

Il Manifesto di Montpellier: attraverso la convergenza di salute digitale e medicina sistemica, la metamorfosi della medicina contribuisce a un nuovo percorso per l'umanità

di *Charles Auffray*^{1,*}, *Bertrand Boutron*^{1,2}, *Christian Pristipino*³

1- European Institute for Systems Biology & Medicine, Vourles, France

2- Le Geste Réactif, Paris, France

3- Associazione Italiana di Medicina e Sanità Sistemica, Roma, Italia

*Autore corrispondente: cauffray@eisbm.fr

Sommario

In questo Manifesto, discutiamo i principali ostacoli incontrati nello sviluppo del bene comune della salute e indichiamo la metamorfosi della medicina iniziata con l'applicazione di principi sistemici alla tecnologia come un nuovo percorso per il bene dell'umanità. Proponiamo di creare un *Tesoro delle Scienze e delle Lettere* che consenta di prendere maggiormente consapevolezza della complessità del mondo e di raccogliere la sfida delle molteplici crisi della nostra era.

Parole chiave

medicina sistemica, complessità, open-science, open-access, partecipazione, sostenibilità.

Summary

In this Manifesto, we discuss the obstacles in the development of a systemic approach to health. We show that the metamorphosis of medicine that has begun with the application of systemic principles and the implementation of digital tools is helping to set the stage for the realization of a new path for humanity. We propose to create a *Treasure of Sciences and Humanities* enabling all citizens to better understand the complexity of the world and to take up the challenge of the multiple crises of our era of globalization.

Keywords

systems medicine, complexity, open-science, open-access, participatory processes, sustainability.

Introduzione

"Fai della tua vita un sogno, e del sogno una realtà"

Il Piccolo Principe, Antoine de St Exupéry

Questo Manifesto è il risultato di mezzo secolo di collaborazioni orientate allo sviluppo del pensiero complesso nelle scienze e nelle discipline umanistiche, ed è anche l'occasione per fare un bilancio di due decenni di sforzi congiunti per applicarlo nel campo della salute, bene comune dell'umanità.

Sin dal 2003, ci siamo riuniti a Parigi proponendoci di "ripensare la ricerca per comprendere la vita e migliorare la salute" [1]. Coerentemente con questo inizio, di fronte alla recente pandemia abbiamo formato una coalizione internazionale di ecosistemi cittadini, accademici e industriali che stanno adottando un approccio sistemico utilizzando strumenti condivisi per comprendere la COVID-19, caratterizzando con precisione virus, pazienti e popolazioni durante la pandemia. I risultati saranno integralmente a disposizione del pubblico, senza alcuna rivendicazione iniziale di diritti di proprietà intellettuale [2].

L'esperienza acquisita costituirà la base per lo sviluppo di un'alleanza globale per la salute e il benessere che intende tradursi nella produzione di prodotti medici e sanitari come test diagnostici, farmaci e vaccini come beni comuni accessibili a tutti. Si cercheranno anche ulteriori collaborazioni con la società civile per trarre vantaggio dagli approcci socio-ecologici e tecnologici che caratterizzano i sistemi urbani, per una risposta collettiva in tutti i settori della salute.

La strada percorsa nelle ultime due decadi ci ha permesso di identificare e di tentare di superare numerosi ostacoli a un approccio sistemico alla salute. Analizzandoli qui, desideriamo mostrare come la loro risoluzione stia contribuendo ad avviare una metamorfosi della medicina, e come questa stia concorrendo a un nuovo cammino dell'umanità che auspichiamo per il bene di tutti gli esseri umani. In questa prospettiva indichiamo delle iniziative che possono promuovere l'avvicinamento delle scienze alle discipline umanistiche attraverso una piattaforma condivisa di conoscenza che sia largamente fruibile per tutti anche nel corso dell'istruzione primaria, secondaria e superiore. Abbiamo chiamato questo strumento il *Tesoro delle Scienze e delle Lettere*, per indicare che tutti i cittadini possano fruire efficacemente degli elementi essenziali della cultura scientifica, tecnologica e sociale in ogni fase della loro formazione.

Prospettiva storica e contesto dell'approccio sistemico alla salute

Fin dal VI secolo a.C., le scuole greche avevano già posto alcune basi della scienza e gli

studiosi e gli scienziati venivano formati in quelle che si sarebbero chiamate successivamente le sette arti liberali suddivise in *trivium* (grammatica, logica e retorica) e *quadrivium* (aritmetica, geometria, musica e astronomia). Nel Medioevo si è verificato un lungo periodo di frammentazione e di sviluppo indipendente in diverse culture e regioni del mondo (europee, arabe, indiane, cinesi). Già a partire dal IX secolo, la scuola salernitana accoglieva studenti provenienti da tutta Europa per seguire gli insegnamenti interdisciplinari provenienti dalla Grecia e dall'Arabia [3]. Nel X secolo, Gerbert d'Aurillac, che aveva conosciuto le scienze orientali durante il suo soggiorno in Catalogna, introdusse la numerazione araba di origine indiana e ripristinò il *trivium* e il *quadrivium* nel suo corso di formazione presso la scuola della cattedrale di Reims. In questo modo, contribuì a gettare le basi per i collegi e le università interdisciplinari europee che furono istituite a partire dal XII secolo, come quelle di Parigi, Bologna e Oxford, dedicate alla teologia, alle arti liberali e al diritto [4].

E' generalmente ritenuto che nel 1220 a Montpellier sia stata formalmente creata la più antica facoltà di medicina del mondo [5]. È quindi naturale che proprio a Montpellier, otto secoli dopo, intraprendiamo la stesura di questo Manifesto in queste giornate di sole dell'autunno 2022 che favoriscono una lucida valutazione della strada percorsa, degli ostacoli superati e di quelli futuri, e delle prospettive che si aprono per una metamorfosi della salute e dell'educazione.

In realtà, sin dal Rinascimento e dall'Illuminismo ci siamo ripetutamente confrontati con cicli di frammentazione e divisione tra le scienze e le discipline umanistiche, quantunque in singolare connessione con opposti sforzi di integrazione che si sono prolungati fino ai nostri giorni. A partire dal Rinascimento, si è assistito a rapidi sviluppi in tutti i campi della conoscenza, dell'erudizione e della tecnologia, con cambiamenti spettacolari praticamente in tutti gli aspetti della vita umana e sociale. Le scienze naturali, supportate dalle scienze formali, hanno subito una rivoluzione che ha trasformato la nostra visione del mondo a tutte le scale di tempo e spazio. Le stesse hanno anche dato inizio a una moltitudine di invenzioni che ci hanno fornito nuovi mezzi di comunicazione, di istruzione, di produzione alimentare, di socializzazione, di trasporto, ecc. Cambiamenti simili si sono verificati nelle scienze mediche e biologiche, con un impatto profondo e duraturo sulla nostra comprensione della vita e con conseguenze concrete sulla crescita demografica e dell'aspettativa di vita.

Alcuni sviluppi paralleli, e talora convergenti, hanno portato all'emergenza delle scienze sociali e all'evoluzione delle scienze umane. Nonostante l'attuale panorama delle scienze e delle discipline umanistiche sia fondato sull'eredità del passato, un cittadino dell'antichità, del Medioevo o del Rinascimento probabilmente considererebbe magia un oggetto come uno smartphone, un'automobile o un aeroplano, e l'attuale globalizzazione e digitalizzazione del mondo come impossibile o incomprensibile. Nell'era dei social network, delle fake news e delle culture alternative, questi atteggiamenti mentali sono in realtà ancora molto diffusi nella popolazione, più di quanto sia auspicabile o immaginabile, anche negli ambienti della comunicazione, dell'istruzione e della politica.

La situazione attuale è di iperspecializzazione e frammentazione sia tra diversi campi di sapere che all'interno delle stesse discipline individuali. La generalizzazione del pensiero riduzionista, basato sullo studio separato dei componenti di un sistema, ha condotto negli ultimi secoli un profondo clivaggio tra le due culture, che hanno sviluppato indipendentemente il proprio modo di pensare, al punto che ricercatori e scrittori hanno linguaggi e lessici spesso mutualmente incomprensibili [6]. Persino all'interno di singole discipline scientifiche, come nel caso la fisica, è stato gradualmente dato per scontato che non c'è speranza di far lavorare settori diversi all'interno di un quadro comune. Nello specifico, sembra essere stato accettato che la relatività generale e la meccanica quantistica siano due cornici teoriche completamente separate, adatti agli scopi specifici di ciascuna comunità ma senza alcun dialogo incrociato. Tuttavia, queste frammentazioni non hanno nulla di realistico e dicono più dell'inadeguatezza dell'approccio che si usa che non dell'universo che vorrebbero descrivere. Per questo sono in corso di sviluppo alcune prospettive innovative di un quadro unificato di fisica e biologia, che tengono conto del ruolo della causalità, dell'informazione e della scala, in termini fondamentali e applicativi [7-15].

La ricomposizione delle rappresentazioni frammentate è fondamentale anche nel contesto della ricerca medica. Infatti, la ricerca di bersagli terapeutici slegati dalle reti complesse di cui fanno parte, ha portato allo sviluppo di farmaci che colpiscono efficacemente il bersaglio ma che raramente migliorano la prognosi dei pazienti. Infatti, solo l'1,5% dei 1,5 milioni di nuove scoperte che si fanno ogni anno si traduce in un impatto clinico, con sfavorevoli conseguenze sul piano economico e di sostenibilità [16, 17].

D'altra parte, anche l'adozione di un modello unitario di scienza basato sulla ricerca di un'unica verità oggettiva, indipendente dall'osservatore, ha contribuito in modo significativo all'allontanamento e all'incomunicabilità tra le discipline delle "due culture". In medicina, tra le altre cose, questa epistemologia ha contribuito alla costruzione di un ruolo del medico paragonabile a quello di un fisico newtoniano che, per essere più rigoroso, poteva e doveva rimanere il più distante e il meno coinvolto possibile con il fenomeno osservato. Tuttavia, le scoperte del ruolo decisivo dell'osservatore nei fenomeni fisici quantistici [18] e nello studio dei fenomeni biologici [19], per non parlare della stretta connessione tra i processi psicologici e quelli biologici, peraltro connettenti reciprocamente anche il curante e il paziente [20], permettono oggi di creare ponti scientificamente accettabili tra le conoscenze delle scienze umane e delle scienze formali. In questo modo, la definizione di scienza ha subito una profonda transizione da una visione unicamente deterministica, laplaciana, che cerca di decifrare i meccanismi universali alla base dell'unica realtà oggettiva.

Una visione costruttivista e sistemica appare oggi più realistica nell'era delle scienze della complessità, che non vogliono tanto giungere alla Verità, quanto costituire un ecosistema di diverse epistemologie, tra loro correlate, finalizzate alla descrizione delle

proprietà di diverse *rappresentazioni* della natura in condizioni e scale differenti. La mancanza di formazione, fin dalla più giovane età, all'epistemologia e alla metodologia delle diverse scienze, di sviluppo di un pensiero critico e rigoroso sui presupposti del sapere, si traduce in un ritardo significativo del progresso scientifico. Il sistema dogmatico e conformista dell'istruzione istituzionale dell'obbligo e universitaria, così come quello della strutturazione del sapere e della costruzione delle carriere professionali, contribuiscono al ritardo della scienza e all'inefficienza delle risposte delle nostre società alle sfide sempre più complesse che si presentano.

A livello organizzativo, l'applicazione sistematica delle "idee chiare e distinte" dei precetti galileiani, newtoniani e cartesiani ha portato a un'atomizzazione degli approcci e delle discipline che hanno perso la relazione originaria tra loro, causando un'esasperata specializzazione, rigidità e incomunicabilità tra le unità operative nonché a una significativa perdita di informazione. Gli effetti dannosi di questo approccio sono stati osservati in particolare nelle organizzazioni sanitarie durante l'ultima pandemia di COVID-19, con risposte tardive, parziali e fuori bersaglio che spesso hanno facilitato la diffusione del virus e il moltiplicarsi dei suoi devastanti effetti medici e sociali.

A livello clinico l'esagerata ricerca di generalizzazione delle scoperte scientifiche ha ignorato le variabili del tempo e del contesto che caratterizzano la non riproducibilità di processi complessi che si evolvono. Questa cecità ha, ad esempio, ritardato notevolmente la possibilità di comprendere e contrastare efficacemente la complessità tumorale che è coinvolta nei fenomeni di metastatizzazione [21].

Lezioni dalla crisi sanitaria del coronavirus

All'improvvisa comparsa del nuovo coronavirus SARS-CoV-2 a Wuhan alla fine del 2019 è conseguita una pandemia di COVID-19. L'epicentro della pandemia si è spostato in Europa occidentale e poi nelle Americhe, con focolai in Nord e Sud Africa, Medio Oriente e Sud-Est asiatico. Con oltre 645 milioni di casi segnalati e più di 6,6 milioni di morti al 5 dicembre 2022, è entrata di diritto nelle più gravi pandemie degli ultimi 50 anni. Ha già portato a un significativo aumento secondario dei problemi cronici di salute e psichiatrici [22] e a conseguenze di vasta portata per l'economia globale, con il collasso di molte società e l'aggravarsi di sacche di povertà, esclusione sociale e aumento delle disuguaglianze sanitarie. Questa crisi si è estesa alla sfera politica, con il crollo di governi o alleanze internazionali. Oltretutto, tutte queste conseguenze multidimensionali sono interconnesse e a loro volta promuovono la diffusione e la gravità della COVID-19 in un ciclo di feedback.

In origine, questo virus appartiene a un sottogruppo di coronavirus che è presente nei pipistrelli da secoli e ha cominciato a causare nell'uomo una malattia che colpisce

principalmente le vie respiratorie. La fase infiammatoria reattiva che ne segue, si può estendere a molti altri organi, con conseguenze a lungo termine da lievi a gravi per coloro che sono sopravvissuti alla fase acuta. La maggior parte dei pazienti infettati guarisce, ma una minoranza di casi gravi va incontro a distress respiratorio acuto o a una tempesta infiammatoria multiorgano che può portare alla morte. Il grado e la gravità della risposta individuale dipendono non solo dalla predisposizione genetica di ciascun individuo, ma anche dalle condizioni di salute preesistenti di ciascuno, e quindi dalle malattie croniche che dipendono in larga misura da fattori economici e sociali. Inoltre, la diffusione della SARS-CoV-2 è stata facilitata da fattori come l'aumento dell'intensità dei viaggi aerei, della congestione urbana e dei contatti umani nell'ultimo mezzo secolo. I test sul virus, le misure di contenimento e l'allontanamento fisico, seguiti da vaccini sviluppati a tempo di record, hanno contribuito a contenere la pandemia COVID-19, che necessita di risposte sistemiche [2].

Le risposte alla pandemia in tutto il mondo hanno spaziato da misure di contenimento molto severe e precoci, che in alcuni Paesi sono riuscite a prevenire la diffusione del virus, alla totale negazione da parte di alcuni leader politici della gravità della pandemia, che invece ha portato agli sviluppi incontrollati tuttora in corso, fino a tutte le misure nazionali intermedie che hanno contribuito a contenere la pandemia. Con la disponibilità di vaccini efficaci, stiamo ora vivendo molteplici ondate secondarie e una transizione verso una situazione endemica. I differenti e non omogenei tempi di reazione e l'allentamento del contenimento da un Paese all'altro, anche all'interno dell'Europa, hanno portato, secondo la Banca Mondiale, alla più grave crisi economica e sociale degli ultimi 150 anni con un raddoppio dei cittadini minacciati dalla povertà e dalla fame. I piani di emergenza continentali per il controllo della pandemia e la ripresa economica stanno mobilitando migliaia di miliardi di euro. La pandemia è quindi diventata una crisi sistemica senza precedenti che rivela interdipendenze globali, impreparazione degli stati e modalità di reazione irrazionali che richiedono una risposta sistemica [2].

La risposta della comunità scientifica è stata una mobilitazione spontanea e volontaria di competenze in tutti i campi. Sono state realizzate una miriade di iniziative partecipative per affrontare tutti gli aspetti della crisi e fornire dati utili a comprendere l'origine e il comportamento della SARS-CoV-2 e la patofisiologia del COVID-19, per suggerire vie per la diagnosi, lo sviluppo di farmaci e vaccini e anche per studiare le conseguenze sociali, culturali, economiche ed educative della crisi. Nella loro logica scientifica, queste "Olimpiadi della solidarietà e della salute" [23] contrastano molte iniziative governative irrazionali e dibattiti pubblici disorientanti trasmessi o amplificati dai media o dai social network.

Seppur spesso poggiate su pareri scientifici e medici, stante la loro varietà e apparente incertezza, le argomentazioni contraddittorie sugli effetti del lavaggio delle mani, dell'uso delle mascherine, del distanziamento, del confinamento completo o attenuato di

case di riposo, giardini, scuole, negozi, strutture sportive, luoghi per le attività ricreative, mezzi di trasporto, e infine dei programmi di vaccinazione, hanno indotto nella popolazione uno stato di confusione tra cause e conseguenze, fatti e opinioni.

Tuttavia, l'entità di questi effetti sistemici della pandemia ha stimolato cambiamenti che sembravano fuori portata anche nel lungo termine. È emersa innegabilmente la necessità della rapida transizione verso l'integrazione tra le due culture e la riduzione delle disuguaglianze socio-economiche, consentendo l'inizio di una metamorfosi che permetta all'umanità di imboccare una nuova strada [24]. La rapida riduzione dei tassi di inquinamento durante il lock-down è un tipico esempio della velocità impensata di molti cambiamenti, rendendo così immaginabile la realizzazione degli obiettivi delle Nazioni Unite per lo sviluppo sostenibile [25].

La miriade di iniziative auto-organizzate da scienziati e cittadini ha di fatto sviluppato una risposta di intelligenza collettiva avanzata alla crisi del coronavirus, inserita in un'Olimpiade della solidarietà e della salute. Una loro risposta efficace al COVID-19 potrebbe servire da modello per innescare una metamorfosi globale delle nostre società, con conseguenze di vasta portata per affrontare le sfide fondamentali che l'umanità deve affrontare nel XXI secolo. Il concetto di sviluppo sostenibile, emerso con l'adozione della Carta mondiale della natura nel 1982, è stato definito in dettaglio nel rapporto della Commissione mondiale delle Nazioni Unite sull'ambiente e lo sviluppo del 1987 *Our Common Future*. Questo rapporto definisce lo sviluppo sostenibile come "uno sviluppo che soddisfa i bisogni del presente senza compromettere la capacità delle generazioni future di soddisfare i propri". I concetti di *bisogno*, in particolare i bisogni primari dei poveri di ogni paese ai quali deve essere data la massima priorità, e di *limite* da rispettare, sono due concetti chiave. Per rispondere alla crisi sanitaria in questa cornice, riteniamo che sia necessario focalizzarsi sugli obiettivi 3 (buona salute) e 4 (istruzione di qualità) [26], che sono essenziali per raggiungere gli altri 15 obiettivi globali di sviluppo sostenibile entro il 2030 [27].

Se, come è vero, l'attuale crisi è sistemica, è dunque necessaria una risposta sistemica. In pratica, ciò significa andare oltre il riduzionismo analitico e superare il divario culturale tra scienze formali e scienze umane applicando i precetti sistemici di contestualizzazione, interdipendenza, condizionalità e rilevanza [28] per decifrare le complessità della natura e del nostro rapporto con essa e fornire soluzioni pratiche per affrontarle. A tal fine, ci baseremo sui principi del Metodo [29] per raccogliere la Sfida del XXI secolo: collegare le conoscenze [30] attraverso i Sette Saperi: riconoscere l'errore e l'illusione, sviluppare una conoscenza pertinente, insegnare la condizione umana e l'identità della terra, affrontare le incertezze, insegnare la comprensione e l'etica dell'umanità [31]. Si tratta di trasformare in realtà il cammino della speranza [32], di imparare la lezione del coronavirus per cambiare la Via percorsa [24, 33], di rispondere all'appello per una solidarietà coraggiosa e per il risveglio delle coscienze di tutti i cittadini e le nazioni del mondo, in modo da sviluppare una risposta sistemica, poiché è la lotta di tutta l'umanità [2, 34].

Così oggi solo una medicina in chiave sistemica può dare un futuro alla genomica medica e all'assistenza sanitaria [35]. Si tratta di promuovere lo studio della complessità dei sistemi umani integrando aspetti scientifici, biologici, medici, psicologici, etici, economici, culturali e ambientali. La realizzazione di questi progetti interdisciplinari per la salute umana dovrà essere in ultima analisi applicabile in modo scientifico a livello individuale integrando tecnologie ad alto rendimento capaci di sequenziare il genoma e i suoi trascritti di RNA, e di analizzare tutte le proteine e i metaboliti che sono gli effettori delle funzioni cellulari e organiche. Questi dati multiformi, raccolti a più livelli di organizzazione e di tempo, sono di volta in volta caratteristici dell'evoluzione nel tempo dell'uomo, fisiologica e patologica. Grazie alla loro integrazione sarà possibile decifrare la struttura, la variazione e la funzione del genoma umano e collegarle agli stati di salute e di malattia.

Gli approcci sistemici stanno anche trasformando il modo in cui sono sviluppati i farmaci grazie a partenariati università-industria finalizzati a indentificare i processi causali complessi che si intrecciano nelle varie malattie. Monitorando l'evoluzione di queste reti nel tempo, e in ciascun individuo, la medicina può diventare predittiva, personalizzata, preventiva e partecipativa, combinando concetti e metodi delle culture occidentali e orientali e integrando dati e metodi di intervento delle “due culture”, umanistica e scientifica.

La medicina sistemica si sta sviluppando attraverso una rete internazionale di centri di biologia e di medicina dei sistemi e di società scientifiche e mediche specificamente dedicate alla formazione e all'educazione interdisciplinare, contribuendo a ridurre il divario di assistenza sanitaria tra i Paesi sviluppati e quelli in via di sviluppo.

Promuovere culture interdisciplinari, formazione e approcci ecosistemici

La pandemia COVID-19 ha dimostrato che i processi biologici sono intrecciati in modo non lineare in una rete multidimensionale con i processi sociali, economici, culturali e politici. Ogni nodo di questa rete è collegato più o meno direttamente a tutti gli altri. È quindi evidente che l'approccio lineare è inadeguato e questo può spiegare molti dei fallimenti osservati durante la pandemia a livello medico, sanitario, sociale e politico, quando gli obiettivi sono stati scelti isolandoli dagli altri. Per poter prevenire e intervenire con efficacia in queste situazioni complesse, è invece necessario adottare un nuovo approccio sistemico interdisciplinare, esteso a tutte le aree dell'ecosistema. Sviluppando un'autentica interdisciplinarietà, sarà possibile indirizzare i processi cruciali nelle diverse reti e ottenere risultati più efficaci. Questo approccio è valido sia alla scala dell'ecosistema globale sia alla scala di ciascuno dei diversi sottosistemi coinvolti, come la flora, la fauna e il clima, nonché gli ecosistemi umani: biologici, culturali, sociali, a condizione che vengano prese in considerazione le connessioni tra le diverse scale.

Questo nuovo approccio può essere visto come un'applicazione pragmatica della visione sistemica dell'iniziativa "One Health", ripresa durante la pandemia [36]. Pertanto, per prevenire e intervenire efficacemente, sarà necessario identificare gli snodi critici che collegano dinamicamente i diversi ecosistemi globali e i diversi elementi all'interno di ciascun ecosistema. Per questo è necessario lo sviluppo di uno sguardo sistemico, focalizzato sulle relazioni.

Una sfida a questo livello è quella di sviluppare strumenti di interdisciplinarietà, a partire da un accordo sul linguaggio delle diverse discipline con lessico sistemico condiviso che possano facilitare le analisi, la condivisione e l'elaborazione dei dati relativi e gli interventi coordinati sui processi interdisciplinari. Per raggiungere questi obiettivi, è essenziale incorporare esplicitamente la nuova epistemologia sistemica nella formazione, dalla scuola primaria all'università, e nell'educazione rivolta alla cittadinanza. Scienziati, umanisti e cittadini nel loro complesso potranno così avere una visione condivisa degli obiettivi e degli strumenti per raggiungerli. Interessanti iniziative interdisciplinari di formazione e ricerca basate sull'intelligenza collettiva hanno già iniziato a essere attuate in tutto il mondo per risolvere problemi complessi [37, 38], ma manca ancora un collegamento che consenta di sviluppare modelli efficaci sulla base delle diverse esperienze accumulate a diversi livelli, individuando i punti fondamentali della formazione che sono essenziali per lo sviluppo e la generalizzazione della nuova cultura.

È importante sottolineare che qualsiasi concetto interdisciplinare è fortemente radicato nell'intelligenza collettiva, una realtà sistemica in sé che serve a renderci consapevoli della connessione del tutto. Come dimostrato dall'esperienza della pandemia, non ci può essere un intervento efficace di ricerca, prevenzione, cura o politica sanitaria senza condividere ogni fase con tutti gli attori attivamente coinvolti, che ovviamente comprendono anche i cittadini non sanitari. Sarà quindi fondamentale sviluppare nuovi modelli di partecipazione delle popolazioni e dei pazienti, sia nell'assistenza, attraverso una nuova relazione terapeutica con i caregiver, sia nella definizione di politiche e ricerche sanitarie partecipative [39].

Promuovere la pubblicazione scientifica con libero accesso ai risultati (open-access)

Dal secondo dopoguerra, l'organizzazione e la pratica della scienza e della ricerca si sono evolute attraverso la professionalizzazione delle università e degli istituti di ricerca pubblici e privati, verso nuove modalità di finanziamento competitivo della ricerca attraverso borse di studio, nonché per il reclutamento e la promozione dei ricercatori. In questo processo, l'editoria è stata progressivamente dominata da editori professionali e da indici bibliometrici quantitativi come l'indice di Hirsch [40] e gli *impact factors* delle

riviste. Riflettendo sui condizionamenti che sono diventati progressivamente pervasivi nella letteratura biomedica, nel suo articolo del 2009 "Drug Companies & Doctors: Una storia di corruzione" [41], Marcia Angell scrive: "Simili conflitti di interesse e *bias* esistono praticamente in ogni campo della medicina, soprattutto in quelli che si basano su farmaci o dispositivi medici. Non è più possibile fare affidamento su gran parte della ricerca clinica pubblicata, né affidarsi al giudizio di medici di riferimento o a linee guida mediche autorevoli. Non provo alcun piacere in questa conclusione, che ho raggiunto lentamente e con riluttanza nei miei due decenni di direzione del New England Journal of Medicine".

John Ioannidis ha poi spiegato "Perché la maggior parte dei risultati della ricerca pubblicati sono sbagliati", evidenziando la scarsa progettazione sperimentale di molti studi pubblicati [42]. In risposta a queste tendenze, nel tentativo di concentrarsi nuovamente sul contenuto e sulla qualità delle pubblicazioni, la comunità della ricerca ha sviluppato riviste online e ad accesso aperto attraverso iniziative come la Public Library of Science (PLoS; [43]) o le licenze Creative Commons. La "Dichiarazione di San Francisco sulla valutazione della ricerca" (DORA; [44]) ha proposto di vietare l'uso eccessivo *dell'impact factor* nella valutazione di ricercatori e progetti, e l'Unione Europea, con l'iniziativa "European Open Science Cloud", ha promosso l'accesso libero ai risultati di ricerche finanziate con fondi pubblici. Alcuni di noi hanno contribuito a questi impulsi come partecipanti iniziali di PLoS, attraverso il commento critico all'articolo iniziale di Hirsch, l'approvazione di DORA, i documenti di posizione su "Making sense of big data in health research" [45]; "Towards a European Health Research and Innovation Cloud" [46], la partecipazione a diversi progetti finanziati dall'UE che sostengono questa politica di pubblicazione e varie attività di servizio pubblico come membri di comitati editoriali e gruppi di esperti.

Per innescare un cambiamento permanente nel processo di pubblicazione scientifica riteniamo che sia essenziale promuovere il più possibile l'editoria scientifica e accademica ad accesso libero, in linea con le raccomandazioni dell'International Research Council [47], soprattutto in un momento in cui gli editori sono sommersi da decine di migliaia di contributi e pre-pubblicazioni relative alla COVID-19 [48, 49].

Trasformare le informazioni digitali personali in un bene comune digitale

I cittadini di tutto il mondo vivono in una situazione profondamente paradossale.

Da un lato, miliardi di persone hanno acquistato smartphone e si connettono a una serie di servizi e applicazioni mobili via web, dando ai giganti di Internet "BigTech" libero accesso per tracciare quasi tutte le loro attività personali. I "GAFA" americani e i loro omologhi cinesi "BATX" utilizzano questo patrimonio di informazioni per sviluppare attività commerciali altamente redditizie, intercettando gran parte dei finanziamenti legati alla pubblicità e ai social network.

Dall'altro lato, quando si tratta di consultare o condividere informazioni sanitarie digitali a scopo personale, i cittadini di tutto il mondo dipendono fortemente dalle restrizioni legali imposte su base nazionale o regionale dai governi, come il Regolamento generale sulla protezione dei dati (GDPR; [50]) dell'Unione europea e la complessa serie di eccezioni nazionali che lo accompagnano.

Inoltre, le condizioni di accesso ai prodotti e ai servizi sanitari sono definite dal contratto sociale stipulato tra le autorità sanitarie governative, come l'Agenzia Europea per i medicinali (EMA) in Europa o la Federal Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti, o gli uffici brevetti nazionali o continentali e dall'altra parte l'industria farmaceutica, biotecnologica e dei dispositivi medici, i fornitori di servizi sanitari pubblici e privati, la previdenza sociale, i fondi comuni e le compagnie di assicurazione sanitaria private. In mezzo a questi complessi ecosistemi multi-stakeholder, sembra che il cittadino abbia perso il controllo delle informazioni personali conservate nelle cartelle cliniche dei medici di famiglia o nelle cartelle cliniche elettroniche degli ospedali, che agiscono come proprietari de facto piuttosto che custodi dei loro dati.

La situazione è cambiata radicalmente nell'ultimo decennio con la disponibilità di una moltitudine di sensori indossabili e di dispositivi connessi che sono diventati onnipresenti nella registrazione di dati in tempo reale per monitorare il peso corporeo, la temperatura, la pressione sanguigna, il modo in cui dormiamo, ciò che mangiamo e quanto ci muoviamo e facciamo esercizio fisico [51]. Ciò offre un'opportunità unica di integrare le misurazioni multigenomiche, che forniscono principalmente istantanee in particolari momenti, con valutazioni longitudinali dello stato di salute e della progressione della malattia. Gli approcci sistemici in medicina consentono oggi di registrare miliardi di dati che riflettono la fisiologia individuale, i rischi e le esposizioni ambientali e genetiche di ciascun individuo, e di dare loro un senso per valutare la salute e il benessere individuali [52, 54]. Questo approccio integrativo consente di rilevare i cambiamenti dinamici che si verificano a livello individuale prima dell'insorgenza dei sintomi della malattia e fornisce raccomandazioni attuabili per il ritorno alla salute, attraverso la partecipazione attiva dell'individuo in collaborazione con tutti gli attori sanitari interessati [56]. Una pratica medica proattiva, predittiva, preventiva, partecipativa e personalizzata sta gradualmente diventando possibile alla scala di milioni di individui [57], contribuendo a ridefinire le malattie sulla base delle reali cause intrecciate e complesse e a rafforzare la medicina e l'assistenza sanitaria nel XXI secolo [58]. In questo contesto, la questione centrale è come il singolo cittadino acquisirà e controllerà le proprie informazioni digitali personali in una comunità digitale che rispetti la privacy e l'intimità, e che garantisca al contempo la possibilità di fornire prodotti e servizi sanitari a prezzi accessibili a tutti i cittadini.

La pandemia COVID-19 dimostra come sia essenziale che il mondo accademico, l'industria, il governo, i pazienti e l'opinione pubblica agiscano in modo coordinato per combattere le malattie. Il coordinamento, la comunicazione, il feedback e l'adattamento

da parte di ogni gruppo di stakeholder in questa rete sociale è l'unico modo per garantire un rapido dispiegamento e la valutazione degli sforzi per la pandemia [59]. Non si tratta semplicemente di consentire ai non esperti di comprendere le raccomandazioni degli esperti o di esaminare criticamente le presunte scoperte scientifiche che incontrano nei notiziari e nei social media, ma di implicarli attivamente in modo che siano in grado di contribuire in modo significativo allo sforzo globale per affrontare problemi su larga scala, siano essi pandemie, cambiamenti climatici, degrado ambientale o razzismo diffuso.

Tuttavia, il primo presupposto per lavorare insieme è una base minima di linguaggio e conoscenze condivise tra i diversi attori delle scienze formali e delle scienze umane. Senza la condivisione di un vocabolario e di metodologie, senza una comprensione comune dei loro risultati, ogni gruppo è isolato da un abisso di incomprensioni. I risultati sono: la mancanza di comunicazione, la comunicazione errata (sia accidentale che dolosa), sforzi ridondanti e non coordinati, contrasti politici. Per aiutare a superare questi ostacoli, inoltre, la trasparenza deve essere garantita in modo efficace in tutte le fasi, come con l'esplicitazione di "punteggi di competenza" di coloro che diffondono la conoscenza. In questo contesto di condivisione del sapere, riteniamo che sia essenziale lo sviluppo di nuovi modelli, più efficienti e sostenibili, di sviluppo open-source e partecipativo di farmaci, presidi diagnostici e vaccini. La partecipazione non dovrebbe essere limitata ai professionisti ma dovrebbe essere basata anch'essa sul potenziale della citizen-science aperta alla popolazione e sul rispetto del quadro etico e legale della protezione dei dati personali.

Sostenere lo sviluppo di prodotti e servizi sanitari open-source

Negli ultimi decenni, abbiamo visto l'equilibrio pendere nella direzione, sbagliata, di una sempre maggiore mercificazione dei prodotti e dei servizi sanitari. In realtà, per decenni abbiamo registrato un intenso dibattito sui beni comuni aperti o sui beni comuni brevettabili [60-65] e alcuni di noi autori di questo manifesto hanno contribuito attivamente a questo dibattito, sostenendo che le conoscenze fondamentali sul genoma umano e la sua espressione fanno parte del patrimonio dell'umanità e dovrebbero essere liberamente accessibili [66]. Lo stesso concetto è stato sostenuto dall'Organizzazione per il Genoma Umano attraverso il suo Comitato per i Diritti di Proprietà Intellettuale e approvato all'unanimità dall'UNESCO (1997) e dalle Nazioni Unite (1998) nella Dichiarazione sul Genoma Umano e i Diritti Umani [67]. Invece, gli Stati Uniti e altri uffici brevetti di tutto il mondo solo molto più tardi hanno riconosciuto che, seppur solo in condizioni particolari, alcune componenti genetiche non sono brevettabili.

In "COVID-19 and Beyond: A Call to Action and Audacious Solidarity to all Citizens and Nations is Humanity's Fight" [2], insieme ad altri 67 co-autori, noi autori di questo

manifesto abbiamo sostenuto la necessità di aderire in modo proattivo allo sviluppo open source di test, farmaci e vaccini come beni comuni dell'umanità. Un'opinione sostenuta anche dall'OMS e da un numero crescente di governi e organizzazioni. Finalmente, è giunto il momento di coinvolgere anche i cittadini nelle decisioni di salute pubblica, promuovendo la governance attraverso l'impegno e il dibattito tra i responsabili politici, i media, i ricercatori, gli innovatori e la popolazione in generale, per rispondere efficacemente alle esigenze e le aspettative del pubblico. Questo approccio può consentire di individuare interventi innovativi per sostenere lo sviluppo di prodotti e servizi sanitari open source. Basandosi sulle esperienze del Just One Giant Laboratory (JOGL; [68]), in collaborazione con le iniziative #LearningPlanet [69] a Parigi, il Center for Genomics and Policy (CGP; [70]) e il Tanenbaum Open Science Institute (TOSI; [71]) a Montreal, la Open Source Pharmaceutical Foundation a Bangalore (OSPF; [72]), questo nuovo processo potrà essere facilitato da iniziative che forniranno le prove di efficacia dei nuovi interventi perché possano successivamente influenzare il processo di decisione politica.

Una migliore comprensione della salute, della malattia e del benessere, la realizzazione di azioni per migliorarli e la responsabilizzazione in quanto attori o soggetti del processo scientifico (invece che come oggetti) sono solo alcuni dei risultati attesi per i partecipanti attivamente coinvolti in queste iniziative.

Questi metodi sono modulari, versatili e adattabili ad altre situazioni, comprese eventuali future pandemie o altre situazioni estreme che aumentano stress e pressione psicologica e sociale. Essendo un approccio frugale, ampiamente integrativo, dal basso e popolare, può funzionare particolarmente bene con le popolazioni a basso reddito.

Attraverso il progetto Open Source Drug Discovery [73], l'OSPF si propone sia di scoprire nuovi farmaci che un nuovo metodo per scoprirli, rivoluzionando il processo secondo i principi dell'"open source" capace di fornire nuove terapie a prezzi accessibili in aree ad alto bisogno di salute. L'obiettivo è ridurre i costi del 90% e i tempi del 50% rispetto ai modelli tradizionali di scoperta dei farmaci di Big Pharma [74, 75].

L'OSPF ha riassunto la crisi del vecchio sistema di ricerca e sviluppo farmaceutico come segue:

- Troppo limitato: >90% delle malattie umane non ha un trattamento approvato, in gran parte a causa dell'insufficiente guadagno, poiché la maggior parte delle malattie sono tropicali (pazienti a basso reddito), rare (pochi pazienti), trattate rapidamente (flussi di reddito brevi, ad esempio gli antibiotici) o epi/pandemiche (molteplici fallimenti del mercato/sistema);
- troppo lento: servono 12-17 anni per rendere disponibile una terapia;
- troppo costoso: >2 miliardi di dollari necessari per scoprire un nuovo farmaco;
- Troppo inefficiente: la produttività di ricerca e sviluppo (R&S) di Big Pharma sta diminuendo in modo esponenziale;
- troppo inaccessibile: i prezzi dei farmaci possono superare i 2 milioni di dollari per paziente all'anno, nonostante il finanziamento pubblico della ricerca e sviluppo;

- troppo parziale: il 90% del carico di malattia globale beneficia solo del 10% della R&S sanitaria;

Di conseguenza, miliardi di persone soffrono sia nei Paesi ricchi che in quelli poveri. I beni personali e nazionali sono esauriti. Questa situazione richiede un nuovo paradigma basato su un sistema farmaceutico radicale, alternativo, end-to-end e open source, guidato dai principi della disponibilità incondizionata, delle esigenze dei pazienti e dell'accessibilità economica: "Medicine for All" e "Linux for Medicines". Utilizzando i principi dell'open source e sostenendo il movimento, OSPF cerca di creare nuove terapie a prezzi accessibili in aree ad alto bisogno di salute e un sistema farmaceutico alternativo. OSPF sta lavorando a diversi studi clinici di fase 3 per il vaccino COVID-19, forse più di qualsiasi altro attore al mondo; a studi clinici di fase 2B per la tubercolosi, 100 volte più economici e 3 volte più veloci rispetto al modello tradizionale di Big Pharma. L'OSPF fornisce quindi un quadro ideale per integrare i contributi di tutti gli attori del settore sanitario e assistenziale.

Conclusioni e prospettive

Una valutazione dura ma pertinente della cacofonia sperimentata dall'inizio della crisi sanitaria del coronavirus è stata fatta da Jean-Pierre Dupuy, noto filosofo francese della scienza e della tecnologia e professore a Stanford. Ha esposto in modo appropriato le cause di questa crisi globale in *La catastrophe ou la vie, pensées par temps de pandémie* [76], dove a pagina 94 troviamo un passaggio edificante: "Viviamo in società interamente plasmate dalla scienza e dalla tecnologia, governate da uomini e donne che il più delle volte sono analfabeti in materia. Non è che non abbiano accesso alla cosiddetta informazione scientifica. Loro o i loro consulenti possono trovare queste informazioni in rapporti, libri, schede scritte da esperti o copiate da Wikipedia, e qualche trasmissione radiofonica. Non si tratta di questo. Non si tratta nemmeno di una formazione puramente letteraria o manageriale, perché si può essere un grande letterato e avere accesso alle idee della scienza. Il problema è molto più a monte e deriva dal fatto che la scienza non fa cultura. E molti sono i responsabili, a partire dagli stessi scienziati". Spiega anche che la scienza delle reti è una lingua straniera per la maggior parte delle persone, perché manca la conoscenza della scienza e dei suoi metodi.

Riteniamo che la metamorfosi della medicina iniziata con la convergenza di approcci digitali e sistemici abbia iniziato a colmare il divario tra cittadini e decisori politici, ma che sia necessario fare molto di più per garantire che le trasformazioni in corso siano consolidate e sostenute. Come sottolinea nel suo libro il medico farmacologo tedesco Harald Schmidt, stiamo assistendo alla fine della medicina come la conosciamo [77] proprio nel momento in cui un nuovo futuro si delinea grazie alla systems medicine. Crediamo che sia essenziale continuare la riforma del pensiero e dell'educazione,

affinché tutti possano contribuire al nuovo cammino dell'umanità. Nello spirito del *Trésor* scritto alla fine del XX secolo da un gruppo multidisciplinare di scienziati guidati da Michel Serres [78], proponiamo così di creare un *Tesoro delle Scienze e delle Lettere*.

Il *Tesoro* vuole essere sviluppato attraverso processi iterativi di partecipazione di esperti di tutti i campi del sapere e cittadini, utilizzando metodi di intelligenza artificiale come il text mining, la modellazione e la rappresentazione della conoscenza per definire un elenco di circa 2400 voci che coprono i concetti, gli oggetti e gli strumenti più rilevanti nei principali domini di conoscenza delle scienze e delle discipline umanistiche, compreso un sottoinsieme di circa 400 voci ritenute essenziali per qualsiasi programma educativo. L'obiettivo sarà quello di produrre voci brevi (<1500 caratteri) o lunghe (<4000 caratteri) in un linguaggio scientificamente accurato e comprensibile al grande pubblico, ai media e ai decisori politici. Il *Tesoro* verrà arricchito con casi concreti che catalizzino la transizione verso la pubblicazione open-access dei risultati della ricerca, la responsabilizzazione dei cittadini nel controllo delle loro informazioni digitali personali e lo sviluppo di prodotti sanitari *open-access* a beneficio di tutti. Il Tesoro della Scienza e delle Scienze Umane sarà tradotto in tutte le lingue del mondo in collaborazione con il Supercorso dell'Università di Pittsburgh e la Bibliotheca Alexandrina [79-82] e depositato nelle biblioteche nazionali di tutte le nazioni per contribuire al patrimonio della nostra umanità per le generazioni presenti e future.

"Caminante no hay camino, se hace camino al andar" (Antonio Machado)

Ringraziamenti

Ringraziamo l'editore per il permesso di pubblicare le traduzioni del Manifesto sui siti web dei nostri partner coinvolti nella sua realizzazione; Rudi Balling, Samir Brahmachari, Bartha Knoppers, Ariel Lindner, Faina Linkov, Jaykumar Menon, Edgar Morin, Denis Noble, Guy Rouleau, Marc Santolini, Harald Schmidt, e i compianti Ronald LaPorte e Michel Serres per i loro saggi consigli e il loro costante sostegno.

Commento di Denis Noble al Manifesto di Montpellier:

Il Manifesto di Montpellier richiede e merita una diffusione molto ampia tra i responsabili politici e il pubblico in generale. È un campanello d'allarme che tutti noi ignoriamo a nostro rischio e pericolo. Perché, come chiarisce il Manifesto, altrimenti ci troveremmo a pagare prezzi sempre più ingenti per le nostre scelte. I processi di ricerca contemporanei e le tecnologie applicative in medicina stanno costando cifre enormi, ma con un rendimento che è in progressiva e rapida riduzione. Proseguire con le nostre attuali politiche rischia una situazione in cui la stragrande maggioranza dell'umanità, anche solo a causa dei costi diretti, verrà sempre più esclusa dal diritto alla salute e al benessere, che dovrebbero essere sanciti come diritti dell'uomo.

C'è una strada migliore da percorrere, e gli autori del Manifesto l'hanno identificata come l'approccio sistemico alla medicina e alla ricerca che lo sostiene.

Denis Noble, Università di Oxford

Bibliografia

1. Auffray C, Chen Z, Hood L, Soares B, Sugano S., 2003. Des conférences TRANSCRIPTOME au Consortium International SYSTEMOSCOPE. C R Biologies (Paris) 326: 867-875 (2003). PMID: 14744093.
2. Auffray C, Balling R, Blomberg N, Bonaldo M, Boutron B, Brahmachari S, Bréchet C, Cesario A, Chen S-J, Clément K et al., 2020. COVID-19 and beyond: A Call for Action and Audacious Solidarity to All the Citizens and Nations, It Is Humanity's Fight. SSRN Electronic Journal 2020, <http://ssrn.com/abstract=3630412>
3. https://fr.wikipedia.org/wiki/École_de_médecine_de_Salerne
4. Trystam F, Histoire de Gerbert, le pape de l'an mil. Aurillac: Société cantalienne du livre; 2001, ISBN: 2-913602-01-0.
5. https://fr.wikipedia.org/wiki/Faculté_de_médecine_de_Montpellier#Histoire
6. Snow CP: The Rede Lecture (1959). 1993:1-52, [\[http://s-f-walker.org.uk/pubsebooks/2cultures/Rede-lecture-2-cultures.pdf\]](http://s-f-walker.org.uk/pubsebooks/2cultures/Rede-lecture-2-cultures.pdf).
7. Noble D: The Music of Life: Biology Beyond Genes; 2006, Oxford University Press, Oxford, UK. ISBN: 978-0-19-922836-2.
8. Auffray C, Nottale L: Scale relativity theory and integrative systems biology: 1. Progress in Biophysics and Molecular Biology 2008, 97:79-114. PMID: 17991512.

9. Nottale L, Auffray C: Scale relativity theory and integrative systems biology: 2 Macroscopic quantum-type mechanics. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2008, 97:115-157. PMID: 17991513.
10. Nottale L: *Scale Relativity and Fractal Space-Time, a new approach to unifying relativity and quantum mechanics*; 2011. Imperial College Press, London, UK. ISBN: 978-1-84816-650-9.
11. Noble D: A theory of biological relativity: no privileged level of causation. *Interface Focus* 2011, 2:55-64. PMID: 23386960.
12. Noble D: *Dance to the Tune of Life: Biological Relativity*. 2017, Cambridge University press, Cambridge, UK. ISBN: 9781316771488.
13. West GB: *Scale: the universal laws of growth, innovation, sustainability, and the pace of life in organisms, cities, economies, and companies*, 2017, Penguin Press, New York, USA. ISBN: 9781594205583.
14. Auffray C, Noble D, Nottale L, Turner P: Progress in integrative systems biology, physiology and medicine: towards a scale-relative biology. *The European Physical Journal A* 2020, 56:88.
<https://doi.org/10.1140/epja/s10050-020-000090-3>
15. Auffray JP, Auffray C. The electron as a self-organising entity in physics and biology. *Prog Biophys Mol Biol*. 2022 Sep 17:S0079-6107(22)00095-5. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2022.09.004. Epub ahead of print. PMID: 36126800.
16. Munos B. Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nat Rev Drug Discov*. 2009, 8:959-968. doi: 10.1038/nrd2961. PMID: 19949401.
17. Overington JP, Al-Lazikani B, Hopkins AL. How many drug targets are there? *Nat Rev Drug Discov*. 2006, 5:993-996. doi: 10.1038/nrd2199. PMID: 17139284.
18. Bohr N. *Quantum Physics and Philosophy - Causality and Complementarity, Essays 1958-1962 on Atomic Physics and Human Knowledge*, pag. 3.
19. Maturana H, Varela F. *Conoscere la conoscenza. In: L'albero della conoscenza. Un nuovo meccanismo per spiegare le radici biologiche della conoscenza umana*, 1987, Garzanti, Milano, Italia.
20. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor-patient relationship. *Physiol Rev*. 2013, 93:1207-4126. doi: 10.1152/physrev.00043.2012. PMID: 23899563.
21. Garattini S. *Medicina personalizzata: un esempio nella terapia dei tumori. In Personalizzazione tra complessità e continuità delle cure*, 2014, L'Arco di Giano 82. pag. 33.
22. Van Damme W, Dahake R, Delamou A, Ingelbeen B, Wouters E, Vanham G, van de Pas R, Dossou J-P, Ir P, Abimbola S et al: The COVID-19 pandemic: diverse contexts; different epidemics-how and why? *BMJ Global Health* 2020, 5(7):e003098. PMID: 32718950.
23. *The Olympiads of Solidarity and Health*
[\[http://www.eisbm.org/the-olympiads-of-solidarity-and-health/\]](http://www.eisbm.org/the-olympiads-of-solidarity-and-health/).
24. Morin E: *La Voie*. Fayard , Paris (2011). ISBN: 978-2-213-66120-9.

25. Clark H, Wu H. The sustainable development goals: 17 goals to transform our world. Furthering the Work of the United Nations. <https://doi.org/10.18356/69725e5a-en> (2016).
26. Cesario A, Auffray C, Russo P, Hood L: P4 medicine needs P4 education. *Current pharmaceutical design* 2014, 20:6071-6072, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641231>]. PMID: 24641231.
27. 17 Goals to Transform Our World [<https://www.un.org/sustainabledevelopment/>].
28. Auffray C, Imbeaud S, Roux-Rouquie M, Hood L: Self-organized living systems: conjunction of a stable organization with chaotic fluctuations in biological space-time. *Philosophical transactions Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences* 2003, 361:1125-1139. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12816603>].
29. Morin E: *La Méthode* (6 volumes). Le Seuil (1977-2004). ISBN: 1: 9782757845141; 2: 9782020056380; 3: 9782020144407; 4: 9782757845172; 5: 9782757845189; 6: 978275784519-6.
30. Morin E: *Le Défi du XXIe siècle : relier les connaissances*. Le Seuil, Paris (1999). ISBN: 9782020391795.
31. Morin E: *Les Sept Savoirs nécessaires à l'éducation du futur*. Unesco-Le Seuil , Paris (2000). ISBN: 978-2-7578-5131-9.
32. Morin E, Hessel S: *Le Chemin de l'espérance*. Fayard, Paris (2011). ISBN: 978-2-7555-0832-1.
33. Morin E, avec la collaboration de Abouessalam S: *Changeons de voie - Les leçons du coronavirus*. Morin E., Denoël , Paris (2020). ISBN: 978-2-207-16186-9.
34. Morin E: *Réveillons-nous !* Denoël, Paris (2022). ISBN: 978-2-207-16525-6.
35. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Med* 1:2 (2009). <https://doi.org/10.1186/gm2>. PMID: 19348689.
36. Capua I, Cattoli G. One Health (r)Evolution: Learning from the Past to Build a New Future. *Viruses*. 2018 Dec 18;10(12):725. doi: 10.3390/v10120725. PMID: 30567338.
37. <https://learningplanetinstitute.org/en/about>
38. <https://multiversidadreal.edu.mx>
39. Basch E, Deal AM, Dueck AC, Scher HI, Kris MG, Hudis C, Schrag D. Overall Survival Results of a Trial Assessing Patient-Reported Outcomes for Symptom Monitoring During Routine Cancer Treatment. *JAMA*. 2017, 318:197-198. doi: 10.1001/jama.2017.7156. PMID: 28586821.
40. Hirsch JE: An index to quantify an individual's scientific research output. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2005, 102:16569-16572. PMID: 16275915.
41. Angell M: *Drug Companies & Doctors: A Story of Corruption*. In. Edited by magazine TNYRoB; 2009. <https://www.nybooks.com/articles/2009/01/15/drug-companies-doctors-a-story-of-corruption/?pagination=false>
42. Ioannidis JPA: Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med* 2005, 2:e124. PMID: 16060722.

43. PLOS (<https://www.plos.org>)
44. DORA [<https://www.sfdora.org>].
45. Auffray C, Balling R, Barroso I, Bencze L, Benson M, Bergeron J, Bernal-Delgado E, Blomberg N, Bock C, Conesa A et al: Making sense of big data in health research: Towards an EU action plan. *Genome medicine* 2016, 8:71, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27338147>]. PMID: 27338147.
46. Aarestrup FM, Albeyatti A, Armitage WJ, Auffray C, Augello L, Balling R, Benhabiles N, Bertolini G, Bjaalie JG, Black M et al: Towards a European health research and innovation cloud (HRIC). *Genome medicine* 2020, 12:18, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32075696>]. PMID: 32075696.
47. Opening the record of science (https://council.science/wp-content/uploads/2020/06/Opening-the-record-of-science_230720.pdf).
48. Brainard J: New tools aim to tame pandemic paper tsunami. *Science* 2020, 368:924-925. PMID: 30617339.
49. Callaway E: The COVID-19 crisis could permanently change scientific publishing. *Nature* 2020, 518:167-168.
50. GDPR (<https://www.gdpr-info.eu>)
51. Topol EJ: High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine* 2019, 25:44-56. PMID: 30617339.
52. Chen R, Mias George I, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam Hugo YK, Chen R, Miriami E, Karczewski Konrad J, Hariharan M, Dewey Frederick E et al: Personal Omics Profiling Reveals Dynamic Molecular and Medical Phenotypes. *Cell* 2012, 148:1293-1307. PMID: 22424236.
53. Smarr L: Quantifying your body: A how-to guide from a systems biology perspective. *Biotechnology Journal* 2012, 7:980-991. PMID: 22887886.
54. Hood L, Price ND: Demystifying Disease, Democratizing Health Care. *Sci Transl Med* 2014, 6:225ed225-225ed225. PMID: 24574336.
55. Price ND, Magis AT, Earls JC, Glusman G, Levy R, Lausted C, McDonald DT, Kusebauch U, Moss CL, Zhou Y et al: A wellness study of 108 individuals using personal, dense, dynamic data clouds. *Nature Biotechnology* 2017, 35:747-756. PMID: 28714965.
56. Hood L, Auffray C: Participatory medicine: a driving force for revolutionizing healthcare. *Genome Medicine* 2013, 5:110. PMID: 24360023.
57. Hood L, Friend SH: Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2011, 8:184-187. PMID: 21364692.
58. Hood L, Balling R, Auffray C: Revolutionizing medicine in the 21st century through systems approaches. *Biotechnology journal* 2012, 7:992-1001, [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22815171>]. PMID: 22815171.
59. Wang H, Cleary PD, Little J, Auffray C: Communicating in a public health crisis. *The Lancet Digital Health* 2020, 2:e503. PMID: 32838253.
60. Hardin G: The Tragedy of the Commons. *Science* 1968, 162:1243-1248. PMID: 5699198.

61. Heller MA: Can Patents Deter Innovation? The Anticommons in Biomedical Research. *Science* 1998, 280:698-701. PMID: 9563938.
62. Dietz T: The Struggle to Govern the Commons. *Science* 2003, 302:1907-1912. PMID: 14671286.
63. Auffray C: Sharing knowledge: a new frontier for public-private partnerships in medicine. *Genome Medicine* 2009, 1:29. PMID: 19341500.
64. Vollan B, Ostrom E: Social science. Cooperation and the Commons. *Science* 2010, 330:923-924. PMID: 21071656.
65. Knoppers B, Thorogood A, Chadwick R: The Human Genome Organisation: towards next-generation ethics. *Genome Medicine* 2013, 5:38. PMID: 23673253
66. Auffray C: DNA sequences. *Nature* 1992, 355:292.
67. Mayor F: The Universal Declaration on the Human Genome and Human Rights. *Comptes Rendus Biologies* 2003, 326:1121-1125. PMID: 14744123.
68. Open COVID-19 platform [<https://www.jogl.io>].
69. #LearningPlanet [<https://www.learning-planet.org/>].
70. CGP [<https://www.genomicsandpolicy.org>].
71. TOSI [<https://www.mcgill.ca/neuro/open-science>].
72. OSPF [<https://www.ospfound.org>].
73. Open Source Drug Discovery [<http://www.osdd.net/about-us>].
74. Munos B: Can open-source R&D reinvigorate drug research? *Nature Reviews Drug Discovery* 2006, 5:723-729. PMID: 16915233.
75. Balasegaram M, Kolb P, McKew J, Menon J, Olliaro P, Sablinski T, Thomas Z, Todd MH, Torreele E, Wilbanks J: An open source pharma roadmap. *PLoS Med* 2017, 14:e1002276. PMID: 28419094.
76. Dupuy J. La catastrophe ou la vie pensées par temps de pandémie. *Le Seuil* (2021). ISBN: 9788-2-02-147693-4.
77. Schmidt HHW. The end of medicine as we know it - And Why your health has a future. *Springer* (2021). ISBN: 978-3-030-95292-1.
78. Serres M, Farouki N, coll. Auffray C, Dowek G, Ganascia JG, Houle C, Jacquard A, Klein E, Laszlo P, Léna P, Poirier JP: *Le Trésor: dictionnaire des sciences*. Paris: Flammarion; 1997, ISBN: 2-08-035108-7
[<https://editions.flammarion.com/Catalogue/hors-collection/le-tresor-dictionnaire-des-sciences>].
79. GHN Supercourse Pittsburgh [<https://www.pitt.edu/~super1/>].
80. GHN Supercourse BibAlex [<https://www.bibalex.org/supercourse/Science/scienceBA.htm>].
81. Linkov F, Shubnikov E, Husseini AS, Lovalekar M, LaPorte R: Globalisation of prevention education: a golden lecture. *The Lancet* 2003, 362:1586-1587. PMID: 14615130.
82. LaPorte RE: Papyrus to PowerPoint (P2P): metamorphosis of scientific communication. *BMJ* 2002, 325:1478-1481. PMID: 12493674.