

Modello epigenetico di interpretazione
del rapporto genoma ambiente e approccio

PsicoNeuroEndocrinolImmunologico

(PNEI) sulla salute: i risvolti medico legali

Atti del seminario

Torino 15 giugno 2016 – Villa Raby, sede OMCeO

Commissione Salute e Sicurezza ambienti di lavoro e di vita
Commissione medico legale e studio del contenzioso

Modello epigenetico di interpretazione
del rapporto genoma ambiente e approccio
PsicoNeuroEndocrinolImmunologico
(PNEI) sulla salute: i risvolti medico legali



Atti del seminario

Torino 15 giugno 2016 – Villa Raby, sede OMCeO

Commissione Salute e Sicurezza ambienti di lavoro e di vita
Commissione medico legale e studio del contenzioso

SOMMARIO

- 5 | PNEI /epigenetica: un diverso approccio medico legale per fare fronte alla rapida evoluzione scientifica nelle scienze della vita
Guido Giustetto
- 7 | Stress e Vita, oltre l'errore di Cartesio: Il punto di vista dello Psicologo
Mirko La Bella
- 19 | Approccio PNEI alla malattia: aspetti neuroendocrinologici
Laura Gianotti, Cristiana Pinta, Gemma Falco
- 27 | Il modello epigenetico di interpretazione del rapporto genoma ambiente
Giuseppe Matullo, Simonetta Guarrera
- 35 | Modello epigenetico, sistema PsicoNeuroEndocrinolImmunologico (PNEI) e stress occupazionale: nuove prospettive in tema di causalità materiale
Davide Santovito, Riccardo Falcetta

PNEI /epigenetica: un diverso approccio medico legale per fare fronte alla rapida evoluzione scientifica nelle scienze della vita

Guido Giustetto

Presidente OMCeO di Torino

La collaborazione tra la Commissione medico legale e la Commissione salute e sicurezza negli ambienti di lavoro e di vita dell'Ordine dei Medici ed Odontoiatri di Torino ha condotto (in data 15.06.2016 presso Villa Raby, sede OMCeO di Torino) alla organizzazione di un partecipato seminario che portava un titolo complesso ed articolato: *Modello epigenetico di interpretazione del rapporto genoma ambiente e approccio PsicoNeuroEndocrinoImmunologico (PNEI) sulla salute: i risvolti medico legali.*

L'approccio PNEI alla salute, *inteso come approccio olistico all'essere umano non più separato in Corpo e Mente*, e le crescenti scoperte dell'Epigenetica, *intesa come diversa modulazione fenotipica del genoma a fronte di diversi stimoli ambientali di varia natura*, hanno acquisito negli ultimi anni sempre maggiori evidenze scientifiche e sono diventate la premessa ed il substrato sia clinico sia preventivo sia comportamentale di una rapida metamorfosi culturale e scientifica nell'ambito delle scienze della vita.

Sulla base di questa premessa L'Ordine dei medici di Torino ha ritenuto che fosse di interesse collettivo favorire *un'analisi dei risvolti medico legali di tali novità.*

Tra i medici legali, ma non solo, è diffusa la sensazione che la criteriologia del rapporto causale per tradizione nelle aule di tribunale sia diventato uno strumento storico nato nel secolo scorso, mantenuto per finalità prevalentemente didattiche e che non assorbe la rapida evoluzione del sapere scientifico.



Esistono ormai altre evidenze scientifiche ed interpretative della patogenesi e della nosologia, in quanto l'attenzione dello studioso verte sempre più non già sulla malattia e sulla sua organizzazione nosologica riduzionista per apparati e sistemi, ma

- Sul malato inteso come unicum inscindibile di Mente e Corpo
- Sulle alterazioni della sua omeostasi intesa come delicato equilibrio PNEI/epigenetico.

Da sottolineare che tale presunta novità concettuale non deve intendersi come una creazione moderna, giacché fin dal XIX e dal XX secolo nella discussione giuridica e medico forense del danno si parla di riduzione della **integrità psico-fisica**, senza separazioni qualitative e quantitative.

Stiamo quindi parlando di una sorta di *Ritorno al futuro* che deve però essere inquadrato tenendo conto del radicale, e per molti versi ineludibile, cambiamento economico, sociale, culturale e politico che stiamo vivendo a livello globale. In questa ottica, come è ormai evidente anche ai non addetti ai lavori, il modello scientifico – culturale (riduzionista, organicista, meccanicista), diventa assolutamente inadeguato. Tale modello non tiene conto che l'essere umano, uguale a se stesso da alcune decine di migliaia di anni sul versante neuroendocrinologico, trova il proprio senso, la propria dimensione, la propria motivazione, la propria essenza ed il proprio ruolo, cioè, in sintesi, **il proprio equilibrio psico fisico che, in ultima analisi, chiamiamo salute, nella comunità empatica di appartenenza** e non nella riduzione atomistica ad individuo scollegato da essa.

Occorre quindi sottolineare con decisione che i termini “Salute” e “Sanità” non sono sinonimi.

Per questi motivi si è ritenuto opportuno proporre un momento di ragionamento documentato tra specialisti che contribuisse a fare il punto sulle dissonanze ormai evidenti tra il vigente corpus di canoni medico legali e assicurativi e la rapida evoluzione del sapere scientifico a disposizione degli operatori sanitari. *Tale evoluzione richiede fin da subito cambiamenti concettuali e adeguamenti normativi, in particolare in ambito assicurativo privato, nel settore previdenziale ed assistenziale della tutela al diritto alla salute.*

Stress e vita, oltre l'errore di Cartesio: il punto di vista dello psicologo

Mirko La Bella¹

Psicologo e Psicoterapeuta in Torino

INTRODUZIONE

Risale a Cartesio la separazione tra emozione e intelletto che per secoli ha modificato la concezione integrata della mente e del corpo, della salute e della malattia. Nel 1995 Antonio Damasio, neuroscienziato di fama mondiale, ha mostrato in modo sperimentale come, per troppo tempo, l'unico criterio ispiratore della ricerca in Medicina sia stato esclusivamente la cura del corpo senza considerazione per la complessità della mente che oggi, alla luce delle molte evidenze scientifiche interdisciplinari, deve essere quindi intesa come un sistema biologico e psicologico in interazione continua con l'ambiente fisico, sociale e politico attraverso un fitto scambio di informazioni emozionali, molecolari, chimiche, fisiologiche, cognitive e comportamentali. È necessario quindi ripartire dal “sentimento”, da quella capacità umana di “percepire con i sensi” (non solo in modo propriocettivo o nocicettivo ma anche neurocettivo (Porges) ed emozionale) che si fonda su recenti architetture anatomico-funzionali del sistema nervoso centrale. Appare sempre più urgente prendere atto delle evidenze neurobiologiche delle funzionalità biochimiche e fisiologiche delle emozioni e delle loro strettissime connessioni con lo stato di salute e con le malattie.

¹ EMDR European Accredited Practitioner, Docente Fondazione Università Popolare di Torino, Ambulatorio Sperimentale di Medicina Funzionale dello Stress San Giovanni Antica Sede - Città della Salute e della Scienza di Torino, Socio Ordinario della Società Italiana di PsicoNeuroEndocrinoImmunologica (SIPNEI) e fondatore della sezione regionale SIPNEI Piemonte. Studi Professionali in Torino: via Roma 101 e via Sacchi 28. 3475334420 - mirkolabella@gmail.com - www.mirkolabella.altervista.org.



La comprensione di questa prospettiva ruota intorno al concetto di stress. Oggi tutti siamo “stressati” e conosciamo persone “stressate”. “Stress” è diventato un termine usato (e abusato) con cui viene indicato uno stato di “stanchezza” ma questo non corrisponde alla verità.

Hans Selye, padre della ricerca neurobiologica dello stress, nel suo libro “Stress of Life” (1956) rimarcò il fatto che lo stress non fosse di per sé negativo ma, anzi, fosse l'essenza della vita fin dalla cellula. Utilizzando le lenti della PsicoNeuroEndocrinImmunologica (PNEI) oggi è possibile ridefinire la “scienza dello stress” in base alle complesse dimensioni neurobiologiche, genetiche, psicologiche, sociali ed ambientali.

Esistono fattori oggettivi di varia natura (fisica, biologica e psicologica) in grado di attivare l'“asse dello stress”, ma è il filtro emozionale e cognitivo (cablato durante la storia di sviluppo della persona) che individualizza la ricezione personale degli stressors rendendoci tutti diversi rispetto allo stesso stimolo stressante.

La PNEI, attraverso lo studio e la connessione tra le diverse evidenze multidisciplinari, formula la concezione di uomo come network considerando la psiche come dimensione emergente dalla dimensione biologica ma con una sua autonomia che permette di retroagire sul cervello modificandolo. Sono proprio queste modificazioni che permettono una rilettura integrale dell'organismo sotto stress mantenendo le differenze individuali senza perdere di vista l'interezza del modello.

Tutto questo è ignorato dall'attuale medicina contemporanea, basata sulla fisiopatologia e su una nosologia, che non prevede la persona in un temporaneo disequilibrio, né l'attivazione delle risorse individuali come fattori di salute e di guarigione ma che fonda il concetto di salute esclusivamente all'esterno della persona attraverso presidi farmacologici.

STRESS E SALUTE SOLO SUL POSTO DI LAVORO?

I MODELLI DELLO STRESS

Passiamo la maggior parte della nostra vita al lavoro, un lavoro che spesso non segue una direzione di “salute”. Nel 1954 Abraham Maslow elaborò per primo la storica “piramide dei bisogni”, un modello molto spesso citato all'interno dei contesti lavorativi. Secondo questo modello esiste una gerarchia di “bisogni” che la persona cerca di soddisfare per il proprio benessere (fisiologici, sicurezza, appartenenza, stima ed autorealizzazione). Questa teoria presenta indubbiamente dei limiti come la rigida gerarchia, l'idea di un'esclusiva autodeterminazione

dell'individuo e la poca attenzione sull'interazione tra biologia, ambiente e società. Tuttavia la teoria di Maslow, riletta in ottica PNEI, può trovare senso ponendo gli elementi proposti “in rete” (e non in gerarchia) applicandoli alla storia di vita dell'individuo ed al suo ambiente specifico.

Quanto l'ambiente di lavoro soddisfa i criteri di benessere in termini non solo di inquinamento, ore di sonno, qualità dell'aria, sicurezza fisica ma anche di sicurezza emotiva, motivazione personale, appartenenza, realizzazione e soddisfazione?

Quanta attenzione viene dedicata alla storia personale dell'individuo e quanto viene offerto dal contesto lavorativo rispetto al mantenimento di questi necessari equilibri biologici?

Esistono 3 filoni di ricerca che è necessario conoscere per completare la panoramica, non certo esaustiva, parlando di stress.

La prima teoria “biologica” è quella presentata, nel 1956 da Selye il quale formulò la teoria della “sindrome generale di adattamento (GAS)”. La GAS è l'insieme di reazioni fisiologiche non specifiche che un organismo mette in atto nei confronti di richieste che provengono dall'ambiente. L'organismo reagisce in modo automatico con le medesime risposte fisiologiche indipendentemente dalla natura degli stressors. Le risposte “salva-vita”, progettate dalla natura per affrontare i pericoli della savana (e non per i nostri tempi moderni), sono la risposta di “allarme” caratterizzata dalla secrezione di glucocorticoidi (idrocortisone, corticosterone e cortisone), quella di “resistenza” nel quale l'organismo cerca di adattarsi rispetto all'evento stressante e che presenta variazioni del livello di catecolamine (adrenalina, noradrenalina e dopamina) e la fase di “esaurimento” nel quale si assiste allo svuotamento delle risorse fisiche. La permanenza in questa ultima fase genera infiammazione e maggiore vulnerabilità a malattie organiche anche molto serie.

Il secondo filone di ricerche riguarda gli “stimoli” ovvero le condizioni ambientali e le condizioni di vita che aumentano il rischio di danni alla salute. Nel 1967 Rahe e Holmes classificarono gli eventi di vita che incrementano il rischio di danni alla salute. Eventi come la morte del coniuge, la gravidanza o il ricevimento di una cartella esattoriale, presentarono una maggiore relazione con la richiesta di cure mediche. Questi eventi sono presenti in campioni che presentano malattie croniche come ad esempio nel caso della fibromialgia (Stisi, Venditti e Saracco 2008).

La terza area di ricerca, rispetto a quella “biologica” basata sulla risposta ed a quella “ambientale” che riguarda gli stimoli, colma la disattenzione per i processi psicologici e per le differenze individuali nella valutazione delle richieste ambien-



tali. In area psicologica lo stress è considerato il risultato di un'interazione tra le risorse dell'individuo e le richieste dell'ambiente. La valutazione individuale degli stressors non è uguale per tutti e spesso viene trascurata una variabile fondamentale: la storia di vita della persona. Secondo il parere di chi scrive non è sufficiente affrontare lo stress solo dal punto di vista del carico di lavoro, ergonomico o attraverso divieti. Occorre integrare a tutto questo una lettura seria, continuativa e profonda della persona insieme ad una raccolta degli eventi della sua vita che possono aver cablato quella mente e quel corpo in modo disfunzionale e che, anche sul lavoro, generano emozioni e comportamenti disfunzionali. Alla luce delle nuove teorie sullo stress, sulla psicotraumatologia e sul fatto che non è possibile dividere "l'uomo al lavoro" dall'"uomo", ne deriva il fatto che non è possibile separare una "psicologia del lavoro" senza una profonda e continua integrazione con la psicologia "clinica" se davvero si vuole arrivare alla comprensione profonda delle persone e ad un vero benessere per i lavoratori oltre che degli ambienti di lavoro.

ADVERSE CHILDHOOD EXPERIENCE (ACE): TRAUMI EMOZIONALI E SALUTE FISICA

Dopo aver visto che cosa sia lo stress vale la pena comprendere quali siano i più diffusi eventi relazionali in grado di attivarlo in senso cronico citando uno dei maggiori studi epidemiologici americani, nato negli anni '80 dagli studi del Prof. Felitti presso il Dipartimento di Medicina Preventiva di San Diego, che ha coinvolto 17000 partecipanti. L'interesse nacque osservando un alto tasso di abbandoni all'interno di un programma per la cura dell'obesità proprio in quegli individui che rispondevano ed ottenevano risultati migliori. Si rese necessaria un'indagine di approfondimento alla ricerca di un fenomeno tanto controintuitivo. Dall'analisi della storia dei pazienti emerse come molti di loro usassero in modo inconsapevole ed automatico l'obesità come modo per difendersi dall'attenzione sessuale o da possibili aggressioni fisiche e come tutti loro avessero una storia proprio caratterizzata da abusi, maltrattamenti e trascuratezze psicologiche. Si comprese quindi che quello che era visto come "sintomo" cioè l'obesità era in realtà la conseguenza adattativa per mantenere un equilibrio compensatorio rispetto alle memorie traumatiche ancora attive in modo automatico e inconsapevole. Da allora sono stati condotti molti altri studi su problematiche riguardanti il fumo, l'uso di sostanze, i comportamenti violenti e a rischio, le malattie croniche ed i disturbi psicologici.

Per Adverse Childhood Experience (ACE) si intendono tutte quelle esperienze vissute nel proprio contesto familiare prima dei 18 anni come abusi fisici, abusi psi-

cologici e trascuratezze emotive, abusi sessuali, presenza di persone dipendenti da alcool o sostanze, familiari con una problematica psicologica e trascuratezza fisica. I risultati di questo studio hanno mostrato un numero impressionante di persone che si sono rivolte ai Dipartimenti di Medicina presentando nella loro storia un numero maggiore di questi eventi rispetto alla popolazione normale. In molti casi quindi i comportamenti (anche sul lavoro) che sono considerati "il" problema vengono messi in atto per alleviare il disagio emotivo delle memorie automatiche attive apprese durante lo sviluppo.

Studi di neuroimaging, a supporto di queste evidenze, mostrano come gli stress e le paure sperimentate nell'infanzia possano alterare lo sviluppo neurologico, la struttura e le funzioni del cervello. Il cervello dei bambini, infatti, non è completamente formato ed è altamente plastico e vulnerabile allo stress quindi alcuni eventi possono avere un impatto informativo cumulativo sul sistema nervoso, portando ad un aumentato rischio di problemi di salute fisica (obesità, diabete, cancro, funzioni immunitarie ridotte, ipertensione, ecc.). I risultati dello studio ACE portano allora ad una ulteriore riflessione per la pratica clinica. Molti di questi problemi non vengono indagati e quindi rimangono non riconosciuti e il rischio delle attuali pratiche cliniche può essere quello di spendere molto denaro senza curare la vera causa del problema. Bisogna considerare la possibilità di agire sulle vere cause che possono stare dietro ai sintomi o ai tentativi di soluzione di problematiche precedenti. Certo, questo pone non pochi problemi di integrazione con le prassi mediche attualmente adottate, ma può essere un importante riconoscimento perché le persone possano prendersi cura di sé basandosi su un approccio globale biopsicosociale, che può avere molte ricadute positive su più livelli.

Prima di integrarci con le altre discipline occorre integrarci tra noi. Recuperando un dialogo sincero con noi stessi e con i colleghi.

REAGIRE ALLO STRESS

Da quanto mostrato dalle ricerche quello che appare è che non si può separare nettamente lo stress "da lavoro" (se non nei casi di incidenti, mobbing o catastrofi) per ottenere una vera gestione dello stress. La persona stressata infatti si caratterizza non solo per una valutazione cognitiva di sé o del mondo, ma da una modalità di reazione fisica appresa che si attiva attraverso percorsi automatici di valutazione "bottom-up".

Eventi traumatici, trascuratezze nell'infanzia cablano corpo e mente di ogni persona e creano risposte automatiche di "messa in sicurezza" che si mantengono nel



tempo e che, anni dopo, possono apparire disfunzionali. Uno sguardo, il tono di voce, la prossimità fisica di un genitore che precede, ad esempio, un'aggressione fisica nell'infanzia crea delle "memorie somatiche" ed un'attivazione vagale che si possono riattivare anni dopo quando a fare quello stesso sguardo non sarà più quel genitore abusante, ma magari il collega di lavoro.

La risposta automatica si articolerà non solo con una modalità "attacco-fuga", ma anche attraverso il "freezing", cioè il blocco ed il collasso del sistema. Tutto questo senza che la persona possa consapevolmente intervenire. Ogni evento traumatico elaborato dal singolo (in modo unico), che ha rappresentato un rischio per la vita o la sicurezza personale, resta impresso a livello tronco-encefalico e, anche molto tempo dopo, scatena una risposta "rettaliana" di adattamento che inibisce le aree neocorticali volontarie che non saranno più in grado di modulare una risposta adeguata per il tipo di situazione.

Si tratta dello stesso fenomeno per cui, ad esempio, il rumore di un palloncino fa "scattare" automaticamente, anni dopo, la reazione di paura o di attacco in un soldato che è stato vittima di una sparatoria. La mole di studi che mostra la connessione tra gli aspetti psicologici dei traumi e la loro ricaduta fisica (e viceversa) ha dato un nuovo senso alla maggior parte delle diagnosi presenti nel DSM V (Manuale Statistico e Diagnostico dei Disturbi Mentali) nel quale viene sottolineata l'importanza di ricercare proprio eventi stressanti e traumatici attivi nella storia della persona. Quello che appare e che quasi ogni tipo di disturbo mentale si origina proprio da esperienze traumatiche infantili.

INTERVENTI PSICOLOGICI INTEGRATI EVIDENCE BASED

La PsicoNeuroEndocrinoImmunologica (PNEI) ha svelato come (nel bene e nel male) i processi emozionali e psicologici influenzino profondamente il sistema immunitario, neuroendocrino ed il DNA attraverso meccanismi epigenetici (ad esempio lo stress cronico, anche emozionale, influenza i fattori di trascrizione infiammatoria come NFkB).

In questo contesto, all'interno di moderne psicoterapie cognitive di terza generazione, vale la pena di divulgare e far conoscere una tecnica specifica per la risoluzione dei traumi che si chiama EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing). L'autrice dell'EMDR si chiama Francine Shapiro e scoprì come la carica emozionale traumatica si depotenziasse attraverso i movimenti oculari.

Oggi l'EMDR è la tecnica psicologica che presenta in assoluto il maggior numero di studi sul suo funzionamento specifico. Si tratta di studi condotti in tutto

il mondo. In Italia è il Consiglio Nazionale delle Ricerche ad aver approfondito per la prima volta le profonde modificazioni strutturali del cervello durante la rielaborazione con EMDR attraverso indagini di neuroimaging. Le evidenze continue e ripetute in tutto il mondo hanno permesso l'inserimento dell'EMDR nelle linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità per la gestione degli eventi stressanti. L'utilizzo di psicoterapie con tecnica EMDR rappresenta una delle modalità possibili di fronteggiare, migliorare ed incrementare il benessere delle persone all'interno di percorsi clinici. Le nuove frontiere dell'integrazione in ambito del mantenimento e della promozione della salute hanno portato anche all'incontro con la cultura orientale occidentalizzando forme di intervento nuove come la *Mindfulness* nella gestione dello stress.

Questa procedura è stata valutata in termini sperimentali in un gran numero di ricerche in diversi ambiti. I dati di ricerca testimoniano ricadute positive non solo in termini di depotenziamento del distress a livello comportamentale e cognitivo, ma anche attraverso parametri biologici (neurotrasmettitori ed ormoni) strutturali (evidenze di neuroimaging strutturale e funzionale) oltre che fisiologici.

Si deve al Dott. Kabat.Zinn la formulazione del primo protocollo sperimentale chiamato "Stress reduction and relaxation programme (SR-RP) nel 1982. Successivamente fu diffusa la versione definitiva utilizzata in tutto il mondo chiamata *Minfulness Based Stress Reduction (MBSR)*.

Il protocollo si compone di 6/10 incontri di gruppo, fino a 25 persone, con cadenza settimanale della durata di due ore più un giorno di pratica intensiva. Inoltre i discenti devono applicare quanto appreso per almeno 40 minuti giornalmente. Ai partecipanti viene insegnato come diventare più coscienti delle risorse in loro possesso ed a mobilitarle in sostegno della propria salute e benessere in modo da affrontare in modo diverso le condizioni di sofferenza del corpo e della mente. Il praticante diverrà più vividamente cosciente del respiro, del corpo e della mente oltre che di tutti gli aspetti presenti nell'esperienza quotidiana della vita in modo da iniziare a prendersi, più consapevolmente e profondamente, cura di sé.

LA NORMATIVA SULLO STRESS LAVORO-CORRELATO E PROPOSTE DI OTTIMIZZAZIONE

A seguito delle disposizioni del Testo unico sulla sicurezza (dlgs 81/2008) e delle sue successive integrazioni, il Dipartimento di Medicina del Lavoro (ex ISPESL) ha approntato un manuale di linee guida operative per la rilevazione dello stress lavoro correlato basato sul modello del management Standards dell'Health and



Safety Executive (HSE) inglese. Il percorso si compone di una valutazione preliminare ed, eventualmente, di una valutazione approfondita.

Il manuale offre una lista di controllo da utilizzare nella fase della valutazione preliminare che permette di rilevare numerosi parametri tipici delle condizioni di stress, un questionario da utilizzare nella fase di valutazione approfondita della percezione soggettiva dei lavoratori - e utile all'identificazione e alla caratterizzazione del rischio da stress lavoro-correlato e delle sue cause - e, infine, una guida per la predisposizione dei focus group (da utilizzare nella fase di gestione e monitoraggio per identificare soluzioni efficaci in base ai risultati emersi dalla valutazione). Il processo di valutazione è composto di 3 fasi più una quarta di pianificazione degli interventi successivi.

1. FASE PROPEDEUTICA

Il percorso inizia con una fase propedeutica di programmazione attraverso la costituzione di un gruppo di gestione della valutazione composto dal Datore di Lavoro e dalle figure della prevenzione (spesso non psicologiche) presenti in azienda. Così come le competenze in materia di Medicina del Lavoro sono richieste al Medico Competente, secondo il parere di chi scrive quelle Psicologiche dovrebbero essere richieste allo specialista Psicologo.

Segue una strategia di comunicazione e formazione rivolta a lavoratori, RLS e RLST ed una programmazione temporale con un cronoprogramma. Questa fase potrebbe essere ottimizzata raccogliendo un diffuso bisogno dei Datori di Lavoro che riguarda la formazione e l'informazione sulla Psicologia Moderna e sulla scienza PNEI.

2. FASE DI VALUTAZIONE PRELIMINARE

Per la valutazione si ricorre ad una checklist composta da 3 tipologie di indicatori oggettivi: eventi sentinella, fattori di contenuto del lavoro e fattori di contesto. Attraverso la somministrazione a gruppi omogenei di lavoratori si arriva ad un punteggio che determina il posizionamento rispetto ai livelli di rischio che vanno da "basso" "medio" e "alto".

I livelli "medio" e "alto" comportano l'attivazione di misure correttive per ridurre le cause di stress. La valutazione preliminare prevede l'analisi di fattori come assenza per malattia, assenze dal lavoro, procedimenti e sanzioni disciplinari e istanze giudiziarie. Questi parametri, per un lavoratore che presenta già dello

stress, possono tuttavia essere elementi non adeguati per la corretta valutazione dello stress. Basti pensare a quelle realtà di conflitto relazionale in cui la persona teme la perdita del lavoro proprio a causa di una situazione di stress: cercherà di non assentarsi, di non farsi richiamare e di non attuare comportamenti che possano aprire procedimenti legali.

Questo tuttavia non significa che sia in uno stato di salute psicologica. Dalle evidenze PNEI appare chiaro che lo stress presenti un'ampia dimensione soggettiva difficilmente rilevabile attraverso riscontri oggettivi che, se presenti, indicherebbero al massimo uno stato di stress trascurato e presente già da tempo. Anche in questo caso sarebbe opportuna un'integrazione con un colloquio clinico e motivazionale condotto da specialisti Psicologi.

3. FASE DI VALUTAZIONE APPROFONDATA

Solo in questa fase viene data voce alla percezione soggettiva del lavoratore nell'identificazione dei fattori di rischio. Questa fase è obbligatoria solo qualora le misure correttive della fase precedente abbiano fallito (interventi tecnici, formativi e procedurali).

Per effettuare la valutazione soggettiva si utilizza il Questionario Strumento Indicatore con 35 items che indagano le dimensioni di domanda, controllo, supporto, relazioni, ruolo e cambiamento. Il questionario rappresenta una buona risorsa con discreta validità statistica.

4. FASE DI GESTIONE E MONITORAGGIO

Si indica soprattutto l'utilizzo del focus group dei lavoratori. La dimensione di gruppo tuttavia non appare sempre adeguata per tutti visto che in situazioni di stress non è facile la condivisione. Sotto stress cronico si attivano automaticamente le fasi di "attacco", "fuga" o "freezing". Pensiamo al disagio che ognuno di noi avrebbe nel parlare in pubblico e su argomenti conflittuali (Accocella, 2008); l'incontro potrebbe arrivare a livelli alti di conflittualità sfuggendo al controllo del moderatore (Accocella, 2008). Per ottimizzare questa fase dovrebbe essere inserito l'obbligo di un colloquio motivazionale e clinico.



CONCLUSIONI

Riflettendo su questi dati occorre fermarsi ed interrogarsi profondamente. Considerando quanto lo stress sia un problema complesso, come si può realmente pensare che una checklist possa rilevare i bisogni e le motivazioni della persona al lavoro?

Che possa comprendere gli automatismi profondi che portano al persona allo sviluppo di credenze su sé stessa e sul suo mondo relazionale?

Trascurando questi aspetti il rischio è non scalfire le problematiche relazionali e di autopercezione che costituiscono la gran parte degli aspetti stressanti che riverberano nel contesto lavorativo.

“L'uomo” non può essere separato dall'*“uomo al lavoro”*: si tratta sempre dello stesso individuo con la sua storia e le sue calibrature ed assetti biologici appresi.

Considerando solo la *“psicologia del lavoro”* è possibile ridurre alcuni degli stress correlati sul posto di lavoro. Tuttavia la maggior parte dello stress vissuto dalle persone (anche al lavoro) arriva da esperienze traumatiche di vita che si ripetono negli ambienti relazionali lavorativi. Per questo si dovrebbe integrare la valutazione dello stress in prima battuta con il supporto di psicologi, con valutazioni soggettive, oltre che attraverso l'integrazione delle altre figure preposte.

L'obiettivo di tale intervento sarà informare ed incoraggiare la responsabilità personale nel mantenimento della salute dei lavoratori favorendo percorsi individuali (se necessario) e massimizzando la rilevazione e il fronteggiamento del distress emotivo.

Viviamo in un paese in cui la psicologia non è conosciuta nei suoi nuovi sviluppi. Questo vale per la popolazione ma anche per molti tra gli operatori sanitari e, soprattutto, per chi li forma. Si passa da realtà in cui ad occuparsi di materie tanto delicate vengono inserite figure affascinose ma non autorizzate come *“life Stylist”* *“coach”* e *“counselor”* (non psicologi) a realtà in cui la Psicologia viene considerata un lusso quando, in realtà, appare essere un'aspetto fondante della salute.

I dati riportano che 4 lavoratori su 10 ritengono che lo stress non sia gestito in modo adeguato sul posto di lavoro. Ma quanti di questi 10 individui sono informati sullo stress e sanno riconoscere il peso del loro funzionamento psichico relazionandolo con il proprio stato di salute?

Quanti, vivendo nel disagio lavorativo, sono in grado di dialogare in focus group o di rispondere sinceramente alle domande della checklist?

Viviamo in un paese in cui solo il 40% delle imprese mostra interesse per lo stato di benessere psicologico dei dipendenti. Il 46% delle aziende riportano come i maggiori ostacoli per affrontare il problema risiedano proprio nella mancanza di consapevolezza del problema.

Secondo il parere di chi scrive occorre ripartire da una sana cultura psicologica, non solo lasciandosi alle spalle sia l'attivazione di corsi verso cui si hanno aspettative *“magiche”*, ma anche di quelli in cui si tratta di *“storia della psicologia”*.

È necessario finirla con il pressapochismo e la ricerca di scorciatoie. Siamo esseri complessi. È necessario ripartire dalla biologia con una buona, seria e profonda formazione sul nostro funzionamento mentale. Occorre poi che lo stress non venga trattato come un elemento *“esterno”* alla storia personale di ciascuno anche in chi riveste ruoli di dirigenza.

Quanti avrebbero la sincera intenzione di conoscersi e di conoscere il livello di impatto delle proprie memorie traumatiche? Come da pessima tradizione italiana, dallo psicologo si mandano sempre *“gli altri”*. Prima di integrarsi tra colleghi e discipline quindi sarebbe necessario integrarci con noi stessi e con la nostra storia. Recuperare, cioè, una vera dimensione emozionale per migliorare la capacità di rapportarsi con gli altri. Il filosofo Thomas Khun, attraverso il superamento degli specialismi, si augurava una scienza multidisciplinare in grado di parlare la stessa lingua. Questo convegno è un esempio di come il progetto di unità della conoscenza e della sinergia tra specialisti sia possibile. Non potrà esserci innovazione però se i ricercatori insieme ai clinici e legislatori non ritroveranno la passione per una vera integrazione, un vero cambiamento ed il sentimento per una conoscenza libera e orientata al benessere.



BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

- ACCOCELLA I. "Il Focus Group: teoria e tecnica". Franco Angeli
- BOTTACCIOLI F. "Epigenetica e PsicoNeuroEndocrinoImmunologia". Edra Editore
- BOTTACCIOLI F. "Stress e Vita". Tecniche Nuove Editore
- BOTTACCIOLI F. "Psiconeuroendocrinoimmunologia". Edizioni RED
- FELITTI, V.J., ANDA, R.P., NORDENBERG, D., WILLIAMSON, D.P., SPITZ, A.M., EDWARDS, V., KOSS, M.P., MARKS, J.S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of deaths in adults: The adverse childhood experiences (ACE) study. American Journal of Preventive Medicine, 14, 245-258.
- LAZZARI D. "La Bilancia dello Stress". Liguori Editore
- LAZZARI D. "Mente e Salute". Franco Angeli Editore
- PERSECHINO B. "Manuale per la valutazione e gestione del rischio stress lavoro correlato". Atti del convegno INAIL Verona 2011.
- PORGES S. "La teoria Polivagale". Fioriti Editore
- SHAPIRO F. "EMDR". Mc Graw-Hill
- ZINDEL V. ET AL. "Mindfulness" Bollati Boringhieri American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric

Approccio PNEI alla malattia: aspetti neuroendocrinologici

Laura Gianotti

SC Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo ASO S.Croce e Carle Cuneo

Cristiana Pinta

SC Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo ASO S.Croce e Carle Cuneo

Gemma Falco

SC Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo ASO S.Croce e Carle Cuneo
Servizio Psicologia ospedaliera ASO S.Croce e Carle Cuneo

Al concetto di salute definito dall'OMS come "stato di completo benessere fisico, mentale e sociale che non consiste solo nell'assenza di malattia e infermità", i professionisti della salute devono rispondere sostenuti dalle conoscenze inerenti i meccanismi del sistema psico-neuro-endocrino-immunitario. È oggi noto che stili comportamentali adeguati (Corbellini, 1990) possono caratterizzare, mediante meccanismi epigenetici, l'assetto psicobiologico dell'individuo e la relazione con la malattia. Questa prospettiva ci pone nella condizione di affrontare il tema della salute e della malattia in un'ottica bio-psico-sociale con l'obiettivo di cogliere i fattori di squilibrio di una persona nella sua interezza consentendo di rilevare sia le modificazioni cellulari epigenetiche che possono dar luogo a patologie rilevanti, sia di inserire, sin dalle fasi iniziali, interventi psicologici e comportamentali oltre che eventuali interventi precoci di correzione farmacologici.

Gli eventi esterni e interni modulano il cervello in maniera epigenetica ed è proprio sui principali segnalatori epigenetici, quali l'alimentazione, l'attività fisica e l'inserimento sociale, che la ricerca va orientandosi (Zigman, 2013). L'equilibrio salute-malattia è fortemente influenzato dalle connessioni del cervello con i sistemi immunologico ed endocrinologico; le modificazioni biologiche sono indotte dall'impatto con l'esperienza; lo stress può avere, in peculiari condizioni, un effetto immunodepressivo e le difese im-



munitarie possono essere potenziate adottando uno stile di vita che contenga gli effetti della condizione stressogena. In seguito ad una disregolazione del sistema dello stress infatti, oltre alle alterazioni cerebrali, strutturali e funzionali, si determina un'alterazione di alcune componenti del sistema immunitario (con una condizione pro-infiammatoria) in grado di modulare la risposta dell'organismo su una posizione favorente lo sviluppo di malattie autoimmuni.

Il modello interpretativo della PNEI vede l'organismo composto da più centri integrati tra di loro; fu Hans Selye per primo, nel 1936, a dimostrare che la reazione dello stress implica un'attivazione neuroendocrina e neurovegetativa che libera ormoni e neurotrasmettitori dalle surrenali. Tale visione sistemica è favorita inoltre dallo studio dell'epigenetica, proposta da Conrad H. Waddington, scienza che presuppone processi di modulazione espressi dall'ambiente e dai comportamenti sulla vita stessa: decisive per la formazione della nostra personalità sono le esperienze successive alla nascita, il tipo di famiglia, la società, l'epoca in cui cresciamo e anche la cura che abbiamo per il nostro corpo, tutti fattori in grado di modulare l'imprinting neonatale.

La nostra identità biopsichica è dunque il risultato dell'interazione dei geni con l'ambiente, un'interazione significativa che non si basa su un contributo 50% e 50%, ma riguarda l'azione di uno specifico contesto su un determinato patrimonio genetico: tutti noi abbiamo una nostra storia individuale che si porta dietro una sorta di "autografo" epigenetico correlato.

L'impostazione dualista corpo e mente, tipica del paradigma riduzionista degli anni quaranta del novecento, risulta obsoleta e inadatta per comprendere e poter interferire con i meccanismi attraverso i quali opera la malattia; questo perché la dimensione culturale comunica con la dimensione biologica ed entrambe si influenzano vicendevolmente. Gli eventi mentali, consci e inconsci, si traducono in una marcatura epigenetica che modula l'espressione genica, tra cui l'assetto recettoriale cerebrale di ormoni come il cortisolo, fino alla produzione di molecole fondamentali per la normale attività degli organi e del cervello.

È fondamentale definire a questo punto che la risposta adattativa in corso di stress nell'uomo è significativamente determinata e influenzata dall'azione del cortisolo, che influenza potentemente l'intero organismo con un ampio spettro di effetti, principalmente catabolici e finalisticamente volti all'utilizzo della massima energia disponibile per la reazione di adattamento all'evento stressogeno. I glicorticoidi (GC) stimolano la gluconeogenesi epatica, aumentando la concentrazione plasmatica di glucosio, stimolano la lipolisi in alcuni distretti corporei mentre favoriscono l'accumulo adiposo in altri (addominale, periviscerale e dorso-cervicale) e inducono il catabolismo proteico a livello muscolare, osseo e cuta-

neo, favorendo l'utilizzo di aminoacidi come substrato per le vie ossidative. Oltre alle loro note azioni cataboliche, i GC antagonizzano e ostacolano, in corso di stress, l'azione anabolica dell'ormone della crescita, dell'insulina, degli ormoni tiroidei e di quelli sessuali. L'esposizione cronica a stressors e la conseguente secrezione eccessiva e protratta dei GC, determina alterazioni anche genomiche di alcuni geni coinvolti in vie cellulari cruciali per il metabolismo intermedio dell'organismo, che si associano allo sviluppo di adiposità, insulino-resistenza, depauperamento della massa magra (muscolare e ossea), nonché alterazioni della coagulazione con ipercoagulabilità, dislipidemia, ipertensione e aumentato rilascio di citochine infiammatorie. I GC infine agiscono a livello del SNC mediante interazione con i recettori specifici MR e GR, modulando la sintesi e attività di aree cerebrali e regolando l'attività dell'asse HPA stesso. Un'eccessiva esposizione al cortisolo a livello del SNC determina alterazioni neuronali favorenti l'insorgenza di alterazioni psichiche e cognitive (Kyrou et al. 2006; Bose et al. 2009; Agnanostis et al. 2009).

Il fenotipo cushingoide che ben descrive e riassume queste alterazioni è di fatto il fenotipo che caratterizza i soggetti con obesità addominale, sindrome metabolica e/o DM tipo 2, oltre che i soggetti affetti da depressione e alcolismo, le cosiddette condizioni "pseudo-Cushing".

Va detto che il fenotipo cushingoide indotto da stress cronico può essere influenzato, oltre che dall'ipercortisolismo cronico, anche dalle modificazioni dei livelli della CBG, proteina legante il cortisolo, dalla sensibilità dei recettori dei GC nei tessuti periferici e nel SNC, nonché dall'attività dell'enzima 11beta-HSD1, enzima chiave nel metabolismo periferico dei glicorticoidi. Queste alterazioni sono inoltre associate ad una sorta di "programmazione genetica" dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) che avviene in epoca fetale e immediatamente perinatale. L'attivazione dello stress in età precoce, immediatamente post-natale, può segnare l'asse HPA in età adulta, favorendo l'insorgenza di obesità e di alterazioni metaboliche (Kyrou et al. 2006; Bose et al. 2009; Agnanostis et al. 2009).

Tali processi dunque possono influenzare non solo l'assetto biologico ma anche quello comportamentale dell'adulto mediante l'acquisizione di modelli di regolazione emotiva specifici. In particolare sono i circuiti comandati dall'amigdala a esercitare un vero "monopolio emotivo" e, in seguito ad uno stimolo minaccioso, è l'attività di questa parte del cervello a dare inizio all'espressione di comportamenti di difesa e ad altre risposte corporee, quale per esempio la variazione della pressione sanguigna (Le Doux, 2002). Dunque, mentre gli eventi e l'ambiente si traducono a livello neurale, ormonale e metabolico; il cervello promuove i comportamenti e le risposte fisiologiche adattive attivando una cascata di fattori



endocrini reversibili (McEwen, 2000); nel caso di un evento stressante cronico però tale risposta adattiva verrebbe meno conseguendo così ad un accumulo di alterazioni della dinamica immunitaria, fonte di malattie. In caso di stress cronico si possono osservare quindi una serie di modificazioni, sia strutturali che funzionali. Ne risulta alterato l'ipotalamo, l'ippocampo, l'amigdala e la cellula stessa che presenta un accorciamento dei telomeri (Epel, 2004). Dal punto di vista funzionale si osservano alterazioni riguardanti il meccanismo a feedback negativo dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che si presenta in una condizione di iperattivazione persistente inducendo pertanto uno stato di disregolazione nell'intero sistema endocrino e del SNC.

Così come la reattività di alcuni circuiti cerebrali può essere trasmessa di madre in figlio, una condizione di stress cronico, che induce una marcatura epigenetica, modificando il circuito neuroendocrino immunitario, può essere trasmesso alla prole passando attraverso i gameti. Di pertinenza, la ricerca di Meaney e Szyf del 2005 ci rivela come nei ratti il comportamento materno sia in grado di indurre una segnatura epigenetica specifica: la metilazione associata alla scarsa cura parentale impedisce la trascrizione di un numero sufficiente di recettori GR nell'ippocampo. Dunque, senza nessun tipo di modificazione del DNA, i gruppi metile, aggiunti o sottratti, provocano cambiamenti comportamentali ereditabili e tendenze psicologiche specifiche. Questi meccanismi intervengono nell'imprinting del genoma, nello sviluppo dell'embrione e nella vita dell'organismo sviluppato, segnano processi di adattamento o disadattamento agli stimoli ambientali.

Diversi sono gli strumenti che si sono rivelati efficaci nella regolazione del sistema dello stress: la psicoterapia, la meditazione, l'ipnosi, l'alimentazione e l'attività fisica ne sono un esempio. Rispetto alle terapie farmacologiche, i meccanismi attraverso cui agisce la psicoterapia sono meno intuitivi, ma non per questo meno perspicaci. Essa può produrre modifiche del comportamento attraverso apprendimenti che vengono registrati nelle reti neuronali, modulando l'attività sinaptica neuronale. La meditazione regola nello specifico la produzione di cortisolo, aumenta la melatonina, la serotonina e il Dhea, prodotto dalle surrenali e dal cervello con ruoli molteplici sull'umore e sul sistema immunitario. Per quanto riguarda lo sport, il beneficio riguarda il cambiamento fisiologico e psicologico che la pratica di esso fornisce; l'attività fisica non serve tanto per combattere lo stress, quanto per prevenirne gli effetti, se praticata ad intensità ottimale. Essa ha inoltre riscontri positivi sulla condizione psichica del soggetto con miglioramento dell'umore, a causa del rilascio di endorfine, miglior controllo dell'ansia e della depressione, per le variazioni dei neurotrasmettitori monoaminici e il rilascio di fattori nervosi di derivazione cerebrale, come il BDNF.

L'ottica della Pnei pone le basi sia per accompagnare la persona ad assumere un ruolo attivo nella gestione della propria malattia, sia per impegnare gli operatori sanitari in un approccio olistico e sinergico. Quando la malattia si presenta, l'individuo affetto è al tempo stesso paziente e terapeuta di sé stesso. La relazione medico-paziente va certamente focalizzata e incentivata in modo globale ma sostenuta e supportata da figure professionali quali lo psicologo/psicoterapeuta, soprattutto nel caso di una malattia cronica. Le cure devono essere individualizzate e il supporto deve essere non solo di tipo medico, ma anche psicosociale ed educativo. Il sostegno psicologico acquisisce un ruolo di catalizzatore in grado di far emergere le potenzialità del soggetto e di renderlo in grado di affrontare la condizione di malattia, con conseguenti guadagni in termini di migliore compliance, decorso clinico e integrazione psicosociale. È proprio nel contesto della malattia cronica che l'approccio biopsicosociale, valutando e tenendo in considerazione le percezioni soggettive del paziente, è ritenuto oggi l'approccio più valido. Per ottenere un buon decorso è infatti necessario adottare strategie individuali adatte alla specificità della persona e alla reazione che ciascun individuo mette in atto in risposta alla diagnosi. Convivere con una condizione di malattia cronica vuol dire ricostruire una propria identità che, nonostante i cambiamenti, deve trovare un nuovo punto di equilibrio nella ristrutturazione che la malattia gli ha imposto (Bonino, 2010). L'efficacia della collaborazione tra medico e psicologo permette di fornire non solo un supporto al disagio psichico laddove è presente, ma anche di sostenere una risposta al significato della malattia nella condizione specifica in cui il paziente si trova all'interno del suo ciclo di vita.

Per migliorare la gestione della malattia, i percorsi di counseling psicologico, piuttosto che i programmi psicoeducativi, sono volti a migliorare il senso di autoefficacia e le strategie di coping (Gentili et al, 2002).

Tuttavia, la malattia cronica invade tutti gli ambiti di vita diventando così anche un fatto familiare, la salute della persona è fortemente legata all'ambiente in cui vive ed in particolare al tipo di famiglia in cui cresce. Secondo Cohen e Herbert (1996), gli individui che riferiscono un livello di solitudine più alto presentano una funzione immunitaria più debole. Dagli studi di Cassel e Cobb (1976) pare che il sostegno sociale renda gli individui più resistenti allo stress della vita: è il sostegno percepito da parte della persona che influenza più direttamente lo stress e la salute, e ogni aspetto del contesto sociale può incidere sulla valutazione o la percezione che la persona ha del suo sostegno. La suscettibilità allo stress risulta correlata anche al modo di fare attribuzioni esterne e quindi alla percezione di avere o meno il controllo sugli eventi. Siccome il comportamento è mediato dalle emozioni, queste hanno un ruolo chiave per la predisposizione ad essere più o meno cooperativi: le emozioni negative intensificano le minacce alla salute; tanto



che stress, ansia e depressione diventano importanti aspetti legati alla compromissione immunitaria e proinfiammatoria. L'adesione al trattamento è inoltre influenzata dalla fiducia che la persona ha nella propria capacità di mobilitare la motivazione, le risorse cognitive e i comportamenti necessari per esercitare un controllo sugli eventi della propria vita (Bandura, 1996). È indispensabile quindi aiutare i singoli soggetti a sviluppare delle buone strategie per la gestione della malattia per poter così mettere in atto sani stili di coping. La necessità quindi di un trattamento integrato considera i fattori di rischio psicosociale come la depressione, l'ansia, l'ostilità e l'isolamento sociale equiparati ai fattori di rischio psicobiologico come il fumo, l'obesità e l'ipertensione (Bottaccioli, 2015). Coie e coll. (1993) definiscono i fattori di rischio come quelle variabili che si associano ad una elevata probabilità che un disagio possa insorgere e aggravarsi: questi possono essere di tipo individuale, relazionale o ambientale, la gravità della compromissione che inducono dipende da quanto gli individui percepiscano di poter contare su un buon supporto sociale. Quest'ultimo può dunque essere considerato un fattore protettivo che concorre a sostenere un buon adattamento dell'individuo con l'ambiente configurandosi come catalizzatore della resilienza e quindi della capacità del soggetto di recupero.

CONCLUSIONI

La sopravvivenza dei singoli individui e la condizione di salute degli stessi, richiede l'integrazione delle diverse funzioni vitali per adattare l'omeostasi organica all'ambiente e alla dinamica di gruppo. Dalla nascita alla morte, ciascun individuo modifica la sua fisiologia sia in accordo a ritmi vitali sia per il quotidiano sopravvenire di eventi fisiologici e patologici. L'interazione dell'individuo con l'ambiente fornisce inoltre all'organismo le informazioni indispensabili per la sua sopravvivenza.

Il sistema endocrino, in relazione al sistema immunitario, nervoso e psichico, riveste un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi e nell'integrazione delle risposte dell'organismo all'ambiente esterno, modulando la reazione di stress.

L'alterata regolazione della risposta adattativa dell'organismo allo stress, nonché condizioni di stress anomale e eccessivamente protratte nel tempo, possono influenzare e definire la vulnerabilità di un individuo a svariate condizioni patologiche.

Alcune caratteristiche della vita moderna, quali l'alimentazione non corretta, la progressiva sedentarietà e lo stile di vita ricco di eventi stressogeni persistenti

subacuti e sempre più richiedenti in termini di prestazioni umane e sociali, contribuiscono allo sviluppo di alterazioni neuro-endocrino-immuno-metaboliche favorevoli allo sviluppo di disturbi metabolici, quali l'obesità, il diabete mellito e la sindrome metabolica, nonché malattie mentali quali la depressione.

Si evince quindi la necessità di un approccio multisettoriale biopsicosociale che integri l'assetto medico nel percorso di diagnosi e di cura e che renda conto della percentuale stimata intorno al 50% di individui che, rivolgendosi al medico di base, esprimono disagio somatico con origini di natura psicosociale, permettendo così di intervenire fin da subito e di dare un senso ad un sintomo somatico all'interno del contesto di vita della persona (Solano, 2011).

BIBLIOGRAFIA

- AGNANOSTIS P, ATHYROS VG, TZIOMALOS K, KARAGIANNIS A, MIKHAILIDIS DP. The pathogenetic role of cortisol in the metabolic syndrome : a hypothesis J Clin Endocrinol Metab 2009, 94: 2692-2701.
- BANDURA, A., (1996), Il senso di autoefficacia. Trento: Erikson.
- BENEDETTI, F., 2012. Il cervello del paziente. Roma:Giovanni Fioriti Editore.
- BENEDETTI, M., Federici, M., (1999), La qualità della vita alla luce della dichiarazione di St.Vincent. Supplemento al Giornale di Diabetologia, 19: 81-89
- BONINO, S., (2010), Vivere con una malattia cronica. Psicologia Contemporanea, 222:77-7
- BOSE M, OLIVAN B, LAFERRE B. Stress and obesity: the role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009; 16 (5): 340-346
- BOTTACCIOLI, F., (2015), Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia. Milano: Edra.
- CASSIDY, T., (1999), Stress e salute. Bologna: Il Mulino
- COIE, J., D., Jacobs, M., R., (1993), The role of social context in the prevention of conduct disorder. Development and Psychopathology, 4, 261-273.
- CORBELLINI, G., (1990), [citato in Soresi (2013), p.44.
- CORBELLINI, G., (1990), L'evoluzione del pensiero immunologico. Torino: Bollati Boringhieri
- CASSEL, J., (1976). [citato in Cassidy, T., (1999), p.74.
- CASSEL, J., (1976), The contribution of the social environment to host resistance. AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY, 104: 107-113.
- COHEN, S., Herbert, T.,B., (1996). [citato in Cassidy, T., (1999),p.30.



- COHEN, S., Herbert, T.,B., (1996), Health psychology: Psychological factors and physical disease from the perspective of human psychoneuroimmunology. Annual Review of Psychology, 47: 113-142.
- COSTANDI, M., (2014), 50 grandi idee cervello. Bari: Edizioni Dedalo
- EPEL, E., S., et al. (2004), [citato] in Bottaccioli, F., (2015), p.105.
- EPEL, E., S., et al. (2004), Accelerated telomere shortening in response to life stress. PNAS, 101: 17312-17315.
- GENTILI, P., Bufacchi T., (2002), Il problem solving: metodo di apprendimento efficace o tecnica ansiogena?. In L'educazione terapeutica della persona con diabete:69-76 Milano:Utet spa.
- KAPLAN, S.,H., Greenfield, S., Ware, J., (1989), Assessing the effects of physician patient interactions on the outcomes of chronic disease. Medical Care, 27(3): 110-127
- KYROU I, CHROUSOS GP, TSIGOS C. Stress, visceral obesity and metabolic complications. Ann. N.Y. Acad. Sci 2006; 1083: 77-110.
- LE DOUX, J., (2002), Il sé sinaptico. Come il nostro cervello ci fa diventare quelli che siamo. Milano: Raffaello Cortina Editore
- MCEWEN, B., S., (2000), Effect of Adverse Experiences for Brain Structure and Function. Biol Psychiatry, 48: 721-731.
- MEANEY, M.,J., Szyf, M., (2005), Maternal care as a model for experience- dependent chromatin plasticity? Trends in Neurosciences, 28:456-463.
- SELYE, H., (1936), A Syndrome produced by diverse nocuous agents. Nature, 138(32).
- SOLANO, L., (2011), Dal sintomo alla persona. Medico e psicologo insieme per l'assistenza di base. Milano:Franco Angeli
- SORESI, E., (2013), Il cervello anarchico. Novara: Utet
- TORTA, R., Mussa, A., (2014), Psiconcologia, il modello biopsicosociale. Parte generale. Milano: Edi.Ermes.
- WADDINGTON, C., H., (1961). [citato] in Bottaccioli (2015), p.29.
- WADDINGTON, C., H., (1961), The nature of life. New York: Atheneum. p.29
- ZIGMAN, W.,B., (2013), [citato] in Bottaccioli, F., (2015), p.144.
- ZIGMAN, W.,B., (2013), Atypical aging in down syndrome. Dev Disabil Res Rev, 18 (1): 51-56.

Il modello epigenetico di interpretazione del rapporto genoma ambiente

Giuseppe Matullo

Professore Associato di Genetica Medica
Dipartimento di Scienze mediche, Università di Torino
Human Genetics Foundation (HuGeF), Torino

Simonetta Guarrera

Ricercatrice Human Genetics Foundation (HuGeF), Torino
Dipartimento di Scienze mediche, Università di Torino

Nel 1942 Conrad Waddington, biologo (embriologo, epistemologo e genetista) britannico, conia il termine “epigenetica” (Waddington CH, Endeavour, 1942;1:18-20), definendola in seguito come “la branca della biologia che studia le interazioni causali fra i geni e il loro prodotto, che pone in essere il fenotipo”.

Con il termine **epigenetica** si intende infatti una qualunque attività di regolazione dei geni attraverso processi chimico/fisici che non comportano cambiamenti nella sequenza del DNA, ma possono modificare il fenotipo dell'individuo regolando l'espressione genica e la produzione ultima dei prodotti genici. I fenomeni epigenetici, come la **metilazione del DNA**, le variazioni di **conformazione cromatinica mediata da modificazioni istoniche**, e l'attività dei **microRNA** (Figura 1), alterano l'accessibilità fisica al genoma da parte di complessi molecolari deputati all'espressione genica e quindi, regolando la produzione dei prodotti genici, possono influire direttamente sull'espressione fenotipica. Da questo, deriva che modificazioni della regolazione epigenetica possono avere una forte influenza sul fenotipo anche in assenza di variazioni a livello genomico, includendo anche fenotipi malattia. Il fenomeno assume particolare interesse alla luce del fatto che i cambiamenti della regolazione epigenetica possono essere mediati e modificati da fattori ambientali, sia esterni, come ad esempio

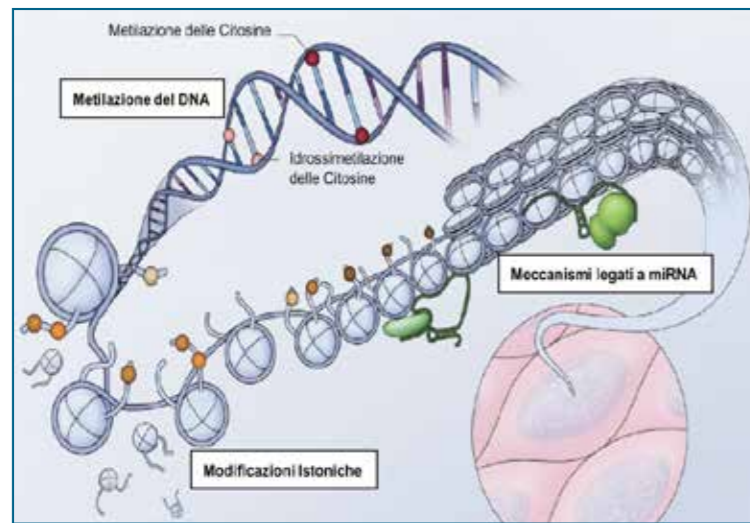


FIGURA 1
I meccanismi epigenetici

esposizione ad inquinanti ambientali, le abitudini dietetiche, lo stile di vita, fattori stagionali o topografici, sia interni al soggetto, come ad esempio stati di infiammazione, patologie in atto, età, genere, etc.

La forma più nota e da più tempo studiata di regolazione epigenetica è la **metilazione del DNA**, costituita dal legame covalente di un radicale metilico (-CH₃) con una citosina (C) del DNA adiacente ad una guanina (G). La metilazione del DNA genomico nella regione del promotore genico è un processo ormai ben noto, la cui funzione precipua è la regolazione dell'espressione del gene a valle. La metilazione dei siti CpG di cui i promotori genici sono normalmente ricchi (isole CpG) determina fisicamente un ingombro sterico tale da impedire l'attacco dei fattori di trascrizione necessari alla trascrizione in RNA della sequenza genica. La metilazione del DNA ha un importante ruolo durante la differenziazione cellulare e nelle varie fasi dello sviluppo embrionale, accendendo e spegnendo i geni secondo un preciso programma spazio-temporale.

La metilazione del DNA è anche il motore primo del fenomeno dell'imprinting genetico, che consiste in un profilo di metilazione differenziale su regioni omologhe di derivazione paterna o materna, che determina l'attivazione o la disattivazione a livello di espressione di intere regioni geniche, comprendenti solitamente più geni adiacenti. Difetti di metilazione a livello di regioni "imprinted" determinano ad esempio le sindromi di Prader-Willi ed Angelman.

Come accennato in precedenza, i profili di metilazione del DNA sono variabili nel tempo in dipendenza dai diversi stimoli interni ed esterni, ed esperienze di vita che l'individuo attraversa sia nell'infanzia che nell'età adulta (Figura 2). Un modello che ben si addice allo studio delle variazioni epigenetiche in relazione a

fattori ambientali è dato dallo studio dei gemelli monozigoti. Questi, pur condividendo la stessa sequenza genomica, che potrebbe far presupporre una manifestazione fenotipica assolutamente identica, sono di solito molto simili alla nascita, mentre assumono differenti caratteristiche fenotipiche con l'avanzare dell'età.



FIGURA 2
Modificatori della metilazione del DNA nel corso della vita

La spiegazione di questo fenomeno risiede anche nel diverso assetto epigenetico che ciascun gemello in una coppia, inteso quindi come individuo, assume in risposta agli stimoli ed esposizioni ambientali che sperimenta, come ad esempio il fatto di essere fumatore/non fumatore, avere maggiore o minore propensione all'attività fisica, o abitudini alimentari diverse. Questo fa sì che anche una predisposizione genetica, come ad esempio al diabete di tipo II, potrà manifestarsi in malattia in uno dei due gemelli ma non manifestarsi mai nell'altro.

L'importanza dei fattori ambientali durante la vita intrauterina nel modellamento dei profili epigenetici è stata dimostrata da un ampio studio, il "Dutch Hunger Winter Families Study", che ha esaminato soggetti esposti *in utero* alla carestia che colpì l'Olanda nell'inverno 1944-45. Tali soggetti hanno poi manifestato in età adulta tendenza all'obesità, alterata omeostasi del glucosio, ed aumentato rischio cardiovascolare, fenotipi che sono stati associati a metilazione differenziale di diversi geni (Tobi EW, *et al.*, Hum Mol Genet, 2009). Questa evidenza ha portato alla formulazione dei concetti di "programmazione fetale" e di "fenotipo risparmiatore/parsimonioso" (thrifty phenotype), ossia una sorta di "preadattamento" dell'organismo alle condizioni che, in base agli stimoli ricevuti, in questo caso una scarsa alimentazione fetale, si attende di dover fronteggiare dopo la nascita. Ad oggi, sono molti gli studi che hanno fornito prove convincenti dell'origine fetale della predisposizione a malattie in età adulta (Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis). *A latere*, e più di recente, sono stati evidenziati effetti transgenerazionali in modelli sperimentali



animali, a seguito dell'osservazione che esposizioni subite dai genitori (dieta carente di gruppi metilici, esposizione a interferenti endocrini, fumo, presenza di traumi particolari, etc.) determinavano modifiche epigenetiche non solo nella prima generazione filiale (generazione F1), ma anche nella generazione successiva (F2). Questo è stato in realtà osservato successivamente non solo in modelli animali, ma anche nell'uomo, a seguito dell'osservazione ad esempio che i figli dei sopravvissuti all'olocausto nazista manifestavano disturbi psicologici e fisici non legati ad esperienza diretta, ma mediati da modifiche epigenetiche ereditate dai genitori (Kellermann NP, *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2013;50(1):33-9; Yehuda R, *et al.*, *Am J Psychiatry.* 2014 Aug;171(8):872-80).

La nozione che le modifiche epigenetiche, metilazione del DNA *in primis*, possono agire da mediatori tra gli effetti delle esposizioni ambientali e l'eventuale sviluppo di patologie ha suscitato forte ed ovvio interesse nel mondo della ricerca medica, aprendo nuove prospettive per la comprensione e la cura della malattia. Le recenti innovazioni tecnologiche in ambito di analisi molecolare del DNA permettono oggi lo studio dei profili di metilazione a livello dell'intero genoma con ottima resa ed a costi relativamente contenuti. Questo consente l'analisi in parallelo di numerosi soggetti, da poche centinaia a qualche migliaio, i cui profili di metilazione sono poi associati ad uno stato di malattia (ad es. tumori, malattie cardiovascolari, diabete, etc.), a fenotipi complessi (ed es. obesità), ma anche a stili di vita (ad es. dieta, abitudine al fumo, attività fisica) e parametri sociali (ad es. stato socio-economico), oltre ovviamente a valutarne le variazioni in seguito a differenti esposizioni ambientali (ad es. ad interferenti endocrini come il fungicida vinclozolina o il bisfenolo A, componente degli oggetti in plastica), o esposizioni lavorative (ad es. particolato fine nelle acciaierie, fattore di rischio per il tumore del polmone, o esposizione ad amianto, fattore di rischio per lo sviluppo del mesotelioma). L'evidenza di profili di metilazione differenziale in soggetti con fenotipi diversi, inclusi anche fenotipi-malattia (es. soggetti con patologia *versus* soggetti sani), consente l'utilizzo dei livelli di metilazione come marcatore per l'identificazione e la discriminazione di tali soggetti a livello molecolare in aggiunta alla diagnosi clinica, o addirittura per una diagnosi precoce della malattia quando i segni clinici non siano ancora manifesti o difficilmente evidenziabili con le metodiche tradizionali. Inoltre, la comprensione di quali geni/regioni genetiche presentino una deregolazione dei normali profili di metilazione può consentire l'identificazione dei fattori eziologici connessi allo sviluppo della patologia stessa.

Gli studi di associazione tra marcatore genetico/epigenetico e fenotipo, che richiedono grandi numeri di soggetti per l'analisi, si sono forzatamente indirizzati verso l'utilizzo di un tessuto facilmente prelevabile senza metodiche invasive, os-

sia il sangue intero derivante da circolazione periferica. Il riscontro che specifici profili di metilazione del DNA da leucociti del sangue periferico possano essere con confidenza associati a fenotipi quali l'esposizione al fumo di sigaretta (Monick MM, *et al.*, *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2012;159(2):141-51), l'invecchiamento (Christensen BC, *et al.*, *PLoS Genet.* 2009;5(8):e1000602), indici di peso corporeo (Richmond RC, *et al.*, *Diabetes.* 2016 May;65(5):1231-44; Dick KJ, *et al.*, *Lancet.* 2014;383(9933):1990-8), malattie (Teschendorff AE, *et al.*, *PLoS One.* 2009;4(12):e8274; Marsit CJ, *et al.*, *J Clin Oncol.* 2011;29(9):1133-9; Guarrera S, *et al.*, *Clin Epigenetics.* 2015 Dec 24;7:133) e molti altri tratti, supporta l'idea di poter utilizzare questo tipo di marcatori per il monitoraggio e la diagnosi precoce della popolazione esposta a particolari rischi ambientali, come lavoratori esposti a particolari inquinanti, o soggetti a rischio di patologie il cui sviluppo di fenotipi intermedi può essere monitorato, in un'ottica di prevenzione e di "early assessment", tramite marcatori biologici, anche epigenetici. Quest'ultimo è ad esempio il caso del potenziale monitoraggio dei soggetti con fenotipi tipici della sindrome metabolica, noto fattore di rischio per l'insorgenza di patologie cardiovascolari. Molti dei parametri associati alla sindrome metabolica sono infatti stati associati a modifiche di specifici profili di metilazione (Kirchner H, *et al.*, *Trends Cell Biol.* 2013 May;23(5):203-9; Portha B, *et al.*, *Biochimie.* 2014 Feb;97:1-15). Poiché, come accennato, la metilazione del DNA è un processo reversibile, che può variare al variare delle condizioni ambientali, il monitoraggio dei parametri epigenetici può potenzialmente servire a valutare l'effetto di interventi dietetici, farmacologici, o di cambiamento dello stile di vita attuati per prevenire l'insorgenza di malattia cardiovascolare. Dal momento che questo tipo di studi può contribuire a dare una spiegazione meccanicistica di come molti fattori di rischio agiscano in maniera specifica direttamente o indirettamente, essi possono consentire di individuare i soggetti a maggior rischio di sviluppo delle patologie correlate.

Il monitoraggio dei profili epigenetici può essere impiegato anche ai fini della medicina occupazionale. Ad esempio, variazioni di metilazione misurate nel DNA da sangue sono state identificate in soggetti esposti per lavoro a particolari fini (Kile ML *et al.*, *Environ Health.* 2013 Jun 11;12(1):4; Fan T, *et al.*, *BMC Public Health.* 2014 Dec 16;14:1279). Queste variazioni fungono non solo da marcatori di avvenuta esposizione, ma possono anche rivestire un ruolo eziologico, come suggerisce l'osservazione che l'esposizione a particolari modifica i profili di metilazione di geni oncosoppressori la cui deregolazione potrebbe mediare la tumorigenesi a livello polmonare (Hou L, *et al.*, *Part Fibre Toxicol.* 2011 Aug 30;8:25). Degno di nota, il fatto che i cambiamenti di metilazione possono anche avvenire "nel breve periodo" dall'avvenuta esposizione ("short term effects"),



fornendo un efficace strumento per monitorare l'avvenuta esposizione (Carmona JJ, *et al.*, Environ Health. 2014 Nov 13;13:94).

A livello di medicina di comunità, l'indagine degli alterati profili di metilazione può fornire indizi sullo stato di salute ed i livelli di esposizione ad inquinanti ambientali, come ad esempio l'arsenico. I livelli di metilazione globale di alcune sequenze ripetitive del DNA sono stati trovati aumentati in seguito ad esposizione ad arsenico, ma gli stessi erano anche modulati dai livelli di assunzione dietetica di folati (Lambrou A, *et al.*, Epidemiology. 2012 Sep;23(5):668-76), fornendo un ulteriore esempio della stretta interconnessione tra fattori ambientali, plasticità dell'assetto epigenetico, e salute.

In una società, come quella odierna, che "invecchia", la priorità per i programmi di politica sanitaria è quella di poter ottenere un invecchiamento "in salute", così come si recepisce anche nelle direttive Europee relative ai programmi di ricerca e sviluppo (Horizon2020). Ci sono numerose evidenze di modifiche epigenetiche, principalmente di metilazione del DNA, correlate non solo con l'età anagrafica del soggetto, ma anche con la sua età biologica, intesa come potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di malattie croniche dell'età adulta. Lo stato di metilazione di poche centinaia di loci ha consentito di costruire un modello, definito "orologio epigenetico", per la predizione dell'invecchiamento di tessuti non tumorali (Horvath S, Genome Biol. 2013;14(10):R115). Grazie alla relativa robustezza dell'associazione tra livelli di metilazione di particolari geni e l'età anagrafica, l'esame dei livelli di metilazione su reperti ematici è stata suggerita come possibile anche in ambito forense (Zbieć-Piekarska R, *et al.*, Forensic Sci Int Genet. 2015 Jan;14:161-7; Huang Y, *et al.*, Forensic Sci Int Genet. 2015 Jul;17:129-36; Freire-Aradas A, *et al.*, Forensic Sci Int Genet. 2016 Sep;24:65-74).

Di recente, grazie all'affermarsi di una visione olistica dell'essere umano inteso come connubio tra organismo, psiche, e l'ambiente con cui egli stesso quotidianamente si rapporta, gli studi epigenetici sono usciti dall'ambito meccanicistico ambiente/modificazione epigenetica/modificazione fenotipica in senso "fisico", per aprire nuove prospettive in ambito psico-emotivo e comportamentale. Un esempio di ciò è stato illustrato da uno studio sperimentale condotto su ratti, che ha mostrato come differenze di cure materne determinavano lo stabilirsi di differenti profili di metilazione nell'ippocampo, a livello del promotore del gene del recettore dei glucocorticoidi. Queste differenze, che si instaurano nei primi giorni di vita e possono essere revertite da cambiamenti nelle cure parentali sempre nella stessa finestra temporale, erano persistenti anche in età adulta, determinando cambiamenti comportamentali di risposta allo stress (Weaver IC, *et al.*, Nat Neurosci. 2004 Aug;7(8):847-54). Nell'uomo, le modificazioni epigenetiche in risposta ad

esperienze traumatiche e stress sono oggi attivamente studiate, fornendo nuovi e preziosi indizi sui processi patofisiologici della malattia psichiatrica dipendente da stress (Klengel T, *et al.*, Neuropharmacology. 2014 May;80:115-3).

Sebbene i marcatori epigenetici basati sui profili di metilazione del DNA siano relativamente facili da misurare anche in ampi studi su popolazione, e molte associazioni tra metilazione e fenotipi siano ad oggi considerate solide e comprovate, l'utilizzo di questi strumenti in ambito medico e di salute pubblica richiede tuttavia accorgimenti e cautele. La metilazione del DNA è infatti altamente specifica nei diversi tessuti: la scelta del tessuto da esaminare ha quindi una notevole influenza sui risultati potenzialmente attesi, ed è quindi un fattore di cui tener sempre conto sia nella fase di pianificazione dell'analisi che in fase di valutazione dei risultati. Gli studi che prevedono di valutare i livelli di metilazione in DNA da sangue intero, devono inoltre tener ben conto che la frazione leucocitaria è composta da svariate sottopopolazioni cellulari, ciascuna con un differente e peculiare profilo di metilazione, per cui è necessario introdurre nelle analisi dei fattori correttivi (Houseman EA, *et al.*, BMC Bioinformatics. 2012 May 8;13:86).

La piattaforma analitica utilizzata per la misurazione dei livelli di metilazione è un altro parametro che può fortemente influire sulla variabilità dei risultati. E' quindi auspicabile, nel prossimo futuro, la validazione di metodi analitici per la misurazione dei profili di metilazione del DNA certificati per l'uso in diagnostica ed in medicina legale e forense.

Nonostante ad oggi la ricerca in ambito epigenetico debba ancora superare alcuni scogli sia metodologici sia interpretativi, nel mondo clinico e della ricerca le attese e le promesse sono molte, ed alto l'interesse della comunità scientifica (Figura 3).



FIGURA 3 L'epigenetica in letteratura



Tra i marcatori epigenetici, la metilazione del DNA attira particolarmente le attenzioni di ricercatori e clinici proprio per la sua caratteristica plasticità, che la rende un buon substrato per interventi farmacologici, dietetici, o comportamentali (stile di vita) in grado di revertire profili dannosi per la salute fisica e psicologica del soggetto.

Lo studio della metilazione del DNA è quindi da considerare un potenziale strumento primario per i programmi di medicina personalizzata. L'interazione tra il genoma, fisso, e l'ambiente in senso lato, mutevole, fa di ogni organismo "un individuo", con caratteristiche peculiari e risposte personali agli stimoli. Ci si attende quindi, nel prossimo futuro, che la conoscenza dei meccanismi con cui organismo, psiche, ed ambiente interagiscono, anche attraverso modificazioni epigenetiche, nel plasmare ciò che siamo, permetterà di personalizzare gli interventi adottando misure preventive che ne massimizzino l'efficacia, migliorando la salute e la qualità di vita del singolo e, nel complesso, dell'intera comunità.

Modello epigenetico, sistema psiconeuroendocrino (PNEI) e stress occupazionale: nuove prospettive in tema di causalità materiale

Davide Santovito

S. C. di Medicina Legale
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Riccardo Falcetta

S.C. Medicina del lavoro
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Il concetto di salute non è legato alla semplice assenza di malattia o infermità, come ben definito dall'OMS, ma si identifica nel perseguimento di una condizione di completo benessere fisico, mentale e sociale. Va da sé che la completezza di tale stato è un arduo obiettivo da raggiungere, sia sotto il piano individuale che sociale, trovando il suo limite proprio nell'attività umana, individuale o sociale che sia.

Se vediamo il concetto da altro punto di vista, che non sia quello individuale, garantito dai diritti inviolabili di rango costituzionale e internazionale, ci rendiamo conto come la comunità dovrebbe porre in essere provvedimenti in grado di tendere verso la realizzazione di quello stato di benessere come inteso dall'OMS.

Nella vita comune il termine "stress" ormai è ampiamente utilizzato per descrivere ogni momento di particolare, per quanto personalmente tenue possa essere, impegno mentale o fisico che determini reazioni adattative ad eventi potenzialmente dannosi. Il dizionario Devoto-Oli (edizione 2010) definisce il lemma "stress", nella sua accezione comune, come un *logorio spesso non avvertito*



dal soggetto, ma ugualmente dannoso. In altri termini è quella condizione che, pur se non percepita, arreca danno mediante un'azione intensa e prolungata. Non a caso il termine "stress" introdotto nella lingua inglese nel 1955 indica la forza o lo sforzo (bibliografia...). Il NIOSH nel 1999¹, relativamente agli stimoli derivanti dall'ambiente di lavoro, afferma che *lo stress dovuto al lavoro può essere definito come un insieme di reazioni fisiche ed emotive dannose che si manifesta quando le richieste poste dal lavoro non sono commisurate alle capacità, risorse o esigenze del lavoratore. Lo stress connesso al lavoro può influire negativamente sulle condizioni di salute e provocare persino infortuni*. La letteratura medica è ricca di pubblicazioni che correlano lo stress alla insorgenza di malattie; l'esito della meta analisi pubblicato su *Neurology* nel 2015² ha documentato che l'esposizione a lavori altamente stressanti si associa ad un aumentato rischio di *stroke*, specialmente nelle donne, sebbene prudentemente si prospetti la necessità di conferme da parte di altri studi. Va da sé che la conclusione può essere letta in modo ambivalente: da un lato sembra esserci un rapporto tra stress lavorativo e rischio di ictus (si badi bene il lavoro fa riferimento al rischio di ictus e non ad un rapporto causale diretto lavoro-ictus), soprattutto nelle donne, mentre dall'altro si è ancora alla ricerca della prova del "9" e quindi ci si chiede: se diminuisse lo stress vi sarebbe una minore incidenza del rischio?

Tale ambivalenza entra con prepotenza nelle valutazioni di pertinenza medico-legale in tema di verifica del rapporto di causalità, là dove deve ritenersi che un'attività umana (lavorativa o meno che sia) implichi un aumento del rischio, ossia della probabilità, che un evento dannoso si verifichi. Occorre sottolineare come il termine "attività" precedentemente utilizzato si riferisca a condotte commissive e omissive (il codice penale stabilisce che non impedire un evento che si ha l'obbligo di impedire, equivale a cagionarlo) ed ai conseguenti profili di responsabilità di rilevanza giuridica.

Il tema è molto complesso e ampiamente dibattuto, sia in dottrina che in giurisprudenza, soprattutto in relazione al fatto che il riconoscimento di una lesione del bene salute per azione dell'uomo, richieda il soddisfacimento di parametri biogiuridici differenti a seconda dell'ambito del diritto di pertinenza, essendo evidentemente diversi gli obiettivi che si devono perseguire. Pertanto non sorprende che dalla certezza o dalla alta probabilità logico-razionale-scientifica richieste in ambito penalistico nella dimostrazione del nesso causale tra l'azione o l'omissione e l'evento si passi ad un criterio probabilistico ("più probabile che non") in ambito civilistico, al nesso diretto ed esclusivo senza intervento di altri elementi nel diritto assicurativo privato della polizza infortuni, al nesso concausale tra evento e malattia o infortunio in ambito di tutela della salute del lavoratore.

In questa diversità di sistemi giuridici la disciplina medico-legale, con la metodologia e la criteriologia che le appartengono, offre garanzia di adeguata valutazione sia del rapporto di causalità che in tema di accertamento e valutazione delle conseguenze in termini di danno alla persona. Non vi è dubbio alcuno che il termine "stress" sia di per sé ultragenerico e tenuto conto degli effetti giuridici che il riconoscimento di un danno alla persona stress-lavorativo correlato, richieda evidentemente una dimostrazione chiara della efficienza causale o concausale del possibile fattore etiopatogenetico.

Ad onor del vero, l'argomento non è proprio recente nella sua fattispecie giuridica.

La Corte dei Conti con sentenza n. 25888 del 10/04/1969 riconosceva il nesso causale tra cardiopatia e ipertensione e stress emotivi durante il servizio con le seguenti motivazioni: ***Deve riconoscersi in connessione con una precedente cardiopatia ed ipertensione, riscontrate ad appena un anno dalla cessazione dal servizio di una guardia nazionale repubblicana, l'ictus apoplettico che lo ha condotto a morte, tenuto altresì conto che, anche se la cardiopatia fosse stata ricollegabile ad una precedente malattia venerea, nondimeno i particolari stress emotivi cui il soggetto durante il servizio era stato sottoposto non potevano non averla aggravata.***

Altrettanto interessante è la pronuncia n. 28322 della Corte dei Conti del 10.07.1968: *La schizofrenia, sebbene legata fondamentalmente ai fattori endogeni costituzionali, può tuttavia essere influenzata da fattori esogeni derivanti da un servizio ininterrotto prestato da carabinieri per molti anni, non raramente caratterizzato da stress psico-fisici che hanno assunto il ruolo di concausa preponderante e necessaria, se non nella genesi, certamente nell'evoluzione dell'infermità.*

Ed ancora, Corte dei Conti Marche, Sez Giurisdiz, n. 70 del 20.04.2010: *Deve essere dichiarato il diritto al pagamento pensionistico privilegiato ordinario del medico per infermità derivante da esiti di intervento chirurgico per dissecazione dell'aorta del primo tipo con risospensione della valvola aortica e sostituzione dell'aorta ascendente con protesi vascolare, qualora sussista il fattore concausale dello "stress psico-fisico lavorativo", di comprovata e perdurante entità nel tempo che ha concorso alla determinazione particolarmente ingravesciente, della patologia cardiaca, anche a fronte della predisposizione del soggetto (ipertensione).*

Ancora più recentemente la Corte di Cassazione civile, sezione lavoro, alla sentenza n. 2886 si è così pronunciata: ***Il danno da stress, o usura psicofisica, si iscrive nella categoria unitaria del danno non patrimoniale causato da inadempimento contrattuale e la sua risarcibilità presuppone la sussistenza di un pregiudizio concreto sofferto dal titolare dell'interesse leso, sul quale grava l'onere della relativa allegazione e prova, anche attraverso presunzioni semplici. Ne consegue che, ai fini del risarcimento del danno derivante dal mancato riconoscimento***



delle soste obbligatorie, nella guida per una durata di almeno 15 minuti tra una corsa e quella successiva e, complessivamente, di almeno un'ora per turno giornaliero - previste del Regolamento n. 3820/85/CEE, nonché dall' art. 14 del Regolamento O.I.L. n. 67 del 1939 e dall'art. 6, primo comma, lett. a) della legge 14 febbraio del 1958, n. 138 -, **il lavoratore è tenuto ad allegare e provare il tipo di danno specificamente sofferto ed il nesso eziologico con l'inadempimento del datore di lavoro.** (Rigetta, App. Napoli, 19/05/2009).

Le sentenze richiamate evidenziano che il concetto di "stress", nell'ambito di ogni specifico procedimento, debba comunque possedere alcune connotazioni: l'essere patito a seguito e per causa del servizio prestato, il tempo dell'esposizione, la sua entità.

Nell'ambito civilistico, il danno da stress deve essere provato da chi lo richiede e soprattutto deve dimostrare il nesso causale (eziologico) con l'inadempimento del datore di lavoro.

In altre parole nell'ambito medico legale, lo stress deve essere allegato, provato, e come danno deve essere in nesso casuale con l'evento che si ritiene possa averlo cagionato.

Nella medicina legale il nesso causale è il nesso che corre tra due fenomeni, che assumono l'uno la qualità di causa e l'altro quella di effetto. La causa è l'antecedente necessario e sufficiente a produrre l'effetto, cioè idonea in senso qualitativo, quantitativo e modale. L'effetto è il fenomeno susseguente che, secondo l'esperienza, è legato in modo invariabile e incondizionato all'antecedente.

Mentre la causalità è l'attitudine potenziale o idonea a causare e si desume in base a un giudizio di probabilità fondato sulla regolarità statistica con giudizio ex ante, la causazione è il rapporto concreto e realmente esistito tra due fenomeni mediante un giudizio ex post.

La concausa invece si realizza quando uno stesso effetto riconosce più cause, che agiscono simultaneamente o in momenti diversi, cioè cause le quali singolarmente non sono idonee a produrlo, ma ne divengono capaci agendo in concorso tra di loro mediante un'azione sinergica o co-azione. Essa è l'antecedente necessario ma da solo non sufficiente a produrre un determinato effetto e per il rapporto di concausalità occorre che gli antecedenti siano stati tutti necessari di modo che, se qualcuno di essi non avesse cooperato con gli altri, l'evento non si sarebbe verificato. Così si possono individuare concause pre-esistenti, ossia che precedono l'azione, quelle simultanee che agiscono in contemporanea al fatto e quelle sopravvenute, che intervengono dopo l'azione. Solo quest'ultime se da sole in grado di giustificare l'evento escludono il nesso causale tra l'azione e l'evento.

Vi sono quindi due tipologie di rapporti eziologici tra azioni od omissione ed evento: il rapporto di causalità, normato dall'art 40 del codice penale, ed il rapporto di concausalità (concorso di cause) normato dell'art. 41 del codice penale. Nella seriazione causale o concausale, la valutazione medico legale deve sempre considerare due percorsi: il primo volto ad accertare il nesso tra l'evento anti-giuridico e la lesione di un bene giuridicamente protetto, il secondo a stabilire il nesso tra questa lesione e il danno (da risarcire) o la sanzione penale da comminare (Figura 1).

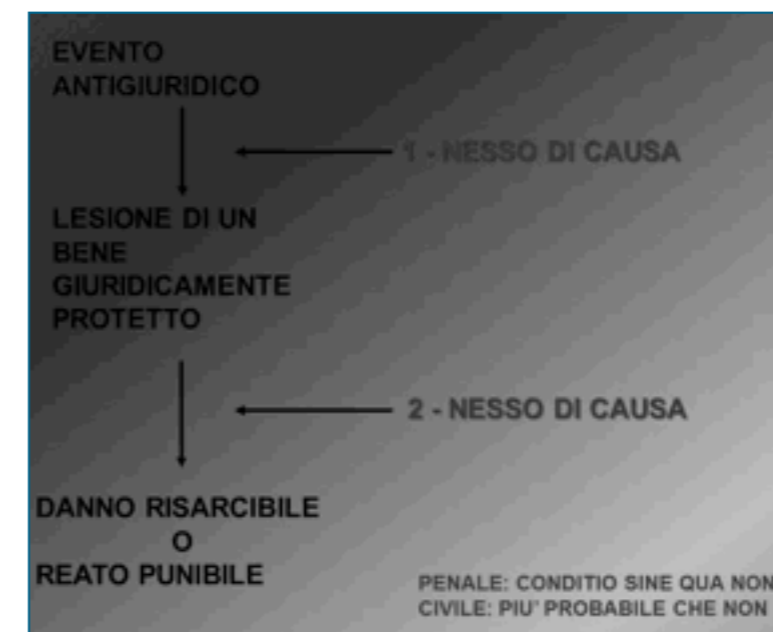


FIGURA 1 La causalità e gli effetti correlati

Per entrambi i procedimenti, sempre sulla base dello scenario giuridico in cui si valuta, si ricorre ad una metodologia che utilizza i criteri medico legali di verifica: criterio topografico, cronologico, di continuità fenomenologica, di esclusione di altre cause, di possibilità scientifica, quello controfattuale.

Tuttavia l'evoluzione scientifica pone alla disciplina medico legale la necessità di una evoluzione della criteriologia che tenga conto della sempre più frequente genesi multifattoriale: il Barni nel 1995³ asseriva che: *...la insufficienza di un metodo medico legale che classicamente fondava l'analisi e la discussione in merito alla dipendenza causale fra due fenomeni sulla mera verifica e sul confuso assemblaggio di ben noti criteri (topografico, cronologico, ecc)...che meritano sempre minor credito col crescere delle conoscenze eziologiche in biologia e in medicina...proponendo approcci scientifici alle cause patologiche, relegano infatti la criteriologia classica al rango dell'empirismo più o meno artificioso...secondo il modello della sussunzione*



sotto leggi scientifiche, un antecedente può essere configurato come condizione necessaria solo a patto che esso rientri nel novero di quegli antecedenti che, sulla base di una successione regolare conforme ad una legge dotata di validità scientifica portano ad eventi del tipo di quello verificatosi in concreto...

Or bene, tale esigenza si avverte ancora più cogente con la evoluzione del modello epigenetico e psiconeuroendocrino e pertanto la classica metodologia medico legale potrebbe apparire al momento insufficiente ad assicurare quella dimostrazione, o esclusione, del nesso di causalità richiesta in ambito biogiuridico. Rinviando agli altri contributi di questa raccolta per la illustrazione del modello epigenetico e correlati, è bene richiamare che una rapida ricerca su alcuni motori di ricerca di pubblicazioni scientifiche (Pubmed) e pronunce giurisprudenziali (DoGi), utilizzando come chiave di ricerca psiconeuroendocrinologia, epigenetica, evidenzi come dal 1950 al 2016 i contributi in tema di epigenetica siano aumentati vertiginosamente: 583 tra il 1950 ed il 1990; 29.084 tra il 2011 ed il 2016 (Figura 2); al contrario la ricerca sul DoGi è priva di risultati (Figura 3).

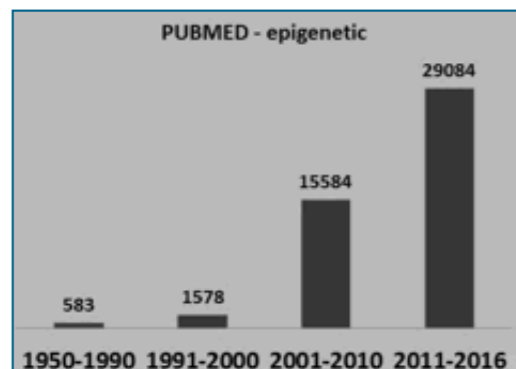


FIGURA 2



FIGURA 3

Affermare o escludere il nesso causale o concausale tra “stress” lavorativo o conseguente ad un’azione od omissione illegittima e danno alla salute potrebbe essere imprudente se si ricorresse in modo meccanicistico ai criteri medico legali in assenza di quel criterio scientifico in più occasioni sostenuto dalla dottrina medico legale: *ex plurimis* il Barni ha affermato: *...si coglie ancora il significato pratico della criteriologia, specie in tema di lesività meccanica nel quadro tipico della traumatologia forense, che implica l’obbligo di verificare coerenze di sede, di modalità lesiva, di compatibilità clinica scandita nel tempo. È questo del resto, il più tipico campo nel quale può raggiungersi la certezza di causa senza grossi problemi... Ma vi sono alcune più complesse indagini come quelle, ad esempio, in tema di tossicologia industriale, di ecotossicologia, di intossicazioni voluttuarie, gli effetti collaterali ed avversi dei farmaci, di nocuenti biologici da energie radianti ed elettromagnetiche, relative pertanto a causalità indaginose o ancora incompletamente indagate in tutta la loro potenzialità lesiva che, per possibile plurifattorialità del danno, talvolta estraneo alla lesività di interesse giudiziario... risultano del tutto ribelli all’empirismo criteriologico ed, anche a fortiori, ad affermazioni di certezza eziologica⁴.*

Ciò richiede la perdita del concetto di linearità causale, come già accade per la psichiatria forense, ed il ricorso a strumenti scientifici, statistici ed epidemiologici, che siano di valido e robusto ausilio nella valutazione del nesso causale in un campo del tutto “nuovo” quale quello epigenetico e psiconeuroendocrino (PNEI), la cui ricerca causale non può esaurirsi in una mera elencazione di criteri.

Il pensiero corre ovviamente alle malattie professionali tutelate dall’Istituto Nazionale per l’Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro (INAIL), ove il nesso di causa incardinato nella tabellazione di legge (Allegati 3 e 4 del D.P.R. n. 1124 del 1965) gode della cosiddetta presunzione legale: una volta che il lavoratore abbia provato l’adibizione alla lavorazione tabellata (o comunque l’esposizione a un rischio ambientale provocato da quella lavorazione) e l’esistenza della malattia anch’essa tabellata e abbia effettuato la denuncia nel termine massimo di indennizzabilità, si presume per legge che quella malattia sia di origine professionale.

Il sistema assicurativo INAIL ha trovato nel tempo sempre più elaborazioni anche grazie all’intervento della Corte Costituzionale, che con la sentenza n. 179 del 1988, ha introdotto il cosiddetto *sistema misto*.

Grazie a tale sentenza, l’assicurato trova tutela anche nelle malattie non tabellate, se prova che quella di cui è portatore, pur non ricorrendo le tre condizioni previste nelle tabelle (malattia indicata nelle due tabelle (una per l’industria e una per l’agricoltura), provocata da lavorazioni indicate nelle stesse tabelle, denunciata entro un determinato periodo dalla cessazione dell’attività rischiosa, fissato nelle



tabelle stesse (“periodo massimo di indennizzabilità”), sia comunque di origine professionale.

Tale prova deve richiedere non solo l'allegazione in sede processuale di documenti fondanti la richiesta, ma anche la certezza del nesso causale tra esposizione e malattia da indennizzare, espressa ragionevolmente in termini di rilevante o ragionevole grado di probabilità scientifica⁵.

D'altronde già nell'istruzione operativa del 16 febbraio 2006 deliberata dall'INAIL così si affermava sul nesso causale: *L'impossibilità di raggiungere una assoluta certezza scientifica in ordine alla sussistenza del suddetto nesso causale non costituisce, peraltro, motivo sufficiente per escludere il riconoscimento della eziologia professionale. A questo fine, infatti, la giurisprudenza consolidata e concorde della Corte di Cassazione ritiene sufficiente la ragionevole certezza della genesi professionale della malattia. Tale ragionevole certezza, che non può certamente consistere in semplici presunzioni desunte da ipotesi tecniche teoricamente possibili, deve ritenersi sussistente in presenza di un elevato grado di probabilità dell'etiopatogenesi professionale, desumibile anche da dati epidemiologici e dalla letteratura scientifica. L'accertamento della sussistenza del nesso eziologico, sia pure in termini di probabilità qualificata, tra il rischio lavorativo e la patologia diagnosticata deve indurre a riconoscere la natura professionale della stessa anche quando abbiano concorso a causarla fattori di rischio extralavorativi. Nel caso di concorrenza di fattori professionali con fattori extraprofessionali trovano, infatti, applicazione i principi di cui agli artt. 40 e 41 c.p., che, in quanto principi generali dell'ordinamento giuridico, sono applicabili anche alla materia dell'assicurazione contro gli infortuni sul lavoro e le malattie professionali...*

In altre parole l'INAIL, recependo l'orientamento della giurisprudenza di legittimità, fa presente che il nesso casuale deve essere riconosciuto in presenza di un elevato grado di probabilità, che definisce “qualificata”, anche là dove esistono fattori concorrenti di natura extraprofessionale, senza che sia richiesta l'assoluta certezza scientifica.

La problematica epigenetica e quella del PNEI richiedono quindi nuovi strumenti nella verifica del nesso di causalità. Afferma Weddington⁶ che è necessario: *liberarci dalla vecchia abitudine di analizzare i fenomeni e gli eventi in termini di semplici catene causali... Se vogliamo capire problemi complessi e cioè controllati da reti di cause e da reti di reti di cause, dobbiamo fin dall'inizio avere un'idea generale del funzionamento dell'intero sistema.*

Un agente esterno può influenzare non solo una sequenza genetica, ma la sua espressione fenotipica, conducendo alla disregolazione e alla insorgenza della patologia. Parimenti una condizione socio-ambientale o potenzialmente “stresso-

MALATTIE PROFESSIONALI

Art 3 TU: della tabella allegata, contratte nell'esercizio ed a causa delle lavorazioni specificate nella tabella stessa ed in quanto tali lavorazioni rientrano fra quelle predette all'art 1...

-Malattie previste in lista: presunzione legale: il lavoratore dimostra la sussistenza della malattia e l'avvenuta esposizione al rischio, l'INAIL deve fornire la prova contraria (esposizione sporadica alla mansione o lavorazione tabellata, esposizione non sufficiente a cagionare la malattia, malattia riconducibile a causa extralavorativa – circol INAIL n. 47 del 24,7,2008)

-Malattia non prevista in lista: non vige presunzione legale, il lavoratore deve provare la causa di lavoro in termini di ragionevole certezza, ravvisata in presenza di un rilevante grado di probabilità (Cass sez lav 17438/2012 e 3227/2011)

-SONO RICONOSCIUTE ANCHE LE CONCAUSE

-DM 10 giugno 2014: 3 liste

- I Malattie la cui origine lavorativa è di elevata probabilità
- II Malattie la cui origine lavorativa è di limitata probabilità
- III Malattie la cui origine lavorativa è possibile

gena” può indurre ad un'alterazione dell'asse psiconeuroendocrino e condurre alla malattia. In questi casi il nesso causale può non essere definito secondo una linearità diretta, soprattutto quando intercorrono “condizioni” pre-esistenti o simultanee o geneticamente correlate, che non dovrebbero essere ostative al riconoscimento causale, magari ricorrendo al criterio di esclusione di altre cause.

Se prendiamo come modello il nesso causale tra stress cronico e tumore, argomento che di per sé pone multipli interrogativi in tema di etiopatogenesi, in ambito sperimentale animale si è di fronte ad una maggior solidità di tale relazione, che è invece ancora debole nell'ambito “umano”. Tuttavia il modello epigenetico inizia a proporre valide teorie etiopatogenetiche: per maggiori dettagli si consiglia la lettura degli atti dei seguenti convegni: *Epigenetics and cancer, 2nd IARC meeting, Lyon, France, 6 and 7 December 2007, Epigenetics and environmental origins of cancer, 11-12 June 2016, IARC Lyon.*

Dinanzi alla evidenza scientifica della congruità delle teorie dell'epigenetica e del sistema psiconeuroendocrino in tema di stress lavoro correlato e patologia, anche la disciplina medico-legale, alla quale è demandata la valutazione della *res biologica sub specie juris*, dovrà necessariamente tenerne conto adeguando la propria metodologia alle informazioni rinvenienti dalla genetica e dalla sua espressività



in relazione agli stimoli esogeni ed endogeni: il che naturalmente induce ad immaginare le possibili ripercussioni anche sul modello sociale in caso di ammissione o negazione del nesso causale.

Il ricorso a studi di epigenetica pone anche altra questione in discussione, ovvero quella relativa all'utilizzo di indagini genetiche in settori slegati dal riconoscimento di una malattia professionale o dall'indagini legate ad esigenze investigative dell'autorità giudiziaria, ma pertinenti il settore assicurativo, pubblico o privato che sia. Infatti, se l'analisi epigenetica non fosse soppesata e attentamente valutata si correrebbe il rischio di privare un soggetto, soprattutto in ambito privatistico, di una adeguata copertura non solo di tipo infortunistico, ma anche nel settore dell'invalidità permanente da malattia o *long term care*. In altri termini, se una persona presenta una "predisposizione" epigenetica ad un quadro patologico, ma questo non si è mai, o ancora, manifestato fenotipicamente, la copertura o il contratto non potrebbero di per se stesse essere negate. Fra le clausole contrattuali delle polizze "Invalidità Permanente Malattia" vi è infatti quella che esclude dall'assicurazione le invalidità permanenti da malattie che siano l'espressione o la conseguenza di situazioni patologiche insorte anteriormente alla stipula del contratto: clausola che deve leggersi unitamente a quella che non rende operante l'assicurazione per le conseguenze di malformazioni, difetti fisici e malattie manifestatesi prima della stipula del contratto, già note all'epoca all'assicurato e dallo stesso tacite. Ne consegue che la "predisposizione" epigenetica priva di ogni ripercussione patologica non debba escludere la validità del contratto. Inoltre vincolare la stipula del contratto o la sua validità sulla base di un'analisi epigenetica comporterebbe una selezione degli assicurati a rischio "quasi 0" a favore dell'impresa assicuratrice e l'esclusione della copertura per chi ha già in essere il contratto. A conforto del carattere vessatorio di eventuali esclusioni di polizza fatte su base genetica o epigenetica, si ricorda che la Suprema Corte di Cassazione ha affermato che: *quando la delimitazione del rischio è di tale ampiezza da finire per escludere in toto il rischio assicurato, essa non può ritenersi valida, in quanto incide negativamente sulla causa stessa del contratto di assicurazione* (Cass. civ., sez. III, 7 aprile 2010, n. 8235, in Giust. civ. 2011, 1).

L'argomento si presta ad una ulteriore riflessione sul rischio di discriminazione, problematica già sollevata dal Comitato Nazionale di Bioetica (20 ottobre 2008), che ben distingue il valore tra test genetici diagnostici, predittivi o di suscettibilità, sottolineando la necessità di evitare un'antiselezione da parte della compagnia: riflessione che trova conforto da alcune norme nazionali ed europee che già prevedono tutele per i soggetti portatori di disabilità. La Comunità Europea con la Direttiva 92/49/CEE del Consiglio, del 18 giugno 1992, evidenziava come: *la natura particolare dell'assicurazione malattia, che sostituisce parzialmente*

o totalmente la copertura sanitaria offerta dal regime di previdenza sociale, si distingue dagli altri rami dell'assicurazione "danni" e dell'assicurazione sulla vita in quanto è necessario garantire ai contraenti l'effettivo accesso ad un'assicurazione malattia privata o sottoscritta su base volontaria, indipendentemente dalla loro età e dal loro stato di salute: espressione sufficientemente indicativa dell'orientamento della Comunità Europea, sebbene poi la successiva Direttiva 2009/138/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 25 novembre 2009, recepita nel codice della Assicurazioni Private (ex D.Lgs. 7 settembre 2005, n. 209 modificato poi dal decreto legislativo 12 maggio 2015, n. 74), non l'abbia richiamata. È necessario ricordare che la "Convenzione sui Diritti delle Persone con Disabilità" dell'Unicef del 13 dicembre 2006 all'art 25 comma e) stabilisce: *Proibire nel settore delle assicurazioni le discriminazioni contro le persone con disabilità le quali devono poter ottenere, a condizioni eque e ragionevoli, un'assicurazione per malattia e, nei Paesi nei quali questa sia autorizzata dalla legge nazionale, un'assicurazione sulla vita.* Il Legislatore Italiano ha recepito tale Convenzione (legge 18 del 3 marzo 2009), ratificandola e dandone esecuzione. Una eventuale "selezione epigenetica" nella tutela da malattia nell'ambito assicurativo privato non può omettere tali riflessioni, là dove al momento della stipula non vi sia uno stato di malattia o patologico noto od in fase attiva. L'argomento richiede un approccio che tenga conto della sua rilevante connotazione etica e deontologica, in piena armonia con le disposizioni vigenti o gli orientamenti delle istituzioni preposte alla tutela della persona:

- Autorizzazione n. 8/2014 - Autorizzazione generale al trattamento dei dati genetici – 11 dicembre 2014. Pubb. GU n. 301 del 30 dicembre 2014 (Garante per la Protezione dei Dati Personali)
- CARTA DEI DIRITTI FONDAMENTALI DELL'UNIONE EUROPEA, Articolo 21 Non discriminazione 1. È vietata qualsiasi forma di discriminazione fondata, in particolare, sul sesso, la razza, il colore della pelle o l'origine etnica o sociale, le caratteristiche genetiche...
- GESTIONE DEGLI "INCIDENTAL FINDINGS" NELLE INDAGINI GENOMICHE CON LE NUOVE PIATTAFORME TECNOLOGICHE – CNB 17 marzo 2016: la medicina post-genomica sta superando il tradizionale approccio "riduzionistico" per muovere verso una visione olistica, quella della "medicina dei sistemi", che, in maniera interdisciplinare, guarda al corpo umano come ad un insieme integrato, il quale incorpora le complesse interazioni genomiche, ambientali e comportamentali...informazione e consenso (non usa il termine epigenetica)



- TEST GENETICI E ASSICURAZIONI – CNB 20 ottobre 2008
- CONVENZIONE DI OVIEDO – 4 APRILE 1997: Articolo 11- Non discriminazione: Ogni forma di discriminazione nei confronti di una persona in ragione del suo patrimonio genetico è vietata
- Codice di Deontologia Medica: Art. 45 Interventi sul genoma umano; Art 46 Indagini predittive – no a fini assicurativi; Consenso e trattamento dati personali

Crescente quindi è l'attenzione che la disciplina medico legale deve rivolgere al modello epigenetico o al sistema neuropsicoendocrino nella comprensione di eventi giuridicamente rilevanti; e tanto al fine di individuare, ove necessari, strumenti di verifica o di valutazione adeguati e congrui con le evidenze scientifiche disponibili nell'accertamento del nesso di causa e del *quantum* di danno alla persona, assicurando quindi al cittadino la piena affermazione del diritto alla tutela alla salute, qualunque sia l'ambito di pertinenza.

1 <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-132/>.

2 HUANG Y, XU S, HUA J, ZHU D, LIU C, HU Y, LIU T, XU D. Association between job strain and risk of incident stroke: A meta-analysis. *Neurology*. 2015 Nov 10;85(19):1648-54.

3 BARNI M. Il rapporto di causalità materiale in medicina legale. Giuffrè Ed., Milano, 1995.

4 BARNI M. Consulenza medico-legale e responsabilità medico, Giuffrè Ed., Milano, 2002.

5 BARNI M. Malattie professionali e nesso causale: almeno cinque condizioni valutative. *Rivista Italiana di Medicina Legale* 2008; 1: 348.

6 BOTTACCIOLI F. Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia, Edra Ed, 2014.

7 CHIDA Y ET AL. Do stress-related psychosocial factors contribute to cancer incidence and survival? *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5(8): 466.

