University Press-Pola, Roma
11. Hottot G (2002) *Tecnosciences et sagesse? Edition Pleins Feux*, Nantes
12. Cappelletti P (2014) La complessità e la medicina di laboratorio. *Riv Ital Med Lab* 10:187–192
13. Cappelletti P (2016) Medicina di laboratorio centrata sul paziente. *Riv Ital Med Lab* 12:193–197
14. Cappelletti P (2012) *Medicina di Laboratorio e Postmodernità*. *Riv Ital Med Lab* 8:1–15
15. <https://www.khosla ventures.com/forbes-technology-will-replace-80-of-what-doctors-do> (Accesso 21 luglio 2018)
16. <https://youtu.be/2HMPRXstSvQ> (Accesso 21 luglio 2018)
17. <http://nuffieldbioethics.org/project/briefing-notes/artificial-intelligence-ai-healthcare-research> (Accesso 21 luglio 2018)
18. Cerati F (2018) Perché l’intelligenza artificiale non potrà mai sostituire il medico. *Il sole 24 ore: domenica* 15 luglio pag. 9
19. <https://www.oxfordmartin.ox.ac.uk/publications/view/1314> (Accesso 21 luglio 2018)
20. Corbellini G (2018) Se il robot è meglio del medico. *Il sole 24 ore: domenica* 8 luglio pag. 23
21. Mesko B (2017) The role of artificial intelligence in precision medicine. *Expert Review of Precision Medicine and Drug Development* 2:239–241
22. Cappelletti P (2016) Il paziente autonomo. *Riv Ital Med Lab* 12:62–64