

Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia. Nuova edizione aggiornata e ampliata

Riproduciamo la *Prefazione* di Francesco e Anna Giulia Bottaccioli al volume in libreria dai primi di giugno 2023.

1. Per chi volesse approfondirli segnaliamo: **Bunting S., Zhang L., Xie L., Bullens S., Mahimkar R., Fong S., Sandza K., Harmon D., Yates B., Handyside B., Sihn C.R., Galicia N., Tsuruda L., O'Neill C.A., Bagri A., Colosi P., Long S., Vihar G., & Carter B. (2018).** Gene Therapy with BMN 270 Results in Therapeutic Levels of FVIII in Mice and Primates and Normalization of Bleeding in Hemophilic Mice. *Molecular Therapies*. 26(2):496–509. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2017.12.009>

La prima edizione, uscita nel 2014, è stata un successo di vendite e di critica. Il libro è stato molto apprezzato da professionisti, studiosi e studenti universitari in un ambito trasversale, biomedico, psicologico e filosofico. La nuova edizione mantiene l'obiettivo della precedente, che è quello di offrire al lettore una ricostruzione, in termini scientifici e filosofici chiari, delle caratteristiche fondamentali della rivoluzione in corso nelle basi della biologia molecolare (Epigenetica) e della fisiopatologia (Psiconeuroendocrinoimmunologia).

Abbiamo portato avanti questo programma agevolmente poiché la struttura scientifica e la narrazione di fondo della prima edizione hanno retto egregiamente al trascorrere di un decennio che pur è stato ricchissimo di novità scientifiche. Abbiamo quindi potuto aggiornare ogni capitolo nel dettaglio senza stravolgerne l'organizzazione, anzi implementandola con dati di ricerca recenti. Al tempo stesso, la nuova edizione presenta diverse novità.

Abbiamo introdotto nuovi argomenti. Segnaliamo in particolare: l'epigenetica transgenerazionale con i nuovi dati sul ruolo paterno; l'epigenetica della gravidanza e delle prime fasi della vita, inclusa la fecondazione medicalmente assistita, di cui poco si parla; il ruolo epigenetico dell'alimentazione e del microbiota; l'epigenetica dello stress, della solitudine, dei disturbi mentali, ma anche la biologia molecolare delle psicoterapie, della meditazione e delle tecniche mente corpo. L'edizione attuale presenta anche due nuove Appendici, che hanno il compito di approfondire, in termini più specifici, per il lettore interessato, alcuni aspetti trattati nel testo.

Un'Appendice è dedicata alla Biologia, centrata in particolare sull'approfondimento dei meccanismi epigenetici. Al riguardo, la lettura del terzo capitolo e della Appendice biologica ci restituisce la rappresentazione di un mondo estremamente complesso e di grandissimo fascino, che mette con i piedi per terra la cosiddetta "medicina di precisione", ossia l'idea di poter manovrare farmacologicamente l'assetto epigenetico della cellula. Concettualmente, essa non è un'idea nuova: è la trasposizione sul piano epigenetico della vecchia idea dell'editing del genoma, ovvero della sostituzione del gene "difettoso".

È fondata questa idea? Che risultati sono stati ottenuti fino ad ora? L'intervento genetico più longevo è certamente quello sull'emofilia di tipo A, che è caratterizzata da una mutazione, connessa al cromosoma X, del gene che codifica per il fattore VIII, essenziale per la coagulazione del sangue. Al riguardo è stata progettata una terapia genica di inserimento della sequenza genica corretta al fine di garantire una adeguata produzione del fattore VIII. Tralasciando qui i dettagli biotecnologici dell'operazione¹, guardiamo ai risultati. Uno studio controllato ha valutato i risultati a due anni di distanza dalla terapia genica. L'aspetto positivo è che, a 24 mesi, il gene inserito continua a funzionare, tuttavia, e questo è il dato meno positivo, la funzionalità si è notevolmente ridotta. Sul piano clinico, i ricercatori, che hanno valutato un centinaio di pazienti affetti da questa condizione, concludono che, nel periodo esaminato, si è ridotta la gravità della malattia, che è passata da una forma grave a una media. Inoltre, i pazienti hanno dovuto mantenere una terapia immunosoppressiva e ricorrere, in larga misura, anche alla terapia cortisonica². Che conclusione ne possiamo ricavare?

Che probabilmente nelle patologie che, come l'emofilia, hanno un'origine monogenetica o anche epigenetica molto circoscritta³, può essere utile elaborare biotecnologie di bersaglio, sapendo però che è estremamente improbabile che si riesca a indurre una guarigione. Ma soprattutto, dovremmo abbandonare l'ennesima illusione prodotta dal tardo riduzionismo: la riprogrammazione epigenetica per via farmacologica. Gli "epifarmaci" (*epidrugs*) certamente potranno dare dei contributi alla cura, ma puntare su di loro per un salto in avanti della capacità di prevenzione e cura è, per l'appunto, l'ennesima illusione che emana da Big Pharma.

Occorre, invece, a nostro parere, abbandonare il riduzionismo, in favore di una visione sistemica, scientificamente fondata, che usi la ricerca molecolare per conoscere sempre meglio la complessità umana. Quindi, abbandonare il riduzionismo non significa fare a meno della ricerca molecolare, bensì fare a meno dell'idea che la complessità dei fenomeni umani sia riducibile a determinanti biologici semplici, manipolabili per via farmacologica e biotecnologica. Sul piano della prevenzione e della cura significa concepire un approccio integrato che valorizzi trattamenti non farmacologici (psicoterapia, meditazione, tecniche mente corpo, agopuntura, nutraceutica) e comportamenti (alimentazione, attività fisica) che, come documentiamo nel libro, sono efficaci regolatori epigenetici.

E qui viene in soccorso la filosofia. Perché la scienza ha bisogno della filosofia?

2. Mahlangu J., Kaczmarek R., von Drygalski A., Shapiro S., Chou S.C., Ozelo M.C., Kenet G., Peyvandi F., Wang M., Madan B., Key N.S., Laffan M., Dunn A.L., Mason J., Quon D.V., Symington E., Leavitt A.D., Oldenburg J., Chambost H., Reding M.T., Jayaram K., Yu H., Mahajan R., Chavele K.M., Reddy D.B., Henshaw J., Robinson T.M., Wong W.Y., Pipe S.W., & GENE8-1 Trial Group. (2023). Two-Year Outcomes of Valoctocogene Roxaparvovec Therapy for Hemophilia A. *New England Journal of Medicine*, 388(8):694–705. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211075>

3. Un'altra patologia su cui da tre decenni si stanno studiando applicazioni di correzione genica è la fibrosi cistica, causata dalla mutazione di un gene che codifica per un recettore di membrana. Anche in questo caso i risultati sono modesti. La correzione genica non cura la malattia, dà miglioramenti in circa il 50% dei pazienti affetti dalla mutazione più diffusa, che riguarda circa i due terzi dei pazienti. Nella restante parte sono centinaia le mutazioni del gene in questione (Sui H., Xu X., Su Y., Gong Z., Yao M., Liu X., Zhang T., Jiang Z., Bai T., Wang J., Zhang J., Xu C., & Luo M. (2022). Gene therapy for cystic fibrosis: Challenges and prospects. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 1015926. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1015926>)

4. Einstein A. (1944). *A. Einstein to R. A. Thornton, lettera datata 7 Dicembre 1944* (EA 6-574), Einstein Archive, Hebrew University, Jerusalem.

Una prima risposta viene da Albert Einstein, che scrive: «Una conoscenza dello sfondo storico e filosofico fornisce quel genere di *indipendenza dai pregiudizi della propria generazione*, di cui soffre la maggioranza degli scienziati. Questa indipendenza creata dall'indagine filosofica – a mio parere – costituisce il tratto che distingue un mero artigiano o specialista dal vero ricercatore della verità»⁴. Una seconda risposta la fornisce Thomas Kuhn quando chiarisce che gli avanzamenti fondamentali della scienza, che coincidono con crisi paradigmatiche, intervengono quando «sempre più scienziati si rivolgono all'analisi filosofica»⁵. Infine, recentemente, una risposta è venuta da un qualificato gruppo interdisciplinare, che comprende filosofi, storici della scienza, immunologi, fisici teorici, che scrive: «la filosofia e la scienza sono collocate in un *continuum*. [Esse] condividono gli strumenti della logica, dell'analisi concettuale e il rigore dell'argomentazione. I filosofi che possiedono una significativa conoscenza scientifica possono contribuire all'avanzamento della scienza a tutti i livelli, dalla elaborazione teorica a quella sperimentale»⁶.

Quindi, la scienza ha bisogno di filosofia perché la filosofia: può svolgere un ruolo antidogmatico; è essenziale per i cambi di paradigma scientifico; le sue modalità di conoscenza non sono alternative a quelle della scienza, bensì sono in un continuum.

A nostro avviso, è vero anche il contrario. La filosofia, non solo nel suo reparto specialistico di Filosofia della biologia, può trovare importanti stimoli e dati nuovi su cui lavorare relativamente ad alcuni tradizionali, ancorché cruciali, problemi filosofici, come la visione dell'essere umano, delle relazioni mente corpo, dell'identità individuale, del ruolo della cultura nell'evoluzione umana, solo per citarne alcuni.

Abbiamo bisogno di una nuova filosofia, che chiuda la sterile e deprimente fase della filosofia post-moderna senza rinculare nel materialismo volgare e nel riduzionismo. Serve una nuova filosofia per sostenere e incentivare il processo di unità della conoscenza che si può scorgere anche nelle scienze molecolari (epigenetica, immunologia, neurochimica). Di una filosofia che si misuri con la scienza nel suo farsi e disfarsi, senza sentimenti di inferiorità e di estraneità e che sia capace di contrastare la “desertificazione del futuro” seguente al crollo delle grandi narrazioni, di cui parla Remo Bodei⁷. Per la fuoriuscita da questa condizione, il rapporto con la scienza appare cruciale.

La filosofia che orienta il paradigma scientifico della Psiconeuroendocrinoimmunologia ci pare una ottima base di partenza, adatta allo scopo⁸. Per queste ragioni, anche la nuova edizione mantiene il carattere di saggio scientifico e filosofico.



Francesco Bottaccioli, Anna Giulia Bottaccioli
Epigenetica e Psiconeuroendocrinoimmunologia
Le due facce della rivoluzione in corso
nelle scienze della vita
Saggio scientifico e filosofico
 Seconda edizione ampliata e aggiornata
 Milano: Edra, 2023
 pp. 220 € 19,90

5. **Khun T. (1978).**
La struttura delle rivoluzioni scientifiche, IV ed. Torino: Einaudi.

6. **Laplane L., Mantovani P., Adolphs R., Chang H., Mantovani A., McFall-Ngai M., Rovelli C., Sober E., & Pradeu T. (2019).**
 Why science needs philosophy, *PNAS*, 116 (10): 3948–3952. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900357116>

7. **Bodei R. (2006).**
La filosofia del Novecento, nuova edizione accresciuta.
 Roma: Donzelli.

8. **Bottaccioli F. (2022).** Filosofia dell'immunologia. Nuove idee per la filosofia e la biologia, *CunScientia*, 7:33–53.