

L'ARCO DI GIANO - RIVISTA TRIMESTRALE

DIRETTORE

Mariapia Garavaglia

DIRETTORE RESPONSABILE

Sandro Franco

COMITATO SCIENTIFICO

Renato Balduzzi, *Giustizia e diritti umani* - Anna Banchemo, *Legislazione regionale sociosanitaria* - Mario Bertini, *Psicologia* - Paola Binetti, *Pedagogia Medica* - Alberto Bondolfi, *Filosofia morale e bioetica* - Luigino Bruni, *Economia politica* - Stefano Brusadelli, *Comunicazioni sociali* - Mauro Ceruti, *Filosofia della scienza* - Carla Collicelli, *Sociologia* - Gilberto Corbellini, *Storia della medicina* - Giorgio Cosmacini, *Storia della sanità* - Francesco D'Agostino, *Filosofia del diritto* - Bruno Dallapiccola, *Genetica* - Dietrich von Egelhardt, *Teoria della medicina* - Adriano Fabris, *Filosofia delle religioni* - Bernardino Fantini, *Storia e filosofia delle scienze biologiche* - Carlo Favaretti, *Management sanitario* - Raffaele Landolfi, *Clinica* - Salvino Leone, *Bioetica* - Luca Marini, *Diritto internazionale* - Giovanni Monchiero, *Gestione dei servizi* - Francesco Occhetta, *Teologia* - Alessandro Pagnini, *Storia della filosofia* - Roberto Palumbo, *Habitat* - Augusto Panà, *Sanità pubblica* - Corrado Poli, *Ecologia* - Alberto Quadrio Curzio, *Economia politica* - Pietro Rescigno, *Sanità e diritti umani* - Walter Ricciardi, *Sanità internazionale* - Marco Trabucchi, *Neuroscienze* - Massimo Valsecchi, *Politica economico-sanitaria* - Silvia Vegetti Finzi, *Psicoanalisi*.

SEGRETERIA DI REDAZIONE

Giuseppina Ventura

La corrispondenza con la direzione e la redazione va inviata a:

"L'Arco di Giano" iassgiano@gmail.com - info@arcodigiano.org

EDITORE



SCE SC EDITRICE - SOCIETÀ COOPERATIVA

Via Vitaliano Brancati 44 - 00144 Roma - segreteria@sceditrice.it - www.sceditrice.it

ABBONAMENTI

Italia €60,00 - Paesi U.E. €85,00 - Paesi Extra U.E. €90,00

da versare su:

Bonifico bancario - Intesa Sanpaolo - IBAN IT14A0306903214100000008901

Intestati a SCE SC Editrice - Società Cooperativa - Via Vitaliano Brancati, 44 - 00144 Roma

Autorizzazione del Tribunale di Milano n. 636 del 20/11/1992 - Poste Italiane S.P.A. Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/2/2004 n. 46) art. 1 comma 1 DCB- Roma

Finito di stampare nel mese di luglio 2018 dalla tipografia "Press Up s.r.l." Nepi VT

Chiunque è autorizzato a utilizzare e duplicare gli articoli de *L'Arco di Giano*. Naturalmente apprezziamo chi vorrà, per correttezza, citare la fonte.



L'era della genomica e le trasformazioni in medicina e in sanità

Il completamento della sequenza del genoma umano all'inizio del nuovo millennio, il sequenziamento del genoma di molti organismi modello, gli sviluppi dell'epigenomica e della proteomica negli anni più recenti e gli studi delle associazioni relative a tutto il genoma (*Genome-wide associations*) collocano i ricercatori, i medici e i responsabili della sanità pubblica in una situazione nuova, in quanto è divenuto possibile definire in modo preciso, con grande sensibilità e specificità, le basi genetiche e genomiche delle malattie croniche e degenerative.

Con lo sviluppo di tecnologie di sequenziamento ad alto rendimento è stato possibile ottenere rapidamente un gran numero di genotipi e isolare dei marcatori genetici in un numero molto elevato di individui. Queste nuove opportunità tecnologiche hanno permesso di studiare le associazioni fra diversi marcatori genetici in un gran numero di pazienti affetti da malattie complesse, permettendo di isolare il contributo della costituzione genetica al loro determinismo. Studi più recenti hanno poi permesso di sottolineare l'importanza della variabilità genetica individuale e la diversità del modo in cui le stesse sequenze genomiche possono esprimersi in modo differenziato nei tessuti dell'organismo, anche in risposta alle pressioni di fattori esterni al genoma, come l'ambiente interno (cellulare e dell'insieme dell'organismo) e l'ambiente esterno, l'ambiente in cui viviamo, a sua volta da distinguere in ambiente sociale (ad esempio l'ambiente urbano) e naturale, l'ecosistema del quale come organismi biologici facciamo parte.

La precisa caratterizzazione molecolare delle malattie sembra poter spiegare in modo sempre più coerente e preciso ('medicina di precisione') le basi della suscettibilità individuale e di gruppo ai fattori patogeni e individuare le influenze dell'ambiente naturale e sociale sulla distribuzione delle patologie nelle popolazioni e sulla dinamica fisiopatologica negli individui. Grazie alla conoscenza sempre più precisa dei flussi di informazione diviene possibile isolare i complessi processi causali delle varie patologie e tenere conto della diversa

sensibilità individuale, ai vari livelli, dai determinanti genomici ai determinati geografici e sociali della salute, producendo allo stesso tempo nuovi strumenti diagnostici e innovative strategie preventive e terapeutiche.

L'applicazione delle nuove tecnologie genetiche e genomiche in biologia e in medicina, che richiede ai clinici e ai responsabili della sanità di collaborare con informatici, ingegneri, statistici e matematici, sta cambiando in profondità la comprensione della dinamica delle malattie e le pratiche cliniche, epidemiologiche e terapeutiche, spingendole verso una medicina caratterizzata da quattro 'P' : personalizzata, preventiva, predittiva e partecipativa.

I cinque saggi raccolti in questo fascicolo toccano ognuno un aspetto fondamentale delle trasformazioni che lo sviluppo delle nuove tecnologie sta determinando in medicina e nella sanità : 1. la personalizzazione dell'assistenza sanitaria, 2. l'importanza dello studio dei meccanismi "epigenetici", che controllano l'utilizzo dell'informazione genetica, cioè dei processi che incidono sul DNA senza modificarne la sequenza; 3. L'applicazione degli studi di associazione genome-wide nella comprensione dell'espressione genica che determina i tratti morfologici, come la statura; 4. La necessità di analizzare tutti i livelli della complessa catena causale che determina l'emergenza e lo sviluppo delle malattie, dai determinanti genomici sino ai determinanti sociali e culturali; 5. Le idee sulla possibilità di utilizzare le conoscenze genetiche e genomiche allo scopo di modificare o 'aumentare' le potenzialità umane, come proposto dai vari movimenti 'trans-umanisti'.

Bernardino Fantini

dossier

Genomica e medicina

A CURA DI BERNARDINO FANTINI

Assistenza sanitaria personalizzata: mettendo a fuoco il futuro

DI STEFANIA BOCCIA, GIOVANNA ELISA CALABRÒ, ALESSIA TOGNETTO,
WALTER RICCIARDI

Riassunto

Nell'ottobre 2016, un gruppo di esperti internazionali in sanità pubblica, politica, legge ed etica si è riunito a Ickworth House (Regno Unito) per un incontro intitolato Assistenza sanitaria personalizzata: mettere a fuoco il futuro. L'incontro ha preso in considerazione la maggiore personalizzazione dell'assistenza sanitaria, i benefici e le conseguenze di un tale radicale cambiamento nella salute, e alcuni dei passi che i responsabili politici e gli operatori dovrebbero prendere per realizzarlo. Questo articolo presenta una sintesi del dibattito che ha avuto luogo durante la riunione.

Parole chiave: Assistenza sanitaria personalizzata, Gestione del cambiamento, Leadership

Summary

In October 2016, a group of international experts in public health, policy, law and ethics assembled at Ickworth House (UK) for a meeting entitled Personalised healthcare: bringing the future into focus. The meeting considered the greater personalisation of healthcare, benefits and consequences of a such radical shift in health, and some of the steps that policy makers and practitioners would need to take to realise it. This report presents a summary of the debate that took place at the meeting.

Key words: Personalised healthcare, Change management, Leadership

1. Introduzione

Dal 4 al 7 ottobre 2016, un gruppo di esperti internazionali in materia di salute, politica sanitaria e sanità pubblica, diritto ed etica si è riunito a *Ickworth House* (Suffolk, UK) per un incontro intitolato “*Personalised healthcare: bringing the future into focus*”. L'incontro è stato organizzato dal Prof. Walter Ricciardi, dal Dr. Eric Meslin, dal Prof. Bartha Knoppers e dal Dott. Ron Zimmern, con l'obiettivo di stimolare un ampio dibattito sul futuro della salute e della sanità, proiettandosi almeno ai prossimi 15-20 anni.

In particolare, l'incontro ha preso in considerazione da un lato la sempre maggiore personalizzazione delle cure nonché i benefici e le conseguenze che potrebbero accompagnare un tale cambiamento radicale al fine di ottenere un migliore stato di salute, dall'altro alcuni passaggi che i decisori e gli operatori sanitari dovrebbero adottare per realizzare il potenziale che deriva dalla medicina personalizzata. Questo report presenta una sintesi delle principali riflessioni emerse durante questa importante riunione, già pubblicato in lingua inglese per mano della PHG Foundation (1), ed è suddiviso in due parti. La prima parte si focalizza su alcuni elementi cruciali legati ad un sistema sanitario più “personalizzato” e su vantaggi e limiti associati ad un sistema di questo tipo. La seconda parte, invece, riassume quelle che potrebbero essere le modalità operative per affrontare vantaggi e sfide legate alla personalizzazione delle cure.

2. Immaginare la salute futura

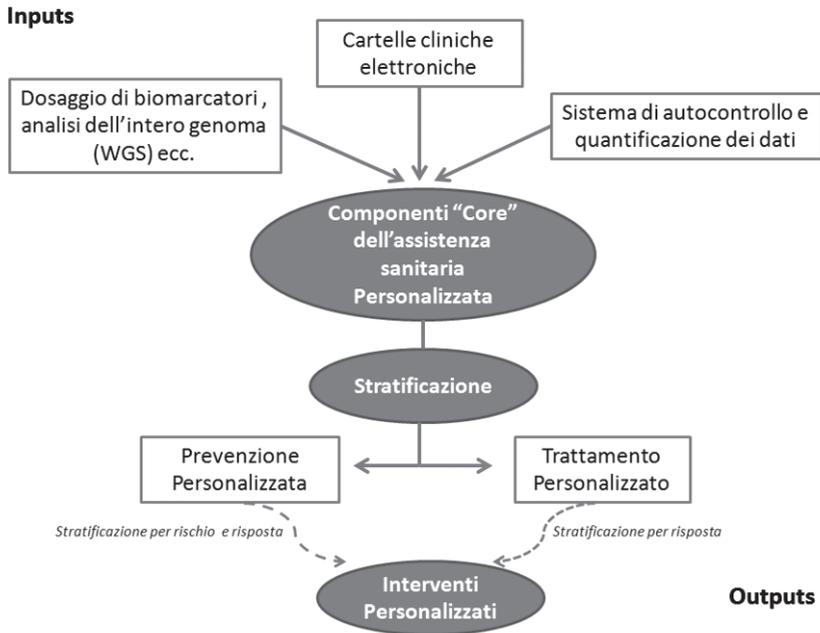
2.1 Come potrebbe essere l'assistenza sanitaria personalizzata?

All'inizio della riunione i delegati hanno preso in considerazione le caratteristiche principali e le peculiarità di un approccio più personalizzato alla salute. Le componenti core dell'assistenza sanitaria personalizzata (figura 1) possono essere considerate come un numero di *input* ed *output* di un sistema che garantisce una migliore salute per gli individui e le popolazioni, fornendo interventi preventivi e terapeutici più efficaci. Gli *input* sono le fonti multiple di dati e le conoscenze che derivano da questi dati, che saranno poi acquisite sia dai “fornitori” dell'assistenza sanitaria che dai cittadini stessi. Gli *output* deriveranno dalla stratificazione delle popolazioni fatta sulla base del loro rischio di malattia e/o loro risposta a particolari interventi terapeutici. L'ipotesi alla base della costruzione di un tale sistema è la seguente: gli interventi mirati a gruppi o individui maggiormente predisposti ad una migliore risposta agli stessi, potrebbero consentire miglioramenti significativi in termini di salute rispetto al modello unico “uguale per tutti” che caratterizza l'approccio attuale di prevenzione e cura in sanità.

3. Quali sono i potenziali vantaggi e quali le sfide di un'assistenza sanitaria personalizzata?

Diversi sono i potenziali vantaggi derivanti da un approccio più personalizzato della medicina, finalizzato al raggiungimento di una salute “migliore”, così

Figura 1 - Le componenti "core" di un'assistenza sanitaria personalizzata



come mostrato in tabella 1. Tuttavia, anche se molti sono i benefici prevedibili - anche se incerti - associati al passaggio verso la personalizzazione delle cure, non mancano di certo barriere, limitazioni e conseguenze negative ad esso correlate. Queste potenziali barriere potrebbero essere prevenute e su queste i decisori potrebbero agire tentando di attenuarle. Le principali sfide dell'assistenza sanitaria personalizzata sono riportate in tabella 1.

Tabella 1: Potenziali vantaggi e sfide di un'assistenza sanitaria personalizzata

Vantaggi	Sfide
<p>Nella pratica clinica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rafforzamento della fiducia nel processo decisionale clinico • Colmare l'intuitiva personalizzazione della pratica medica con la <i>evidence based medicine</i> • Riclassificazione razionale della malattia 	<p>Gaps nella conoscenze scientifiche ed evidence base:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mancanza di conoscenze scientifiche necessarie per "individualizzare" il rischio piuttosto che definire semplicemente le sotto-popolazioni a rischio • La mancanza di competenze professionali e di conoscenza potrebbe limitarne l'implementazione • La mancanza di conoscenze e di comprensione potrebbe influenzarne l'accettabilità da parte dei responsabili politici e dei cittadini
<p>Per i pazienti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migliori risultati di salute • Ottimizzazione del rapporto beneficio/ danno per interventi ad un livello individuale: <ul style="list-style-type: none"> – Ridurre diagnosi errate o interventi inutili <ul style="list-style-type: none"> - Evitare la farmacotossicità e altri danni iatrogeni – Migliorare l'autonomia personale <ul style="list-style-type: none"> - Migliorare la conoscenza diagnostica per i pazienti - Integrazione dei valori personali nel processo decisionale – Responsabilizzazione del paziente nel prendere decisioni consapevoli – Maggiore personalizzazione dei servizi 	<p>Riassegnazione delle responsabilità sociale e personale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trasferire la responsabilità ad individui vulnerabili • Le informazioni genomiche non possono responsabilizzare i cittadini o consentire il riequilibrio del loro rapporto con i medici • Rischio di sviluppare un legame tra rischio genetico, responsabilità sociale e scelta riproduttiva
<p>Un sistema sanitario più efficace ed efficiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maggiore prevedibilità della salute futura in grado di consentire una più efficace prevenzione delle malattie • Maggiore efficacia ed efficienza degli interventi attraverso un approccio mirato a sottopopolazioni/individui maggiormente rispondenti agli stessi • Risparmio dei costi • Consentire interazioni più efficaci ed efficienti tra sistemi sanitari e industrie 	<p>Attitudini personali e sociali nei confronti della salute:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Creazione di una popolazione "piuttosto preoccupata" • Confondimento sul concetto di salute e di benessere • Aggravare la confluenza di bisogno e domanda di salute • Eccesso di informazioni che conduce al disimpegno o alla desensibilizzazione • Depersonalizzazione che si ottiene che si riducendo il paziente ad un insieme di dati • Analfabetismo sulla genetica diffuso in tutti i settori • Impatti negativi sulle relazioni familiari e sui comportamenti

<p>Benefici sociali:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regolare la “genetica” per i cittadini • Bypassare la sfida dell'analfabetismo sanitario • Fornire una base razionale per il concetto di “equivalenza nella differenza” • Empowerment dei pazienti per costruire comunità in grado di intraprendere azione e controllo sulla loro salute • Distribuzione più inclusiva ed equa dei benefici sanitari 	<p>Sfide politiche:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficoltà di generalizzare l'esperienza o l'approccio a diverse malattie, popolazioni e tecnologie - anche le politiche devono essere stratificate • Difficoltà di integrazione delle politiche in tutte le discipline necessarie per una cura complessa e personalizzata • Difficile e sgradevole legislazione sulla scelta personale di riproduzione • Necessità di una migliore leadership in più ambiti: per politici, scienziati, clinici e industriali • Tendenza a "scappare" dalle innovazioni, piuttosto che trasformare i servizi; aumento della complessità e della inefficienza • Dialoghi inefficaci tra decisori in sanità e politici
	<p>Equità e discriminazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'inequità aumenta sia a livello locale che globale • Potenziale aumento della discriminazione
	<p>Sfide del sistema sanitario:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mancanza di infrastrutture e coordinamento per l'implementazione della ricerca e dei processi decisionali • Mancanza di risorse per la formazione del personale • Mancanza significativa di evidenze scientifiche robuste (Health Technology Assessment) • Necessità di bilanciare la dimensione dei sottogruppi di popolazione con i costi di un maggior numero di strati da differenziare

4. Temi e concetti emergenti

Durante il meeting di Ickworth gli esperti hanno cercato di definire una serie di visioni diverse del futuro dell'assistenza sanitaria in termini di drivers predominanti, l'entità del coinvolgimento del governo e i possibili catalizzatori per il cambiamento. Ad esempio, un report del *World Economic Forum* ha evidenziato tre scenari:

1. **Sanità Integrata** (*Health Incorporated*): i governi riducono i servizi pubblici e nuovi prodotti e servizi sono forniti da società ispirate da un senso di solidarietà condizionata
2. **Nuovo contratto sociale** (*New Social Contract*): i governi guidano l'efficienza del sistema sanitario e regolano le organizzazioni e gli individui verso il raggiungimento di una vita sana
3. **Individui super abilitati** (*Super Empowered Individual*): i cittadini utilizzano prodotti sanitari e servizi forniti da un settore commerciale competitivo per gestire la propria salute. I governi tentano di indirizzarne gli effetti (2).

Secondo gli esperti nessuno di questi scenari può rappresentare una visione globale o realistica del futuro. La costruzione di questo tipo di visione, infatti, richiederà da un lato una maggiore formazione e dall'altro processi di trasformazione più radicali in grado di affrontare le sfide prevedibili e quelle nuove che potrebbero derivare da un'assistenza sanitaria personalizzata.

Tra i temi emersi come priorità da affrontare in relazione allo sviluppo di un approccio più personalizzato all'assistenza sanitaria, ci sono le "limitazioni alla personalizzazione efficace dell'assistenza sanitaria" e i "pre-requisiti per un cambiamento radicale nel settore sanitario".

4.1 Limitazioni ad una personalizzazione efficace dell'assistenza sanitaria

Una maggiore personalizzazione dell'assistenza si associa ad una serie di sfide da affrontare nel caso in cui i potenziali benefici superino i potenziali oneri.

Personalizzazione –ci siamo arrivati?

La ricerca scientifica e clinica ha notevolmente migliorato la nostra capacità di definire e ri-classificare le malattie in modo più preciso. Ci sono stati, inoltre, progressi equivalenti nella capacità di stratificare i pazienti in sottogruppi, in base alla loro probabilità di rispondere ad un dato trattamento, e stratificare i cittadini sani in base al loro futuro rischio di malattia. Tuttavia, un divario significativo rimane tra la distribuzione della stratificazione - che è considerata come la comprensione dei nostri sistemi sanitari attuali - e la "vera" personalizzazione, vista come prospettiva futura ma ancora lontana. Quest'ultima implica un livello di precisione che mira a trattare ogni cittadino come un individuo veramente unico, e non come il membro di un gruppo (di dimensioni potenzialmente variabili) con cui condivide alcune caratteristiche comuni di salute. I nostri attuali livelli di conoscenza e comprensione della variazione e interazione tra i determinanti biologici e sociali di salute e malattia, tra gli individui, precludono una tale "individualizzazione" dell'assistenza sanitaria.

La personalizzazione implica anche un approccio alla salute che tiene veramente conto dei valori e delle preferenze personali e mette la persona al centro. Mentre questi requisiti per un sistema sanitario futuro sono auspicabili, resta da determinare come possano essere raggiunti in modo sostenibile, equo ed efficace.

La personalizzazione dell'assistenza sanitaria deriverà da un maggior numero di fornitori diversi di servizi sanitari in grado di garantire un più ampio menù di opzioni di cura e un cambiamento graduale nella capacità dei cittadini di effettuare una "auto-assistenza sanitaria". È anche probabile che l'enfaticizzazione delle preferenze personali e dei valori porterà ad una aspettativa in cui i sistemi sanitari soddisfino sia i "desideri" sia ciò che il sistema definisce oggettivamente come "bisogni", aumentando potenzialmente gli oneri per le risorse di tali sistemi.

Sovradiagnosi

Un maggiore monitoraggio delle persone attraverso approcci personalizzati aumenta il potenziale per una sovradiagnosi. Ciò può derivare sia dall'individuazione del rischio di malattia sia dall'individuazione precoce della malattia ancor prima che sia clinicamente evidente, e pone essenzialmente l'etichetta della malattia (e l'onere della prevenzione o del trattamento) su un individuo che non avrebbe mai sperimentato una malattia clinicamente rilevante. Anche se il rischio di malattia o la diagnosi di malattia si riscontra a livello individuale (e può essere profondamente soggettivo), la sovradiagnosi può essere determinata per l'individuo solo in maniera retrospettiva e può essere misurata solo a livello di popolazione. Il potenziale di sovradiagnosi solleva domande sulla semantica della "salute" e della "malattia", stimolando questioni sociali su potenziali vantaggi e danni della identificazione precoce di una malattia e su come l'equilibrio tra tutto ciò può essere ottimizzato.

Pareri diversi vengono esposti circa fino a che punto i governi e le organizzazioni sanitarie debbano assumersi la responsabilità di offrire screening e indicazioni sui futuri rischi di malattia, e quanto questa responsabilità debba essere lasciata agli individui. I cittadini che cercano maggiori informazioni sui rischi personali potrebbero scegliere di accedere allo screening tramite fornitori commerciali, tuttavia questi individui dovrebbero anche comprendere i limiti dell'utilità delle informazioni stesse, e le maggiori incertezze che ne derivano.

La complessità della previsione del rischio e la necessità di tener conto di molteplici effetti (tra cui le varianti protettive) comportano sfide nell'identificare il significato dei risultati generati dai test, nel mantenere la fiducia nei sistemi sanitari e regolatori/governativi e nel controllare i costi. Guardando in avanti, ciò può causare giudizi difficili su ciò che rappresenta uno stato "avverso" in cui gli individui differiscono lungo un continuum (come per esempio con la conoscenza, la disabilità di apprendimento, ecc.). Queste differenze probabilmente agiscono con maggiore effetto trainante (e con danno potenziale) soprattutto se si considerano i gruppi sociali, etnici, geografici o culturali. Sono necessari approcci sistematici e trasparenti, soprattutto se vi è stato un coinvolgimento dello stato nello screening/test o l'utilizzo di fondi pubblici. Le strategie degli individui per affrontare i propri rischi potrebbero includere processi decisionali delle persone stesse che decidono quali informazioni non vogliono conoscere, dato che il rapporto "segnale/rumore" diminuirà se la soglia di diagnosi viene ridotta.

Il raggiungimento dell'equità nella salute - equilibrio tra domanda e bisogno in un'epoca di assistenza sanitaria più personalizzata

Alcune delle caratteristiche vantaggiose della medicina personalizzata - che sono largamente guidate dai consumatori e facilitate da una serie di nuove tecnologie, tra cui la m-health e social media - possono anche, perversamente, agire come limitazioni. L'accesso alle tecnologie può essere iniquo. Coloro che

possono accedere alla medicina personalizzata possono avere esiti di salute positivi, ma, viceversa, l'accesso limitato alle tecnologie può determinare esiti di salute negativi. In particolare, "la demografia è un destino" con i giovani apparentemente più aperti ai potenziali vantaggi degli approcci personalizzati e meno vincolati da limitazioni reali o percepite. Al contrario, la popolazione più anziana o i soggetti con bisogni di salute complessi possono essere meno capaci di beneficiare da approcci personalizzati di cura. Poiché il collegamento di diverse fonti di dati è fondamentale per ottenere una personalizzazione efficace, i membri della popolazione che sono già disorganizzati (e probabilmente anche i più bisognosi) probabilmente saranno esclusi.

Responsabilizzare pazienti e consumatori nel cercare in modo proattivo l'assistenza sanitaria personalizzata non è sufficiente: per garantire un accesso equo, occorrono politiche di supporto e strutture sociali. Nella maggior parte dei paesi, le gerarchie e le strutture esistenti si concentrano sul trattamento delle acuzie e delle malattie. Al fine di ottimizzare approcci personalizzati, può essere utile creare sistemi di "benessere" che possano concentrarsi sul potenziale per la prevenzione personalizzata. Alcuni paesi (ad esempio Taiwan) hanno sviluppato processi integrati per la registrazione di dati sullo stile di vita e ambientali e il loro collegamento con la prescrizione di farmaci ed i loro effetti collaterali, e l'assistenza sanitaria ospedaliera. La registrazione della perdita di peso dei dati da parte di istituzione/ fabbrica o stabilimento è stata efficace nel dimostrare l'impatto di tali programmi e potrebbe consentire una più sistematica rendicontazione dei fattori comportamentali. Tuttavia tali programmi potrebbero essere considerati potenzialmente coercitivi e limitare l'autonomia personale: in molti paesi l'integrazione dei dati potrebbe non essere tollerata. Tuttavia, questi esempi dimostrano l'impatto potenziale che potrebbero avere approcci integrati nella promozione della salute. Laddove la prevenzione personalizzata è legata a questioni di scelta riproduttiva, questioni di responsabilità sociale per i cittadini e lo stato diventa estremamente sensibile e può essere fortemente caricato, e l'approccio più responsabile e pragmatico potrebbe essere che i governi "restino indietro" finché non siano disponibili prove conclusive sulla loro utilità clinica. Ma tenere in considerazione le conseguenze, la discussione pubblica e la consultazione sulle implicazioni socio-economiche, così come la necessità di preparare cornici di governo più anticipatori, sarebbe un percorso più responsabile.

4.2 Prerequisiti per un cambiamento radicale nelle cure

Affinché l'approccio della medicina personalizzata abbia un reale successo sono necessari una serie di cambiamenti radicali quali:

1. Ottenere una migliore "alfabetizzazione" in campo genetico sia tra i professionisti sia tra i cittadini

Una personalizzazione efficace della medicina si baserà su una migliore

conoscenza in ambito genetico sia tra i consumatori e le loro famiglie, sia tra gli operatori sanitari. Ciò deve essere realizzato attraverso un'adeguata formazione dei professionisti, in modo tale da ottenere, come risultato finale, una migliore comprensione da parte del pubblico. La sfida a lungo termine è quella di integrare e incorporare la genomica nell'ambito delle cure. Tutto ciò dovrebbe avere come effetto la riduzione della percezione, da parte del pubblico, che la genomica si associ a una qualche forma di discriminazione e, quindi, che i dati genomici meritino una tutela particolare. Una maggiore precisione della diagnosi, del trattamento e della cura hanno la potenzialità di migliorare le conoscenze dei pazienti in materia di salute. Perché questo funzioni, è importante che venga implementata quella che viene definita "medicina traslazionale", in modo tale che l'esperienza di un paziente diventi parte del processo di trasferimento della conoscenza ai pazienti successivi.

II. *Preservare il rapporto umano e il dialogo con la comunità*

Poiché alcuni approcci personalizzati utilizzano forme nuove e inesplorate di comunicazione tra pazienti ed operatori sanitari, caratterizzati da un contatto meno diretto, vi è il timore che ciò possa cambiare la natura del rapporto tra i due gruppi. Nonostante un'evoluzione in tale rapporto sia inevitabile e necessaria, è importante che, però, ne venga preservato l'aspetto "umano". Infatti, un'adeguata "presa in carico del paziente" non può prescindere dall'incontro di visu tra il professionista sanitario e il paziente, che costituisce anche una preziosa occasione per il professionista di inquadramento diagnostico, di cui parte fondamentale è l'intuizione derivante da un rapporto diretto con l'assistito. Anche se l'innovazione potrebbe portare con sé il rischio di una depersonalizzazione dell'assistenza sanitaria, dall'altro lato i cambiamenti all'interno del sistema sanitario potrebbero consentire ai cittadini di avere un ruolo determinante nel definire i valori che caratterizzano un sistema sanitario basato sul valore, a patto che si mantenga un continuo e reciproco dialogo con la comunità. Mantenere la fiducia dei cittadini nei confronti del sistema sanitario e garantirne la qualità potrebbe essere reso più semplice attraverso l'uso di intermediari del terzo settore e/o avvocati che si occupano del settore sanitario.

III. *Rafforzare Governance, consenso e fiducia nei servizi di cura*

Numerosi cambiamenti stanno trasformando il valore dei dati: arricchire le informazioni con dati, grazie all'uso di tecnologie che ne permettono l'acquisizione e la gestione, ne aumenta l'utilità. Nuove informazioni, infatti, possono aiutare gli individui a migliorare la gestione di una condizione cronica e compiere scelte consapevoli quando richiedono cure, ma, senza un comparatore, è difficile capire che significato attribuire a questi dati.

Inoltre, la modalità con cui i sistemi sanitari forniscono assistenza sarà messa in discussione da considerazioni più ampie riguardo la proprietà e gestione dei dati. Infatti, l'accesso ad una ingente mole di dati e la loro elaborazione richiede anche un adeguamento da un punto di vista normativo: le procedure relative all'acquisizione del consenso si stanno evolvendo verso forme dinamiche, e si va delineando una sempre maggiore attenzione sulla *governance*.

IV. Altre sfide includono nuove forme di assistenza sanitaria "ibrida", cioè che integrano attività clinica

e di ricerca. Per fornire delle risposte agli innumerevoli quesiti che questi nuovi approcci sollevano, si possono analizzare diverse fonti normative: il riconoscimento dell'implicito diritto già sancito dall'articolo 27 della "Universal Declaration of Human Rights" del 1948, secondo cui tutti dovrebbero beneficiare degli avanzamenti della scienza, potrebbe implicare che i cittadini siano ricettivi alla sistematica raccolta di un insieme minimo di dati individuali; il regolamento facente capo alla "European General Data Protection Regulation" consente l'utilizzo di Codici di Condotta, che potrebbero aiutare nello sviluppo di approcci più armonizzati. C'è la necessità di allontanarsi da un'idea di privacy per cui gli individui "possiedono" i propri dati, per avvicinarsi a un modello in cui i sistemi sanitari vengano considerati come i gestori dei dati. Le rivendicazioni di proprietà intellettuale sui dati possono limitarne i potenziali usi, a meno che sforzi congiunti a livello nazionale ed internazionale intervengano in una fase preventiva, formalizzando una nuova definizione di proprietà intellettuale.

IV. Alimentare e sfruttare il ciclo di conoscenza dei dati per una migliore salute

L'implementazione di un'assistenza sanitaria personalizzata rimane contingente all'acquisizione di dati significativi e ad una loro analisi tempestiva, al fine di determinare il percorso di salute ottimale per ciascun individuo. La democratizzazione della generazione di dati, attraverso dispositivi per la salute dei consumatori, l'uso dei social media e Internet, e le bioanalisi *direct-to-consumer* (genomica, epigenomica, microbioma ecc.) richiede lo sviluppo di metodologie in grado di aggregare questi dati con i dati sanitari provenienti da fonti più "tradizionali", generati durante l'incontro tra paziente e professionisti sanitari, quali carte cliniche elettroniche (in contesti di cura sia territoriale che ospedalieri) e biobanche. L'aggregazione dei dati sanitari con altri dati, come quelli amministrativi, che riflettono l'ambiente fisico e sociale all'interno del quale un cittadino vive (e che ha un profondo effetto sul suo stato di salute), potrebbe costituire un ulteriore vantaggio. Questa, tuttavia, rappresenta una grande sfida tecnologica, data la diversità

dei sistemi informativi utilizzati per generare e registrare questi dati e la loro spesso scarsa inter-operabilità. Si prospetta, inoltre, anche una sfida dal punto di vista normativo, etico e legale per regolamentare la proprietà e il diritto di utilizzo di questi dati, tenendo in considerazione l'opinione collettiva e individuale su come utilizzarli, da parte di chi e nell'interesse di chi. Realizzare un governo efficace della salute e dei dati relativi alla salute sarà essenziale. Se questa sarà di pertinenza di un'autorità centrale (statale), come avviene a Taiwan, o se sia auspicabile optare per un modello di trasparenza in cui i cittadini hanno il diretto controllo dei propri dati, è ancora oggetto di dibattito. Rimane, infatti, da risolvere il conflitto tra un atteggiamento di prudente (o pessimista) fiducia dei cittadini nelle organizzazioni che utilizzano i loro dati sanitari e, dall'altro lato, la volontà di avere diretto accesso e utilizzo dei propri dati, per comprendere meglio il proprio stato di salute.

Questo conflitto diventerà tanto più acceso quanto più le aziende avranno l'interesse a sviluppare prodotti correlati alla salute utilizzando i dati generati dall'uso dei propri prodotti.

Una minaccia importante è rappresentata, inoltre, dalla dipendenza del progresso, nel campo della medicina personalizzata, dallo sviluppo dei cosiddetti "*learning health systems*". Questi differiscono dai sistemi sanitari esistenti, in quanto prevedono un processo circolare, piuttosto che parallelo, tra acquisizione di dati e attività sanitaria. Questo approccio circolare e integrato permette di abbattere quelle barriere che si oppongono a un cambiamento nella pratica clinica, legate alla difficoltà di collegare la conoscenza all'attività pratica. I "*learning health systems*" si distinguono anche per essere più dinamici, attraverso un sistema di feedback che fa sì che i risultati generati dall'analisi dei "*big data*" possano guidare in modo rapido ed efficiente i cambiamenti nei trattamenti medici, nello stile di vita dei cittadini - attraverso raccomandazioni su interventi mirati a seconda dell'individuale stato di salute - e nella pratica dei professionisti sanitari.

V. Delimitazione dei confini: salute e malattia, ricerca e attività clinica, servizi pubblici e privati

Un tema comune che sottende molte delle discussioni avvenute all'interno del meeting di Ickworth, è stato quello riguardante le opportunità e le sfide presentate dalla graduale sfocatura, e persino dissoluzione, dei confini che riguardano i concetti di salute e cura. Per consentire a questi "*learning health systems*" di evolversi, sarà necessario ridefinire i confini tra:

Salute e malattia - Nel contesto della personalizzazione e di una tendenza verso una maggiore enfasi sulla prevenzione, sorgono problemi in merito alla misura in cui un maggiore utilizzo dei sensori (dispositivi medici sia interni che esterni) per monitorare lo stato di salute degli individui possa

rivelarsi utile. In teoria, una più precoce e potenzialmente più sensibile rilevazione di un comportamento anomalo, della fisiologia o della biochimica – attraverso l’uso di una gamma di dispositivi portatili o addirittura impiantabili- potrebbero essere utilizzati per prevenire lo sviluppo di malattie o esacerbazioni dei problemi sanitari esistenti. Tuttavia, questi progressi hanno anche il potenziale rischio di provocare fenomeni di eccessiva medicalizzazione e sovradiagnosi che determinano quindi, un aumento, piuttosto che una riduzione, dell’utilizzo di risorse del sistema sanitario, attraverso il ricorso a interventi inutili, se non addirittura dannosi.

Ricerca e attività clinica - Per consentire un’assistenza sanitaria che sia quanto più possibile personalizzata, è necessario sviluppare un sistema efficiente ed efficace per l’acquisizione di dati (dalle persone e dai sistemi sanitari) che vengano tradotti in decisioni condivise dai pazienti e dai professionisti sanitari. Attualmente, i sistemi sanitari fanno distinzioni molto chiare tra l’ambito dell’attività clinica, basata su evidenze scientifiche, e quello della ricerca, che cerca di fornire evidenze nel modo più sicuro ed efficiente possibile, ma porta maggiori rischi e incertezze. Tuttavia, è prevedibile che un tale approccio di separazione tra attività cliniche e di ricerca non sia più adeguato e che le rigide normative che ne sono la manifestazione possano costituire una limitazione alla personalizzazione delle cure, che richiedono, invece, un approccio più flessibile e dinamico. In particolare, si stanno prendendo in considerazione modelli ibridi, come il “100.000 Genomes Project” che mirano sia a fornire una migliore assistenza ai pazienti sia a sviluppare piattaforme per la raccolta e l’analisi dei dati dei pazienti, che possano costituire una base per il futuro sviluppo di approcci più personalizzati alla salute.

Guardando al futuro, sarà necessario pensare significativamente ai passaggi necessari per assicurare l’accettabilità sociale del concetto che tutti i pazienti, attraverso l’atto di ricevere assistenza, partecipino anche al progresso della conoscenza e alla ricerca di miglioramento della qualità che portano ad una sempre maggiore personalizzazione ed efficacia della cura per i futuri pazienti.

Coinvolgere le imprese commerciali in modi nuovi e positivi - Relativamente alla sfocatura dei confini tra ricerca e attività clinica, vi è la necessità di considerare il ruolo, in fase di cambiamento, del settore privato in un futuro ecosistema sanitario personalizzato. In questo, le aziende che investono la propria attività nel campo della salute hanno un ruolo chiave. In particolare, le tecnologie digitali che forniscono ai cittadini informazioni relative alla salute e al benessere sono sempre più accessibili attraverso applicazioni, dispositivi portatili e dispositivi di monitoraggio che possono essere installati in casa. Queste tecnologie sono state sviluppate in gran parte, anche se non esclusivamente, da aziende che cercano di trarre vantaggio non solo dalle vendite dei dispositivi stessi, ma sempre più anche

dall'utilizzo dei dati che raccolgono. Occorrerà condurre trattative per collaborazioni tra enti pubblici e privati che permettano ai cittadini di gestire la propria salute in modo trasparente utilizzando una combinazione di "prodotti sanitari", offerti sia attraverso i sistemi sanitari tradizionali che attraverso modelli diretti al consumatore. Il fatto che siano sempre più numerose le aziende che decidono di investire in questo settore offre l'opportunità di poter rispondere in modo soddisfacente alle diverse richieste dei pazienti. Tuttavia, la corrispondente necessità di integrare la grande quantità di dati che verranno generati in diversi e non necessariamente interoperabili dispositivi e piattaforme determineranno sfide significative.

4.3 Il ruolo dei governi nel bilanciare principi etici (universali?) e nel cambiare i valori sociali

Oltre a rispettare i principi etici, come quello dell'autonomia, lo Stato ha l'obbligo di mantenere la salute di tutti i suoi cittadini. I governi hanno un ruolo centrale nella promozione della salute, nella diffusione di programmi di prevenzione e promozione di stili di vita salutari, e nell'offerta di cura e sono responsabili di indirizzare il sistema sanitario verso un obiettivo di efficienza.

La regolamentazione del controllo e della gestione delle informazioni è, quindi, una responsabilità fondamentale dei governi e dei decisori. Tuttavia, anche i cittadini hanno un ruolo importante.

Garantire un'assicurazione sociale attraverso un modello di contratto sociale è relativamente innegabile, salvo che la reciprocità non sia legata alla deposizione forzata dei dati personali. Era stato proposto il supporto per gli individui/cittadini a depositare un set di dati "core" al fine di consentire lo sviluppo di un "learning health system". È stato anche evidenziato che un modello che sostiene la collaborazione attraverso incentivi potrebbe essere efficace, soprattutto se si tratta di società commerciali. Questo potrebbe includere aziende che raccolgono dati sullo stile di vita, come aggiunta alla loro attività (ad esempio supermercati) o produttori di sensori e software associati (ad esempio, Fitbit). La possibilità di rinnovare e trasformare il sistema sanitario coinvolgendo la popolazione potrebbe essere un potente mezzo per raggiungere un maggiore *empowerment* del paziente.

5. Ottenere il cambiamento

Durante il meeting è stata posta una forte enfasi sulla necessità di riconsiderare i ruoli che potrebbero ricoprire i diversi gruppi professionali nella trasformazione dei nostri sistemi sanitari. Si prevede che, nonostante i decisori e i professionisti continueranno ad essere coloro che plasmano il sistema sanitario, il ruolo del cittadino nella trasformazione di tale sistema sarà sempre più determinante. Ciò vale in particolare per le generazioni più giovani che sono

nate in un mondo digitalizzato, non avendo mai sperimentato un mondo senza connettività Internet e comunicazioni mobili. Le trasformazioni sociali maggiori che queste generazioni stanno creando, comprese le grandi aspettative sui benefici della tecnologia e della conoscenza scientifica, dovranno essere sfruttate per indirizzare cambiamenti positivi negli approcci sociali e personali alla salute.

A fronte del cambiamento degli atteggiamenti sociali e dei comportamenti e delle aspettative individuali, rimane aperta la questione su quale sia il ruolo dei professionisti sanitari e dei decisori in materia di salute nel modellare questi cambiamenti a beneficio dei cittadini stessi.

5.1 Futuro ruolo dei decisori nel garantire una salute di precisione

I partecipanti al meeting hanno discusso sul ruolo dei diversi gruppi decisionali, inclusi i professionisti della sanità pubblica, nel compiere quella trasformazione radicale all'interno dei sistemi sanitari che risulta necessaria per fornire un'assistenza sanitaria personalizzata. È stata posta enfasi sull'importanza di mantenere i valori della salute globale, in particolare l'impegno per la giustizia sociale e l'equità, ed è stata riconosciuta come imprescindibile l'esperienza dei professionisti della sanità pubblica nella raccolta e utilizzo dei dati per promuovere la qualità, l'efficienza e l'equità nei sistemi sanitari. D'altro canto, è stata anche riconosciuta la necessità di muoversi verso un modello in cui questi aspetti della sanità pubblica vengano incorporati all'interno del sistema sanitario, in particolare attraverso cambiamenti nella pratica clinica (aumentando l'accento sulla prevenzione delle malattie) e attraverso un maggiore coinvolgimento dei cittadini nella gestione della loro salute e benessere. Fino a quando le risorse disponibili per migliorare la salute di una popolazione saranno limitate, sarà fondamentale il ruolo dei *policy makers* e della sanità pubblica nel definire come queste risorse debbano essere allocate, in modo tale da ridurre al minimo le iniquità di salute che si prevede deriveranno dalle differenze nell'accesso alle tecnologie e alle conoscenze da parte delle differenti categorie di consumatori. Ciò che resta da definire è il ruolo della sanità pubblica, disciplina della medicina tradizionalmente volta a garantire la salute della popolazione attraverso interventi strutturati, all'interno di un nuovo sistema, caratterizzato da un profondo cambiamento della società. Da un lato, infatti, si accentua il potere di ciascun individuo nel garantire a sé stesso, in modo autonomo, il proprio stato di salute, e dall'altro, in alcuni Paesi almeno, si riduce lo spazio d'azione delle organizzazioni statali. Il legame della personalizzazione nell'assistenza sanitaria alla crescita dell'accesso alle tecnologie e alle informazioni correlate alla salute da parte dei consumatori, potrebbero indebolire le leve attraverso le quali la sanità pubblica e i responsabili politici possono puntare per promuovere la salute delle popolazioni. Il modo in cui il sistema sanitario pubblico si adatta a questo ecosistema di salute in evoluzione sarà un significativo determinante di come, e se, la personalizzazione della medicina può, alla fine, portare a un guadagno di salute.

5.2 Un cambiamento radicale nei sistemi sanitari richiede validi leader

La *Leadership* e la presenza di validi leader è fondamentale per garantire una reale trasformazione dei sistemi sanitari. Una visione di salute e assistenza sanitaria guidata dal cittadino e centrata sulla persona è di centrale importanza nell'ambito di un dibattito sul futuro della medicina personalizzata. L'opinione degli esperti è che l'impulso alla trasformazione radicale nel nostro sistema sanitario e la direzione di tale trasformazione deriveranno dalle pressioni legate alle alte aspettative dei cittadini sui benefici di salute che il progresso tecnologico può portare, grazie ad un'assistenza plasmata sui bisogni personali. Si pensa che queste aspettative costituiranno una sfida significativa per i leader che, nel prossimo futuro, si troveranno chiamati a governare un nuovo sistema sanitario, basato sull'innovazione e l'*empowerment* dei cittadini. Sarà fondamentale che chi ricoprirà il ruolo di leader sia in grado di farsi artefice del cambiamento, promuovendo cambiamenti che possono apparire distruttivi dello status quo, e sfruttando quei talenti, quelle abilità e conoscenze che diverranno parte del nuovo bagaglio culturale della salute. D'altro canto, appaiono necessarie anche le "tradizionali" competenze in tema di *management* sanitario, di responsabilità politica e un impegno costante per garantire la giustizia sociale riducendo le disuguaglianze di salute. Un cambiamento innovativo in sanità può tradursi in reale miglioramento di salute solo se chi quotidianamente lavora con i pazienti trova un ambiente nel quale ha la facoltà di prendere decisioni cliniche anche rischiose e operare serenamente in un campo che, essendo in divenire, porta con sé molte incertezze. Infine, i leaders del sistema sanitario dovranno creare movimenti per il cambiamento caratterizzati da coalizioni di cittadini e professionisti. È auspicabile, infatti, che si instauri un processo più collaborativo – che preveda una condivisione delle decisioni e dei rischi – rispetto ai modelli centralizzati che sinora hanno caratterizzato la gestione del cambiamento in sanità.

6. Conclusioni

Nella sessione conclusiva del meeting, è stato prodotto un breve comunicato, che i diversi partecipanti potranno utilizzare per la diffusione a tutti i portatori di interesse dei loro Paesi (appendice 1).

Risulta prioritaria, dunque, la necessità di coinvolgere, con uno spirito di collaborazione, i leader del sistema sanitario, i professionisti sanitari e i cittadini, sia per sfruttare le opportunità che l'innovazione offre alla medicina, sia per affrontare in modo congiunto le sfide che sono state descritte nella presente relazione. Le attuali forze economiche, sociali e politiche riguardanti la salute sono rivolte ad affrontare questioni di sostenibilità e disuguaglianza proponendo soluzioni a breve termine. Tuttavia, i partecipanti al meeting sono convinti della necessità di indirizzare i propri sforzi nel promuovere un necessario dibattito circa l'auspicabilità, fattibilità e accettabilità di un modello di cure personalizzato. Tale dibattito potrà costituire il mezzo per motivare i vari partecipan-

ti all'ecosistema sanitario ad agire proattivamente per realizzare la trasformazione radicale che appare, oggi più che mai, necessaria.

APPENDICE 1: COMUNICATO SUCCESSIVO AL MEETING DI ICKWORTH

Paths to Precision Health: Act Now

Ron Zimmern, Bartha Knoppers, Eric M. Meslin, Walter Ricciardi

È un dato di fatto che pressioni importanti si riversano sui sistemi sanitari di tutto il mondo. I trend demografici, i progressi tecnologici e le aspettative dei cittadini aumentano notevolmente il divario tra risorse disponibili e requisiti per l'assistenza sanitaria. Un certo ottimismo si può trovare nei progressi dell'informazione tecnologica, della nuova diagnostica, delle terapie, della genomica e di altre scienze della vita nell'ambito della medicina di precisione, che ha un ruolo chiave nel nuovo sistema di assistenza sanitaria e che si tradurrà in migliori *outcome* di salute per tutti cittadini. Ma non è detto che l'attuale ritmo evolutivo del cambiamento ci conduca a questo.

Abbiamo bisogno di intraprendere diversi rivoluzionari "slanci dirompenti".

I responsabili politici devono cominciare ad agire sin da ora per intraprendere questa trasformazione e rendere i nostri sistemi sanitari adeguati per il prossimo futuro. I sistemi sanitari devono essere in grado di rispondere ed affrontare sia l'odierna epidemia di Zika che l'invecchiamento della popolazione di domani. Ciò richiederà un riorientamento radicale che promuova una maggiore partecipazione personale al sistema sanitario, metta il cittadino al centro e guardi con maggiore enfasi alla prevenzione delle malattie e alla salute del cittadino.

Uno degli "slanci dirompenti" da fare sarà la messa in atto dell'Articolo 27 della Dichiarazione universale dei diritti umani del 1948, che difende il diritto dei cittadini a trarre vantaggio dai progressi della scienza e delle sue applicazioni. Ma dobbiamo lavorare su altre quattro priorità:

1. Liberare i Dati:

I ricercatori hanno bisogno di ulteriori dati per promuovere la conoscenza e sostenere la medicina traslazionale. I governi hanno bisogno di prove per informare i decisori politici, mentre le imprese commerciali richiedono dati prevedibili per pianificare i loro investimenti. I dati necessari per trasformare la nostra salute dipendono dalla possibilità data ai ricercatori di accedere ai dati sanitari e dalla capacità di condividerli su larga scala. Abbiamo bisogno di dati provenienti da tutte le fonti, quelle raccolte da noi stessi, quelle dei nostri registri medici e quelli del nostro ambiente. Rendere accessibili i dati è qualcosa che si può

realizzare solo se basato sul principio della reciprocità, ovvero in cui i custodi dei dati sono convinti che la rimozione delle barriere non avrà conseguenze indesiderate e i contribuenti dei dati sono disposti a consentire “violazioni” in cambio dei benefici sperati. Ma i dati “liberi” non sono l’obiettivo principale; Piuttosto l’obiettivo deve essere la creazione di un dataset di dati clinici e di ricerca e di database di riferimento della popolazione generale, integrati in tempo reale e condivisi in tutte le giurisdizioni. La condivisione dovrebbe essere la norma.

2. Incoraggiare il cittadino

I modelli attuali di coinvolgimento dei cittadini danno rilievo al voto, alla difesa del paziente e a vari modelli di scienza sociale fondati sulla partecipazione della popolazione, come sondaggi o *focus groups*. Ma è necessaria più innovazione. Dovrebbe diventare la norma per i cittadini contribuire ai loro dati e accedere alle informazioni necessarie al fine di prendere decisioni informate, all’interno di un sistema sanitario più trasparente. Dovrebbe essere considerata una responsabilità pubblica contribuire in tal senso al bene comune, inteso come atto di solidarietà o benevolenza civica.

Immaginiamo l’inclusione di dati portati “dalla culla alla tomba”. L’impegno dovrebbe essere fondato su un maggior coinvolgimento anziché sulle parole. Il contributo dei propri dati clinici e dei propri campioni biologici avrebbe un effetto moltiplicatore che comporterebbe un “pagamento anticipato” e servirebbe come investimento nel percorso di un Paese verso una salute migliore: tanto prezioso quanto la donazione di organi. Portati in tempo reale in un sistema dinamico e non lineare di acquisizione in salute, i migliori aspetti del modello ideale di percorso clinico, dovrebbero essere combinati con un modello ingegneristico per la valutazione continua, l’analisi di malfunzionamento e la riprogettazione. L’uso dei social media diventerà un “partita” tra più persone (forse tra millenni) che interagiranno con queste tecnologie come se fosse la loro principale forma di azione civica.

3. Distruggere i silos

L’accesso ai dati richiede l’abbattimento delle barriere alla collaborazione, nonché nuovi modi di unire ricerca, assistenza clinica e attività sanitarie. Dobbiamo riconoscere gli individui come membri di diverse sottopopolazioni, in tempi diversi, con diversi livelli di rischio o di resistenza alla malattia. Devono essere eliminate le barriere tra un modello tradizionale di salute pubblica prefigurato su determinanti sociali e un modello di assistenza clinica basata sulla scienza biomedica. La formazione interdisciplinare, con adeguati incentivi e certificazioni, dovrebbe essere il mezzo per raggiungere questo obiettivo. Dobbiamo orientarci ad un sistema in cui la ricerca è cura e la cura è ricerca. La sfocatura di questi confini sarà un sine qua non per gli standard etici della futura pratica professionale e offrirà a tutti i cittadini la strada per un futura salute di precisione.

4. Far crescere attivamente i Leader

Queste proposte rimarranno semplici aspirazioni se non potranno essere tradotte in realtà. Per fare tutto ciò è necessaria una *leadership* ed in particolare un elevato livello di impegno che trascende gli orizzonti annuali da 3 a 5 anni della maggior parte dei politici. Nella nostra cornice per la salute di precisione sono emersi cinque temi comuni che catturano la sua essenza: la visione; creare una cultura di valori condivisi; Formazione ed implementazione della strategia; Potenziamento delle persone; Influenza, motivazione e ispirazione.

La *leadership* è essenziale se vogliamo forgiare e cambiare la cultura; *management* e amministrazione possono agire solo nel contesto di una cultura del genere.

Ringraziamenti:

Ringraziamo i convenuti al meeting presso Ickworth House per aver contribuito all'elaborato di cui alla referenza bibliografica numero 1:

Roza Adany - Professor, Head of Department of Preventative Medicine, Debrecen University, Hungary

Mark Bale - Department of Health, UK

Stefania Boccia - Professor, Catholic University of the Sacred Heart, Italy

Pascal Borry - Associate Professor of Bioethics at Centre for Biomedical Ethics and Law, Department of Public Health and Primary Care, Belgium

Hilary Burton - Director, PHG Foundation

Martina Cornel - Professor of Community Genetics and Public Health Genomics, VU University Medical Centre, Holland

Jan Friedman - Head of The Friedman Lab, University of British Columbia, Canada

Rob Hastings - Senior Manager, Market Development, Illumina, UK

Bartha Knoppers - McGill University, Canada

Katherine Littler - Senior Policy Analyst, Wellcome Trust, UK

Eric Meslin - President and CEO of Council of Canadian Academies, Canada

Walter Ricciardi - Professor of Public Health, Catholic University, Italy

Laura Rodriguez - Director, Division of Policy, Communications and Education, NHGRI, Bethesda, USA

Ron Zimmern - Chairman, PHG Foundation, UK

Bibliografia essenziale

1. Alison Hall and Leila Luheshi. Signatories: Prof. Bartha Maria Knoppers, Dr Eric Meslin, Prof. Walter Ricciardi, Dr Ron Zimmern. *Personalised healthcare: bringing the future into focus*. PHG Foundation. Final report of the Ickworth meeting, April 2017 (<http://www.phgfoundation.org/file/17639/>)
2. *Sustainable Health Systems: Visions, Strategies, Critical Uncertainties and Scenarios*. World Economic Forum in collaboration with McKinsey & Company, (2013).

Al di sopra della genetica

DI LUCIA ALTUCCI, ELENA BATTAGLIOLI, MAURIZIO D'ESPOSITO,
GIUSEPPE MACINO, LISA MARCHIORETTO, MARIA MATARAZZO,
SAVERIO MINUCCI, TOMMASO PIZZORUSSO, CECILIA POLI, PIER LORENZO PURI,
GIUSEPPE TESTA, SERENA VAROTTO

Riassunto

Le ricerche dell'era post-genomica, iniziata 14 anni fa con il primo sequenziamento dell'intero genoma umano, hanno rivelato una plethora di meccanismi chiamati "epigenetici" che controllano l'utilizzo dell'informazione genetica e che sono alla base di tutti i processi cellulari. "Epigenetica" vuol dire "al di sopra della genetica", cioè si tratta di processi che incidono sul DNA senza modificare la sua sequenza.

Parole chiave: *Era post-genomica, DNA, Genetica.*

Summary

The research of the post-genomic era, started 14 years ago with the first sequencing of the entire human genome, revealed a plethora of mechanisms called "epigenetics" that control the use of genetic information and that underlie all the cellular processes. "Epigenetics" means "above the genetics", that is, processes that affect the DNA without modifying its sequence.

Key words: *Post-genomic era, DNA, Genetics.*

La molecola di DNA è sottoposta a diversi livelli di avvolgimento e compattamento per poter essere impacchettata nel nucleo cellulare. Il primo livello di condensazione consiste nell'avvolgimento del DNA attorno a delle proteine chiamate Istoni, creando una struttura denominata nucleosoma (figura 1). I nucleosomi a loro volta sono soggetti a livelli progressivi di compattamento fino a formare i cromosomi (figura 2). Il termine "cromatina" si utilizza per fare riferimento al DNA associato a proteine: i nucleosomi costituiscono l'unità fondamentale della cromatina mentre i cromosomi rappresentano il livello di maggiore compattamento. I meccanismi epigenetici agiscono sia sul DNA sia sugli istoni, controllando in questo modo l'architettura della cromatina e, di conseguenza, l'accessibilità all'informazione genetica: un alto grado di condensazione della cromatina rende difficoltoso l'accesso del macchinario cellulare a carico della lettura, replicazione e riparazione del DNA, mentre una struttura più rilassata facilita questi processi.

Le modifiche epigenetiche

Gli Istoni sono posizionati nel centro del nucleosoma; ciascun istone ha due estremi, uno dei quali - chiamato "coda" - esposto verso l'esterno del nucleosoma (Figura 1). Le code degli Istoni sono i bersagli di una serie di fattori epigenetici di natura enzimatica, capaci di aggiungere o rimuovere gruppi chimici, le cosiddette "modifiche epigenetiche" che comprendono metilazione, acetilazione, fosforilazione, ubiquitinazione ed altre (1).

In base alle modifiche epigenetiche che si trovano sulla cromatina (cioè sul DNA e/o sugli istoni) cambia sia l'interazione tra DNA ed istoni sia l'interazione

Figura 1 - Schema della struttura di un nucleosoma

Il DNA si avvolge in torno ad un nucleo di 8 Istoni formando un nucleosoma, che costituisce l'unità fondamentale della cromatina

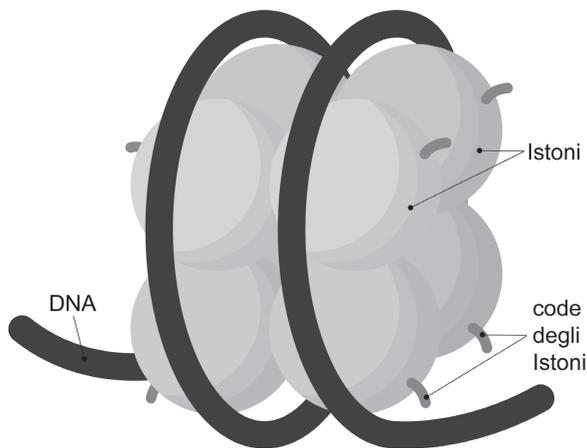
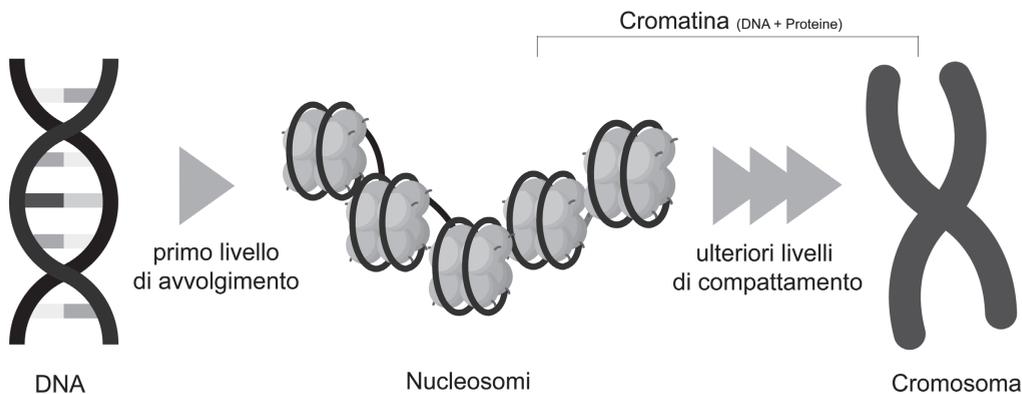


Figura 2 - Livelli progressivi di compattamento della cromatina

I nucleosomi sono sottoposti a livelli progressivi di compattamento dando origine ai cromosomi.



con altre proteine associate alla cromatina (fattori di trascrizione, fattori di riparazione del DNA, fattori di replicazione del DNA). Modificando queste interazioni è possibile controllare l'accessibilità e l'utilizzo dell'informazione genetica. L'effetto delle modifiche presenti sulle diverse regioni del genoma in un determinato momento è cumulativo, cioè l'effetto finale dipende della loro combinazione e della loro posizione.

I fattori che inseriscono o rimuovono le modifiche epigenetiche sono enzimi che si legano direttamente al DNA o agli Istoni oppure alle proteine a loro volta associate al DNA o agli istoni. Concettualmente, i fattori epigenetici si possono classificare a seconda del risultato della loro azione: sono "scrittori" gli enzimi che inseriscono modifiche epigenetiche sugli istoni o sul DNA, sono "cancellatori" quelli che rimuovono le modifiche dagli Istoni o dal DNA e, per ultimo, sono "lettori" le proteine che riconoscono le modifiche epigenetiche sugli Istoni e sul DNA ed inducono una risposta che può essere, per esempio, l'attivazione o la disattivazione di alcuni geni o il cambiamento della posizione dei nucleosomi (2).

I Non-coding RNA

Oltre alle modifiche chimiche sulla cromatina esiste un secondo meccanismo di regolazione epigenetica costituito da diverse classi di molecole di RNA, tutte incluse nella categoria dei "non-coding RNA" (ncRNA). Come suggerisce il nome, questi RNA non codificano per la sintesi di una proteina, ma hanno un ruolo regolatorio fondamentale nei processi intracellulari.

I ncRNA controllano l'architettura della cromatina e le modifiche epigenetiche attraverso il reclutamento di fattori epigenetici e l'amplificazione dei meccanismi che stabiliscono e mantengono lo stato epigenetico lungo le

diverse regioni del genoma (3). In linea generale, i ncRNA funzionano come piattaforme per l'assemblaggio di complessi proteici che, guidati dalla sequenza del RNA, possono regolare le modifiche epigenetiche e la trascrizione in regioni specifiche del genoma.

Un genoma, diversi epigenomi

Sul genoma si trovano, in ogni momento, diverse modifiche epigenetiche: si può parlare di un set combinatoriale di modifiche che rende accessibili o meno diverse regioni del DNA. L'esistenza di questo set combinatoriale ha fatto nascere il concetto di "codice epigenetico", concetto che più tardi è stato riformulato in "linguaggio epigenetico" a causa della sua complessità (2, 4).

Le tecnologie di sequenziamento massivo di ultima generazione e la bioinformatica consentono di visualizzare l'epigenoma, cioè l'insieme di tutte le modifiche epigenetiche presenti sull'intero genoma, in un tessuto, in un momento determinato. L'epigenoma è dinamico e controlla l'utilizzo del codice genetico in relazione ad un contesto biologico specifico. L'epigenoma cambia in risposta ai diversi stimoli che una cellula riceve; questo consente di aggiustare il programma di espressione genica sulla base di nuove condizioni come per esempio presenza di ormoni, stress meccanico o progressione lungo le diverse fasi del ciclo cellulare.

Tutti i processi vitali sono controllati dai meccanismi epigenetici, dallo sviluppo embrionale al metabolismo all'invecchiamento. Nonostante i diversi tipi cellulari presenti nel nostro corpo abbiano in larga misura la stessa informazione genetica, le loro identità e funzioni specifiche vengono stabilite e mantenute attraverso i meccanismi epigenetici. L'epigenoma consente ad ogni tipo cellulare di accedere all'informazione genetica necessaria per lo svolgimento della propria funzione, mentre il resto dell'informazione rimane silenziata. Per esempio, i geni specifici per la funzione neuronale saranno attivi solo nei neuroni e silenziati negli altri tipi cellulari (cellule della pelle, fegato, muscolo).

Alterazioni genetiche ed epigenetiche nelle malattie

In linea con la funzione essenziale che i meccanismi epigenetici svolgono nello sviluppo degli organismi e nell'interazione tra i nostri geni e l'ambiente, non sorprende che alterazioni epigenetiche siano implicate in malattie che vanno dal cancro all'autismo alla disabilità intellettiva e dalla distrofia muscolare alle malattie neurodegenerative, cardiovascolari e metaboliche. Come sopra indicato, le modifiche epigenetiche possono essere inserite o rimosse, cioè sono reversibili, e questo aspetto è importantissimo per affinare le nostre capacità di cura. Infatti, gli enzimi epigenetici sono bersagli privilegiati di nuovi farmaci, detti epigenetici o epi-farmaci, che intervengono appunto per rimuovere modifiche inserite nei posti sbagliati, oppure per aggiungere quelle che mancano. Inoltre, lo sviluppo recente di tecnologie applicabili a cellule singole sta provocando una profonda trasformazione degli studi dell'epigenoma, consentendo nuove analisi sulle

relazioni causali tra fenotipo (le caratteristiche osservabili) e stato dell'epigenoma, e aprendo nuove strade verso la comprensione dei processi molecolari alla base delle malattie, ma anche verso la ricerca di terapie.

Di seguito sono riportati esempi di alcune malattie per cui sono state descritte alterazioni genetiche ed epigenetiche e per le quali la ricerca di terapie epigenetiche appare promettente.

Cancro e farmaci epigenetici

Diversi tipi di tumori sono diventati più curabili grazie all'introduzione di nuove terapie più "intelligenti" rispetto alla chemioterapia, unica arma a disposizione qualche decennio fa. La logica di questi nuovi farmaci è quella di essere più specifici, diretti cioè contro tumori che presentano specifiche mutazioni nel DNA (presenti in quel paziente e in quel tumore e non in altri), con scarsi effetti sulle cellule sane del paziente e quindi con minori effetti collaterali.

Sulla base di questa logica semplice ma efficace, sono iniziati negli anni recenti sforzi a livello nazionale ed internazionale per il sequenziamento sistematico delle mutazioni presenti in tutti i tumori. Le mutazioni del DNA sono state identificate o sono in corso di identificazione in decine di migliaia di tumori di pazienti, così che attualmente abbiamo a disposizione dei "database mutazionali". Questo sforzo ha portato anche ad un miglioramento strabillante della tecnologia di sequenziamento del DNA con una notevole riduzione dei costi. È perfettamente ragionevole pensare che in un futuro prossimo (non decenni, ma pochi anni) la maggior parte dei pazienti, se non addirittura tutti, potranno vedere il DNA delle loro cellule tumorali sequenziato e le mutazioni in esso presenti mappate completamente.

Un problema di questa strategia di lotta ai tumori è che anche le cellule tumorali accumulano nuovi cambiamenti e diventano resistenti anche ai farmaci intelligenti, che spesso dopo mesi o anni smettono di funzionare e la malattia riappare più aggressiva di prima. Quindi, quello che abbiamo scoperto finora è molto, ma non è tutto per dichiarare il "game over" del tumore in molti pazienti.

La correlazione mutazione del DNA-sensibilità al farmaco specifico continua ad essere un pilastro della ricerca di nuovi farmaci antitumorali, ma negli ultimi anni abbiamo iniziato a sfruttare anche con successo le nuove conoscenze nel settore dell'epigenetica, che hanno portato ad inquadrare il cancro sempre più come una malattia dove accanto alle mutazioni del DNA giocano un ruolo altrettanto importante alterazioni dell'epigenoma. In effetti, abbiamo identificato un numero sempre maggiore di alterazioni epigenetiche nelle cellule tumorali, che incidono in maniera fondamentale sul loro comportamento e sembrano essere importanti anche nel determinare la resistenza ai farmaci.

Molte tecnologie derivate dal sequenziamento del DNA possono essere usate per ricavare informazioni sulle modificazioni epigenetiche. È importante sottolineare come i due tipi di studi -genetica ed epigenetica del cancro- siano

strettamente intrecciati. Inoltre, in molti casi le mutazioni del DNA avvengono in geni la cui funzione è intrinseca all'epigenoma, cioè avvengono in quegli enzimi che, come abbiamo visto in precedenza, sono lettori, scrittori o cancellatori. In questo modo mutazioni del DNA possono portare direttamente ad un cambio epigenetico (le cosiddette "epimutazioni"). Sono quindi iniziati -più tardi rispetto agli studi genetici- anche gli studi internazionali per la mappatura sistematica delle alterazioni epigenetiche dei tumori, che sono però ancora in una fase relativamente iniziale. Il Consorzio Internazionale degli Epigenomi Umani (IHEC), ad esempio, è stato fondato per coordinare e standardizzare la produzione di epigenomi di riferimento con particolare attenzione agli stati cellulari rilevanti per la salute e per le malattie, accelerando così la traduzione di nuove conoscenze in clinica per migliorare le terapie e la diagnosi precoce. Inoltre, IHEC ha introdotto modelli standard e strumenti di bioinformatica per analizzare e interpretare i dati epigenomici in modo uniforme. Anche l'Italia, in sinergia con gli altri stati ha creato le proprie iniziative, fra cui il progetto Bandiera Epigenomica (EPIGEN) una rete multidisciplinare di ricercatori italiani, finanziata dal MIUR e gestita dal CNR, che ha promosso l'eccellenza scientifica ed ha aumentato la visibilità della ricerca italiana nel campo dell'epigenetica (www.epigen.it).

Le alterazioni epigenetiche presenti nelle cellule tumorali sono dovute all'azione di fattori epigenetici specifici (enzimi) che sono bersagli dei nuovi farmaci epigenetici o "epifarmaci". Infatti, sono stati sviluppati con successo alcuni farmaci per "correggere" le alterazioni epigenetiche delle cellule tumorali e alcuni epifarmaci sono già a disposizione del paziente. Ad oggi molti farmaci epigenetici sono stati approvati per diverse neoplasie fra cui il mieloma multiplo (5). Nonostante ciò siamo ancora ai primi passi nell'ottimizzazione del loro uso, e molti fattori che sono causa di alterazioni epigenetiche delle cellule tumorali sono ancora "orfani", cioè non hanno ancora un farmaco specifico che li bersagli.

In questo campo, il laboratorio della Prof.ssa Lucia Altucci presso l'Università della Campania "Luigi Vanvitelli" ed IGB-CNR ha contribuito all'identificazione e alla caratterizzazione di nuovi farmaci epigenetici con un potenziale terapeutico importante sia per la selettività contro le cellule malate sia per la bassa tossicità nei confronti delle cellule sane (6).

Uno degli obiettivi del laboratorio del Prof. Saverio Minucci presso L'Istituto Europeo di Oncologia è quello di trovare maniere più efficaci di utilizzo dei farmaci epigenetici siano essi farmaci già utilizzabili nei pazienti oppure farmaci in fase "preclinica" e quindi ancora solamente sperimentali (7). In laboratorio, per diversi tipi di tumori, sono stati messi a punto dei modelli sperimentali di trattamento con farmaci epigenetici che tengono conto delle alterazioni epigenetiche del tumore e intervengono per modificare e correggere tali alterazioni. Come risultato, le cellule tumorali perdono aggressività o addirittura muoiono. Queste linee di ricerca si pongono l'obiettivo di identificare dei "cocktail" di farmaci da usare con la stessa specificità di quelli usati contro tumori

con particolari mutazioni del DNA, ma in questo caso dirigendoli contro specifiche alterazioni dell'epigenoma e con scarsa tossicità contro le cellule sane.

Le "malattie della cromatina"

Come sopra descritto, il controllo epigenetico si basa sulla cromatina in cui proteine strutturali ed enzimatiche legano il DNA modulando l'espressione dei geni. Mutazioni in tali proteine possono alterare lo stato della cromatina, con effetti anche drastici.

Le patologie monogeniche, cioè causate da una mutazione in un singolo gene, che colpiscono le proteine della cromatina sono definite come "chromatin diseases" (malattie della cromatina). Alcune di queste malattie sono abbastanza frequenti, come una patologia autistica chiamata sindrome di Rett (RTT), che rappresenta una delle principali cause di ritardo mentale nel genere femminile, altre invece sono molto rare, come la sindrome da Immunodeficienza, instabilità Centromerica e anomalie Facciali (ICF). Queste patologie sono il focus delle ricerche del Prof. Maurizio D'Esposito e della Dr. Maria Matarazzo dell'IGB-CNR di Napoli.

La sindrome di Rett è un disordine genetico del neurosviluppo che colpisce 1/10000 femmine nate vive. Questa patologia è caratterizzata da una fase iniziale di sviluppo normale, che subisce successivamente un arresto tra i 5 e i 48 mesi di vita. Le capacità di linguaggio e psicomotorie acquisite regrediscono velocemente, parallelamente ad un rallentamento dello sviluppo del cranio e alla progressiva perdita di interesse sociale. Possono essere anche presenti respirazione irregolare, epilessia, e gravi ed invalidanti disturbi a molti livelli, anche se non c'è neurodegenerazione. Non esiste a tutt'oggi una cura.

Più del 95% delle pazienti affette dalla RTT presentano mutazioni nel gene MECP2 (Methyl CpG binding protein 2), un fattore epigenetico che riconosce - è un lettore- il segnale di metilazione sul DNA nel promotore dei geni bersaglio e ne reprime l'espressione impedendo l'accesso delle proteine deputate alla trascrizione. Tuttavia, di recente è stato evidenziato un ruolo di MeCP2 anche nell'attivazione trascrizionale di numerosi geni in specifici distretti cerebrali. E' inoltre noto che MeCP2 gioca un ruolo importante nella manutenzione e modulazione della struttura del genoma. Mutazioni nel gene MECP2 con perdita di funzione o variazioni nel numero di copie del gene sono responsabili di patologie neurologiche differenti, ma associate comunque ad autismo e ritardo mentale. Tali dati sottolineano l'estrema importanza di un'appropriate dose della proteina MeCP2 per una normale fisiologia, poiché l'effetto patogenetico si ha sia nel caso di perdita che di guadagno di funzione.

Tre sono i principali approcci per la cura della Sindrome di Rett. Il primo è la terapia genica, basata sul dato ottenuto nel 2007 dal gruppo di Adrian Bird, dimostrante che la reintroduzione di un allele sano in un modello murino della malattia riporta l'animale ad una condizione normale. La seconda strada, che si

sta percorrendo nei laboratori di M. Matarazzo e M. D'Esposito, è la riattivazione dell'allele presente nel cromosoma X inattivato attraverso specifici modelli animali e l'uso di composti di diversa natura, ma principalmente in grado di regolare i meccanismi epigenetici (vedi <https://reverserett.org/cure/>). La terza strada coinvolge diversi approcci di tipo farmacologico mirati a differenti alterazioni biochimiche presenti nelle pazienti affette da sindrome di Rett.

Mutazioni in un altro fattore epigenetico chiamato DNMT3B (DNA methyltransferasi 3B), che inserisce la metilazione sul DNA (è uno scrittore), sono invece responsabili della sindrome ICF, una malattia estremamente rara. Quando la proteina DNMT3B non funziona, le cellule del sistema immunitario non sono più in grado di produrre anticorpi. La malattia infatti si manifesta prevalentemente nella prima infanzia con una grave immunodeficienza che comporta estrema suscettibilità alle infezioni respiratorie e/o del tratto gastrointestinale e morte precoce. Nei pazienti si riscontrano anche alterazioni cromosomiche, difetti di crescita, ritardo psicomotorio e lievi dismorfismi. La terapia attuale si basa su infusioni regolari di immunoglobuline per via endovenosa. Recentemente è stato tentato con successo il trapianto di midollo osseo, aprendo la strada allo sviluppo di terapie basate sulle cellule staminali.

Infatti, una tecnologia particolarmente promettente per la cura della sindrome ICF è quella che permette di derivare cellule staminali pluripotenti, le iPSCs (induced Pluripotent Stem Cells), direttamente da cellule della pelle dei pazienti (17). Le iPSCs hanno potenzialità paragonabili alle cellule staminali embrionali e, come queste, possono essere cresciute in vitro per lungo tempo ed essere indotte a differenziare in diversi tipi di cellule mature, tra cui anche i linfociti, il tipo cellulare più severamente colpito nella sindrome ICF. Le iPSCs derivate dai pazienti, infatti, possono essere sottoposte a correzione in vitro del difetto genico mediante un approccio di "gene-editing" basato sulla tecnologia CRISPR/Cas9. Le cellule corrette rappresentano così una fonte di cellule da cui generare cellule sane del sistema immunitario tentando così il ripristino del tessuto compromesso dalla malattia.

Distrofia Muscolare di Duchenne

La Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) è una malattia genetica causata da mutazioni nel gene della distrofina che ne impediscono l'espressione. In assenza di distrofina i muscoli subiscono un deterioramento progressivo dovuto all'incapacità di mantenere integra la loro struttura a seguito della contrazione. Al momento non esistono terapie per contrastare la progressione di questa malattia, che tuttora rimane fatale. Studi portati avanti dal laboratorio del Dr. Lorenzo Puri presso la Fondazione Santa Lucia (Roma) hanno recentemente rivelato l'importanza di alcune modificazioni epigenetiche nella progressione della distrofia muscolare. In particolare, questi studi hanno identificato delle alterazioni a livello dell'acetilazione degli istoni, meccanismo epigenetico che

regola la struttura della cromatina e la conseguente espressione genica nei muscoli e nelle cellule che contribuiscono alla rigenerazione muscolare. (8). Tali scoperte hanno rivelato un nuovo aspetto nella patogenesi della distrofia muscolare e probabilmente di altre malattie genetiche: le alterazioni epigenetiche contribuiscono alla progressione di una malattia la cui origine è genetica. Questo nuovo concetto di patogenesi epigenetica di malattie genetiche ha ispirato il razionale dell'uso di farmaci epigenetici nel trattamento della distrofia muscolare. Studi pre-clinici supportano l'ipotesi secondo cui una classe di farmaci, chiamati inibitori delle istone deacetilasi (cioè che inibiscono l'attività degli enzimi che rimuovono l'acetilazione dagli istoni), è efficace nel bloccare la progressione della distrofia muscolare. Questo è possibile grazie alla capacità di questi farmaci di stimolare la rigenerazione delle fibre muscolari ed al contempo di inibire la formazione di cicatrici fibrotiche e l'infiltrazione grassa nei muscoli distrofici (9). Tali studi hanno posto le basi per una sperimentazione clinica di un inibitore delle istone deacetilasi; la sperimentazione attualmente in corso in Italia su pazienti affetti da DMD ha per il momento risultati incoraggianti.

Questi farmaci agiscono su un tipo cellulare di recente identificazione - i progenitori fibro-adipogenici. Si tratta di cellule che risiedono nell'interstizio dei muscoli, tra una fibra e l'altra, e che svolgono un ruolo chiave nel coordinare l'attività delle cellule staminali muscolari (altresì chiamate cellule satelliti) in risposta alle perturbazioni del microambiente muscolare durante la rigenerazione muscolare. Per esempio, in caso di trauma muscolare acuto, si assiste ad un'invasione di cellule infiammatorie che rilasciano un alto numero di sostanze indispensabili a dare inizio alla risposta rigenerativa. Queste sostanze stimolano l'attività pro-rigenerativa dei progenitori fibro-adipogenici e la limitano ad una finestra temporale ben definita, che coincide con la tempistica della formazione di nuove fibre muscolari da parte delle cellule satellite. Nella distrofia muscolare di Duchenne, e probabilmente in altri tipi di distrofie muscolari e malattie muscolari croniche, l'attivazione di progenitori fibro-adipogenici risulta scoordinata e non più ristretta nella finestra temporale tipica della risposta alle lesioni acute. Ciò comporta l'accumulo di progenitori fibro-adipogenici la cui attività diventa "patologica". Per esempio, queste cellule alla lunga diventano capaci di formare tessuto cicatriziale fibroso e grasso, che progressivamente invade i muscoli e sostituisce le fibre contrattili, dando luogo all'evento più drammatico della progressione di molte malattie muscolari: la perdita di capacità motoria e di sostegno da parte di muscoli. Le ricerche del laboratorio del Dr. Puri hanno identificato il circuito epigenetico che controlla l'espressione dei geni che regolano la capacità di progenitori fibro-adipogenici di svolgere un'attività pro-rigenerativa (come nel caso delle lesioni muscolari acute) o patologica (come nel caso delle distrofie muscolari). In particolare, questi studi hanno evidenziato che nei progenitori fibro-adipogenici dei muscoli distrofici un'alterata attivazione delle istone deacetilasi è in grado di sopprimere l'espressione di geni fondamentali per la funzione pro-rigenerativa ed al contempo di promuovere le attività fibrogeniche ed adipogeniche. Farmaci in

grado di inibire l'attivazione aberrante delle istone deacetilasi (gli inibitori delle istone deacetilasi) si sono rivelati in grado di restituire ai progenitori fibro-adipogenici dei muscoli distrofici le loro attività pro-rigenerative e di eliminare quelle pro-fibrotiche ed adipogeniche. Questo costituisce il razionale molecolare per il potenziale impiego degli inibitori di istone deacetilasi nel trattamento farmacologico delle distrofie muscolari.

Studi ancora più recenti hanno preso in considerazione il tessuto muscolare distrofico dopo il trattamento con istone deacetilasi, ed hanno rivelato l'esistenza di un meccanismo attraverso cui microvescicole prodotte e rilasciate dai progenitori fibro-adipogenici dei muscoli distrofici dopo il trattamento sono in grado di stimolare la capacità delle cellule satellite di proliferare e formare nuove fibre muscolari.

Epigenetica ed ambiente: l'esperienza, le malattie del neurosviluppo e la riprogrammazione cellulare

L'esperienza plasma le conoscenze e il comportamento influenzando il modo in cui i neuroni si connettono tra loro. Questa capacità plastica del nostro cervello è particolarmente accentuata durante periodi critici come lo sviluppo postnatale, quando il sistema nervoso manifesta la massima capacità di modificarsi in funzione degli stimoli esterni. Numerosi studi hanno chiarito che questa plasticità del cervello dipende da meccanismi che regolano il modo in cui i nostri geni sono letti all'interno di specifici gruppi di neuroni, tuttavia la caratterizzazione di tali meccanismi è ancora ai primi passi. È stato ipotizzato che i meccanismi epigenetici, grazie alla loro capacità da un lato di recepire gli stimoli e dall'altro di modificare la lettura del nostro codice genetico all'interno del sistema nervoso, possano fungere da mediatori tra esperienza e sviluppo cerebrale. Esperimenti condotti nel laboratorio del Prof. Tommaso Pizzorusso presso la Scuola Normale Superiore di Pisa ed Istituto di Neuroscienze del CNR, hanno confermato questa ipotesi. Utilizzando tecniche di sequenziamento del DNA ad alta efficienza i ricercatori hanno scoperto che, privando un occhio dell'esperienza visiva per tre giorni, si modifica lo stato di attivazione di centinaia di geni e si alterano in modo patologico i circuiti della corteccia cerebrale dedicata alla visione. Ripetendo l'esperimento, ma stavolta bloccando la metilazione del DNA prima di interrompere l'esperienza visiva, si è visto che in questo caso l'assenza di esperienza non portava all'alterazione dell'espressione genica e dello sviluppo visivo riscontrati nell'esperimento precedente, segno che la metilazione del DNA media l'azione dell'esperienza visiva sull'attivazione genica (10). Queste osservazioni ci consentono di iniziare a decifrare in che modo matura il cervello e offrono elementi utili per comprendere le basi di molte malattie, come la sindrome di Rett descritta sopra, la schizofrenia o disturbi della funzione cerebrale come l'autismo, che spesso mostrano alterazioni dei meccanismi epigenetici legati alla metilazione del DNA e dello sviluppo cerebrale.

L'ambiente, le esperienze positive ed anche i traumi hanno la capacità di alterare l'attività di alcune molecole presenti nei nostri neuroni che scolpiscono e forgianno il nostro epigenoma, contribuendo a formare la memoria molecolare della nostra esperienza passata. Ad esempio, è noto che uno stress emotivo molto forte possa rappresentare un fattore di rischio importante per l'insorgenza di malattie neuropsichiatriche quali ad esempio la depressione.

Il gruppo di ricerca della Prof.ssa Elena Battaglioli, dell'Università degli Studi di Milano ed Istituto di Neuroscienze del CNR, ha scoperto che un fattore epigenetico chiamato LSD1 è in grado di convertire un forte stress nell'insorgenza di comportamenti ansiosi (11). Questa ricerca pionieristica mostra per la prima volta come un enzima epigenetico, LSD1, modifichi la leggibilità del DNA in risposta allo stress, variando l'espressione di geni che modulano la plasticità delle cellule nervose, ovvero la capacità di un neurone di comunicare con altri neuroni. La principale implicazione clinica di questa scoperta è la possibilità di studiare farmaci in grado di interferire con LSD1 come nuova strategia per contrastare gli effetti negativi dello stress e che promuovono l'insorgenza di ansia e depressione.

La disabilità intellettiva e l'autismo costituiscono campi molto promettenti in cui sfruttare la nostra capacità di agire sull'epigenoma, come dimostra il lavoro svolto nel laboratorio del Prof. Giuseppe Testa presso l'Istituto Europeo di Oncologia e l'Università di Milano. Questo lavoro ha descritto alcuni dei numerosi interruttori epigenetici coinvolti tanto nel cancro quanto nelle malattie dello sviluppo (15). L'approccio sperimentale di queste ricerche sfrutta la plasticità dell'epigenoma per riprogrammare l'identità di una cellula agendo sui suoi controlli epigenetici: si è in grado di trasformare, ad esempio, cellule della cute in neuroni e addirittura piccoli organoidi cerebrali, in cui studiare come le alterazioni epigenetiche agiscono sullo sviluppo del sistema nervoso, arrivando anche ad identificare nuovi potenziali bersagli terapeutici. Approcci analoghi sono stati nel frattempo intrapresi nel laboratorio del Prof. Testa anche in campo oncologico, con la generazione di organoidi tumorali coltivati e propagati in vitro che fungono da 'avatars' della neoplasia del paziente mirando a riprodurre i tratti salienti.

In parallelo, l'equipe del prof. Testa ha anche affrontato la cosiddetta riprogrammazione cellulare diretta, cioè quei processi con cui una cellula matura, terminalmente differenziata, come ad esempio un fibroblasto della cute, può essere trasformata direttamente in un neurone, senza neanche passare per lo stadio di pluripotenza. Studiando i meccanismi epigenetici che permettono ad una cellula di cambiare la propria identità in maniera così completa e diretta, si è scoperto il ruolo chiave in questo processo di un gene che modifica la cromatina e le cui mutazioni sono state recentemente identificate come causa di malattie neurologiche caratterizzate da distonia, aprendo nuovi scenari non solo nella comprensione di questo tipo di malattie del neurosviluppo, ma anche dimostrando l'intima compenetrazione tra aspetti meccanicisti e applicativi della ricerca biomedica contemporanea.

Infine, sempre il lab del Prof. Testa ha recentemente identificato una nuova sindrome da disabilità intellettiva, individuandone la causa nelle mutazioni di YY1, una proteina importante per l'embriogenesi e la sua mutazione è già stata associata all'insorgenza di diversi tumori tra cui quelli alla mammella e alla prostata. Il suo nome, Ying Yang, è dovuto alla sua caratteristica di operare come una sorta di giano bifronte, potendo sia attivare che disattivare molti altri geni a seconda del contesto cellulare e degli stimoli ambientali, controllandone dunque la funzione sia normalmente che durante l'insorgenza di processi patologici come la cancerogenesi, quando le mutazioni avvengono in individui adulti.

Il nuovo studio, apparso recentemente (16), ha evidenziato invece come quando le mutazioni del gene YY1 avvengono all'inizio dello sviluppo, si origina appunto la "Sindrome da aploinsufficienza di YY1". In particolare, lo studio ha anche chiarito come agiscono queste mutazioni, alterando l'espressione genica e lo stato dell'acetilazione della cromatina, che è la sostanza attorno a cui è avvolto il DNA, nelle cellule dei pazienti. L'acetilazione degli istoni, che costituiscono la cromatina, è un meccanismo chiave che promuove l'attività dei geni e che è alterato spesso anche nella cancerogenesi. Esistono quindi già farmaci capaci di inibirla o favorirla, molti dei quali già in avanzata sperimentazione clinica per molti tumori. Pertanto la scoperta di un deficit di acetilazione in questi pazienti colpiti da mutazioni di YY1 apre possibilità concrete di testare in futuro questi modulatori dell'acetilazione come approcci terapeutici.

Epigenetica ed ambiente: i meccanismi di sopravvivenza delle piante

Molti dei principali processi epigenetici sono stati scoperti inizialmente nelle piante, che sono un sistema sperimentale molto utilizzato per studi genetici ed epigenetici. Le piante sono organismi sessili che si sviluppano prevalentemente in fase post-embriionale, cioè dopo la germinazione del seme, e che per crescere devono costantemente sincronizzare la loro crescita e il loro differenziamento alle variabili condizioni ambientali. Questa sincronizzazione tra sviluppo-condizioni ambientali è mediata da cellule specifiche situate nei meristemi delle piante ed è fondamentale perché la sopravvivenza di una specie vegetale è garantita dalla capacità di fiorire quando le condizioni ambientali sono favorevoli alla produzione di seme. Il monitoraggio costante delle condizioni ambientali consente alle piante di regolare il momento del passaggio da una fase di sviluppo all'altra (dalla germinazione del seme alla riproduzione nelle piante annuali, dalla germinazione del seme per tutto il ciclo vitale nelle piante perenni) e garantire la fase di riproduzione nella stagione più favorevole. Studi recenti, alcuni condotti nel laboratorio della Prof.ssa Serena Varotto dell'Università di Padova, indicano che nelle piante l'epigenoma non solo contribuisce all'identità e alle funzioni cellulari ma anche alla plasticità che le piante manifestano nei confronti dell'ambiente che le circonda (18). Nelle piante, i differenti stati epigenetici pur non essendo

associati a variazioni nella sequenza del DNA possono tuttavia essere trasmessi alle cellule figlie. Infatti, i meccanismi epigenetici permettono non solo variazioni nell'espressione dei geni in risposta a variazioni delle condizioni ambientali, ma anche la persistenza delle variazioni nelle cellule figlie, prodotte per divisione cellulare, una volta che lo stimolo ambientale causa della variazione sia rimosso. In pratica, i meccanismi epigenetici consentono alle piante di stabilire una memoria molecolare degli eventi meteorologici transitori. Il meccanismo di memoria degli eventi ambientali transitori più studiato è sicuramente quello che regola la fioritura nelle specie vegetali adattate ai climi temperati che presentano alternanza di stagione ed in particolare nella specie modello per gli studi di genetica *Arabidopsis thaliana*. Attraverso una variazione graduale degli stati epigenetici della cromatina dei geni che regolano la fioritura in tutte le cellule del meristema, *Arabidopsis* non solo è in grado di registrare nella cromatina delle sue cellule che l'inverno è trascorso, grazie alla percezione delle basse temperature, ma è anche in grado di sincronizzare la fioritura al periodo primaverile, quando è maggiore la probabilità che il seme si sviluppi nelle condizioni di temperatura più favorevoli. Molti dei cambiamenti epigenetici indotti dall'ambiente sono resettati durante la produzione dei gameti nelle piante, così come nel caso della vernalizzazione (il processo d'induzione della fioritura dopo del periodo invernale), per permettere alla progenie delle piante vernalizzate di sincronizzare a loro volta la fioritura alla primavera. Tuttavia, alcuni cambiamenti epigenetici possono persistere ed essere ereditati da una generazione all'altra come alcuni studi hanno recentemente dimostrato. L'epigenetica definisce come epialleli quelle varianti di un gene che non differiscono nella loro sequenza nucleotidica ma nei marchi epigenetici che caratterizzano la cromatina e che sono in grado di determinare variabilità fenotipica. Al pari degli alleli, gli epialleli possono essere ereditati in maniera stabile da una generazione all'altra. Gli studi sinora compiuti per associare variabilità epigenetica e fenotipica nelle piante si sono in realtà quasi esclusivamente concentrati sullo studio della metilazione del DNA, prevalentemente perché ne sono noti i meccanismi di ereditarietà e perché questo marchio epigenetico risulta più semplice da studiare dal punto di vista metodologico (13). Gli studi molecolari sugli epialleli delle piante hanno rivelato che in alcuni casi l'instabilità dei meccanismi epigenetici responsabili dell'inattivazione trascrizionale dei trasposoni (TEs) è alla base della variabilità epigenetica e fenotipica osservata e che nella maggior parte dei casi gli epialleli sono determinati da nuove inserzioni di TEs che determinano variazioni nello stato della cromatina in grado di alterare l'espressione dei geni adiacenti l'inserzione.

Altri studi riguardanti i meccanismi d'interazione pianta/ambiente hanno evidenziato che le condizioni ambientali, soprattutto se stressanti, possono indurre nelle piante variabilità epigenetica, modificando le caratteristiche della cromatina e probabilmente consentendo una memorizzazione dello stress. La memoria

degli eventi di stress che può essere di lunga durata (meiotica) o di breve durata (mitotica) deve ancora essere studiata e compresa a fondo, ma potrebbe avere un ruolo importante nell'adattabilità delle piante alle condizioni ambientali variabili e non sempre favorevoli e quindi nell'evoluzione delle specie vegetali.

La possibilità che l'ambiente possa determinare l'insorgenza di nuovi epialleli responsabili di variabilità fenotipica è importante dal punto di vista del miglioramento genetico. Sia che l'ambiente induca cambiamenti epigenetici mirati a migliorare l'adattabilità alle variazioni climatiche, sia che i cambiamenti epigenetici indotti siano casuali, nel momento in cui risultassero ereditabili -cioè trasmissibili alle generazioni successive- determinerebbero la disponibilità di nuova variabilità genetica. Su questa nuova variabilità genetica può agire la selezione naturale allo scopo di incrementare o ridurre la frequenza di particolari epialleli nelle popolazioni. Al pari, il miglioramento genetico potrebbe avvalersi di questi epialleli e tramite la selezione artificiale incrementare la frequenza di epialleli desiderati in una varietà coltivata, per renderla particolarmente adatta alla coltivazione in un dato ambiente. Nonostante i recenti progressi scientifici nel campo della genomica e dell'epigenomica, ci sono ancora numerosi limiti di natura tecnica e statistica nella determinazione del legame che esiste tra variabilità genetica ed epigenetica e nella quantificazione dell'impatto di questa variabilità sull'espressione genica.

In conclusione, nonostante la sequenza del DNA contenga tutta l'informazione per il funzionamento degli organismi il codice genetico non è il solo codice della vita. Esiste un altro codice, anzi, un linguaggio composto dalle modifiche epigenetiche che consentono e controllano l'utilizzo dell'informazione genetica. Questo linguaggio epigenetico è alla base di tutti i processi vitali nel nostro corpo, e le sue alterazioni sono alla base di tante malattie come quelle qui descritte. La sfida del futuro è comprendere in dettaglio il legame esistente tra genotipo, epigenotipo e fenotipo, principalmente nel contesto delle patologie per cui una terapia epigenetica sarebbe plausibile e nell'ambito agrario considerando il cambiamento climatico ed il crescente fabbisogno alimentare della popolazione mondiale.

Referenze

1. Tessarz P, Kouzarides T. Histone core modifications regulating nucleosome structure and dynamics. *Nature Reviews*, Vol 15, 703-708 (2014)
2. Berger S.L. The complex language of chromatin regulation during transcription.. *Nature* Vol 447, 407-412 (2007)
3. Holoch D, Moazed D. RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nature Reviews Genetics* , Vol 16, 71-84 (2015)
4. Strahl B.D, Allis D.C. The language of covalent histone modifications. *Nature* Vol 403, 41-45 (2000)

5. Altucci L, Rots M.G. Epigenetic Drugs: from chemistry via biology to medicine and back. *Clinical Epigenetics* 8: 56 (2016). Questo articolo introduce una serie di reviews sullo stato dell'arte nell'ambito del disegno ed utilizzo di farmaci epigenetici.
6. Valente S, Mellini P, Spallotta F, Carafa V, Nebbioso A, Polletta L, Carnevale I, Saladini S, Trisciunglio D, Gabellini C, Tardugno M, Zwergel C, Cencioni C, Atlante S, Moniot S, Steegborn c, Budriesi R, Tafani M, Del Bufalo D, Altucci L, Gaetano C, Mai A. 1,4-Dihydropyridines Active on the SIRT1/AMPK pathway ameliorate skin repair and mitochondrial function and exhibit inhibition of proliferation in cancer cells. *J Med Chem* 25; 59 (4): 1471-91 (2016).
7. Newbold A, Matthews G.M, Bots M, Cluse L, Clarke C.J.P, Banks KM, Cullinane C, Bolden JE, Christiansen A.J, Dickins R.A, Miccolo C, Chiocca S, Kral A.M, Ozerova N.D, Miller T.A, Methot J.L, Richon V.M, Secrist J.P, Minucci S & Johnstone R.W. Molecular and Biologic Analysis of Histone deacetylase inhibitors with diverse specificities. *Mol Cancer Ther*; 12 (12): 2709-21 (2013)
8. Mozzetta C, Consalvi S, Saccone V, Tierney M, Diamantini A, Mitchell KJ, Marazzi G, Borsellino G, Battistini L, Sassoon D, Sacco A, Puri PL. Fibroadipogenic progenitors mediate the ability of HDAC inhibitors to promote regeneration in dystrophic muscles of young, but not old Mdx mice. *EMBO Mol Med* (4):626-39 (2013).
9. Consalvi S, Mozzetta C, Bettica P, Germani M, Fiorentini F, Del Bene F, Rocchetti M, Leoni F, Monzani V, Mascagni P, Puri PL, Saccone V. Preclinical studies in the mdx mouse of duchenne muscular dystrophy with the histone deacetylase inhibitor givinostat. *Mol Med* (19): 79-87 (2013)
10. Tognini P, Napoli D, Tola J, Silingardi D, Della Ragione F, D'Esposito M, Pizzorusso T. Experience-dependent DNA methylation regulates plasticity in the developing visual cortex. *Nat Neurosci* Vol 7: 956-8 (2015)
11. Rusconi F, Grillo B, Ponzoni L, Bassani S, Toffolo E, Paganini L, Mallei A, Braidà D, Passafaro M, Popoli M, Sala M, Battaglioli E. LSD1 modulates stress-evoked transcription of immediate early genes and emotional behaviour. *Proc Natl Acad Sci USA* 113 (13):3651-6 (2016)
12. Signaroldi E, Laise P, Cristofanon S, Brancaccio A, Reisoli E, Atashpaz S, Terreni M.R, Doglioni C, Pruneri G, Malatesta P, Testa G. Polycomb dysregulation in gliomagenesis targets a Zfp423-dependent differentiation network. *Nat Commun* 7:10753 (2016)
13. Heard E, Martienssen R.A, Transgenerational Epigenetic Inheritance: Myths and Mechanisms. *Cell* 157: 95-109 (2014)
14. E. Signaroldi, P. Laise, S. Cristofanon, A. Brancaccio, E. Reisoli, S. Atashpaz, M.R. Terreni, C. Doglioni, G. Pruneri, P. Malatesta and G. Testa. Polycomb dysregulation in gliomagenesis targets a Zfp423-dependent differentiation network. *Nature Comm* 7:10753 (2016)
15. Adamo, S. Atashpaz, P.L. Germain, M. Zanella, G. D'Agostino, V. Albertin, J.

- Chenoweth, L. Micale, C. Fusco, C. Unger, B. Augello, O. Palumbo, B. Hamilton, M. Carella, E. Donti, G. Pruneri, A. Selicorni, E. Biamino, P. Prontera, R. McKay, G. Merla and G. Testa. 7q11.23 dosage-dependent dysregulation in human pluripotent stem cells affects transcriptional programs in disease-relevant lineages. *Nature Genet* (2):132-41 (2015)
16. M. Gabriele, A.T. Vulto-van Silfhout, P.L. Germain, A. Vitriolo, R. Kumar, E. Douglas, E. Haan, K. Kosaki, T. Takenouchi, A. Rauch, K. Steindl, E. Frengen, D. Misceo, C.R.J. Pedurupillay, P. Stromme, J.A. Rosenfeld, Y. Shao, W.J. Craigen, C.P. Schaaf, D. Rodriguez-Buritica, L. Farach, J. Friedman, P. Thulin, S.D. McLean, K.M. Nugent, J. Morton, J. Nicholl, J. Andrieux, A. Stray-Pedersen, P. Chambon, S. Patrier, S.A. Lynch, S. Kjaergaard, P.M. Tørring, C. Brasch-Andersen, A. Ronan, A. van Haeringen, P.J. Anderson, Z. Powis, H.G. Brunner, R. Pfundt, J.H.M. Schuurs-Hoeijmakers, B.W.M. van Bon, S. Lelieveld, C. Gilissen, W.M. Nillesen, L.E.L.M. Vissers, J. Gecz, D.A. Koolen, G. Testa, B.B.A. de Vries YY1 Haploinsufficiency Causes an Intellectual Disability Syndrome Featuring Transcriptional and Chromatin Dysfunction. *American J Hum Genet* 100(6):907-925 (2017)
 17. Avior Y, Sagi I, Benvenisty N. Pluripotent stem cells in disease modelling and drug discovery. *Nat Rev Mol Cell Biol* (3):170-82 (2016)
 18. Lunardon A, Forestan C, Farinati S, Axtell MJ, Varotto S. Genome-wide characterization of maize small RNA loci and their regulation in the Required to Maintain Repression 6-1 (rmr6-1) mutant and long-term abiotic stress. *Plant Physiol* 170 (3):1535-48 (2016).

Variazioni temporali della statura delle donne e suoi determinanti genetici e ambientali

DI MARIA ENRICA DANUBIO

Riassunto

La statura e il suo progressivo incremento nel tempo sono considerati utili indicatori delle condizioni di vita delle popolazioni negli studi epidemiologici, nei Paesi e nei periodi in cui mancano fonti scritte e nell'analisi delle loro implicazioni nei processi riproduttivi e di sopravvivenza. La maggior parte delle conoscenze si riferisce ai maschi per i quali sono disponibili le serie dei coscritti. I dati femminili sono disponibili solo per tempi recenti e per un numero limitato di generazioni. Tuttavia, le variazioni dei valori medi della statura delle donne appaiono di grande interesse in quanto mostrano una ridotta intensità del fenomeno, dovuta a determinanti genetici, fisiologici e culturali. Risultati promettenti vengono dagli studi di associazione genome-wide, che indagano sia il numero di loci genetici coinvolti nel fenotipo della statura, sia la loro azione indiretta attraverso la regolazione dei meccanismi fisiologici legati al dimorfismo sessuale.

Pertanto, lo studio della statura delle donne può considerarsi un modello per lo studio più generale del determinismo genomico dei caratteri anatomici, fisiologici e comportamentali.

Parole chiave: Statura delle donne, Variazioni temporali, Determinanti.

Summary

Height and its secular changes are considered useful indicators of living conditions of populations in epidemiological studies and in Countries and in periods that lack written sources. Most knowledge refers to males and comes from studies on conscripts series. Women's series are available only for recent times and for limited generations. Nevertheless, trends of women's mean values of height are of interest because they show reduced intensity, due to genetic, physiological and cultural determinants. Promising results come from genome-wide associations studies, that investigate both the number of genetic loci involved in the phenotype of stature, and their indirect action on it through the regulation of physiological mechanisms related to sexual dimorphism. Therefore, the study of women's stature can be considered as a model for the more general study of genomic determinism of anatomical, physiological and behavioral characters.

Key words: Women's height, Variations in time, Determinants.

Introduzione

Il rapporto tra statura, il suo progressivo incremento nelle generazioni e le condizioni di vita è sempre stato un argomento focale nella ricerca antropologica (Tanner, 1990; Cole, 2003; Danubio & Sanna, 2008). Negli ultimi decenni vi è stato un rinnovato interesse sull'argomento in diversi campi di ricerca in quanto sono considerati indicatori utili della salute della popolazione negli studi epidemiologici (Batty et al., 2009; Russ et al., 2014; Tyrell et al., 2016); spesso costituiscono l'unica fonte per la ricerca sullo sviluppo degli standard di vita nei Paesi e in periodi in cui mancano fonti scritte (Komlos, 1994; Steckel, 2009; Akachi & Canning, 2015; Giannecchini & Moggi-Cecchi, 2008; Baten et al., 2009; Baten & Blum, 2012; Moradi, 2010; Ramòn & Martínez-Carrión, 2011) e mostrano implicazioni nei processi riproduttivi e di sopravvivenza (Jousilahti et al., 2000; Nettle, 2002; Peracchi, 2008). Tuttavia, la maggior parte delle conoscenze si riferisce ai cambiamenti temporali della statura media degli uomini nei paesi industrializzati derivanti dall'analisi delle serie storiche dei coscritti (Komlos 1994; Steckel, 2001; Danubio et al. 2003; Danubio & Sanna, 2008; Komlos & Baten, 2004). Tra le cause alla base del fenomeno vale la pena menzionare gli incrementi nutrizionali, quantitativi e qualitativi; il miglioramento e la diffusione delle condizioni igieniche; la creazione e l'accesso diffuso ai servizi sanitari nazionali; l'aumento medio dei redditi; l'innalzamento dei livelli culturali e d'istruzione; l'abolizione del lavoro minorile. Questi fattori possono essere quantificati in termini di prodotto interno lordo/pro capite e tutti hanno contribuito, tra l'altro, all'eradicazione e all'eliminazione delle malattie infettive e alla diminuzione della mortalità infantile.

I dati sulla statura delle donne sono raramente disponibili in letteratura fino alla seconda metà del secolo scorso. Ciò a motivo di una diffusa disuguaglianza di genere caratteristica del comportamento sociale della maggior parte delle società storiche, moderne e contemporanee. Le donne non sono state coinvolte nella vita militare fino a tempi molto recenti nei paesi più sviluppati, quindi non sono disponibili liste di leva; erano e sono ancora escluse in molte ricerche sul campo in molti paesi a causa di complesse norme sociali che impediscono loro di partecipare alla raccolta di dati somatici. Tuttavia, l'analisi dell'andamento nel tempo della loro statura media è di grande interesse in quanto mostra una ridotta intensità del fenomeno rispetto a quanto noto per gli uomini. Attualmente, questo argomento è particolarmente discusso per le sue implicazioni a livello culturale, sociale ed economico.

La statura delle donne

Molti lavori antropologici hanno studiato la statura media delle donne in singole popolazioni, in un momento specifico o il suo andamento per brevi periodi di tempo, ma sempre su campioni esigui (Henneberg & Van den Berg, 1990; Pretty et al., 1998; Malina et al. Al., 2004; Haghdooostet al., 2008; Sanna &

Danubio, 2009). A partire dall'inizio di questo secolo, sono diventati disponibili anche dati da indagini sanitarie o nazionali rappresentative sia per i Paesi industrializzati che per quelli in via di sviluppo che hanno permesso di approfondire questo aspetto e di evidenziare importanti e interessanti risultati, aprendo nuove linee di ricerca (Cavelaars et al., 2000; Garcia & Quintana-Domeque, 2007; Moradi, 2010; Mark, 2014).

Mark (2014) ha riportato un'ampia revisione della statura delle donne in 96 paesi con lo scopo di verificare, attraverso le variazioni della statura, la disuguaglianza di genere in relazione alla salute, al reddito e all'istruzione. I suoi risultati sono importanti, ma anche interessanti sono i dati sulle stature medi utilizzate nella ricerca. Emerge, infatti, che le donne di Guatemala, Papua Nuova Guinea e Arabia Saudita sono le più basse, con stature medie inferiori a 150.0 cm. Relativamente agli altri Paesi, ben il 65.6% mostrano valori di statura media delle donne compresi tra 155.0 e 164.9 cm.

Variazioni temporali della statura nelle donne

L'aumentata conoscenza del rapporto tra variazioni di statura e i suoi determinanti ambientali ha stimolato un crescente interesse per lo studio di eventuali disuguaglianze di genere rilevabili dall'analisi e dal confronto dell'andamento nel tempo della statura nei due sessi.

Per quanto riguarda le variazioni intergenerazionali nei Paesi industrializzati, Kuh et al. (1991) hanno riportato una tendenza all'incremento più debole nelle donne rispetto agli uomini del XX secolo. Nelle coorti britanniche studiate per sesso e anno di nascita dal 1892 al 1958 gli aumenti hanno mostrato valori medi nel periodo di 1.09 cm/decade per gli uomini e 0.36 cm/decade per le donne, significativamente più piccolo ($P < 0.001$). Analogamente, Cavelaars et al. (2000) hanno analizzato gli incrementi della statura media in base all'anno di nascita in 10 Paesi europei in entrambi i sessi. Gli aumenti sono risultati sempre maggiori negli uomini rispetto alle donne. I cambiamenti della statura media femminile sono stati tra 0.32 cm in Italia e 0.44 cm in Danimarca e nei Paesi Bassi. Simili risultati riportano Garcia e Quintana-Domeque (2007) che hanno anche analizzato il fenomeno tra i Paesi del Nord e del Sud Europa; questi ultimi mostrano incrementi medi maggiori rispetto a quelli del Nord Europa, ad es. le donne italiane e spagnole hanno guadagnato più di 5 cm rispetto a 1.4 cm delle donne danesi.

Queste cifre, confermando che la tendenza secolare è stata più debole nelle donne rispetto agli uomini del XX secolo, suggeriscono che la differenza sessuale nella statura degli adulti sia aumentata nel tempo sino ad arrivare attualmente in Europa intorno a 12.5 cm (Appendice A in Garcia & Quintana-Domeque, 2007).

Relativamente alle variazioni intergenerazionali nei Paesi in via di sviluppo, molti autori sono riusciti a raccogliere dati sulle donne in questi Paesi sia sul

campo (Henneberg & Van den Berg, 1990; Pretty e altri, 1998; Malina et al., 2004) sia da fonti alternative (Lopez-Alonso & Condey, 2003; Guntupalli & Baten, 2006; Guntupalli & Moradi, 2009). Tuttavia, per molti Paesi in via di sviluppo, ad esempio l'Africa, questo aspetto è rimasto sconosciuto fino all'istituzione, in tempi recenti, di uffici statistici in questi Paesi e di indagini nazionali sistematiche, quali le indagini demografiche e sanitarie (DHS). Queste sono indagini nazionali su vasta scala che forniscono dati su molti indicatori di stato sociale, di salute e sui livelli nutrizionali della popolazione e dal secondo DHS includono dati sulla statura delle donne. Sebbene coprano un arco di tempo limitato, permettono di analizzare le variazioni di statura in varie generazioni a partire dal 1950. Partendo da queste fonti, Moradi (2010) ha considerato le tendenze dei valori medi della statura delle donne in 28 Paesi dell'Africa Subsahariana e ha riportato che in 5 Paesi si registra un progressivo, seppur lento, aumento della statura nel tempo; in altri 5 Paesi le stature medie si mantengono stabili; 12 Paesi mostrano ritmi alternati di valori medi, con una lieve diminuzione negli ultimi tempi; mentre in altri 6 Paesi la statura media è costantemente diminuita nel tempo. Questi risultati confermano il potenziale dei dati antropometrici per tracciare la storia socioeconomica di un Paese.

Le cause delle variazioni di statura nelle donne

Le cause delle differenze di genere osservate sono molte e di varia natura. In primo luogo, devono essere considerate le differenze genetiche. Questo è ancora difficile da stabilire poiché la statura ha una base genetica complessa che coinvolge numerosi geni polimorfici su molti cromosomi. Si presume che l'80-90% (Zoledziewska et al., 2015) delle variazioni della statura sia sotto controllo genetico e la ricerca in questo settore è stata dapprima indirizzata alla comprensione dei disturbi genetici della crescita, con particolare riguardo alle sindromi associate ai cromosomi sessuali (Ogata & Matsuo, 1992; Ogata et al., 1992a; 1992b; 1995; Ratcliffe et al., 1992; Ellison et al., 1997). Più recentemente, molti autori hanno iniziato a indagare il genoma umano per le varianti del DNA che controllano la statura attraverso studi di associazione genome-wide (GWAS) (Weedon & Frayling, 2008; Hirschorn & Lettre, 2009). Nel 2010, quasi 300 ricercatori coinvolti nello studio GIANT (Lango Allen et al., 2010) identificarono 180 loci genetici coinvolti nella normale espressione della statura e stimavano che questi spiegassero circa il 10% della variazione fenotipica del tratto. Nel 2014, Wood et al. ha ampliato il numero a 423 loci, stimando che possano spiegare circa 1/5 dell'ereditabilità del tratto.

Parallelamente, alcuni autori hanno indirizzato i loro sforzi all'individuazione del contributo dei loci genetici su singole componenti scheletriche quali statura seduta e femore (Sanna et al., 2008; Soranzo et al., 2009), nella predizione di stature alte (Liu et al., 2014) e basse (Zoledziewska et al., 2015) e sul dimorfismo sessuale (Randall et al., 2013; Yang et al., 2015). A

quest'ultimo proposito, emerge che, al momento, non vi sia eterogeneità genetica tra i due sessi relativamente a statura e BMI. Tuttavia, sono state individuate associazioni donne-specifiche per diversi siti relativi a tratti antropometrici influenzati dalla distribuzione del grasso, come la circonferenza vita (WC) e il rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi (WHR). In particolare, al locus PPARG è stata riconosciuta un'influenza su alcuni tratti antropometrici associati, quali WHR e BMI, e una funzione specifica di recettore ormonale per gli ormoni sessuali. È indubbio che siano necessari ulteriori studi di associazione genome-wide (GWAS) per rivelare nuovi loci e/o nuove possibili interazioni dirette o indirette tra loci coinvolti nei fenotipi di statura.

Il caso del locus PPARG rimanda al ruolo dei fattori fisiologici nel determinare le differenze di statura tra i due sessi. Innanzitutto, va considerato che, in tutte le popolazioni umane, le ragazze raggiungono la maturazione sessuale in media due anni prima dei ragazzi. La produzione degli ormoni sessuali e l'avvento del menarca chiudono le epifisi delle ossa lunghe, concludendone la crescita. Ciò comporta un minor tempo di crescita nelle ragazze o, viceversa, un periodo di crescita prolungato per i ragazzi. Si ritiene che quasi tutto il dimorfismo sessuale per la statura adulta sia raggiunto in questo periodo, risultando in media di circa 12-14 cm nelle popolazioni industrializzate. Inoltre, la maturazione sessuale porterà allo sviluppo differenziale della composizione corporea tra i due sessi, risultando in una maggiore massa magra nei ragazzi e con livelli più alti di tessuto adiposo nelle ragazze (Ulijaszek et al., 1998). Apparentemente, esistono diversi vantaggi evolutivisti in questo modello ben consolidato di crescita nell'uomo che vale la pena menzionare. Secondo la teoria della storia della vita, l'allocazione dell'energia deve tener conto delle diverse funzioni vitali che comprendono anche la crescita, la salute e la riproduzione (Hill, 1993). Così, corpi più piccoli, maggiori quantità di tessuto adiposo e minore intensità degli incrementi di statura nel tempo, come avviene per le donne rispetto agli uomini, comportano minori esigenze energetiche. Nella storia dell'evoluzione umana in regimi di sussistenza, questo fatto ha probabilmente rappresentato un fattore positivo in termini sia di sopravvivenza che di successo riproduttivo. A sostegno di questa ipotesi vale la pena menzionare i risultati riportati da Nettle (2002) sul maggiore successo riproduttivo delle donne britanniche di statura inferiore alla media e lo studio di Stulp et al. (2012) sulla correlazione tra statura materna e sopravvivenza della prole all'età di 18 anni. Questo rimane un settore di ricerca molto interessante, da integrare con approfondimenti sul dimorfismo sessuale nella composizione corporea e sui fabbisogni energetici, specialmente durante l'adolescenza (Wells, 2012).

Infine, Silventoinen (2003) ha riesaminato il ruolo svolto dai molteplici fattori ambientali nel determinare l'andamento nel tempo delle stature medie in tutti i Paesi studiati. L'autore ha ribadito l'influenza della nutrizione e delle malattie nell'infanzia quali fattori principali, sottolineando l'azione reciproca dei

due: le malattie possono impedire l'assunzione di cibo, compromettere l'assorbimento dei nutrienti e/o causare perdite di nutrienti e, dall'altro lato, una nutrizione inadeguata predispone alle malattie. Inoltre, relativamente al dimorfismo sessuale per la statura, l'autore ha posto l'attenzione su una possibile maggiore capacità di tamponamento dei corpi femminili contro condizioni ambientali avverse, da un lato, e sulla possibile maggiore sensibilità della statura maschile ai cambiamenti nelle condizioni di vita, dall'altro (Stini, 1969; Bielicki & Charzewski, 1977; Kuh et al., 1991). Tuttavia, anche questo aspetto necessita di ulteriori approfondimenti che tengano conto dei meccanismi fisiologici coinvolti (Silventoinen et al., 2001; Gustafsson et al., 2007).

Altri possibili determinanti del dimorfismo sessuale della statura sono una discriminazione contro le ragazze nell'accesso alla alimentazione e alla sanità, che potrebbe essere stata in atto nel passato nei Paesi occidentali e ancora oggi in alcuni Paesi in via di sviluppo. A questi, Mark (2014) aggiunge pratiche culturali quali la violenza domestica, la disuguaglianza nell'istruzione, nella partecipazione al mercato del lavoro, nel reddito e nella scelta non libera del partner. Quest'ultimo è ben documentato nelle attuali società industrializzate (Ponzo & Scoppa, 2015), mentre è controverso in alcuni Paesi in via di sviluppo (Sorokowski et al., 2015).

Le tendenze future nell'andamento della statura

Attualmente si discute anche se la tendenza della statura continuerà ad aumentare nelle generazioni future nei Paesi industrializzati. Larnkjær et al. (2006) riportano una stasi del trend in Europa settentrionale e in Italia a partire dal 1990, con una duplice interpretazione: da un lato, queste popolazioni potrebbero avere raggiunto il loro potenziale genetico e, dall'altro, la stagnazione o il rallentamento della tendenza potrebbero dipendere da mutamenti di natura socioeconomica.

A quest'ultimo proposito, è interessante il caso americano. Alla metà dell'Ottocento, i maschi americani bianchi erano mediamente 3 e 9 cm più alti rispetto a quelli dell'Europa occidentale e settentrionale, mentre attualmente la situazione è invertita: gli europei sopravanzano i bianchi americani di 3-7 cm (Komlos & Baur, 2004). Secondo gli autori, una possibile spiegazione è una maggiore disuguaglianza sociale; un sistema di assistenza sanitaria inferiore e meno reti di sicurezza sociale negli Stati Uniti rispetto all'Europa occidentale e settentrionale, nonostante il più alto reddito pro capite. Il 'welfare state' europeo sembra fornire un livello di vita migliore rispetto a quello degli Stati Uniti. Altra evidenza di ciò è la diminuzione della statura media delle donne afro-americane delle due ultime generazioni, associata a significativi incrementi del peso medio (Komlos, 2010). In questo caso, le cause da considerare sono sia fisiologiche che socio-culturali. Per quanto riguarda le prime, è noto come l'inizio della pubertà sia modulata da una quantità adeguata di massa grassa nelle ragazze e le afro-

americane e le messicano-americane hanno i valori di BMI e i tassi di obesità più elevati in USA (Baskin et al., 2005). Inoltre, è stato riportato che le ragazze afroamericane hanno uno sviluppo significativamente più precoce rispetto alle coetanee bianche (Hermann-Giddens, 2006). Pertanto, gli alti tassi di obesità infantile, inciderebbero su uno sviluppo più precoce, con conseguente riduzione del periodo di crescita. I fattori socio-culturali più rilevanti alla base del fenomeno sono le riduzioni di reddito nelle classi sociali più disagiate con un conseguente deterioramento delle loro condizioni generali di vita e un aumento del consumo di cibo 'spazzatura'. Il caso americano mostra il contributo rilevante che gli studi sui cambiamenti intergenerazionali della statura delle donne possono dare per lo sviluppo di politiche sociali adeguate.

Conclusioni

Il lavoro analizza la statura e le sue variazioni intergenerazionali quale parametro importante per ricostruire e interpretare l'evoluzione degli stili di vita in diversi contesti ecologici. Si focalizza sulle variazioni nel tempo statura delle donne e sui suoi principali determinanti analizzando la letteratura sull'argomento. In particolare, nei Paesi occidentali l'incremento della statura delle donne è stato inferiore rispetto a quello riportato per gli uomini. Le cause principali sono da ricercare a livello genetico, fisiologico/evolutivo e culturale. Studi recenti di GWAS sul dimorfismo sessuale (Randall et al, 2013; Yang et al., 2015) hanno individuato associazioni donne-specifiche per diversi loci relativi a tratti antropometrici influenzati dalla distribuzione del grasso, evidenziando così l'importanza di studi di questo tipo nell'identificazione di varianti genetiche, o geni, e/o le possibili interazioni tra i loci coinvolti nei fenotipi della statura. Inoltre, è emersa la necessità di comprendere più a fondo gli aspetti legati al fabbisogno energetico, soprattutto durante l'adolescenza (Wells, 2012).

Nell'ampia varietà di cause ambientali che influenzano l'espressione della statura negli adulti, i fattori nutrizionali, le malattie e la loro azione reciproca nell'infanzia sono considerati i principali determinanti. A questi, nelle donne si aggiungono molte pratiche culturali, quali la discriminazione nei confronti delle ragazze nell'accesso ad alimentazione e sanità, la violenza domestica, la disuguaglianza nell'istruzione, nel mercato del lavoro, nel reddito e l'inibizione alla scelta libera del partner (Silventoinen, 2003; Mark, 2014). Infine, i livelli crescenti di obesità hanno già invertito l'andamento del trend della statura delle donne afro-americane e questo fenomeno è stato associato ad un generale deterioramento delle loro condizioni generali di vita (Komlos, 2010).

Gli argomenti trattati in questo lavoro potrebbero essere riconsiderati in futuro alla luce dei progressi della ricerca sui processi epigenetici. Questi consistono nell'azione inibitoria da parte dei fattori esterni sull'attività dei geni e vi sono crescenti evidenze che, una volta attuati, questi segni inibitori siano ereditati. Ciò comporta quindi che le variazioni del fenotipo del corpo, cioè la

statura, per generazioni, cioè i cambiamenti secolari, dovrebbero anche essere considerati in termini di "assimilazione epigenetica" (Bogin, 2013; Meloni & Testa, 2014; Mendizabal et al., 2014; Non & Thayer, 2015; Thayer & Non, 2015).

Bibliografia essenziale

- Akachi Y & Canning D. 2015. *Inferring the economic standard of living and health from cohort height: Evidence from modern populations in developing countries*. *Econ Hum Biol.*, 19: 114-128.
- Baskin M.L., Ard J., Franklin F. & Allison D.B. 2005. *Prevalence of obesity in the United States*. *Obesity*, 6: 5-7.
- Baten J. & Blum M. 2012. *An anthropometric history of the World, 1810-1980: did migration and globalization influence country trends?* *J. Anthropol. Sci.*, 90: 221-224.
- Baten J., Pelger I. & Twardk L. 2009. *The anthropometric history of Argentina, Brazil and Peru during the 19th and early 20th century*. *Econ Hum Biol.*, 7: 319-333.
- Batty G.D., Shipley M.J., Gunnell D. et al. 2009. *Height, wealth, and health: an overview with new data from three longitudinal studies*. *Econ Hum Biol.*, 7: 137-152.
- Bielicki T. & Charzewski J. 1977. *Sex differences in the magnitude of statural gains of offspring over parents*. *Hum Biol.*, 49: 265-277.
- Bogin B. 2013. *Secular Changes in Childhood, Adolescent and Adult Stature*. In Gillman M.W., Gluckman P.D. & Rosenfeld R.G. (eds): *Recent Advances in Growth Research: Nutritional, Molecular and Endocrine Perspectives*, vol. 71, pp. 115-126. 71st Nestlé Nutrition Institute Workshop.
- Cavelaars A.E.J.M., Kunst A.E., Geurts J.J.M. et al. 2000. *Persisting variations in average height between countries and between socioeconomic groups: an overview of 10 European countries*. *Ann. Hum. Biol.*, 27: 407-421.
- Cole T.J. 2003. *The secular trend in human physical growth: a biological view*. *Econ. Hum. Biol.*, 1: 161-168.
- Danubio M.E. & Sanna E. 2008. *Secular changes in human biological variables in Western countries: an updated review and synthesis*. *J. Anthropol. Sci.*, 86: 91-112.
- Danubio M.E., Gruppioni G. & Vecchi F. 2003. *Height and secular trend in recruits born in the central-Appennines (Italy), 1865-1972*. *Ann. Hum. Biol.*, 30: 225-231.
- Ellison J.W., Wardak Z., Young M.F. et al. 1997. *PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome*. *Hum. Molec. Genet.*, 6: 1341-1347.
- Garcia J. & Quintana-Domeque C. 2007. *The evolution of adult height in Europe: a brief note*. *Econ. Hum. Biol.*, 5: 340-349.
- Giannecchini M. & Moggi-Cecchi J. 2008. *Stature in archeological samples from central Italy: methodological issues and diachronic changes*. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 135: 284-292.
- Guntupalli A.M. & Baten J. 2006. *The Development and Inequality of Heights in North, West, and East India, 1915-1944*. *Expl. Econ. Hist.*, 43: 578-608.

- Guntupalli A.M. & Moradi A. 2009. *What Does Gender Dimorphism in Stature Tell Us About Discrimination in Rural India, 1930-1975?* In Pal, Manoranjan, Bharati, Premananda, Ghosh, Bholanath & Vasulu (eds.): *Gender Dimorphism: Discrimination in Rural India, 1930-1975*, pp. 258-277. Oxford University Press, Oxford.
- Gustafsson A., Werdelin L., Tullberg B.S. & Lindenfors P. 2007. *Stature and sexual stature dimorphism in Sweden, from the 10th to the end of the 20th century.* *Am. J. Hum. Biol.*, 19: 861-870.
- Haghdoost A.A., Mirzazadeh A. & Alikhani S. 2008. *Secular Trend of Height Variations in Iranian Population Born between 1940 and 1984.* *Iran. J. Pub. Health*, 37: 1-7.
- Henneberg M. & Van Den Berg E.R. 1990. *Test of socioeconomic causation of secular trend: stature changes among favoured and oppressed South Africans are parallel.* *Am. J. Phys. Anthropol.*, 83: 459-465.
- Herman-Giddens M.E. 2006. *Recent data on pubertal milestones in United States children: the secular trend toward earlier development.* *Intern. J. Androl.*, 29: 241-246.
- Hill K. 1993. *Life history theory and evolutionary anthropology.* *Evol. Anthropol.*, 2: 78-89.
- Hirschorn J.N. & Lettre G. 2009. *Progress in Genome-wide association studies of human height.* *Hormon Res.*, 71, suppl, 2: 5-13.
- Jousilahti P., Tuomilehto J., Vartiainen E. et al. 2000. *Relation of Adult Height to Cause-specific and Total Mortality: A Prospective Follow-up Study of 31,199 Middle-aged Men and Women in Finland.* *Am. J. Epidemiol.*, 151: 1112-1120.
- Komlos J. & Baten J. 2004. *Looking backward and looking forward: Anthropometric research and the development of social science history.* *Soc. Sci. Hist.*, 28: 191-210.
- Komlos J. & Baur L. 2004. *From the tallest to (one of) the fattest: the enigmatic fate of the American population in the 20th century.* *Econ Hum Biol.*, 2: 57-74.
- Komlos J. 1994. *Stature, living standards, and economic development.* pp. 9-24. Chicago University Press, Chicago.
- Komlos J. 2010. *The recent decline in the height of African-American women.* *Econ Hum Biol.*, 8: 58-66.
- Kuh D.L., Power C. & Rodgers B., 1991. *Secular trends in social class and sex differences in adult height.* *Intern. J. Epidemiol.*, 20: 1001-1009.
- Lango Allen H., Estrada K., Lettre G. et al. 2010. *Hundreds of variants clustered in genomic loci and biological pathways affect human height.* *Nature*, 467: 832-838.
- Larnkjær A., Schrøder S.A., Schmidt I.M. et al. 2006. *Secular change in adult stature has come to a halt in northern Europe and Italy.* *Acta Paediatr.*, 95: 754-755.
- Liu F., Hendriks A.E.J., Ralf A. et al. 2014. *Common DNA variants predict tall stature in Europeans.* *Hum. Genet.*, 133: 587-597.
- López-Alonso M. & Condey R.P. 2003. *The ups and downs of Mexican economic growth: the biological standard of living and inequality, 1870-1950.* *Econ. Hum. Biol.*, 1: 169-186.

- Malina R.M., Peña Reyes M.E., Tan S.K. et al. 2004. *Secular change in height, sitting height and leg length in rural Oaxaca, southern Mexico: 1968-2000*. *Ann. Hum. Biol.*, 31: 615-633.
- Mark Q.J. 2014. *Global variance in female population height: The influence of education, income, human development, life expectancy, mortality and gender inequality in 96 nations*. *J. Biosoc. Sci.*, 16: 107-121
- Meloni M. & Testa G. 2014. *Scrutinizing the epigenetic revolution*. *BioSocieties*, 9: 431-456.
- Mendizaball., Keller E.T., Zeng J. & Soojin V.Yi. 2014. *Epigenetics and Evolution*. *Integrat. Compar. Biol.*, 54: 31-42.
- Moradi A. 2010. *Nutritional status and economic development in sub-Saharan Africa, 1950- 1980*. *Econ. Hum. Biol.*, 8: 16-29.
- Nettle A. 2002. *Women's height, reproductive success and the evolution of sexual dimorphism in modern humans*. *Proc. Biol. Sci.*, 269: 1919-1923.
- Non A.L. & Thayer Z.M. 2015. *Epigenetics for Anthropologists: an introduction to methods*. *Am. J. Hum. Biol.*, 27: 295-303.
- Ogata T. & Matsuo N. 1992. *Comparison of adult height between patients with XX and XY gonadal dysgenesis: support for a Y specific growth gene(s)*. *J. Med. Genet.*, 29: 539-541.
- Ogata T., Goodfellow P., Petit C. et al. 1992a. *Short stature in a girl with a terminal Xp deletion distal to DXYS15: Localisation of a growth gene(s) in the pseudoautosomal region*. *J. Med. Genet.*, 29: 455-459.
- Ogata T., Petit C., Rappold G. et al. 1992b. *Chromosomal localisation of a pseudoautosomal growth gene(s)*. *J. Med. Genet.*, 29: 624-628.
- Ogata T., Tomita K., Hida A., et al. 1995. *Chromosomal localisation of a Y specific growth gene(s)*. *J. Med. Genet.*, 32: 572-575.
- Peracchi F. 2008. *Height and Economic Development in Italy, 1730-1980*. *Am. Econ. Review, Papers & Proc.*, 98: 475-481.
- Ponzo M. & Scoppa V. 2015. *Trading height for education in the marriage market*. *Am. J. Hum. Biol.*, 27: 164-174.
- Pretty G.L., Henneberg M. Lambert K.M. & Prokopec M. 1998. *Trends in stature in the South Australian Aboriginal Murraylands*. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 106: 505-514.
- Ramón M.D. & Martínez-Carrión J.M. 2011. *The relationship between height and economic development in Spain, 1850-1958*. *Econ. Hum. Biol.*, 9: 30-44.
- Randall J.C., Winkler T.W., Kutalik Z. et al. 2013. *Sex-stratified genome-wide association studies including 270,000 individuals show sexual dimorphism in genetic loci for anthropometric traits*. *PLoS Genet.*, 9(6):e1003500.
- Ratcliffe S.G., Pan H. & McKie M. 1992. *Growth during puberty in the XYY boy*. *Ann. Hum. Biol.*, 19: 579-587.
- Russ T.C., Kivimäki M., Starr J.M. et al. 2014. *Height in relation to dementia death*:

individual participant meta-analysis of 18 UK prospective cohort studies. Br. J. Psych., 205: 348-354.

- Sanna E. & Danubio M.E. 2009. *Are changes in body dimensions of adults females from Italy (Sardinia and Latium) related to secular trend?* Homo, 60: 451-460.
- Sanna S., Jackson A.U., Nagaraja R. et al. 2008. *Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height.* Nature Genetics, 40: 198-203.
- Silventoinen K. 2003. *Determinants of variation in adult body height.* J. Biosoc. Sci., 35: 263-285.
- Silventoinen K., Kaprio J., Lahelma E. et al. 2001. *Sex differences in genetic and environmental factors contributing to body height.* Twin Research, 4: 25-29.
- Soranzo N., Rivadeneira F., Chinappin-Horsley U. et al. 2009. *Meta-Analysis of Genome-Wide Scans for Human Adult Stature Identifies Novel Loci and Associations with Measures of Skeletal Frame Size.* PLoS Genet., 5: e1000445.
- Sorokowski P., Agnieszka Sorokowska A., Butovskaya M. et al. 2015. *Body Height Preferences and Actual Dimorphism in Stature between Partners in Two Non-Western Societies (Hadza and Tsimane).* Evol. Psychol., 13: 455-469.
- Steckel R.H. 2001. *Health and Nutrition in the Preindustrial Era: Insights from a Millennium of Average Heights in Northern Europe.* Nat. Bur. Econ. Res. Work. Pap. n 8542.
- Steckel R.H. 2009. *Heights and human welfare: Recent developments and new directions.* Explor. Econ. Hist., 46: 1-23.
- Stini W.A. 1969. *Nutritional stress and growth: sex difference in adaptive response.* Am. J. Phys. Anthropol., 31: 417-426.
- Stulp G., Verhulst S., Pollet T.V. & Buunk A.P. 2012. *The effect of female height on reproductive success is negative in Western populations, but more variable in non-western populations.* Am. J. Hum. Biol., 24: 486-494.
- Tanner J.M. 1990. *Growth as a mirror of conditions in society.* In Lindgren G. (ed): *Growth as a mirror of conditions in society*, pp 9-70. Institute Education Press, Stockholm.
- Thayer Z.M. & Non A.L. 2015. *Anthropology Meets Epigenetics: Current and Future Directions.* Amer. Anthropol., 117: 722-735.
- Tyrrell J., Jones S.E., Beaumont R. et al. 2016. *Height, body mass index, and socioeconomic status: mendelian randomisation study in UK Biobank.* BMJ. Mar 8: 352-i582.
- Ulijaszek S.J., Johnston F.E., Preece M.A. 1998. *The Cambridge Encyclopedia of Human Growth and Development*, Cambridge University Press, Cambridge.
- Weedon M.N. & Frayling T.M. 2008. *Reaching new heights: insights into the genetics of human stature.* Trends in Genetics, 24: 595-603.
- Wells J.C.K. 2012. *Sexual dimorphism in body composition across human populations:*

associations with climate and proxies for short-and long-term energy supply. Am. J. Hum. Biol., 24: 411-419.

- Wood A.R., Esko T., Yang J. et al. 2014. *Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. Nat. Genet., 46: 1173-1186.*
- Yang J., Bakshi A., Zhu Z. et al. 2015. *Genome-wide genetic homogeneity between sexes and populations for human height and body mass index. Hum. Mol. Genet., 24: 7445-7449.*
- Zoledziewska M., Sidore C., Chiang C.W. et al. 2015. *Height-reducing variants and selection for short stature in Sardinia. Nat. Genet., 47: 1352-1356.*

Genoma ambiente e salute. La geno-geografia della salute e le malattie croniche e degenerative

DI BERNARDINO FANTINI

Riassunto

La malattia e la salute sono entrambe caratterizzate da una grande complessità, nelle cause, nelle loro manifestazioni, nella loro gestione. Un'analisi del concetto stesso di 'complessità' può fornire elementi innovativi per meglio comprendere e meglio gestire i sistemi sanitari.

In particolare per le malattie croniche, che dominano la patogenesi dei paesi economicamente avanzati, la complessità dei determinanti del 'sistema malattia cronica' può essere disaggregata in cinque distinti livelli o 'piani'. Nei decenni recenti ai domini tradizionali della medicina e della sanità (il laboratorio, la clinica e la popolazione) si sono aggiunti due nuovi livelli, rispettivamente con lo studio della genomica ed epigenomica e il ruolo dei determinanti sociali e culturali della sanità. Questi cinque livelli sono in forte interazione ed è quindi indispensabile introdurre una nuova dimensione della ricerca e della politica, che può essere definita la geno-geografia delle malattie e della salute.

Parole chiave: Malattia - salute - genomica - determinanti sociali - complessità

Summary

Illness and health are both characterised by a great complexity, in their causes and manifestations, and in their management. An analysis of the concept of 'complexity' can provide innovative elements to a better understanding and better management of the health systems.

In particular for chronic diseases, which dominate the pathogenesis of economically advanced countries, the complexity of the determinants of the 'chronic disease system' can be disaggregated into five distinct levels or 'planes'. In the last decades two new levels have been added to the traditional domains of medicine and health (laboratory, clinic, and population), respectively with the study of genomics and epigenomics and the role of social and cultural determinants of health. These five levels are in strong interactions and it is therefore essential to introduce a new dimension of research and politics, which can be defined as the geno-geography of diseases and health.

Keywords: Disease - health - genomics - social determinants - complexity

La complessità e la sua analisi

Nelle pubblicazioni scientifiche e nei documenti di politica sanitaria relativi alla conoscenza e alla gestione preventiva e terapeutica delle malattie croniche e degenerative, i termini che ricorrono con più frequenza sono 'sistema' e 'complessità'. È senso comune negli ambienti medici e di sanità pubblica che le malattie croniche siano sistemiche e complesse e che si stiano diffondendo con una forte progressione, provocando un'epidemia globale di nuovo tipo, egualmente complessa. Altrettanto evidente, e auspicabile, è che a questa complessità si debba rispondere con un «sistema salute», con un insieme di risposte e iniziative capaci di 'fare sistema', articolandosi su strutture e obiettivi molteplici, diversi ma coordinati. Nei documenti si ritrovano così espressioni come le seguenti: una malattia cronica è sistemica e complessa, determinata da una rete causale complessa e stratificata, con una rete di conseguenze patologiche che richiedono una complessa rete di conoscenze e di pratiche, un sistema di presa in carico interdisciplinare e multi-professionale, e quindi un sistema sanitario complesso e articolato per la prevenzione dei rischi, la cura e l'assistenza del malato, la promozione della salute.

È di conseguenza utile riflettere sulle concetto stesso di complessità e sulla sua differenza rispetto al concetto di complicazione. I due termini hanno una radice etimologica solo apparentemente simile. Invece, il termine complesso viene dal latino *cum-plexus* (dal verbo *plexere*), che significa 'con intreccio', un oggetto composto da parti tessute fra loro in un insieme, attraverso una serie di 'intrecci' che creano un'organizzazione interna. Da questa stessa radice deriva anche il termine medico 'complesione', come temperamento o unione di diversi umori, indissolubili fra loro e 'intrecciati' nei vari organi del corpo. L'aggettivo 'complicato' ha invece una diversa base etimologica, perché deriva dal verbo complicare, dal latino *cumplicare*, piegare un tessuto. Un oggetto complicato può quindi essere 'spiegato' e riportato alla sua linearità, mentre un oggetto 'complesso' non può essere 'spiegato', dato che l'intreccio fra gli elementi che lo compongono è troppo difficile da sciogliere con procedimenti semplici.

La diversità dell'etimologia rivela una sostanziale differenza teorica e cognitiva. Risolvere un puzzle può essere molto complicato, ma non è complesso, in quanto con un algoritmo adeguato si potranno inserire tutti i pezzi al loro posto e ottenere la figura finale, che in ogni caso è predefinita. La sola dote richiesta è una grande pazienza, associata alla capacità di riconoscere le forme. Analogamente, in cucina si distinguono piatti semplici e piatti complicati, più o meno difficili da realizzare, ma in entrambi i casi si conoscono esattamente gli elementi che devono entrare a far parte del sistema, gli strumenti necessari e l'algoritmo da usare per mettere questi elementi insieme nella giusta proporzione e sequenza (la ricetta) e qual è (o dovrebbe essere) il risultato finale. Preparare una pastiera napoletana o un Kaiseki Hana, un piatto tradizionale giapponese, è molto complicato ma non si tratta di un compito complesso, dato che le relative

ricette sono ben note e in ogni caso realizzabili e realizzate, comprese le molte varianti e la diversità dei risultati, che possono essere di qualità differente.

Il discorso è invece profondamente diverso per i sistemi complessi, in cui non tutti gli elementi e i loro nessi e intrecci sono noti e il cui comportamento può variare nel tempo, anche per l'impatto causale di fattori imprevedibili. La complessità riguarda la rete delle relazioni e dei nessi causali fra gli elementi che compongono un sistema, relazioni che non possono essere ridotte a modelli semplici o algoritmi lineari, a un insieme di legami causali univoci e sufficienti.

Il concetto di complessità è quindi difficile da gestire, ma non è sinonimo di incomprendibilità e di impossibilità di azione. Per avere una presa su un sistema complesso, tuttavia, non è sufficiente affermare la complessità; occorre comprenderla, disaggregarla, renderla oggetto di analisi accurate volte in primo luogo a ricostruire la complessa rete delle cause, contesti e determinanti.

I sistemi complessi si trovano in una situazione dinamicamente non stabile, in una situazione di equilibrio dinamico, prodotto dall'azione simultanea di diversi livelli di causalità. Inoltre, i sistemi complessi hanno una storia, in quanto il loro comportamento nel passato svolge un ruolo causale nel comportamento attuale e nella determinazione del futuro. Un sistema complesso è per definizione ibrido, in quanto contiene elementi di natura differente ma anche relazioni e strutture a diversi livelli. In sostanza, un sistema complesso mostra un comportamento nel quale gli elementi interagiscono in modo non lineare, cosicché è impossibile predire il comportamento del sistema nel suo complesso dalla sola conoscenza del comportamento dei singoli elementi.

La teoria della complessità¹, che si è sviluppata con forza negli ultimi decenni, mostra che un sistema complesso possiede cinque caratteristiche fondamentali: 1) è composto di un numero elevato di elementi, connessi fra loro da relazioni e networks; 2) ha una natura ibrida, è cioè costituito da elementi di natura diversa; 3) mostra una causalità non lineare; 4) dispone di funzioni di memoria, e 5) presenta forme di emergenza di nuove proprietà e comportamenti².

Se un sistema complicato comporta sempre un algoritmo capace di mettere insieme le diverse parti e far svolgere correttamente le diverse azioni,

¹ Le origini della teoria della complessità possono essere fatte risalire a un articolo di Warren Weaver nel 1948, dal titolo "Science and complexity" («American Scientist», 36, 1948, pp. 536-544). In questo articolo l'autore distingue fra due tipi fondamentalmente diversi di complessità: disorganizzata e organizzata. Il primo tipo si riferisce sostanzialmente a sistemi fisici, descrivibili con la meccanica statistica, mentre il secondo tipo riguarda sistemi dotati di organizzazione, che lega fra loro i diversi elementi componenti. È ovvio che la biologia e la medicina parlano di questo secondo tipo di complessità.

² G. Bocchi, M. Ceruti (a cura di), *La sfida della complessità*, Feltrinelli, Milano, 1985; Edgar Morin, *Introduzione al pensiero complesso*, Sperling & Kupfer, Milano 1993; D. Byrne, *Complexity theory and the social sciences*, Routledge, London 1998; J. Law, A. -M. Moll (eds.), *Complexities*, Duke University Press, Durham, NC, 2002.

un sistema complesso comporta necessariamente un elevato grado di indeterminazione, di alea e quindi il 'sistema risposta' deve anch'esso essere capace di far fronte all'alea.

L'analisi della complessità è di conseguenza uno strumento euristico indispensabile per l'elaborazione di politiche sanitarie adeguate, ai diversi livelli di intervento, dal locale al globale. La malattia è un processo dinamico, determinato dalla costituzione individuale, a partire dal genoma individuale, che è una sorta di condensato della storia evolutiva della specie e dei processi ontogenetici. Tale processo si modifica nel tempo in funzione dell'interazione fra la costituzione genetica, i parametri fisiologici, l'esposizione ai fattori di rischio e il contesto biologico e sociale. Le malattie e la salute costituiscono dunque un sistema complesso, per la diversità e molteplicità dei livelli causali e dei comportamenti, per l'insieme denso delle variabili da prendere in conto, molte delle quali indeterminate e soggette a variazioni non prevedibili. Tale sistema, inoltre, è costituito da molteplici livelli, che vanno dal biologico, al sociale, all'economico, al culturale, livelli che interagiscono fra loro con forme di causalità non lineare.

La salute è al tempo stesso uno stato (o piuttosto un processo dinamico) fisiologico, psicologico e sociale, un diritto fondamentale della persona, una costruzione sociale, una rappresentazione culturale e un valore economico (negativo e positivo), e infine si presenta anche come una metafora, come un ideale estetico e uno stile di vita. Altrettanto complessi sono quindi i sistemi che queste molteplici valenze devono poter realizzare. E in effetti, nei decenni più recenti, mentre le funzioni delle istituzioni sanitarie continuano a restringersi, l'intervento di medicalizzazione si espande ad ambiti personali e collettivi sempre più vasti, con un aumento del numero e della tipologia dei centri e dei luoghi della prevenzione e della cura, con un mercato della salute, o piuttosto della cura, che diventa sempre più pervasivo. I servizi di sanità, nei diversi aspetti di intensità e di generalità, si espandono e si moltiplicano i luoghi in cui la salute viene ricercata, migliorata ed estesa. Il sistema socio-sanitario diviene di conseguenza sempre più complesso, ma anche scarsamente articolato e coordinato, con il rischio reale di inefficienze, dispersioni, sprechi ed errori, talvolta gravi.

Per descrivere e comprendere la complessità del sistema salute, e soprattutto per agire sui nessi causali che la determinano, in modo da cambiarne la dinamica, indirizzandola verso gli obiettivi che si intendono ottenere, occorre sviluppare dei modelli teorici della complessità, modelli interpretativi e linee di azione capaci di collegare tra loro variabili microscopiche e macroscopiche, strutture, avvenimenti e obiettivi. Soprattutto in un realtà complessa, i modelli teorici, gli schemi interpretativi sono efficaci solo se accompagnati da proposte pratiche, dato che ogni buon modello deve poter essere verificato nella pratica, ma è anche vero il contrario ed è la pratica a dover essere valutata sulla base di un buon modello teorico.

Risulta quindi indispensabile elaborare modelli interpretativi ed esplicativi che permettano di capire e indirizzare i grandi mutamenti che si sono verificati nel campo della salute, in particolare dopo lo sviluppo della genomica ed epigenomica.

La transizione sanitaria e le nuove epidemie di malattie croniche e degenerative

Prima della rivoluzione pastoriana alla fine dell'Ottocento e soprattutto della biomedicina negli anni successivi alla seconda guerra mondiale³, la mortalità in una data popolazione era in parte preponderante causata dalle malattie infettive, con epidemie (diffusione esplosiva di malattie infettive, limitata nel tempo) o endemie, cioè sempre da malattie infettive, ma presenti costantemente in una popolazione. Nei paesi sviluppati lo sviluppo dei sistemi sanitari ha permesso il controllo delle malattie trasmissibili, che sono state sostituite dalle malattie croniche e degenerative come cause principali di morbilità e mortalità. Per designare i grandi cambiamenti nella distribuzione delle malattie nelle popolazioni umane, in un articolo del 1971 l'epidemiologo Abdel R. Omran ha introdotto l'espressione 'transizione epidemiologica', mettendo in relazione la struttura demografica di una popolazione con la tipologia delle malattie presenti in essa⁴. Omran distingue nella storia delle popolazioni umane tre fasi, separate da due transizioni. Nella prima fase si osserva la presenza di un'alta mortalità, dovuta in gran parte alle malattie infettive, bilanciata da un'alta natalità, il che produce una notevole stabilità demografica. Nella seconda fase lo sviluppo economico, il miglioramento delle condizioni di vita e l'introduzione di misure sanitarie adeguate producono una drastica riduzione della mortalità mentre il tasso di natalità rimane inalterato. La combinazione dei due andamenti produce di conseguenza un forte incremento demografico. Lo sviluppo della seconda fase porta successivamente alla riduzione della natalità, anche grazie all'educazione sessuale e al controllo delle nascite, con il risultato di una nuova stabilità (o talvolta riduzione) della dinamica demografica, caratterizzata da bassa natalità e bassa mortalità.

Nel mondo contemporaneo, nelle diverse situazioni geografiche ed economiche, le popolazioni si trovano in fasi diverse della transizione epidemiologica. I paesi industrializzati sono nella fase tre, con un sistema sanitario efficiente, un elevato tenore di vita e una bassa natalità, mentre molti paesi del terzo mondo sono nella fase uno, con una forte mortalità, soprattutto infantile, ed un elevato tasso di fertilità. Infine, molti paesi 'in via di sviluppo' si trovano nella fase due, caratterizzata da un'intensa crescita demografica.

³ Peter Keating, Alberto Cambrosio, 2003, *Biomedical Platforms. Realigning the Normal and the Pathological in Late-Twentieth-Century Medicine*, Cambridge, MA: MIT Press; Jean-Paul Gaudilliere, 2006, *La médecine et les sciences. XIXè-XXè siècles*, Paris: La Découverte.

⁴ Abdel R. Omran, 1971, 'The epidemiological transition: a theory of the epidemiology of population change', *Milbank Memorial Fund Quarterly*, 49: 509-538.

Le transizioni democratiche e epidemiologiche sono state talvolta fuse nel termine più largo di transizione sanitaria (*Health Transition*), che insiste sui determinanti culturali, sociali e comportamentali della salute⁵. Il concetto di transizione sanitaria caratterizza tre ere della storia delle popolazioni umane e dipinge un grande affresco storico o piuttosto un trittico, con un primo quadro dominato dalle malattie contagiose, dalla fame, dalla povertà, un secondo dinamicamente centrato sulla crescita economica, culturale e demografica, ed infine un terzo quadro, con una demografia caratterizzata dall'aumento considerevole della durata della vita, una curva demografica con una dominanza dell'età avanzata e matura e con una diminuzione drastica della mortalità infantile. Come tutti i grandi affreschi storici, questo 'trittico' può essere considerato certamente approssimativo e semplificatorio, dato che coglie alcuni elementi fondamentali trascurando le grandi variabilità e specificità dei diversi luoghi e epoche storiche. Tuttavia, il modello permette di isolare bene i cambiamenti epocali legati alla transizione sanitaria.

Il concetto di 'rottura della patocenosi', introdotto da Mirko D. Grmek nel quadro delle sue riflessioni sulla storia delle malattie⁶, stabilisce un parallelismo stretto con le diverse fasi della transizione epidemiologica proposta da Omran e ne sottolinea alcuni elementi essenziali. Secondo la proposta teorica di Grmek, le malattie presenti in una popolazione data in un dato momento storico formano un insieme, chiamato patocenosi (letteralmente 'comunità di malattie'), nel quale la frequenza e la distribuzione di una malattia dipende, oltre che da fattori endogeni ed esogeni, dalla frequenza e dalla distribuzione delle altre malattie. In una situazione ecologicamente stabile, la patocenosi tende verso un equilibrio dinamico stabile, ma può verificarsi una 'rottura della patocenosi', come conseguenza di eventi di grande importanza, biologia o sociale. Nei diversi periodi storici si succedono quindi periodi di equilibrio della patocenosi, delle continuità talvolta di lunga durata e periodi di rottura della patocenosi, con discontinuità talvolta di tipo catastrofico.

Nella transizione sanitaria in corso si passa da una patocenosi dominata drammaticamente dalle malattie infettive ad una patocenosi nella quale le malattie infettive scompaiono dalla lista delle 'malattie dominanti' e il loro posto viene preso dalle «malattie degenerative» o «malattie costituzionali» (malattie cardiocircolatorie, malattie autoimmuni, artrite, diabete, malattie genetiche, ecc.) e dalle cosiddette 'man-made diseases', le malattie create dall'uomo e dallo sviluppo economico e culturale, come gli effetti delle radiazioni, gli incidenti, i

⁵ Michael Marmot, Richard Wilkinson, *Social Determinants of Health*, Oxford, Oxford University Press, 2005, (2nd edition); Commission on Social Determinants of Health, *Closing the gap in a generation. Health equity through action on the social determinants of health. Final Report*, Geneva, WHO, 2009

⁶ Mirko D. Grmek, *La vita, la malattia e la storia*, Di Rienzo, Roma 1998; ---, *Préliminaires d'une étude historique des maladies*, "Annales E.S.C.", 24, 1969, pp. 1473-1483.

rischi professionali, i cancerogeni presenti sul posto di lavoro o nell'ambiente e gli additivi alimentari, a cui si possono poi aggiungere le dipendenze, gli eccessi alimentari, la sedentarietà, l'insieme dei comportamenti a rischio in una società industrializzata e globalizzata.

Anche se l'impatto delle malattie infettive continua ad essere molto elevato, soprattutto a causa della resistenza di malattie tradizionali come la tubercolosi e l'influenza e dell'emergenza di nuove malattie infettive, soprattutto virali⁷, è indubbio che la patocenosi è destinata sempre di più ad essere dominata dalle malattie non trasmissibili o croniche.

La visione originale in tre fasi della transizione sanitaria può essere modificata per includere un quarto stato, che si può chiamare l'età delle malattie degenerative ritardate. La quarta fase è caratterizzata da una popolazione di anziani che vivono più a lungo in buona salute, grazie soprattutto a una migliore qualità della vita, prodotta dalla prevenzione dei fattori di rischio, dalla corretta alimentazione, dal miglioramento dell'igiene e delle condizioni di vita ed anche dall'efficacia delle misure di sanità pubblica e di trattamenti più efficaci prodotti dall'industria farmaceutica e dalla tecnologia biomedica.

Sebbene diverse ricerche abbiano mostrato come la quarta fase della transizione epidemiologica permetta a un numero elevato di persone di vivere più a lungo in buona salute, grazie alla compressione della morbidità, questi risultati sono stati contraddetti da altri studi che descrivono che vivere più lungo significa anche che si vive più a lungo con una disabilità, tenendo conto dell'espansione del modello di morbidità⁸. A metà strada tra questi due estremi si trova il modello che presenta uno spostamento anche nello sviluppo della disabilità, ritardata di alcuni anni, il che significa che le persone vivono la stessa quantità di anni con disabilità ("delayed debility", disabilità ritardata)⁹.

Naturalmente questi risultati dipendono dalle caratteristiche della popolazione e dei gruppi di popolazione, con forti disegualianze nelle condizioni di salute, come mostrato dai rapporti nella commissione dell'Unione Europea¹⁰. In alcuni paesi, a cominciare dagli Stati Uniti, per esempio, dove l'aspettativa di vita è già più bassa rispetto ad altri paesi ad alto reddito, si presume che essa diminuirà nei prossimi anni come conseguenza dell'epidemia di obesità, che

⁷ World Health Organisation, *The double burden: emerging epidemics and persistent problems* - The World Health Report 1999 - Making a difference, Geneva, World Health Organization, 1999

⁸ S.J. Olshansky, A.B. Ault «The fourth stage of the epidemiological transition: the age of delayed degenerative diseases», *Milbank Q.*, 64 (3), 1986, p. 355-391.

⁹ J.M. Robine, J.P. Michel, «Looking forward to a general theory of population aging», *Journal of Gerontology*, 59 (6), 2004, p. 590-597; J.W. VAUPEL, «Biodemography of human ageing», *Nature*, 464 (7288), 2010, p. 536-542.

¹⁰ Carol Jagger, Clare Gillies, Francesco Moscone, Emmanuelle Cambois, Herman Van Oyen, et al., «Inequalities in healthy life years in the 25 countries of the European Union in 2005: a cross-national meta-regression analysis», *The Lancet*, 372, 2008, p. 2124-2130.

aumenta notevolmente il numero di persone con diabete di tipo due o altre malattie con disabilità croniche¹¹.

Il punto principale, comunque, è che nella maggioranza dei paesi il numero assoluto di persone che soffrono di malattie croniche sta aumentando in modo costante ed esponenziale. Le malattie croniche sono diventate una delle maggiori sfide in tutti paesi, inclusi i paesi a basso reddito, e nuove strategie sono necessarie per rallentare la loro prevalenza, che ha raggiunto proporzioni epidemiche. Inoltre, le persone con una malattia cronica in genere soffrono di co-morbidità multiple, che portano con loro specifiche sfide, come gli effetti avversi dell'interazione fra medicinali, la necessità di visite specialistiche multiple, con la necessità di una collaborazione tra professionisti e naturalmente un aumento dei costi. Dato il cambiamento della struttura della popolazione e il cambiamento delle malattie, si richiede un'altra transizione, di natura epistemica, cioè una riflessione teorica innovativa sul modo di intervenire nei confronti di queste malattie.

Il nuovo paradigma dell'epidemiologia

Per lungo tempo la ricerca epidemiologica si è basata sulla ricerca dei fattori di rischio, la cui identificazione è il punto di partenza fondamentale per le politiche di sanità pubblica. Per le malattie trasmissibili l'isolamento di un microorganismo come causa specifica e necessaria di ogni malattia permette l'affermazione di una causalità diretta, illustrata dalla celebre frase di Louis Pasteur 'una malattia - un germe - un vaccino' e precisata da Robert Koch nei suoi celebri postulati¹².

Nelle malattie non trasmissibili non si può invece stabilire una causalità diretta: fattori di rischio multipli possono causare una malattia specifica e viceversa ogni singola malattia può essere legata a diversi fattori causali. In questo contesto, il legame causale è stabilito grazie a una relazione quantitativa e probabilistica tra fattori di rischio. Negli ultimi decenni, con l'affinamento dei metodi di indagine e di analisi, la scoperta di fattori di rischio sconosciuti continua ad apportare una migliore comprensione delle cause di malattia e di conseguenza a un miglioramento della sanità pubblica. Gli esempi tipici di questo nuovo approccio sono la connessione del fumo di sigarette con il cancro ai polmoni¹³ e del regime alimentare con le malattie cardiovascolari¹⁴.

¹¹ S. Jay Olshansky, Douglas J. Passaro, Ronald C. Hershov, Jennifer Layden, Bruce A. Carnes, et al., «A Potential Decline in Life Expectancy in the United States in the 21st Century», *The New England Journal of Medicine*, 352 (11), 2005, p. 1138-1145.

¹² A.S. Evans, «Causation and Disease: The Henle-Koch postulates revisited », *Yale J. Biol. Med.*, 49, 1976, p. 175-195; Bernardino Fantini, "La causalità in medicina. Un'analisi storica", dans *Forme della razionalità medica*, G. Federspil, P. Giaretta (a cura di), Catanzaro, Rubbettino Scientifica, 2004, p. 99-141.

¹³ R. Doll, «Uncovering the effects of smoking: historical perspective », *Stat Methods Med Res*, 7 (2), 1998, p. 87-117; —, «The first reports on smoking and lung cancer », *Clio Med*, 46, 1998, p. 130-140; discussion 141-132.

¹⁴ World Health Organization Study Group. *Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; Technical Report Series, 916, 2003

Le malattie croniche o malattie non trasmissibili sono malattie multifattoriali, a sviluppo lento e progressivo con un lungo periodo di latenza. L'elemento forse più importante è stato il riconoscimento della causalità a livelli multipli, ognuno dei quali può concorrere con peso relativo differente alla multicausalità di un processo patologico. Anche se ovviamente la persona malata deve essere considerata nella sua totalità, i metodi di prevenzione possono essere indirizzati verso ognuno dei diversi livelli causali. Questo anche perché tali processi possono essere differenti ai diversi livelli e richiedere metodi di indagine e di intervento differenti.

L'epidemiologo Austin Bradford Hill ha proposto ben nove criteri per stabilire se un nesso causa-effetto è plausibile¹⁵. Questi criteri sono basati principalmente sulla forza di associazione (maggiore è l'associazione più probabile è il legame causale), lo sviluppo temporale (l'evento causale deve precedere nel tempo l'effetto), la consistenza nella produzione dell'associazione, la specificità dell'associazione (la stessa causa produce lo stesso effetto) e la disponibilità di un meccanismo biologico e eziopatologico plausibile. Di conseguenza non è necessario arrivare a una comprensione completa dei legami causali ma il rispetto dei criteri può permettere di affermare una forte specificità del legame tra la causa e l'effetto.

Questo tipo di approccio è definito "epidemiologia della scatola nera", nel senso che permette di collegare fattori causali alla malattia senza una precisa individuazione dei legami causali, a condizione che siano soddisfatti i criteri di Hill¹⁶. I diversi livelli di causazione possono essere isolati al macro-livello delle intere popolazioni, come le diseguglianze di reddito o di istruzione, sino al micro-livello della fisiologia cellulare e dell'espressione dei geni. L'analisi storica delle varie fasi dell'epidemiologia¹⁷ mostra che gli epidemiologi in diversi periodi hanno prestato attenzione a uno o all'altro dei diversi livelli di causalità. Nel caso delle epidemie di colera, ad esempio, la classica inchiesta epidemiologica di John Snow¹⁸ aveva individuato nella distribuzione dell'acqua potabile il principale modo di trasmissione dell'epidemia, sottolineato l'importanza delle condizioni di vita e dei comportamenti individuali, mentre il lavoro in laboratorio di Robert Koch aveva permesso di isolare il 'bacillo virgola' come la causa necessaria e specifica della malattia¹⁹.

¹⁵ Austin Bradford HILL, «The Environment and Disease: Association or Causation? », Proceedings of the Royal Society of Medicine, 58, 1965, p. 295-300; A. C. WARD, «The role of causal criteria in causal inferences: Bradford Hill's "aspects of association"», Epidemiological perspectives and innovations, 6 (2), 2009, p. 2-23.

¹⁶ Mervyn W. Susser, Causal thinking in the health sciences: concepts and strategies of epidemiology, New York, London, Oxford University Press, 1973; A.D. Savitz, «In defence of black box epidemiology », Epidemiology, 5 (5), 1994, p. 550-552.

¹⁷ Alfredo Morabia (ed.), A History of Epidemiologic Methods and Concepts, Basel, Birkhauser Verlag, 2004.

¹⁸ John Snow, On the mode of communication of cholera, Churchill, London 1849, (2nd ed. 1855).

¹⁹ R. Koch, Über die Cholera-bakterien, "Deutsche medicinische Wochenschrift", 45, 6 November, 1884, pp. 725-728.

Il modello esplicativo delle malattie trasmissibili, che presuppone che ogni malattia differente abbia una causa specifica distinta, sembra non essere applicabile alla ricerca delle cause delle malattie croniche e di conseguenza i metodi di prevenzione basati su tale modello hanno avuto un successo molto relativo. È difficile spiegare perché una persona ha una vita breve e un'altra arriva all'età avanzata o perché le malattie coronariche, rare un secolo fa, ora sono tra le cause di morte più comune al mondo.

Una delle più grandi innovazioni in epidemiologia è stato il riconoscimento dell'importanza di seguire le traiettorie della salute della malattia sull'intero percorso di vita. Il manifestarsi di una malattia di un adulto può riflettere esperienze di vita molto precoce, compresi gli effetti a manifestazione tardiva di processi intra-uterini, un insieme di esperienze sociali e biologiche durante le prime fasi dello sviluppo infantile, con la successiva esposizione cumulativa a fattori tossici biologici o sociali sull'intero periodo di vita. Esistono chiare evidenze che le persone che sviluppano una malattia cardiovascolare o il diabete di tipo due sono cresciuti differentemente rispetto ad altre persone nelle loro prime fasi di vita e gli epidemiologi hanno individuato alcuni periodi critici nei quali è maggiore l'influenza dei fattori ambientali, come il periodo fetale, le prime fasi di sviluppo dopo la nascita, la maturazione sessuale, la menopausa.

La comparsa e lo sviluppo delle malattie croniche vengono così interpretati come risultato di un periodo di latenza durante tutta la vita dell'individuo, che era 'programmato' durante la vita fetale a uno specifico stile di vita²⁰. Basandosi sull'idea della plasticità del feto e della sua abilità ad adattarsi all'ambiente in cui si sviluppa, il modello suggerisce che il feto, sulla base dei segnali ambientali che riceve, si prepara per un determinato ambiente futuro. Se la vita futura corrisponde a quanto stato previsto durante le prime fasi dello sviluppo allora l'individuo avrà un ambiente adatto e può aspettarsi di vivere una vita sana. Tuttavia, se più avanti nella vita l'ambiente cambia, si produce un *mismatch* (non-abbinamento, discrepanza), all'origine delle malattie croniche²¹. Così, nelle madri che soffrono di malnutrizione, il feto si adatta per un futuro che si prevede povero e perciò sviluppa una funzione ridotta di diversi organi e del metabolismo. Se l'ambiente è differente da quello per il quale una persona è programmata, si svilupperà una crescita compensatoria a spese della funzione fisiologica e metabolica, portando in questo modo a una morte prematura²². Questo modello attribuisce una grande importanza ai periodi critici durante la vita fetale e la prima infanzia ma riconosce egualmente gli effetti dell'esposizione nelle fasi

²⁰ David J. Barker, «The fetal and infant origins of adult disease », *British Medical Journal*, 301 (6761), 1990, p. 1111-1115.

²¹ P.D. GLUCKMAN, M.A. HANSON, A.S. BEEDLE, «Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective », *American Journal of Human Biology*, 19, 2007, p. 1-19.

²² David J. Barker, «Developmental origins of chronic diseases », *Public Health*, 126, 2012, p. 185-189.

successive della vita che determineranno come l'individuo svilupperà la malattia cronica, agendo con effetto additivo come 'interruttori' del programma individuale. Il 'modello del periodo critico' suggerisce che un'esposizione che agisce durante uno specifico periodo ha effetti duraturi sulla struttura e funzione di organi, tessuti e sistemi del corpo, perché tali condizioni non vengono modificate in modo drammatico dalle esperienze successive²³.

L'esistenza di molti livelli di causalità in interazione richiede il superamento della frammentazione in sottospecialità e l'utilizzo di una struttura esplicativa larga e unificante, capace di utilizzare i metodi messi a punto e i risultati conoscitivi di un livello allo studio degli altri livelli. Ad esempio, lo studio epidemiologico delle malattie infettive ha prodotto un insieme di sofisticati modelli matematici capaci di mettere insieme i tre fattori determinanti di un'epidemia (il germe, la popolazione e il contesto ambientale) che permettono di comprendere e in alcuni casi predire l'andamento di un'epidemia. Questi modelli possono egualmente bene essere applicati, con le necessarie modificazioni, alla spiegazione della dinamica di diffusione delle malattie genetiche o delle condizioni patologiche croniche.

Una patologia ben nota allo storico della medicina, l'ulcera gastrica, illustra bene le limitazioni di uno schema interpretativo puramente disciplinare di una malattia cronica. Questa patologia ha avuto una storia complessa, con grandi variazioni a livello epidemiologico e clinico, con un picco elevato negli anni '50 del ventesimo secolo e un successivo e relativamente rapido declino. Ogni disciplina propone propri meccanismi causali. Così, il fisiopatologo si concentra sull'irritazione della parete dello stomaco, il neurologo insiste sul ruolo del sistema nervoso autonomo, il dietologo si concentra su una dieta ricca di acidi e spezie, lo psicologo sottolinea il ruolo dello stress e delle pressioni sociali, il genetista umano ricercherà i determinanti familiari, cercando di isolare il «gene per l'ulcera», il microbiologo attribuisce la causalità alla presenza dell'*Helicobacter pylori* mentre infine l'epidemiologo insiste sui fattori di rischio quali il fumo di sigarette o gli irritanti alimentari. Una causa tuttavia può risultare più forte delle altre e attualmente la migliore spiegazione per l'epidemiologia dell'ulcera è legata al comportamento storico dell'*H. pylori*, ma in realtà l'insieme dei fattori causali deve essere preso in considerazione per spiegare la variabilità individuale e la distribuzione ineguale della patologia all'interno delle popolazioni²⁴.

Affermare la semplice esistenza di una causalità multipla (una rete di causalità, "web of causation") è una buona metafora, ma che risulta essere puramente

²³ Y. Be-Shlomo, D. Kuh, «A lifecourse approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives », *International Journal of Epidemiology*, 31, 2002, p. 285-293: 286.

²⁴ Mervyn Susser, Zena Stein, Civilization and peptic ulcer, "Lancet", 1, 1962, pp. 115-119; Mervyn Susser, Zena Stein, *Commentary: civilization and peptic ulcer 40 years on*, "International Journal of Epidemiology", 31, 2002, pp. 18-21; Robert M. Genta, Gastric Cancer: A Well-Behaved *Helicobacter pylori*-Related Disease?, "Digestive Diseases and Sciences", 56, 4, 2011, pp. 923-925.

descrittiva se non si trova il ragnò, per restare nella metafora, cioè le forze che costruiscono, modificano e indirizzano la rete. Un approccio integrato allo studio delle malattie e alla promozione della salute dovrà necessariamente assumere e comprendere tutti i livelli di causalità, evitando di individuare esclusivamente le cause prossime per analizzare i diversi tipi di causa dei diversi tipi di malattia, le componenti genetiche e genomiche, i percorsi di vita, il contesto socio-culturale e ambientale, con una metodologia integrata che è stata definita 'eco-epidemiologia'²⁶.

Nelle politiche sanitarie, per le quali dalla conoscenza si deve passare all'azione, è necessario ampliare l'attenzione verso una dimensione multilivello, il che richiede di passare continuamente dal livello micro, genetico e molecolare, al livello macro, l'ambiente sociale e ecologico, senza trascurare i livelli intermedi rappresentati dalla clinica e dalla valutazione dei fattori di rischio. Questi vari approcci non sono ovviamente nuovi, ma sono a lungo rimasti separati mentre beneficavano enormemente dall'essere analizzati insieme, andando dal micro al macro e viceversa dal macro al micro²⁷.

Un modello causale adeguato a livello della sanità pubblica deve spiegare la diffusione della patologia a livello della popolazione, con una visione d'insieme di tutti i fattori causali. Dopo lo sviluppo della genomica, l'aspetto centrale della ricerca della causalità si è incentrata sull'interazione fra fattori genetici e ambientali nella determinazione della complessa rete causale che produce lo stato di salute o di malattia degli individui e delle collettività. Come scrive Mervyn Susser «L'era attuale dell'epidemiologia sta per finire. L'attenzione esclusiva ai fattori di rischio a livello individuale - il metodo dominante di questa era - non sarà più a lungo di aiuto. Abbiamo la necessità di preoccuparci egualmente dei percorsi causali a livello della società e confrontarci con la patogenesi e la causalità a livello molecolare»²⁸.

La geno-geografia delle malattie croniche e degenerative

La complessità dei determinanti del 'sistema malattia cronica' può essere disaggregata in cinque distinti livelli o 'piani', connessi fra loro da 'pieghe' e

²⁵ Nancy Krieger, *Epidemiology and the web of causation: Has anyone seen the spiders?*, "Social Science & Medicine", 39, 7, 1994, pp. 887-903.

²⁶ Mervyn Susser, Ezra Susser, «Choosing a future for epidemiology. I. Eras and Paradigms», *American Journal of Public Health*, 86 (1), 1996, p. 1093-1097; ---, «Choosing a future for epidemiology. II. From Black Box to Chinese Boxes and Eco-Epidemiology», *American Journal of Public Health*, 86 (5), 1996, p. 674-677; Ezra Susser, «Eco-epidemiology: thinking outside the black box», *Epidemiology*, 15 (5), 2004, p. 519-520.

²⁷ Maria Wemrell, Juan Merlo, Shai Mulinari, Anne-Christine Hornborg, *Contemporary Epidemiology: A Review of Critical Discussions Within the Discipline and A Call for Further Dialogue with Social Theory*, "Sociology Compass", 10, 2, 2016, pp. 153-171.

²⁸ Mervyn Susser, «Editorial: the tribulations of trials - interventions in communities», *American Journal of Public Health*, 85, 1995, pp. 156-158.

soprattutto da 'intrecci' che occorre svolgere per poterne comprendere le caratteristiche e l'importanza.

Tre di questi livelli sono ben noti e costituiscono l'essenziale delle attività di prevenzione e cura della malattie croniche e delle loro complicanze attraverso la storia della medicina e della sanità. Tali livelli si sono storicamente identificati con tre luoghi della medicina scientifica, il laboratorio, la clinica, la popolazione. Il primo livello studia e analizza le complesse interazioni e i nessi causali di tipo biologico e clinico (reti metaboliche, interazioni biochimiche intra- e intercellulari, nutrizione, interazioni e integrazioni fisiologiche e anatomiche). Il secondo livello studia e tratta il decorso delle patologie nei singoli individui, nella loro variabilità, prendendo in esame l'insieme dei processi patologici che si associano a ogni malattia specifica (che, nel caso esemplare del diabete, si presentano come alterazioni macrovascolari e microvascolari, ipertensione, arteriosclerosi, ictus e patologie cardiache, retinopatie, insufficienza renale, disturbi ai piedi, patologie dentali, alterata sessualità). Il terzo livello, infine, è costituito dall'epidemiologia, che come dice il suo nome derivato dal greco è un discorso (logos) sulla (epi) popolazione (demos) e analizza la frequenza e la distribuzione delle patologie nella popolazione e le condizioni che favoriscono il loro sviluppo, isolando i fattori causali, biologici e sociali, allo scopo di poterli controllare.

La spiegazione scientifica in medicina - e conseguentemente la pratica che su di essa si basa - oscilla permanentemente e positivamente fra due poli inscindibili: alcune discipline mediche si concentrano sulla ricerca degli invarianti, altre sottolineano la variabilità. A partire dall'inizio dell'Ottocento la medicina ha acquisito una doppia natura. Da una parte resta una scienza dell'individuale o idiografica, che studia il comportamento di singole entità, ricerca le cause di eventi singolari, sottolinea il ruolo dell'individualità, in natura come nel malato, in quanto ogni individuo è diverso biologicamente, socialmente e culturalmente da ogni altro. Dall'altra parte, la medicina si definisce come disciplina nomotetica o scienza dell'universale, in quanto ricerca le proprietà generali degli esseri viventi, stabilendo 'leggi di natura' e legami causali necessari e universali²⁹.

Se è vero che il metodo fondamentale della medicina scientifica mira alla definizione di invarianti, di leggi generali, la clinica sottolinea l'importanza degli oggetti unici, dei singoli casi, dei processi variabili ed individuali. Contrariamente agli oggetti della fisica in cui l'individualità non esiste o viene considerata irrilevante, gli oggetti biologici e gli eventi patologici, essendo il risultato della storia evolutiva e dell'esperienza individuale, sono intrinsecamente storici, unici ed individuali. Per questo in biologia e ancor più in medicina non vi sono fenomeni assoluti, dato che ogni oggetto, ogni processo è limitato nel tempo e nello spazio.

²⁹ Sulla distinzione fra medicina idiografica e medicina nomotetica si veda Giovanni Federspil, 1983, 'La spiegazione scientifica e il problema della spiegazione in biologia e in clinica', In: Scoperta e diagnosi in medicina. Discussioni sul metodo dell'indagine biomedica, Cesare Scandellari, Giovanni Federspil (a cura di), Padova: Piccin, pp. 129-157.

A questi tre livelli conoscitivi, che restano centrali, se ne sono tuttavia aggiunti, soprattutto negli ultimi decenni, altri due, uno alla base, l'altro al vertice dello schema. Il livello 1 riguarda la genetica, genomica ed epigenetica delle malattie complesse, in particolare i determinismi genetici semplici, le reti di interazione geniche, l'organizzazione del genoma nel suo complesso, le associazioni a largo raggio fra diversi elementi genomici, l'espressione funzionale ed epigenetica di tali elementi nei diversi tessuti e organi del corpo. Infine, il livello 5, il più generale, riguarda i determinanti geografici e sociali della salute, fra i quali svolgono un ruolo centrale le strutture sanitarie presenti sul territorio, i legami familiari e di comunità, le istituzioni pubbliche, le reti sociali, le caratteristiche del territorio, le norme e i valori sociali, l'educazione, i livelli occupazionali, le diversità etniche e di genere, gli stili di vita e le tradizioni culturali.

Come per ogni sistema complesso, i fattori presenti nei diversi livelli interagiscono causalmente fra loro, in ogni direzione orizzontale e verticale. Una patologia cronica o degenerativa può essere definita come un sistema complesso e integrato, con interazioni causali distribuite a livello orizzontale (all'interno di ogni singolo livello) e verticale (fra i diversi livelli, verso l'alto e verso il basso). La comprensione di un nesso causale a un livello locale non può essere separata dall'individuazione dei nessi causali verticali, perché, ad esempio, l'alterazione del metabolismo cellulare è determinato dalla base genetica e genomica e modulato dalla presenza di altre patologie e dai fattori economici e socio-culturali oltre che dai comportamenti individuali e collettivi. Allo stesso modo, come è ormai ampiamente dimostrato, gli stili di vita e i comportamenti dettati da tradizioni e modelli culturali possono svolgere un forte determinismo sull'insorgenza di una malattia cronica e sulla gravità delle sue manifestazioni, favorendo oppure ostacolando l'espressione di determinate costituzioni genetiche e genomiche predisponenti.

In molte politiche di prevenzione e di cura delle malattie croniche i livelli 2, 3 e 4 sono centrali, mentre i nessi causali appartenenti ai livelli 1 e 5 e alle loro interazioni sono in grande parte negletti. Tale situazione è principalmente dovuta al fatto che la ricerca e la pratica ai tre livelli intermedi sono ampie ed approfondite, ma non altrettanto si può dire degli studi sui due livelli estremi, l'analisi genetica e genomica e lo studio dei determinanti sociali in relazione alla diversità della loro distribuzione territoriale.

Prendendo ad esempio la malattia cronica per eccellenza, il diabete, nel Piano Nazionale Diabete³⁰ alcuni temi relativi ai livelli 1 e 5 sono presenti, ma sono spesso presi in considerazione in modo talvolta vago e puramente indicativo. Così, ad esempio, nell'obiettivo 3 (conoscenze e sostegno alla ricerca) si parla di «migliorare le conoscenze sui fattori di rischio e sui determinanti genetici al fine di identificare precocemente le persone a rischio di diabete nella popolazione

³⁰ Commissione Nazionale Diabete, Piano sulla malattia diabetica, Ministero della Salute, Roma 2017.

generale», mentre nell'obiettivo 4 (disuguaglianze sociali; fragilità e/o vulnerabilità) si sottolinea la necessità di «rendere omogenea l'assistenza, prestando particolare attenzione alle disuguaglianze sociali e alle condizioni di fragilità e/o vulnerabilità socio-sanitaria sia per le persone a rischio che per quelle con diabete», proponendo di «migliorare la capacità di gestione della malattia da parte del contesto sociale e familiare» e «promuovere l'*empowerment* del paziente nel proprio contesto sociale».

In questi testi si parla correttamente ma genericamente di 'suscettibilità' e di 'predisposizione' e di 'fattori di rischio ambientale e socio-economico', senza tuttavia stabilire o almeno suggerire nessi causali effettivi. Si tratta in gran parte di una caratteristica inevitabile in un piano nazionale, che è come un ponte che parte dall'esistente per delineare il futuro, ma in quanto tale soffre di una tensione essenziale fra la mera gestione dell'esistente e la possibile costruzione di un futuro che tenga conto degli sviluppi scientifici, medici e sociali.

La distinzione fra gestione dell'esistente (o management) e costruzione del futuro si ritrova anche nella classica distinzione fra il curare e il prendersi cura da una parte e la prevenzione primaria dall'altra. Nel management lo sguardo è rivolto al passato, alla ricostruzione della storia individuale e collettiva che ha prodotto la situazione attuale sulla quale intervenire per evitare le conseguenze dannose di un processo patologico. Al contrario, la prevenzione (da *prae-* e *venire*, venire prima) vuole prevedere, anticipare gli eventi, impedire l'insorgere di effetti negativi. Lo sguardo è rivolto in avanti, al risultato delle azioni che svolte nel presente possono modificare il futuro. E questo vale ancora di più per la promozione della salute, che mira a creare le condizioni sociali e ambientali più favorevoli, agendo necessariamente su tempi lunghi e senza tenere direttamente conto degli eventi patologici.

Nello schema interpretativo a cinque livelli, i livelli 2-4 riguardano la gestione del presente, la cura, la presa in carico e la prevenzione secondaria, mentre i livelli 1 e 5 descrivono legami causali di diverso tipo, sui quali si può intervenire per un'efficace azione pratica di prevenzione primaria, mettendo in evidenza le basi genetiche e genomiche delle predisposizioni e delle determinazioni da una parte e dall'altra isolando i fattori causali a livello territoriale, sociale e culturale.

C'è poi un'altra differenza notevole fra i due gruppi di livelli. I livelli 2 e 3 si indirizzano pressoché esclusivamente all'individuo malato, mentre l'azione ai livelli 1, 4 e 5 presuppone l'utilizzazione di un «pensiero popolazionistico»³¹, che mette al centro dell'analisi le popolazioni, le loro caratteristiche e i loro cambiamenti. Se il trattamento e la presa in carico della malattia deve essere '*patient oriented*', la prevenzione e la promozione della salute hanno necessariamente dimensioni popolazionistiche, richiedono di pensare in termini di popolazione.

³¹ Ernst Mayr, "Typological vs population thinking », in *Conceptual Issues in Evolutionary Biology*, E. Sober (ed.), Cambridge, Mass., MIT Press, 1985, p.

Ciò che è particolarmente carente in molti progetti e piani di azione è lo studio delle dimensioni verticali, le interazioni fra i diversi livelli. Si sa ad esempio molto poco sul modo in cui il contesto socio-economico e la qualità della vita incidono sull'espressione funzionale dei caratteri genetici e genomici. Solo negli anni più recenti gli studi di genomica funzionale hanno iniziato a isolare alcuni di questi fattori. Risulta invece essenziale valutare qualitativamente e quantitativamente il peso dei fattori che agiscono fra i diversi livelli e possono determinare la malattia di un individuo e la distribuzione delle patologie in una comunità territoriale. È questo il senso profondo del termine 'traslazionale' che viene assegnato alla medicina e alla sanità³². Nell'uso comune il termine traslazionale si riferisce al trasferimento di conoscenze e di tecniche dal laboratorio alla clinica e dalla clinica al laboratorio. Questo metodo trova nella microbiologia pastorianiana il suo paradigma: l'isolamento di un germe in un campione di tessuto fornito dalla clinica permette di individuare in modo specifico la malattia e indica sia il trattamento terapeutico da seguire in clinica che le strategie di sanità pubblica (come la quarantena o la vaccinazione della popolazione). Purtroppo ciò che ha funzionato magnificamente per le malattie trasmissibili sembra non funzionare altrettanto bene per le malattie croniche e degenerative, probabilmente proprio a causa della necessità di tenere insieme, oltre al livello del laboratorio, della clinica e dei fattori di rischio, anche la dimensione genomica³³ e i determinanti sociali della salute. Invece, proprio per le malattie non trasmissibili, che si sviluppano su tempi lunghi, spesso con effetti cumulativi di piccole dimensioni e dovuti a una multicausalità, l'estensione del paradigma traslazionale all'insieme dei cinque livelli di organizzazione può operare una sintesi feconda fra le tre diverse dimensioni della medicina e della sanità: la prevenzione dei rischi, la cura e l'assistenza del malato, la promozione della salute.

Un programma di ricerca e una strategia di intervento che persegua questi scopi può essere chiamato 'geno-geografia della salute', per sottolineare l'importanza degli aspetti genomici a livello 'micro' e di quelli geografici a livello 'macro', intendendo ovviamente il termine 'geografia' nel senso più ampio, di distribuzione territoriale delle popolazioni e dei determinanti sociali e naturali³⁴.

³² Stephen H. Woolf, *The Meaning of Translational Research and Why It Matters*, in *JAMA*, 299, n° 2, January 2008, pp. 211–13.

³³ L'estensione del modello microbiologico alla dimensione genetica e genomica avrebbe in realtà dovuto essere molto più facile. In effetti, ridotto ai minimi termini, un germe come un virus non è altro che una sequenza di geni che si trasmette e si riproduce in un individuo ospite. Applicare al campo della genomica le stesse strategie che sono risultate vincenti nel controllo delle malattie infettive. I geni sono in sostanza come i virus, si diffondono nelle popolazioni, anche se con scale temporali e modalità di trasmissione ovviamente differenti. I virus non sono che un insieme di geni che si trasmettono da una cellula all'altra e da un individuo a un altro.

³⁴ Margaret Carrel, Michael Emch, « *Genetics: A New Landscape for Medical Geography* », *Annals of the Association of American Geographers*, 2013, pp. 1-16.

La genomica e l'epigenomica delle malattie croniche e degenerative

Fa parte del sentire e del sapere comune che la diversa distribuzione delle malattie all'interno di una data popolazione sia legata direttamente alla costituzione genetica e genomica, alla presenza di geni e sistemi genici che determinano una patologia e creano le condizioni di suscettibilità. Se nel caso di malattie genetiche monofattoriali la causalità è evidente, tanto da far sperare in un rapido sviluppo di 'terapie geniche', nel caso di malattie multifattoriali e soprattutto di malattie complesse la ricerca di determinismi genetici semplici si è rivelata del tutto insufficiente e talvolta fuorviante, come in molti casi di ricerca del «gene per ...».

Nell'ultimo decennio tuttavia c'è stata un notevole aumento delle conoscenze del ruolo della variabilità genetica e genomica nella determinazione di caratteri complessi e in particolare delle malattie. I risultati dei 'genome-wide association studies' (GWAS) hanno permesso di individuare e catalogare migliaia di varianti genetiche comuni che possono essere associate a malattie. Tuttavia, i meccanismi molecolari con cui tale variabilità genetica produce la o predispone alla malattia sono ancora insufficientemente caratterizzati e questo impedisce la messa a punto di strategie terapeutiche e preventive. L'obiettivo principale diviene dunque comprendere le conseguenze funzionali delle variazioni geniche e il modo in cui queste funzioni influenzano lo sviluppo e il decorso di malattie complesse.

Come proposto dal numero della rivista *Science* pubblicato l'8 maggio del 2015 con il titolo «Mapping our differences. A catalog of variation in human gene expression», diventa un obiettivo primario comprendere le basi genomiche e funzionali della diversità dell'espressione e della regolazione di molti marcatori genetici in tessuti dello stesso individuo o fra individui differenti all'interno di una popolazione. Lo scopo delle ricerche in corso è conoscere i meccanismi di regolazione genetica o epigenetica, in modo da poter individuare nuovi marcatori biologici sia per la malattia che per la risposta ai farmaci. Questi sviluppi hanno aperto la strada alla 'medicina personalizzata', la possibilità di elaborare una 'terapia personalizzata' ottimale e se possibile una 'prevenzione dei rischi personalizzata' sulla base della conoscenza delle varianti genetiche e della diversità dell'espressione fenotipica.

Il progetto internazionale GTEx (Genotype-Tissue Expression) iniziato nel 2010 ha pubblicato alla fine del 2017 un atlante dettagliato che elenca le sequenze di DNA che influenzano l'espressione dei geni, cioè il modo in cui il genoma di una persona produce un carattere, da quelli più semplici come il colore di capelli sino alle malattie complesse³⁵. Questo atlante costituisce una risorsa di grande valore a disposizione dei ricercatori che si interessano al modo in cui le variazioni

³⁵ GTEx Consortium, « Genetic effects on gene expression across human tissues », *Nature*, 550, 12 October, 2017, pp. 204-213; Halit Ongen, Andrew A Brown, Olivier Delaneau, Nikolaos Panousis, Alexandra C. Nica, et al., 2017, 'Estimating the causal tissues for complex traits and diseases', *Nature Genetics*, 49: 1676-1683.

genomiche individuali e in particolare le variazioni nell'espressione nei diversi tessuti dello stesso individuo, influenzano l'attivazione dei geni, producendo in questo modo le differenze biologiche. L'analisi del database suggerisce il modo in cui la variazione genomica influenza l'espressione del gene nei tessuti umani in un individuo come in persone diverse. L'espressione dei geni nel fegato risulta essere differente da quella nel polmone o nel cuore e si tratta di vedere come queste differenze sono legate alla variazione genomica ereditata da un individuo. I dati ottenuti dallo studio di questo database permetteranno di comprendere i meccanismi dell'espressione genica in una grande varietà di tessuti e una migliore comprensione degli eventuali difetti di regolazione nelle malattie.

Uno dei risulanti più interessanti e promettenti è che questi marcatori possono essere sia statici, cioè ereditati stabilmente ed espressi con poca variabilità, via dinamici o plastici, nel senso che la loro espressione funzionale può essere legata alle condizioni sociali e territoriali, agli stili di vita, ai comportamenti alimentari e all'età. Esiste quindi una correlazione evidente, ma per il momento poco studiata e poco compresa, fra 'complessione genomica' e determinanti territoriali, culturali e sociali.

I determinanti sociali della salute

I legami fra territorio e salute sono divenuti negli ultimi decenni una delle maggiori preoccupazioni delle politiche sanitarie. L'elaborazione e la valutazione delle politiche locali, regionali e nazionali di gestione urbana e territoriale, allo scopo di ridurre le disuguaglianze sociali e territoriali in campo sanitario, richiedono un'analisi attenta e approfondita dell'organizzazione del territorio, delle possibilità di accesso ai trattamenti curativi e preventivi, dell'offerta di servizi sanitari e una valutazione distribuita geograficamente dello stato di salute degli abitanti di un territorio, anche in riferimento ai mutamenti prodotti dalle migrazioni, dai cambiamenti urbanistici, dalla diffusione sul territorio delle reti di servizi. Gli strumenti conoscitivi offerti dalla geografia della salute, permettendo di associare cartografia, sistemi di informazioni geografica, banche dati sui parametri socio-economici e sullo stato di salute, sono essenziali per l'elaborazione di politiche sanitarie valide, sulla base di tre concetti principali: il territorio come costruzione storica, sociale, politica e culturale, oltre che ambientale; la diversità dei luoghi geografici come fattore causale; la distribuzione diseguale sul territorio degli attori e delle loro strategie. Con questi strumenti e concetti si può tener conto delle dimensioni spaziali della salute, della distribuzione territoriale delle malattie, dell'organizzazione spaziale dei sistemi di cura e di prevenzione, della costruzione territoriale delle disuguaglianze di salute.

La malattia è un fenomeno individuale, ma la sua presa in carico è immediatamente un fenomeno sociale e il 'diritto alla salute', già riconosciuto dalla carta dei diritti dell'uomo prodotta dalla Rivoluzione francese, acquisisce man mano lo statuto di «diritto fondamentale della persona». Il rapporto pubblicato nel 2008 dalla Commissione sui Determinanti Sociali della Salute,

creata dall'Organizzazione Mondiale della Salute e presieduta da Michael Marmot, indica la possibilità di realizzare l'equità in salute in una generazione, proprio con l'azione diretta e mirata sui determinanti sociali. Le diseguaglianze che si rivelano in ogni territorio, su scala locale o globale, nel modo in cui persone nascono, crescono, vivono, lavorano e muoiono sono un fattore decisivo nella diversa distribuzione sociale e geografica delle malattie e nell'ineguale distribuzione dei mezzi di assistenza e di cura. La conoscenza dettagliata e profonda di queste diseguaglianze e diversità è quindi un obiettivo indispensabile al raggiungimento di una politica sanitaria equa, efficace ed efficiente.

La genetica, un peso o un vantaggio per il trans-umanesimo?

DI DENIS DUBOULE

Riassunto

Quando si parla di trans-umanesimo corporale, della trasformazione dell'uomo nella sua biologia, siamo generalmente confrontati a due movimenti, a due quadri concettuali che curiosamente fanno eco alle riflessioni sull'innato e l'acquisito, sull'evoluzione secondo Darwin o secondo Lamarck, sulle forze cognitive centrifughe e centripete di Jean Piaget oppure, oggi, sul ruolo rispettivo della genetica e dell'epigenetica; in sostanza, si tratta del confronto tra ciò che emana dal nostro interno rispetto a ciò che ci è imposto dall'ambiente esterno. In questo contesto, l'opposizione prende la forma della distinzione fra uomo "aumentato" e uomo "modificato".

Parole chiave: *Trans-umanesimo, Genetica*

Summary

When it comes to trans-humanism, the transformation of man in his biology, we are confronted with the due, two conceptual frameworks that curiously echo the reflections on the innate and on acquisition, on the evolution according to Darwin or according to Lamarck, on the cognitive and centrifugal forces of Jean Piaget or, today, on the respective of genetics and epigenetics; in essence, it deals with the comparison between what emanates from our interior with respect to what is imposed on us by the external environment. In this context, the opposition takes the form of the distinction between "augmented" man and "modified" man.

Key words: *Trans-humanism, Genetics.*

L'uomo "aumentato" comporta l'introduzione di tecnologie, di recettori, di facilitatori, in breve si tratta di un incremento di capacità che proviene dall'esterno. L'uomo "modificato" lo sarà invece per mezzo dello sviluppo delle sue capacità intrinseche. Nel primo caso, naturalmente, questi incrementi non saranno permanenti e pertanto hanno un interesse molto relativo rispetto al futuro della specie. Sappiamo che a partire dalle origini della genetica di popolazione l'individuo è una quantità trascurabile da un punto di vista evolutivo e che solo le popolazioni, solo la diffusione di una particolare capacità nelle popolazioni ne garantisce la perennità. Non bisogna quindi confondere un transumanesimo transitorio che riguarda solo alcuni individui equipaggiati dalla loro nascita con lo sforzo comune di una specie che si trasforma in modo irreversibile, modificando il suo patrimonio genetico. Certamente per un genetista fondamentalista, quest'ultima possibilità è degna di interesse a lungo termine e quindi la questione che vorrei discutere qui - su un tono volontariamente provocatorio - è naturalmente quella della possibilità di una modificazione genetica delle nostre capacità intrinseche.

Risulta difficile discutere tale questione perché la risposta implica la conoscenza al tempo stesso dell'esistenza di un determinismo genetico e della sua natura. Ora, se il determinismo genomico è certamente un'evidenza, voglio dire con questo che il nostro genoma determina una gran parte della nostra biologia (è sufficiente costatare la straordinaria somiglianza dei gemelli veri per convincersene), la frammentazione del determinismo del nostro genoma in sotto-unità, in parti la cui unità di base sarebbe il gene è, mi sembra, più problematica. Di conseguenza, se si desidera migliorare un carattere particolare, occorrerebbe anche che questo carattere sia il risultato di una causa precisa, il che permetterebbe la sua modifica. Ma esiste un determinismo associato a ogni gene? In altri termini, il genoma nel suo insieme (cioè l'insieme del nostro materiale genetico) è solo la somma delle sue parti oppure esiste un determinismo che potremmo chiamare "emergente", come una proprietà emergente, che non può essere decomposto e ridotto alla sola somma delle sue parti?

L'idea di un determinismo associato al gene è ancorata molto fortemente alla teoria dell'evoluzione, come proposta da Darwin, benché egli non conoscesse né la natura e nemmeno l'esistenza del materiale genetico, apparentemente anche alla fine della sua vita nel 1882. La teoria proposta da Darwin in effetti mette tutto il peso sul pilastro della selezione, come indica il titolo della sua opera principale *On the origins of species by means of natural selection*, "l'origine delle specie per mezzo della selezione naturale", pubblicata nel 1859, [1] oppure *by natural means of selection*, come egli scrive in una lettera inviata insieme a Wallace alla *Linnean Society* l'anno precedente. [2] Si può notare che sia nell'espressione "per mezzo della selezione naturale" che nell'espressione "con i mezzi naturali di selezione", le parole essenziali hanno molte difficoltà a disporsi insieme, ma, in ogni caso, ciò lascia poca importanza alla variazione dei caratteri

che, in questa ottica, è naturalmente considerata come pienamente aleatoria e quindi infinita e di conseguenza priva di causalità; il becco dei fringuelli delle Galapagos, l'esempio più noto di adattamento proposto da Darwin, "si adatta" al cibo, non si adatta "secondo le sue possibilità".

In assenza di un meccanismo noto associato alla variazione, l'importanza di questo parametro ha avuto molte difficoltà - e le ha ancora - a integrarsi pienamente nella teoria dell'evoluzione e, di fatto, non si parla mai di una teoria della variazione, sia questa libera o obbligata. La forza motrice di questa teoria, ereditata da De Candolle - la natura è in guerra, un organismo contro un altro o con la natura esterna - e da Malthus, è certamente la lotta per la sopravvivenza, il che implica che la variazione ha pochi limiti e quindi ogni carattere particolare può in linea di principio essere ridotto a un'unità di informazione, un gene che sarebbe libero di variare in modo relativamente autonomo.

Questo concetto di unità minima di informazione genetica ha trovato il suo alter ego nell'informatica, il che, sommato alla nostra tendenza ontologica a credere che siamo costruiti come macchine pensate, ci spinge a vedere una relazione bidirezionale tra un'unità genotipica da una parte e un'unità fenotipica dall'altra. È in gran parte perché ci vediamo come un assemblaggio di parti (le nostre dita, il nostro naso, il nostro fegato) che consideriamo il nostro genoma come un assemblaggio di geni. Questa particolare visione è stata certamente rinforzata dagli sviluppi spettacolari della genetica umana, i cui più grandi progressi sono stati per il momento realizzati per le malattie monogeniche, e ciò soprattutto per ragioni tecnologiche. Un esempio eclatante di questo è Telethon, dove lo scopo ultimo della ricerca è spesso formulato nei termini della scoperta del gene per questa o quella malattia, rinforzando in questo modo l'idea che il gene sia al tempo stesso la causa generale dei nostri problemi e, di conseguenza, una possibile fonte di soluzioni.

E dato che si parla del miglioramento della salute di un paziente, perché non parlare del miglioramento di uno stato in buona salute, dunque di uno stato definito come naturale?

Se ognuna delle nostre parti proviene da una causa separata, possiamo in linea di principio modificare questa causa per produrre un effetto diverso. Questo è il postulato di base dell'uomo geneticamente modificato, ed è in questo campo che la genetica viene offerta come un'alternativa, una soluzione per il transumanesimo. Ci sono in effetti due modi di immaginare queste modificazioni. La prima consisterebbe nell'agire sui rapporti di quantità e di equilibrio tra le unità genetiche di causalità; fare meglio con lo stesso materiale. Ciò si potrebbe fare per esempio modificando le forze presenti, rinforzando questa o quella attività catalitica di un enzima telomerasi, diminuendo la nostra produzione di radicali liberi, aumentando la nostra massa muscolare. Questo è il programma di tutti i movimenti attuali che lottano per esempio contro l'invecchiamento, al tempo stesso con mezzi "naturali" esterni, come i regimi alimentari, l'esercizio fisico e

con un interventismo genetico possibile allo scopo per esempio di meglio riparare il DNA e prevenire “l’invecchiamento” delle proteine. La tecnologia necessaria è disponibile e i nuovi sistemi di modifica dei genomi come il CRISPR permettono oggi di operare solo su qualche embrione, passando così oltre un’importante barriera etica, cioè l’origine degli ovociti e il mercato globalizzato ad essi associato.

La seconda possibilità, a mio avviso più interessante, ma certamente meno realistica, sarebbe introdurre delle causalità supplementari e originali allo scopo indurre un effetto sino a questo momento sconosciuto. Ciò potrebbe avvenire sia con del materiale genetico proveniente da altre specie sia, più verosimilmente, con del materiale sintetico, producendo ad esempio proteine inedite e sconosciute al mondo vivente, fatte di amminoacidi sintetici artificiali. Questa alternativa comporterebbe l’aggiunta di alcuni strumenti necessari alla loro fabbricazione cellulare, come nuovi RNA transfer, cosa che ora si comincia a fare nei sistemi cellulari.

Il primo approccio mi sembra al tempo stesso deludente e illusorio. È deludente perché non sono solo semplici miglioramenti delle funzioni esistenti che sarebbero richiesti per raggiungere l’*homo novus*, ma occorrerebbero cambiamenti più ambiziosi e più sorprendenti. È anche illusorio perché oggi sappiamo che i sistemi di causalità genetiche sono molto più diffusi e molto meno verticali di quanto pensiamo da un secolo. Oggi sappiamo che gli umani non hanno inventato praticamente nulla in termini di innovazione morfologica o fisiologica, e nessuno dei nostri caratteri li ha potuti sfuggire ai vincoli molto forti imposti al nostro sviluppo ontogenetico e alla nostra fisiologia. A questo riguardo, il riduzionismo genetico va di pari passo con una perdita progressiva di determinismo; un genoma certamente produce un animale e lo stesso genoma produrrà sempre lo stesso animale, ma un gene invece non produce una sola, unica e riproducibile funzione, come si pensava ancora una trentina di anni fa. Un gene può essere multifunzionale, pleiotropico, e le sue funzioni possono variare enormemente secondo il contesto cellulare e fisiologico, a seconda dell’ambiente, il che non è sorprendente, *a posteriori*, dato che condividiamo l’essenziale dei nostri geni con gli altri animali passati e presenti. Questa semplice constatazione ci dice con chiarezza a che punto il nostro determinismo genetico deve essere considerato a livello globale del nostro genoma, piuttosto che a livello delle sue componenti geniche. Questa osservazione è ulteriormente rafforzata se si risale alle componenti stesse delle nostre proteine, gli amminoacidi, che sono naturalmente esenti da ogni tipo di determinismo biologico, senza parlare degli atomi che li compongono.

Siamo il prodotto dei nostri geni solo in modo indiretto, tramite le interazioni multiple e incessanti tra gli effetti diretti di questi geni (le proteine) e altri sistemi di codifica che cominciamo appena a comprendere. Certamente alcune funzioni estremamente differenziate dipendono talvolta da cause ben identificate; si potrà certamente un giorno o l’altro aumentare il nostro livello

di insulina personale grazie a una trasformazione genetica oppure migliorare una funzione muscolare o digestiva, ma ciò non ha nulla a che vedere con il trans-umanesimo. Ed è quindi a questo proposito che la genetica, che è senza dubbio uno strumento potente per la correzione di determinate malattie e per la produzione futura di ciò che chiamerei degli uomini leggermente aumentati, dei superuomini, è di fatto un peso, un ostacolo alla produzione di trasformazioni inedite e interessanti; siamo condannati a restare in un quadro che è fisso, quello che ci è permesso dalla nostra genetica.

Da un punto di vista evolutivo, una tale visione è un po' sovversiva perché essa sottintende che piccoli cambiamenti progressivi non possano essere la fonte di tappe evolutive importanti, in ogni caso negli animali "complessi", oppure allora solamente con un'accumulazione silenziosa che potrebbe condurre lentamente verso un disequilibrio interno, il quale successivamente potrebbe risolversi in maniera radicale, spostandosi verso una forma differente. È qui l'essenza di certe tesi internaliste e la soluzione dovrebbe dunque collocarsi tra gli equilibri punteggiati di Gould e Eldredge [3] e i mostri promettenti di Goldschmidt. [4] Prendiamo un esempio semplice, quello della visione notturna, una capacità che abbiamo certamente perduto e che l'*homo novus* potrebbe voler ritrovare, in modo diverso dall'utilizzazione delle telecamere a infrarossi oppure dei loro futuri avatar impiantati nel nostro sistema visivo. Ebbene, per aggiungere questa funzione a priori molto rudimentale si dovrebbe modificare una catena di causalità talmente complessa che nessuno sa a cosa somiglierebbe il trans-umano portatore di questa nuova funzionalità; forse potrebbe anche somigliare all'animale al quale ci saremmo ispirati per acquisire questa visione notturna.

Lo stesso ragionamento si applica alla formazioni di ali sul nostro dorso allo scopo di affrancarci di questa handicappante gravità ed accedere finalmente alla terza dimensione mitologica. Ebbene, diversamente da Icaro, un paio di ali non potrebbero che sostituire le nostre braccia perché si tratta di strutture omologhe: o braccia, o ali ! In effetti la presenza di quattro membri portati dalla cintura scapolare è strettamente interdotta dal nostro determinismo genetico globale, dalla nostra architettura; non si può costruire un immobile con due ottavi piani. La trasformazione del braccio in ala richiederebbe un tale rimaneggiamento delle interazioni genetiche soggiacenti e delle loro regolazioni che ciò condurrebbe probabilmente alla modificazione concomitante delle nostre mascelle in becco e dei nostri peli in piume.

Il problema è lo stesso quando si considera la possibilità di introdurre informazione supplementare in una forma che non sarebbe riconosciuta come facente parte di un genoma animale, quindi una forma di informazione totalmente sintetica, non per migliorare una prestazione esistente ma per aggiungerne una, originale, che ci farebbe passare dal super-umano al trans-umano. Qui ancora, sfortunatamente, l'integrazione di una tale parte nuova nella nostra genetica rappresenterebbe un problema maggiore e richiederebbe verosimilmente delle

risistemazioni multiple del nostro genoma al fine di ritrovare un equilibrio soddisfacente. Una volta di più, pensare che si potrà trapiantare geneticamente nel nostro genoma delle parti distinte, siano esse trans-specifiche o sintetiche, mi sembrerebbe ignorare al tempo stesso i vincoli essenziali dai quali dipende la nostra costruzione e la nostra fisiologia e che rendono il sistema estremamente solidale, e soprattutto ignorare l'equilibrio generale delle nostre funzionalità, questa specie di omeostasi genetica che si potrebbe tentare di definire come la codificazione genetica più parsimoniosa e robusta, contenuta all'interno del nostro DNA e che permette alla forma organica *Homo sapiens* di realizzarsi.

Si può tuttavia sperare che questo equilibrio genetico sarà un giorno caratterizzato nel dettaglio, che l'equazione del nostro sviluppo ontogenetico sarà risolta e che le interdipendenze dei parametri saranno comprese in modo quantitativo. Non è un compito facile perché la nostra costruzione non dipende da alcuna logica, non segue alcun piano ed è certamente passata attraverso stadi intermedi essenziali di cui non abbiamo conservato alcuna traccia. Nondimeno, così come si può immaginare di costruire una vettura attuale senza comprenderne né il funzionamento né la storia, sarà senza dubbio un giorno possibile sintetizzare un genoma umano completo, aprendo così la porta a un trans-umanesimo degno di questo nome, basato sulla modifica di questo piano di base, sulla ricerca di algoritmi alternativi conducenti a delle forme possibili. Questo uomo nuovo dovrà essere pensato da una macchina perché questa costruzione comporterà necessariamente la rinuncia ad alcune delle nostre funzioni attuali, per permettere l'emergenza di tratti originali, perché anche costruendo un genoma sintetico, le regole fondamentali dell'equilibrio genetico, formulate da centinaia di milioni di anni di evoluzione, dovranno essere rispettate. Ora, l'Uomo si vede trasformato solo in un'ottica di aumento, di miglioramento e questa visione antropomorfa è antitetica rispetto a una ingegneria genomica potenziale poiché una semplice aggiunta, il "con tutto il resto uguale", non sarebbe verosimilmente possibile: il trans-umanesimo si farà nell'umiltà.

Si può quindi immaginare un futuro lontano nel quale un certo numero di possibilità saranno offerte per dei trans-umani, un ventaglio di soluzioni alternative in qualche modo come l'esplosione del Cambriano che 530 milioni di anni fa sembra aver messo in cantiere una collezione di algoritmi genetici leggermente differenti gli uni dagli altri, ma tutti basati sugli stessi principi fondamentali e che in seguito non sono verosimilmente cambiati molto. La questione è in verità sapere se tali soluzioni globali alternative sono possibili, se sono autorizzate dalla nostra genetica oppure se noi abbiamo finito di esplorare i campi del possibile in materia di evoluzione dell'Uomo in una forma radicalmente differente. Qui tocchiamo il problema più generale della posizione di *Homo sapiens* nell'albero del vivente. E in questo ambito, ancora, si fronteggiano visioni differenti.

Da una parte, abbiamo la concezione storica, haeckeliana, vicina a una visione biblica della filogenesi, secondo la quale l'Uomo ha progressivamente raggiunto

una certa perfezione e una posizione dominante alla sommità dell'albero: "la strada che percorriamo nel tempo è cosparsa dei resti di tutto quello che cominciammo ad essere, di tutto quello che saremmo potuti diventare", [5] scrive Bergson nell' *Evoluzione creatrice*. Si percepisce bene questa strada tracciata, questa teleonomia che fa sì che si lascino in cammino le forme meno appropriate allo statuto di *Homo sapiens*, ma dalle quali noi siamo in ogni caso derivati.

Bergson aveva nondimeno ben percepito la barriera che la nostra genetica oppone a una evoluzione darwiniana ortodossa, lenta e progressiva capace di adattare ciascuna delle parti del nostro corpo grazie all'ottimizzazione precisa delle funzioni individuali di tali parti. In effetti, egli non comprendeva come si è potuto evolvere il nostro occhio, riprendendo in questo una delle questioni che si era posto Darwin stesso nell' *Origine delle specie*. Bergson sottoscrive alla teoria di una rivoluzione darwiniana lenta e progressiva per spiegare la modificazione della retina, ma si domanda: a cosa potrebbe servire una modificazione della retina se la cornea e il cristallino non si fossero modificati a loro volta? Se tutte le parti che formano l'organo non si fossero adattate congiuntamente? Si vede qui trasparire la visione evolutiva post-darwiniana classica; l'esistenza necessaria una "possibilità di miglioramento" (dunque di una speranza del meglio) che è certamente uno dei pilastri della nostra civilizzazione.

Una parte della risposta a questo interrogativo di Darwin e di Bergson è stata proposta intorno agli anni 1920 dai lavori di Hilde Mangold e Hans Spemann sull'induzione reciproca, [6] che avevano mostrato che l'occhio non è un assemblaggio di parti, ma un tutto che si sviluppa in modo coerente. La vescicola ottica induce il cristallino, che a sua volta induce la retina e quindi la cornea, in modo tale che una modificazione su una sola di queste parti si ripercuoterà verosimilmente sulle altre parti per induzione morfogenetica reciproca. La selezione si opera quindi sul tutto e non sulle parti che, di conseguenza, non possono ottimizzare il loro stato funzionale in modo autonomo. Siamo qui nel prolungamento della famosa correlazione delle parti di Georges Cuvier. [7]

La visione olistica secondo la quale la perfezione di una delle parti non è permessa perché nuocerebbe in qualche modo al completamento delle altre, la considerazione dell'Uomo come un assemblaggio perfetto di funzione tutte imperfette lo definisce come un equilibrio tra gli altri e illustra quindi l'altra concezione, meno verticale, dell'albero filogenetico degli animali, secondo la quale è possibile il cambiamento drastico piuttosto che il semplice miglioramento. I movimenti trans-umanisti attuali si collocano piuttosto nel primo quadro concettuale mentre le vere possibilità sono da cercare probabilmente nel secondo.

Beninteso, la differenza fondamentale tra le alternative appena ricordate, tra il gradualismo darwiniano e il saltazionismo di Goldschmidt, tra la perfettibilità e la non-perfettibilità dell'essere umano, una differenza fondamentale di punti di vista, si riferisce una volta di più alla nostra valutazione dell'importanza del determinismo genetico e si tratta quindi di sapere fino a che punto, nel nostro

genoma, questa causa prossimale possa essere decomposta, come si ricordava precedentemente. Curiosamente, mentre la ricerca fondamentale ci rivela le interazioni crescenti tra sistemi e le interdipendenze che ciò comporta, decostruendo così progressivamente la nozione del gene egoista di Dawkins, [8] la comunicazione e il marketing intorno al genoma umano, penso, come altri, all'emergenza della medicina personalizzata di cui tanto si parla, rinforza l'idea che il nostro destino sia scritto da qualche parte e che noi siamo dunque solo l'insieme degli effetti prevedibili di geni-cause trasportati dal nostro DNA.

Dal punto di vista della genetica di popolazione, gli esseri umani hanno come compito principale quello di trasmettere "un" genoma, e non il loro genoma personale, allo scopo di assicurare la perennità di una formula cromosomica, di un equilibrio genetico particolare. In tale contesto, il determinismo genetico si avvicina più a un determinismo sociale alla Durkheim, nel quale i genomi personali hanno poca importanza rispetto al compito fondamentale di trasmettere un genoma tipo. Lo si vede bene oggi nella ricerca fondamentale, in cui un genoma unico è relativamente inutile e dove solo la comparazione e l'analisi massiccia di migliaia di genomi ci informa sul funzionamento del nostro. E d'altra parte, da circa 15 anni, parliamo della sequenza "del" genoma umano, e non di "un" genoma umano.

Il trans-umanesimo dovrebbe dunque con vantaggio passare attraverso il miglioramento di un genoma umano di riferimento che chiamerei il "Grande Genoma" e che sarebbe derivato dalla sintesi effettiva di milioni di genomi a partire dai quali si potrebbero estrarre un certo numero di regole normative. È necessario ricordare, a questo proposito, che l'occupazione principale del Grande Fratello nel libro di Orwell [9] non è controllare la società, come si intende spesso, ma piuttosto riscrivere costantemente la storia "a beneficio" della società. Si può immaginare che il Grande Genoma ci permetterà non di riscrivere la nostra storia, ma di ridefinire ciò che è bene geneticamente e ciò che non lo è, ciò che è normale e ciò che non lo è, Insomma, ciò che potrebbe essere cambiato in un genoma trans-umano "a beneficio" della società.

Mi sembra che la prima tappa sulla strada di un trans-umanesimo efficace sarebbe dunque definire il Grande Genoma, disporre di una sintesi del genoma umano al fine di poter tenere conto di tutti i migliori parametri importanti e necessari. Una definizione finale e sintetica della nostra specie per mezzo di una sequenza unica di DNA. Quest'ultimo pilastro del necessitarismo spinoziano potrà allora essere sintetizzato per produrre innanzitutto l'*Homo sapiens* tipo, e quindi modificato per produrre l'*homo novus*, cercando delle formule che conducano a nuovi equilibri stabili. Evidentemente sarà necessario non dimenticare di introdurre alcuni parametri che possano variare in modo aleatorio al fine di generare un minimo di differenze che renderanno possibile la vita in società, sapendo tuttavia che ognuna di queste differenze ci allontanerà dalla formula ottimale, dal modello del Grande Genoma.

Infine, per evitare di diluire questi nuovi genomi attraverso incroci illegittimi, si tratterà di fabbricare una formula cromosomica incompatibile con l'*Homo sapiens*, con ciò che Jean Rostand chiamava i buoni vecchi cromosomi umani, che non sono cambiati dopo Cro-Magnon. L'evoluzione delle specie si è molto appoggiata sulla presenza di barriere riproduttive e si tratterà quindi di fare in modo che l'*Homo novus* non soccomba al fascino dell'*Homo sapiens*, per evitare che un ibrido vigoroso possa mettere in pericolo la sopravvivenza al tempo stesso di questa nuova specie e della sua matrice di partenza, come è il caso oggi di certe rane verdi, gli animali preferiti dello stesso Jean Rostand.

Traduzione di Bernardino Fantini

Bibliografia

- 1 C. Darwin, *On the Origin of Species by Means of Natural Selection or the Preservation of Favored Races in the Struggle for Life*, London, Murray, 1859
- 2 C. Darwin, A. R. Wallace, *On the Tendency of Species to form Varieties; and on the Perpetuation of Varieties and Species by Natural Means of Selection*, in «*Zoological Journal of the Linnean Society*», 3, 1858, pp. 46-50.
- 3 Stephen Jay Gould, *L'equilibrio punteggiato*, Milano, Codice, 2008.
- 4 Richard Goldschmidt, *The Material Basis of Evolution (1940)*, New Haven, Yale University Press, 1982.
- 5 Henri Bergson, *L'evoluzione creatrice*, a cura di Acerra, M., Milano, BUR Rizzoli, 2002, (ed. originale francese Paris, 1907), capitolo 2.
- 6 H. Spemann, H. Mangold, *Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren*, in «*Roux's Arch. Entwickl. Organ.*», 100, 1924, pp. 599-638.
- 7 G. Cuvier, *Leçons d'anatomie comparée (1800-1805)*, Paris, Crochard et Cie, 1835.
- 8 R. Dawkins, *The Selfish Gene*, London, Paladin - Granada, 1976.
- 9 G. Orwell, 1984, *Introduzione di Eco, U.*, Milano, Mondadori, 1984, (edizione originale inglese 1949).