

MEDICI CARI

a cura di
Alfredo Cesario
Marika D'Oria
Giovanni Scambia

**La medicina
personalizzata
fra ricerca e cura**

FrancoAngeli

Informazioni per il lettore

Questo file PDF è una versione gratuita di sole 20 pagine ed è leggibile con



La versione completa dell'e-book (a pagamento) è leggibile con Adobe Digital Editions. Per tutte le informazioni sulle condizioni dei nostri e-book (con quali dispositivi leggerli e quali funzioni sono consentite) consulta [cliccando qui](#) le nostre F.A.Q.



MEDI-CARE

La collana Medi-Care è stata specificatamente studiata per giovani medici, specializzandi e operatori del settore.

I volumi, scritti da medici di provata esperienza, analizzano aspetti e problematiche legate alla professione medica nelle diverse specialità, con un'attenzione particolare al rapporto medico-paziente.

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati possono consultare il nostro sito Internet: www.francoangeli.it e iscriversi nella home page al servizio “Informatemi” per ricevere via e.mail le segnalazioni delle novità.

MEDICINE CARE

a cura di
Alfredo Cesario
Marika D'Oria
Giovanni Scambia

**La medicina
personalizzata
fra ricerca e cura**

FrancoAngeli

Copyright © 2021 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy.

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.

Indice

Premessa, di Rocco Alfonso Domenico Bellantone, Marco Elefanti, Carlo Fratta Pasini e Mons. Claudio Giuliadori	pag.	9
Prefazione, di Guido Costamagna, Ruggero De Maria Marchiano e Vincenzo Valentini	»	11
Introduzione, di Giovanni Scambia	»	13
Parte prima. La scelta della Medicina Personalizzata per la cura del paziente		
Sul concetto di “Medicina Personalizzata”, di Alfredo Cesario, Marika D’Oria e Giovanni Scambia	»	17
Medicina Personalizzata nella complessità del rapporto paziente-ambiente, di Andrea Urbani	»	24
Ruolo del paziente nel percorso di cura personalizzata, di Guido Costamagna e Dominique Van Doorne	»	29
Personalizzare la relazione di cura: alcune considerazioni, di Giovanni Scambia e Marika D’Oria	»	35
Sostenibilità ed eticità della Medicina Personalizzata, di Stefania Boccia, Walter Ricciardi e Gigliola Sica	»	42

Parte seconda.
Dati e tecnologie a supporto della Medicina Personalizzata

Fattori -omici, prevenzione, predizione del rischio e personalizzazione terapeutica, di Gabriele Di Sante, Domenica Lorusso e Ruggero De Maria Marchiano	» 51
Fattori non -omici nell'eziologia delle malattie, di Filippo Crea e Felicita Andreotti	» 61
<i>Real-world data</i> e Intelligenza Artificiale per la Medicina Personalizzata, di Vincenzo Valentini, Stefano Patarnello e Luca Boldrini	» 69
Tecnologie tradizionali per la personalizzazione del trattamento, di Luca Padua	» 74
Tecnologie biomediche innovative per la personalizzazione della medicina, di Ivo Boškoski e Guido Costamagna	» 81

Parte terza.
Clinica della Medicina Personalizzata

Medicina Personalizzata per il soggetto anziano con multimorbilità: tra “precisione” e complessità, di Roberto Bernabei	» 89
Stesso fenotipo clinico, cause diverse nell’ambito della Medicina Personalizzata in neurologia, di Marina Romozzi, Francesco Bove e Paolo Calabresi	» 94
Focus on: elementi di integrazione per la personalizzazione/precisione in neuroscienze, di Salvatore Fusco e Claudio Grassi	» 102
Medicina Personalizzata in cardiologia: un modello in evoluzione, di Giovanna Liuzzo	» 111
Medicina Personalizzata e malattie rare, di Giuseppe Zampino	» 117

Personalizzare l'emergenza: un percorso possibile? , di Francesco Franceschi	»	125
--	---	-----

Parte quarta.
Ricerca in Medicina Personalizzata e Open Innovation

Medicina Personalizzata e ricerca clinica, di Antonio Gasbarrini, Giovanni Cammarota e Alessandro Armuzzi	»	131
Medicina Personalizzata e ricerca traslazionale, di Giampaolo Tortora	»	140
Medicina Personalizzata e ricerca di base, di Maurizio Sanguinetti e Brunella Posteraro	»	146
Cos'è l'Open Innovation? , di Alfredo Cesario e Irene Simone	»	158
Asset a supporto della ricerca, di Giovanni Scambia, Vincenzo Valentini, Alfredo Cesario, Ornella Parolini e Camilla Nero	»	163
Conclusione, di Giovanni Scambia	»	169
Autori	»	171

Premessa

di Rocco Alfonso Domenico Bellantone, Marco Elefanti,
Carlo Fratta Pasini e Mons. Claudio Giuliodori

Fin dalla sua istituzione nel 1964, il Policlinico Gemelli ha sempre dedicato un'attenzione particolare ai suoi pazienti, nella consapevolezza che l'assistenza non riguardi soltanto la gestione della malattia in sé, bensì richieda una presa in carico globale volta a riconoscere e alleviare le sofferenze individuali e relazionali che possono presentarsi nel percorso terapeutico.

La missione del Policlinico Gemelli, luogo di ricerca, cura e formazione, è quella di offrire ai pazienti umanità, eccellenza e alta specializzazione professionale, nutrendo la costante evoluzione della medicina in un contesto focalizzato sulle fragilità del paziente, della famiglia e della società.

Avvalendosi di conoscenze e tecnologie diagnostico-terapeutiche altamente innovative, l'attività coordinata fra tutte le strutture del Policlinico cerca di offrire una risposta concreta e completa alla domanda di salute dei pazienti, sviluppando una rete integrata di servizi di accoglienza, diagnosi e terapia. Questo impegno si traduce nella creazione di percorsi interdisciplinari dedicati alla "personalizzazione" diagnostico-terapeutica in tutte le dimensioni dell'essere umano (biologiche, psicologiche, culturali, sociali, spirituali). Parallelamente, la continua attività di ricerca si rivela una componente cruciale per rafforzare le possibilità di proporre terapie *ad hoc* per ciascun paziente.

Sulla base di questi presupposti e volendo indicare dei numeri di contesto, nel 2019 sono stati dimessi oltre 96.000 pazienti, sono nati 4.109 bambini e sono stati registrati oltre 81.000 accessi al pronto soccorso. Nello stesso tempo, sono stati attivati oltre 500 studi clinici e approvati circa 50 Percorsi Clinico-Assistenziali (PCA), mentre i nostri ricercatori hanno prodotto più di 2.000 pubblicazioni. Ma forse la caratteristica più essenziale del valore e dell'anima di un contesto di cura non si evince semplicemente da un dato numerico, ma è da ricercare altrove. Perché, probabilmente, ciò che fa la differenza è la capacità di trasformare l'esperienza del percorso di cura da una semplice "prestazione" ad un'occasione di incontro reale con l'autenticità dell'altro. E questo è in traducibile numericamente.

Il paziente ha ontologicamente “diritto al significato”. Diritto, cioè, di comprendere e vivere trasformazioni sia sul piano anatomico o fisiologico (tipiche di un intervento biomedico) sia sul piano del senso e del significato che la terapia e la relazione di cura assumono nella sua vita. In questo senso, il paziente è autenticamente coinvolto nel processo di cura partecipando alla rielaborazione dell’esperienza di malattia iscritta in una relazione di cura protetta con il proprio curante ma, soprattutto, in un contesto ospedaliero che favorisce e celebra la cura in tutti gli aspetti dell’esistenza umana.

E proprio per poter rispondere in modo appropriato alle esigenze di cura integrale della persona, considerata sempre nella sua dimensione sociale e non solo individuale, occorre promuovere una medicina che, oltre alle alte competenze scientifiche di ciascun operatore, possa avvalersi di una rete ben strutturata capace di far confluire attorno alle esigenze del paziente i processi di diagnosi, di ricerca e di cura in un’ottica interdisciplinare e anche transdisciplinare. Ciò esige un ripensamento del modello organizzativo del sistema sanitario e dei percorsi di cura che proprio a partire dalla medicina personalizzata trova oggi nel Policlinico Universitario Agostino Gemelli un laboratorio di straordinaria efficacia – come emerge in modo chiaro e convincente dai contributi raccolti in questo volume – per sperimentare soluzioni innovative nel presente e progettare la sanità del futuro.

Prefazione

di Guido Costamagna, Ruggero De Maria Marchiano
e Vincenzo Valentini

La Medicina Personalizzata è un modello medico che si caratterizza per la sua forte vocazione nell'individuare terapie "mirate" e calibrate sulle specifiche caratteristiche di ciascun paziente, diversamente dall'approccio tradizionale per il quale, data una determinata patologia, veniva fornito a tutti i pazienti affetti dalla medesima malattia lo stesso trattamento. Un modello che ha portato un ripensamento, profondo e radicale, nei modi di fare ricerca e attività clinica.

In linea generale, la letteratura scientifica è spesso propensa a identificare questo modello nella *Medicina Genomica*, poiché quest'ultima ha fornito senza dubbio un grande contributo alla conoscenza dei delicati meccanismi riguardanti il genoma umano. Tuttavia, questo libro parte dal presupposto per cui un essere umano, di per sé, non è un semplice aggregato di informazioni genomiche che lo riguardano, bensì è un organismo in costante relazione e co-evoluzione con il suo ambiente, per cui la transizione da uno stato di salute a uno di malattia è influenzata anche da fattori non evidenziabili dallo studio del genoma.

Com'è noto, il miglioramento delle condizioni sociosanitarie, la crescente sopravvivenza a condizioni cliniche un tempo ritenute fatali e il conseguente aumento dell'aspettativa di vita della popolazione hanno infatti portato a un profondo cambiamento dello scenario di cura che, da un lato, rende accessibili terapie sempre più avanzate ma, dall'altro, è chiamato ad affrontare un quadro di complessità legato a un progressivo aumento delle malattie croniche, spesso compresenti nello stesso individuo.

Uno scenario che pone molte sfide alla sanità e alla ricerca moderna, soprattutto rispetto a quelle situazioni emblematiche dei pazienti a "fenotipo complesso" (la cui situazione non è da intendersi come somma di patologie ma come risultante della relazione e dell'integrazione di tutte le componenti che caratterizzano la persona). Rappresentando un'entità fenomenica con caratteristiche particolari in termini di eziopatogenesi, necessità terapeutiche e prognostiche, il paziente con fenotipo complesso necessita di trattamenti volti a comprendere la

sua complessità integrando tutti gli approcci terapeutici adeguati nella maniera più omogenea possibile.

Ridurre quindi la complessità di ciascun individuo alla ricerca, seppur precisa, di singoli *driver* o fattori che determinano un certo stato di malattia si rivela, pertanto, l'esatto opposto di ciò che le scienze sistemiche e le teorie della complessità – in quanto genitrici epistemologiche della *Medicina delle 4P* (partecipativa, predittiva, personalizzata, preventiva) – hanno sempre auspicato, cioè la legittima considerazione di più livelli embricati (es. stile di vita, fisiopatologia, corredo genetico, aspetti poli-farmacologici, psicologici, ambientali, ecc.) che si influenzano vicendevolmente rendendo ogni vita davvero unica.

Una sfida molto ambiziosa è quindi quella di cercare di avvicinarsi, per quanto possibile, all'unicità del singolo paziente tenendo conto dei dati a disposizione senza generalizzare la sua situazione con quella di altri ma ricordando che quel campione di dati non rappresenta "il tutto" del paziente, ma solo una "campionatura" del tutto.

In virtù di questo, il presente libro si colloca nel panorama sanitario e formativo nazionale cercando di celebrare la complessità di ogni essere umano con l'obiettivo di rintracciare alcuni punti di attenzione, limiti e sfide che sorgono in maniera trasversale in più discipline che si occupano di Medicina Personalizzata – a partire dalla pratica clinica e dalla ricerca (sia essa di base, traslazionale o clinica) – offrendo possibili strategie apprese sul campo e punti di vista utili per accrescere la conoscenza scientifica e migliorare la pratica clinica.

Introduzione

di Giovanni Scambia

Con il completamento dello *Human Genome Project* nel 2003, il mondo scientifico ha assistito a una radicale rivoluzione, quasi copernicana, delle certezze riguardanti la medicina così com'era conosciuta fino ad allora. Un progetto mondiale, con l'ambizione di mappare l'intero genoma umano, aveva dato una nuova speranza per la ricerca e per la cura, avvalendosi delle nuove informazioni raccolte con una profondità senza precedenti. Da allora sono passati diversi anni, ma il radicale cambiamento sembra non fermarsi.

Questo fu solo uno dei tanti elementi che hanno contribuito e che oggi contribuiscono, insieme alla *Systems Biology*, alla *Systems Medicine*, alla *Network Medicine* e molte altre epistemologie, alla genesi e alla costituzione di quella che oggi viene chiamata col nome di "Medicina Personalizzata". Nel corso degli anni, quest'ultima è stata ulteriormente arricchita e ampliata con altri concetti convergendo nella *Medicina delle 4P* pur essendo talvolta confusa con la *precision medicine*, la *individualized medicine*, la *stratified medicine* o la *genomic medicine*. A questo discorso verrà dedicato un capitolo specifico.

Nell'aprile del 2018, il Ministero della Salute italiano ha riconosciuto la Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma come "Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico" (IRCCS), stimando la sua eccellenza nelle discipline "Medicina Personalizzata" e "Biotecnologie Innovative". Un riconoscimento importante che ha invitato i nostri ricercatori a confrontarsi sui propri e altrui modi di condurre Medicina Personalizzata nei loro settori di appartenenza trovando, talvolta, interessanti analogie interdisciplinari che intendiamo trattare in questo volume collettaneo.

Ad ottobre 2019 sono state effettuate alcune interviste semi-strutturate a clinici e ricercatori del Policlinico, per cercare di capire come si svolga concretamente la Medicina Personalizzata nelle loro pratiche. Attraverso la metodologia dell'*Interpretative Phenomenological Analysis* (IPA), che studia intensivamente in che modo gli esseri umani in un determinato contesto attribuiscono un signifi-

ficato ad un fenomeno specifico (che in questo caso è la Medicina Personalizzata), le interviste sono state analizzate rintracciando delle tematiche cardine trasversali a tutti gli intervistati, nel rispetto di analogie e differenze.

Il libro nasce con un obiettivo formativo: non mira a delineare tout court cosa sia la Medicina Personalizzata, ma illustra i modi con cui essa venga svolta all'interno del Policlinico a partire dall'esperienza degli autori che, nei vari saggi, condividono casi concreti e *best practices* con lo scopo di farle conoscere ma anche di riflettere su di esse. Riflettere e interrogarsi sulle proprie pratiche professionali vuol dire, in particolare, diventare più consapevoli delle stesse ponendo una particolare attenzione sulle modalità, sugli strumenti e sulle strategie utilizzate sul campo, al fine di comprendere come svilupparle ed innovarle.

Struttura del testo

Il volume è composto da quattro sezioni. Ogni capitolo è caratterizzato da *take-home messages* finali tali da fornire al lettore strumenti pratici per comprendere l'eterogeneità di dati e di risorse tecnologiche a disposizione per eseguire trattamenti personalizzati.

La prima sezione illustra l'idea di scegliere consapevolmente l'approccio della Medicina Personalizzata come percorso innovativo per la cura di ogni paziente.

La seconda sezione entra nel vivo della Medicina Personalizzata concentrandosi sulla tipologia di dati (biomarcatori, Big Data, ecc.) necessari per poter trattare ogni paziente nella sua specificità e complessità. Nello stesso tempo, viene illustrato in che modo le tecnologie tradizionali e innovative possano facilitare la personalizzazione e la precisione nelle diverse realtà cliniche.

La terza sezione è dedicata ad alcune questioni trasversali a più discipline (es. multimorbilità) che gli autori descrivono attraverso casi clinici e strategie utili a medici e ricercatori per affrontare situazioni analoghe nei propri contesti.

Infine, la quarta sezione presenta in linea generale come si declinano la ricerca di base, traslazionale e clinica per la Medicina Personalizzata nel Policlinico Gemelli, mostrando in che modo gli asset della ricerca (know how scientifico, laboratori, progetti di ricerca, strumenti ecc.) di un contesto come questo possano essere messi al servizio della comunità scientifica, attraverso una piattaforma Open Innovation, aperta al dialogo con centri di ricerca, università, start up, industrie e altre realtà esterne per stringere collaborazioni sinergiche e far avanzare lo stato dell'arte di ciascun settore sanitario, al fine di attuare percorsi di cura migliori e progetti di ricerca fortemente innovativi.

Parte prima.
La scelta della Medicina Personalizzata
per la cura del paziente

Sul concetto di “Medicina Personalizzata”

di Alfredo Cesario, Marika D’Oria e Giovanni Scambia

L’evoluzione della Medicina Personalizzata (MP), nella sua ricchezza di percorsi e pratiche, non si presenta come lineare. L’eterogeneità di obiettivi, metodi e interpretazioni che gravita attorno a questo concetto ha portato il mondo sanitario a comprendere di stare trattando la complessità umana in un modo a sua volta complesso.

Sebbene la letteratura evidenzi la mancanza di un accordo universale sul concetto di MP (Schleidgen *et al.*, 2013), paiono coesistere due paradigmi predominanti, che sintetizziamo di seguito: il primo si basa su una conoscenza “olistica” della persona con le sue caratteristiche biologiche, psicologiche, sociali, ambientali e spirituali, mentre il secondo si basa principalmente sull’individuazione di informazioni “-omiche” (derivanti dalla radiomica, genomica, proteomica, metabolomica, ecc.) quali biomarcatori, target molecolari, mutazioni genetiche intese come evidenze che caratterizzano l’insorgenza o lo sviluppo di una patologia all’interno di un paziente. Questi paradigmi, molto spesso, sono interconnessi e non è sempre facile comprendere se si parli di medicina “personalizzata” o di medicina di “precisione”, termini spesso interscambiati (cfr. European Commission, 2015; Erikainen, Chan, 2019).

L’eterogeneità di interpretazioni attorno al significato (e alle promesse) della personalizzazione è insita, se vogliamo, nel concetto di “persona” stesso (Chadwick, 2017). Se utilizzassimo un vocabolario per cercare un accordo comune sul significato di “persona” troveremmo infatti sfumature diverse che implicano, a loro volta, scenari interpretativi diversi. Come abbiamo descritto altrove (Cesario *et al.*, *submitted*), a seconda del vocabolario scelto il termine “persona” può significare: il corpo biologico, individuo con il suo carattere e la sua razionalità, l’aspetto corporeo, un essere umano caratterizzato da relazioni sociali e pattern di comportamento e così via. Allontanandoci dal necessario riduzionismo del vocabolario, e tenendo presente che esistono anche differenze culturali e linguistiche, la questione su cosa sia una “persona” (e quindi chi siamo) è un tema cruciale della filosofia antica e moderna che ci sembra importante ricordare per capire quali significati e quali promesse possa veicolare il termine “personalizzazione” in medicina.

Brevi cenni storici

Le origini della personalizzazione nella medicina occidentale si fanno risalire storicamente ad Ippocrate, il quale sosteneva che le persone che manifestassero i medesimi sintomi reagissero diversamente allo stesso medicamento, per cui generalizzare la cura non sembrava la soluzione migliore per guarirli (Sykiotis, Kalliolas, Papavassiliou, 2006). Tuttavia, allora non vi erano le conoscenze scientifiche e le tecnologie necessarie per poter calibrare, e quindi “personalizzare”, le terapie su ciascun paziente.

Riprendendo le teorie di Ippocrate, da Paracelso in poi si è sviluppato il modello centrato sulle evidenze corporee (e umorali) delle manifestazioni patologiche poiché ai quei tempi era facile incontrare “guaritori” in grado di promettere e vendere qualsiasi medicamento come miracoloso. Il modello basato sulle evidenze è nato quindi da una forte necessità durata nei successivi secoli, tanto da essere formalizzato nel 1996 da Sakett e collaboratori (*Evidence-Based Medicine*, EBM).

All’intero di questo arco temporale occorre aprire una parentesi, collocabile nel 1500, quando la medicina, basata sulla considerazione di più elementi (spirituali, psicologici, nutrizionali, ambientali ecc.), ha subito un importante mutamento con il dualismo cartesiano che, in sintesi, ammetteva una separazione fra mente (*res cogitans*) e corpo (*res extensa*) traducendosi in una separazione del “dialogo” fra di esse. Questo ha comportato, a sua volta, l’iperspecializzazione e la separazione di saperi che oggi sappiamo essere fortemente correlati: Damasio (1995) infatti ricorda come “l’errore di Cartesio” venga smentito ogniqualvolta si studiano le malattie mentali. Attraverso lo studio della fenomenologia della malattia psichiatrica, si è progressivamente abbandonato il modello *disease-centered* o organicista ottocentesco per immergersi negli stati psichici, interiori e soggettivi del paziente, al fine di cogliere dati essenziali sulla sua esperienza, pur sapendo di non poter afferrare la sua totalità ma di poter circoscrivere una certa quantità di significati e informazioni che lo riguardano (Binswanger, 2007). Successivamente, Pierpaoli e Sorkin (1967) – precursori della *psico-neuro-endocrino-immunologia* (PNEI) – iniziarono a considerare che nello stesso organismo vivente più sistemi (centrale, endocrino, immunitario) fossero in grado di influenzarsi reciprocamente producendo determinate risposte fisiologiche e psicologiche. In linea con queste considerazioni, nel 2002 l’Organizzazione Mondiale della Sanità ha introdotto un profondo cambiamento già auspicato nel 1977 da Engel: quello *biopsicosociale*. Tale cambiamento introduce, in sintesi, la possibilità che più fattori (non solo organici ma anche ambientali e psicologici) possano influenzare lo stato di salute di un individuo, ponendo le basi della *International Classification of Function* (ICF; Hopwood, Donnellan, 2010) e collocando il paziente al centro del percorso di cura (*patient-centered*).

D’altra parte, la *Systems Biology* ha avuto il merito di identificare e studiare sistematicamente le informazioni relative alle patologie su magnitudini diverse

(molecolare, cellulare, organica; Tavassoly *et al.*, 2018), dalla quale ha avuto origine lo *Human Genome Project*, un ambizioso progetto mondiale iniziato nel 1990 e conclusosi nel 2003 con l'obiettivo di mappare l'intero genoma umano da un punto di vista fisico e strutturale (Collins, Morgan, Patrinos, 2003). La buona riuscita del progetto ha causato un ripensamento radicale delle conoscenze acquisite fino ad allora aprendo nuove frontiere nella ricerca, nella prevenzione e nella cura. Naturalmente, il genoma di ciascun essere umano resta unico, poiché una mappa non può rappresentare la totalità di ciascun individuo.

La possibilità di utilizzare questa grande ricchezza di dati ha richiesto l'utilizzo di tecnologie più sofisticate (Pop, Salzberg, 2008) e portato all'integrazione delle teorie dei sistemi (von Bertalanffy, 1968) e delle scienze della complessità (Barabási, 2002), traducendosi in *Systems Medicine*. Il concetto di "sistema" è diventato predominante nel panorama scientifico perché si è capito che per comprendere la natura umana non era più sufficiente adottare una logica causa-effetto o lineare, bensì si trattava di concepire un "nuovo olismo" cominciando a ragionare in termini sistemici, dunque non-lineari (Holland, 1998; Miller, Page, 2007), vedendo la persona come un'unità inscindibile dalle sue componenti psicologiche, sociali, culturali, biologiche, ambientali, spirituali e non una somma di parti separate.

La *Systems Medicine* ha giocato un ruolo importante nella riconnessione fra diverse discipline scientifiche avvalendosi di modelli computazionali per predire la progressione di una malattia e l'effetto degli interventi terapeutici (de Winter *et al.*, 2006; Tiemann *et al.*, 2013). In particolare, ha fornito strumenti pratici per personalizzare la medicina (Cesario *et al.*, 2014) con uno sguardo interdisciplinare verso il trattamento delle patologie che mira a ridurre i costi, a prendersi cura dei pazienti con multimorbidità, aumentare la qualità della gestione sanitaria e fornire nuove tecniche e strategie ai professionisti sanitari. I progressi di tale approccio si sono poi tradotti nella *Network Medicine* (Barabási, Gulbace, Loscalzo, 2011) volta a comprendere le perturbazioni dei network intercellulari ed extracellulari complessi che sistematicamente vengono identificati ed associati con variabili e (pato)fenotipi apparentemente non dialoganti fra di loro, così come non interagenti né collegati.

Così la mappatura del genoma umano, il crescente numero di informazioni -omiche, gli approcci olistico-sistemici, l'avanzare di esperimenti d'avanguardia e la formulazione di algoritmi che facilitano lo studio dei modelli di network (vd. Zhang *et al.*, 2017) sono state le variabili che hanno portato alla *4P Medicine*: preventiva, predittiva, partecipativa e personalizzata (vd. Auffray, Charron, Hood, 2010). Uno sguardo della medicina che, con l'aggettivo "personalizzata", intende allontanarsi da un approccio uguale per tutti ("*one size fits all*") per avvicinarsi ad uno targettizzato sulle specificità che caratterizzano unicamente ciascun paziente.