

Indice

INTRODUZIONE

Bibliografia

CAPITOLO 1 • CRISI E CAMBIAMENTI NELLE SCIENZE DELLA VITA.

UNO SGUARDO D'INSIEME

- Il crinale dell'anno 2000
- La genetica classica: un bilancio
- La fine della grande illusione riduzionista durata oltre 400 anni
- Linearità e complessità
- L'approccio sistemico in biologia
- L'immunità come network
- Le neuroscienze tra riduzionismo e approccio sistemico e interdisciplinare
- La psicologia: la tendenza verso il dialogo tra tradizioni e la loro integrazione
- La psiconeuroendocrinoimmunologia
- Bibliografia

CAPITOLO 2 • LA RIVOLUZIONE EPIGENETICA

- Le origini
- Waddington, Crick e Monod: paradigmi scientifici a confronto
- La natura del materiale genetico e la natura dell'organismo vivente
- L'evoluzione della vita
- Metodo scientifico e idee filosofiche
- Le filosofie di riferimento in Waddington
- Il realismo di Crick
- Monod e l'esistenzialismo disincantato di Albert Camus

1	Un pensiero dialettico non totalizzante, fondato sulla scienza	48
6	<i>Una notte di mezzo agosto (raccontata da Francesco)</i>	49
	Bibliografia	49
9	CAPITOLO 3 • EPIGENETICA:	
9	LA SCIENZA	53
10	L'organizzazione del genoma e i luoghi della segnatura epigenetica	55
13	I meccanismi epigenetici: una rete condotta da un'altra rete	59
15	<i>Metilazione del DNA</i>	59
16	<i>Rimodellamento della cromatina tramite la modificazione degli istroni</i>	61
18	<i>Rimodellamento della cromatina tramite altri meccanismi</i>	62
19	<i>RNA non codificanti</i>	62
22	L'epigenetica nelle prime fasi della vita	64
23	<i>Imprinting genomico</i>	64
25	<i>La riproduzione assistita: una sfida all'epigenetica dei primi giorni</i>	65
	<i>L'epigenetica dei primi giorni: Il silenziamento del cromosoma X: la femmina è un mosaico genetico</i>	66
31	<i>Epigenetica in utero: il ruolo dello stress</i>	69
31	<i>Lo stress emotionale nelle prime fasi della vita</i>	70
34	<i>L'esperienza della gravidanza durante la pandemia da Covid-19</i>	74
34	L'epigenetica nella vita adulta	74
39	<i>Il ruolo dell'alimentazione</i>	75
42	<i>Vitamine epigenetiche</i>	76
43	<i>Acidi grassi e sostanze vegetali</i>	76
43	<i>Attività fisica</i>	79
45	<i>Stress</i>	80
	Ereditarietà transgenerazionale	83
47	<i>Il ruolo della chimica ambientale</i>	83

<i>Gli studi sugli animali: le impronte epigenetiche dei padri nei discendenti</i>	84	<i>Dal sistema nervoso al sistema immunitario</i>	119
<i>Gli studi sugli umani</i>	86	<i>Dal sistema immunitario al sistema nervoso</i>	122
<i>Le vie dell'ereditarietà epigenetica transgenerazionale</i>	87	<i>Dagli ormoni all'immunità</i>	127
Bibliografia	89	<i>La danza degli ormoni</i>	127
CAPITOLO 4 • LA RIVOLUZIONE PSICONEUROENDOCRINO-IMMUNOLOGICA			
Metà degli anni Settanta: l'inizio della svolta	101	Eventi e fasi della vita: uno sguardo molecolare	130
La travagliata storia della medicina psicosomatica	102	<i>Le conseguenze sulla nascita dello stress in gravidanza</i>	130
Lo studio della comunicazione sistema nervoso-sistema immunitario	104	<i>Cervello manomesso in utero da fumo, cocaina e inquinamento</i>	133
I pionieri: Robert Ader e Hugo Besedovsky	106	<i>I telomeri della mamma e quelli del bambino</i>	134
<i>La scoperta dei neuropeptidi: Candace Pert</i>	106	<i>Amore, relazioni di coppia e immunità</i>	135
<i>La base molecolare della comunicazione bidirezionale tra sistema nervoso e immunità: Edwin Blalock</i>	107	<i>Sesso, affetto e immunità</i>	136
Lo studio delle influenze dello stress psichico sui sistemi biologici	107	<i>Quando il sesso è violenza, l'immunità viene segnata</i>	137
<i>Lo stress cronico danneggia il cervello: Bruce McEwen e Robert Sapolsky</i>	107	<i>Risate e allergie</i>	138
<i>Lo stress cronico squilibra il sistema immunitario: Ronald e Janice Glaser, Steve Cole, Sheldon Cohen</i>	108	Lo sguardo PNEI sulle malattie: alcuni esempi	139
<i>Lo stress cronico influenza ormoni e metabolismo: George Chrousos</i>	109	<i>Colesterolo, depressione, malattie cardiovascolari</i>	139
Lo studio delle influenze dei sistemi biologici sulla psiche	110	<i>Malattie infettive</i>	141
<i>L'infiammazione causa depressione e viceversa: Michael Maes, Robert Dantzer, Carmine Pariante</i>	110	<i>Stress e Covid-19</i>	142
<i>Psiconeuroendocrinoinmunologia o Immunopsichiatria?</i>	111	<i>Emozioni negative ed efficacia del vaccino antinfluenzale</i>	143
Le nuove frontiere	112	<i>Stress e herpes</i>	144
Bibliografia	112	<i>Stress ed evoluzione dell'infezione da HIV</i>	144
CAPITOLO 5 • PSICONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGIA: LA SCIENZA			
Come i sistemi biologici comunicano tra loro	117	<i>Stress e guarigione delle ferite</i>	145
	119	<i>Stress, immunità e cancro</i>	146
		<i>Le conferme epigenetiche e cliniche</i>	148
		<i>La gestione dello stress cambia l'assetto del sistema immunitario</i>	150
		<i>Patologie da disregolazione immunitaria: l'esempio della cute</i>	152
		Come cambia la cura con il paradigma PNEI	154
		<i>L'esempio della depressione</i>	154
		<i>La costruzione industriale del monismo terapeutico</i>	154
		<i>Il crollo delle basi scientifiche del monismo</i>	156
		<i>L'epigenetica spazza via il determinismo riguardo al trasportatore della serotonina</i>	158
		<i>Lo stress, la depressione e l'epigenetica cerebrale</i>	158
		<i>Linee per un trattamento integrato della depressione</i>	161
		Bibliografia	162

CAPITOLO 6 • NODI SCIOLTI		
E VIE APERTE DA PERCORRERE	171	
La visione dell'essere umano e delle relazioni mente-corpo	171	
<i>Il dualismo nasce con Platone e s'impone con la filosofia e la religione cristiana</i>	172	
<i>Il positivismo apre l'era della riduzione della mente al cervello</i>	173	
<i>La neurobiologia contemporanea nella morsa dell'identità mente-cervello</i>	174	
<i>Una teoria troppo stretta e confusa</i>	176	
<i>L'ultimo tabù: può la psiche retroagire sul cervello?</i>	177	
<i>Come la dimensione psichica e sociale cambia il cervello e l'immunità</i>	178	
<i>Una visione più ampia e profonda</i>	180	
Geni e ambiente	181	
Individuo, evoluzione, conflitto e cooperazione	184	
<i>La sintesi moderna è diventata vecchia</i>	188	
<i>Una nuova visione dell'evoluzione umana</i>	190	
Conflitto e cooperazione	191	
<i>Il dibattito sulla natura umana e la neurobiologia</i>	192	
La cura della condizione umana	194	
Bibliografia	196	
APPENDICE FILOSOFICA •		
DAL DUALISMO AL RIDUZIONISMO:	201	
DALLA PADELLA ALLA BRACE <i>di Francesco Bottaccioli</i>	201	
La fondazione del dualismo: il corpo è la colpa	201	
Cartesio e la nascita della ricerca scientifica in medicina	203	
INDICE ANALITICO		235
Il Cartesio di Damasio (prima e seconda versione)	204	
Tra meccanicismo riduzionista e vitalismo	205	
Le due vie per la medicina scientifica: la francese e la tedesca	206	
Il trionfo del riduzionismo in biomedicina	208	
Comportamentismo, neopositivismo logico, filosofia analitica	208	
Dal comportamentismo analitico all'identità mente-cervello	211	
Il Funzionalismo	212	
Riduzionismo fisicalista e materialismo eliminativo	214	
Considerazioni conclusive	218	
Bibliografia	219	
APPENDICE BIOLOGICA • DENTRO		
I MECCANISMI EPIGENETICI	223	
Metilazione del DNA	224	
Demetilazione	225	
Rimodellamento della cromatina tramite la modificazione degli istoni	225	
<i>Metilazione-demetilazione</i>	226	
<i>Acetilazione-deacetilazione</i>	226	
<i>Ubiquitinazione</i>	226	
<i>Fosforilazione</i>	227	
Il codice istonico e gli altri fattori di rimodellamento della cromatina	227	
RNA non codificant	228	
Le navette che portano le informazioni degli RNA non codificant tra organi e tessuti	230	
Bibliografia	232	

CAPITOLO 1

Crisi e cambiamenti nelle scienze della vita Uno sguardo d'insieme

Conrad H. Waddington – il biologo che ha coniato il termine “epigenetica”, di cui vedremo a più riprese, nel corso di questo saggio, il poliedrico contributo scientifico e filosofico – nell’Introduzione al suo ultimo libro (1982), pubblicato postumo, si pone il problema di come affrontare il complesso tema del futuro dell’uomo, che, con la crisi petrolifera dei primi anni Settanta del Novecento, era uscito dai ristretti cenacoli di intellettuali, più o meno visionari, per conquistare i titoli di prima pagina dei giornali e dei telegiornali.

La premessa di metodo che egli avanza è netta: dobbiamo liberarci dalla vecchia abitudine di “analizzare i fenomeni e gli eventi in termini di semplici catene causali” (p. 14).

Se vogliamo capire problemi complessi, e cioè “controllati da reti di cause o addirittura da reti di reti di cause, dobbiamo fin dall’inizio avere un’idea generale del funzionamento dell’intero sistema, prima di esaminarlo in dettaglio” (p. 15).

Proveremo a usare il metodo di Waddington applicandolo al tema di questo libro: la doppia faccia (micro e mega) della rivoluzione in corso nelle scienze della vita; un tema, già nell’enunciato, complesso, frutto certamente di “reti di reti di cause” e quindi non analizzabile a prescindere dalla ricostruzione delle complesse relazioni che le varie discipline scientifiche hanno intrecciato tra loro, in particolare negli ultimi decenni.

Una ricostruzione necessariamente sintetica, ma che ha l’obiettivo di fornire quell’idea generale, di cui parlava Waddington, che ci consentirà poi di approfondire lo sguardo nei dettagli.

E non possiamo non iniziare dalla genetica.

Il crinale dell’anno 2000

Il 25 giugno del 2000 il presidente statunitense Bill Clinton e il Primo Ministro britannico Tony Blair annunciarono al mondo la conclusione del “Progetto Genoma”, l’ambizioso programma di ricerca, iniziato dieci anni prima, che doveva condurre alla conoscenza di tutta l’informazione contenuta nel genoma umano tramite la decifrazione della sua sequenza.

È una data spartiacque. Chiude un millennio, ma chiude anche un secolo attraversato dalla ricerca in campo genetico, che iniziò, al sorgere del XX secolo, con la riscoperta degli esperimenti di Gregory Mendel, pubblicati negli anni Sessanta dell'Ottocento, ma del tutto ignorati fino a quando Hugo De Vries, Carl Correns e Erich von Tschermak li ripresero nella rivista della Società Botanica tedesca.

Sei anni più tardi, William Bateson, nella sua comunicazione al Congresso di Botanica (1906), 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, la cui conclusione venne annunciata appunto nel 2000 dai due leader politici più popolari degli ultimi decenni.

Il momento era solenne. Veniva promessa l’apertura di una nuova era: l’era della conoscenza certa dei determinanti ultimi e semplici della salute e della malattia. Finalmente sarebbero giunti a conclusione secoli di ricerca orientata dal paradigma riduzionista e meccanicista che si è imposto definitivamente in Europa nella seconda metà dell’Ottocento e che, nel corso del Novecento, ha conquistato tutte le componenti delle società occidentali: i grandi apparati produttivi pubblici e privati, le istituzioni statali, i sistemi formativi, di cura e di comunicazione sociale. In particolare negli ultimi decenni del secolo scorso, la mente dei cittadini e quella dei ricercatori e degli operatori sanitari è stata dominata dagli stessi ideali scientifici, riassunti nella fondata speranza – che dopo l’annuncio della conclusione dello *Human Genome Project* era diventata ferma convinzione – che finalmente il libro della vita fosse lì, squadrato, sotto i nostri occhi, che fosse finalmente possibile carpire i segreti della vita, a maggior gloria e salute della specie umana.

In realtà, quella data può essere letta all’opposto, come la certificazione della crisi della vecchia genetica e del paradigma biomedico riduzionista e meccanicista che quella genetica aveva prodotto e da cui si era alimentato.

Una crisi paradigmatica, che venne annunciata e acutamente analizzata, già sul finire degli anni Settanta, da George Engel in uno storico saggio (1977) e che oggi trova ampio spazio su riviste tradizionalmente guardiane dell’ortodossia biomedica, come il *New England Journal of Medicine* (Fani Marvasti, Stafford, 2012; Gardner, Kleinman, 2019).

Ma vediamo meglio i contorni e le cause di questa crisi.

La genetica classica: un bilancio

L’irrompere della genetica nelle scienze della vita ha fornito la base per l’affermazione dell’evoluzionismo, cioè dello studio scientifico dell’evoluzione della vita e del suo andamento nel tempo, chiudendo definitivamente l’era del predominio della teologia (e quindi della metafisica¹) in questi argomenti. Anche se la versione che è stata data

¹ Anche se qua e là ci sono rigurgiti metafisici a cui è stato rifatto il maquillage, la partita appare storicamente chiusa. Su questo si veda: Mayr, 1994.

all’evoluzionismo (neodarwinismo) non pare più soddisfacente, come vedremo nei prossimi capitoli, la rottura, portata a sintesi negli anni Quaranta, è nondimeno epocale. 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 subcellulare; tali conoscenze hanno alimentato e alimentano lo sviluppo della ricerca anche nel campo della psiconeuro-endocrinoimmunologia, la quale da questi studi trova conferme e avanzamenti nella sua visione unitaria e sistemica dell’organismo umano (Berczi, Gorczynski, 2001; Besedovsky, Del Rey, 2007; Bottaccioli et al., 2022).

Magro è invece il bilancio sul piano dell’incremento delle capacità diagnostiche e predittive, anche se grasso è il mercato dei test genetici, in forte crescita, con aziende che, partite dal nulla, in pochi anni sono quotate miliardi di dollari. Una delle aziende leader del settore, la “23andMe”, nel giro di pochissimi anni, in virtù dell’incremento delle vendite, degli investitori e anche della vendita a giganti farmaceutici come Glaxo-Smithkline delle informazioni genetiche acquisite su milioni di clienti, ha potuto ridurre il costo del kit genetico da 999 dollari a poco più di 70 dollari, acquistabile direttamente su Internet con una App dedicata. Anche altre aziende europee stanno occupando un mercato in forte crescita con vendite sulle principali piattaforme online che in 2 giorni ti portano a casa il kit salivare, che rispedisci e in 4 settimane ti danno la risposta sui tuoi antenati, sui rischi che corre la tua salute e altro ancora. Ma a oggi non c’è alcuna evidenza scientifica che il test genetico, proposto da queste aziende, sia davvero in grado di predire il rischio di questa o quella patologia. Addirittura, i tassi di predizione del rischio, per esempio di ammalarsi di morbo celiaco, variano a seconda delle diverse aziende e del kit da esse impiegato. Quindi, se si fa un test con una azienda, si può avere una percentuale di rischio di ammalarsi, di celiachia o di diabete, sensibilmente diversa da quella indicata dal test di un’altra azienda (Kalf, 2013). Anche in campo oncologico, dove da più tempo si usa la rilevazione delle mutazioni nei geni *BRCA 1* e *BRCA 2* come predittori di aumentato rischio di cancro alla mammella, i genetisti sono molto scettici sull’uso del profilo genomico come predittore del rischio di cancro in generale. Anzi, essi concludono che “è improbabile che il profilo genetico [proposto da questi kit, *N.d.A.*] per il rischio di cancro possa avere alcun significativo impatto sulla salute pubblica” (Bellcross, 2013).

Le aziende che vendono kit genetici hanno certamente bisogno di una migliore regolamentazione soprattutto riguardo alla vendita a Big Pharma delle informazioni genetiche che ottengono dai loro clienti che frutta centinaia di milioni di dollari (Moneer et al., 2021).

Resta il fatto che questa incapacità dei test genetici di predire il rischio di malattia deriva direttamente dalla constatazione della grande variabilità genetica umana, che rende praticamente impossibile stabilire il profilo genetico ottimale: l’analisi genetica di persone in salute mostra decine se non centinaia di varianti geniche anche rilevanti, che interessano entrambe le copie dei geni che quindi causano una perdita di funzione del gene. Eppure, queste mutazioni sono ben tollerate, se non intervengono altri fattori e, solo in rari casi, una mutazione può condurre direttamente a una malattia (Eissenberg, 2017).

Queste considerazioni spiegano anche perché il Progetto Genoma ha fallito sul suo obiettivo principale: sulle aspettative terapeutiche, suscite dagli stessi ricercatori e notevolmente amplificate dai mass media.

È un flop di grandi proporzioni. Da cosa 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.

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

Un modello riduzionista e meccanicista, incardinato nel “dogma centrale della biologia molecolare” proposto da Crick più di 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.

La Figura 1.1 illustra visivamente questo concetto. Essa è tratta dalla celebre rivista divulgativa *Le Scienze*, da un numero speciale del 1998 curato nientemeno che dal premio Nobel Renato Dulbecco, leader del Progetto Genoma.

Secondo questo modello, l’obiettivo della ricerca è individuare i geni responsabili delle malattie, non solo di quelle ereditarie su base monogenica, ma anche di tutte le altre, tra cui *in primis* il cancro, per poi avere una diagnosi precoce e una terapia genica mirata.

Interessante è constatare la persistenza del modello oltre ogni difficoltà ed evidenza contraria. Per esempio, nel numero speciale che *Nature* (la rivista che nel 1953 ospitò il lavoro di Watson e Crick sulla doppia elica) ha dedicato al cinquantenario della scoperta, l’articolo dedicato alle conseguenze cliniche del Progetto Genoma, pur ammettendo che i risultati non si vedono, disegna una rivoluzione radicale, nella diagnosi e nella pratica medica, prossima a venire (Bell, 2003).

Ma lo stesso co-curatore del Dossier de *Le Scienze* del 1998, dieci anni dopo, in un numero speciale della stessa rivista dedicato a “20 anni di Genoma”, mette ancora una volta in fila tutte le mirabolanti promesse del Progetto Genoma: lo studio delle basi genetiche dei comportamenti e dei sentimenti (della bontà piuttosto che dell’aggressività); la possibilità di modificare in modo mirato il genoma umano sia per risolvere problemi di salute sia, *et voilà*, per correggere l’evoluzione facendola passare da casuale a mirata (Vezzoni, 2007)!

Questa ci pare la ragione profonda e vera del fallimento sul piano delle riacute terapeutiche. Le aspettative erano e, sia pur fortemente ridimensionate, in alcuni settori della ricerca e soprattutto nella comunicazione pubblica, permangono irrealistiche, perché è sbagliato il modello epistemologico che le sottende. Vediamo meglio i fondamenti del modello.

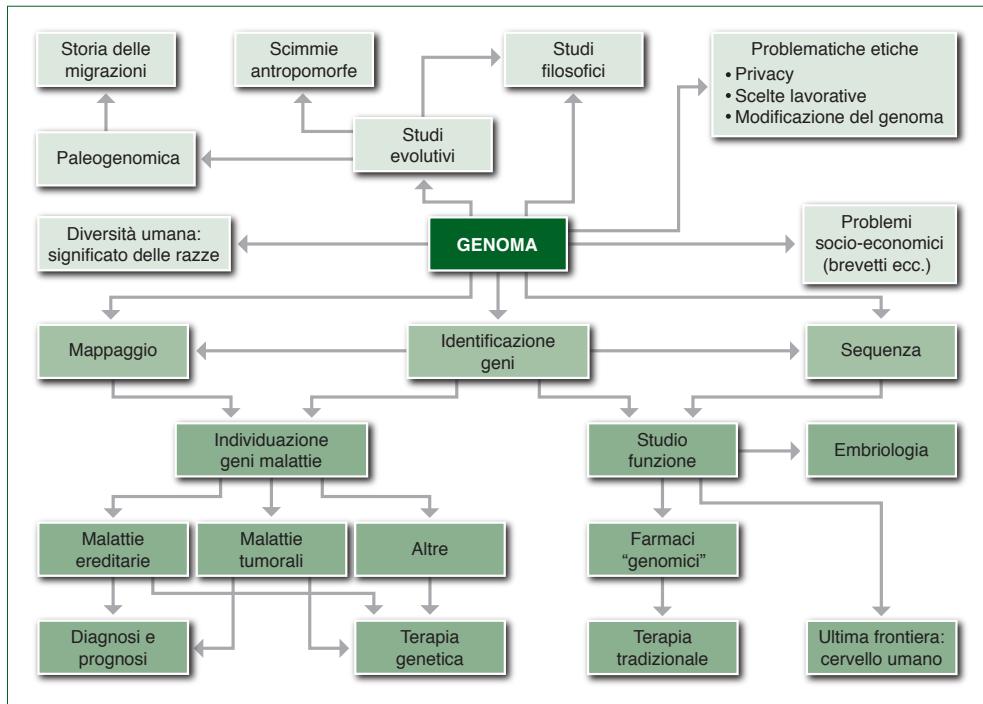


Figura 1.1 Il modello riduzionista centrato sui geni, il cui studio avrebbe riorientato gran parte del sapere umano e in particolare la biologia e la medicina. Modificata da: Vezzoni P. et al., “Dieci anni di Progetto Genoma”, *Le Scienze Quaderni. Il progetto genoma*, a cura di Dulbecco R., Vezzoni P., 1998; 100: 3-12.

La fine della grande illusione riduzionista durata oltre 400 anni

Questo paradigma si basa sulla grande illusione di poter ridurre a determinanti semplici (e quindi a conoscenze incontrovertibili) la complessità della vita, in salute e in malattia; esso si è nutrito di quella “filosofia meccanica” portata avanti, a partire dal XVII secolo, da un vasto movimento di filosofi, fisici e medici e che ha avuto in Cartesio, in Newton, in Boerhaave e De La Mettrie i suoi emblemi, rispettivamente, in filosofia, in fisica e in medicina.

C’è da dire, a onor del vero e della storia, che il riduzionismo meccanicista è stato un potente fattore di progresso delle scienze nella loro lotta di liberazione dalla metafisica e dal giogo della Chiesa, determinando uno sviluppo spettacolare delle conoscenze sulla natura e sulla vita con rilevanti riflessi positivi sull’organizzazione delle società umane. La fede nel progresso scientifico è andata di pari passo con la rivendicazione della libertà, della democrazia, dell’egualità. Molto spesso, per tutto il Settecento e l’Ottocento, fisici, naturalisti, chimici e medici erano anche in prima fila nella battaglia politica per la diffusione della cultura, per la democratizzazione della vita sociale, per l’universalizzazione dei diritti umani, per la riduzione/abolizione delle diseguaglianze tra gli uomini. È esemplare, sotto questo profilo,

la biografia di Jakob Moleschott, medico, seguace del materialismo di Feuerbach, professore di Fisiologia a Torino e poi senatore del Regno d’Italia, che si batté per l’assistenza farmaceutica gratuita ai poveri (Cosmacini, 2005).

Il riconoscimento dei grandi meriti, nei diversi campi, dell’approccio riduzionista meccanicista non può tuttavia oscurare il fatto che esso non era l’unica strada possibile. C’era un’altra via, che è uscita sconfitta nella seconda metà dell’Ottocento, ma che era ben rappresentata dalla fisiologia francese, da François Xavier Bichat (Bichat, 1800) e Louis Bernard (Bernard, 1865). Una via che cercava di applicare il metodo scientifico e sperimentale in un’ottica sistemica e che quindi non perdeva di vista l’essere vivente nella sua interezza.

La battaglia è stata vinta dalla fisiologia e dalla medicina tedesca, con Emil Du Bois-Reymond, Friedrich W. Ludwig e Rudolf Virchow (Bottaccioli, 2013).

Con la fisiologia tedesca la base scientifica della medicina prende un indirizzo meccanico fisico-matematico (Poggi, 2000; De Palma, Pareti 2014). Negli ultimi decenni dell’Ottocento la fisiologia diventa chimica fisiologica, beneficiando dei potenti cambiamenti di quegli anni e, allo stesso tempo, alimentandoli. La cosiddetta Seconda Rivoluzione Industriale (1870) ha il suo motore nella chimica. E proprio da un chimico, il francese Louis Pasteur, verranno scoperte rilevanti sulla microbiologia che il nascente complesso scientifico-industriale tedesco incorporerà nel modello riduzionista. La pasteuriana “teoria dei germi”, nonostante l’approccio attento all’organismo nel suo insieme, alla sua capacità di adattamento e di difesa che lo stesso Pasteur evidenzia nei suoi scritti, trasformerà la ricerca delle cause di malattia in una caccia al microrganismo responsabile, orientando potentemente la ricerca farmacologica verso sostanze capaci di sopprimere tali cause.

Si salda in quegli anni una forte alleanza tra università e industria, che mariano insieme nella rivoluzione chimica: ricercatori industriali e professori si scambiano ruoli, personale e finanziamenti. Le industrie di coloranti, come la Bayer, la Shering, la Höchst, divennero rapidamente anche industrie farmaceutiche e, con la Prima guerra mondiale, opportunamente denominata la “guerra dei chimici”, diventarono anche produttrici di armi chimiche.

A cavallo del secolo arrivarono i primi farmaci, l’Aspirina e il Salvarsan: la prima tutt’ora big mondiale nelle vendite, il secondo che si presentò come farmaco attivo contro *Treponema pallidum*, agente causale della sifilide, che il suo inventore, il tedesco Paul Ehrlich, uno dei padri della moderna immunologia, salutò quale emblema della nuova farmacologia, produttrice di “pallottole magiche” capaci di sopprimere le cause di malattia, che da quel momento passarono dal millenario mondo della congettura a quello della certezza eziopatogenetica, identificandosi in cause microbiche visibili nel laboratorio del medico-scientiato.

Lo scoppio della Seconda guerra mondiale, appena vent’anni dopo la fine della Prima, lasciò un’impronta indelebile sulla scienza, la medicina e la società. La guerra non fu solo “guerra dei fisici”, i quali lavorarono alacremente alla costruzione di ordigni di distruzione di massa, ma anche l’occasione per sperimentare nelle trincee nuovi farmaci, tra cui la penicillina, scoperta da Alexander Fleming nel 1929, ma che solo nel mezzo della guerra, nel 1942, entrò in produzione su larga scala su iniziativa del governo inglese, che coinvolse le principali aziende farmaceutiche. Dalla guerra

riceveranno un grande impulso anche le ricerche sui calcolatori. I computer sono figli legittimi della ricerca applicata alle esigenze belliche: macchine che dovevano risolvere in tempi rapidi i pesanti calcoli balistici necessari per far funzionare armi sempre più complesse.

Uno dei matematici artefici della nascente *computer science* applicata alla guerra, l’ebreo-ungherese János Lajos von Neumann, naturalizzato americano (col nome di John) come molti altri scienziati ebrei sfuggiti alle persecuzioni naziste e molto motivati nella ricerca bellica, ebbe un ruolo centrale, nel dopoguerra, anche nella nascita del cognitivismo in psicologia. La metafora di von Neumann, che segnò il cognitivismo e, per decenni, la nostra visione del funzionamento della mente, fu: “il cervello è come il computer”, è una macchina che processa informazioni (Neumann, 1958). Compito della scienza, secondo questo approccio, è quindi comprendere come funziona il programma che “gira” nel cervello, che segue regole proprie, di tipo computazionale, non condizionate, anzi indipendenti dall’organismo. Il modello è quello della mente disincarnata, le cui dinamiche possono essere scomposte e analizzate usando modelli matematici, il più famoso dei quali, in quegli anni, era la cosiddetta “macchina di Turing”, dal nome del matematico e logico inglese Alan Turing.

Possiamo quindi dire che, alla metà del secolo scorso, il paradigma riduzionista meccanicista è pienamente definito e che, negli anni Settanta e Ottanta, dispiegherà la sua maturità in tutti i campi (Engel, 1977): in biologia, dove la nuova sintesi neodarwinista nel campo dell’evoluzione, formulata negli anni Quaranta, ha il suo massimo di popolarità (Dawkins, 1976) e s’accompagna all’esplosione della biologia molecolare che culmina nel Progetto Genoma; in psicologia, dove il cognitivismo classico acquisterà una posizione centrale, diventando l’interlocutore privilegiato della filosofia della mente (Putnam, 1975) e delle psicoterapie (Beck, 1976); nelle neuroscienze, dove il progetto di riduzione e astrazione dei processi psichici e mentali avrà un forte impulso dalla teoria della mente modulare (Fodor, 1983) e dall’ingente impegno, ancora non sopito, nella ricerca della genetica e della biologia molecolare dei disturbi mentali e anche dei comportamenti (Gazzaniga, 1998; Plomin, 2001); in farmacologia e in medicina, dove alla caccia ai microbi si è affiancata quella agli oncogeni e, infine, sul finire degli anni Ottanta, quella ai recettori cellulari tramite anticorpi monoclonali (An, 2009).

Linearità e complessità

Uno dei pilastri del paradigma riduzionista che si è imposto nelle scienze della vita è mutuato dalla meccanica classica. Si presuppone che le cause e gli effetti siano legati da leggi lineari che possono essere invertite nel tempo e che quindi consentano di ricostruire all’indietro le condizioni iniziali di un fenomeno. La ricerca delle cause, nel paradigma meccanicista, segue la procedura analitica che consente di scendere dal complesso al semplice con l’obiettivo di trovare a questo livello i determinanti molecolari della condizione fisiopatologica analizzata.

In realtà, in fisica i lavori di Ludwig Boltzmann e di James C. Maxwell sulla termo-dinamica e sull’elettromagnetismo minano, già negli anni Settanta dell’Ottocento,

il principio della reversibilità e del determinismo causale lineare introducendo i concetti di irreversibilità, instabilità e incertezza.

Maxwell, in una conferenza tenuta a Cambridge nel 1873, parlando del libero arbitrio, fa delle considerazioni di assoluto rilievo, che nei decenni successivi orienteranno la riflessione in matematica e fisica, ma anche in biologia:

Il nostro libero arbitrio è come quello degli atomi di Lucrezio – che in tempi e luoghi del tutto incerti deviano in un modo incerto dal loro corso. Nel corso della nostra vita mortale, ci troviamo più o meno frequentemente su uno spartiacque fisico o morale, in cui un'impercettibile deviazione è sufficiente a determinare in quale delle due vallate noi scenderemo. [...]

È una dottrina metafisica che dagli stessi antecedenti seguano gli stessi conseguenti. [...]

Vi sono certe classi di fenomeni nei quali un piccolo errore di dati introduce solo un piccolo errore nel risultato: il corso degli eventi in questo caso è stabile. Esistono altre classi di fenomeni che sono più complicati e nei quali può determinarsi instabilità. Il numero di questi casi aumenta molto rapidamente al crescere del numero delle variabili. (Maxwell, 1873)

Nel primo decennio del Novecento il fisico epistemologo Pierre Duhem e il matematico Jules Henri Poincaré dimostreranno ulteriormente, ampliandoli, i concetti di instabilità, caos, imprevedibilità, che alla fine degli anni Venti troveranno, nel “principio di indeterminazione” di Heisenberg e, negli anni Sessanta, nell’“effetto farfalla” di Lorenz, il loro completamento.

La causalità lineare in fisica cede il passo a una visione complessa (Bertuglia, Vaio, 2011). Alla fisica della semplicità e dell’eternità – scrive Ilya Prigogine (2007) – viene sostituendosi la fisica del non equilibrio, dell’instabilità e quindi del cambiamento. In questo e in altri saggi (Prigogine, 1997), il premio Nobel per la chimica mostra come la biologia, a differenza della fisica classica, metta in primo piano il cambiamento, il probabilismo, l’incertezza, e come questi concetti si saldino a quelli delle scienze psicologiche ed economiche che, a partire dagli anni Cinquanta, parlano di razionalità limitata e di previsioni probabilistiche (Simon, 1955; Rancan, 2013).

L’approccio sistematico in biologia

Al riguardo è davvero molto intrigante constatare che negli anni Quaranta del secolo scorso Conrad Waddington, per descrivere l’evoluzione epigenetica di un organismo, usì la stessa metafora del crinale che si apre sulle vallate proposta settant’anni prima da Maxwell (Fig. 1.2).

Come vedremo nel prossimo capitolo, Waddington propose la sua ricerca in campo epigenetico negli anni di massima presa del paradigma riduzionista, che, in biologia, è riassunto nei lavori che portarono al modello della doppia elica del DNA, presentato nel 1953 da Francis Crick e James Watson, e dal successivo “dogma centrale della biologia molecolare”, avanzato da Crick nel 1958 e poi in via definitiva nel 1970 (Crick, 1970).

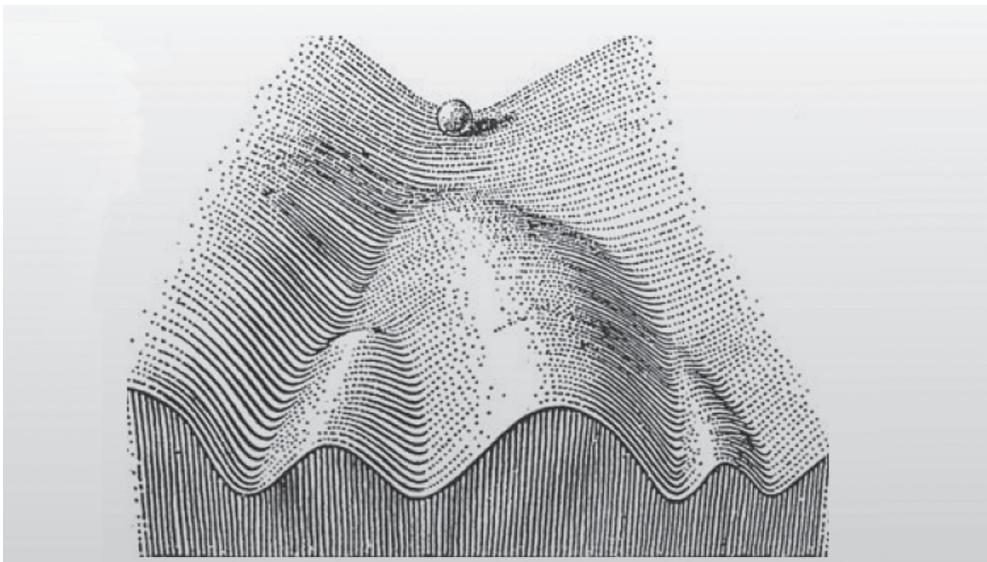


Figura 1.2 Paesaggi epigenetici. Piccoli cambiamenti nelle condizioni iniziali possono produrre effetti profondamente diversi nello sviluppo di un organismo (Waddington C.H., *The Strategy of the Genes*, Allen and Unwin, London 1957).

Secondo il “dogma centrale della biologia molecolare”, 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. Un gene-una proteina è uno dei corollari del dogma, l’altro è la direzione del processo, che è essenzialmente lineare: dal DNA all’RNA alla proteina.

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 le conseguenze 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.

La ricerca degli ultimi tre decenni si è incaricata di smentire i presupposti e le conclusioni del dogma centrale e ha invece ripreso in pieno le ricerche sull’epigenetica avviate da Waddington, facendo della “epigenetica la nuova scienza della genetica” (Tollefsbol, 2011).

Ma, come abbiamo già ricordato, nel Capitolo 2 vedremo i dettagli scientifici e analizzeremo i presupposti epistemologici delle diverse concezioni biologiche in gioco. Qui vogliamo mettere in rilievo l’aspetto fondamentale della svolta prodotta dall’epigenetica, che può essere così riassunto: mentre, dominante il dogma di Crick, la vita era concepita come il semplice, ancorché imprevedibile, prodotto dell’informazione genica, con il paradigma epigenetico la vita retroagisce sulle condizioni che l’hanno prodotta e che

continuamente la rinnovano. Si passa, cioè, da una visione deterministica e meccanistica a una complessa e sistemica: non conta solo cosa c'è scritto nella sequenza delle basi, ma anche la modulazione di quelle informazioni che l'ambiente e i comportamenti, in una parola la vita del soggetto, inserito in un contesto fisico e sociale, esprime.

“Laver 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” (Szif, McGowan, Meaney, 2008, p. 56). Ma non solo.

L'epigenetica ha, infatti, implicazioni plurime: obbliga a una riconsiderazione dello stesso paradigma evoluzionista neodarwiniano; consente di rintracciare nelle “impostazioni iniziali della vita” le radici di disordini che si manifestano nella vita adulta; apre possibilità di indagine precoce su modificazioni cellulari epigenetiche che possono dar luogo a patologie rilevanti come cancro e malattie cardiovascolari e autoimmuni, promettendo nuovi possibili interventi di correzione della segnatura epigenetica sia tramite farmaci sia tramite comportamenti (dieta, attività fisica, gestione dello stress) (Tollefsbol, 2021).

Insomma, siamo dentro un epocale cambiamento del paradigma della biologia molecolare: nel micromondo della vita, dove sembrava obbligatorio il dominio dell'approccio riduzionista, emerge con forza dirompente l'approccio sistematico.

Parallelamente alla ricerca epigenetica, si sviluppa, con forte accelerazione nel XXI secolo, un campo di ricerca chiamato *systems biology*, che porta a compimento elaborazioni provenienti dalla Teoria generale dei sistemi di von Bertalanffy (2004) e dai sistemi autopoiетici di Maturana (1981) e Varela (1985).

Con la biologia sistematica si liquida il meccanicismo determinista, ma non si elude la ricerca dei meccanismi causali né la determinazione delle componenti molecolari dei sistemi (Alberghina, 2010). I modelli matematici tornano a svolgere un ruolo fondamentale nella ricerca biomedica, ma non pretendono la subordinazione della biologia alla matematica: la *systems biology* non vuol essere confusa con la bioinformatica. Con la biologia sistematica si combatte il tecnicismo specialistico, ma non si annega in un olismo indifferenziato nel quale scompaiono le singole competenze: si richiede, invece, una più forte integrazione interdisciplinare. Lo sforzo di applicare alla medicina e alla terapia questi nuovi concetti e i modelli applicativi è in pieno svolgimento (Loscalzo, Barabasi, 2011; Dovrolis et al., 2019; Loscalzo, 2023).

L'immunità come network

Negli anni Cinquanta Niels Jerne, premio Nobel per la medicina nel 1984, giunto tardi agli studi medici dopo un passato di studi filosofici e linguistici nella Copenaghen della fisica quantistica e della linguistica strutturale (Söderqvist, 2003), propone un nuovo modello di studio del funzionamento del sistema immunitario basato su un approccio complesso.

Per lo scienziato danese occorre ampliare lo sguardo al sistema immunitario nel suo insieme, che presenta due caratteristiche centrali: il suo funzionamento a rete; la complessità e la diffusione del sistema nella gran parte dei tessuti dell'organismo.

Il sistema immunitario, secondo Jerne (1985), funziona come un network, una rete caratterizzata non solo dalla relazione antigene-anticorpo e quindi esterno-interno, ma anche dalla relazione interno-interno, e cioè dal modo in cui un anticorpo viene riconosciuto da altri anticorpi. In secondo luogo, la complessità e la diffusione del sistema immunitario lo assimilano, scrive lo scienziato, al sistema nervoso. Come il sistema nervoso, il sistema immunitario è costituito da cellule che ricevono segnali eccitatori e inibitori; inoltre, è dotato di memoria. “Ambedue i sistemi penetrano nella massima parte dei tessuti corporei, ma sembrano evitarsi a vicenda: la barriera ematoencefalica impedisce ai linfociti di entrare in contatto con le cellule nervose” (Jerne, 1973). Tornerà su questo concetto nella sua “Nobel lecture” (Jerne, 1985), descrivendo il sistema immunitario come “sistema cognitivo”, che però – afferma – sembra essere indipendente dal sistema cognitivo per eccellenza, il cervello. Questo nodo scientifico verrà avviato a soluzione proprio in quegli anni, quando arriveranno le prime dimostrazioni che in realtà i due sistemi, l’immunitario e il nervoso, comunicano, sia a livello centrale sia a livello periferico.

Ma il principale lascito di Niels Jerne consiste nel fatto che, con il suo innovativo approccio complesso, l’immunologia, che nella prima metà del Novecento era stata dominio dei chimici, viene riconsegnata alla fisiologia e alla medicina. Da questo incontro tra ricerca di base e clinica prende avvio, negli ultimi due decenni del secolo scorso, una delle più imponenti rivoluzioni paradigmatiche mai realizzate nell’ambito della biomedicina, che sta influenzando anche la filosofia (Bottaccioli, 2022).

Infatti, tradizionalmente i filosofi hanno largamente ignorato l’immunologia, considerata una materia biologica specialistica dedita allo studio della dimensione molecolare dei fenomeni vitali.

Negli ultimi anni la situazione sta cambiando, come segnalano Swiatczak e Tauber (2020), in quanto dallo studio del sistema immunitario emergono concetti e suggestioni che riguardano problemi filosofici centrali come la definizione di individuo, la relazione tra individuo e ambiente fisico e sociale, l’olismo e il riduzionismo, la visione dell’evoluzione umana, ma anche l’organizzazione sociale e politica, tematiche quest’ultime su cui da tempo lavora il filosofo Roberto Esposito (2022).

C’è di più. I filosofi sono interessati non solo a ciò che la riflessione immunologica può dare alla riflessione filosofica, ma anche al contributo che la filosofia può dare al lavoro scientifico, tramite – come scrive il filosofo Thomas Pradeu (2019) – “un tipo di lavoro filosofico che ambisce a interagire intimamente con la scienza e contribuire alla scienza medesima”.

Le neuroscienze tra riduzionismo e approccio sistemico e interdisciplinare

La tendenza fondamentale delle scienze del cervello, a partire dalla scienza madre, la neurologia, è stata di tipo riduzionista. Il paradigma che domina le neuroscienze dalla loro fondazione, in sintesi, può essere così riassunto: l’organismo è dominato dal cervello, che, grazie alla selezione genetica naturale è strutturato in moduli specializzati che rispondono al meglio ai diversi input interni ed esterni. Da qui due conse-

guenze: la mente è uguale al cervello, nel senso che per conoscere l'attività della mente (cognitiva ed emozionale) basta conoscere l'attività dei neuroni; il cervello, quale *dominus* dell'organismo, geneticamente programmato, non è influenzato dalle attività psichiche, né dai comportamenti, né dalle attività dei sistemi biologici dell'organismo.

A questo paradigma, nel corso dei decenni hanno contribuito molte figure di biologi, psicologi e filosofi della mente (per un quadro d'insieme di veda: Bottaccioli, Bottaccioli, 2017, cap. 7). E anche il contributo dei neuroscienziati più eterodossi, per lungo tempo, ha evitato di affrontare lo scoglio del riduzionismo.

Il contributo che Antonio Damasio, Joseph LeDoux, celebri e influenti neuroscienziati, hanno dato alle idee nel campo delle neuroscienze è stato rilevante su tre aspetti: Damasio, a partire dal suo *Errore di Cartesio* (1994), ha evidenziato la centralità del corpo; LeDoux, con il suo *Cervello emotivo* (1996), ha segnalato, in pieno razionalismo cognitivistico, la centralità delle emozioni. Pietre miliari che hanno segnato la strada della conoscenza, ma è pur vero che il loro contributo non ha scalfito il paradigma dominante, poiché Damasio, in tutte le sue opere, ha ribadito il ruolo gerarchico del cervello che, certamente, ha il corpo come preoccupazione, di cui ne mappa costantemente l'attività, ma dal quale non è influenzato. Dal canto suo, LeDoux, con le ricerche sull'amigdala, definita la sede della paura, ha rafforzato la visione modulare del cervello e l'identità mente-cervello nel senso che, dalla concettualizzazione di quelle ricerche, si poteva trarre la conclusione che le emozioni sono schemi reattivi innati, implementati nelle regioni profonde del cervello, in quel "cervello mammaliano", antica eredità dell'evoluzione delle specie, teorizzato da McLean con la metafora del "cervello trino".

Negli ultimi anni, assistiamo a cambiamenti rilevanti.

Damasio, nel suo libro *Lo strano ordine delle cose* (2018) critica esplicitamente la visione gerarchica dell'organismo umano centrata sul cervello. Lo fa ricostruendo il network che collega il sistema nervoso centrale a quello periferico e, per la prima volta, nei suoi scritti, anche agli altri sistemi biologici, tra cui segnatamente il sistema immunitario. Il quadro che emerge è schiettamente PNEI.

LeDoux, in una serie di interventi, ha ammesso chiaramente che si sbagliò a etichettare "sistema della paura" il sistema cerebrale che identifica e risponde alle minacce. "Era un errore (mistake)" (LeDoux, 2015, p. 460). Errore corretto distinguendo tra circuiti difensivi, centrati sull'amigdala, ed emozione di paura che viene elaborata a livello corticale (LeDoux, 2018). Le emozioni quindi sono costruite, a partire dalla registrazione e interpretazione dei segnali, che vengono dall'attivazione dei circuiti difensivi, ma che trovano il loro peculiare significato nelle categorie psichiche interpretative messe in campo dal soggetto, che sono il frutto della sua personale storia di sviluppo. Come scrive la neuroscienziata Lisa Feldman Barrett (2017, p. 104): "Le emozioni non sono reazioni al mondo. Sono la tua costruzione del mondo". Infine, sia da Damasio che da LeDoux viene la critica esplicita al cosiddetto cervello trino, recentemente ripresa da J. Panksepp e da alcune correnti cognitiviste.

Un avanzamento importante nella direzione di una concezione sistemica del cervello, che ne valorizzi le specificità funzionali, viene dalla scoperta dei neuroni specchio.

La scoperta dei *mirror-neurons* (Rizzolatti, 1996), cioè di circuiti nervosi che si attivano sia nell'esecuzione di un'azione sia nell'osservazione dell'azione di un altro, consente non solo di approcciare in modo nuovo i meccanismi della percezione e dell'apprendimento, uscendo dalle paludi della visione riduzionistico-analitica, ma anche di dare solide fondamenta a due aspetti centrali della socialità: l'empatia e l'apprendimento per imitazione, che sono entrambi fenomeni sia cognitivi sia emotivi. Ricerche successive (Canessa, 2009) hanno infatti dimostrato che il sistema del rispecchiamento è attivo non solo quando si tratta di azioni, ma anche nel corso di emozioni. Vedere la felicità o la paura o il dolore nella faccia dell'altro attiva i nostri circuiti della felicità, della paura e del dolore. Con la scoperta dei neuroni specchio viene biologicamente fondata la natura intersoggettiva del cervello umano, la sua dipendenza evolutiva (sia nella filogenesi sia nella ontogenesi) dalle relazioni interumane.

Ma c'è un ultimo campo di ricerca innovativa che mette in crisi secolari certezze del paradigma riduzionista e meccanicista: quello della plasticità e della neurogenesi cerebrale.

Per plasticità, seguendo la definizione data dal gruppo di Lamberto Maffei dell'Università di Pisa, si intende "la capacità dei neuroni e dei circuiti cerebrali di cambiare, strutturalmente e funzionalmente, in risposta all'esperienza. Questa proprietà è fondamentale per l'adattabilità del nostro comportamento, per i processi di apprendimento e di memoria, per lo sviluppo del cervello e per i meccanismi di riparazione cerebrale" (Sale, Berardi, Maffei, 2014). La plasticità riguarda quindi potenzialmente tutte le aree cerebrali. La neurogenesi invece, a oggi, è documentata con sufficiente sicurezza in alcune aree, mentre in altre abbiamo evidenze ancora non risolutive. In particolare l'ippocampo contiene un'area denominata "giro dentato" che presenta cellule staminali, quindi indifferenziate, che possono trasformarsi in cellule nervose e integrarsi pienamente con le altre cellule ippocampali che svolgono funzioni cruciali, tra cui quella della memorizzazione. Raccontiamo la storia della scoperta della neurogenesi ippocampale, molto contrastata e per lungo tempo non accettata in Bottaccioli, Bottaccioli, 2017, pp. 112-113.

Ci sono numerose prove che la neurogenesi nel cervello adulto possa essere modulata dai comportamenti e dalla gestione dello stress. Sappiamo che viene influenzata positivamente dall'ambiente sociale stimolante (che comporta un continuo apprendimento) e anche dall'attività fisica; negativamente, dallo stress, dall'alimentazione infiammatoria, dalla sedentarietà e ovviamente anche dall'invecchiamento.

Complessivamente, queste scoperte sulla modulazione della stessa organizzazione cerebrale da parte di comportamenti e stati d'animo rafforzano la tendenza, in ambito neuroscientifico, a valutare nella sua complessità il sistema psiche-cervello liberando la ricerca dalla tradizionale visione riduzionista e neurocentrica.

I mutamenti in corso nelle neuroscienze si alimentano quindi, sia pur in modo contrastato, da un nuovo sapere transdisciplinare sul sistema mente-cervello, che non solo cambia i paradigmi di riferimento delle singole discipline (con proiezioni fin nel campo delle discipline socioantropologiche e filosofiche), ma promette anche una ristrutturazione delle tradizionali pratiche terapeutiche (Kandel, 2007).

La psicologia: la tendenza verso il dialogo tra tradizioni e la loro integrazione

Oltre trent'anni or sono, Jerome Bruner, uno degli studiosi più autorevoli e innovativi della psicologia della seconda metà del Novecento, così descriveva lo stato della “scienza della mente”:

[La psicologia] appare frammentata come mai era accaduto nella sua storia. Ha perduto il suo centro e rischia di perdere la coesione necessaria per garantire il dialogo interno che potrebbe giustificare una divisione del lavoro fra le sue componenti. E queste componenti, ognuna con la sua identità organizzativa, il suo apparato teorico e spesso le sue riviste, sono diventate specialità i cui prodotti risultano sempre meno esportabili. Troppo spesso si chiudono nella loro retorica e nella loro ristretta cerchia di autorità. [...] Nella psicologia è diffusa una certa inquietudine, una preoccupazione per lo stato della nostra disciplina, e oggi un nuovo orientamento di ricerca verte proprio su una sua riformulazione. [...] Si affrontano di nuovo le grandi questioni della psicologia, che vertono sulla natura della mente e sui suoi processi. (Bruner, 1992, pp. 13-15)

In quegli anni, un altro psicologo statunitense, William Bevan, in un articolo dal titolo significativo, “Psicologia contemporanea. Un viaggio dentro la cipolla”, evoca i vari strati di cui è composta la disciplina e che Larry Laudan, anni prima, aveva identificato in sei tradizioni di ricerca che hanno convissuto nella storia della disciplina senza che emergesse un paradigma dominante (Laudan, 1985). Ma Bevan fa notare che la situazione si è incarenita, il rischio è una “balcanizzazione della psicologia”, e cioè una frantumazione della disciplina a causa di “una rapida proliferazione di campi insulari compulsivamente e strettamente focalizzati, una proliferazione che sembra non conoscere limiti” (Bevan, 1991).

Lo storico della psicologia Luciano Mecacci interpreta la babele psicologica come il riflesso di due modi di pensare la mente, che fanno capo ad altrettante tradizioni del pensiero occidentale, di cui una “va da Aristotele fino alle scienze cognitive contemporanee”, che Mecacci chiama “tradizione moderna” (Mecacci, 1999), e l’altra, più recente e variegata, che è stata “volta a volta definita costruttivista, sistematica, olistica, interazionista o più genericamente psicologia post-moderna”.

Nei primi decenni del secolo presente, in ambito psicologico e psicoterapeutico, le principali tradizioni sono percorse da correnti critiche che prospettano il superamento di alcuni capisaldi dei loro rispettivi patrimoni, a favore di un avvicinamento che, in alcuni, è esplicito progetto di integrazione teorica e pratica.

“La psicoanalisi contemporanea è impegnata a modificare alcuni pilastri su cui si reggeva la psicoanalisi classica, abbandonando il modello pulsionale, ridimensionando il ruolo dell’insight e del conflitto, rivalutando quello dell’ambiente e del trauma reale, revisionando la teoria psicosessuale e le sue convinzioni omofobe, ripensando il significato delle dinamiche edipiche...” (Lingiardi, 2016, p. 512) e ripensando lo stesso atteggiamento dello psicoanalista come «schermo bianco» a favore di un’enfasi sulla «relazione terapeutica e sull’esperienza emozionale correttiva» (Eagle, 2016, p. 440).

Per questo c’è anche chi propone una integrazione di tipo clinico tra psicoanalisi e psicologia cognitiva, che, ovviamente, per realizzarsi necessita di cambiamenti in entrambe le direzioni (Busch, 2019). E in questo senso i segnali positivi non mancano.

Anche nella famiglia cognitivistica assistiamo a profondi sommovimenti che hanno spesso assunto la veste di una critica radicale alla tradizione. I teorici della cosiddetta “terza ondata” – chiamata così perché viene dopo la fase comportamentista (Skinner) e quella cognitivistica classica (Beck) – attaccano i pilastri del cognitivismo: la centralità dei sintomi, il ruolo causale dei pensieri negativi ed errati, la ristrutturazione cognitiva come strada maestra della terapia. Viene denunciata la povertà della base filosofica della terapia cognitivo comportamentale (CBT) e l’adesione supina alla biologia riduzionista. “Non abbiamo bisogno del riduzionismo per prendere la biologia seriamente” – scrive Hayes, uno dei leader della terza ondata, che definisce il riduzionismo “un buco nero intellettuale” (Hayes, 2016, p. 450).

Tuttavia, anche teorici cognitivistici meno favorevoli al terremoto della terza ondata, riconoscono nella tradizione psicoanalitica teorizzazioni ed esperienze di assoluto rilievo, degne di essere incorporate nell’alveo cognitivistico (Semerari, 2022), rafforzando così i propositi di integrazione tra le due principali famiglie della psicologia contemporanea (Migone, Liotti, 1998).

Insomma, il viaggio di uscita dalla frantumazione sembra avviato: anche nelle scienze psicologiche è sempre più robusta la tendenza al confronto, alla convergenza, alla ricerca di visioni integrate del funzionamento della psiche umana (Bastianelli et al., 2021).

La psiconeuroendocrinoimmunologia

La psiconeuroendocrinoimmunologia² è la disciplina che studia le relazioni bidirezionali tra la psiche e i sistemi biologici. Nella psiconeuroendocrinoimmunologia convergono, all’interno di un unico modello, conoscenze acquisite, a partire dagli anni Trenta del XX secolo, dall’endocrinologia, dall’immunologia e dalle neuroscienze, che abbiamo sopra tratteggiato.

Nel 1936, Hans Selye, patologo sperimentale di origine ungherese docente alla McGill University di Montréal, dimostrò che la reazione di stress è indipendente dalla natura dello stimolo. Ricerche successive rafforzarono il concetto, dimostrando che lo stress può essere attivato da fattori fisici, infettivi, psichici. Indipendentemente dal tipo di agente stressante, si attiva una reazione neuroendocrina e neurovegetativa che libera ormoni e neurotrasmettitori dalle surrenali. A metà degli anni Settanta, lo psicologo sperimentale statunitense Robert Ader dimostrò, adottando un classico modello di condizionamento pavloviano, che il sistema immunitario dell’animale è condizionabile, dando così una prima indiretta dimostrazione del collegamento tra cervello e immunità.

Negli stessi anni, l’immunofisiologo tedesco Hugo Besedovsky dimostrò che la reazione di stress, con l’aumento della produzione del cortisolo da parte delle surre-

² Per la bibliografia dettagliata dei lavori citati in questo paragrafo si rinvia ai Capitoli 4 e 5.

nali, causa una soppressione della risposta immunitaria. Nei primi anni Ottanta lo stesso Besedovsky dimostrò sperimentalmente il collegamento tra sistema immunitario e cervello. Fu così stabilito, per la prima volta, il collegamento biologico bidirezionale tra cervello, stress e immunità. Nella seconda metà degli anni Ottanta, il fisiologo statunitense Edwin Blalock dimostrò che i linfociti hanno recettori per gli ormoni e i neurotrasmettitori prodotti dal cervello e che, al tempo stesso, producono ormoni e neurotrasmettitori del tutto simili a quelli cerebrali. Venne così definitivamente dimostrata la comunicazione bidirezionale tra cervello e immunità.

Più recentemente è stato dimostrato che le fibre nervose periferiche, quelle che innervano l'insieme dell'organismo, rilasciano sostanze (neuropeptidi) che attivano o sopprimono la risposta immunitaria, mostrando così, per la prima volta, la possibilità che un'infiammazione abbia un'origine nervosa (infiammazione neurogenica). Al tempo stesso, è ormai chiaro che le citochine rilasciate dalle cellule immunitarie, viaggiando con il sangue o con i grandi nervi cranici (come il nervo vago), sono in grado di portare segnali fin dentro il cervello, e quindi di influenzare sia le attività biologiche (febbre, fame, sazietà ecc.) sia quelle psicologiche (ansia, depressione).

Gli anni Novanta del secolo scorso hanno visto una crescita significativa degli studi sulla neurobiologia delle emozioni. La disregolazione del sistema dello stress da parte di emozioni, traumi ed eventi stressanti in genere, altera potentemente l'assetto e il funzionamento del sistema immunitario. Se, nel breve periodo, il cortisolo, l'adrenalina e la noradrenalina (catecolammime) hanno un effetto tonificante anche sull'immunità, nel medio-lungo periodo queste sostanze collocano la risposta immunitaria su una posizione inadatta a combattere virus e tumori. Analogamente, la disregolazione dell'asse dello stress può favorire lo sviluppo di malattie autoimmuni di vario tipo. Sul finire degli anni Novanta del secolo scorso, i lavori dei neuroscienziati statunitensi Bruce McEwen e Robert Sapolsky hanno dimostrato che l'alterazione del sistema dello stress e la sovrapproduzione di cortisolo possono causare atrofia dell'ippocampo, area cerebrale deputata alla formazione della memoria a lungo termine.

Studi del primo decennio del XXI secolo dimostrano che anche patologie come l'aterosclerosi e le cardiopatie in genere sono fortemente condizionate dall'umore: la depressione, con la sovrapproduzione di cortisolo e catecolammime, contribuisce ad alterare la parete interna dei vasi, favorendo la formazione della lesione aterosclerotica. Così, taluni infarti e altri eventi cardiaci acuti, in presenza di disturbi dell'umore, possono trovare spiegazione nelle alterazioni vascolari prodotte dalle catecolammime e dallo squilibrio nel sistema della serotonina.

Infine, ricerche dei primi decenni del secolo presente hanno dimostrato che una disregolazione immunitaria in senso infiammatorio può intervenire sia in disturbi psichiatrici come ansia, depressione, psicosi, sia in patologie di carattere più propriamente medico come malattie autoimmuni, tumorali, infettive.

In conclusione, si può affermare che con la psiconeuroendocrinoimmunologia viene a profilarsi un modello di ricerca e di interpretazione della salute e della malattia che vede l'organismo umano come una unità strutturata e interconnessa, dove i sistemi psichici e biologici si condizionano reciprocamente. Ciò fornisce la

base per prospettare nuovi approcci integrati alla prevenzione e alla terapia delle più comuni malattie, soprattutto di tipo cronico, e, al tempo stesso, configura la possibilità di andare oltre la storica contrapposizione filosofica tra mente e corpo, nonché quella scientifica, novecentesca, tra medicina e psicologia, superandone i rispettivi riduzionismi, che assegnano il corpo alla prima e la psiche alla seconda.

A questo punto, dopo esserci fatta un’idea sufficientemente comprensiva del contesto in cui matura la rivoluzione scientifica in corso, entriamo più in profondità con il capitolo successivo, iniziando dall’epigenetica.

Bibliografia

- Alberghina L. (2010), *Systems biology*, in Istituto della Enciclopedia Italiana, XXI secolo. *Il corpo e la mente*, vol. 5, pp. 309-320.
- An Z. (2009), *Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic*, Wiley, Hoboken.
- Barrett L.F. (2017), *How Emotions Are Made: The Secret Life of the Brain*, Pan Macmillan, London.
- Bastianelli L. et al. (2021), “Un nuovo paradigma per le scienze e le professioni psicologiche e psichiatriche”, *Pnei Review* 1:12-69.
- Bernard C. (1865), *Introduction à l’étude de la médecine expérimentale*, Baillière, Paris; trad. it. *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, Piccin, Padova 1994.
- Beck A.T. (1976), *Cognitive therapy of emotional disorders*, New American Library, New York.
- Bell J.I. (2003), “The double helix in clinical practice”, *Nature* 421:414-416.
- Bellcross C.A. et al. (2013), “Direct-to-consumer personal genome testing and cancer risk prediction”, *Cancer Journal* 18(4):293-302.
- Bertalanffy K.L. (1968) von, *General system theory*, Braziller, New York; trad. it. *Teoria generale dei sistemi*, Mondadori, Milano 2004.
- Bertuglia C.S., Vaglio F. (2011), *Complessità e modelli*, Bollati Boringhieri, Torino.
- Bevan W. (1991), “Contemporary psychology. A tour inside the onion”, *American Psychologist* 46; 475-483.
- Bichat F.X. (1800), *Recherches physiologiques sur la vie et sur la mort* (reproduction facsimilé de l’édition de 1800, Gauthier-Villars Editeur, Paris 1955).
- Blalock J.E. (1989), “A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems”, *Physiological Reviews* 69:1-32.
- Bottaccioli A.G. et al. (2022), “Psychic life-biological molecule bidirectional relationship: Pathways, mechanisms, and consequences for medical and psychological sciences. A narrative review”, *International Journal of Molecular Sciences* 23, 7:3932.
- Bottaccioli F. (2005), *Psiconeuroendocrinoimmunologia*, 2^a ed., RED, Milano.
- Bottaccioli F. (2008), *Il sistema immunitario, la bilancia della vita*, 2^a ed., Tecniche Nuove, Milano.

- Bottaccioli F. (2009), *Il paradigma della psiconeuroendocrinoimmunologia*, in *Geni e comportamenti. Scienza e arte della vita*, a cura di F. Bottaccioli, Red, Milano.
- Bottaccioli F. (2010), *Filosofia per la medicina, Medicina per la filosofia. Grecia e Cina a confronto*, Tecniche Nuove, Milano.
- Bottaccioli F. (2011), *Psiconeuroendocrinoimmunologia: il cambio di paradigma nelle scienze biomediche, psicologiche e della cura*, in *Mutamenti nelle basi delle scienze*, a cura di F. Bottaccioli, Tecniche Nuove, Milano.
- Bottaccioli F. (2013), *Due vie per la medicina scientifica al suo sorgere. F.X. Bichat e R. Virchow, Una storia che ancora ci riguarda*, Aracne, Roma.
- Bottaccioli F. (2022), “Filosofia della immunologia. Nuove idee per la biologia e la filosofia”, *Cum-Scientia* 7:35-55.
- Bottaccioli F., Bottaccioli A.G. (2012), “La rivoluzione epigenetica”, *Sistema salute. Rivista di educazione sanitaria e di promozione della salute* 56;319-335.
- Bottaccioli F., Bottaccioli A.G. (2017), *Psiconeuroendocrinoimmunologia e scienza della cura integrata. Il Manuale*, Edra, Milano.
- Bruner J. (1990), *Acts of meaning*, Harvard University Press, Cambridge; trad. it. (1992) *La ricerca del significato. Per una psicologia culturale*, Bollati Boringhieri, Torino.
- Busch F.N. (2019), *Psychodynamic approaches to behavioral change*. Washington, American Psychiatric Press.
- Cameron H.A., Gould E. (1994), “Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus”, *Neuroscience* 61(2):203-9.
- Canessa N. et al. (2009), “Understanding others’ regret: a fMRI study”, *PLoS One*. Oct 14;4(10):e7402.
- Caprara C.V., Cervone D. (2000), *Personalità. Determinanti, dinamiche, potenzialità*, Cortina, Milano.
- Cosmacini G. (2005), *Il medico materialista. Vita e pensiero di Jakob Moleschott*, Laterza, Roma-Bari.
- Damasio A. (1994), *L’errore di Cartesio*, Adelphi, Milano.
- Damasio A. (2018), *Lo strano ordine delle cose*, Adelphi, Milano.
- Dawkins R. (1976), *The Selfish Gene*, Oxford University Press; trad. it. sulla 2^a ed. inglese *Il Gene egoista*, Mondadori, Milano 1989.
- De Palma A., Paret G. (2014), *Vita. La fisiologia in Germania tra materialismo e vitalismo (1848-1935)*, ETS, Pisa.
- Dovrolis N. et al. (2019), “Systems biology in inflammatory bowel diseases: on the way to precision medicine”, *Annals of Gastroenterology*, 32(3):233-246.
- Dulbecco R., Vezzoni P. (a cura di) (1998), “Il Progetto Genoma”, *Le Scienze Quaderni* 100/D.
- Eagle M.N. (2016), “Risposta alle domande”, *Psicoterapia e scienze umane* 3:439-443.

- Eissenberg J.C. (2017), “Direct-to-Consumer Genomics: Harmful or Empowering?: It is important to stress that genetic risk is not the same as genetic destiny”, *Missouri Medicine* 114(1):26-32.
- Engel G. (1977), “The need for a new medical model: a challenge for biomedicine”, *Science* 196:129-136; trad. it. su *Pnei news* 2012; 3-4:22-32.
- Esposito R. (2022), *Immunità comune. Biopolitica all’epoca della pandemia*, Einaudi, Torino.
- Fani Marvasti F., Stafford R.S. (2012), “From sick care to health care-reengineering prevention into the U.S. system”, *New England Journal of Medicine* 367:889-91.
- Fodor J. (1983), *The Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology*, MIT Press, Cambridge.
- Gabbard G.O. (a cura di) (2009), *Textbook of psychotherapeutic treatment*, American Psychiatric Publishing, Washington; trad. it. *Le psicoterapie. Teorie e modelli di intervento*, Cortina, Milano 2010.
- Gardner C., Kleinman A. (2019), “Medicine and the Mind—The Consequences of Psychiatry’s Identity Crisis”, *New England Journal of Medicine* 381,1697-1699.
- Gazzaniga M. (1998), *The Mind’s Past*; trad. it. *La mente inventata. Le basi biologiche dell’identità e della conoscenza*, Guerini, Milano 1999.
- Hayes S.C. (2016), “The situation has clearly changed: So what are we going to do about it?”, *Cognitive and Behavioral Practice*, 23:446-450.
- Jerne N.K. (1973), “Il sistema immunitario”, *Le Scienze* (novembre).
- Jerne, N.K. (1985), *The generative grammar of the immune system*, Nobel lecture, 8 December 1984, in *The Nobel Prizes 1984*, W. Odelberg (ed.), Nobel Foundation, Stockholm.
- Kandel E. (2005), *Psychiatry, psychoanalysis, and the new biology of mind*, Psychiatric Publishing, Washington; trad. it. *Psichiatria, psicoanalisi e nuova biologia della mente*, Cortina, Milano 2007.
- Kalf R.R. et al. (2013), “Variations in predicted risks in personal genome testing for common complex diseases”, *Genetics in Medicine* Jun 27.
- Kaufman S. et al. (2003), “Random boolean network models and the yeast transcriptional network”, *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100; 14796-99.
- Kempermann G. (2011), *Adult Neurogenesis*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.
- Kohman R.A., Rhodes J.S. (2013), “Neurogenesis, inflammation and behavior”, *Brain, Behavior, and Immunity* 27:22-32.
- Laudan L. (1977), *Progress and its problems. Towards a theory of scientific growth*, University of California Press, Berkeley; trad. it. *Il progresso scientifico. Prospettive per una teoria*, Armando, Roma 1979.
- Lazzari D. (a cura di) (2011), *Psicologia sanitaria e malattia cronica*, Pacini Editore, Pisa.
- Lazzari D. (a cura di) (2013), *Psicoterapie: effetti integrati, efficacia, costi-benefici*, Tecniche Nuove, Milano.

- LeDoux J. (1996), *Il cervello emotivo*, Baldini & Castoldi, Milano.
- LeDoux J. (2002), *Synaptic Self*, Penguin, Harmondsworth; trad. it. *Il sé sinaptico*, Cortina, Milano 2002.
- LeDoux J. (2015), *Afterword. Emotional construction in the brain* in: Barrett F.L., Russell JA (eds.), *The psychological construction of emotion*, New York: Guilford.
- LeDoux J. (2018), “Abbiamo equivocato i concetti di paura e ansia?”, *Pnei Review* 2:5-21.
- Lingiardi V. (2016), “Muoversi tra le psicoanalisi”, *Psicoterapia e scienze umane* L, 3:510-524.
- Loscalzo J., Barabasi A.-L. (2011), “Systems biology and the future of medicine”, *WIREs Systems Biology and Medicine*, published online February 24.
- Loscalzo J. (2023), “Molecular interaction networks and drug development: Novel approach to drug target identification and drug repositioning”, *FASEB Journal* 37(1):e22660.
- Matarazzo O., Zammuner V.L. (a cura di) (2009), *La regolazione delle emozioni*, Il Mulino, Bologna.
- Maturana H. (1981), “Autopoiesis”, in Zeleny M., *Autopoiesis: a theory of living organization*, North Holland, New York.
- Maxwell J.C. (1873), *Essay on determinism and the free will*, su www.informationphilosopher.com.
- May A. (2011), “Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain”, *Trends Cognitive Neurosciences* October; 15:475-482.
- Mayr E. (1994), *Un lungo ragionamento. Genesi e sviluppo del pensiero darwiniano*, Bollati Boringhieri, Torino.
- Mecacci L. (1999), *Psicologia moderna e post-moderna*, Laterza, Roma-Bari.
- Migone P., Liotti G. (1998), “Psychoanalysis and cognitive-evolutionary psychology. An attempt at integration”, *International Journal of Psychoanalysis* 79(6):1071-1095.
- Moneer O. et al. (2021), “Direct-to-consumer personal genomic tests need better regulation”, *Nature Medicine* 27(6):940-943.
- Neumann J. von (1958), *The computer and the brain*, Yale University Press, New Haven; trad. it. *Il calcolatore e il cervello*, in *La filosofia degli automi*, a cura di Somenzi e Cordeschi, Bollati Boringhieri, Torino 1994.
- Plomin R. et al. (2001), *Behavioral Genetics*, 4th ed., New York; trad. it. *Genetica del comportamento*, Cortina, Milano 2001.
- Poggi S. (2000), “La fisiologia sperimentale nel suo periodo classico” in *Storia della scienza moderna e contemporanea*, a cura di P. Rossi, vol. 2, tomo 2, cap. XXXV, TEA, Torino.
- Pradeu T. (2019), *Philosophy of Immunology*, Cambridge University Press.
- Prigogine I. (2007), “L'esplorazione della complessità”, in *La sfida della complessità*, a cura di Bocchi G., Ceruti M., Feltrinelli, Milano.

- Prigogine I. (1996) *La fin des certitudes. Temps, chaos et le lois de la nature*, Odile Jacob, Paris; trad. it. *La fine delle certezze. Il tempo, il caos e le leggi della natura*, Bollati Boringhieri, Torino 1997.
- Putnam H. (1975), *Mind, language, and reality*, Cambridge University Press, Cambridge; trad. it. *Mente, linguaggio e realtà*, Adelphi, Milano 1987.
- Rancan A. (2013), “Modigliani’s and Simon’s Early Contributions to Uncertainty (1952-61)”, *History of Political Economy* 45:1-38.
- Rizzolatti G. et al. (1996), “Premotor cortex and the recognition of motor actions”, *Brain Research. Cognitive Brain Research* 3(2):131-41.
- Sale A. et al. (2014), “Environment and brain plasticity: towards an endogenous pharmacotherapy”, *Physiological Reviews* 94:189-234.
- Semerari A. (2022), *La relazione terapeutica*, Laterza, Bari-Roma.
- Swiatczak B., Tauber A.I. (2020), *Philosophy of Immunology*, Stanford Encyclopedia of Philosophy, Stanford University 2020.
- Simon H.A. (2005), “A Behavioral Model of Rational Choice”, *The Quarterly Journal of Economics* 69 (1):99-118.
- Söderqvist T. (2003), *Science as autobiography. The troubled life of Niels Jerne*, Yale University Press, New Haven and London.
- Szif M. et al. (2008), “The social environment and epigenome”, *Environmental and Molecular Mutagenesis* 49:46-60.
- Tollefsbol T. (ed.) (2011), *Handbook of epigenetics. The new molecular and medical genetics*, Academic Press, San Diego.
- Tollefsbol T. (ed.) (2021), *Medical Epigenetics*, 2nd ed., Academic Press, San Diego.
- Varela F. (1985), “Complessità del cervello e autonomia del vivente”, in *La sfida della complessità*, a cura di Bocchi G., Ceruti M., Feltrinelli, Milano.
- Vezzoni P. (2007), “Geni, evoluzione e malattie”, *Le Scienze* 472; 53-59.
- Waddington C.H. (1957), *The strategy of the genes: a discussion of some aspects of theoretical biology*, Allen and Unwin, London.
- Waddington C.H. (1978), *The Man-Made Future*, Croom Helm, Kent, UK; trad.it. *Per il futuro. I problemi del XXI secolo*, Mondadori, Milano 1982.

