

La medicina alle prese con la complessità

1. I sistemi e la realtà del mondo

Un sistema è un insieme di elementi o componenti che, interagendo tra loro, operano come un'unica entità funzionale per raggiungere un obiettivo comune.

L'intero universo, per quanto in espansione, costituisce, dal punto di vista fisico, un sistema chiuso. In tale ambito la totalità della materia interagisce con l'ambiente circostante per:

- a) produrre un lavoro utile, quale quello di mantenere la sua stessa struttura, oppure, quello di produrre energia sotto forma di calore (*energia libera* o *entalpia*);
- b) dissipare (rilasciare senza utilizzo) la quota parte di energia accumulata all'interno della struttura della materia (energia legata) che è essenzialmente riferita al grado di disordine del sistema.

Quest'ultimo fenomeno rappresenta l'*entropia* che, in virtù del secondo principio della termodinamica, tende ad aumentare in ogni sistema chiuso fino a raggiungere un equilibrio che determina la dispersione di quella energia che conferiva coesione e stabilità alla materia.

1.1 L'entropia e il tempo

L'aumento dell'entropia procede nella direzione trasformativa che va dalla coesione alla disgregazione ed è rappresentata dalla cosiddetta *freccia del tempo*.

A causa del costante aumento dell'entropia i sistemi naturali, sia a livello macroscopico che microscopico, mutano in modo irreversibile non potendo più tornare allo stato che avevano in precedenza.

In definitiva la materia occupa una massa che definisce e crea lo spazio mentre l'energia in essa accumulata, nel dissiparsi entro l'intervallo considerato, crea il tempo.

Tale processo rende evidenti gli enti (le cose, gli esseri viventi e l'uomo) che si degradano, si consumano, si decompongono facendo sì che la loro struttura originaria si perda.

Nell'ambito dello sviluppo della teoria della relatività ristretta lo stesso Einstein soffermò la sua attenzione sullo stretto rapporto tra energia e materia e formulò il concetto di equivalenza tra massa ed energia attraverso la nota equazione: $E = mc^2$

dove E rappresenta l'energia, m la massa e c la velocità della luce.

1.2 I sistemi fisici e il consumo di energia

L'espansione dell'universo è finalizzata al consumo della sua energia libera (trasformazione in calore e rilascio nell'ambiente) e alla minimizzazione dell'entropia che comporta la destrutturazione e la successiva dissoluzione della materia.

Un processo che comporta un incremento di energia libera si dice endoergonico o endotermico, se implica diminuzione si dice esoergonico o esotermico.

2. I sistemi viventi

Mentre i sistemi fisici classici sono chiusi e tendono all'equilibrio e all'entropia massima (disordine), i sistemi biologici sono *sistemi termodinamici aperti*. Per mantenere l'ordine strutturale interno, le cellule consumano energia libera (non la disperdono) utilizzandola in processi come l'idrolisi dell'ATP che comportano la dissipazione del calore residuo all'esterno.

L'*omeostasi* è la tendenza naturale al raggiungimento di una relativa stabilità delle strutture in contrapposizione al dinamismo destrutturante dell'entropia.

Si tratta di una proprietà che accomuna tutti gli organismi viventi e che viene mantenuta nel tempo attraverso meccanismi autoregolatori anche in risposta a variazioni delle condizioni esterne.

In molti processi biologici, l'omeostasi mantiene la concentrazione chimica di ioni e molecole, e permette alla cellula di vivere.

2.1 I sistemi biologici e la complessità

L'evoluzione biologica fa emergere l'evidenza della *complessità* che rappresenta una *caratteristica identificativa dei sistemi biologici*.

Essa deriva dall'interazione non lineare tra innumerevoli componenti (molecole, cellule, organismi) che si auto-organizzano per formare strutture stabili e adattabili, capaci di evolversi e rispondere all'ambiente senza seguire semplici leggi deterministiche. Le caratteristiche della complessità biologica includono:

- *Proprietà Emergenti*. La funzione complessiva dell'intero sistema è maggiore (e diversa) della somma delle funzioni delle sue componenti. Ad esempio, la coscienza emerge da reti di neuroni che singolarmente non possiedono questa capacità.

- *Adattabilità e Auto-organizzazione*. I sistemi viventi sono sistemi lontani dall'equilibrio termodinamico. Tramite il continuo flusso di materia ed energia, mantengono un ordine interno (omeostasi) e modificano il proprio comportamento in risposta agli stimoli ambientali.

- *Gerarchia Multiscala*: L'organizzazione biologica si articola su più livelli inter dipendenti: atomi \molecole \ cellule \tessuti \organi \organismi \ecosistemi.

- *Non-Linearità*. Una piccola variazione in una singola componente può causare effetti sproporzionati sull'intero sistema, rendendo difficile prevederne le reazioni.

2.2 Origine della complessità biologica: il caso e la necessità

La biologia tradizionale vede la complessità come l'*alternarsi aleatorio di necessità e caso* essendo quest'ultimo *non più elemento di ignoranza di qualche causa sconosciuta come nel determinismo arcaico, ma fattore casuale che soggiace alle regole della scienza probabilistica*.

Il concetto è stato formalizzato dal biologo Jacques Monod nel saggio *Il caso e la necessità* (1970) nel quale viene teorizzata una sorta di *ontologia dell'adattamento* secondo la quale l'evoluzione dei sistemi biologici da un lato segue la legge deterministica dell'adattamento all'ambiente e dall'altra quella della casualità contingente.

Essa trae spunto dall'osservazione che entità biologiche, in grado di replicarsi autonomamente secondo il meccanismo deterministico dell'invarianza riproduttiva tra generazioni, dopo un certo evento potevano replicarsi solo come parte integrata da un'altra entità.

Ogni volta che eventi fortuiti e accidentali (caso) modificano l'invarianza, si verifica quel particolare fenomeno bio-ontologico per cui il caso si fa tutt'uno con la necessità. Ne derivano organismi unici in cui convergono fattori deterministici e casuali. Lo studioso denominò il fenomeno *transizione evolutiva*.

Un esempio di questo fenomeno è costituito dall'*origine degli eucarioti* che può essere definita come una transizione evolutiva corrispondente al *processo di endosimbiosi* che ha dato origine ai mitocondri, al nucleo, agli organuli intracellulari e alla massa di cellule che compongono un organismo multicellulare.

L'endosimbiosi è, in effetti, il risultato di un conflitto tra la cellula e i *parassiti genomici* rappresentati dai *virus*.

La persistente invasione degli eucarioti da parte di parassiti genomici potrebbe aver innescato l'evoluzione della complessità.

2.3 La nuova visione della complessità biologica

La nuova teoria della complessità spiega il fenomeno della vita biologica non più attraverso l'idea di Monod di un compromesso tra caso e necessità generato dall'alternanza tra invarianza e fortuite metamorfosi.

Viene interpretata, invece, come un ordine che, emergendo dal caos, è in grado di auto-assemblarsi in modi sempre diversi.

La nuova visione è quindi legata non più ad un programma deterministico, bensì a un insieme di regole che permettono mutazioni indotte dall'ambiente che sono considerate *qualità emergenti*.

La vita è un fenomeno emergente legato a complessi sistemi adattativi. Il DNA non è un programma fisso che dice quello che siamo. Costituisce, invece, un ventaglio di possibilità non completamente spiegabili attraverso i modelli matematici (catene di Markov e algebra di Boole) che consentivano a Monod di interpretare i processi alla base dell'espressione genica.

3. Dalla complessità biologica alla complessità clinica

La transizione dalla complessità biologica alla complessità clinica rappresenta la frontiera più avanzata della medicina contemporanea. Consiste nel passaggio dalla comprensione di come interagiscono miliardi di cellule, geni e molecole (la biologia), all'interpretazione di come questi meccanismi si traducono nell'esperienza di malattia del singolo paziente. Questa evoluzione richiede un cambiamento radicale nell'approccio alla cura.

La complessità biologica. Riguarda l'architettura microscopica dell'organismo (genomica, proteomica, metabolomica), dove ogni elemento non agisce da solo, ma all'interno di reti interconnesse e dinamiche non lineari.

La complessità clinica. Riguarda il paziente reale, spesso anziano o con più patologie croniche (comorbidità), in cui la biologia si intreccia con fattori psicologici, sociali, stili di vita e risposte uniche ai trattamenti.

3.1 La transizione alla complessità clinica

La transizione viene studiata attraverso:

- la Biologia dei Sistemi che utilizza modelli matematici e bioinformatica per analizzare i dati biologici su larga scala, trasformando l'osservazione in una rete di cause ed effetti;
- l'Intelligenza Artificiale e i Big Data che permettono di elaborare la grande mole di dati relativi alla disfunzione riscontrata nel singolo paziente e supportare la gestione di quadri clinici complessi.
- la Metabolomica, basata sull'analisi dei pathways metabolici, consente di intercettare i meccanismi biologici profondi (es. infiammazione cronica e progressione dei tumori) per guidare le decisioni terapeutiche oltre la semplice cura del sintomo.

3.2 Complessità e Medicina moderna

La medicina moderna riconosce la *complessità* come il passaggio fondamentale da un approccio puramente riduzionista e meccanicistico (che analizza ogni organo separatamente) a una *visione sistemica*. Il corpo umano non è una macchina costituita da componenti indipendenti, ma un sistema dinamico e interconnesso riconoscibile anche nella malattia.

La medicina moderna affronta la sfida della complessità con il cosiddetto "approccio sistemico" che si articola su tre livelli:

1. *Unità psicofisica.* Ogni paziente è un sistema complesso in cui mente e corpo sono interconnessi. Il medico deve valutare il vissuto, le relazioni e il contesto di vita per curare l'insieme e non solo il sintomo.
2. *Personalizzazione.* Con lo sviluppo della genomica e delle biotecnologie, non esiste una "cura universale", ma trattamenti mirati sul singolo individuo (medicina di precisione).
3. *Gestione dei dati.* L'enorme mole di informazioni cliniche, l'uso di intelligenza artificiale e le nuove tecnologie diagnostiche richiedono una gestione critica del malato che consenta di assumere decisioni cliniche senza perdere l'empatia nel rapporto medico-paziente.

3.3 La cura del malato complesso

Nel descritto contesto evolutivo la cura, non più basata su schemi generalizzanti, dovrà prevedere:

- *il superamento delle linee guida* che caratterizzano la medicina basata sulle evidenze (EBM) fondata su studi epidemiologici di popolazione e protocolli non applicabili al singolo malato complesso;
- *l'utilizzo di una gestione olistica* in quanto non si cura più solo l'organo malato, ma si valuta l'interazione tra le patologie, lo stato nutrizionale, il microbioma e l'ambiente in cui vive l'individuo.

Si riportano di seguito i links dei contenuti preventivamente consultati sul web:

https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2009/01_2009/6.pdf

<https://mondodomani.org/dialegesthai/articoli/mirko-di-bernardo-06>

<https://www.geopop.it/cose-lentropia-spiegazione/>

<http://www.paolobellavite.it/files/Cap1PDF.pdf>

<https://www.stefaniacataldo.com/blog/complessita-in-medicina>

<https://www.fondazionebssolidale.it/wp-content/uploads/8-Giuseppe-Belleri-Tra-semplificazione-e-complessita-in-medicina.pdf>

[https://www.treccani.it/enciclopedia/complessita-biologica_\(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica\)/](https://www.treccani.it/enciclopedia/complessita-biologica_(Enciclopedia-della-Scienza-e-della-Tecnica)/)

<https://saradiani.com/sistemi-complessi-adattivi-biologici/>

https://www.researchgate.net/publication/311453986_Le_dimensioni_della_complessita_biologica

Segue presentazione in Powerpoint

Dr. Agostino Scardamaglio

La Medicina alle prese con la Complessità

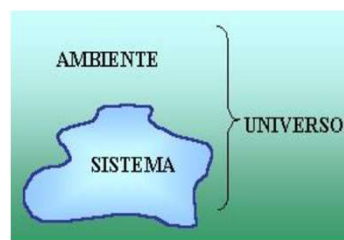
Dr. Agostino Scardamaglio

I sistemi e la realtà del mondo

Complessità e medicina

Un **sistema** è un insieme di elementi o componenti che, interagendo tra loro, operano come un'unica entità funzionale per raggiungere un obiettivo comune.

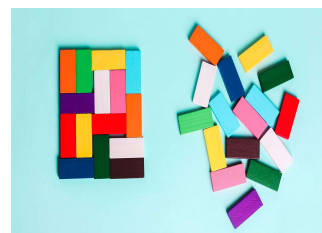
L'intero **universo**, per quanto in espansione, costituisce, dal punto di vista fisico, un **sistema chiuso**.



Materia e ambiente

La materia esistente nel mondo interagisce con l'ambiente circostante per:

- produrre un lavoro utile quale quello di mantenere la sua stessa struttura, oppure, quello di produrre energia sotto forma di calore (**energia libera o entalpia**);
- dissipare (rilasciare senza utilizzo) la quota parte di energia accumulata all'interno della struttura della materia (**energia legata**) che è essenzialmente **riferita al grado di disordine che vige nel sistema**.



Entropia e tempo

Il processo di dissipazione al quale si è fatto riferimento viene denominato **entropia**.

In virtù del **secondo principio della termodinamica**, *tende ad aumentare* in ogni sistema chiuso fino a raggiungere un equilibrio che determina la *dispersione di quella energia che conferiva coesione e stabilità alla materia*.

L'aumento dell'entropia procede nella **direzione trasformativa** che va **dalla coesione alla disgregazione** ed è rappresentata dalla cosiddetta **freccia del tempo**.



Irreversibilità dei mutamenti

A causa del costante aumento dell'entropia *i sistemi naturali*, sia a livello macroscopico che microscopico, **mutano in modo irreversibile** non potendo più tornare allo stato che avevano in precedenza.

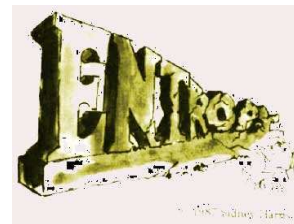
Un bicchiere che va in frantumi non torna alla precedente integrità.



Entropia e invecchiamento

In definitiva **la materia occupa una massa che definisce e crea lo spazio** mentre **l'energia** in essa accumulata, nel dissiparsi entro l'intervallo considerato, **crea il tempo**.

Tale processo rende evidenti gli enti (le cose, gli esseri viventi e l'uomo) **che si degradano**, si consumano, si decompongono facendo sì che la loro struttura originaria si perda.

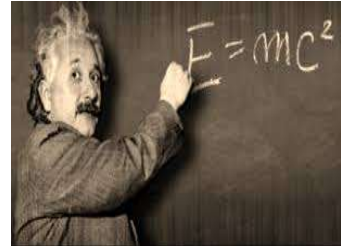


Equivalenza massa / energia

Nell'ambito dello sviluppo della teoria della relatività ristretta lo stesso Einstein soffermò la sua attenzione sullo stretto rapporto tra energia e materia e formulò il concetto di **equivalenza tra massa ed energia** attraverso la nota equazione:

$$E = mc^2$$

dove **E** rappresenta l'energia, **m** la massa e **c** la velocità della luce.



Consumo di energia

L'espansione dell'universo è finalizzata al consumo della sua energia libera (trasformazione in calore e rilascio nell'ambiente) e alla minimizzazione dell'**entropia** che comporta la **destrutturazione** la successiva **dissoluzione della materia**.

Un **processo** che comporta un incremento di energia libera si dice endoergonico o **endotermico**, se implica diminuzione si dice esoergonico o **esotermico**.



I sistemi biologici

Mentre *i sistemi fisici classici* sono **chiusi** e tendono all'equilibrio e all'entropia massima (disordine), *i sistemi biologici* sono sistemi termodinamici **aperti**.

Per mantenere l'ordine strutturale interno, le cellule consumano energia libera (non la disperdono) utilizzandola in processi come l'idrolisi dell'ATP che comportano la dissipazione del calore residuo all'esterno.



L'omeostasi

L'**omeostasi** è la tendenza naturale al raggiungimento di una relativa stabilità delle strutture in contrapposizione al dinamismo destrutturante dell'entropia.

Si tratta di una proprietà che **accomuna tutti gli organismi viventi** e che viene **mantenuta nel tempo attraverso meccanismi autoregolatori** anche in risposta a variazioni delle condizioni esterne.

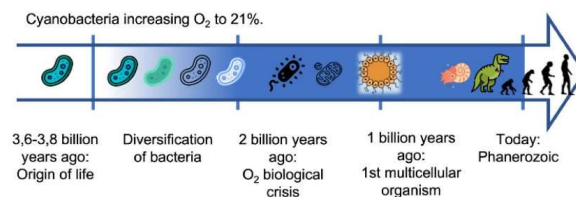
In molti processi biologici, l'omeostasi mantiene la concentrazione chimica di ioni e molecole, e **permette alla cellula di vivere**.



Complessità in biologia

L'evoluzione biologica fa emergere l'evidenza della **complessità** che rappresenta una **caratteristica identificativa dei sistemi biologici**.

Essa deriva dall'**interazione non lineare tra innumerevoli componenti (molecole, cellule, organismi) che si auto-organizzano** per formare strutture stabili e adattabili, capaci di evolversi e rispondere all'ambiente senza seguire semplici leggi deterministiche.



Biocomplessità: caratteri

- ✓ **Proprietà Emergenti.** La funzione complessiva dell'intero sistema è maggiore (e diversa) della somma delle funzioni delle sue componenti. Ad esempio, la coscienza emerge da reti di neuroni che singolarmente non la possiedono.
- ✓ **Adattabilità e Auto-organizzazione.** I sistemi viventi sono sistemi lontani dall'equilibrio termodinamico. Tramite il continuo flusso di materia ed energia, mantengono un ordine interno (omeostasi) e modificano il proprio comportamento in risposta agli stimoli ambientali.
- ✓ **Gerarchia Multiscala.** L'organizzazione biologica si articola su più livelli interdipendenti: atomi \ molecole \ cellule \ tessuti \ organi \ organismi \ ecosistemi.
- ✓ **Non-Linearità.** Una piccola variazione in una singola componente può causare effetti sproporzionati sull'intero sistema, rendendo difficile prevederne le reazioni.

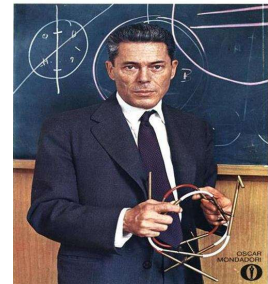
Biocomplessità: origine

Caso e necessità. La biologia tradizionale vede la **complessità** come l'**alternarsi aleatorio di necessità e caso** essendo quest'ultimo non più elemento di ignoranza di qualche causa sconosciuta come nel determinismo arcaico, ma fattore casuale che soggiace alle regole della scienza probabilistica.

Il concetto è stato formalizzato dal biologo **Jacques Monod** nel saggio **Il caso e la necessità** (1970) nel quale viene teorizzata una sorta di ontologia dell'adattamento secondo la quale l'evoluzione dei sistemi biologici da un lato segue la legge deterministica dell'adattamento all'ambiente e dall'altra quella della casualità contingente.

JACQUES MONOD il caso e la necessità

saggio sulla filosofia naturale della biologia contemporanea

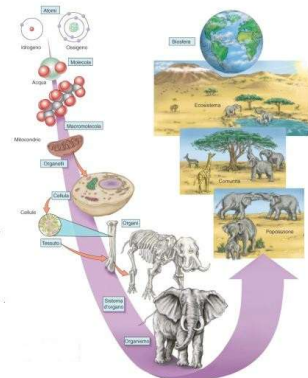


La transizione evolutiva

Il saggio di Monod trae spunto dall'osservazione che *entità biologiche, in grado di replicarsi autonomamente secondo il meccanismo deterministico dell'invarianza riproduttiva tra generazioni*, dopo un certo **evento** potevano replicarsi solo come *parte integrata da un'altra entità*.

Ogni volta che eventi fortuiti e accidentali (caso) modificano l'invarianza, si verifica quel particolare fenomeno bio-ontologico per cui **il caso si fa tutt'uno con la necessità**. Ne derivano organismi unici in cui convergono fattori deterministici e casuali.

Lo studioso denominò il fenomeno **transizione evolutiva**.

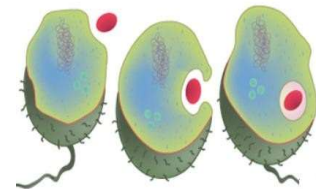


L'endosimbiosi

Un **esempio di transizione evolutiva** è costituito dall'**origine degli eucarioti** attraverso il processo di **endosimbiosi che ha dato origine ai mitocondri, al nucleo, agli organuli intracellulari** e alla massa di cellule che compongono un organismo multicellulare.

L'**endosimbiosi** è, in effetti, il risultato di un conflitto tra la cellula e i **parassiti genomici rappresentati dai virus**.

La persistente invasione degli eucarioti da parte di parassiti genomici potrebbe aver innescato l'evoluzione della complessità.



Biocomplessità: nuova visione

La **nuova teoria della complessità** spiega il fenomeno della vita biologica non più attraverso l'idea di Monod di un compromesso tra caso e necessità generato dall'alternanza tra invarianza e fortuite metamorfosi.

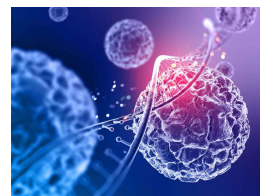
Viene interpretata, invece, come un **ordine che, emergendo dal caos, è in grado di auto-assemblarsi in modi sempre diversi**.

Si tratta quindi di **qualità emergenti che rappresentano, un ventaglio di possibilità** non completamente spiegabili attraverso i modelli matematici (catene di Markov e algebra di Boole) che consentivano a Monod di interpretare i processi alla base dell'espressione genica.



Complessità in biologia e clinica

La **complessità biologica**. Riguarda l'architettura microscopica dell'organismo (genomica, proteomica, metabolomica), dove ogni elemento non agisce da solo, ma all'interno di reti interconnesse e dinamiche non lineari.



La **complessità clinica**. Riguarda il paziente reale, spesso anziano o con più patologie croniche (comorbidità), in cui la biologia si intreccia con fattori psicologici, sociali, stili di vita e risposte uniche ai trattamenti.

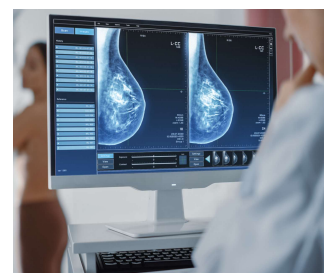


La transizione

La **transizione dalla complessità biologica alla complessità clinica** rappresenta la frontiera più avanzata della medicina contemporanea.

Consiste nel passaggio dalla comprensione di come interagiscono miliardi di cellule, geni e molecole (la biologia), all'interpretazione di come questi meccanismi si traducono nell'esperienza di malattia del singolo paziente.

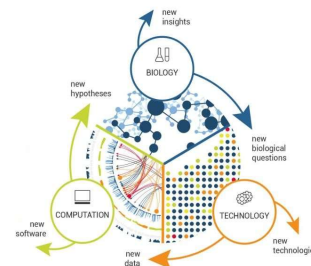
Questa evoluzione richiede un **cambiamento radicale nell'approccio alla cura**.



La complessità clinica

La transizione viene studiata attraverso:

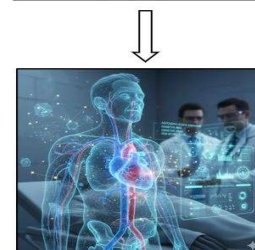
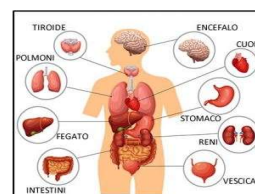
- la **Biologia dei Sistemi** che utilizza modelli matematici e bioinformatica per analizzare i dati biologici su larga scala, trasformando l'osservazione in una rete di cause ed effetti;
- **l'Intelligenza Artificiale e i Big Data** che permettono di elaborare la grande mole di dati relativi alla disfunzione riscontrata nel singolo paziente e supportare la gestione di quadri clinici complessi.
- **la Metabolomica**, basata sull'analisi dei pathways metabolici, consente di intercettare i meccanismi biologici profondi (es. infiammazione cronica e progressione tumorale) per guidare le decisioni terapeutiche oltre la semplice cura del sintomo.



Complessità e medicina moderna

La medicina moderna riconosce la complessità come il **passaggio** fondamentale da un **approccio puramente riduzionista e meccanicistico** (che analizza ogni organo separatamente) a una **visione sistemica**.

Il **corpo umano** non è una macchina costituita da componenti indipendenti, ma un **sistema dinamico e interconnesso** riconoscibile anche nella malattia.



L'approccio sistemico

La medicina moderna affronta la sfida della complessità con il cosiddetto "**approccio sistemico**" che si articola su tre livelli:

1. **Unità psicofisica**: Ogni paziente è un sistema complesso in cui mente e corpo sono interconnessi. Il medico deve valutare il contesto di vita per curare l'insieme e non solo il sintomo.
2. **Personalizzazione**. Con lo sviluppo della genomica e delle biotecnologie, non esiste una "cura universale", ma trattamenti mirati sul singolo individuo (*medicina di precisione*).
3. **Gestione dei dati**. L'enorme mole di informazioni cliniche, l'uso di intelligenza artificiale e le nuove tecnologie diagnostiche richiedono una gestione critica del rapporto medico-paziente.



La cura del malato complesso

Nel descritto contesto evolutivo la cura, non più basata su schemi generalizzanti, dovrà prevedere:

- ✓ il **superamento delle linee guida che caratterizzano la medicina basata sulle evidenze (EBM)** fondata su studi epidemiologici di popolazione e protocolli non applicabili al singolo malato complesso;
- ✓ l'utilizzo di una **gestione olistica in quanto non si cura più solo l'organo malato**, ma si valuta l'interazione tra le patologie, lo stato nutrizionale, il microbioma e l'ambiente in cui vive l'individuo.

