

Dalla medicina evoluzionistica alla medicina genomica

Stefano Canali

Negli ultimi dieci anni, 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 personale 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 per merito soprattutto dei lavori dello psichiatra Randolph Nesse e del biologo George 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 in particolare per la psichiatria (Stevens e Price; 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 evolutivo.

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. In *homo sapiens sapiens*, l'evoluzione è quasi esclusivamente trasformazione culturale. Il mutamento e la produzione culturale sono centrali nell'affermazione della specie umana e nella 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. Si pensi ad esempio all'influenza culturale sulle modalità dell'endogamia in alcune popolazioni del sud-est asiatico e degli isolati genetici dell'Islanda o delle regioni interne della Sardegna. Si consideri la concomitante azione della deriva genetica e – in centinaia di anni – il consolidarsi di un effetto fondatore e dell'“identità per discendenza” che caratterizza il patrimonio genetico di tali popolazioni. Il mutare delle strategie culturali e l'abbattimento delle barriere sociali (o anche semplicemente geografiche) fa sì che improvvisamente – variazioni che avvengono in pochi anni – le condizioni ambientali che hanno pesantemente influenzato la trasmissione del patrimonio genetico per molte centinaia di anni vengano a cessare.

Pensiero tipologico e pensiero popolazionale, dalla biologia alla medicina

Uno degli aspetti più interessanti del darwinismo ai fini della comprensione delle malattie, eppure più trascurato dai nuovi approcci evolutivisti alla medicina, è quello che Ernst Mayr ha chiamato pensiero popolazionale (Mayr, 1982 e 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 popolazione 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 conseguentemente 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 ad una concezione formale, storica ed 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 ad 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 ad 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, dalla sue condizioni attuali.

L'essenzialismo in medicina infine contempla le malattie in quanto entità distinte e la discontinuità tra 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 interagisce 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, psicologica 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 singolarità 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 evolucionistico indicano la necessità di un approccio terapeutico fortemente.

Categorie di spiegazioni evolucionistiche delle malattie

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

- 1) Difesa, ciò che noi riteniamo un sintomo patologico, in realtà è un meccanismo di adattamento;
- 2) Conflitto con altri elementi in evoluzione, ad esempio organismi patogeni;
- 3) Il disadattamento del nostro corpo alle veloci modificazioni dell'ambiente e dei modi di vita nell'epoca moderna;
- 4) Compromessi evolutivi a livello genetico;
- 5) Compromessi evolutivi a livello dei tratti fenotipici complessi;
- 6) Vincoli storici e dipendenza da traiettorie evolutive
- 7) Fattori casuali.

La prima categoria di spiegazioni, la difesa, ha messo in evidenza come certe patologie o debolezze organiche in realtà costituiscono dei fini meccanismi di difesa ed adattamento. Indichiamo di seguito alcuni esempi. La tosse favorisce la liberazione dei polmoni dai corpi estranei, dai residui dei processi di infezione ed infiammazione delle vie respiratorie. La febbre serve ad uccidere gli agenti patogeni estranei, virus, batteri, piuttosto vulnerabili all'ipertermia. Il vomito permette all'organismo di liberare il canale alimentare dalle sostanze irritanti o tossiche, da eventuali eccessi di cibo. Il dolore favorisce l'evitamento di stimoli nocivi, segnala l'avvicinarsi dei limiti di funzionalità organica, l'insorgenza di patologie interne, limita i movimenti negli arti malati che hanno bisogno di riposo. L'ansia induce l'attivazione organica e stimola l'attenzione in situazioni importanti della vita o cruciali per la sopravvivenza, quando è necessario cioè essere pronti, determinati, motivati, sensibili agli stimoli, può inoltre impedire comportamenti e azioni pericolose. La depressione permette l'elaborazione di una perdita, può servire a riaggiustare gli obiettivi programmati, può impedirvi di sciogliere un legame o abbandonare un compito al primo insorgere di difficoltà, la sua

espressione può servire a richiamare aiuto e talora a mantenere delle relazioni umane altrimenti impossibili.

La seconda categoria di spiegazione è il conflitto con altri organismi. Gli organismi potenzialmente patogeni possono evolvere con velocità enormemente superiori alle nostre, visto ad esempio il ritmo riproduttivo dei virus e dei batteri. La loro sopravvivenza e la loro evoluzione sono in costante conflitto con le nostre. In tal senso, gli organismi potenzialmente patogeni mutano stabilmente i parametri ambientali e le sfide adattative, facendo sì che la resistenza umana verso organismi portatori o causa di malattie sia sempre imperfetta. Questa categoria di spiegazione della medicina evoluzionistica contempla anche conflitti meno evidenti e comuni di quelli con gli organismi patogeni. Un caso è quello del conflitto tra genitori e figli, a partire dal potenziale patogeno che lo sviluppo del feto ha sull'organismo della madre per arrivare al carico di elementi con eventuali valenze patologiche implicite nella cura dei figli e nelle relazioni con essi. Anche l'ambiente sociale attraverso la competizione tra individui e l'evoluzione dei vari sistemi che lo costituiscono pone una serie di conflitti con potenziale patogeno.

Il terzo tipo di interpretazioni evoluzionistiche della malattia tematizza la divaricazione tra gli adattamenti funzionali del nostro corpo e la veloce trasformazione dell'ambiente imposta dalla civiltà tecnologica. Certi adattamenti, come i programmi emotivi per la lotta e la fuga, come la tendenza alla consumazione degli zuccheri, dei grassi, delle sostanze che danno piacere (droghe e sostanze psicoattive) non sono più funzionali nella civiltà moderna, in cui gli stimoli culturali per la lotta si sono moltiplicati all'infinito e i grassi, gli zuccheri e le sostanze a potenziale d'abuso sono reperibili con estrema facilità.

Il quarto modello darwiniano della malattia, quello dei compromessi evolutivi a livello genetico, spiega certi stati patologici come conseguenza di determinati adattamenti genetici ad un ambiente. 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.

La quinta categoria di spiegazione evolutiva delle malattie è quella dei compromessi evolutivi a livello dei tratti fenotipici complessi. Ogni tratto, somatico o comportamentale, di un individuo è l'espressione di un complesso equilibrio genetico e epigenetico tra strutture somatiche e funzioni psicologiche.

Certi geni fanno parte allo stesso tempo di sistemi biochimici che controllano processi diversi, ad 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.

Le relazioni tra i geni inoltre sono condizionate dal loro coadattamento e da meccanismi omeostatici che si manifestano soprattutto nell'organizzazione e nel controllo dello sviluppo dell'organismo. Una variazione genetica che potrebbe eliminare o ridurre la vulnerabilità ad una data malattia non trova così espressione nell'organismo sviluppato, nel fenotipo, per la relativa rigidità genetica, frutto del miglior adattamento evolutivo tra le parti del programma genetico e la loro effettiva espressione a livello somatico e comportamentale nell'organismo adulto.

Illustriamo ora la categoria dei vincoli storici. L'evoluzione procede usando e coadattando il "vecchio" materiale biologico e psicologico della specie. Il migliore accomodamento tra i materiali e le funzioni biologiche preesistenti difficilmente coincide con la migliore e più efficace soluzione pensabile per una struttura funzionale. A questo proposito abbiamo visto sopra il caso del compromesso tra funzionalità motoria e la relativa adeguatezza per il parto delle pelvi nella specie umana. Un altro esempio è quello dei rischi di soffocamento dovuti ad ostruzione delle vie aeree con cibi a causa della parziale condivisione dei canali delle vie respiratorie e del primo tratto del canale alimentare.

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. La casualità evolutiva da sola basterebbe a spiegare gran parte delle patologie umane.

Dalla medicina evolucionistica alla medicina genomica. Verso una nuova logica della malattia

L'evoluzione della medicina evolucionistica 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 Scriver (1982, 1984) e Barton Childs (1999) può emergere dalla sintesi della nuova genetica con il pensiero evolucionistico 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) questa logica 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 tra le tappe dei processi fisiologici tesi all'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. 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, della genomica funzionale, questa nuova logica è in grado di concettualizzare l'individualità della 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 come 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 col termine di 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 dall'efficacia o dall'idea 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.

Childs afferma che "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 variazione 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 della missione del sistema di cui fanno parte. Queste unità e queste tappe variabili, insieme a le 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 a con la 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, 1999/2004, pp. 50-51)

Una stessa logica per le malattie somatiche e i disturbi psichiatrici

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 sembrano poter condurre finalmente al definitivo superamento delle tradizionali divisioni funzionali e della classica divaricazione concettuale tra specialità mediche della mente e discipline fisiopatologiche.

Se infatti è vero che una combinazione di geni dà forma al comportamento,

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, allora, 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, tra comportamento, cultura e funzioni dei geni e dunque tra 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 così la cultura può diventare natura. Così, in sostanza, le evidenze accumulate in questi ultimi anni hanno fatto cadere ogni residuo dualismo tra 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 ad 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 col contesto ambientale e sociale (Canali, 2003). Essa ci permette così di spiegare la malattia 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.

Bibliografia

Andreasen N.C. Linking brain and mind in the study of mental illnesses: a project for a scientific psychopathology. *Science*, 275: 1586-1593, 1997.

Canali S. Drug-abuse, evolution, medicine. *Medicina delle Tossicodipendenze Italian Journal of the Addictions*, 31; cura del numero monografico; editoriale: 5-6, 2001.

Canali S. Evoluzione, emozioni e malattia, in Canali e Pani *Emozioni e malattia. Dall’evoluzione biologica al tramonto della psicosomatica*. Bruno Mondadori, Milano, 2003.

Canali S. e Pani L. *Emozioni e malattia. Dall’evoluzione biologica al tramonto della*

psicosomatica. Bruno Mondadori, Milano, 2003.

Childs B. *Genetic Medicine. A logic of disease*, John Hopkins University Press, Baltimore, London, 1999; traduzione italiana a cura di Stefano Canali, *Medicina Genetica. Una logica della malattia*, Giovanni Fioriti Editore, Roma, 2004.

Corbellini G. *Le radici storico-critiche della medicina evoluzionistica*, in *La medicina di Darwin*, a cura di P. Donghi, Bari-Roma, Laterza: 85-127, 1998.

Corbellini G. L'evoluzione della medicina evoluzionistica, in Corbellini e Canali, *Medicina darwiniana*. Apeiron, Bologna, 2004.

Corbellini G. e Canali S. (a cura di) *Medicina darwiniana*. Apeiron, Bologna, 2004.

Donghi P. (a cura di), *La Medicina di Darwin*, Bari-Roma, Laterza, 1998.

Gabbard G.O. A neurobiologically informed perspective on psychotherapy. *British Journal of Psychiatry*, 177: 117-122, 2000.

Kandel E.R. A new intellectual framework for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 155: 457-469, 1998.

Mayr E. *The growth of biological thought. Diveristy, evolution and inheritance*, Harvard University Press, Cambridge (Mass.), London, 1982. Trad. It. *Storia del pensiero biologico*, Einaudi, Torino, 1990.

Mayr E. *Toward a new philosophy of biology*, Harvard University Press, Cambridge (Mass.), London, 1988.

McGuire M. e Troisi A. *Darwinian Psychiatry*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1998. Trad. It. *Psichiatria darwiniana*, Giovanni Fioriti Editore, Roma, 2003.

Nesse R.M. e Williams G.C. *The dawn of darwinian medicine*, in "Quarterly Review of Biology", 66: 1-22, 1991.

Nesse R.M. e Williams G.C. *Why we get sick*, Random House, New York Times books, 1995. Trad it. *Perche ci ammaliamo*. Einaudi, Torino, 1999.

Scriver C.R. Treatment of inborn errors of metabolism. The nature/nurture argument specified. In MA Crawford, DA Gibbs, RW Watts, *Advances in the Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. Proceedings of the 2nd Clinical Research Centre Symposium Held in September 1981, John Wiley & Sons Inc, New York, 1982.

Scriver C.R. An evolutionary view of disease in man, *Proceedings of the Royal Society B*, 220: 273-298, 1984.

Stearns C. (a cura di), *Evolution in health & disease*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1999.

Stevens A. e Price J. *Evolutionary Psychiatry*, London-New York, Routledge, 1996.

Trevathan W.R., Smith E.O. e McKenna J.J. (a cura di), *Evolutionary Medicine*, Oxford-New York-Tokyo, Oxford University Press, 1999.