

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO



SCUOLA DI STUDI SUPERIORI FERDINANDO ROSSI

**Classe di Governo e Scienze Naturali**



SCUOLA DI STUDI SUPERIORI  
FERDINANDO ROSSI  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI TORINO

ESAME FINALE

**AFFRONTARE LA COMPLESSITÀ IN MEDICINA.  
I POSSIBILI CONTRIBUTI DEI MODELLI AGENT-BASED.**

Candidato: Maurizio Grassano

Relatore: prof. Pietro Terna

Correlatore: prof. Adriano Chiò

SESSIONE ESTIVA, GIUGNO 2015



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>I sistemi complessi: come studiarli</b>	<b>5</b>
2.1	Dal complicato al complesso . . . . .	5
2.2	Lo studio della complessità . . . . .	5
2.3	I modelli agent-based . . . . .	6
<b>3</b>	<b>Complessità ed Agent Based Model nelle scienze mediche</b>	<b>8</b>
3.1	Perché la medicina è una scienza complessa . . . . .	8
3.2	L'approccio agent-based in biologia . . . . .	9
3.3	L'epidemiologia e i modelli agent-based . . . . .	10
3.4	Applicazioni delle simulazioni agent-based in Sanità Pubblica .	11
3.5	Limiti all'utilizzo dei modelli ad agenti in medicina . . . . .	12
<b>4</b>	<b>Il modello</b>	<b>13</b>
4.1	Perché un modello sul morbo di Alzheimer? . . . . .	13
4.2	La struttura del modello . . . . .	14
4.2.1	L'ambiente e l'aspettativa di vita . . . . .	14
4.2.2	I fattori non modificabili: la genetica . . . . .	14
4.2.3	I fattori modificabili: lo stile di vita . . . . .	15
4.2.4	E la sanità? . . . . .	16
4.2.5	Lo sviluppo della malattia . . . . .	16
<b>5</b>	<b>Discussione e futuri sviluppi</b>	<b>17</b>

# 1 Introduzione

Quello che viviamo è forse uno dei periodi storici più affascinanti nella storia scientifica.

Le sfide della scienza ruotano oggi attorno al concetto di complessità, a lungo ignorata anche a causa dell'assenza di mezzi adeguati ad affrontarla. L'interdisciplinarietà della ricerca non è più soltanto auspicabile teoricamente, ma è ormai condizione imprescindibile per riuscire a svelare i molti misteri scientifici che ci circondano.

Tutte le discipline si stanno dunque aprendo alla complessità, iniziando ad abbandonare il concetto di linearità.

I sistemi lineari sono quei sistemi scomponibili in un insieme di micro – sistemi indipendenti tra loro. Questi sistemi rispondono in modo lineare alle sollecitazioni ricevute, e quindi il loro comportamento è facilmente prevedibile se si conoscono le condizioni di base dei sotto sistemi.

In natura tuttavia i sistemi lineari sono solo un'esigua minoranza: non esistono micro – sistemi che siano totalmente indipendenti. È un'obiezione relativamente semplice, ma sufficiente a spiegare molte delle difficoltà che la ricerca incontra nel comprendere i meccanismi di funzionamento dei sistemi stessi, difficoltà che vengono solo attenuate dall'arricchimento con nuovi dati.

Sembra un paradosso, ma è proprio l'accettazione della non completezza del riduzionismo a rendere affascinante questa fase della scienza, poiché davanti a noi emergono nuove e inaspettate proprietà.

Tra le scienze che più di tutte possono trarre beneficio dall'applicazione di nuovi strumenti metodologici vi è senza dubbio la medicina, nella quale l'exasperazione dei principi riduzionistici ha dato l'impressione di poter facilmente trovare una spiegazione, e quindi una cura, per tutte le malattie. L'organismo umano ed il suo perfetto funzionamento raramente dipendono da un singolo fattore. L'integrazione dei diversi sistemi finora studiati separatamente potrà permettere di comprendere meglio la salute umana sia biologica che in un contesto di relazione con altri individui: con questa prospettiva, nel corso della Tesi si cercherà di applicare una tipologia di modello computazionale, gli agent-based model (ABM), allo studio delle malattie complesse.

## *1 Introduzione*

Nel primo capitolo verranno introdotti brevemente il concetto di complessità e la struttura degli agent-based model; nel capitolo successivo si tratterà la natura complessa della medicina, esponendo alcune delle aree di studio in cui sono già stati adottati i modelli ad agenti; infine, gli ultimi due capitoli saranno dedicati alla presentazione del modello ed alla discussione sulle sue possibili applicazioni future.

## 2 I sistemi complessi: come studiarli

### 2.1 Dal complicato al complesso

La scienza contemporanea vive un periodo di trasformazioni. L'avvento dell'informatica ha permesso di accumulare dati con una velocità sorprendente. Eppure si deve ammettere che questa maggiore disponibilità di dati non ha necessariamente permesso di comprendere meglio le cause o gli effetti dei fenomeni in analisi. In tutte le discipline è divenuto quindi necessario affrontare il tema della complessità. Innanzitutto è opportuno sottolineare che complicato e complesso non sono sinonimi (Glouberman and Zimmerman, 2002)<sup>1</sup>: in breve, il sistema è complesso quando esso è più della somma delle sue parti. I sistemi complessi sono sistemi dalle proprietà emergenti, in cui la conoscenza dello stato iniziale del sistema e delle leggi che lo governano non è sufficiente a prevedere le sue variazioni future. Non vi sono formule o algoritmi che possano predire con certezza il risultato finale. Aumentare i dati che descrivono il sistema potrà renderlo più preciso, ma da solo non sarà sufficiente a definire il rapporto causa – effetto<sup>2</sup>. Affrontare la complessità significa innanzitutto accettare un certo grado di incertezza: a differenza di quanto accade in un sistema complicato, il cui meccanismo è chiaramente identificabile, l'intervento esterno in un sistema complesso non ne determina l'outcome finale, ma piuttosto “abilita”, rendendolo possibile, un certo risultato.

### 2.2 Lo studio della complessità

Lo studio dei sistemi complessi richiede la conoscenza dei limiti delle metodiche basate sull'approccio riduzionista: non tutti i fenomeni possono essere spiegati scomponendoli in componenti da analizzare singolarmente (Wolfram 2002). Il complesso non deve essere

---

<sup>1</sup>Ottimi esempi sulla distinzione tra complesso e complicato si possono trovare sempre in Glouberman and Zimmerman (2002).

<sup>2</sup>In particolare devono essere considerati i sistemi complessi adattivi (Complex Adaptive Systems, o CAS): complessi perché composti da elementi che interagiscono tra loro, adattivi in quanto in grado di modificare il loro comportamento sulla base dell'esperienza.

studiato come il complicato, ma è necessario adottare un approccio diverso ed usare strumenti appropriati. In queste pagine si prenderanno in esame le simulazioni ad agenti, una delle strategie di più recente introduzione e con potenzialità ancora da esplorare<sup>3</sup>.

## 2.3 I modelli agent-based

I modelli ad agenti (Agent Based Models, o ABMs) sono un approccio alla simulazione di sistemi complessi: pur essendo relativamente recenti, si sono rapidamente ritagliati un ruolo importante grazie alla loro capacità di modellare sistemi i cui agenti interagiscono, imparano dall'esperienza e adattano il proprio comportamento. Un agent-based model è quindi sostanzialmente descrivibile attraverso “una popolazione di strutture di dati rappresentanti gli agenti [inseriti in un ambiente e lasciati liberi di] interagire” (Epstein 2006). La definizione di agente non è univoca, ma si considera generalmente che un agente debba possedere alcune caratteristiche essenziali<sup>4</sup>(Macy and Willer, 2002):

- **Autonomia.** L'agente agisce indipendentemente dall'ambiente e dagli altri agenti. L'azione dell'agente è influenzata dalle informazioni provenienti dall'ambiente e dalle relazioni tra gli agenti. I pattern sistemici emergenti non sono coordinati, ma emergono dal basso (bottom-up) a partire dalle interazioni tra i singoli
- **Interdipendenza.** L'interdipendenza degli agenti può essere diretta, e avvenire attraverso meccanismi quali imitazione e persuasione, o indiretta, attraverso modifiche sull'ambiente che a sua volta influenza il comportamento degli agenti.
- **Semplicità.** La semplicità delle regole indica che la complessità globale non è un riflesso della complessità cognitiva dell'individuo<sup>5</sup>.
- **Addatabilità e backward-looking.** Se gli agenti sono interdipendenti e adattivi il sistema che essi costituiscono viene anche definito Complex Adaptive System (o

---

<sup>3</sup>Per un approfondimento sulla scienza dei sistemi complessi e sulle sue metodiche si rimanda a Wolfram (2002).

<sup>4</sup>Vi sono altre proprietà degli agenti sulle quali non vi è consenso universale in letteratura (Macal and North, 2010; Macal and North, 2013): modularità e stato. Il concetto di modularità esprime la necessità di riconoscere quali proprietà appartengano all'agente e di distinguere gli agenti tra loro. Con il termine stato invece si indica l'insieme di tutti gli attributi e di tutte le proprietà di un agente in un determinato istante: a seconda delle azioni dell'agente lo stato varia nel tempo, e con esso lo stato generale del sistema (descritto a sua volta dalla somma dello stato degli agenti e del sistema).

<sup>5</sup>Secondo quanto sostenuto da H. Simon “le persone, viste come un sistema, sono piuttosto semplici...l'apparente complessità dei nostri comportamenti è in larga parte il riflesso della complessità dell'ambiente” (H. Simon, “The Science of the Artificial”, 1998, MIT Press, p.53”)

CAS)<sup>6</sup>. Un agente può imitare, replicare o imparare dagli altri; le popolazioni invece possono adattarsi attraverso meccanismi di selezione o meccanismi di imitazione e influenza sociale.

Una volta descritti l'ambiente e le proprietà degli agenti, quando questi sono lasciati liberi di interagire si possono osservare delle proprietà emergenti. Il comportamento del sistema non è descritto da una regola generale, anzi le sole regole sono quelle utilizzate dagli agenti per orientare le loro azioni: le proprietà del sistema emergono, di fatto, dal basso<sup>7</sup>. Rispetto ad altre rappresentazioni della realtà (Terna, 2015), le simulazioni ad agenti rappresentano un punto di incontro tra deduzione ed induzione, combinando abilità descrittive e capacità di calcolare gli effetti di alterazioni ed ipotesi. Questa flessibilità ne giustifica il crescente utilizzo per lo studio dei sistemi complessi.

---

<sup>6</sup>Per una definizione completa di Complex Adaptive System si veda J.Holland, "Hidden Order: How Adaptation Builds Complexity", 1995, Perseus, p.10.

<sup>7</sup>Il concetto di processi collettivo auto-organizzante è ben esemplificato dal modello di Reynolds (1987) sulla formazione degli stormi: tutti gli agenti sono identici e non esiste un leader che organizzi la posizione degli altri elementi; non esistono regole che determinino il macro-comportamento degli stormi, ma solo regole che agiscono a livello micro, ossia a livello degli individuali. Ciascun uccello reagisce infatti ai movimenti dei suoi vicini secondo tre semplici regole: allineamento, separazione e coesione. Modellando così le interazioni tra gli individui è possibile ricreare la formazione degli stormi con una precisione sorprendentemente realistica.



# 3 Complessità ed Agent Based Model nelle scienze mediche

## 3.1 Perché la medicina è una scienza complessa

La medicina odierna si sta progressivamente evolvendo: oggetto del suo studio non sono più le malattie in quanto tali, ma l'uomo ( in tutta la sua complessità) e tutti i determinanti del suo stato di salute. In questa prospettiva la natura interdisciplinare delle scienze mediche sta assumendo un ruolo predominante. Non deve sorprendere che con un approccio riduzionista sia stato possibile identificare una causa univoca per un numero relativamente ridotto di malattie, né che solo per alcune di esse si sia riusciti a sviluppare una cura di efficacia universale. Lo stato di salute o di malattia è infatti una proprietà emergente dall'interazione tra molteplici sistemi complessi:

- Genomica e le altre omic-sciences: in generale, la base genetica di una malattia è descrivibile come semplice o complessa. Sono semplici le malattie determinate dall'anomalia di un singolo gene (malattie genetiche mendeliane); nelle patologie complesse invece cade il paradigma “un gene, una malattia”, a favore del concetto di suscettibilità genetica. La conoscenza del patrimonio genetico di un individuo non è sufficiente a predire una patologia: proprio per questo si assiste all'affermazione di discipline complesse per definizione, quali la proteomica e l'interactomica (Lage, 2014).
- Biologia e fisiologia: a livello cellulare e tissutale ogni fenomeno è il risultato di un equilibrio dinamico; a sua volta, ciascuno di questi sistemi è sottoposto ad una raffinata regolazione biochimica e neurormonale.
- Epidemiologia e ambiente: ciascun individuo inserito in un ambiente vi si adatta modificando le sue azioni ed agendo sull'ambiente stesso. Nella definizione di ambiente rientra anche il contesto sociale, economico e culturale.

- Comportamento e relazioni sociali: il comportamento che le persone assumono è autonomo, ma subisce l'influenza delle altre persone con cui stabiliamo rapporti.
- Servizi sanitari: la programmazione degli interventi sanitari richiede un'efficienza che non può prescindere da obiettivi di natura economica e da equità nella distribuzione.

La necessità di prendere in considerazione, per quanto possibile, questi livelli nel loro insieme si sta imponendo all'attenzione comune solo di recente. Nel 2001 il *British Medicine Journal* dedicò al tema della complexity science in medicina una serie di quattro articoli: anche se quasi interamente dedicati alla clinica della malattia, essi hanno segnato l'avvio di un dibattito sulla gestione della complessità. Tra le ragioni non trascurabili di questa evoluzione vi è anche il drammatico incremento dei dati disponibili, migliori rispetto al passato sia nella quantità che per qualità.

Nei paragrafi successivi si tratteranno brevemente le applicazioni delle simulazioni agent-based in medicina, cercando di dimostrare come questi modelli possano aprire la porta a nuovi affascinanti sviluppi.

## **3.2 L'approccio agent-based in biologia**

Comprendere i meccanismi biologici nella loro totalità richiede la capacità di integrare le molteplici interazioni tra i sistemi caratterizzanti la biologia, a qualunque livello agiscano. La scomposizione in moduli separati aiuta a rivelare le strutture e il funzionamento dei micro-livelli, ma per ricostruire le proprietà globali del sistema è necessario ricombinare i singoli moduli in un modello più ampio. Di fatto, l'obiettivo è la traslazione dei meccanismi biologici di base nella conoscenza completa di un processo. Nel caso della medicina, si vuole tradurre la ricerca di base nella comprensione di un fenomeno o di una malattia, acquisendo così potenziali bersagli terapeutici e promuovendo lo sviluppo delle cure (Likic et al, 2010). Tale approccio vale in particolare per le malattie complesse, ovvero patologie sistematiche (che non riguardano un singolo organo o apparato) o coinvolgenti sistemi multipli. In queste malattie, in cui è difficile determinare un rapporto di causalità, anche la terapia è in genere di scarsa efficacia. Per affrontare la complessità in biologia è nata una disciplina nuova, la System Biology. Un suo ramo, affermatosi di recente, è dedicato proprio alla traslazione dei contenuti e delle informazioni delle varie discipline: si parla per questo di Translational System Biology (An, 2010). Gli Agent Based Model si sono rivelati fin da subito particolarmente adatti a

questi compiti. Alla base della biologia e delle sue ramificazioni vi sono infatti popolazioni di agenti che condividono uno stesso ambiente ed interagiscono tra loro (Cannata et al, 2013). L'idea di modellare il sistema partendo dalla prospettiva di questi agenti è stata applicata in contesti diversi, producendo risultati incoraggianti<sup>1</sup>. Le prospettive aumentano considerando come, una volta costruita la struttura del modello, sia facile aggiungervi nuove informazioni: in futuro le simulazioni agent-based potrebbero essere tra i principali pilastri del “ponte” tra i meccanismi fisiopatologici e i fenomeni clinici.

### 3.3 L'epidemiologia e i modelli agent-based

L'epidemiologia è stata una delle prime discipline ad adottare un approccio a “sistemi” e a sfruttare i modelli ad agenti. Gli agent based model sono infatti strumenti ideali per simulare la diffusione delle epidemie e delle malattie infettive (Eubank et al. 2004; Bobashev et al. 2007). Considerando l'immediatezza delle loro applicazioni nell'epidemiologia e nelle scienze sociali, non sorprende che le simulazioni agent-based si siano rivelate particolarmente adatte allo studio della socio-epidemiologia<sup>2</sup> (El-Sayed et al, 2012). La socio-epidemiologia muove infatti da due presupposti fondamentali. Innanzitutto, le dinamiche di popolazione (ovviamente in termini di salute e malattia) emergono dai comportamenti e dalle interazioni degli individui. Le interazioni sociali fanno quindi parte dei meccanismi di produzione sociale della salute. In secondo luogo, le dinamiche di popolazione non sono lineari: le variazioni della malattie non sono sempre proporzionali alle variazioni nell'esposizione. Entrambi i presupposti concorrono a motivare l'insufficienza degli strumenti dell'epidemiologia classica. L'epidemiologia tradizionale assume infatti l'indipendenza dei fattori considerati, decontestualizzando di fatto l'individuo dalla popolazione e dal suo ambiente, e un certo grado di linearità tra le cause e gli effetti. Condizioni che nella socio-epidemiologia costituiscono una forzatura<sup>3</sup>. Le simulazioni ad agenti consentono di superare queste criticità. L'indipendenza

---

<sup>1</sup>In particolare, modelli agent-based sono stati utilizzati nello studio dei meccanismi di riparazione delle ferite, di infiammazione (An, 2008) e delle fasi di sviluppo del tumore (Zhang et al, 2007; Zhang et al, 2009).

<sup>2</sup>Per socio-epidemiologia si intende il ramo dell'epidemiologia interessato alle variazioni sociali ed ai determinanti sociali della distribuzione della salute e delle malattie (Harper and Strumpf, 2012). Quest'area dell'epidemiologia è quindi dedicata allo studio dell'influenza dei fattori sociali: etnia e classe sociale, comportamento ( ad esempio dieta ed attività fisica ), interazioni sociali, contesto (area di residenza e regione geografica) e distribuzione delle risorse (Bauch and Galvani, 2013)

<sup>3</sup>La relazione tra povertà e basso status sociale e peggiori condizioni di salute, ad esempio, deve prendere in considerazione anche la possibilità che la salute precaria sia uno dei determinanti dello status sociale (El-Sayed et al, 2012).

dei fattori, cardine dell'approccio riduzionistico, non è più condizione essenziale, ed anzi l'esplorazione di tutti i possibili meccanismi di interazione (feedback, reciprocità) consente una comprensione realistica della complessità della produzione sociale di salute o malattia. I modelli ad agenti costituiscono un'alternativa ai modelli ad equazioni lineari per la stima dell'inferenza causale, in precedenza argomento di acceso dibattito nelle scienze sociali (Imai et al, 2010; Hicks and Tingley, 2011). Attraverso le simulazioni si possono comparare una popolazione "sperimentale" ed una popolazione "osservata". Attraverso il procedimento inverso, cercando cioè di riprodurre dati empirici, l'osservatore può anche cercare di risalire alle cause e ai meccanismi del fenomeno. In ultimo, ma di altrettanta importanza, i modelli consentono di svolgere simulazioni sull'effetto delle politiche sociali sanitarie.

### **3.4 Applicazioni delle simulazioni agent-based in Sanità Pubblica**

La gestione della sanità pubblica è uno dei principali problemi della nostra società, a livello internazionale tanto quanto locale. È sufficiente uno sguardo alle principali voci di spesa dei paesi occidentali, per constatare come la sanità occupi stabilmente i primi posti, con un trend in aumento. La sanità pubblica deve confrontarsi con delle sfide enormi fra le quali il riequilibrio tra la riduzione del ruolo dello Stato e la crescita del ruolo del mercato, il controllo dei costi e la garanzia di equità sociale anche in prospettiva futura (Barjis, 2011). Il concetto di sanità pubblica include aspetti tra assai differenti: l'organizzazione dei servizi sanitari locali, la gestione delle strutture ospedaliere, la distribuzione delle risorse (anche umane) e il rapporto tra i costi e l'efficienza, per citarne alcuni. La salute pubblica, grazie ai suoi legami con i principi dell'economia aziendale e dell'economia pubblica, è un terreno fertile per lo sviluppo di agent-based model (Nealon and Moreno, 2003; Alagoz, 2013). Ciò nonostante, le applicazioni pratiche delle simulazioni ad agenti incontrano non poche difficoltà ad affermarsi; è tuttavia auspicabile che in futuro il perfezionamento delle simulazioni ne incoraggi l'utilizzo anche nella gestione delle strutture sanitarie e nella programmazione delle politiche sanitarie.

### **3.5 Limiti all'utilizzo dei modelli ad agenti in medicina**

Per quanto promettenti, le simulazioni agent-based hanno dei limiti. Innanzitutto è importante, quando si realizza un modello, mantenere un bilanciamento adeguato tra il rigore e la parsimonia. In altri termini, si deve raggiungere un equilibrio nell'inclusione di dati e fattori rilevanti ed evitare di complicare il modello oltre il necessario. Il passaggio della selezione dei fattori rilevanti non è scontato. Per sua stessa natura, un fenomeno complesso risulta dall'aggregazione di processi microscopici: l'esclusione di un fattore a priori diventa difficile proprio per l'impossibilità di prevedere in che modo esso avrebbe influenzato il sistema. Altro problema del modello ad agenti è la loro validazione. La traslazione di dati sperimentali per stabilire i parametri del modello è quasi impossibile da verificare. Neppure l'approccio inverso, cioè l'utilizzo dei parametri che meglio dimostrano di saper simulare la realtà, è privo di rischi: in particolare, non è da escludersi che la stessa configurazione globale possa risultare da parametri e fattori diversi. In teoria si potrebbe persino giungere ad una situazione paradossale in cui il risultato della simulazione e i risultati dell'approccio riduzionistico siano in aperto contrasto. Si ritiene utile sottolineare infine che, nonostante l'output dei modelli ad agenti sia quantitativo, gli ABM sono certamente più adatti ad analisi e confronti qualitativi. L'interpretazione quantitativa dei risultati è sconsigliabile. Questa osservazione è valida in particolare nella socio-epidemiologia: i modelli epidemiologici costruiti a partire da parametri regressivi, infatti, rischiano di trascinarsi gli bias dei modelli di regressione lineare.

## 4 Il modello

### 4.1 Perché un modello sul morbo di Alzheimer?

Le malattie croniche degenerative sono una delle principali sfide della medicina odierna. Il morbo di Alzheimer ne è l'esempio migliore. Si tratta infatti di una malattia ad alta prevalenza, con l'incidenza in aumento e di lunga durata: l'impatto dell'Alzheimer, anche in termini sociali ed economici, è enorme e la scarsa chiarezza sui meccanismi genetici ed eziopatogenetici ne complica la diagnosi ed il trattamento. I lenti progressi della ricerca (Hampel et al, 2011) sono da attribuire alla natura complessa di queste malattie: le cause della malattia non sono singole ma distribuite tra sistemi (e micro- o macro- livelli) diversi. Negli ultimi anni ci si è allora rivolti con interesse crescente alla scienza dei sistemi complessi (Chan and Loscalzo, 2012): l'approccio sistemico ha coinvolto ad esempio la ricerca genetica (Jostins and Barrett; 2011, B. Zhang et al, 2013) e lo sviluppo di un metodo diagnostico (Seixas et al, 2014). Nel morbo di Alzheimer l'interazione tra la genetica e fattori acquisiti è cruciale<sup>1</sup>: la componente genetica non è modificabile, ma i fattori di rischio legati all'ambiente ed alle abitudini di vita sono il risultato anche del contesto in cui un individuo vive e delle relazioni sociali che intrattiene. Comprendere l'azione del contesto sociale è un passo importante per svelare le cause della malattia e un elemento fondamentale per intraprendere le migliori strategie preventive. Gli agent based model possiedono tutte le caratteristiche necessarie per la costruzione di un modello attendibile di diffusione di una malattia complessa come il morbo di Alzheimer: nei prossimi paragrafi si proporrà un modello sulla diffusione della demenza all'interno di una popolazione e si discuterà sui possibili contributi di questo approccio.

---

<sup>1</sup>In generale, la crescita della genomica e della comprensione del ruolo che essa esercita nella suscettibilità alle malattie rende ormai imprescindibile l'inclusione di dati genomici nei modelli epidemiologici: un'ottima analisi sulla necessità dell'integrazione delle due discipline si ha in (Diez Roux 2007).

## 4.2 La struttura del modello

### 4.2.1 L'ambiente e l'aspettativa di vita

L'ambiente è suddiviso in quattro aree ("patches"). La presenza di aree diverse riflette le differenze geografiche nella prevalenza della malattia (Russ et al, 2012). Le differenze geografiche nell'incidenza della malattie non coincidono con una segregazione di caratteri genetici in popolazioni diverse (Russ et al, 2012): la ragione delle differenze rilevate negli studi epidemiologici è attribuibile prevalentemente all'esposizione ad eventuali fattori ambientali<sup>2</sup>. Nel modello si assume pertanto che la distribuzione dei caratteri genetici nella popolazione sia puramente casuale. Alle quattro aree è stata associata una diversa aspettativa di vita<sup>3</sup> ed un livello medio di istruzione diverso. Questi due parametri sono interdipendenti: la probabilità di avere accesso ad un'istruzione migliore è legata al contesto economico-culturale e l'istruzione condiziona positivamente le aspettative di vita (Smith et al, 2014). Il livello di istruzione inoltre pare essere esso stesso un fattore di predisposizione allo sviluppo della malattia<sup>4</sup>(Caamano-Isorna et al, 2006; Meng and D'Arcy, 2012).

### 4.2.2 I fattori non modificabili: la genetica

Ciascun agente possiede un proprio patrimonio genetico, descritto da quattro geni con distribuzione casuale tra la popolazione. I geni possono contribuire allo sviluppo della malattia attraverso due percorsi diversi: Predisposizione indiretta: il genotipo di un individuo non direttamente legato al morbo di Alzheimer condiziona la longevità<sup>5</sup> la

---

<sup>2</sup>Le distribuzioni geografica si possono osservare su scale di dimensioni diverse. Su scala internazionale, ad esempio, la prevalenza e la mortalità del morbo di Alzheimer sono maggiori tra la popolazione italiana rispetto agli immigrati italiani in Argentina; a livello locale invece è possibile osservare un gradiente crescente di incidenza quando dalle are urbane ci si sposta verso le aree rurali; è da osservare inoltre una differenza statisticamente significativa tra le classi di lavoratori a vantaggio dei soggetti con una migliore posizione lavorativa (Russ et al, 2012)

<sup>3</sup>Il morbo di Alzheimer e la demenza in generale sono malattie strettamente legate all'età: il loro aumento nell'ultimo secolo e le previsioni di crescita sono da spiegate in particolare alla luce dell'invecchiamento della popolazione (Reitz et al 2011).

<sup>4</sup>Secondo la teoria della riserva cognitiva l'istruzione svolgerebbe un ruolo protettivo diretto, incrementando la plasticità neuronale (e cognitiva) e rallentando dunque le manifestazioni del danno (Meng and D'Arcy, 2012). In attesa di ulteriori approfondimenti, nel modello l'istruzione non viene considerato come fattore di rischio indipendente.

<sup>5</sup>L'età è uno dei principali fattore di rischio per la demenza e il morbo di Alzheimer. Resta argomento di dibattito se vi sia una relazione lineare tra età e morbo di Alzheimer o se invece oltre una certa età l'incidenza non raggiunga un plateau.

suscettibilità ad altre malattie a loro volta fattori di rischio<sup>6</sup> (Reitz et al, 2011; Verhaaren et al, 2013). Predisposizione diretta: gli sforzi della ricerca genetica negli ultimi anni hanno permesso di individuare numerosi geni potenzialmente associati alla malattia<sup>7</sup>(Bettens et al, 2013). Non è ancora del tutto chiaro se e quali di queste varianti genetiche osservate in pazienti affetti dal morbo di Alzheimer possano essere definite propriamente patogene, né quale sia precisamente il loro ruolo nello sviluppo della malattia. Tale distinzione non è in realtà necessariamente rilevante ai fini del modello, in quanto ciò che viene preso in considerazione è l'alterazione del pathway espressione di quel gene, e non il gene in sé<sup>8</sup>. Al termine gene nel modello non corrisponde quindi un gene specifico: esso vuole rappresentare un fenotipo molecolare associato alla malattia ed alla cui realizzazione concorrono molteplici geni, noti o ancora da individuare (Selkoe et al. 2012; Krstic and Knuesel 2013).

### 4.2.3 I fattori modificabili: lo stile di vita

Altro fattore determinante la malattia è il lifestyle: i fattori di rischio comportamentali per la malattia sono numerosi, ma raramente si presentano isolati (Stozicka et al, 2007). Non si è quindi ritenuto necessario prenderli in considerazione separatamente: il lifestyle degli agenti del modello viene considerato come un fattore unico<sup>9</sup>. Il lifestyle assume anche un aspetto socio-relazionale: i comportamenti sociali infatti non sono autonomi, ma presentano un certo grado di diffusione per imitazione all'interno dei gruppi. L'imitazione dipende ovviamente dalle relazioni che l'agente intrattiene, in particolari con altri agenti appartenenti ad un medesimo gruppo o rete sociale. L'analisi dei neural network sociali è di enorme utilità in epidemiologia e nella sanità pubblica, ma uno studio approfondito attraverso le reti neurali merita una maggiore attenzione di quando le possa essere qui dedicata. Si è quindi scelto di rappresentare l'interazione sociale attraverso

---

<sup>6</sup>La correlazione tra il morbo di Alzheimer e malattie cardiovascolari (ipertensione, aterosclerosi e malattie cerebrovascolari) e malattie metaboliche (obesità, diabete mellito tipo II) è ampiamente documentata. In tutte queste malattie vi è una presunta componente poligenetica e spesso si presentano in associazione, più di rado con quadri clinici isolati (Reitz et al, 2011).

<sup>7</sup>I geni candidati sono molto numerosi e non si ritiene qui necessario elencarli: per ulteriori approfondimenti, si segnalano Tanzi (2012) e Bettens et al. (2013). Un elenco completo sui geni e le varianti associati alla malattia di Alzheimer è disponibile presso il sito [www.alzgene.org](http://www.alzgene.org), database del progetto internazionale AlzGene, dedicato a promuovere lo scambio di conoscenze genetiche sulla demenza.

<sup>8</sup>In questo modello le variazioni del fenotipo possono assumere sia una distribuzione casuale che una distribuzione normale. Si è cercato così di proporre due possibili meccanismi alla base della suscettibilità genetica.

<sup>9</sup>Per un approfondimento sui fattori di rischio ambientali e comportamentali attualmente conosciuti si rimanda a Barnes and Yaffe (2011).



l'attribuzione agli agenti di tre proprietà (Famiglia, Amici e Lavoro): l'imitazione dei comportamenti avviene principalmente tra agenti che condividono una o più di queste proprietà e appartengono ad un medesimo gruppo.

L'esposizione a fattori di rischio e la loro diffusione è fondamentale (Norton et al, 2014): si ritiene che circa un terzo dei nuovi casi di morbo di Alzheimer possa essere evitato attraverso la corretta modificazione dello stile di vita (Norton et al, 2014). Capire come comportamenti positivi e negativi si diffondano nella popolazione sarebbe fondamentale per la programmazione e l'attuazione di strategie sanitarie preventive.

#### 4.2.4 E la sanità?

All'interno del modello è presente un primitivo sistema sanitario introdotto attraverso il parametro della health-care<sup>10</sup>. Il morbo di Alzheimer ha una lunga storia clinica con delle fasi neurologicamente asintomatiche: i fattori di rischio infatti iniziano ad agire molto prima della comparsa dei sintomi. Allo uno stile di vita sono inoltre legate altre malattie non neurologiche (vedi sopra) . Quando la health-care è elevata, i soggetti più a rischio possono essere identificati nella fase pre-clinica: a differenza della malattia conclamata, per la quale non è possibile una terapia, in queste fasi molto precoci è possibile eseguire degli interventi di natura preventiva, ad esempio attraverso l'assunzione di un lifestyle protettivo.

#### 4.2.5 Lo sviluppo della malattia

La malattia degenerativa viene qui rappresentata come la conseguenza di un danno cumulativo di cui sono responsabili tre fattori: l'età dell'agente, i suoi geni ed il lifestyle. I geni ed il lifestyle concorrono a causare un danno progressivo nel tempo: i geni hanno un'azione costante, mentre il danno da comportamento si manifesta solo se si assume un lifestyle a rischio. La malattia viene diagnosticata solo quando si supera una certa soglia di danno.

---

<sup>10</sup>In questo contesto health-care non fa riferimento esclusivamente al sistema sanitario. Il suo valore vuole riflettere sia la sensibilità individuale verso la propria salute quanto la presenza di servizi e politiche sanitarie: per queste ragioni l'health-care è legato al livello di istruzione dell'agente e di conseguenza alla patch cui appartiene.

## 5 Discussione e futuri sviluppi

Il modello presentato nel capitolo precedente ha un' ispirazione teorica. In questa fase l'obiettivo non è fornire una descrizione realistica della realtà, ma si vuole portare un esempio di come si potrebbe modellare il morbo di Alzheimer, ed eventualmente altre malattie complesse, attraverso una simulazione ad agenti. Le caratteristiche degli agenti e dell'ambiente, le regole di interazione ed i meccanismi della malattia sono delle proposte suscettibili di miglioramenti e validazione. La traslazione rigorosa dei dati biologici ed epidemiologici nel modello, ad esempio, richiede una validazione autonoma, che esula dagli scopi di questo lavoro. Tuttavia, pur se basate su un modello ancora in fase di sviluppo, emergono già alcune considerazioni rilevanti. Nella popolazione del modello, ad esempio, non vi sono altre cause di mortalità che non siano il morbo di Alzheimer, con l'eccezione di una mortalità casuale per gli agenti a rischio generale molto elevato. Osservare l'andamento dell'incidenza in funzione dell'età, rappresentabile graficamente attraverso il numero di nuovi casi nella popolazione stratificata per età, ha un interesse considerevole. L'andamento del grafico approssimerebbe la relazione tra età e malattia: questa relazione potrebbe essere lineare o esponenziale, ma non è da escludersi che l'incidenza della malattia oltre una certa età tenda a stabilizzarsi. Attualmente sappiamo infatti che oltre i 65 anni la probabilità di manifestare la malattia raddoppia all'incirca ogni 5 anni, e quasi la metà della popolazione sopra gli 85 anni è affetto da demenza, anche se in forme variabili. Allo stesso tempo, vi è una popolazione di ultracentenari che non ha mai manifestato la malattia: l'assenza di una popolazione sufficientemente ampia rende però impossibile prevedere l'andamento della demenza oltre una certa fascia d'età. I modelli agent-based potrebbero contribuire a risolvere il problema: le implicazioni sarebbero, oltre che cliniche, anche nella ricerca sui meccanismi eziologici e nelle politiche di sanità pubblica, migliorando l'approssimazione delle stime sull'andamento della malattia associata all'invecchiamento della popolazione. Sempre da un punto di vista clinico ed epidemiologico, l'approccio agent-based aiuta a definire il ruolo dei diversi fattori di rischio. Si prenda ad esempio in esame il ruolo dell'istruzione: come si è visto nel capitolo precedente, il livello di istruzione potrebbe sia agire da fattore indipendente

sia a causa della sua associazione con il contesto ambientale e lo status economico e sociale. L'autonomia dell'istruzione si fonda sull'ipotesi della riserva cognitiva, che fornisce un interessante substrato fisiopatologico per un'azione diretta di molti dei fattori sociali e culturali: saper dare un valore qualitativo e quantitativo al ruolo dell'istruzione nelle malattie cognitive in generale darebbe indicazioni anche alla ricerca neurofisiologica. Un discorso analogo potrebbe essere fatto per altri fattori di rischio della malattia.

È ipotizzabile un ruolo del modello in quella che viene definita come ereditarietà mancante o nascosta del morbo di Alzheimer. Il concetto dell'ereditarietà nascosta è stato introdotto a causa dell'incapacità di trovare varianti genetiche patogene in molti (spesso la maggior parte) dei casi di malattie ereditarie. L'avvento di tecniche di sequenziazione di nuova generazione, ed in particolare la Genomic Wide Association Studies (GWAS) aveva suscitato molte speranze: si riteneva infatti che l'ereditarietà mancante potesse essere attribuita a varianti patogene rare e per questo non ancora identificate. I progressi da questo punto di vista sono stati impressionanti, ma non sufficienti a risolvere completamente il mistero dell'ereditarietà nascosta. La discrepanza tra malattie ereditarie o familiari e malattia di cui sia nota la mutazione genetica potrebbe essere spiegata anche da una sovrastima dei primi: il concetto di ereditarietà infatti non deve essere inteso come trasmissione di un singolo gene, ma si devono considerare anche le interazioni genetiche: se i modelli che tengono conto dell'interazione tra i geni e dei pathway molecolare si rivelassero in accordo con i dati empirici, la quota di malattie su base ereditaria monogenetica si ridurrebbe consistentemente. Inoltre opportuni adattamenti al modello proposto permetterebbero di confrontare il ruolo della familiarità genetica con l'influenza dell'imitazione delle abitudini all'interno di una famiglia.

Abbiamo riportato solo alcuni esempi, sufficienti tuttavia a illustrare il potenziale degli agent-based model in una branca a loro largamente sconosciuta. I successivi passi in questa direzione potrebbero aprire la strada ad un nuovo settore interdisciplinare, il cui ruolo nella medicina del futuro è ancora tutto da definire.

# Bibliografia

- [1] Alagoz, Oguzhan. 2013. “Introduction to Agent-Based Simulation Modeling in Health Care.” In The 35th Annual Meeting of the Society for Medical Decision Making. Smdm.
- [2] An, Gary. 2008. “Introduction of an Agent-Based Multi-Scale Modular Architecture for Dynamic Knowledge Representation of Acute Inflammation.” *Theoretical Biology and Medical Modelling* 5 (1). BioMed Central Ltd: 11.
- [3] An, Gary C. 2010. “Translational Systems Biology Using an Agent-Based Approach for Dynamic Knowledge Representation: An Evolutionary Paradigm for Biomedical Research.” *Wound Repair and Regeneration* 18 (1): 8–12.
- [4] Barjis, Joseph. 2011. “Healthcare Simulation and Its Potential Areas and Future Trends.” *SCS M&S Magazine* – 1 (January): 1–6.
- [5] Barnes, Deborah E, and Kristine Yaffe. 2011. “The Projected Impact of Risk Factor Reduction on Alzheimer’s Disease Prevalence.” *Lancet Neurol* 10 (9): 819–28.
- [6] Bauch, Chris T, and Alison P Galvani. 2013. “Social Factors in Epidemiology.” *Science* 342 (6154): 47–49.
- [7] Bettens, Karolien, Kristel Slegers, and Christine Van Broeckhoven. 2013. “Genetic Insights in Alzheimer’s Disease.” *The Lancet Neurology* 12 (1): 92–104.
- [8] Bobashev, Georgiy V, D Michael Goedecke, Feng Yu, and Joshua M Epstein. 2007. “A Hybrid Epidemic Model: Combining the Advantages of Agent-Based and Equation-Based Approaches.” In *Simulation Conference, 2007 Winter*, 1532–37.
- [9] Caamano-Isorna, F, M Corral, A Montes-Martínez, and B Takkouche. 2006. “Education and Dementia: A Meta-Analytic Study.” *Neuroepidemiology* 26 (4): 226–32.

## Bibliografia

- [10] Cannata, Nicola, Flavio Corradini, Emanuela Merelli, and Luca Tesei. 2013. “Agent-Based Models of Cellular Systems.” In *Computational Toxicology*, 399–426. Springer.
- [11] Chan, Stephen Y., and Joseph Loscalzo. 2012. “The Emerging Paradigm of Network Medicine in the Study of Human Disease.” *Circulation Research*.
- [12] Diez Roux, Ana V. 2007. “Integrating Social and Biologic Factors in Health Research: A Systems View.” *Annals of Epidemiology* 17 (7): 569–74.
- [13] El-Sayed, Abdulrahman M, Peter Scarborough, Lars Seemann, and Sandro Galea. 2012. “Social Network Analysis and Agent-Based Modeling in Social Epidemiology.” *Epidemiologic Perspectives & Innovations* 9 (1). BioMed Central Ltd: 1.
- [14] Epstein, Joshua M. 2006. “Remarks on the Foundations of Agent-Based Generative Social Science.” *Handbook of Computational Economics* 2. Elsevier: 1585–1604.
- [15] Eubank, Stephen, Hasan Guclu, V S Anil Kumar, Madhav V Marathe, Aravind Srinivasan, Zoltan Toroczkai, and Nan Wang. 2004. “Modelling Disease Outbreaks in Realistic Urban Social Networks.” *Nature* 429 (6988). Nature Publishing Group: 180–84.
- [16] Glouberman, Sholom, D Ph, and Brenda Zimmerman. 2002. *Complicated and Complex Systems: What Would Successful Reform of Medicare Look Like?* By. Change.
- [17] Hampel, Harald, David Prvulovic, Stefan Teipel, Frank Jessen, Christian Luckhaus, Lutz Frölich, Matthias W Riepe, Richard Dodel, Thomas Leyhe, and Lars Bertram. 2011. “The Future of Alzheimer’s Disease: The next 10 Years.” *Progress in Neurobiology* 95 (4): 718–28.
- [18] Harper, S, and E C Strumpf. 2012. “Social Epidemiology: Questionable Answers and Answerable Questions.” *Epidemiology* 23 (6): 795–98.
- [19] Hicks, Raymond, and Dustin Tingley. 2011. “Causal Mediation Analysis.” *Stata Journal* 11 (4): 605–19.
- [20] Imai, Kosuke, Luke Keele, and Dustin Tingley. 2010. “A General Approach to Causal Mediation Analysis.” *Psychological Methods* 15 (4): 309–34.

## Bibliografia

- [21] Jostins, Luke, and Jeffrey C. Barrett. 2011. "Genetic Risk Prediction in Complex Disease." *Human Molecular Genetics* 20 (R2): 182–88.
- [22] Krstic, Dimitrije, and Irene Knuesel. 2013. "Deciphering the Mechanism Underlying Late-Onset Alzheimer Disease." *Nature Reviews. Neurology* 9 (1): 25–34.
- [23] Lage, Kasper. 2014. "Protein–protein Interactions and Genetic Diseases: The Interactome." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 1842 (10): 1971–80.
- [24] Likić, Vladimir a., Malcolm J. McConville, Trevor Lithgow, and Antony Bacic. 2010. "Systems Biology: The next Frontier for Bioinformatics." *Advances in Bioinformatics* 2010.
- [25] Macal, Charles M, and Michael J North. 2010. "Tutorial on Agent-Based Modelling and Simulation." *Journal of Simulation* 4 (3). Nature Publishing Group: 151–62.
- [26] Macal, Charles M., and Michael J. North. 2013. "Introductory Tutorial: Agent-Based Modeling and Simulation." In *Proceedings of the 2013 Winter Simulation Conference - Simulation: Making Decisions in a Complex World, WSC 2013*, 362–76.
- [27] Macy, Michael W., and Robert Willer. 2002. "From Factors To Actors: Computational Sociology And Agent-Based modeling." *Annual Review of Sociology* 28 (1): 143–66.
- [28] Meng, Xiangfei, and Carl D'Arcy. 2012. "Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses." *PLoS ONE* 7 (6).
- [29] Nealon, John, and Antonio Moreno. 2003. "Agent-Based Applications in Health Care." In *Applications of Software Agent Technology in the Health Care Domain*, Whitestein Series in Software Agent Technologies, Birkhäuser Verlag i: 3–18.
- [30] Norton, Sam, Fiona E Matthews, Deborah E Barnes, Kristine Yaffe, and Carol Brayne. 2014. "Potential for Primary Prevention of Alzheimer's Disease: An Analysis of Population-Based Data." *The Lancet Neurology* 13 (8): 788–94.
- [31] Reitz, Christiane, Carol Brayne, and Richard Mayeux. 2011. "Epidemiology of Alzheimer Disease." *Nat Rev Neurol* 7 (3): 137–52.

- [32] Russ, Tom C., G. David Batty, Gena F. Hearnshaw, Candida Fenton, and John M. Starr. 2012. “Geographical Variation in Dementia: Systematic Review with Meta-Analysis.” *International Journal of Epidemiology* 41 (4): 1012–32.
- [33] Seixas, Flávio Luiz, Bianca Zadrozny, Jerson Laks, Aura Conci, and Débora Christina Muchaluat Saade. 2014. “A Bayesian Network Decision Model for Supporting the Diagnosis of Dementia, Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment.” *Computers in Biology and Medicine* 51. Elsevier: 140–58.
- [34] Selkoe, Dennis, Eckhard Mandelkow, and David Holtzman. 2012. “Deciphering Alzheimer Disease.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2 (1).
- [35] Smith, Brendan T, Peter M Smith, Sam Harper, Douglas G Manuel, and Cameron a Mustard. 2014. “Reducing Social Inequalities in Health: The Role of Simulation Modelling in Chronic Disease Epidemiology to Evaluate the Impact of Population Health Interventions.” *Journal of Epidemiology and Community Health* 68 (4): 384–89.
- [36] Stozicka, Z, N Zilka, and M Novak. 2007. “Risk and Protective Factors for Sporadic Alzheimer’s Disease.” *Acta Virol* 51 (4): 205–22.
- [37] Tanzi, Rudolph E. 2012. “The Genetics of Alzheimer Disease.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*.
- [38] Terna, Pietro 2015. “From Complexity to Agents and Their Model”, in Boero Riccardo, Morini Matteo, Sonnessa Michele, Terna Pietro “Agent-based Models of the Economy. From Theories to Applications”, Palgrave Macmillan, 2015.
- [39] Verhaaren, Benjamin F J, Meike W Vernooij, Peter J Koudstaal, André G Uitterlinden, Cornelia M van Duijn, Albert Hofman, Monique M B Breteler, and M Arfan Ikram. 2013. “Alzheimer’s Disease Genes and Cognition in the Nondemented General Population.” *Biological Psychiatry* 73 (5): 429–34.
- [40] Wolfram, Stephen. 2002. “A New Kind of Science. Vol. 5”. Wolfram Media Campaign.
- [41] Zhang, Bin, Chris Gaiteri, Liviu-Gabriel Bodea, Zhi Wang, Joshua McElwee, Alexei A Podtelezhnikov, Chunsheng Zhang, et al. 2013. “Integrated Systems Approach Identifies Genetic Nodes and Networks in Late-Onset Alzheimer’s Disease.” *Cell* 153 (3). Elsevier: 707–20.

*Bibliografia*

- [42] Zhang, Le, Chaitanya A Athale, and Thomas S Deisboeck. 2007. “Development of a Three-Dimensional Multiscale Agent-Based Tumor Model: Simulating Gene-Protein Interaction Profiles, Cell Phenotypes and Multicellular Patterns in Brain Cancer.” *Journal of Theoretical Biology* 244 (1). Elsevier: 96–107.
- [43] Zhang, Le, Zihui Wang, Jonathan A Sagotsky, and Thomas S Deisboeck. 2009. “Multiscale Agent-Based Cancer Modeling.” *Journal of Mathematical Biology* 58 (4-5). Springer: 545–59.