

IL PARADIGMA DELLA PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA

Saggio storico ed epistemologico

riproduzione riservata©

Francesco Bottaccioli

Presidente onorario della Società Italiana di Psiconeuroendocrinoimmunologia

bottac@iol.it

Il XX è stato definito “il secolo della genetica”¹.

Nel 1900, nello stesso numero della rivista della “Società botanica tedesca” compaiono tre articoli che, indipendentemente uno dall’altro, riscoprono la validità delle osservazioni sperimentali che alcuni decenni prima aveva realizzato Gregor Mendel sui piselli e che erano cadute nell’oblio.

Il primo è firmato da Hugo de Vries, il secondo da Carl Correns e il terzo da Erich von Tschermak. Sei anni più tardi, William Bateson, nella sua comunicazione al Congresso di Botanica, annunciava che “una nuova e ben sviluppata branca della fisiologia è stata creata. A questo campo di ricerca noi possiamo dare il nome di genetica”. Nel 1909 Wilhelm Johansen introduce per la prima volta il termine gene. Nel 1953, James Watson e Francis Crick presentano un modello dell’organizzazione della molecola (DNA) che contiene i geni. Alla fine del secolo viene varato il progetto di sequenziamento di tutto il genoma umano, che si è concluso nei primi anni del secolo presente. Quale bilancio?

Genetica: progressi e fallimenti

Ovviamente non mi propongo qui un bilancio organico del secolo della genetica, che sarebbe del tutto fuori luogo, ma qualche considerazione è obbligatoria.

Una dei grandissimi meriti dell’irrompere della genetica nelle scienze della vita è stato certamente il fatto di aver fornito la base per l’affermazione dell’evoluzionismo e cioè dello studio scientifico dell’evoluzione della vita e del suo andamento nel tempo nel pianeta, chiudendo definitivamente l’era del predominio della Teologia (e quindi della metafisica²) su questi argomenti. Anche se, come vedremo, la versione che è stata data all’evoluzionismo (neo-darwinismo) non è più soddisfacente, la rottura, portata a sintesi negli anni ’40, è nondimeno epocale.

¹ Fox Keller E. 2000

² Anche se qua e là ci sono rigurgiti metafisici a cui è stato rifatto il maquillage, la partita appare storicamente chiusa. Su questo vedi Mayr 1994

La genetica ha anche dato un grandissimo impulso, tutt'ora ben vivo, agli studi di biologia molecolare, fornendo una quantità enorme di conoscenze sui livelli di organizzazione e di comunicazione cellulare e sub-cellulare. Conoscenze che hanno alimentato e alimentano lo sviluppo della ricerca anche nel campo della Psiconeuroendocrinoimmunologia, la quale da questi studi trova conferme e avanzamenti nella sua visione unitaria e sistemica dell'organismo umano³.

Ha certamente fallito sul piano delle aspettative terapeutiche, suscitate dagli stessi ricercatori e amplificate dai mass media. È un *flop* di grandi proporzioni, reso più acuto dalle stesse rapide conclusioni del “Progetto Genoma”, che possono essere così riassunte: abbiamo trascritto il vocabolario, ma non conosciamo il significato della grandissima parte dei segni.

Da che è dipeso questo fragoroso fiasco? Una risposta potrebbe essere che le aspettative suscitate erano esagerate rispetto a quello che realisticamente la scienza può fare e quindi si potrebbero interpretare i messaggi ottimistici dei ricercatori (“abbiamo scoperto un gene fondamentale per il cancro... per l'Alzheimer... per la sclerosi multipla... che ci darà la possibilità di risolvere queste e altre malattie”) come “consigli per gli acquisti”, pura pubblicità per drenare alla ricerca fondi pubblici e privati. C'è indubbiamente una parte di vero in questa interpretazione, ma essa non può spiegare il fenomeno, è semmai una sua manifestazione. Non possiamo infatti presupporre che i ricercatori nel loro insieme siano in malafede e che, pur di fare cassa, falsifichino la realtà.

La ragione, invece, a mio avviso, sta nel modello dominante in genetica per tutto il Novecento.

Un modello riduzionista e meccanicista, incardinato nel “dogma centrale della biologia molecolare” proposto da Crick mezzo secolo fa e che vede il gene come motore immobile, come stampo univoco per ogni molecola vitale.

Se il programma della vita è parcellizzato nei geni, la logica conclusione è che, per rimediare ai disordini della vita e riguadagnare la salute, occorre proporsi di “aggiustare” i geni. Di qui la caccia al gene di questa o quella malattia, ma anche, andando oltre il ridicolo, di questa o quella caratteristica comportamentale: dall'intelligenza all'infedeltà coniugale!

Questa è la ragione profonda e vera del fallimento sul piano delle ricadute terapeutiche. Le aspettative sono irrealistiche perché è sbagliato il modello epistemologico che le sottende.

In effetti, cominciamo ad avere dati che dimostrano che la vita retroagisce sul genoma, sulla sua espressione, che può essere codificata in un sistema stabile, chiamato epigenoma, il quale può essere trasmesso non solo alle cellule del soma, ma, almeno in parte, anche a quelle germinali con conseguente influenza sulla ereditarietà transgenerazionale.

Per apprezzare la portata del cambiamento in atto, è però opportuno un breve richiamo al contesto, partendo dal suo pilastro: il cosiddetto “dogma centrale” annunciato da Crick mezzo secolo fa.

³ Si veda *Berczi, Gorczynski 2001* e tutta la serie di *Neuroimmune Biology* nonché *Besedovsky, Del Rey 2001*

IL DOGMA CENTRALE DELLA BIOLOGIA MOLECOLARE E IL SUO CROLLO

Secondo il “dogma centrale della biologia molecolare”, formulato da Francis Crick alla fine degli anni '50 e poi precisato nel 1970⁴, l'informazione genetica contenuta nel DNA viene accuratamente trascritta in RNA, la quale viene poi tradotta, senza alcuna ambiguità in una proteina, che costruirà la struttura da cui emergerà la funzione dell'organismo.

Questa impostazione, che “a livello concettuale rappresenta una netta vittoria della (antica) concezione “preformista” che afferma la presenza di tutta l'informazione necessaria allo sviluppo dell'organismo già nell'ovulo fecondato”⁵, implica che il genoma è un’ “invariante fondamentale”, la sede del “progetto” da cui sorgerà una sola configurazione, come scrisse Jacques Monod nel suo celebre *Il caso e la necessità*.

L'epistemologia di questo paradigma è limpida: ciò che conta per la vita sta nella sequenza delle basi del DNA; il comportamento dell'essere vivente e le caratteristiche dell'ambiente in cui vive hanno un valore solo in quanto possono entrare in conflitto più o meno parziale con l'informazione genica. La direzione di marcia della vita va quindi dai geni alle proteine e non viceversa. Di qui i corollari del dogma centrale: la supremazia dei geni sull'espressione concreta della vita (il fenotipo), sui comportamenti e sull'ambiente; la casualità della variabilità genetica e quindi della stessa evoluzione della vita.

In realtà, negli ultimi anni, numerose osservazioni scientifiche contraddicono i pilastri del dogma centrale.

Biologia, immunologia, neuroscienze: le crepe nel muro di Crick

Per esempio, in Biologia è da tempo assodato che il genotipo non spiega il fenotipo nel senso che *un genotipo può dare più fenotipi*: quindi da uno stesso programma genetico possono emergere più organismi e cioè diverse manifestazioni concrete della vita.

A livello di biologia molecolare, lo scoperta del cosiddetto “splicing alternativo” ha demolito il dogma 1 gene → 1 proteina, sostituendolo con 1 gene → più proteine. Ma è chiaro che è anche possibile: più geni → 1 o più proteine.

Crick assegnava comunque un ruolo centrale alla *direzione* del processo della vita, che il dogma enuncia così: DNA→RNA→Proteine, cioè: l'informazione contenuta nel DNA viene duplicata, poi

⁴ Crick 1970

⁵ Buiatti 2005, p. 128.

trascritta in RNA e infine tradotta in proteine. Non sarebbero quindi possibili movimenti inversi, di retroazione dell'RNA e delle proteine sul DNA.

In realtà, è possibile -e in concreto accade- il movimento RNA→DNA, come è stato dimostrato dall'esistenza di RNA interferenti e cioè da molecole di RNA che invece di comandare la sintesi delle proteine hanno come compito quello di distruggere alcuni RNA prodotti e addirittura di bloccare (silenziare, in gergo) il gene (DNA) che li ha prodotti. Inoltre sappiamo che ci sono RNA che funzionano da stampo per il DNA⁶.

Infine, è ampiamente documentato anche il movimento Proteine→DNA, non nel senso che dalle proteine può venire la sintesi del DNA, bensì nel senso, non meno rilevante, che sono le proteine che attivano questo o quel segmento di DNA, funzionando da cosiddetti fattori di trascrizione e cioè da segnali essenziali per far partire la macchina genetica.

Ma c'è un altro punto importante: è ormai assodato che i cambiamenti nel genoma non riguardano semplicemente le classiche mutazioni nella sequenza delle basi, ma anche l'espressione di questa o quella sequenza genica (epigenesi). In sostanza, per cambiare l'informazione genica non necessariamente bisogna cambiare la scrittura fondamentale del genoma, basta anche cambiare il programma di espressione delle informazioni contenute in quelle sequenze.

Con una metafora, possiamo dire che è sufficiente sovrascrivere sul testo di base, usando una simbologia che inibisce e attiva questa o quella sequenza genica. Questa sovrascrittura (epigenoma) viene ereditata dalla cellula quando si divide (mitosi), ma ci sono dati che dimostrano che, almeno in parte, l'epigenoma può trasmettersi tramite le cellule seminali (meiosi) e quindi per via ereditaria trans-generazionale.

Questa plasticità e flessibilità del genoma trova esempi importanti nel comportamento delle cellule immunitarie⁷ e dei neuroni. In particolare, abbiamo numerose evidenze che la psiche e i comportamenti sono in grado di modellare il cervello, il cui programma genico è quindi potentemente influenzato dalla retroazione della coscienza, delle emozioni e dei comportamenti.

In conclusione, sono troppi i fenomeni che non trovano spiegazione nella linearità univoca del dogma centrale e che quindi richiedono un nuovo modello scientifico

Geni e comportamenti, il ruolo dell'epigenetica

⁶ Storici 2007 e 2008

⁷ Alcuni esempi: a) il linfocita non viene semplicemente selezionato dall'antigene, ma vi si adatta, producendo dei cambiamenti di tipo genico al suo interno (riarrangiamento genico); b) variabilità adattabilità e reversibilità dei fenotipi linfocitari (TH1-TH2-TH17-Treg) in relazione ai segnali del contesto interno; c) modulazione del sistema immunitario per via psichica.

“Il fatto che il sistema nervoso centrale determini il comportamento è un concetto universalmente accettato; il contrario, ovvero la capacità del comportamento di influenzare la struttura e la funzione cerebrale, è invece un’idea che ancora oggi, sebbene ampiamente provata, è poco diffusa”⁸.

L’affermazione di Igor Branchi ed Enrico Alleva, etologi dell’Istituto superiore di sanità, pronunciata nel corso di un seminario all’Accademia Nazionale dei Lincei, il più illustre consesso scientifico del nostro Paese, riassume efficacemente l’opinione comune nella comunità scientifica, secondo la quale la relazione geni-comportamenti è a una sola via, va dai geni ai comportamenti e non *anche* da quest’ultimi ai primi. È evidente, infatti, che, se i comportamenti -come scrivono i due studiosi del comportamento animale- sono in grado di “influenzare la struttura e la funzione cerebrale”, anche i geni, che presiedono alla struttura e alle funzioni cerebrali, vengono ad essere influenzati.

Questo influenzamento genetico da parte dei comportamenti è “ampiamente provato” e viene descritto dagli studi di epigenetica.

Genetica ed Epigenetica

Tanto grandi sono le differenze tra le cellule, anche puramente morfologiche (per esempio tra un neurone piramidale e un linfocita, incommensurabili sul piano delle dimensioni e della struttura), che è difficile pensare che contengano lo stesso patrimonio genetico.

Per questo, per molto tempo si è pensato che, una volta differenziata, la cellula perdesse selettivamente alcuni geni. Oggi, sappiamo che la differenziazione cellulare dipende da cambi, che si realizzano nello sviluppo, nella espressione dei geni piuttosto che da modificazioni nella sequenza dei nucleotidi. Il mantenimento stabile di queste differenze tra le cellule (nel senso che vengono conservate e trasmesse con la divisione cellulare, la cosiddetta mitosi) è sotto il controllo epigenetico, che si realizza modificando l’espressione genica, senza modificare la sequenza del DNA.

Il termine “epigenetica”, esplicitamente ripreso da Aristotele, è stato usato nel 1947 dall’embriologo e genetista inglese Conrad Waddington per descrivere la serie di fenomeni, poco noti allora e ancor oggi in parte oscuri, che portano dal genotipo al fenotipo.

Infatti, la ricerca dell’ultimo mezzo secolo mentre ci ha consentito una buona comprensione del genotipo, non è riuscita a spiegare le differenze fenotipiche che, in alcuni casi, sono incomprensibili se si ragiona solo in termini di genoma.

⁸ Branchi, Alleva 2005, p. 238

È noto che i gemelli monozigoti hanno lo stesso patrimonio genetico, si può dire che siano dei cloni sotto il profilo genetico, eppure è documentata una discordanza sia sotto il profilo fenotipico macroscopico, per esempio l'altezza, sia dal punto di vista della incidenza di malattie che si pensa abbiano una solida base genetica come la schizofrenia.

Ma anche nella popolazione umana non consanguinea, il solo criterio della differenza genetica non è in grado di spiegare la notevole diversità fenotipica che si registra tra gli esseri umani⁹.

Tradizionalmente, per superare queste difficoltà, si fa riferimento all'interazione genotipo-ambiente, ma senza, per lo più, essere in grado di chiarire le caratteristiche delle influenze ambientali sul genotipo e sul fenotipo.

Oggi, diversi ricercatori pensano che il punto centrale della ricerca non sia il genoma, che ha un suo elevato grado di stabilità, bensì l'epigenoma che invece rappresenta l'interfaccia biologico delle relazioni tra individuo e ambiente. In questo quadro, i meccanismi epigenetici possono fornire una chiave interpretativa delle variazioni fenotipiche¹⁰ (per i meccanismi vedi Box),

L'ereditarietà epigenetica assodata è certamente quella mitotica, come descritto sopra. Evidenze recenti dimostrano una eredità epigenetica meiotica, quindi di tipo transgenerazionale, nelle piante¹¹. Studi recenti dimostrano l'esistenza di meccanismi ereditari epigenetici nei mammiferi¹², uomo compreso¹³.

Tralasciando qui gli studi sulle piante, le quali, a causa della loro non completa separazione tra linea germinale e autosomica, potrebbero costituire una eccezione, sia pur gigantesca, alle regole della riproduzione della vita, valide anche per il mondo animale, segnalo alcuni lavori sul mondo animale.

Gli studi sugli animali

Un gruppo del *Center for Reproductive Biology della Washington University* ha realizzato una serie di esperimenti sull'animale utilizzando un *endocrine disruptor*, il fungicida "vinclozolina", che ha una documentata attività anti-adrogena.

In un primo esperimento, i ricercatori hanno dimostrato che l'esposizione al fungicida di un animale, nel momento della sua determinazione sessuale gonadica, ha causato un effetto

⁹ Hinds 2005

¹⁰ Whitelaw, N.C. and Whitelaw, E. (2006)

¹¹ Akimoto 2007

¹² Chang, 2006

¹³ Oates 2006

transgenerazionale sulla fertilità maschile e sulla funzione testicolare: più del 90% dei maschi di tutte le successive generazioni analizzate (F1-F4) avevano, infatti, una ridotta capacità spermatica¹⁴.

Successivamente, questo gruppo di animali è stato studiato a distanza di un anno, trovando, nelle stesse generazioni, una vasta varietà di altre malattie, inclusi tumori, malattie della prostata e del rene¹⁵. I ricercatori notarono che “l’alta frequenza della prevalenza delle malattie negli animali colpiti (dal 20 al 50%) non poteva essere attribuita a mutazioni nella sequenza del DNA, che generalmente si presentano con una frequenza minore dello 0,01%. Quindi, si proponeva [come spiegazione] un meccanismo epigenetico coinvolgente la metilazione del DNA della linea germinale”.

Ipotesi che è stata effettivamente confermata dall’analisi delle alterazioni nella metilazione di geni e sequenze Dna, di derivazione paterna, che risultano associate alle malattie riscontrate¹⁶.

Lo stesso gruppo di ricercatori, in collaborazione con un gruppo del dipartimento di *Integrative Biology* e di quello di *Psicologia della Università del Texas*, più recentemente ha dimostrato che femmine di ratto non esposte da tre generazioni al fungicida evitano di accoppiarsi con maschi che sono stati esposti all’ *endocrine disruptor*. Le conclusioni dei ricercatori meritano di essere riportate: “Questi risultati indicano che l’ereditarietà epigenetica transgenerazionale, prodotta dall’azione di una sostanza chimica interferente endocrina, rappresenta una, forza, fino ad ora trascurata, di selezione sessuale. Le nostre osservazioni portano una diretta evidenza sperimentale del ruolo dell’epigenetica come un determinante fattore evolutivo”¹⁷.

Gli studi sugli umani

Tra i pochi studi sull’uomo, va segnalato un lavoro recente¹⁸ su una coppia dei gemelli monozigoti discordanti riguardo ad una rara malattia, segnalata per la prima volta nel 1993 e successivamente nel 2002, definita “anomala duplicazione caudale” (OMIM 607864).

La malattia consiste in una duplicazione della parte distale della spina dorsale (da L4) con duplicazione di organi della cavità pelvica (come utero, colon, vagina, vescica), tumori e spina bifida.

L’analisi genetica non presentava mutazioni nelle sequenze del DNA bensì, nel gemello malato, la presenza di una metilazione molto più elevata di una regione del promotore del gene *AXINI*, che codifica per un inibitore della via di segnalazione intracellulare Wnt, che, nell’animale, è

¹⁴ Anway 2005

¹⁵ Anway 2006

¹⁶ Chang 2006

¹⁷ Crews 2007

¹⁸ Oates 2006

dimostrato causi una segnalazione che porta alla duplicazione della spina dorsale. Al riguardo, documentata è la “coda biforcuta” nell’animale che presenta una mutazione nell’*Axin* locus.

Quindi, l’ipermetilazione del promotore di un gene inibitore causa l’attivazione di una via di segnalazione che porta alla duplicazione anomala della parte distale della spina dorsale.

Un altro studio ha dimostrato che uomini di Taiwan che masticano regolarmente semi di una palma, conosciuti come “noci di betel” e che li predispone al diabete, trasmettono questo rischio alla progenie. Prove sui topi alimentati con gli stessi semi hanno dato i medesimi risultati: l’alterazione epigenetica si trasmette per via paterna¹⁹

Infine, uno studio recente²⁰ di oncologi dell’Università di Sydney ha rintracciato un’epimutazione su un gene di riparazione, l’allele *MLH1*, che predispone allo sviluppo del cancro in particolare del colon-retto. Studiando i figli di persone con diagnosi di cancro e con l’epimutazione, i ricercatori hanno trovato che l’epimutazione in due dei tre figli maschi di una donna era stata trasmessa ma riportata allo stato normale, mentre nel terzo figlio l’ipermetilazione del gene *MLH1* era ancora rintracciabile a livello somatico, ma era stata eliminata a livello spermatico.

Lo studio, davvero intrigante, ha meritato un articolato commento da parte della rivista che lo ha pubblicato, il *New England Journal of Medicine*, il cui pubblico è composto prevalentemente da clinici e non da ricercatori sperimentali.

Lo studio, scrivono Roger G. Gosden e Andrew P. Feinberg²¹, dimostra che l’epimutazione è trasmissibile e che, al tempo stesso, funziona un meccanismo di cancellazione della segnatura, che è molto più efficiente nel gamete maschile rispetto a quello femminile. L’epigenoma quindi è soggetto a riprogrammazione al momento della fecondazione, con cancellazione di tutta (o quasi) la segnatura epigenetica presente nei gameti parentali. Tale riprogrammazione di solito è più radicale nel gamete maschile e più lenta nel gamete femminile²². Anche per questa diversità di comportamento legata al sesso, non tutto potrebbe essere cancellato, anzi, secondo i due commentatori del *New England*, bisogna prendere atto che occorre passare a un nuovo modello di ereditarietà, che spiega meglio del vecchio modello la trasmissione e l’insorgenza delle malattie. L’immagine e la didascalia scritta dagli autori illustra il concetto.

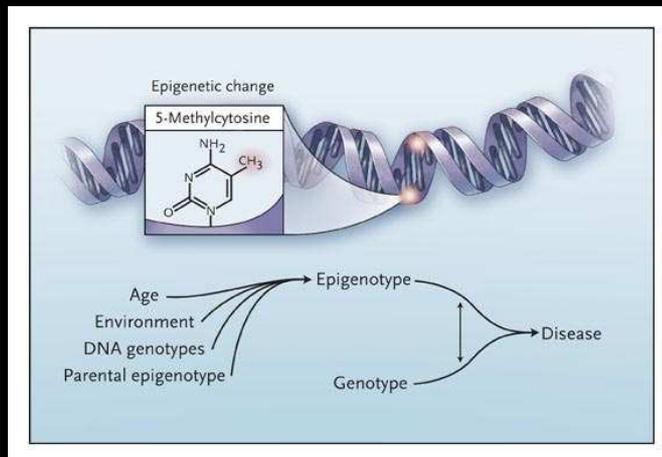
¹⁹ Chen 2006

²⁰ Hitchins 2007

²¹ Gosden, Feinberg 2007

²² Morgan 2005

A Model of the Interaction between Genetic and Epigenetic Factors in Disease



Gosden R and Feinberg A. N Engl J Med 2007;356:731-733

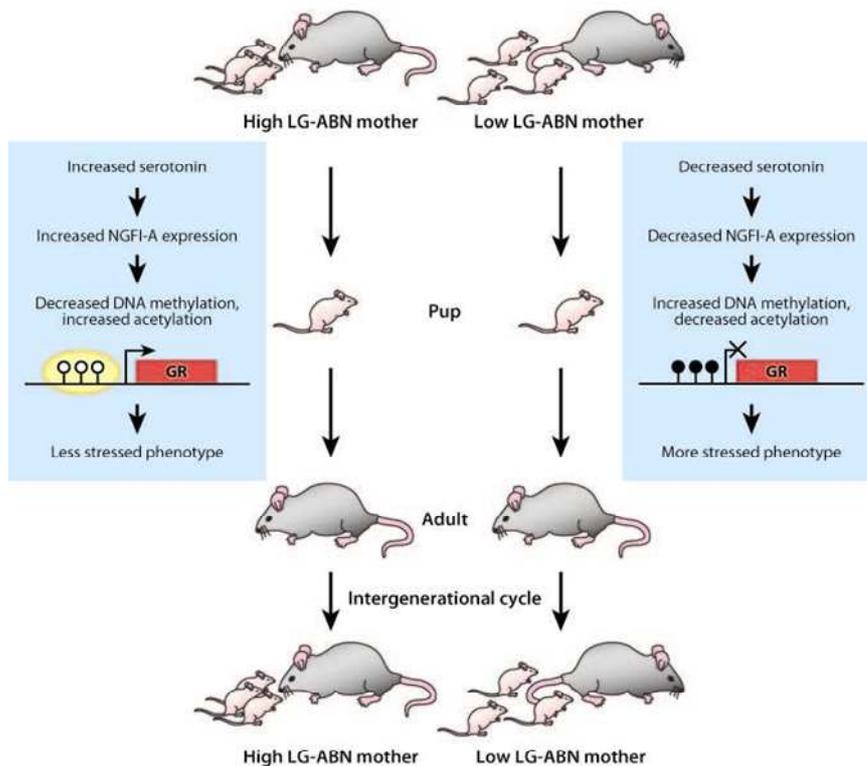
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

“Malattie comuni – neuropsichiatriche, reumatologiche e cancro- possono presentare una combinazione del genotipo e dell’epigenotipo. In aggiunta alla classica visione che la variazione genetica e l’ambiente influenzano il fenotipo, il modello genetico ed epigenetico di malattie comuni suggerisce che l’epigenotipo modula gli effetti genetici. L’epigenotipo, a sua volta, è influenzato dall’ambiente, dall’epigenotipo dei genitori, dall’età e dal genotipo nei loci che regolano la metilazione del DNA e della cromatina”. *Gosden, Feinberg 2007*

Modulazione dell’epigenotipo tramite l’ambiente e i comportamenti

Da quanto sopra riportato, risulta chiaro che le fasi precoci dello sviluppo rappresentano finestre rilevanti per la definizione dell’epigenotipo.

Di notevole interesse, anche per i suoi risvolti pratici, gli studi che da anni conduce il Laboratorio diretto da Michael Meaney alla McGill University a Montreal, centrati sulle relazioni materne e ambientali delle prime fasi dello sviluppo e l’assetto dell’asse dello stress (asse Ipotalamo-Ipofisi-Surrene, HPA) dei giovani ratti oggetto delle sperimentazioni. Cuccioli allevati da madri “poco premurose” rispetto ad altri allevati da madri “premuose”, presentavano una ipermetilazione a livello della citosina e degli istoni del promotore del gene del recettore per i glucocorticoidi (*GR*) dell’ippocampo. Questi animali, nel corso dello sviluppo, presentavano una alterazione della risposta di stress rispetto a ratti allevati con maggiore cura e, il dato più importante, le femmine degli animali, allevati da madri poco amorevoli, presentavano lo stesso epigenoma delle madri e quindi riproducevano lo stesso comportamento, poco amorevole, sui loro figli.



AR Youngson NA, Whitelaw E. 2008.
Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 9:233–57

Dida: A sinistra cuccioli allevati da madri ad alto livello di cura; a destra cuccioli allevati da madri a basso livello di cura. Nel primo caso l'aumento della serotonina nel cervello dei cuccioli accuditi determina l'aumento di un fattore di trascrizione cellulare (NGFI-A) che attiva (tramite la diminuzione della metilazione del DNA e l'aumento dell'acetilazione) il gene che comanda la produzione dei recettori per il cortisolo: ne risultano animali che reggono bene lo stress e, tra di loro, le femmine riproducono questo comportamento con i propri figli. Nel caso opposto si ha un blocco dell'espressione genica (ipermetilazione) che determina animali che reggono male lo stress con la riproduzione del comportamento materno di scarso accadimento.

Legenda: *High-LC, High licking and grooming*, Elevata attitudine a leccare e pulire (la prole)
NGFI-A, nerve growth factor-inducible clone A Clone A da fattore di crescita nervoso inducibile

Una infusione centrale di un inibitore dell'acetilasi istonica rimuoveva le differenze nell'acetilazione istonica, nella metilazione del DNA, nell'espressione del Recettore per i Glucocorticoidi (GR) e nella risposta dell'asse HPA allo stress. La conclusione degli autori è: "Noi abbiamo mostrato che lo stato epigenetico di un gene può essere stabilito attraverso un programma comportamentale e che è potenzialmente reversibile"^{23,24}.

²³ Weaver 2004

²⁴ McGowan, Meaney, Szyf 2008

Lo stesso gruppo di ricerca ha mostrato un' analoga influenza del comportamento materno nella metilazione del promotore del gene del recettore estrogenico alfa²⁵.

Recentemente, Michael Meaney ha riassunto queste ed altre esperienze con le seguenti parole: “L'epigenoma del feto in sviluppo è particolarmente sensibile alla nutrizione materna e alla esposizione a tossine ambientali così come allo stress psicologico. Noi concludiamo che non solo l'esposizione del cucciolo a sostanze chimiche ma anche all'ambiente sociale e alle cure materne, può influenzare l'epigenoma”²⁶.

Ma l'assetto dell'epigenotipo non è confinato alle prime fasi della vita, è anche il prodotto della vita adulta.

Al riguardo, rilevante è uno studio del laboratorio di Epigenetica dell'Istituto Nazionale di Ricerca sul Cancro della Spagna, che ha preso in esame 80 coppie di gemelli monozigoti, maschi e femmine, con un *range* di età dai 3 ai 74 anni, età media di circa 30 anni. I ricercatori hanno riscontrato differenze epigenetiche significative in circa un terzo delle coppie di gemelli monozigoti. Molto significativo è che questa discordanza cresceva con il crescere dell'età e con la diversificazione delle abitudini e degli ambienti di vita²⁷.

CAMBIAMENTO PARADIGMATICO EPOCALE

Da quanto fin qui esaminato appare chiaro che ci troviamo di fronte a un processo di rottura e cambiamento del modello scientifico classico definito dalla Sintesi neo-darwiniana negli anni '40 del secolo scorso e dalla genetica incardinata sul “dogma centrale della biologia molecolare”.

Non posso qui sviluppare le implicazioni epistemologiche e di storia della scienza contenute in tale cambiamento, ma, stando all'essenziale, mi pare possibile mettere un punto fermo in un campo che, è agevole prevedere, sarà effervescente nei prossimi anni.

Certamente non è in discussione l'evoluzionismo o la centralità della ricerca genetica, ma è sotto accusa un paradigma scientifico, neo-darwinista e riduzionista, ancorato a una visione metafisica del genoma, il cui cambiamento viene concepito possibile solo casualmente e che non contempla la retroazione adattativa dell'organismo sull'ambiente.

In realtà, come abbiamo visto, i meccanismi epigenetici non sono circoscritti alle prime fasi dello sviluppo embrionale, bensì sono attivi anche nell'adulto rappresentando la risposta adattativa del genoma all'ambiente e alle sue modificazioni. Il genoma, di per sé, è l'insieme di una gamma di

²⁵ Champagne 2006

²⁶ Szyf, Weaver, Meaney 2007

²⁷ Fraga 2005

adattamenti all'ambiente, che può essere più o meno valido anche in virtù di possibili difetti contenuti nella sequenza delle basi, ma esso esprime solo una potenzialità: per passare dalla potenza all'atto deve essere sottoposto a un programma di espressione. Adesso è chiaro che il genoma è programmato dall'epigenoma.

“L'aver realizzato che il genoma è programmato dall'epigenoma e che questa programmazione potrebbe essere importante come la sequenza stessa nella funzionalità esecutiva del genoma, offre un nuovo approccio all'annoso mistero delle interazioni gene-ambiente”²⁸. Ma non solo.

L'epigenetica ha infatti implicazioni plurime: obbliga una riconsiderazione dello stesso paradigma evuzionista neo-darwiniano²⁹; consente di rintracciare nelle “impostazioni iniziali della vita” le radici di disordini che si manifestano nella vita adulta³⁰; apre possibilità di indagine precoce su modificazioni cellulari epigenetiche che possono dar luogo a patologie rilevanti come cancro³¹ e malattie cardiovascolari e autoimmuni, promettendo nuovi possibili interventi di correzione dell'errore epigenetico sia tramite farmaci³² sia tramite comportamenti (dieta³³, attività fisica, gestione dello stress).

Insomma siamo all'inizio di un epocale cambiamento del paradigma della biologia molecolare dalle conseguenze molteplici, tra cui una davvero essenziale: il nuovo modello molecolare si sposa perfettamente con la visione sistemica dell'organismo umano che la Pnei è venuta costruendo nel corso dell'ultimo mezzo secolo.

Il paradigma della Psiconeuroendocrinoimmunologia: le radici recenti

La Pnei ha le sue radici nelle ricerche sulla neurobiologia dello stress iniziate da Hans Selye negli anni '30 del secolo scorso e rappresenta la più robusta controtendenza al paradigma meccanicista e riduzionista che, a partire dalla seconda metà del XIX secolo, diventa dominante in biomedicina.

La storia dell'affermarsi del paradigma mecano-riduzionista può essere così riassunta.

La medicina “razionale” nasce, anche in Occidente nel V secolo a.C., con uno sguardo olistico. Modello olistico che in Europa³⁴, dal punto di vista scientifico, regna incontrastato fino al XVII secolo e, dal punto di vista della pratica medica, è operante fino ai primi decenni del Novecento.

²⁸ Szif, McGowan, Meaney 2008, p. 56

²⁹ Jablonka, Lamb 2007

³⁰ Waterland, Michels 2007

³¹ Esteller 2008

³² Mehler 2008

³³ Delage, Dashwood 2008

³⁴ In Cina permarrà dando vita alla Medicina Tradizionale Cinese

La prima rivoluzione è Cartesio (prima metà del XVII), anche se la pratica anatomica è precedente (Vesalio 1543). Certamente è Cartesio che influenza fortemente lo sviluppo della ricerca scientifica sull'uomo (Malpighi, Borelli). E questo è indubbiamente un grande merito.

Su Cartesio è invalso un luogo comune tra i critici del meccanicismo che non situa storicamente l'opera di questo notevole filosofo e scienziato e quindi trascura la rottura epocale realizzata dalla sua opera verso l'arretrato sapere dominato dalla Chiesa, appiattendone la ricchezza dell'articolazione delle stesse relazioni mente-corpo, ben presente nelle sue opere più mature, attribuendogli l'origine di tutte le successive malefatte del riduzionismo.

È però fuori di dubbio che la filosofia meccanica, che s'ispira a Cartesio, sarà una corrente fondamentale della scienza e della medicina nel seicento e nel settecento e lascerà il segno.

Nel Settecento, il vitalismo è la risposta al meccanicismo.

Una corrente feconda non tanto per le risposte che riuscirà a dare alle domande fondamentali sulla vita, poiché sarà prigioniera di un metafisico "principio vitale", quanto per la rivendicazione della specificità della vita che non è riducibile alle leggi della fisica meccanica.

Da qui sorgerà quella esperienza brevissima e unica dei medici filosofi (Bichat e Cabanis), nella Francia post-rivoluzione a cavallo dell'Ottocento, che cercarono di uscire dalla strettoia del meccanicismo e del vitalismo spiritualista per fondare una visione sistemica dell'organismo umano: una scienza dell'uomo che unisse filosofia e medicina in uno sguardo unitario³⁵. Un progetto che non s'affermò, poiché la scienza in medicina prenderà un'altra strada, quella del riduzionismo, anche se il processo non è lineare come lo raccontano quei libri di favole che sono i manuali di storia della medicina. Un approccio sistemico che teorizza la stretta connessione tra mente e corpo sarà infatti molto presente nella fisiologia e soprattutto nella nascente neurofisiologia ottocentesca tedesca, inglese e italiana (Johannes Müller, Thomas Laycock, e Paolo Mantegazza) e avrà precisi echi nelle riflessioni dell'ultimo Darwin³⁶.

Quindi anche in epoca positivista è presente una visione unitaria dell'organismo umano, non riduzionista, non meccanicista, ma olistica e sistemica.

Resta il fatto che c'è una forte spinta al riduzionismo in fisiologia e medicina che emerge negli anni '30 dell'Ottocento dal notevole lavoro scientifico di Theodor Schwann - assistente di Müller a Berlino e autore della prima sintesi della teoria cellulare - e dalla successiva sistemazione fisopatologica di Rudolph Virchow.

Nella sezione conclusiva del suo studio sulla teoria cellulare (1839), Schwann critica, con chiaro riferimento al suo maestro, ogni visione teleologica a favore di una esplicita visione fisicalista.

³⁵ Bottaccioli 2007

³⁶ In particolare nella sua opera *L'Espressione delle emozioni* cfr. Darwin 1999

Alcuni anni dopo (1848), Emil Du Bois-Reymond, che succederà a Müller nella cattedra di fisiologia della capitale tedesca, sintetizzerà in modo efficace il programma riduzionista della fisiologia tedesca con le seguenti parole:

Se guardiamo all'evoluzione della nostra scienza non possiamo fare a meno di rilevare come l'area dei fenomeni imputati alla forza vitale si restringe vieppiù ogni giorno che passa, in quanto sempre più territorio è assegnato alla giurisdizione delle forze fisiche e chimiche (...) Non possiamo non aspettarci che un giorno (...) *la fisiologia sarà dissolta nella fisica e nella chimica organica*³⁷.

Questo indirizzo, definito da Ernst Mayr "il manifesto del riduzionismo", ebbe un'influenza notevole non solo nell'orientare la ricerca fisiologica in termini strettamente quantitativi, ma anche creando un'opinione diffusa favorevole al programma scientifico di "spiegare i fenomeni biologici in termini chimico-fisici"³⁸.

In realtà, il superamento del vitalismo, senza cadere nella trappola del riduzionismo fiscalista, era il programma scientifico comune a Bichat e a Virchow³⁹. Dalla critica alle eccessive pretese della fisica e della chimica verso la biologia, Virchow approderà però a una nuova forma di riduzionismo, alla visione della cellula come centro unitario, autonomo e uniforme dell'organismo, al "cellulismo"⁴⁰. Convergono in questa proposta scientifica, orientandola, suggestioni filosofiche⁴¹ nel quadro di una pratica medica e di ricerca segnate dalla fisiologia tedesca di stampo materialista.

La differenza tra i due approcci non è quindi leggibile in termini di contrasto tra vitalismo e scienza. È tra due modi scientifici di concepire l'organismo umano: sistemico quello del francese, riduzionista, sia pur di un riduzionismo non fiscalista bensì "vitalista" (la cellula come unità vitale), quello del tedesco.

Due modelli, il sistemico e il riduzionista, che per tutto il Novecento si sono contesi la guida della scienza e della pratica medica.

Nel 1935 Heinrich Schade pubblicò un libro dal titolo emblematico *Molekularpathologie* (*Patologia molecolare*) in esplicito richiamo al *Cellularpathologie* virchowiano e a segnare un ulteriore passo di riduzione della malattia non più alla cellula bensì alle molecole.

³⁷ cit. da Holmes 1998, p. 112, il corsivo è mio.

³⁸ Mayr 2005, p. 70

³⁹ Virchow 1969

⁴⁰ Virchow 1866

⁴¹ Leibniz e Schelling in particolare

Ma fu soprattutto con gli studi di Linus Pauling sull'anemia falciforme, alla fine degli anni '40, che venne introdotto il concetto di "malattia molecolare". Il passo successivo fu individuare, tre anni dopo la scoperta della struttura del DNA avvenuta nel 1953, la mutazione genetica responsabile della malattia. Da quel momento, trovare le basi molecolari delle malattie significò, per la quasi totalità della comunità biomedica, cercare le loro basi genetiche. Di qui l'imporsi del riduzionismo genetico di cui abbiamo parlato sopra.

Nello stesso anno in cui veniva pubblicato *Molekularpathologie*, Aleksej D. Speransky, pubblicava i risultati di anni di esperimenti, realizzati all'Istituto di patologia sperimentale dell'Accademia delle Scienze Mediche dell'Unione Sovietica, in un libro, *Fondamenti per una teoria della medicina*⁴², il cui bersaglio esplicito era Rudolf Virchow e il suo cellulismo, portando evidenze a favore del ruolo fondamentale del sistema nervoso nella regolazione dell'organismo umano e quindi anche nella organizzazione della malattia.

L'anno successivo, Hans Selye con una serie di esperimenti sull'animale, dimostrava che la reazione di stress, come risposta adattativa all'ambiente può, al tempo stesso, fungere da fattore di promozione della malattia⁴³. Con questi due scienziati, la medicina, tornava a ragionare in termini sistemici.

La teoria del network immunitario di Niels Jerne, nella seconda metà del Novecento e le successive dimostrazioni delle relazioni bi-direzionali tra i grandi sistemi biologici di regolazione dell'organismo (neuroendocrino e immunitario) e la psiche, con la nascita della Psiconeuroendocrinoimmunologia, hanno portato a piena maturazione scientifica l'approccio sistemico moderno che ha avuto nelle ricerche di François Xavier Bichat il suo folgorante inizio⁴⁴.

In questa rapida ricostruzione dell'ascesa e declino del riduzionismo, non è possibile dimenticare che i grandi picconatori delle certezze del paradigma meccano-riduzionista sono stati i fisici che, nei primi decenni del Novecento, quando il paradigma era all'acme in medicina, l'hanno demolito in fisica, prima con la teoria della relatività (con l'equivalenza materia energia) e poi con la fisica quantistica (l'osservatore fa parte del campo di osservazione, centralità della relazione, incertezza e mutevolezza, principi di indeterminazione e di complementarità)⁴⁵.

⁴² Speransky 1956

⁴³ Selye 1936 e 1978

⁴⁴ Bottaccioli 2005

⁴⁵ Per la fisica classica, scrive Heisenberg alla fine di "Fisica e Filosofia"(1958) il mondo è fatto di cose situate nello spazio e nel tempo, costituite da materia, mossa da forze che generano eventi secondo un meccanismo causale. Conseguentemente la scienza è soprattutto tecnica utile, lo strumento con cui soggiogare la natura. Anche lo studio dell'uomo seguiva questo modello. E conclude dicendo che è sbagliato generalizzare le teorie della fisica alla biologia, anche se c'è una vicinanza, afferma, tra la nuova fisica e la biologia. Su Fisica e Biologia vedi Silvia Gaudenzi in questo volume.

Il paradigma della Psiconeuroendocrinoimmunologia: le radici antiche

Il modello Pnei, pur fondandosi sulla ricerca scientifica più avanzata, trova alimento culturale dallo studio della medicina antica, occidentale e orientale.

Il medico greco antico, nell'impostazione della cura, doveva aver presente che la relazione non è a due, medico e malattia, ma a tre: la malattia, il malato e il medico. «Il medico è il servitore dell'arte, il malato deve opporsi alla malattia assieme al medico», così Ippocrate definiva la relazione medico-paziente.

In questo quadro, serve quindi un'azione in prima persona da parte del malato che, in alleanza con il medico, combatte la malattia. Il medico, da parte sua non è il protagonista, ma il servitore dell'arte. I protagonisti sono il malato e la scienza medica a cui il malato può accedere tramite un esperto.

Sulla relazione medico-paziente, Platone scrive una pagina di grande efficacia che ci dà l'esatta dimensione dell'importanza che i medici ippocratici attribuivano alla comunicazione con il malato.

Riferendosi al fatto che la medicina in Grecia, nel IV secolo avanti Cristo, era esercitata sia da liberi che da schiavi, descrive due diversi modi di praticarla. Lo schiavo medico, che spesso era l'aiutante del padrone medico, generalmente curava schiavi. “Nessuno di simili medici –scrive Platone- dà o riceve una qualche spiegazione sui casi individuali dei diversi servi, ma ordina ciò che gli suggerisce l'esperienza, come se avesse esatte cognizioni scientifiche, con la sufficienza di un tiranno, per poi passare rapidamente a un altro schiavo ammalato”.

Non c'è comunicazione quindi tra medico schiavo e paziente schiavo. Il primo non dà o riceve, dice Platone, alcuna spiegazione sul caso individuale e somministra cure, in base a quello che gli ha insegnato il padrone e non in base a proprie competenze scientifiche, con la sicurezza di un tiranno. Non c'è da capire granché ascoltando e comunicando con uno schiavo malato, che interessa allo schiavo medico solo perché è l'oggetto del suo lavoro, di quel lavoro che fa per il padrone. Per questo, prima si sbriga e meglio è.

L'altra modalità di esercizio della medicina è invece quella esercitata da medici liberi che curano cittadini e quindi persone libere, che vengono “studiate fin dall'origine e in quella che è la loro natura, comunicando le proprie impressioni allo stesso ammalato e ai suoi cari”. Con ciò, scrive Platone, “mentre da un lato egli stesso impara qualcosa da parte dei pazienti, dall'altro lato, entro le sue possibilità, si fa maestro dell'ammalato, cui nulla prescrive senza averlo prima in un certo qual modo convinto, cercando, con la persuasione metodica, la dolcezza e la preparazione, di restituirgli

poco a poco la salute”. Un processo di recupero dell’ordine interno che va perseguito usando anche la consapevolezza del paziente.

Ripetutamente, sia nei testi ippocratici sia in quelli galenici, si paragona l’azione del medico a quello di governo: di una nave come di una città. Governo degli altri e governo di sé, come ricorda Socrate ad Alcibiade che aspira a comandare la città: « come fai ad occuparti degli altri se non ti curi di te?». Non è quindi possibile una medicina esercitata da chi non ha il controllo della propria salute. O, peggio, come dice Galeno, da medici che hanno solo lo scopo di far soldi.

Il medico cinese antico, nell’approcciarsi al paziente aveva queste precise indicazioni:

Quando trattate siate come colui che spinge il suo sguardo in fondo all’abisso: attenzione a non cadere! Che la vostra mano sia come quella che tiene una tigre: la fermezza non vi mancherà! Che niente turbi il vostro animo: nella calma considerate il vostro paziente senza girare lo sguardo a destra e a sinistra. Che il movimento con cui mettete gli aghi non devii: perché la vostra dirittura richiamerà la rettificazione. Prima di tutto rettificate il vostro *Shen*: perché è lo sguardo che voi portate al malato che richiama la regolazione dei suoi *Shen*. In questo modo farete circolare i soffi con facilità⁴⁶.

Saper guardare il dolore senza caderci dentro, meditazione, rettificazione di sé

Troviamo qui una unione stretta tra la cura di sé e la cura degli altri, tra la via che segue il medico e la medicina che pratica. La guarigione è quindi opera del paziente medesimo, che rettificherà i suoi soffi, ma con l’aiuto fondamentale di un altro essere umano, il terapeuta, che può essere d’aiuto solo nella misura in cui è capace di praticare in sé la via della salute.

Questo percorso, in Grecia, veniva chiamato *epimeleia heautou*, prendersi cura di sé, tramite l’apprendimento di tecniche di vita, *techne tou biou*

Nella Lettera a Meneceo, la famosa “lettera sulla felicità”, Epicuro invita a filosofare per prendersi cura della propria anima *psykèn ugiainein*⁴⁷, ma, come nota Foucault, il prendersi cura di sé non è un’invenzione della filosofia. La filosofia ha trasferito all’interno delle sue esigenze “un ideale sociale diffuso” in Grecia come a Roma. In tutta la filosofia antica, la cura di sé è stata considerata come un dovere e al contempo come una tecnica, come un insieme di procedimenti accuratamente elaborati. Qui medicina e filosofia s’intrecciano occupandosi dello stesso campo d’indagine: l’essere umano.

Tra la fine del V e l’inizio del IV a.C., la medicina greca presenta una innovazione radicale nella prevenzione e nella terapia: *δίαιτα* (*diaita*), che significa modo di vita, regole di vita o, anche

⁴⁶ *Huangdi Neijing Su wen*, cit. in Larre e Berera (1997), p. 109

⁴⁷ Il verbo *ugiàzo* significa guarisco, curo, ed è di tipo medico

semplicemente, vita, tradotto in latino *regimen*, che richiama il governo, la condotta, la direzione della vita, nel caso dei testi medici.

Galeno riprenderà questa indicazione e la strutturerà in dettaglio. L' alimentazione, i bagni, gli esercizi per il corpo e per la mente, il sonno, l'attività sessuale, sono i cardini della salute. Compito del medico è fornire indicazioni dettagliate pertinenti per la persona che è in cura.

Dall'altra parte del mondo l'innovazione si chiama *Yangsheng* o il nutrire la vita. Emerge in Cina attorno al IV sec. a.C. come pratica di un movimento eterogeneo, che comprende i maestri delle tecniche (*fangshi*), gli erboristi, gli indovini e i medici.

La cultura dominante, che fa da collante, è quella taoista. Il saggio taoista, in epoca antica, era anche un esperto di medicina. Con l'epoca *Han* (II a.C.-II d.C.), la medicina tenderà a specializzarsi fortemente e quindi a separarsi da quel movimento, ma, come testimoniano medici celebri come *Ge Hong* e *Sun Simiao*, che hanno lasciato il segno nella medicina cinese, le due anime non saranno mai completamente separate.

La nutrizione della vita costituisce l'applicazione pratica della visione del mondo del saggio, che si distingue dall'uomo comune proprio per la consapevolezza di sé e quindi per la capacità tecnica che possiede di mantenere la salute seguendo la via. La fonte della salute, infatti, sta all'interno dell'essere umano, nella sua capacità di autoregolazione. È ciò che si chiama possedere la Via. "La Via i saggi la praticano, gli sciocchi l'ammirano", si legge nel *Ling Shu*.

Questi i cardini della nutrizione della vita.

Il rispetto dei ritmi naturali accordando i soffi a quelli delle stagioni e a quelli del giorno e della notte. La cattura e la corretta circolazione interna del *qi* tramite l'uso di tecniche del respiro e di tecniche di meditazione e di visualizzazione interiore. L'esercizio fisico sotto forma di movimenti che facilitano la circolazione del *qi* sbloccandone i ristagni e gli accumuli. Esercizi chiamati *Daoyin*, che poi in epoche successive daranno origine ai più noti *Qi gong* e *Tai ji quan*.

L'alimentazione, a cui si assegna un ruolo centrale nel mantenimento della salute: secondo il classico sincretista degli Han anteriori *Huainanzi*, "noi siamo quello che mangiamo".

Il controllo della sessualità, la cui finalità non è l'ascetismo. Infatti, mentre si critica l'uomo preda della passione del sesso, al tempo stesso non viene proposta l'astinenza che "procura ansia e danno al cuore". Insomma una *dieta* cinese.

Infine, il modello teorico degli antichi, pur nelle differenze tra oriente e occidente, era fondato sulla la medicina delle corrispondenze.

Gli antichi greci e cinesi avevano infatti chiaro che il punto qualificante dell'arte medica è saper cogliere le differenze. Per questo, il ragionamento medico è comparativista e individualizzante: con la prima procedura differenzia la malattia, con la seconda la vede nel malato. L'oggetto della

conoscenza è quindi il singolo, che però, per essere conosciuto in salute e in malattia, viene inquadrato all'interno di una rete epistemologica, basta sulle corrispondenze tra macro e microcosmo.

Il paradigma della Psiconeuroendocrinoimmunologia oggi

Il modello scientifico Pnei risponde alle stesse esigenze degli antichi: cogliere l'individuo in una rete di relazioni. La rete delle relazioni conoscitive è oggi data dalla Biologia sistemica. La rete delle azioni terapeutiche è data dalla Medicina integrata.

Biologia sistemica vuol dire studiare il particolare nel contesto delle relazioni all'interno del sistema in cui opera e nel contesto delle relazioni tra sistemi (*in and between*, secondo Gottlieb⁴⁸). Ciò consente di rintracciare l'emergere di nuove funzioni come conseguenza di un nuovo livello di relazioni. Ad esempio, l'analisi *in* della serotonina ci dice che nell'intestino svolge un'azione peristaltica, nel sangue vasocostrittrice, nel cervello modulatrice dell'umore, nel midollo spinale un'azione antinocicettiva. L'analisi *between*, per esempio delle relazioni tra fibra nervosa periferica e sistema immunitario, fa emergere una nuova funzione: quella infiammatoria.

Ovviamente, passando dalle molecole all'individuo la biologia sistemica diventa ecobiosistemica e cioè inserisce nel campo dell'indagine le relazioni tra individuo e ambiente fisico e sociale⁴⁹.

Medicina Integrata non è mettere insieme più terapie "non convenzionali", giustapponendo saperi e strumenti, ma è vedere la persona nella sua interezza. È quindi un modo di guardare l'essere umano innanzitutto nelle relazioni bidirezionali psiche-sistemi biologici. Oggi questo sguardo si può caricare di scienza tramite la Psiconeuroendocrinoimmunologia, che integra nello stesso paradigma le conoscenze più raffinate della biologia molecolare con le teorie più innovative delle neuroscienze e delle scienze umane. È il paradigma Pnei che consente una integrazione sicura anche di quelle terapie antiche ed eterodosse che presentano una crescente evidenza scientifica.

Medicina integrata quindi come una nuova superiore sintesi, scientifica e operativa, che va ancora largamente realizzata, e che ha al suo centro la cura di sé, i comportamenti individuali e sociali.

Occorre rimettere in primo piano il valore della medicina come pratica umana volta al benessere.

Il modello Pnei cambia le caratteristiche della prevenzione e i rapporti tra prevenzione e terapia, perché, adottando una visione sistemica, scientificamente fondata, il ragionamento sulla salute e la malattia si fa più organico e le strategie preventive e terapeutiche più efficaci.

⁴⁸ Gottlieb 2007;

⁴⁹ Ottaviani 2008

La Pnei infatti studia le differenze di genere e dell'ambiente, fisico e sociale, sull'equilibrio salute-malattia e, al tempo stesso, documenta l'efficacia dei comportamenti sulla biologia. Ciò comporta che le politiche sanitarie dovrebbero mettere in primo piano, come fonte di salute e malattia, l'organizzazione sociale e l'*empowerment* dell'individuo, con un adeguamento dei servizi sociali e sanitari al nuovo modello, passando da una visione farmacocentrica ad una biocomportamentale, fondata sulle differenze di genere.

La cura degli altri e la cura di sé

Ippocrate e Galeno chiamavano la salute *eukrasia*. I cinesi antichi equilibrio *Yin-Yang*. Gli ellenisti greco-romani la fondavano sulla *epimeleia heautou* (cura di sé) che comprendeva l'antico *gnōthi seauton* (conosci te stesso) e la pratica di *melete* (meditazione) e *askēsis* (esercizio). L'obiettivo era acquisire una capacità di gestione della vita, *technē tou biou*. Una via simile era seguita in Cina, in India, in Tibet.

Oggi noi conosciamo le molecole e le relazioni tra sistemi che formano l'unità dell'essere umano. Disponiamo di sostanze potenti che influenzano la nostra rete, anche se spesso ancora non conosciamo le strade che seguono e gli effetti che possono causare.

Per sfruttare al meglio l'enorme capitale scientifico accumulato, abbiamo bisogno di rimettere al centro della ricerca e della cura l'unità sistemica dell'essere umano e insegnare ai terapeuti odierni e futuri che molte sono le vie per influenzare positivamente la salute umana: le parole, gli alimenti, i comportamenti, le tecniche di regolazione delle emozioni, le mani, gli aghi, le piante, oltre che, naturalmente, i farmaci e il bisturi.

Riferimenti bibliografici

Akimoto, K. e al. (2007), Epigenetic inheritance in rice plants, *Annals of Botany* 1-13

Anway, MD e al.(2005) Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility, *Science* 308: 1466-9

Anway, MD e al. (2006) Endocrine disruptors vinclozolin induced epigenetic transgenerational adult onset disease, *Endocrinology* 147: S43-S49

Berczi I., Gorczyński R.M. (2001) *Neuroimmune biology*, vol. 1, *New foundation of biology*, Elsevier, Amsterdam

Besedovski H.O., Del Rey A. (2001) *Cytokines as mediators of central and peripheral immune-neuroendocrine interactions*, in Ader, Felten, Cohen, *Psychoneuroimmunology*, III ed, Academic Press, San Diego, vol. 1, pp. 1-17

Bottaccioli F. (2005) *Psiconeuroendocrinoimmunologia. I fondamenti scientifici delle relazioni mente-corpo. Le basi razionali della medicina integrata*, II ed., Red, Milano

- Bottaccioli F., (2007) François Xavier Bichat, l'inizio dell'approccio sistemico moderno in medicina, *AM. Rivista della Società italiana di antropologia medica*, n. 25-26, ottobre 2008, in corso di stampa.
- Branchi I., Alleva E. (2005) *Etologia ed epigenesi*, in Accademia Nazionale dei Lincei, *XXXI Seminario sulla Evoluzione biologica e i grandi problemi della biologia. Genetica, epigenetica ed evoluzione*, Bardi, Roma
- Buiatti M. (2005) *Epigenesi: la benevola ambiguità*, in Accademia Nazionale dei Lincei, *XXXI Seminario sulla Evoluzione biologica e i grandi problemi della biologia. Genetica, epigenetica ed evoluzione*, Bardi editore, Roma
- Cabanis PJG (1973) *Rapporti tra il fisico e il morale*, a cura di Sergio Moravia, Laterza, Roma-Bari
- Cartesio R. (2003) *Discorso sul metodo*, in *Opere Filosofiche*, vol. 1, a cura di E. Garin, VI ed., Laterza, Roma-Bari
- Champagne FA e al. (2006) Maternal care associated with methylation of the estrogen receptor alpha 1b promoter, *Endocrinology* 147: 2909-2915
- Chang, H-S. et al (2006) Transgenerational epigenetic imprinting of the male germ-line by endocrine disruptor during gonadal sex determination, *Endocrinology* 147(12):5524-41
- Chen THH et al. (2006) Transgenerational effects of betel chewing on the development of the metabolic syndrome, *Am J Clin Nutr* 83: 688-92
- Chomsky N. (1998) *Language and Problems of Knowledge. The Managua lectures*, The MIT Press, Cambridge, trad. it. *Linguaggio e problemi della conoscenza*, II ed. it. Il Mulino, Bologna
- Chomsky N (2008) Delle menti e del linguaggio, *Micromega, Almanacco di Scienze*, n. 3
- Condillac E.B. (1976) *Trattato sugli animali*. in Condillac, *Opere*, Utet, Torino, pp. 577-669
- Costa F.F.(2008) Non-coding RNAs, epigenetics and complexity, *Gene* 410:9-17
- Crews D. e al. (2007) Transgenerational epigenetics imprints on mate preference, *Pnas* 104: 5942-5946
- Crick, F.(1970) Central dogma of molecular biology, *Nature* 227; 561-563
- Darwin C. (1966) *The descent of man*, trad. it. *L'origine dell'uomo*, Editori Riuniti, Roma
- Darwin C., (1999) *L'espressione delle emozioni*, trad. it. dell'edizione definitiva a cura di Paul Ekman, Bollati Boringhieri, Torino
- Delage B, Dashwood R.H. (2008) Dietary manipulation of histone structure and function, *Annual Review of Nutrition*, 28: 347-366
- De La Mettrie J.O. (1955) *Home machine*, trad. it. *L'uomo macchina*, Feltrinelli, Milano
- Esteller M. (2008) Epigenetics in cancer, *New England Journal of Medicine* 358: 1148-59
- Fox Keller E., (2000) *The century of the gene*, Harvard University Press, Harvard
- Fraga MF e al. (2005) Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102: 1064-10609
- Gazzaniga M. (1999) *The Mind's Past*, 1998, trad. it. *La mente inventata. Le basi biologiche dell'identità e della conoscenza*, Guerini, Milano
- Gosden, R.G. and Feinberg, A.P. (2007) Genetics and epigenetics. Nature's pen-and-pencil set, *New England Journal of Medicine* 356: 731-733
- G. Gottlieb, Probabilistic epigenesis, *Developmental Science* 2007; 10: 1-11
- Heisenberg W. (1958) *Fisica e Filosofia*, Il Saggiatore, Milano

- Hinds, D.A. e al. (2005) Whole-genome patterns of common DNA variation in three human population, *Science* 307: 1072-1079
- Hitchins M.P. e al. (2007) Inheritance of cancer-associated *MLH1* germ-line epimutation, *New England Journal of Medicine* 356: 697-705
- Holmes, F.L. (1998) *Fisiologia e medicina sperimentale*, in Grmek, M. *Storia del pensiero medico occidentale*, vol. III, Laterza, Roma-Bari, pp. 79-142
- Hopkins W.D. et al., (2007) Chimpanzees Differentially Produce Novel Vocalizations to Capture the Attention of a Human, *Animal Behavior* 73: 281-286.
- Krause J et al., (2007) The derived FOXP2 variant of modern humans was shared with Neandertals *Current Biology* 17: 1908-12.
- Jablonka E, Lamb, M. (2007) *Evolution in four dimension*, MIT Press, 2005, trad. it. *L'evoluzione in quattro dimensioni*, UTET, Torino
- Lamarck J.B. (1976) *Filosofia zoologica*, a cura di G. Barsanti, La Nuova Italia, Firenze
- Larre C., Berera F. (1997) *Filosofia della medicina tradizionale cinese*, Jaca Book, Milano
- Lieberman P.(2007) *Current Anthropology* 48: 39-66
- Mayr E. (1994) *One long argument*, Harvard University Press, trad. it. *Un lungo ragionamento. Genesi e sviluppo del pensiero darwiniano*, Bollati Boringhieri, Torino
- Mayr, E. (2005 [2004]) *What makes biology unique? Considerations on the autonomy of scientific discipline*, trad. it. *L'unicità della biologia. Sull'autonomia di una disciplina scientifica*, Raffaello Cortina, Milano
- McGowan P.O, Meaney M., Szyf M. (2008) Diet and the epigenetic reprogramming of phenotypic differences in behaviour, *Brain Research online* 29 July 2008
- Mehler M. (2008) Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system, *Progress in Neurobiology*, pubblicato online il 17 Ottobre
- Morgan, H.D. e al. (2005) Epigenetic reprogramming in mammals, *Human Molecular Genetics* 14: R47-R58
- Oates NA e al. (2006) Increased DNA methylation at the *AXN1* gene in a monozygotic twin a pair discordant for a caudal duplication anomaly, *The American Journal of Human Genetics* 79: 155-162
- Ottaviani E., Malagoli D., Capri M., Franceschi C. (2008) Ecoimmunology: is there any room for the neuroendocrine system? *BioEssay* 30: 868-874
- Plomin R. et al. (2001) *Behavioral Genetics*, IV ed., New York 2001, trad. it. *Genetica del comportamento*, Cortina, Milano 2001.
- Rizzolatti G, Sinigaglia C (2006) *So quel che fai. Il cervello che agisce e i neuroni specchio*, Cortina, Milano
- Selye, H. (1936) *A syndrome produced by diverse nocuous agents* in "Nature"; 138: 32
- Selye, H. (1978 [1956]) *The stress of life*, II ed., McGraw-Hill, New York
- Speranskij, A. D. (1956 [1935]) *Elementy postroenija teorii mediciny*, Viem, Mosca, trad. it. *Fondamenti per una teoria della medicina*, Einaudi, Torino
- Szyf, M., Weaver, I., Meaney, M. (2007) Maternal care, the epigenome and phenotypic differences in behaviour, *Reprod Toxicol* 24:9-19

Szif M. McGowan P, Meaney M (2008) The social environment and epigenome, *Environmental and Molecular Mutagenesis* 49: 46-60

Storici F et al.(2007) RNA-templated DNA repair, *Nature* 447: 338-341

Storici F et al.(2008) RNA-mediated DNA modifications and RNA-templated DNA repair [Curr Opin Mol Ther](#) 10(3):224-30

Tagliatela JP et al. (2008) *Current Biology* 18: 343-348

Vallortigara G. (2000) *Altre menti. Lo studio comparato della cognizione animale*, Il Mulino, Bologna

Vallortigara G. (2005) *Cervello di gallina*, Bollati Boringhieri, Torino 2005

Virchow, R. (1866 [1859]) *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*, Berlin, trad. It. *Patologia cellulare fondata sulla dottrina fisiologica e patologica dei tessuti*, Vallardi, Milano

Virchow, R. (1969 [1856],) *Alter und neuer Vitalismus*, in “Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin” 1856; 9: 3-55, trad. it. *Vecchio e nuovo vitalismo* in Virchow, *Vecchio e nuovo vitalismo*, a cura di V. Cappelletti, Laterza, Bari, pp. 99-158

Waterland R.A. and Michels B.B. (2007) Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis, *Annual Reviews of Nutrition* 27: 363-388

Weaver IC, et al (2004) Epigenetic programming by maternal behavior, *Nature Neuroscience* 7 (8); 847-54

Whitelaw, N.C. and Whitelaw, E. (2006) How lifetimes shape epigenotype within and across generations, *Human Molecular Genetics* 15: R131-R137