

Sviluppi, problemi e prospettive della medicina scientifica

Stefano Canali

Laboratorio interdisciplinare per le scienze naturali e umanistiche,
SISSA (Trieste)
e-mail: canali@sissa.it

1. Medicina scientifica: un'analisi introduttiva del concetto
2. Caratteristiche della medicina scientifica
3. Dalla medicina scientifica alla medicina evolucionistica e genetica
4. Dalla medicina evolucionistica alla medicina genomica: verso una nuova logica della malattia

SOMMARIO. Nel presente saggio si fornisce un'analisi della medicina come disciplina scientifica. Tenendo conto dei principali aspetti problematici di questa nozione, si presenta una ricostruzione dei presupposti filosofici della medicina scientifica nel suo sviluppo storico, con particolare attenzione al ruolo fondativo dell'orientamento meccanicistico e riduzionistico. Si discute inoltre del possibile impatto della medicina evolucionistica e della genomica sulla struttura e sui contenuti della medicina scientifica contemporanea sia dal punto di vista conoscitivo sia sul versante dell'attività clinica.

PAROLE CHIAVE: medicina scientifica, medicina evolucionistica, medicina genetica, medicina genomica, logica della malattia.

1. Medicina scientifica: un'analisi introduttiva del concetto

La nozione di medicina scientifica è assai popolare. Sfortunatamente l'uso di questo concetto è alquanto vago e risultano scarsi i tentativi di specificarne più chiaramente il significato. Il termine “medicina” è infatti storicamente relativo, oltre che indeterminato e polisemico. L'aggettivo “scientifico”, d'altronde, dovrebbe fare riferimento a qualcosa, la scienza, che non è un oggetto stabile e monolitico, bensì un variegato complesso, storicamente mutevole, di forme

di conoscenza disciplinari caratterizzate da metodologie e oggetti di indagine molto diversi.

Riferendoci all'accezione di medicina scientifica storicamente delineatasi dalla seconda metà dell'Ottocento, che descrive sostanzialmente il senso che oggi attribuiamo a questa espressione, con "medicina scientifica" intendiamo la medicina fondata sulla conoscenza, sul metodo e sugli strumenti delle scienze naturali e in particolare sulle teorie, le spiegazioni, le tecniche, gli apparati di indagine delle scienze biologiche e sull'uso in clinica di tecnologie e prassi derivate dalle conoscenze delle scienze naturali. È questo il senso cui Georges Canguilhem (1988) alludeva quando suggeriva di guardare alla medicina come "scienza applicata o somma evolutiva di scienze applicate". Allo stesso modo Donald Seldin (1981) definisce la medicina scientifica come biologia applicata alla cura e alla prevenzione delle malattie.

Quest'idea di una medicina che applica pezzi di conoscenze di (e metodi tratti da) altre scienze discende dalla formazione medica stessa. Secondo Uexküll e Wesiack (1991), infatti, i futuri medici apprendono le nozioni sulle strutture e i processi del corpo umano ben prima di entrare in contatto con i pazienti, ossia prima di sperimentare i problemi dell'incontro clinico e della gestione della cura, che sono invece lo scopo ultimo della medicina in quanto tale (Pellegrino e Thomasma 1981). Ciò impedisce loro di interpretare in senso pragmatico il dominio teoretico della biomedicina, base concettuale del loro lavoro. Non solo: spesso li porta a non comprendere quanto il ragionamento e l'intervento in clinica siano "carichi, anzi saturi di teorie" – cioè condizionati da metodologie, epistemologie e persino metafisiche di scienze non mediche, che tuttavia alimentano e indirizzano l'evoluzione della medicina scientifica.

Viene così in luce un elemento di criticità presente in ogni definizione: la natura intrinsecamente duplice della medicina, in quanto scienza e in quanto pratica – duplicità che inevitabilmente genera tensioni tra finalità terapeutiche e teorie esplicative e si riflette sul carattere composito e problematico della sua epistemologia.

Nella pratica e nella ricerca, la medicina pone costantemente a contatto la conoscenza scientifica con la dimensione dei valori (normale/patologico; sano/malato; malessere/benessere ecc.); tenta di definire un campo e un metodo per la risoluzione della tensione fra astratto e concreto, tra conoscenza universale e comprensione dell'individuale; tenta di combinare la ricerca sperimentale a quella del benessere. La medicina scientifica è così percorsa da una costante tensione fra aspetti conoscitivi, teorie e finalità pratiche, attività curative. Questa reciproca codificazione di domini di significato e finalità si attualizza in clinica e quindi attraverso uno spazio multiforme, composito e denso di di-

namiche soggettive e interpersonali. Per di più, il distintivo carattere strumentale e finalizzato della conoscenza scientifica in medicina, la cura del paziente, un soggetto comunque capace di agire, fa sì che in essa non esista soltanto, come ha evidenziato Engelhardt (1990, p. 70), un rapporto fra *explanans* ed *explanandum*, ma anche una cospicua interazione fra *manipulans* e *manipulandum*.

Tutto ciò rende la medicina scientifica estremamente vulnerabile alle critiche epistemologiche e allo stesso modo esposta ad appelli irrazionali. Norbert Paul (1998) ha parlato di “*Hiatus theoreticus*”, per indicare la vaghezza e l’insufficienza delle riflessioni sui peculiari e intrinseci rapporti fra teorie scientifiche e attività clinica che contraddistinguono la medicina scientifica. Esisterebbe cioè un gap epistemologico tra insieme delle conoscenze biomediche da un lato e loro applicazione nel giudizio e nella pratica clinica dall’altro. Questo vuoto concettuale sarebbe all’origine di molte debolezze della medicina scientifica, come le croniche difficoltà nel conciliare, sul piano pratico ma anche a livello pedagogico, gli aspetti biologici con le dimensioni psicosociali della malattia.

Ora però, dato che il rapporto tra conoscenze delle scienze biomediche e azione clinica costituisce l’architettura logica della medicina scientifica, questa inconsistenza epistemologica si estenderebbe all’interno delle stesse conoscenze biomediche, generando incongruenze e opacità anche nei rapporti teorici fra le diverse discipline scientifiche di riferimento. Dunque, la natura e lo statuto epistemologico della medicina scientifica sarebbero controversi anche restando sul solo versante teoretico, mettendo cioè fra parentesi il rapporto e la tensione fra conoscenza e pratica medica. La base conoscitiva della medicina scientifica risulta assai variegata per la natura multiforme delle discipline su cui poggia. Si pensi alla diversità di metodi e matrici disciplinari che esiste, per esempio, tra la fisica e l’anatomia o tra la matematica e la biologia cellulare ovvero ancora tra la statistica e la fisiologia. Per non parlare della complessità del rapporto fra dizionari concettuali, leggi e regole di inferenza propri di ogni livello di spiegazione della conoscenza biomedica del fatto biologico normale o morboso, da quello molecolare a quello fisiopatologico.

D’altra parte, come ha fatto notare Herbert Weiner (1977), il modello biomedico non costituisce un sistema concettuale unico o unitario ma rappresenta piuttosto una pluralità di modelli di concettualizzazione e pratica talora teoricamente giustapposti o, più comunemente, usati in maniera indipendente: il paradigma eziologico con cui si spiegano e si trattano le malattie infettive, il modello funzionale cellulare e patologico, il modello diagnostico e infine il modello curativo forte. Questi sistemi concettuali, secondo Weiner, sarebbero co-

munque tutti lineari, restrittivi e ipersemplicati in quanto incapaci di confrontarsi con la malattia come fenomeno biologico complesso ed esteso dalla dimensione molecolare a quella evolutivistica.

Nederbragt (2000) ha sostenuto che è possibile descrivere la complessità della struttura della conoscenza medica come un'interazione di fatti e teorie dalle principali discipline biomediche: fisiopatologia, epidemiologia, diagnostica, trial clinici, ricerche farmacologiche. Ognuna di queste discipline produrrebbe fatti e teorie basati su elementi probabilistici. Ma l'interrelazione di argomenti, fatti e spiegazioni da ognuna delle discipline biomediche, pure mediata dalla tecnologia e dalle innovazioni tecnologiche, produrrebbe un sistema conoscitivo, una coerente struttura di conoscenze accostabile a ciò che Thomas Kuhn (1962/1970) ha definito "paradigma". Nederbragt immagina che le interrelazioni concettuali fra le diverse discipline producano un corpo epistemico compatto, un sistema di significati congruo, unitario, secondo quanto suggerito dalle tesi dell'olismo epistemologico di Quine (1951). Tuttavia, a nostro parere, questo non sembra il caso della medicina.

Nel sistema di conoscenze della medicina scientifica opererebbero almeno due epistemologie diverse. Si tratta di due modi di concettualizzare la conoscenza dei fatti biomedici – e quindi di pensare l'azione in medicina – che appaiono sostanzialmente inconciliabili all'interno del quadro generale di riferimenti metafisico ed epistemico che contraddistingue la medicina scientifica di oggi. Da un lato, nella fisiopatologia e nelle sperimentazioni farmacologiche, si avrà l'uso di modelli di spiegazione causali e metodologie sperimentali di ricerca, approcci fortemente riduzionistici. Dall'altro, nell'epidemiologia, nei trial clinici e nella diagnostica, le indagini utilizzerebbero soprattutto modelli di tipo statistico.

Negli approcci biosperimentali delle ricerche eziologia-fisiopatologiche e farmacologiche la focalizzazione cade sulla malattia come deviazione da una norma fisiologica. La strategia di ricerca è il modello sperimentale e l'obiettivo è l'individuazione della cause immediate o prossime del fatto patologico. L'approccio metodologico è il riduzionismo, la scomposizione dei fenomeni in gioco al fine di arrivare all'analisi dei singoli nessi causali. Questa natura epistemologica è evidentemente informata, subordinata e sostanzialmente confinata alle scienze di base.

Le scienze biomediche come l'epidemiologia e i trial clinici, caratterizzate da modelli di indagine di tipo statistico, spostano invece il fuoco della ricerca sulla salute e inquadrano una dimensione popolazionale. Esse escludono l'indagine sulla natura dei meccanismi causali e cercano di accertare se esistono associazioni o correlazioni tra fattori ambientali, comportamenti e patologie,

al fine di fornire indicazioni sui modi per ridurre i rischi di ammalarsi e promuovere la salute e la prevenzione delle malattie. Questo approccio si è dimostrato utile alle indagini sui fattori sociali della malattia, sulle variabili economiche, comportamentali e politiche che condizionano la salute a livello individuale e della popolazione.

Questo sostanziale dualismo epistemologico della medicina scientifica, come ha sottolineato Corbellini (2003), ha notevoli conseguenze teoriche e pratiche, in quanto implica due diverse concezioni della malattia e due differenti nozioni dell'idea di causalità. Esso finisce così per complicare la pedagogia medica e rende i medici poco attrezzati a percepire i numerosi elementi di continuità fra dimensione individuale e orizzonte populazionale delle malattie, tra sfera fisica e spazio psicosociale, e quindi limitatamente capaci di intervenire su di essi.

2. Caratteristiche della medicina scientifica

2.1. *Il presupposto metafisico del monismo materialistico*

La medicina scientifica è iscritta entro una prospettiva metafisica di tipo monistico. Secondo la medicina scientifica, cioè, il mondo, e conseguentemente l'insieme dei processi normali e patologici della vita, sono costituiti e dipendono da un'unica sostanza. Questa sostanza è la materia e le sue concomitanti manifestazioni di energia e delle forze. Dal punto di vista ontologico, questo monismo tende oggi a coincidere con il fisicalismo, con l'idea metafisica che tutto sia fondamentalmente fisico.¹

Il materialismo in medicina ha portato a privilegiare la focalizzazione dello sguardo sul corpo, sulla struttura organica e sui processi all'interno dell'organismo. Ciò ha reso più faticosa la percezione delle dinamiche e delle variabili di contesto, come i fattori sociali, culturali e psicologici, che contribuiscono a determinare la malattia ovvero anche a realizzare le finalità della pratica medica. Inoltre, anche per l'influenza della tradizione anatomico-clinica, la prospettiva materialistica nel corso del tempo ha spostato l'attenzione dai sintomi riportati ai segni oggettivabili, dal racconto al riscontro fisico, dall'esperienza soggettiva del paziente – imprecisa, volatile, distorta dalla sofferenza – alla descrizione obiettiva. In assenza di un'adeguata architettura epistemica e di rife-

¹ Per una definizione e una discussione generale sull'idea di fisicalismo si rimanda a Pettit (1993) oppure a Poland (1994), o ancora a Gillett e Loewer (2001).

rimenti teorici a partire dai quali concettualizzare positivamente le variabili psicosociali delle condizioni che interessano la medicina, questo approccio ha tuttavia favorito la disumanizzazione dell'intervento medico e determinato una progressiva divaricazione fra l'identità della malattia vissuta e quella della malattia indagata e trattata dalla medicina scientifica. Nel corso del tempo questa frattura ha di fatto portato all'emergere di due ontologie della malattia apparentemente prive di elementi di contatto.

Questo particolare orientamento è all'origine delle accuse più forti che oggi vengono mosse alla medicina scientifica e ha contribuito ad alimentare un irrazionale scetticismo e alla diffusione delle medicine alternative anche nei paesi occidentali.

La forte adesione al materialismo ha inoltre prodotto un'altra stridente incongruenza della medicina scientifica. Si tratta della sottovalutazione dell'effetto placebo, una delle più consolidate verità dell'esperienza clinica; il fatto cioè che il medico è un agente terapeutico, che la presenza attiva del medico fa parte integrante del trattamento e che certi modi di partecipare al fatto clinico o intervenire sulla malattia possono essere addirittura nocivi. Sebbene numerose indagini abbiano dimostrato la sua azione in clinica (si veda per esempio la *review* di Vallance 2006) e studi recenti, soprattutto di neuroimmagini (Diederich e Goetz 2008; Klosterhalfen e Enck 2008), inizino a delineare alcuni aspetti biologici di questo controverso prodotto dell'azione clinica e del contesto clinico, la medicina scientifica non contempla il placebo in clinica e non educa il medico a usare il placebo, a sollecitarne e indirizzarne l'eventuale azione. Ciò perché il modello biomedico sta tardando a innestare nel concetto di placebo le acquisizioni sui suoi correlati neurobiologici. Per questa ragione l'idea di placebo è ancora confinata al dominio dei fatti psicologici, emotivi, fenomeni inaccessibili alla quantificazione e allo studio oggettivo, e che quindi il modello biomedico tende a tenere fuori nel giudizio clinico e nell'azione in clinica come fattori confondenti.

Va inoltre osservato che il rilievo dato al corpo come oggetto del pensiero e della pratica medica rappresenta anche una delle forme con cui è stata espressa la cornice metafisica ed epistemologica dell'individualismo che da Aristotele in poi ha contraddistinto la gran parte degli orientamenti di studio di tipo scientifico, ma anche buona parte delle tradizioni culturali occidentali (Laurent 1994). In particolare va considerata l'influenza delle dottrine individualistiche legate al liberalismo politico che si affermano parallelamente alla costruzione della medicina moderna fra Settecento e Ottocento. La centralità morale, sociale e politica riconosciuta all'individuo si è riflessa nella tendenza della medicina scientifica a indirizzare la sua ricerca e la sua azione sul pa-

ziente singolo, trascurando la rete di variabili e cause operanti a livello dei processi sociali. Il rapporto che l'evoluzione della medicina ha intrattenuto con il mutamento della concettualizzazione dell'individuo e dei suoi rapporti con i piani fenomenici più vasti cui appartiene è testimoniato anche dal fatto che una sensibilità verso i fattori sociali correlati ai fenomeni di interesse medico si è risvegliata dalla metà dell'Ottocento in concomitanza con l'affermazione di sistemi di pensiero di natura olistica, come l'hegelismo e le dottrine politiche di impronta socialista.

2.2. *Il meccanicismo e la causalità medica*

Il meccanicismo rappresenta l'altra dimensione caratteristica del monismo cui aderisce la medicina scientifica. Questa prospettiva considera la materia e il moto come gli elementi a partire dai quali, nell'applicazione delle leggi meccaniche del moto, è possibile comprendere e determinare tutti i fenomeni del mondo. Il meccanicismo ammette esclusivamente l'esistenza di cause efficienti, la materia e il moto, e rifiuta così qualsiasi tipo di finalismo. La filosofia meccanicistica è modellata sul concetto di meccanismo. Questo a sua volta indica elementi materiali e le relazioni tra essi: un sistema di parti che operano o interagiscono come quelle di una macchina, trasmettendo al suo interno moto, forze ed energia (Thagard 1999, p. 106). Più specificamente, un meccanismo potrebbe essere considerato un'entità fatta di componenti interagenti o un processo organizzato in modo tale da produrre regolarmente un determinato cambiamento da una data condizione iniziale a una precisa condizione finale. In questo senso, il meccanicismo implica il determinismo ed è associato a una concezione analitica e riduzionistica della realtà.

La rappresentazione meccanica dei fenomeni dell'universo medico è ovviamente mutata in parallelo all'evoluzione degli apparati tecnologici che via via hanno rappresentato modelli di riferimento e di raffigurazione del corpo umano e delle sue funzioni. Ma in generale, l'assunzione della prospettiva meccanicistica da parte della medicina scientifica ha fatto emergere una posizione metafisica in cui il paziente, in analogia a una macchina, è un insieme di parti giustapposte a produrre specifiche funzioni. Il meccanicismo avrebbe così assecondato una ridefinizione del corpo umano come corpo frammentato.

Sebbene la pratica clinica dimostri che la causalità biomedica è raramente deterministica e generalmente probabilistica (Giere *et al.* 2006), la metafisica collettiva condivisa che fa da scenario all'educazione medica trasmette soprattutto l'idea che le condizioni morbose dipendano da cause singolari e spe-

cifiche (Whitbeck 1977). Ancorché dipendenti da una rete causale complessa (Mackie 1973), le malattie vengono in larga parte definite a partire dall'identificazione di una singola causa (Wulff 1999). Idealmente, il modello di causalità della medicina scientifica tende quindi a modellarsi su una visione meccanica, per la quale gli agenti eziologici sono tali solo se riconducibili a determinismi di natura fisico-chimica particolari, se operanti in quanto agenti eziologici necessari, prossimi nel tempo (non cause remote, quindi) e nello spazio (contigui o a diretto contatto con il corpo e i suoi organi interni). Ciò dipende in larga parte da fattori storici e può spiegarsi appellandosi al ruolo avuto dagli ideali forti del determinismo e del meccanicismo nel promuovere l'evoluzione della concezione scientifica della medicina dalla Rivoluzione scientifica sino alla definizione del modello biomedico nel secondo Ottocento.

La concezione della causalità nel meccanicismo – soprattutto nelle versioni che ne diedero Hobbes e Cartesio, come ciò che produce o elimina un certo stato di cose in un corpo, azione determinante, movimento che dà ragione di un effetto – ha radicato la tendenza del pensiero medico a concepire la malattia come effetto di una singola causa prossima ed efficiente. Questa prospettiva monocausale ha ostacolato nel tempo l'emergere di approcci esplicativi più articolati e meglio capaci di contemplare il complesso dei fattori determinanti e delle dinamiche delle condizioni morbose.

La spiegazione meccanica del mondo, fra gli altri, assegna alla causalità lo status di rapporto di deducibilità fra due stati di cose, un'idea estremizzata da Pierre Simon de Laplace (1749-1827). Questi aveva affermato che se un'intelligenza potesse conoscere tutte le forze della natura e la situazione di tutti i corpi che la compongono, allora essa potrebbe dedurre tutte le condizioni e i movimenti dell'universo del futuro e del passato (Laplace 1878-1912). È evidente che per una disciplina come la medicina, in cui le esigenze operative si affiancano alle ragioni conoscitive, il principio della previsione infallibile contemplato negli sviluppi del meccanicismo rappresenta un'aspirazione ideale ancora più sentita che per le scienze pure. Per questa ragione, mezzo secolo più tardi Claude Bernard, il padre della medicina sperimentale, affermava l'inderogabilità del determinismo assoluto dei fenomeni per la fondazione della medicina scientifica.

L'ideale della ricerca dei meccanismi, delle cause prossime, è stato fittamente incrociato a una concezione della riducibilità dei fattori macrocausali a fattori microcausali e a un'idea della specificità delle cause. Queste ultime due forme della causalità sono state esaltate dai trionfi conoscitivi e terapeutici della microbiologia medica, una disciplina biomedica che si afferma con le clamorose scoperte di Louis Pasteur e di Robert Koch, fra il 1860 e il 1880. La de-

scrizione dei contributi e del rilievo epistemologico delle loro ricerche e scoperte richiederebbe un saggio a parte. È comunque opportuno indicare sinteticamente alcuni dei tratti dottrinali della rivoluzione microbiologica, in quanto avranno un rilievo notevole nell'indirizzare l'evoluzione teorica e pratica del modello biomedico della medicina scientifica. Il modello batteriologico introdotto da Pasteur e Koch può essere descritto a partire da questi principi: 1) la specificità di una malattia viene definita dalla presenza di uno specifico agente infettivo e non dai sintomi; 2) la presenza dell'agente infettivo è la causa necessaria della malattia; 3) la malattia si definisce quindi attraverso la sua causa.

Con i suoi straordinari successi terapeutici, il modello microbiologico dimostrava esemplarmente in medicina la potenza euristica e l'efficacia clinica dell'idea della causalità necessaria e della specificità. Questo indirizzo epistemologico veniva ulteriormente rafforzato dall'avvio della chemioterapia antinfettiva. Nel 1891, Paul Ehrlich (1845-1915) dimostrava la capacità di certe sostanze farmacologiche di interferire selettivamente sui processi vitali dei microbi patogeni, senza cioè interessare le funzioni dell'organismo umano. In questo caso, la specificità delle cause veniva finalmente a corrispondere con la selettività dell'azione di un farmaco. Ehrlich stesso proponeva la metafora del "proiettile magico" per rappresentare tale formidabile proprietà. Come sostiene Golub (1997), da allora la medicina ha ragionato soprattutto nei termini del proiettile magico, invocando cause singole per ogni malattia e coltivando così soprattutto il modello terapeutico forte, l'ideale della cura, dell'intervento specifico. Ma le malattie non hanno mai una singola causa. La dimensione eziologica delle condizioni morbose è complessa perché è una manifestazione della complessità della vita.

2.3. Il meccanicismo, le tecnologie biomediche e l'idea di progresso

Una delle ragioni e allo stesso tempo degli effetti della diffusione della concezione del corpo come macchina è stato lo sviluppo della tecnica applicata all'indagine e all'intervento medico: la tecnologia medica. L'evoluzione delle macchine e delle tecnologie non solo ha fornito una serie di diversi modelli per la concettualizzazione del corpo umano e delle sue funzioni normali e patologiche, ma ha anche modellato la percezione del corpo, del paziente e gli approcci in clinica sulla base delle diverse modalità con cui le varie tecnologie biomediche si interfacciano alle strutture e alla funzioni somatiche.

Dal punto di vista conoscitivo, le tecnologie biomediche hanno reso possibili le indagini di tipo obiettivo e quantitativo impossibili all'esplorazione del corpo

condotta con i soli cinque sensi. Nel regno della tecnologia medica, questo processo tende a isolare il corpo del paziente, ad astrarlo dalla sua vita e dalle sue relazioni, favorisce cioè l'alienazione del corpo del paziente da se stesso in quanto persona: lo straniamento del corpo (Marcum 2008). La tecnologia biomedica ha inoltre reso il corpo trasparente, ha moltiplicato a dismisura gli elementi strutturali e funzionali da contemplare nell'esame clinico. Il corpo trasparente è quindi anche un corpo tecnologicamente complicato (Van Dijck 2005).

Come ha affermato McWhinney (1978), un tema costante della tecnologia medica è la tendenza per la medicina a essere dominata dal valore meccanicistico dell'obiettività, della precisione e della standardizzazione. Questo approccio spinge a percepire il paziente a partire dal corpo standardizzato, che è il corpo generico, tipizzato, a cui il corpo del paziente in quanto collezione di dati clinici viene comparato. In maniera apparentemente paradossale, come suggerisce Frank (2002), oltre a subire questa colonizzazione tecnologica e questa espropriazione del corpo da parte del medico, il paziente viene anche disincarnato. La persona nel corpo del paziente è espulsa, bandita, estromessa, confinata ad assistere all'atto medico e a contemplare la sua rappresentazione nei dati tecnologicamente accertati, in modo non dissimile da quello di qualunque altra persona abbia modo di seguire la sua vicenda clinica.

Il meccanicismo e l'uso della tecnologia in medicina ha, inoltre, matematizzato l'espressione e il racconto delle condizioni fisiologiche e patologiche. In questo modo il racconto del sintomo, inquinato di soggettività e di significati confondenti, è stato relegato sullo sfondo della rappresentazione numerica e quantitativa, più precisa, neutra e imparziale, meglio rispondente alle forme e alle relazioni concettuali della matrice epistemologica della nuova scienza del vivente.

Dalla metà dell'Ottocento il regno della tecnologia è stato poi associato all'idea di progresso del positivismo, che improntava il pensiero filosofico e scientifico del tempo. La medicina scientifica che si delineava in quel particolare frangente storico-culturale ha così incorporato l'idea di progresso di matrice positivista. Anche per questa ragione, l'immagine prevalente della medicina scientifica è stata quella di un'impresa scientifica e tecnica in continuo progresso verso l'acquisizione di nuove conoscenze e verso la messa a punto di operazioni terapeutiche sempre più efficaci e sempre più capaci di intervenire sulle malattie, di prevenire le condizioni patologiche, di garantire la salute e allontanare la morte. Per ironia della sorte, questa immagine si è fortemente rafforzata nella seconda metà del Novecento, dopo la rivoluzione terapeutica, nel momento in cui il progresso dell'efficacia della medicina ha iniziato a rallentare. Le meravigliose capacità progressive della medicina scientifica contempo-

ranea sono state così alimentate soprattutto dall'espansione della tecnica nella pratica medica e del ruolo delle scienze di base nella costruzione della conoscenza medica a dispetto della loro limitata capacità di far fronte all'espansione delle patologie cronico-degenerative, l'aspetto più preoccupante della transizione epidemiologica che si è realizzata nel Novecento. In questi ultimi anni la discrepanza tra l'efficacia attesa della medicina e il profilarsi di fenomeni morbosi nuovi, epidemici e relativamente controllabili è emersa con chiarezza, sino a innescare una profonda crisi di fiducia verso la medicina scientifica.

D'altra parte, questa idea originaria e inarticolata di progresso e la sua caratterizzazione come progresso tecnologico hanno condizionato evidentemente la percezione dell'opportunità e dei limiti dell'azione non solo sulle dimensioni patologiche ma anche sulle condizioni umane normali e ineluttabili come la senescenza e la morte. Gli arti possono essere reimpiantati, gli organi trapiantati, la vecchiaia rallentata, la morte prevenuta o sospesa indefinitamente con apparati di rianimazione. Così, due delle più forti radici filosofiche della medicina scientifica condizionano la comprensione del valore della pratica medica, dell'esercizio della medicina, e rendono complessa la valutazione dei limiti dell'azione terapeutica ai medici e alla pubblica opinione. A testimonianza di ciò si possono rilevare la considerazione che viene riservata alla chirurgia – medicina di intervento per eccellenza – e la sfiducia con cui si guarda al medico di famiglia, il quale lavora soprattutto al controllo e alla prevenzione delle malattie.

2.4. *Il riduzionismo*

L'aspetto compositivo che contraddistingue una delle dimensioni del concetto di macchina intorno a cui si è sviluppata l'idea di meccanicismo (Glennan 1998; Machamer *et al.* 2000) è correlato a un altro presupposto metafisico peculiare della medicina scientifica: il riduzionismo (Nagel 1961; Sarkar 1992).

Il riduzionismo può essere ontologico, teoretico o metodologico. Nel primo caso viene supposto che la realtà di un fenomeno possa ridursi alla somma delle proprietà delle sue parti, ovvero che un fenomeno di ordine più elevato sia interamente determinato da un fenomeno o ordine meno elevato (Dupré 2000), e cioè che non esistano proprietà nuove ed emergenti per i fenomeni di livello superiore (Marcum e Verschuuren 1986). Questo tipo di riduzionismo impone alla medicina scientifica di vedere i processi funzionali e morbosi del corpo umano come espressione di una serie di dinamiche di livello inferiore. Se la malattia interessa cioè un certo apparato funzionale, le cause vere agiscono a un livello più

basso, a livello cellulare o a livello molecolare, a partire da un qualche difetto strutturale e funzionale di un network genetico o di un singolo gene.

Il riduzionismo di tipo teoretico prevede la riduzione di termini e concetti di determinate teorie ai termini e ai concetti di una singola teoria o più teorie di base. Ciò è esemplificato dalla tendenza – o dalla tentazione – della medicina scientifica attuale di ridurre le idee della patologia e della fisiopatologia alla biochimica e alla genetica molecolare.

Il riduzionismo di tipo metodologico si risolve invece nella definizione di strategie di ricerca volte a scomporre i fenomeni complessi e di ordine superiore nei loro componenti costitutivi di ordine inferiore al fine di ricostruire, dopo le singole indagini, la rappresentazione della dinamica complessa. Per esempio, la ricerca sui processi fisiopatologici viene condotta separatamente per ogni livello funzionale implicato, da quello biochimico a quello molecolare, nel tentativo di determinarne le componenti individuali. Quindi i processi elementari così individuati vengono interconnessi per elaborare la rappresentazione della dinamica fisiopatologica complessiva. Questa strategia ha garantito la possibilità di indagine e descrizione delle proprietà funzionali dipendenti dall'organizzazione, le caratteristiche espressioni delle attività dei sistemi viventi, come l'autoregolazione, l'adattabilità, i meccanismi omeostatici, tendenzialmente trascurate dagli approcci riduzionistici più radicali.

Questo approccio si delinea con le ricerche di Claude Bernard e quindi segna tutta la storia del modello biomedico. Bernard riconosceva la produttività del metodo analitico e riduzionistico. L'analisi e la scomposizione sono fondamentali perché, scriveva Bernard:

Come in condizioni normali la vita si manifesta attraverso l'attività normale degli elementi organizzati, così le malattie si rivelano con la manifestazione anormale degli stessi elementi; la terapia poi può agire su questi elementi attraverso l'ambiente interno variamente modificato da certe sostanze tossiche o medicamentose. Per risolvere questi diversi problemi bisogna smontare per così dire l'organismo pezzo per pezzo, come si smonta una macchina quando si voglia conoscerne e studiarne tutti gli ingranaggi; in altre parole, prima di arrivare all'esame delle parti elementari bisogna sperimentare sugli organi e sugli apparati. Lo studio dei fenomeni biologici deve essere perciò analitico e graduale e fatto con lo stesso metodo sperimentale che il fisico e il chimico impiegano nell'analisi dei fenomeni dei corpi inanimati. Le difficoltà che compaiono quando si applica il metodo sperimentale ai fenomeni biologici sono dovute esclusivamente alla complessità dei fenomeni stessi; il fine e i principi del metodo non cambiano (Bernard 1865, trad. it. p. 77).

Le caratterizzazioni ontologica e teoretica del riduzionismo sono state espresse storicamente in una sequenza di successive riduzioni delle spiegazioni mediche alle matrici epistemiche, agli elementi e ai principi esplicativi via via emergenti nelle scienze della vita. Questo percorso è esemplarmente rappresentato dall'evoluzione dell'idea di malattia a partire dalla sintesi anatomico-clinica. L'anatomia patologica aveva isolato la malattia nel singolo organo, nella lesione localizzata. Con la patologia tissulare di Xavier Bichat (1771-1802) la malattia è nei tessuti, nelle membrane, va colta, indagata e affrontata a quel livello di organizzazione più fondamentale (Bichat 1799; 1800). Con la patologia cellulare, formulata da Rudolph Virchow intorno alla metà dell'Ottocento, la strategia riduzionistica in medicina faceva emergere un nuovo orizzonte concettuale e un nuovo obiettivo di intervento: la cellula (Virchow 1855; 1858). Solo un paio di decenni più tardi, gli straordinari successi esplicativi e terapeutici della batteriologia di Pasteur e Koch determineranno l'affermazione dell'idea della malattia come microbo, come agente eziologico microscopico o malattia esso stesso.

Nei primi decenni del Novecento, la diffusione e il miglioramento delle rilevazioni chimiche e sierologiche mise in luce una serie di nuove malattie caratterizzate dalla deviazione di una particolarità chimica dell'organismo. Da qui si diffuse l'idea che tutte le malattie possano ridursi a una qualche deviazione chimica, siano cioè *lesioni biochimiche* (Peters 1936; 1969). L'avanzamento nella comprensione dei cicli metabolici e delle funzioni degli enzimi e le nuove acquisizioni sui substrati biochimici portavano quindi all'idea di lesione molecolare (Schade 1935) e successivamente alla definizione del concetto di malattia molecolare, quando Linus Pauling (1901-94) dimostrava con analisi elettroforetiche la diversità dell'emoglobina dei soggetti affetti da anemia falciforme da quella delle persone sane (Pauling *et al.* 1949). Il concetto di malattia molecolare era stato formulato entro una prospettiva biochimica e a livello del comportamento delle proteine. Nella seconda metà del Novecento, a seguito della scoperta del DNA, la caratterizzazione molecolare della malattia si è spostata dalle proteine agli acidi nucleici, al DNA come codice che incorpora le informazioni necessarie alla costruzione delle proteine dagli acidi nucleici.

A partire dagli scorsi anni Settanta, la messa a punto e lo sviluppo delle tecnologie del DNA ricombinante, come le endonucleasi di restrizione² e, dagli anni Ottanta, la reazione a catena della polimerasi,³ hanno determinato la ri-

² Sono enzimi che scindono il DNA in punti specifici e consentono di isolare dei frammenti più corti e resistenti facilitando l'identificazione del gene in esame.

³ La reazione a catena della polimerasi (*Polimerase Chain Reaction*), scoperta da Kary Mullis nel 1983, permette la generazione di un enorme numero di copie di una specifica sequenza di DNA.

voluzione molecolare in biologia e genetica e portato alla caratterizzazione delle basi genetiche di diverse centinaia di malattie. Valorizzati entro la dominante prospettiva metafisica del materialismo e all'interno del quadro epistemico del riduzionismo, questi risultati hanno finito per riformulare in profondità lo stesso significato del DNA e delle sue relazioni con gli ambiti di spiegazione biomedica. Gli avanzamenti del Progetto genoma umano nell'ultima decade del Novecento hanno sostenuto questa trasformazione concettuale. Ne è sorta una nuova e radicale ontologia, che taluni hanno definito "essenzialismo genetico" (Nelkin e Lindee 1995), nella quale il DNA è visto come una realtà relativamente indipendente dal corpo, che dà all'organismo forma, vita e funzioni (normali o patologiche che siano): una realtà che determina l'identità stessa di un essere umano.

Tutto ciò ha contribuito ad alimentare il sogno di ricondurre le condizioni morbose a un'entità fisicamente determinata, il gene o addirittura il singolo nucleotide. È stata così prefigurata l'imminente riduzione delle scienze cliniche alla genetica molecolare (Guttmacher e Collina 2002), trasformata in genomica dai rapidi progressi delle tecnologie di laboratorio. Allo stesso modo si è diffusa l'idea che il grado di risoluzione e scomposizione raggiunto dall'anatomia molecolare dei geni stesse ormai per dischiudere il piano fondamentale per la comprensione dei meccanismi e delle cause delle malattie (Plotz 1997). La continuità con gli indirizzi analitici, riduzionistici e monocausali che hanno caratterizzato la storia e le transizioni epistemiche della medicina scientifica da Vesalio in poi è stata peraltro esplicitamente richiamata da Victor McKusick (1921-2008), uno dei padri fondatori della genetica medica molecolare. Questi sosteneva che a partire dall'anatomia del genoma umano si potesse fondare la medicina neovesaliana del XXI secolo, più predittiva e preventiva di quella centrata sulla fisiopatologia (McKusick 2001). L'euforia della velocità con cui si sono bruciate le tappe del sequenziamento del genoma umano ha finito per spingere troppo in là lo sguardo riduzionistico, rendendolo cieco (Tauber e Sarkar 1992).

Questo breve resoconto dimostra peraltro come nell'evoluzione delle strategie analitiche, la prospettiva riduzionistica si sia tendenzialmente accompagnata alla visione monocausale e ontologica della malattia, all'idea cioè di poter spiegare la malattia come effetto di un solo "corpo" anomalo o in quanto corpo patologico *tout court*.

Negli ultimi anni, gli eccezionali risultati della genomica, in particolare le conoscenze ottenute con il completamento del sequenziamento del nostro genoma (Venter *et al.* 2001), stanno però avendo effetti imprevisti. Contrariamente alle aspettative, invece di sostenere l'idea forte del riduzionismo onto-

logico nelle scienze biomediche e la visione del determinismo genetico ad essa associata (Kitcher 2001; Oyama 2000), le nuove acquisizioni genomiche hanno messo in evidenza l'impossibilità di ridurre ai singoli geni le funzioni normali o morbose degli organismi (Fox Keller 2000). Anche per quanto riguarda i semplici disturbi monogenici, imputati cioè all'azione di un singolo gene (per esempio le talassemie), la genomica sta delineando dinamiche e orizzonti causali molteplici, interrelati e complessi (Chang *et al.* 1997; Wolf 1997). In questo modo, la ricerca genomica tende a prefigurare un modello di spiegazione delle malattie più fine e articolato (Summers 1996; Wheaterall 2000). Per riprendere il caso delle talassemie, la discriminazione sempre più minuta di manifestazioni cliniche diverse, il loro carattere singolare e la caratterizzazione molecolare dei fenotipi associati alle alterazioni molecolari di queste malattie genetiche del sangue indicano il coinvolgimento di numerosi fattori interconnessi e di diversi livelli causali, che vanno dalla dimensione puntiforme a livello dei nucleotidi alla relazione fra geni diversi, dalla storia evolutiva alle dinamiche popolazionali, sino ai fattori di tipo ecologico, etologico e culturale (Wheaterall 1999). In questo caso, la dissezione delle basi molecolari di uno dei più semplici e diffusi disturbi monogenici ha dimostrato conclusivamente la complessità della relazione causale tra fenotipo malato e genotipo che rende di fatto impossibile isolare un singolo fattore determinante come causa necessaria e sufficiente. La corsa alla riduzione dei fatti clinici alla genetica molecolare rende peraltro problematica la percezione dei piani di realtà e dei livelli di connessioni causali più alti, come i fattori ambientali, le abitudini e gli stili di vita, le dinamiche sociali e politiche e potrebbe attenuare gli sforzi sanitari tesi a contrastare o ridurre questi ambiti di realtà e di causazione della patologia, che appaiono comunque decisivi (Holtzman e Marteau 2000; Cooper e Psaty 2003).

3. Dalla medicina scientifica alla medicina evolucionistica e genetica

3.1. Medicina scientifica, medicina clinica e prassi medica

La medicina scientifica e il modello biomedico hanno valorizzato la dimensione delle scienze mediche di base e delle tecnoscienze ad esse collegate. L'enfasi è così caduta sulla conoscenza scientifica, sulla tensione all'oggettivazione, alla classificazione, all'astrazione, alla standardizzazione degli elementi rilevanti, alla ricerca delle cause e delle spiegazioni universali. Ma, ciò che è oggettivato non è unico (Pellegrino e Thomasma 1981, p. 109). Non esi-

ste una scienza dell'individuale e la medicina per questo soffre di una contraddizione fondamentale: la sua pratica ha a che fare con gli individui mentre la sua dimensione teorica rimanda a oggetti universali (Temkin 1963). Oggettivare un'entità come un essere vivente, un soggetto, una persona significa sacrificarne l'individualità per ricondurlo a schemi e tratti comuni, caratteristici. Gli imperativi epistemologici della medicina scientifica tendono inevitabilmente a entrare in conflitto con gli obblighi e gli scopi della medicina clinica e della concreta azione in medicina: la comprensione dei processi in corso nella realtà individuale del paziente in carne e ossa e la particolarizzazione delle conoscenze delle scienze di base e della medicina clinica nel contingente in-contro clinico.

Come ha sottolineato Nordin (1999), la conoscenza scientifica in quanto tale è insufficiente a formulare decisioni razionali in clinica, dato che queste decisioni richiedono anche la conoscenza del paziente come individuo, e la conoscenza dei suoi valori e dei suoi desideri, dell'ambiente sociale in cui si muove. Non esisterebbe quindi una connessione semplice e lineare tra le scienze di base e la loro applicazione in medicina. L'accento posto dalla medicina scientifica sulle conoscenze di base ha portato a trascurare il fatto che la medicina in quanto tale è un'attività che si concretizza nell'evento clinico. E l'evento clinico richiede che la conoscenza scientifica venga messa in relazione con la vivente realtà di un paziente particolare in vista del trattamento di una specifica e individuale condizione morbosa o del ripristino di condizioni giudicate funzionali per quel paziente e da quel paziente. La conoscenza scientifica in ambito clinico, in particolare quella confinata all'orizzonte fisiopatologico del modello biomedico, viene quindi inevitabilmente posta in una problematica correlazione con l'individualità della persona, con le sue continue trasformazioni psicofisiche, la sua soggettività, la sua storia e con il contesto di valori in cui quella specifica condizione morbosa si è determinata, manifestata e ha finito per essere trattata.

La difficoltà a concettualizzare l'individualità, la soggettività e il mondo dei valori ha contribuito alla crisi della medicina scientifica fondata sul modello biomedico che abbiamo sinora descritto. Ciò ha peraltro favorito la diffusione del ricorso alle cosiddette "medicines alternative" e il proliferare di appelli per nuovi modelli medici più articolati ovvero anche per una imprecisata e rarefatta medicina umanistica o umanizzata. Uno degli approcci più discussi – il cosiddetto "modello biopsicosociale" di George Engel (Engel 1977) – postula la necessità di tenere maggiormente in conto il paziente, la dimensione psicologica individuale entro cui egli vive la malattia, il contesto sociale. In questo senso Engel suggerisce di integrare la prospettiva psicosociale ai piani

molecolare e cellulare cui generalmente vengono riferite le condizioni patologiche. Engel tuttavia non chiarisce in quale modo è possibile realizzare questa integrazione all'interno di una cornice genuinamente biologica. Egli non è in grado di spiegare cioè i meccanismi con cui ogni dimensione fenomenica della malattia determina e condiziona le altre. Esplicitamente inscritto nella prospettiva olistica della teoria generale dei sistemi (Bertalanffy 1968), inoltre, il modello biopsicologico presenta tutti i limiti delle concezioni organicistiche, come l'incapacità di definire univocamente l'identità e i limiti del "sistema" paziente rispetto agli altri sistemi con cui interagisce e retroagisce. Paradossalmente, quindi, il modello biopsicosociale fatica a misurarsi proprio con la dimensione individuale che invece avrebbe dovuto finalmente valorizzare.

3.2. *La medicina evoluzionistica e genetica*

Abbiamo più volte definito la medicina scientifica come epistemologicamente fondata sulle scienze naturali e biologiche. Ma a ben vedere questo riferimento teoretico è quantomeno incompiuto. Da un lato, come abbiamo visto, la medicina è divenuta sempre più dipendente dallo studio oggettivo degli organi, dei tessuti, delle cellule e dei processi biochimici e quindi dai progressi delle scienze di base. Ma allo stesso tempo essa ha manifestato una certa resistenza ad assimilare alcune fondamentali definizioni ed innovazioni teoriche introdotte nelle scienze della vita, come le nuove possibilità di spiegare il comportamento e i fenomeni psicosociali offerte dalle neuroscienze e soprattutto la teoria dell'evoluzione, paradigma fondante delle discipline biologiche contemporanee.

Questo grave ritardo culturale della moderna medicina scientifica è in larga parte attribuibile a ragioni storiche contingenti. La sua fondazione teorica e metodologica è avvenuta prima che il pensiero evoluzionistico diventasse patrimonio comune e condiviso delle scienze della vita. Di conseguenza, la medicina scientifica si è dovuta forzatamente modellare sui postulati e sui metodi di una biologia attestata sull'approccio meccanicista e riduzionista con cui la biologia della prima metà dell'Ottocento affrontava i problemi dell'indagine sulle strutture e sulle funzioni degli organismi viventi.

Negli ultimi quindici anni, tuttavia, qualcosa sta cambiando. L'approccio darwiniano ed evoluzionistico si è progressivamente innestato nel dibattito sui metodi e sugli strumenti concettuali della ricerca biomedica, interessando altresì la riflessione sugli obiettivi e i criteri che istruiscono la prassi dell'azione sanitaria, l'intervento terapeutico e la formazione dei medici e del persona-

le sanitario. Pur variamente presente nel dibattito medico sin dall'epoca di Darwin (Corbellini 1998; 2004), l'approccio evoluzionistico alla comprensione delle malattie è diventato un tema di specifica riflessione e ricerca all'inizio degli anni Novanta del Novecento per merito soprattutto dei lavori dello psichiatra Randolph Nesse e del biologo George Williams (Nesse e Williams 1991; 1995) e ormai sistematizzato in alcune raccolte di saggi (Donghi 1998; Stearns 1999; Trevathan, Smith e McKenna 1999; Corbellini e Canali 2004), alcuni dedicati in particolare alla psichiatria (Stevens e Price 1996; Canali 2001; Canali e Pani 2003).

Il postulato che fa da sfondo al ragionamento evoluzionistico in medicina è che ogni individuo è espressione di un programma genetico e che tale programma rappresenta un prodotto storico e unico dell'evoluzione, plasmato dai meccanismi della filogenesi: variazione genetica e selezione naturale. Secondo la medicina evoluzionistica dunque i fenomeni epidemiologici, la specifica vulnerabilità individuale alle malattie, i modi e i tempi con cui ogni individuo risponde a un agente patogeno, si ammala o recupera la salute dipenderebbero anche da processi storici, filogenetici. Tale prospettiva suggerisce che una spiegazione adeguata delle malattie non può arrestarsi all'esame delle cause prossime che innescano il processo patogenetico, ma deve considerare l'azione di cause remote, cioè far ricorso a categorie esplicative e argomentazioni di tipo evoluzionistico.

L'applicazione in campo medico dell'approccio darwiniano apre un ventaglio nuovo di spiegazioni delle malattie. Seguendo Nesse e Williams (1995), queste sono raggruppabili in sette categorie:

- 1) *Difesa*. Ciò che noi riteniamo un sintomo patologico, talora è in realtà un meccanismo di adattamento, come nel caso della tosse, del vomito e della febbre.
- 2) *Conflitto con altri elementi in evoluzione*, per esempio i microrganismi patogeni o altri organismi che possono in qualche modo compromettere certe funzioni dell'organismo umano.
- 3) *Il disadattamento del nostro corpo alle veloci modificazioni dell'ambiente e dei modi di vita nell'epoca moderna*. I nostri sistemi funzionali sono sostanzialmente quelli che l'evoluzione umana aveva reso disponibili circa duecentomila anni fa e adatti a un ambiente estremamente diverso da quello in cui viviamo oggi.
- 4) *Compromessi evolutivi a livello genetico*. Un gene può conferire certi vantaggi in specifici contesti ambientali, ma aumentare la suscettibilità a sviluppare alcune patologie. Un caso è quello delle emoglobinopatie, come

l'anemia falciforme e la talassemia, che in condizione eterozigotica possono dare vantaggi selettivi in ambienti malarici ma espongono al pericolo di anemie più o meno gravi.

- 5) *Compromessi evolutivi a livello dei tratti fenotipici complessi.* Ogni tratto, somatico o comportamentale, di un individuo è l'espressione di un complesso equilibrio genetico ed epigenetico fra strutture somatiche e funzioni psicologiche. Certi geni fanno parte allo stesso tempo di sistemi biochimici che controllano processi diversi, per esempio lo sviluppo di un organo, la sintesi di un ormone, una particolare reazione enzimatica. Così, una mutazione genetica che aumenta l'efficienza di una funzione può compromettere l'efficacia di un'altra attività biologica ed esporre l'organismo all'insorgenza di particolari malattie.
- 6) *Vincoli storici e dipendenza da traiettorie evolutive.* L'evoluzione procede usando e coadattando il "vecchio" materiale biologico e psicologico della specie. Il migliore accomodamento fra i materiali e le funzioni biologiche preesistenti difficilmente coincide con la migliore e più efficace soluzione pensabile per una struttura funzionale.
- 7) *Fattori casuali.* Occorre infine ricordare, e siamo nella categoria di spiegazione evolutiva dei fattori casuali, che il processo evolutivo non segue un disegno preordinato di schemi di sviluppo tesi alla massima efficienza. Esso utilizza, adatta e rimodella apparati funzionali ed elementi anatomici già presenti (una sorta di bricolage biologico) e si svolge largamente per l'intervento di fattori casuali, variazioni genetiche, modificazioni ambientali, cambiamenti dei rapporti etologici e così via.

Ancora piuttosto trascurata nel dibattito sulla medicina darwiniana, la prospettiva storica dell'evoluzionismo contempla anche la dimensione culturale. Questo piano è fondamentale per comprendere l'origine delle malattie nell'uomo. Nell'*Homo sapiens*, l'evoluzione è quasi esclusivamente trasformazione culturale. Il mutamento e la produzione culturale sono centrali sull'affermazione della specie umana e sulla trasformazione del suo rapporto con l'ambiente e con le altre specie, anche in quanto potenziali patogeni. L'evoluzione culturale e i suoi prodotti hanno modulato la selezione naturale, finendo per essere in qualche modo rappresentati a livello genetico nelle popolazioni e negli individui, per avere così un ruolo significativo nella vulnerabilità verso talune patologie.

Altra interessante implicazione del pensiero evoluzionistico in medicina è la cosiddetta *life-history theory* (Stearns 1992; Roff 1992). Questa prospettiva concettuale sottolinea il fatto che la gran parte dei tratti fisiologici e comportamentali, siano essi normali o patologici, possono essere meglio compresi anche con-

siderandoli come effetti della selezione naturale sulle tappe e le caratteristiche che definiscono il corso della vita, dalla maturazione allo sviluppo, dalla riproduzione alla senescenza. La *life-history theory* si riferisce in generale ai fenomeni biologici che implicano la presenza e la manifestazione nell'arco della vita, di compromessi fra tratti biologici, come l'età programmata della maturazione sessuale, la durata dello sviluppo fetale e delle cure parentali, il tasso di senescenza e la durata media programmata della vita, le dimensioni e il peso corporeo alla maturità, il tasso di fertilità e così via. Per esempio, un animale che tarda la maturazione può raggiungere dimensioni maggiori e avere una maggiore e più durevole fertilità. In questo caso, la selezione avrebbe realizzato il compromesso tra rinuncia alla fertilità precoce e raggiungimento di dimensioni maggiori e fertilità prolungata. Molti tratti contro cui si rivolge l'azione medica sembrano originarsi dai compromessi sui quali ha gettato luce la *life-history theory*. Per esempio, la vulnerabilità degli adolescenti verso l'iperattività, i comportamenti a rischio, la ricerca del piacere e delle ricompense immediate è tratto che espone questa fascia d'età a un rischio elevato di morte violenta o di sviluppare disturbi del comportamento, come i comportamenti di abuso di sostanze. La *life-history theory* suggerisce, tuttavia, che questo tratto, ancorché potenzialmente patogeno o mortale, possiede in questa fascia d'età un valore riproduttivo tale da compensarne i forti rischi. La *life-history theory* aggiunge così una ulteriore e più fine articolazione temporale alla causalità medica rispetto a quella innestata dalla semplice prospettiva evuzionistica, in cui le cause remote comunque sono inquadrare nella dimensione generazionale. Di conseguenza essa garantisce strategie esplicative e di intervento meglio modellabili sul paziente, la cui malattia non racconta solo la storia della specie, ma anche il modo in cui questa si riflette e si dipana nell'arco della sua vita singola.

3.3. *Pensiero tipologico e pensiero popolazionale: dalla biologia alla medicina*

Uno degli aspetti maggiormente interessanti del darwinismo ai fini della comprensione delle malattie, eppure alquanto trascurato dai nuovi approcci evuzionistici alla medicina, è quello che Ernst Mayr ha chiamato "pensiero popolazionale" (Mayr 1982; 1988). Questa idea si fonda sull'osservazione dell'unicità propria degli organismi viventi, sul fatto che ogni individuo di una specie a riproduzione sessuata è unico e costitutivamente differente da tutti gli altri. In questo senso, le popolazioni – dal cui insieme risulta ogni specie vivente – sono gruppi di individui unici e differenti l'uno dall'altro.

Introdotta da Darwin, il pensiero popolazionale ha permesso il definitivo superamento del pensiero essenzialistico o tipologico, secondo cui le specie erano forme, essenze date, caratterizzate dalla costanza, dalla fissità e dalla discontinuità e per cui, conseguentemente, le variazioni tra gli individui erano viste semplicemente come discostamento dalla norma, deviazione dal progetto dell'essenza.

Il pensiero popolazionale prende le mosse dalla diversità, considera l'individuo come *primum* del processo evolutivo, pone l'accento sulla storicità dei fatti della vita. Secondo questo approccio non esistono quindi parametri biologici o individui tipici. I valori medi dei processi biologici sono soltanto astrazioni. Le differenze, le variazioni, costituiscono invece la realtà biologica e rappresentano l'aspetto veramente significativo delle popolazioni e di ogni fatto della vita. Sulle variazioni e sull'individualità può agire la selezione naturale e così dar luogo all'evoluzione, alla trasformazione filogenetica.

Consolidato da tempo nelle scienze biologiche, il pensiero popolazionale stenta ad affermarsi in medicina. La versione essenzialistica della malattia, anche chiamata ontologica, è quella su cui fondamentalmente si formano tuttora i medici. In essa il paziente, quando non irrilevante, è indifferenziato, ovvero solo l'occasionale mezzo attraverso cui prende corpo lo stato morboso. Quest'ultimo è la vera individualità, natura che tende a coincidere con l'identità della classe nosologica entro cui la condizione patologica è inquadrata. In questo approccio, la malattia ha cause univoche, il suo decorso naturale e la risposta al trattamento nei vari pazienti sono essenzialmente gli stessi. La visione tipologica in medicina è legata a una concezione formale, storica e ingegneristica del corpo e delle sue funzioni. Le fa da sfondo una visione meccanicistica che equipara i processi patologici al guasto in una macchina. Conseguentemente il concetto tipologico di malattia tende a enfatizzare la localizzazione del guasto e a focalizzare l'intervento terapeutico sul pezzo, l'organo danneggiato o difettoso. Poco importa come si è arrivati alla rottura o al malfunzionamento. Tale visione inoltre rimanda a un'idea forte della cura quale processo che deve e può portare al ripristino delle condizioni ottimali di funzionamento nella macchina guasta e quindi quale intervento indipendente dalla storia della macchina, dalle sue condizioni attuali.

L'essenzialismo in medicina infine contempla le malattie in quanto entità distinte e la discontinuità fra la salute e gli stati patologici, rendendo difficile la spiegazione del passaggio dall'una all'altra condizione e scarsamente significativi tutti i processi e gli eventi non immediatamente precedenti le manifestazioni acute.

Trasposto alla medicina, invece, il pensiero popolazionale mette in rilievo il carattere radicalmente particolare dei processi con cui ogni persona intera-

gisce con l'ambiente e con gli stimoli patogeni, ovvero l'individualità della suscettibilità alle malattie e della maniera in cui esse si esprimono nei singoli pazienti. L'approccio popolazionale così richiama l'attenzione sul carattere individuale della malattia: un aspetto duplice, radicato allo stesso tempo sull'unicità del genotipo e della storia di ogni individuo, di come questa si riflette sulle funzioni stesse del genotipo.

Secondo tale visione quindi la malattia rappresenta l'esito singolare di inadeguate risposte adattative dell'individuo, ovvero l'effetto di qualche incongruenza nell'espressione delle dimensioni genetica, epigenetica o dello sviluppo, psicologico e sociale, che caratterizzano l'individualità di una persona.

L'applicazione del pensiero popolazionale quindi permette alla medicina di tematizzare in termini positivi l'unicità e la storicità dell'individuo, la singularità radicale delle condizioni morbose cui può andare incontro nel corso della vita, frutto dell'incontro tra la storia filogenetica (espressa nel terreno di vulnerabilità) e la storia delle esperienze dell'organismo. In questo senso, il pensiero popolazionale ed evolutivistico indica la necessità di un approccio terapeutico fortemente centrato sul paziente.

4. Dalla medicina evolutivistica alla medicina genomica: verso una nuova logica della malattia

L'evoluzione della medicina evolutivistica sembra potenzialmente in grado di delineare una nuova logica della malattia capace di spiegare in termini genuinamente biologici il ruolo della dimensione socio-culturale nella vulnerabilità alle malattie, nella patogenesi e nel decorso delle condizioni morbose. Questa nuova logica, secondo Charles Sriver (1982; 1984) e Barton Childs (1999), può emergere dalla sintesi della nuova genetica con il pensiero evolutivistico e il classico approccio fisiopatologico alla comprensione della malattia: una struttura concettuale in grado di dar forma a un'idea della malattia fondata sul gene e sulle sue relazioni con l'ontogenesi, la filogenesi, la cultura, la società, allo stesso modo che con la selezione naturale e l'evoluzione biologica. Questa logica presenterebbe una serie di evidenti vantaggi teorici:

- 1) Essa può costituire un unico modello concettuale per la spiegazione e la ricerca delle cause e della fisiopatologia di tutte le malattie, siano esse genetiche o acquisite.
- 2) In questa logica le malattie sono viste come processi che si originano nelle incongruenze, nella dissonanza fra le tappe dei processi fisiologici tesi al-

l'omeostasi dell'organismo, dalle funzioni geniche al comportamento. Ognuna di queste tappe prende origine da un gene, che è a sua volta prodotto dell'evoluzione biologica ed espressione dei vari aspetti dell'ambiente, inclusi quelli concernenti l'organizzazione sociale e la cultura. Sono queste cause remote che determinano chi si ammalerà, quando, come, che preparano eventualmente il terreno all'azione delle cause prossime in direzione dell'esordio della malattia.

- 3) Questa logica sostanzia ancor più radicalmente la necessità della medicina individualizzata già suggerita dall'approccio evolucionistico (Childs, Wiener e Valle 2005). Poiché l'evoluzione è una conseguenza della riproduzione e delle variazioni a livello genetico, questa logica enfatizza l'individualità del paziente. Ogni paziente rappresenta un'espressione unica della malattia, con bisogni terapeutici specifici. Insistendo sull'importanza della genomica funzionale, questa nuova logica è in grado di concettualizzare l'individualità acquisita della malattia, non semplicemente ereditata e dipendente dalla storia della specie, l'individualità legata alla storia di una vita. Il gene infatti è espressione dell'ambiente e della cultura non soltanto in quanto effetto della selezione naturale, risultato di una storia che precede quella dell'organismo di cui fa parte. I geni regolano la sintesi proteica in funzione dei fattori ambientali. Stimoli interni ed esterni quali gli stadi dello sviluppo, le concentrazioni di ormoni e di mediatori chimici, la disponibilità di certi nutrienti, di certe sostanze, la presenza di certi contaminanti nell'ambiente, lo stress, l'apprendimento, l'interazione sociale, influenzano la formazione e il comportamento dei fattori di trascrizione genica, modulando sensibilmente l'espressione dei geni, ciò che si indica con il termine "regolazione epigenetica". In questo modo si dà forma all'individualità acquisita e quindi al carattere singolare che le condizioni morbose assumeranno in una specifica persona.
- 4) Questa nuova logica rivaluta l'importanza della prevenzione e delle azioni igienico-sanitarie il cui significato è stato ingiustamente ridimensionato dalle idee di efficacia e di efficienza delle terapie e dei trattamenti sviluppati dalla biomedicina. In questo senso tale logica accoglie le sollecitazioni a integrare l'ambiente, i valori, la cultura nella concettualizzazione biomedica della malattia. La vulnerabilità genetica porta infatti alle malattie quando si scontra con aspetti incongruenti dell'ambiente ovvero delle abitudini e degli stili di vita dell'individuo. Allora è chiaro che, attraverso la conoscenza del genoma umano, ampliandosi le possibilità di conoscere le basi della vulnerabilità verso le malattie, l'intervento sull'ambiente e sugli stili di vita potrà diventare sempre più determinante nell'azione medica. La

rivalutazione dell'igiene e della medicina preventiva implicita in questa nuova logica si accompagnerà a una migliore integrazione tra la dimensione della concettualizzazione e dell'azione sanitaria e il piano teorico e pratico della clinica. Ciò potrebbe avvenire sulla base del riconoscimento che entrambe le dimensioni dipendono dalla logica dei geni e dell'evoluzione, sull'idea che la specie umana è un insieme di sistemi aperti geneticamente unici, ognuno essendo il risultato delle pressioni selettive esercitate dalla natura e dalla società.

Scrive Childs:

Il primo principio di questa logica è che nasce dalla biologia dell'*Homo sapiens*, le cui origini si possono rintracciare nella selezione naturale e nell'evoluzione. La malattia è un sottoprodotto della necessità di immagazzinare variazioni per preservare le specie e contrapporsi alla variabilità delle condizioni esterne. La mutazione, espressa attraverso differenze nelle proteine che agiscono come singole unità e nelle tappe dell'omeostasi, compensa questa variazione. È attraverso queste unità e queste tappe che si esprime l'influenza sia delle variazioni genetiche sia ambientali. Esse sono l'interfaccia fra la natura e la cultura e costituiscono la capacità del singolo sistema aperto di adattarsi. Ora, dal momento che le mutazioni sono casuali, alcune delle variazioni nelle unità e nelle tappe saranno sicuramente disadattative, si esprimeranno in maniera incongruente con la realizzazione delle funzioni del sistema di cui fanno parte. Queste unità e queste tappe variabili, insieme alle componenti ambientali con cui sono incongruenti, costituiscono le cause prossime delle malattie le cui cause ultime sono (a) eventi genetici come le mutazioni da cui dipendono le unità e le tappe dell'omeostasi insieme alla ricombinazione, la segregazione, la spinta e le altre forze che giustificano la distribuzione dei loro prodotti; e (b) la storia sociale e culturale delle esperienze con cui la singola unità e la tappa sono incongruenti (Childs 1999, trad. it. pp. 50-51).

Una logica analoga a quella appena esposta è stata recentemente adottata anche nella formulazione di nuovi modelli teorici per la comprensione dei disturbi psichiatrici. In questo caso la sintesi della biologia evolucionistica con le acquisizioni e le teorie esplicative della genomica funzionale sembra poter condurre finalmente al definitivo superamento delle tradizionali divisioni funzionali e della classica divaricazione concettuale fra specialità mediche della mente e discipline fisiopatologiche.

Se infatti è vero che una combinazione di geni dà forma al comportamen-

to, incluso il comportamento sociale, così il comportamento e i fattori sociali – attraverso la loro azione sull'organismo e sul sistema nervoso centrale – modificano l'espressione dei geni e conseguentemente le funzioni delle cellule nervose, modulando di nuovo, circolarmente, il comportamento e la proiezione dell'individuo nella dimensione psicosociale (Andreasen 1997; Kandel 1998; Gabbard 2000). Ma i geni sono prodotti dell'evoluzione biologica e la filogenesi è a sua volta anche il risultato del comportamento, della cultura umana. Esiste, come abbiamo visto, una relazione complessa, circolare, nell'evoluzione, o meglio nella co-evoluzione, fra comportamento, cultura e funzioni dei geni e dunque fra comportamento, cultura, geni e malattia.

La regolazione dell'espressione genica delle cellule nervose incorpora, in senso letterale, i fattori ambientali e psicosociali. Nei processi di trascrizione del gene perciò la cultura può diventare natura. Così, in sostanza, le evidenze accumulate in questi ultimi anni hanno fatto cadere ogni residuo dualismo fra malattie somatiche e disturbi psichiatrici. Non esiste infatti nessuna differenza nella logica della fisiopatologia dei due tipi di malattia in quanto tutti gli stimoli, siano essi ambientali, fisiologici, psicosociali hanno un unico bersaglio finale, la regolazione genica. Allo stesso tempo, la regolazione genica costituisce l'elemento iniziale di una cascata di processi comportamentali e biologici tesi all'adattamento dell'organismo ovvero a un eventuale progressivo discostamento dall'omeostasi e quindi alla malattia.

La sintesi della biologia evoluzionistica con la genomica dunque ci riporta non solo all'integrazione funzionale dei vari apparati del corpo ma alla identità sostanziale dei fenomeni mentali e dei processi somatici, alle interazioni e alle continuità dei meccanismi biologici con gli aspetti comportamentali, con il contesto ambientale e sociale (Canali 2003). Essa ci permette così di spiegare anche la malattia mentale come effetto di un'incongruenza in uno dei piani (dal DNA al comportamento) attraverso cui si dispiegano i processi omeostatici, a livello di uno dei meccanismi concatenati su piani di complessità diversi ma comunque integrati, coerentemente finalizzati dalla storia evolutiva, radicati al livello molecolare dei geni.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- ANDREASEN, N. C. (1997): "Linking Brain and Mind in the Study of Mental Illnesses: a Project for a Scientific Psychopathology", *Science*, 275, pp. 1586-1593.
- BENCH, R. J. (1989): "Health Science, Natural Science, and Clinical Knowledge", *Journal of Medicine and Philosophy*, 14, pp. 147-164.

- BERNARD, C. (1865): *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, Paris: J.-B. Baillière (trad. it. *Introduzione allo studio della medicina sperimentale*, Milano: Feltrinelli 1973).
- BERTALANFFY, L. von (1968): *General System Theory: Foundations, Development, Applications*, New York: George Braziller.
- BICHAT, X. (1799): *Traité des membranes en général et de diverses membranes en particulier*, Paris: Richard, Caillé et Ravier.
- (1800), *Recherches physiologiques sur la vie et la mort*, Paris: Brosson, Gabon et Cie.
- CANALI, S. (a cura di) (2001): *Drug-abuse, Evolution, Medicine*, numero monografico di *Medicina delle Tossicodipendenze – Italian Journal of the Addictions*, 31.
- (2003): “Evoluzione, emozioni e malattia”, in Canali e Pani (2003).
- CANALI, S. e PANI, L. (2003): *Emozioni e malattia. Dall'evoluzione biologica al tramonto della psicosomatica*, Milano: Bruno Mondadori.
- CANGUILHEM, G. (1988): “Le statut épistémologique de la médecine”, *History and Philosophy of the Life Sciences*, 10 (Suppl.), pp. 15-29.
- CHANG, Y. P., MAIER-REDELSPERGER, M., SMITH, K. D., CONTU, L., DUCROCO, R., DE MONTALEMBERT, M., BELLOY, M., ELION, J., DOVER, G. J., GIROT, R. (1997): “The Relative Importance of the X-linked FCP Locus and Beta-Globin Haplotypes in Determining Haemoglobin F Levels: a Study of SS Patients Homozygous for Beta S Haplotypes”, *British Journal of Haematology*, 96, pp. 806-814.
- CHILDS, B., WIENER, C. e VALLE, D. (2005): “A Science of the Individual: Implication for a Medical School Curriculum”, *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 6, pp. 313-330.
- CHILDS, B. (1999): *Genetic Medicine. A Logic of Disease*, Baltimore (Md.): The John Hopkins University Press (trad. it. *Medicina genetica. Una logica della malattia*, Roma: Giovanni Fioriti Editore 2004).
- COOPER, S. e PSATY, B. M. (2003): “Genomics and Medicine: Distraction, Incremental Progress, or the Dawn of a New Age?”, *Annals of Internal Medicine*, 138, pp. 576-580.
- CORBELLINI, G. (1998): “Le radici storico-critiche della medicina evoluzionistica”, in P. Donghi (a cura di) (1998, pp. 85-127).
- (2003): “Filosofia della medicina”, in N. Vassallo (a cura di), *Filosofie delle scienze*, Torino: Einaudi.
- (2004): “L'evoluzione della medicina evoluzionistica”, in Corbellini e Canali (a cura di) (2004).
- CORBELLINI, G. e CANALI, S. (a cura di) (2004): *Medicina darwiniana*, Bologna: Apeiron.

- DELKESKAMP-HAYES, C. e GARDELL CUTTER, M. A. (a cura di) (1993): *Science, Technology, and the Art of Medicine. European-American Dialogues*, Dordrecht: Kluwer.
- DIEDERICH, N. J. e GOETZ, C. G. (2008): “The Placebo Treatments in Neurosciences: New Insights from Clinical and Neuroimaging Studies”, *Neurology*, 71, pp. 677-684.
- DIEPPE, P. e BACHMANN, M. (2000): “Clinical Research: Is the Filling Missing from the Medical Research Sandwich?”, *The Journal of the Royal College of Physicians of London*, 34, pp. 282-284.
- DONGHI, P. (a cura di) (1998): *La Medicina di Darwin*, Roma-Bari: Laterza.
- DUPRÉ, J. (2000): “Reductionism”, in W.-H. Newton-Smith (a cura di), *A Companion to the Philosophy of Science*, Oxford: Blackwell, pp. 402-404.
- ENGEL, G. L. (1977): “The Need for a New Medical Model: a Challenge for Biomedicine”, *Science*, 196, pp. 129-136.
- ENGELHARDT, H. T. (1990): “Medical Knowledge and Medical Action: Competing Visions”, in Henk A. M. J. ten Have *et al.* (a cura di), *The Growth of Medical Knowledge*, Dordrecht: Kluwer.
- FOX KELLER, E. (2000): *The Century of the Gene*, Cambridge (Mass.): Harvard University Press.
- FRANK, A. W. (2002): *At the Will of the Body: Reflections on Illness*, Boston: Houghton Mifflin.
- GABBARD, G. O. (2000): “A Neurobiologically Informed Perspective on Psychotherapy”, *British Journal of Psychiatry*, 177, pp. 117-122.
- GIERE, R. N., BICKLE, J. e MAULDIN, R. F. (2006): *Understanding Scientific Reasoning*, v ed., Belmont (Calif.): Thomson.
- GILLETT, C. e LOEWER, B. (a cura di) (2001): *Physicalism and Its Discontents*, Cambridge: Cambridge University Press.
- GLENNAN, S. (1998): “Mechanisms and the Nature of Causation”, *Erkenntnis*, 44, pp. 49-71.
- GOLUB, E. S. (1997): *The Limits of Medicine*, Chicago-London (Ill.): The University of Chicago Press.
- GUTTMACHER, A. E. e COLLINS, F. S. (2002): “Genomic Medicine – a Primer”, *New England Journal of Medicine*, 347, pp. 1512-1520.
- HOLTZMAN, N. A. e MARTEAU, T. M. (2000): “Will Genetics Revolutionize Medicine?”, *New England Journal of Medicine*, 343, pp. 141-144.
- KANDEL, E. R. (1998): “A New Intellectual Framework for Psychiatry”, *American Journal of Psychiatry*, 155, pp. 457-469.
- KITCHER, P. (2001): “Battling the Undead: How (and How Not) to Resist Genetic Determinism”, in R. Singh, K. Krimbas, D. Paul e J. Beatty (a cura di), *Think-*

- ing about Evolution: Historical, Philosophical and Political Perspectives (Festschrift for Richard Lewontin)*, Cambridge: Cambridge University Press, pp. 396-414.
- KLOSTERHALFEN, S. e ENCK, P. (2008): “Neurophysiology and Psychobiology of the Placebo Response”, *Current Opinion in Psychiatry*, 21, pp. 189-195.
- KORNBERG, A. (1987): “The Two Cultures: Chemistry and Biology”, *Biochemistry*, 26, pp. 6888-6891.
- KUHN, Th. S. (1962/1970): *The Structure of Scientific Revolutions*, Chicago (Ill.): The University of Chicago Press (trad. it. *La struttura delle rivoluzioni scientifiche*, Torino: Einaudi, 1979).
- LAPLACE, P. S. de (1878-1912): *Théorie analytique des probabilités*, in *Œuvres complètes de Laplace, publiées sous les auspices de l'Académie des sciences, par MM. les secrétaires perpétuels*, Paris: Gauthier - Villars.
- LAURENT, A. (1994): *Storia dell'individualismo*, Bologna: Il Mulino.
- LEWINSOHN, R. (1998): “Medical Theories, Science, and the Practice of Medicine”, *Social Science and Medicine*, 46, pp. 1261-1270.
- LOUIS, P. C. A. (1828): “Recherche sur les effets de la saignée dans plusieurs maladies inflammatoires”, *Archives générales de médecine*, 18, pp. 321-336.
- (1835): *Recherches sur les effets de la saignée dans quelques maladies inflammatoires et sur l'action de l'émétique et des vésicatoires dans la pneumonie*, Paris: Librairie de l'Académie Royale de Médecine.
- (1836): *Researches on the Effects of Bloodletting in Some Inflammatory Diseases*, Boston: Hilliard, Gray and Company.
- MACHAMER, P., LINDLEY, D. e CRAVER, C. (2000): “Thinking About Mechanisms”, *Philosophy of Science*, 67, pp. 1-25.
- MACKIE, J. L. (1973): *The Cement of the Universe. A Study of Causation*, Oxford: Oxford University Press.
- MARCKMANN, G. (2001): “Teaching Science vs. the Apprentice Model – Do We Really Have the Choice?”, *Medicine, Health Care and Philosophy*, 4, pp. 85-89.
- MARCUM, J. A. (2008): *Humanizing Modern Medicine: an Introductory Philosophy of Medicine*, Berlin: Springer.
- MARCUM, J. A. e VERSCHUUREN, G. M. N. (1986): “Homeostatic Regulation and Whitehead's Philosophy of Organism”, *Acta Biotheoretica*, 35, pp. 123-133.
- MAYR, E. (1982): *The Growth of Biological Thought. Diversity, Evolution and Inheritance*, Cambridge (Mass.): Harvard University Press (trad. it. *Storia del pensiero biologico*, Torino: Einaudi 1990).
- (1988): *Toward a New Philosophy of Biology*, Cambridge (Mass.): Harvard University Press.
- MCKUSICK, V. A. (2001): “The Anatomy of the Human Genome: a Neo-Vesalian

- Basis for Medicine in the 21st Century”, *Journal of the American Medical Association*, 286, pp. 2289-2295.
- MCGUIRE, M. e TROISI, A. (1998): *Darwinian Psychiatry*, Oxford-New York-Tokyo: Oxford University Press (trad. it. *Psichiatria darwiniana*, Roma: Giovanni Fioriti Editore 2003).
- MCWHINNEY, I. R. (1978): “Medical Knowledge and the Rise of Technology”, *Journal of Medicine and Philosophy*, 3, pp. 293-304.
- MIETTINEN, O. S. (2001a): “The Modern Scientific Physician: 1. Can Practice be Science?”, *Canadian Medical Association Journal*, 165, pp. 441-442.
- (2001b): “The Modern Scientific Physician: 2. Medical Science versus Scientific Medicine”, *Canadian Medical Association Journal*, 165, pp. 591-592.
- NAGEL, E. (1961): *The Structure of Science*, New York: Harcourt, Brace, Jovanovic (trad. it. *La struttura della scienza*, Milano: Feltrinelli 1968).
- NEDERBRAGT, H. (2000): “The Biomedical Disciplines and the Structure of Biomedical and Clinical Knowledge”, *Theoretical Medicine and Bioethics*, 21, pp. 553-566.
- NELKIN, D. e LINDEE, S. (1995): *The DNA Mystique: The Gene as a Cultural Icon*, New York: Freeman.
- NESSE, R. M. e WILLIAMS, G. C. (1991): “The Dawn of Darwinian Medicine”, *Quarterly Review of Biology*, 66, pp. 1-22.
- (1995): *Why We Get Sick*, New York: Random House (trad. it. *Perché ci ammaliano*, Torino: Einaudi 1999).
- NORDIN, I. (1999): “The Role of Science in Medicine”, *Theoretical Medicine and Bioethics*, 20, pp. 229-244.
- OYAMA, S. (2000): *The Ontogeny of Information: Developmental Systems and Evolution*, II ed. rivista e accresciuta, Durham (N.C.): Duke University Press.
- PAUL, N. (1998): “Incurable Suffering from the ‘Hiatus Theoreticus’? Some Epistemological Problems in Modern Medicine and the Clinical Relevance of Philosophy of Medicine”, *Theoretical Medicine and Bioethics*, 19, pp. 229-251.
- PAULING, L., ITANO, H. A., SINGER, S. J. e WELLS, I. C. (1949): “Sickle Cell Anemia, a Molecular Disease”, *Science*, 110, pp. 543-548.
- PELLEGRINO, E. D. e THOMASMA, D. C. (1981): *A Philosophical Basis of Medical Practice*: Oxford-New York: Oxford University Press.
- PETERS, R. (1936): *Biochemical Lesion and Lethal Synthesis*, Oxford: Pergamon Press.
- (1969): “The Biochemical Lesion and Its Historical Development”, *British Medical Bulletin*, 25, pp. 223-226.
- PETTIT, Ph. (1993), “A Definition of Physicalism”, *Analysis*, 53, pp. 213-223.

- PLOTZ, P. H. (1997): “Deconstructing Disease: an Anatomy of Illness in the Age of Molecular Biology”, *Perspectives in Biology and Medicine*, 40, pp. 160-164.
- POLAND, J. (1994): *Physicalism: the Philosophical Foundations*, Oxford: Oxford University Press.
- QUINE, W. V. O. (1951): “Two Dogmas of Empiricism”, *The Philosophical Review*, 60, pp. 20-43.
- REES, J. (2004): “The Fundamentals of Clinical Discovery”, *Perspectives in Biology and Medicine*, 47, pp. 597-607.
- ROFF, D. (1992): *The Evolution of Life Histories: Theory and Analysis*, New York: Chapman & Hall.
- SARKAR, S. (1992): “Models of Reduction and Categories of Reductionism”, *Synthese*, 91, pp. 167-194.
- SCHADE, H. (1935): *Molekular Pathologie der Entzündung*, Dresden-Leipzig: Theodor Steinl.
- SCHWARTZ, M. A., WIGGINS, O. (1985): “Science, Humanism, and the Nature of Medical Practice: a Phenomenological View”, *Perspectives in Biology and Medicine*, 28, pp. 331-366.
- SCRIVER, C. R. (1982): “Treatment of Inborn Errors of Metabolism. The Nature/Nurture Argument Specified”, in M. A. Crawford, D. A. Gibbs e R. W. Watts (a cura di), *Advances in the Treatment of Inborn Errors of Metabolism. Proceedings of the 2nd Clinical Research Centre Symposium Held in September 1981*, New York: John Wiley & Sons Inc.
- (1984): “An Evolutionary View of Disease in Man”, *Proceedings of the Royal Society*, 220, pp. 273-298.
- SELDIN, D. (1981): “Presidential Address: The Boundaries of Medicine”, *Transactions of the Association of American Physicians*, 94, pp. 75-86.
- STEARNS, C. (a cura di) (1999): *Evolution in Health & Disease*, Oxford-New York-Tokyo: Oxford University Press.
- STEARNS, S. (1992): *The Evolution of Life Histories*, Oxford: Oxford University Press.
- STEVENS, A. e PRICE, J. (1996): *Evolutionary Psychiatry*, London-New York: Routledge, 1996.
- SUMMERS, K. M. (1996): “Relationship Between Genotype and Phenotype in Monogenic Diseases: Relevance to Polygenic Diseases”, *Human Mutation*, 7, pp. 283-293.
- TAUBER, A. I. e SARKAR, S. (1992): “The Human Genome Project: Has Blind Reductionism Gone too Far?”, *Perspectives in Biology and Medicine*, 35, pp. 220-235.

- TEMKIN, O. (1963): "The Scientific Approach to Disease: Specific Entity and Individual Sickness", in A. C. Crombie (a cura di), *Scientific Change*, New York: Basic Books.
- THAGARD, P. (1999): *How Scientists Explain Disease*, Princeton (N.J.): Princeton University Press (trad. it. *La spiegazione scientifica della malattia*, Milano: McGraw-Hill, 2001).
- TREVATHAN, W. R., SMITH, E. O. e MCKENNA, J. J. (a cura di) (1999): *Evolutionary Medicine*, Oxford-New York-Tokyo: Oxford University Press.
- UEXKÜLL, T. e WESIACK, W. (1991): *Theorie der Humanmedizin*, II ed., München: Urban & Schwarzenberg.
- VALLANCE, A. K. (2006): "Something out of Nothing: the Placebo Effect", *Advances in Psychiatric Treatment*, 12, pp. 287-296.
- VAN DIJCK, J. (2005): *The Transparent Body: A Cultural Analysis of Medical Imaging*, Seattle (Wash.): University of Washington Press.
- VENTER, J. C. et al. (2001): "The Sequence of the Human Genome", *Science*, 291, pp. 1304-1351.
- VIRCHOW, R. (1855): "Cellular-Pathologie", *Virchows Archiv*, 8, pp. 3-39.
- (1858): *Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre*, Berlin: A. Hirschwald.
- WEATHERALL, D. J. (1999): "From Genotype to Phenotype: Genetics and Medical Practice in the New Millennium", *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, series B, Biological Sciences, 354, pp. 1995-2010.
- (2000): "Single Gene Disorders or Complex Traits: Lessons from the Thalassemias and other Monogenic Diseases", *British Medical Journal*, 321, pp. 1117-1120.
- WEINER, H. (1977): "The Illusion of Simplicity: the Medical Model Revisited", *American Journal of Psychiatry*, 135, pp. 27-33.
- WHITBECK, C. (1977): "Causation in Medicine. The Disease Entity Model", *Philosophy of Science*, 44, pp. 619-637.
- WOLF, U. (1997): "Identical Mutations and Phenotypic Variation", *Human genetics*, 100, pp. 305-321.
- WULFF, H. R. (1990): "Function and Value of Medical Knowledge in Modern Disease", in Henk A. M. J. ten Have et al. (a cura di), *The Growth of Medical Knowledge*, Dordrecht: Kluwer.
- ZIMAN, J. (2002): *La vera scienza. Natura e modelli operativi della prassi scientifica*, Bari: Dedalo.

