

Pazienti impazienti

Il tentativo di quantificare ogni singolo parametro dello stato di salute ha condotto Larry Smarr, pioniere di Internet, a una sorprendente scoperta. Nonché a un'insolita alleanza con il medico curante e a un maggiore controllo della vita di ogni paziente.

Jon Cohen

Dodici anni fa, quando decise di abbandonare il suo incarico di direttore di un famoso centro di calcolo dello Stato dell'Illinois per realizzarne uno nuovo in California su incarico delle Università di San Diego e Irvine, Larry Smarr non prestava la minima attenzione all'ago della bilancia della sala da bagno. Beveva regolarmente Coca Cola, metteva lo zucchero nel caffè e ordinava sempre un menu Big Mac quando portava i suoi figli da McDonald's. Il suo unico esercizio consisteva nell'occasionale passeggiata in montagna e in un po' di cyclette. «Quando ancora abitavo in Illinois tutti mi dicevano: “vedrai che cosa ti succederà ora che ti trasferisci in California. Comincerai a mangiare cibo biologico, seguirai i consigli di una biondissima trainer personale e avrai la tua bella vasca termale sul portico di casa”», ricorda Smarr, che non prendeva sul serio quelle previsioni. «Invece si sono puntualmente avverate».

Il responsabile del California Institute for Telecommunications and Information Technology di La Jolla passò così da 93 a 83 chili di peso e oggi è un 63enne in ottima forma. Ma la sua trasformazione va al di là di un regolare piano di attività fisica e una dieta accuratamente bilanciata: Smarr è diventato un esempio vivente del futuro della medicina di base. Negli ultimi dieci anni ha accumulato tutte le informazioni possibili sul suo organismo e ha utilizzato queste informazioni per migliorare il suo stato di salute, ottenendo un risultato che pochi degli attuali pionieri del movimento del *quantified self*, l'“io quantificato”, avrebbero mai sperato di raggiungere: ha partecipato direttamente, infatti, alla diagnosi della patologia cronica che lo ha colpito nel frattempo.

Come molti *self quanters*, gli “autoquantificatori”, Smarr porta sempre con sé un dispositivo contapassi FitBit, di notte indossa una fascia frontale Zeo, che registra gli schemi del sonno, e quan-

do corre porta un bracciale Polar WearLink, che gli permette di regolare il proprio ritmo cardiaco sui valori massimi. Ha ordinato a 23andMe una analisi del DNA per evidenziare la propensione verso alcune malattie. È abbonato ai servizi che Your Future Health fornisce ai suoi clienti per monitorare costantemente la presenza di determinate sostanze nel sangue e nelle feci. Ma c'è una fondamentale competenza che distingue Smarr dallo stuolo di pazienti digitalizzati che sempre più numerosi affollano gli studi medici con la loro scorta di megabyte di fluttuazioni biometriche: è straordinariamente dotato della capacità di estrarre un segnale coerente dal rumore di un insieme complesso di dati.

Oltre alla sua attività di pioniere dell'informatica — era stato strenuo fautore dell'adozione di ARPAnet, la prima versione di Internet, e furono i suoi studenti all'Università dell'Illinois a sviluppare il primo vero browser per il Web, Mosaic -- per 25 anni Smarr è stato un astrofisico focalizzato sulla teoria della relatività. Ciò spiega la sua capacità di mappare l'andamento dei suoi indicatori biologici sull'asse del tempo e sovrapporlo in verticale ai grafici relativi ai parametri più svariati, dallo stato immunologico dell'intestino a quello del sangue, dalla funzionalità cardiaca allo spessore delle sue arterie. I suoi dati, meticolosamente raccolti e strutturati, hanno aiutato i medici a scoprire che Smarr è affetto dal morbo di Crohn, una malattia infiammatoria che colpisce il tratto intestinale.

Personalmente, soffro di colite ulcerosa, parente stretta del morbo di Crohn, e non potevo non essere attratto da quello che Smarr definisce come la sua “indagine poliziesca”. Il lavoro di inchiesta sul funzionamento del suo organismo si è evoluto in una inedita forma di collaborazione con uno dei maggiori gastroenterologi sulla piazza, per arrivare a una migliore comprensione e a un possibile trattamento di questa malattia. E forse per dare una mano anche a persone come me.



Proprio per colpa della colite, devo ammettere anche di essere uno scettico navigato. Dopo 22 anni trascorsi tra specialisti, esami in serie, tentativi di decodificare complessi test medici e un mix di altri interventi, ancora non sono riuscito a domare i miei focolai di infiammazione e ho riscontrato solo un moderato successo nel tenerli a bada in virtù della sola forza bruta dei farmaci. Come tanti altri individui che soffrono di una malattia cronica, sono particolarmente sensibile al problema delle false speranze. Troppe volte sono stato preso in contropiede dall'andamento della mia patologia e gli esami che avrebbero dovuto fare chiarezza sulle mie condizioni hanno solo aumentato la confusione.

Smarr e il Calit2

La prima volta che incontro Smarr, mentre lui mi fa da Cicerone nella visita al suo centro di calcolo, altrimenti noto come Calit2, gli dico che trovo difficile separare ciò che appare davvero promettente dalle semplici esagerazioni, osservando che la sua impresa sembra avere tutti i difetti del classico esperimento "per $n=1$ ", dove il campione è costituito da un unico individuo. «Tutte le svolte radicali hanno inizio da $n=1$ », mi risponde.

Smarr dispone di un ufficio su uno dei lati di una elegante palazzina a sei piani, ma quasi tutto tende ad assomigliare a un grande studio di architettura alla moda. Le stazioni di lavoro informatizzate sono disposte a zig zag attraverso un ampio spazio decorato da condutture dell'aria condizionata a vista e cavi elettrici fissati a un soffitto nudo. L'assistente, che abita vicino a San Francisco, parla con i colleghi attraverso Skype o su uno schermo dedicato. All'altro capo della stanza ci sono delle sedie disposte davanti a una parete costituita da una griglia 5x14 di monitor da 30 pollici, per un totale di 286,7 milioni di pixel capaci di visualizzare, simultaneamente, decine di tomografie al cervello o le stelle di una galassia.

Anche se non dispone di un proprio laboratorio, Smarr parla di ogni progetto in corso al Calit2 come se si trattasse di uno dei suoi figli. All'interno dei laboratori veri e propri si studiano problemi che vanno dalla percezione artificiale alla cultura del videogioco, dai nanosensori integrati alla realtà virtuale 3D. Un altro gruppo di ricerca, che Smarr ha recentemente coinvolto per determinare con precisione il picco dei suoi consumi di ossigeno in corrispondenza del battito cardiaco più elevato, studia come migliorare lo stato di salute delle persone e di un'intera popolazione. Un altro ancora svolge ricerche nel campo della medicina genomica computerizzata, un mix di dispositivi di automisurazione, tecnologie wireless e informazioni derivate dal DNA.

Un luogo che fa danzare la mia immaginazione. Come del resto le indagini da autentico segugio della medicina, che Smarr ha svolto sul proprio corpo. Non solo è intenzionato a dimostrare a tutti che queste indagini possono modificare per sempre il rapporto medico-paziente e trasformare il dottore di famiglia in un partner, ma intende rendere completamente pubblici i propri dati biomedici, sperando, attraverso il *crowdsourcing*, il coinvolgimento collettivo, di aggregare informazioni che possano condur-

Perseguendo uno stato di salute ottimale, Larry Smarr si è sottoposto a esami per determinare il picco dei consumi di ossigeno, quello del ritmo cardiaco e molti altri valori fisiologici.

Fotografia: Michael Kelley

re a nuove idee sull'elusivo collegamento tra sequenze di DNA, marcatori biologici e patologie. Subito mi lascio trasportare dalla sua visione e m'imbarco per un'analisi più serrata della mia malattia. Cosa che – se non altro – apre uno spiraglio nella mia rassegnazione.

Un corpo in pubblico

Larry Smarr si è ritrovato a essere suo malgrado un profeta della medicina, prima digitalizzata e poi demandata alla gente. Ma si affrettò a sottolineare che per sua natura è una persona molto riservata e chiusa. È nato ed è cresciuto a Columbia, nel Missouri, dove i genitori gestivano un negozio di fiori nello scantinato di casa. Una delle sue grandi passioni è coltivare, in solitario silenzio, la più sensibile e delicata delle piante: l'orchidea. Eppure non ha la minima remora a discutere in pubblico e a scrivere dei più intimi dettagli del suo corpo. «Quasi tutti ritengono che io sia matto», ammette. Ma proprio grazie al suo candore sono moltissimi coloro che lo hanno contattato, aggiunge, mostrandomi come una ricerca su Google restituisca una quantità di articoli dedicati alla sua missione di autoquantificatore ancora prima delle pubblicazioni che contraddistinguono la sua importante carriera scientifica.

Smarr dice di portare il marchio dell'autoquantificatore da quando si trovò a partecipare a un summit tecnologico nel maggio del 2010. In una delle sessioni di quell'incontro, intitolata *Le grandi sfide della tecnologia bio-nano-informatica*, aveva fatto parte di un panel insieme a Leroy Hood, cofondatore dell'Istituto per la biologia dei sistemi a Seattle e inventore di uno dei primi sequenziatori automatici di DNA. Hood era intervenuto per parlare dei progressi tecnologici che secondo le sue aspettative porteranno alla cosiddetta "medicina delle quattro P": predittiva, preventiva, personalizzata e partecipativa. Smarr, dal canto suo, doveva semplicemente raccontare come era riuscito a perdere peso con l'automisurazione. Al termine della discussione un giornalista lo intervistò per chiedergli qualche dettaglio in più e sulla scia della pubblicazione dell'articolo cominciò a ricevere un fiume di richieste di partecipazione ad altri convegni.

Hood preconizza un giorno in cui grazie ai dispositivi nanotecnologici riusciremo a misurare nel flusso sanguigno fino a 2.500 marcatori, per osservare le fluttuazioni di un totale di una cinquantina di proteine in ciascuno dei cinquanta organi del nostro corpo. Poiché una tale mole di dati sarebbe ancora ingestibile, Smarr si è accontentato di misurare un centinaio di marcatori per capire meglio il modo in cui le variazioni apportate alla sua dieta abbiano influito sul suo stato di salute. I livelli di uno di questi marcatori, la cosiddetta proteina C-reattiva, o CRP, si erano dimostrati assai più elevati della norma.

La CRP è in grado di scatenare una reazione immunitaria legandosi alla superficie delle cellule ammalate e i suoi livelli normali non dovrebbero eccedere il milligrammo per litro di sangue. Nel novembre del 2007 il valore misurato per Smarr era di 6,1. Ma, fatto ancora più allarmante, nel corso dei sette mesi successivi il livello crebbe costantemente fino a raggiungere gli 11,8 mg/l. Smarr non avvertiva sintomi, ma temendo che qualcosa non funzionasse, decise lo stesso di consultare un medico. Il quale congedò Smarr e i suoi grafici longitudinali della CRP consigliandogli di tornare solo se avesse avvertito

qualcosa. «I medici sono i nostri guardiani e spesso si preoccupano che qualcuno possa aggirarli», afferma, paragonandoli ai cassieri di banca che nei primi tempi parlavano malissimo degli sportelli automatici.

Pochi mesi dopo, una persistente fitta al lato sinistro dell'addome lo indusse a tornare in uno studio medico e questa volta gli fu diagnosticata una acuta diverticolite, una infezione delle pareti del colon. Un esame del sangue indicò che la sua CRP era schizzata a 14,5 durante l'attacco. Prese degli antibiotici, i sintomi si attenuarono e i valori di CRP scesero a 4,9, un livello ancora abbastanza alto. Temendo che questa misurazione potesse indicare, come aveva letto in giro, un accumulo di placca che a sua volta avrebbe potuto tradursi in un attacco cardiaco, chiese ai medici di sottoporlo a una ecografia del tratto carotideo e scoprì che in effetti la parete dell'arteria stava aumentando di spessore.

Per capire meglio la natura del suo attacco si fece fare un esame delle feci alla ricerca, tra le altre, di una sostanza chiamata lattoferrina, marcatore degli stati infiammatori. Anche la lattoferrina era cresciuta a livelli stratosferici, a quota 200, quando un normale conteggio dovrebbe dare 7,3. Sovrapponendo gli ultimi risultati a un grafico con le fluttuazioni delle proprie soglie di CRP, si accorse che le due curve salivano e scendevano in perfetta sincronia. Una colonscopia effettuata nel dicembre del 2010 mostrò i segni di una estesa diverticolite, ma Smarr, che nel frattempo aveva compulsato on line la letteratura in materia, non era per niente convinto che fosse quello il malanno nascosto dietro ai dati. A incuriosirlo maggiormente, furono in particolare gli studi che correlavano i livelli di lattoferrina alle patologie infiammatorie intestinali.

Fu a quel punto che Smarr scoprì che all'Università di California a San Diego era stato recentemente assunto un nuovo responsabile del servizio di gastroenterologia, William Sandborn, autore di un convincente studio che tracciava l'aumento dei livelli di lattoferrina durante i focolai di infiammazione nell'intestino. I due scienziati si conobbero e decisero di procedere a una nuova colonscopia. Ormai i valori di lattoferrina di Smarr avevano raggiunto l'incredibile picco di 900. Sandborn riesaminò questi risultati e concluse che il suo nuovo paziente potesse avere il morbo di Crohn. Oggi Smarr è convinto che i suoi attacchi di diverticolite fossero in realtà i focolai infettivi caratteristici della malattia.

«È un perfetto paradigma di quello che accadrà in futuro», afferma Hood commentando la storia di Smarr. «Grazie alla medicina delle 4 P la forza trainante sarà costituita non dai medici, ma dagli stessi consumatori. Saranno loro a chiedere di essere autoquantificati in relazione al loro stato di salute e ai possibili interventi».

Il cardiologo Eric Topol, autore di *The creative destruction of medicine* e responsabile dell'Istituto Scripps per le scienze traslazionali, a pochi passi dal campus della USC, approva il movimento di autoquantificazione, ma afferma che a trarne i maggiori benefici saranno coloro che, come Smarr, potranno focalizzarsi con precisione su questioni molto specifiche. «I miei colleghi adottano in genere l'atteggiamento del medico che la sa più lunga del paziente», dice Topol. «Per individui come Larry la posta in gioco è più alta; sono disposti a investire tempo e risorse per mettere insieme quante informazioni possibili. In futuro, i clinici che avranno l'agilità mentale di adattarsi a queste situazioni saranno i medici più bravi».

Smarr è intenzionato a dimostrare che indagini più sistematiche possono modificare radicalmente il rapporto medico-paziente e trasformare il medico di famiglia in un partner, rendendo completamente pubblici i propri dati biomedici.

Smarr si rende conto che non tutti possono avere la sua capacità di aggregare e analizzare i dati e sa che non tutti possono disporre delle stesse risorse. Secondo i suoi calcoli, il carico rappresentato dai test e da tutte le altre spese non coperte dal suo piano assicurativo equivale a una somma che va dai 5 mila ai 10 mila dollari all'anno. Ma resta convinto che indagini come la sua diventeranno sempre più diffuse con l'arrivo di tecnologie in grado di analizzare, con facilità e senza eccessiva spesa, i marcatori biologici e le sequenze di DNA. «La mia storia personale è un ottimo esempio di vittoria precoce», afferma. «Non voglio dire che dobbiamo affrancarci del tutto dai medici. Ma provate a immaginare di andare dal medico dopo che tanti piccoli strumenti hanno memorizzato una quantità di informazioni pertinenti. La vostra sarà sicuramente una visita molto più produttiva, con un grande effetto liberatorio».

Controlli costanti, per una terapia più mirata


Diversamente dai medici che avevano snobbato il lavoro di estrazione di informazioni di Smarr bollandolo come il tipico esercizio "accademico" svolto da un dilettante, Sandborn guarda con estremo favore a questo genere di contributi. «Ho imparato molte cose ascoltando i miei pazienti nel corso degli anni e con una mentalità aperta verso la storia del percorso che sono costretti a seguire a causa delle loro malattie», dice il gastroenterologo. Ciononostante, il progetto e la personalità di Smarr, entrambi così inconsueti, lo hanno chiaramente incoraggiato a prendere in esame una relazione medico-paziente che in altre situazioni forse avrebbe evitato. Sandborn osserva che in molti casi un numero eccessivo di esami clinici rappresenta solo uno spreco di denaro, o può diventare fuorviante per i pazienti e sfociare in "falsi positivi" addirittura dannosi. «Nessuna di queste cose è capitata nel caso di Larry», riconosce.

Per questo Sandborn ha accettato di restare al fianco di Smarr per una nuova spedizione verso un'altra prossima frontiera della medicina: il microbioma. Nel 2010 "Nature" pubblicò

uno studio che era andato a setacciare i campioni fecali di 124 individui, mettendo in evidenza i geni microbici delle persone sane confrontati con quelli dei pazienti affetti da morbo di Crohn o da colite ulcerosa. Nel gruppo di riferimento sano, i ricercatori trovarono una media di 3,3 milioni di geni microbici, 150 volte in più del numero di geni che compongono il genoma umano. Chi soffriva di malattie infiammatorie del tratto intestinale aveva circa il 25 per cento di geni microbici in meno e le specie di batteri che risultavano più carenti differivano tra gli individui con morbo di Crohn e quelli con colite ulcerosa.

Uno come Smarr non poteva non richiedere immediatamente la sequenza del proprio microbioma, effettuata nel suo caso dal J. Craig Venter Institute. E Sandborn ha a sua volta in programma una collaborazione con i ricercatori di quell'Istituto per valutare la possibilità di estrarre qualcosa di significativo da dati così fondamentali, intrecciandoli con i marcatori biologici di Smarr e con l'andamento della sua malattia. Non è escluso che un futuro trattamento possa consistere proprio nel ripopolare con i batteri mancanti gli intestini delle persone malate. Smarr pensa inoltre di chiedere la completa sequenza del proprio genoma a George Church, il genetista dell'Università di Harvard che all'interno del Personal Genome Project sta reclutando individui disposti a condividere cartelle mediche e sequenze del DNA. «Insieme a pochi altri, Larry è ormai diventato un individuo perfettamente sotto controllo», afferma Church. «Il nostro obiettivo è mettere insieme queste persone e trasformarle in un vero e proprio protocollo collettivo. È difficile interpretare dei dati se non li si conosce».

Larry Smarr non è riuscito a convincermi che anche io posso gestire in modo più efficace la mia colite ulcerosa seguendo le sue orme. Ma la sua esperienza mi ha incoraggiato a prendere in considerazione ipotesi che avevo già scartato, o di cui ignoravo l'esistenza. Ho ordinato a 23andMe un'analisi del polimorfismo di un singolo nucleotide, che ha evidenziato dentro al mio DNA la presenza di una mutazione per un gene immunitario che potrebbe avere raddoppiato il mio rischio di contrarre la colite ulcerosa. Anch'io mi sono iscritto al Personal Genome Project, che procederà anche a sequenziare il mio microbioma, e ho dato il mio consenso alla pubblica condivisione del mio DNA e dei miei dati medici. Ho chiesto un consulto al dottor Sandborn e insieme procederemo a monitorare i miei livelli di CRP e lattoferrina nel corso di una crisi e durante la fase terapeutica. Sandborn mi ha confermato che è disposto a sperimentare su di me un eventuale farmaco immuno-modulante commerciale che sia in grado di contrastare in modo specifico l'effetto del mio gene mutante e non comporti gravi effetti collaterali.

Alla fine della visita con Sandborn ho avuto la sensazione che entrambi nutriamo un sentimento fatto di scetticismo e speranza nei confronti della nuova medicina che Larry Smarr ci ha spinti a esplorare. «Non dubito che questo sia il futuro della medicina, ma francamente non ho idea di come ci si arriverà», conclude. «Però lo ribadisco: se riesci a trovare il paziente giusto, puoi anche provare a immaginare il passo successivo». 

Jon Cohen è collaboratore di "Technology Review"

e corrispondente di "Science". Il suo ultimo libro s'intitola

Almost Chimpanzee: Redrawing the Lines that Separate Us from Them.